

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005年3月31日 (31.03.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/028426 A1

(51) 国際特許分類: C07C 259/10, 229/58, 251/48, 311/04, 317/18, 323/12, C07D 207/08, 207/26, 211/46, 213/30, 233/34, 233/64, 295/08, C07F 7/18, A61K 31/166, 45/00, A61P 1/00, 1/16, 1/18, 3/10, 9/00, 9/04, 9/08, 9/10, 11/00, 11/06, 13/08, 15/00, 17/06, 19/02, 19/04, 25/28, 29/00, 31/04, 31/12, 31/18, 35/00, 37/00, 37/06, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/013501

(22) 国際出願日: 2004年9月16日 (16.09.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-329181 2003年9月19日 (19.09.2003) JP  
特願2003-424668 2003年12月22日 (22.12.2003) JP  
特願2004-234332 2004年8月11日 (11.08.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 一色 義明 (IS-SHIKI, Yoshiaki) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 河内 靖典 (KOHCHI, Yasunori) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 服部 一夫 (HATTORI, Kazuo) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 新聞 信夫 (SHIMMA, Nobuo) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内

Kanagawa (JP). 三輪 昌敬 (MIWA, Masanori) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 稲垣 直人 (INAGAKI, Naohito) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 飯倉 仁 (IIKURA, Hitoshi) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 松原 靖昭 (MAT-SUBARA, Yasuaki) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 清水 初志, 外 (SHIMIZU, Hatsushi et al.); 〒3000847 茨城県土浦市卸町1-1-1 関鉄つくばビル 6階 Ibaraki (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

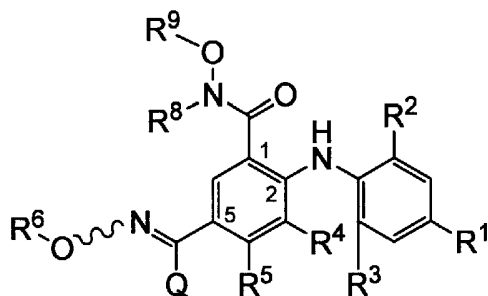
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書  
— 補正書

[続葉有]

(54) Title: NOVEL 4-PHENYLAMINO-BENZALDOXIME DERIVATIVE AND USE THEREOF AS MEK INHIBITOR

(54) 発明の名称: 新規4-フェニルアミノ-ベンズアルドオキシム誘導体並びにそのMEK阻害剤としての使用



(1)

(57) Abstract: A compound of the present invention and pharmaceutically acceptable salts thereof are represented by the following general formula (1). (1) (In the formula (1), the definitions of R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, Q, R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> are the same as those defined in the description.)

(57) 要約: 本発明に係る化合物、その医薬的に許容し得る塩は、下記一般式(1)で表され

る。〔式(1)中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Q、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>は、明細書中のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Q、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>と同意義を示す。〕



WO 2005/028426 A1



---

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

新規4-フェニルアミノ-ベンズアルドオキシム誘導体並びにそのMEK阻害剤としての使用

## 技術分野

[0001] 本発明は、新規な4-フェニルアミノ-ベンズアルドオキシム誘導体、その医薬的に許容し得る塩、前記化合物の合成中間体、該中間体を用いる前記化合物の製造方法、前記化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物に関する。

本発明の化合物はMEK阻害剤である。前記化合物は、増殖性疾患、例えば癌、乾癬、再狭窄、自己免疫疾患およびアテローム性動脈硬化症などの治療に、また、心不全続発症、異種移植片拒絶症、変形性関節症、慢性関節リウマチ、喘息、嚢胞性繊維症、肝腫、心臓肥大、アルツハイマー症、糖尿病、敗血症性ショック、HIV感染症などの治療に有用である。

## 背景技術

[0002] Cell survival は種々の細胞外シグナル、例えば成長因子、サイトカイン、そして細胞外マトリックス(ECM)により、細胞表面の受容体を通して規制(regulate)される。

2つの主要なシグナル伝達経路が、この細胞表面から細胞核内へのシグナルの伝達プロセスを制御する。一つはRasシグナル伝達経路であり、一つはPI3K(Phosphatidylinositol 3 kinase)経路である。PI3K経路は細胞表面受容体によって、あるいは、間接的にRasにより活性化される。本発明はこのうちRasシグナル伝達経路に焦点をあてている。

[0003] 3つのキナーゼすなわちRaf、MEK(=MAPK or ERK kinase)、ERK(=extracellular stimulus regulated kinase)により構成される、MAPK(= mitogen-activated protein kinase)カスケードは、Rasシグナル伝達経路の鍵となるモジュールであり、Rasの活性化により開始され、細胞外シグナルの呼応して、細胞の増殖(proliferation)、分化(differentiation)、および形質転換(transformation)の調整に重要な役割をはたす。(非特許文献1-7)

[0004] Rasの活性化は、GTP exchange factors (GEFs)とGTPase activating proteins

(GAPs)間の相互作用(interplay)により制御されている(非特許文献8)。GEFsはRas-GTP複合体形成をおこなうことによりRasの活性化を、GAPsはRas-GDP複合体形成を行なうことによりRasの非活性化をもたらす。Rasの活性化は増殖因子などの細胞外シグナルが細胞表面の受容体に作用することにより、あるいはRas自身の突然変異(mutation)によりもたらされる。多くのヒトがん細胞においてRasのmutationが観察されており、RasのmutationはRasが常に活性化である状態(GTP複合体)を維持し、ヒトがん細胞増殖において重要な役割を果たしていることが知られている。

[0005] 活性化されたRasはセリン・トレオニンプロテインキナーゼであるRaf-1と相互作用しRaf-1を活性化する(非特許文献9、10)。

活性化されたRaf-1は引き続き、MEK1およびMEK2をリン酸化し活性化する。そのリン酸化はMEK上の2つのセリン残基上(Ser218, Ser222)で起こる(非特許文献11〜15)。

[0006] MEKは二重特異性(dual specificity)キナーゼであり、活性化されたMEKはERK1およびERK2をチロシン(185)およびトレオニン(183)残基上にてリン酸化する(非特許文献16、17)。

MEKによるERKのリン酸化はERKの活性化のみならず、ERKの細胞核内への転座(translocation to the nucleus)をもたらす。

活性化されたERK(MAPK)は結果的に細胞質内や細胞核内のさまざまな基質たとえばtranscription factorsなどを活性化し、細胞外シグナルに呼応した細胞変化(増殖、分化、転換)をもたらす。

[0007] MEKの基質特異性は高く、ERK1およびERK2以外にはMEKがリン酸化する基質は見つかっていない(非特許文献18)。

このような、MEKが併せ持つ、高い基質特異性(ERK1、2のみが基質)および二重特異性(dual specificity)(チロシンとトレオニンをリン酸化)という他のキナーゼにはあまり見られないユニークな性質は、MEKがMAPKパスウェイにシグナルを統合していく上で中心的な役割を果たしていることを示している。

[0008] MEK/MAPK経路(pathway)の構成性活性化(constitutive activation)が比較的多くのがん細胞の腫瘍性表現系(neoplastic phenotype)に関連していることが示されて

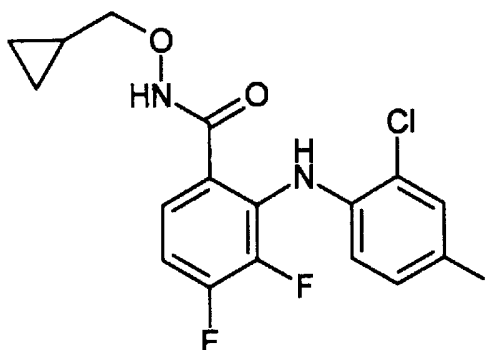
いる(非特許文献19～21)。

また、構成的なMEKの活性化が、結果的に細胞の変質(転換)(癌化)をもたらすことが知られている(非特許文献22、23)。

[0009] さらに、MEK阻害剤(PD98059など)を用いた研究によって、MEKを阻害することにより、細胞増殖に欠陥(impaired proliferation)が起きるのみならず、細胞の分化(differentiation)、アポトーシス(apoptosis)、そして血管新生(angiogenesis)を含むさまざまな細胞の現象に対してインパクト(支障)を与えることが明らかになっている(非特許文献24～31)。

[0010] 以上のことからMAPKカスケードの主要なメディエーターの一つであるMEKが、細胞増殖の異常性からもたらされる疾患の治療分野において潜在的に治療剤の標的となると考えられる。

[0011] これまで、MEK阻害のための化合物が数多く報告されている(特許文献1～31)。しかし、これらの化合物には、溶解性、あるいは代謝安定性に問題がある化合物があった。また、PK差に問題のある化合物もあった。たとえば下記化合物CI-1040(特許文献6、実施例95)は、MEK阻害剤として報告されているが、2002年American Society of Clinical Oncology Annual Meetingにおける前記化合物の第一相臨床試験の結果報告(非特許文献32)では、該化合物は、体内において速やかに加水分解を受け不活性化されること、脂溶性が高く水に対する溶解性が低いこと、薬物動態パラメータの患者間差が大きいこと等の問題が指摘された。



特許文献1:US6251943

特許文献2:US6310060

特許文献3:US6506798

特許文献4:国際公開公報WO98/37881  
特許文献5:国際公開公報WO99/01421  
特許文献6:国際公開公報WO99/01426  
特許文献7:国際公開公報WO00/35435  
特許文献8:国際公開公報WO00/35436  
特許文献9:国際公開公報WO00/37141  
特許文献10:国際公開公報WO00/40235  
特許文献11:国際公開公報WO00/40237  
特許文献12:国際公開公報WO00/41505  
特許文献13:国際公開公報WO00/41994  
特許文献14:国際公開公報WO00/42002  
特許文献15:国際公開公報WO00/42003  
特許文献16:国際公開公報WO00/42022  
特許文献17:国際公開公報WO00/42029  
特許文献18:国際公開公報WO00/64856  
特許文献19:国際公開公報WO01/05390  
特許文献20:国際公開公報WO01/05391  
特許文献21:国際公開公報WO01/05392  
特許文献22:国際公開公報WO01/05393  
特許文献23:国際公開公報WO01/68619  
特許文献24:国際公開公報WO02/06213  
特許文献25:国際公開公報WO02/18319  
特許文献26:国際公開公報WO03/062189  
特許文献27:国際公開公報WO03/062191  
特許文献28:国際公開公報WO03/077855  
特許文献29:国際公開公報WO03/077914  
特許文献30:国際公開公報WO04/056789  
特許文献31:特開2001-55376号公報

- 非特許文献1: Person, G., F. Robinson, T. Beers Gibson, B. Xu, M. Karandikar, K. Berman, and M. H. Cobb. *Endocrine Rev.*, 22, 153–183 (2001)
- 非特許文献2: Bryan A. Ballif and John Blenis, *Cell Growth & Differentiation*, 12, 397–408 (2001)
- 非特許文献3: Cobb MH, *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 71 479–500 (1999)
- 非特許文献4: Lewis TS, Shapiro PS and Ahn NG. *Adv. Cancer Res.*, 74 49–139 (1998)
- 非特許文献5: Kolch W, *Biochem. J.*, 351, 289–305 (2000)
- 非特許文献6: Judith S Sebolt–Leopold, *Oncogene*, 19, 6594–6599 (2000)
- 非特許文献7: Roman Herrera and Judith S. Sebolt–Leopold, *Trends in Molecular Medicine*, 8, S27–S31 (2002)
- 非特許文献8: Giorgio Scita, Pierluigi Tenca, Emanuela Frittoli Arianna Tocchetti, Metello Innocenti, Giuseppina Giardina and Pier Paolo Di Fiore, *EMBO Journal*. 19, 2393–2398 (2000)
- 非特許文献9: Daum G, Eisenmann–Tappe I, Fries HW, Troppmair J and Rapp UR, *Trends Biochem. Sci.*, 19, 474–480 (1994),
- 非特許文献10: Stokoe D, Macdonald SG, Cadwallader K, Symons M and Hancock JF, *Science*, 264, 1463–1467 (1994)
- 非特許文献11: Dent P, Haser W, Haystead TA, Vincent LA, Roberts TM and Sturgill TW, *Science*, 257, 1404–1407 (1992)
- 非特許文献12: Crews CM, Alessandrini A and Erikson RL, *Science*, 258, 478–480 (1992)
- 非特許文献13: Her JH, Lakhani S, Zu K, Vila J, Dent P, Sturgill TW and Weber MJ, *Biochem. J.*, 296, 25–31 (1993)
- 非特許文献14: Alessi, D. R., Y. Saito, D. G. Campgell, P. Cohen, G. Sithanandam, U. Rapp, A. Ashworth, C. J. Marshall, and S. Cowley. *Trends Biochem. Sci.* 21 373–372 (1994)
- 非特許文献15: Zheng, C. F. , and K. L. Guan. *J. Biol. Chem.* 268, 23933–23939

(1993)

非特許文献16:Anderson NG, Maller JL, Tonks NK and Sturgill TW, *Nature*, 343, 651-653 (1990).

非特許文献17:Seger R and Krebs EG, *FASEG J*, 9 716-735 (1995)

非特許文献18:Seger R, Ahn NG, Posada J, Munar ES, Jensen AM, Cooper JA, Cobb MH and Krebs EG, *J. Biol. Chem.*, 267, 14373-14381 (1992)

非特許文献19:Hoshino R, Chatani Y, Yamori T, Tsuruo T, Oka H, Yoshida O, Sshimada Y, Ari-I S, Wada H, Fujimoot J, Kohno M, *oncogene*, 18, 813 (1999)

非特許文献20:Kim SC, Hahn JS, Min YH, Yoo NC, Ko YW, Lee WJ, *Blood*, 93, 3893 (1999)

非特許文献21:Morgan MA, Dolp O, Reuter CW, *Blood*, 97, 1823 (2001)

非特許文献22:Cowley S, Paterson H, Kemp P and Marshall CJ, *Cell*, 77, 841-852 (1994)

非特許文献23:Mansour SJ, Matten WT, Hermann AS, Candia JM, Rong S, Fukasawa K, Vande Woude GF and Ahn NG, *Science*, 265, 966-970 (1994)

非特許文献24:Dudley DT, Pang L, Decker SJ, Bridges AJ and Saltiel AR, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 7686-7689 (1995)

非特許文献25:Alessi DR, Cuenda A, Cohen P, Dudley DT and Saltiel AR, *J. Biol. Chem.*, 270, 27489-27494 (1995)

非特許文献26:Pages G, Lenorman D, L'Allemain G, Chambard JC, Meloche S and Puysegur J, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 90, 8319-8323 (1993)

非特許文献27:Pang L, Sawada T, Decker SJ and Saltiel AR., *J. Biol. Chem.*, 270, 13585-13588 (1995)

非特許文献28:Finalay D, Healy V, Furlong F, O'Connell FC, Keon NK and Martin F, *Cell Death Differ.* 7, 303-313 (2000)

非特許文献29:Holmstrom TH, Tran SE, Johnson VL, Ahn NG, Chow SC and Eriksson JE, *Mol. Cell. Biol.*, 19, 5991-6002 (1999)

非特許文献30:Elliceiri BP, Klemke R, Stromblad S and Cherexh DA, *J. Cell Biol.*,

141, 1255-1263 (1998)

非特許文献31: Milanini J, Vinals F, Pouyssegur J and Pages G, J. Biol. Chem., 273, 18165-18172 (1998)

非特許文献32: 2002年 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (2002年5月18日～21日、アブストラクトNo.320, 321)

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

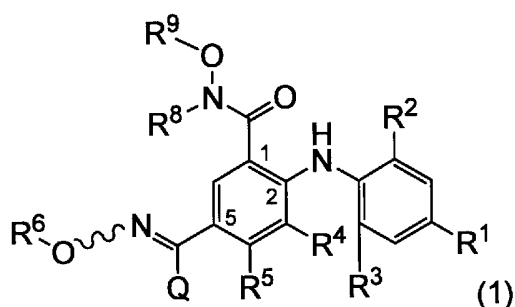
[0012] 本件発明者らは、優れたMEK阻害効果を有する化合物の開発を鋭意行なった結果、特異な構造を有する2-フェニルアミノベンズアルドオキシム誘導体が、優れたMEK阻害作用を有し、体内における安定性および水に対する溶解性に優れ、増殖性疾患に対する安全性に優れた予防剤または治療剤(特に治療剤)として有用であることを見だし、本件発明を完成するに至った。

[0013] すなわち肝ミクロソームに対する安定性において本発明の化合物は、優れた安定性を示す。また、水に対する溶解性も、本発明の化合物は優れた水溶性を誇る。

[0014] また、本発明の化合物はC<sub>max</sub>、AUC値、半減期において、従来化合物よりも高い値を示すことが期待できる。本発明の化合物は、CI-1040あるいはその類似の物理化学的性質をもつMEK阻害剤に比べ、体内での吸収に優れ、患者間PKパラメータの差が小さいことが期待でき、さらに、活性体が血中で高い濃度を長時間保つことから、ターゲット分子(=MEK)に対して、従来化合物に比べ十分な量の活性体が曝露し、そのことによる薬効の増大、および投与頻度低減による患者負担の軽減も期待できる。また、本発明の化合物には血管新生阻害作用も期待でき、臨床上、効果の高い治療剤となることが期待できる。

### 課題を解決するための手段

[0015] [1] 下記一般式(1)



〔前記式(1)中、波線



は、 $R^6O$ と $N$ との結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

$R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよいアルキル基、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよいアルキニル基を示し；

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよいアルキル基を示し；

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し；

$R^6$ 、 $R^9$ は、それぞれ独立に、水素原子、

下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有してもよい以下の基；シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し；

$Q$ は $-NR^aR^b$ 、または $R^7$ で表される基を示し；

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し;

$R^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示す;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。)で表される化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[2]  $R^1$ が、ヨウ素原子、臭素原子、ビニル基またはエチニル基である[1]に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[3]  $R^2$ が、水素原子、塩素原子、フッ素原子、メチル基、またはヒドロキシメチル基である[1]または[2]に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[4]  $R^2$ が、塩素原子またはフッ素原子である[1]〜[3]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[5]  $R^3$ が、水素原子、塩素原子、またはフッ素原子である[1]〜[4]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[6]  $R^3$ が、水素原子である[1]〜[5]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[7]  $R^4$ が、水素原子、またはフッ素原子である[1]〜[6]のいずれかに記載の化合

物またはその医薬的に許容し得る塩。

[8]  $R^5$ が、フッ素原子である[1]～[7]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[9]  $R^6$ 、 $R^9$ が、それぞれ独立に、水素原子、

下記C群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記D群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基;

C群: $-O-R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ;

D群: $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、オキソ基、C1-C4アルキル基;

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ ;

である[1]～[8]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[10]  $R^6$ が、水素原子、メチル基、イソプロピル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル基、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル基、2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ヒドロキシイミノ)エチル基、2-(メキシイミノ)エチル基、2-メチルカルバモイル-エチル基、2-プロペニル基、2-プロピニル基、ベンジル基、ピリジン-4-イルメチル基、オキサゾール-2-イルメチル基、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピ

ル基、1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル-メチル基、4-ヒドロキシルブチル基、3-メトキシ-3-メチルブチル基、2-メトキシエチル基、2-メチルスルファニルエチル基、2-メタンスルホニルエチル基、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-(ピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ピロリジン-1-イル)エチル基、2-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-((R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)エチル基、メチルカルバモイル-メチル基、2-ジメチルカルバモイル-エチル基、3-メチルカルバモイル-プロピル基、(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)メチル基、2-アセチルアミノエチル基、2-アセチルメチルアミノエチル基、2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)エチル基、1H-イミダゾール-2-イルメチル基、3H-イミダゾール-4-イルメチル基、または2-メタンスルホニルアミノ-エチル基である[1]-[9]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[11] R<sup>6</sup>が、水素原子、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-プロピル基、1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル-メチル基、4-ヒドロキシルブチル基、3-メトキシ-3-メチルブチル基、2-メトキシエチル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、または2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル基、2-メチルスルファニルエチル基、2-メタンスルホニルエチル基である[1]-[10]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[12] R<sup>6</sup>が、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-(ピペリジン-1-イル)エチル基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル基、2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ピロリジン-1-イル)エチル基、2-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-((R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-(ヒドロキシイミノ)エチル基、2-(メトキシイミノ)エチル基、メチルカルバモイル-メチル基、2-メチルカルバモイル-エチル基、2-ジメチルカルバモイル-エチル基、3-メチルカルバモイル-プロピル基、(2-ヒドロキシ

エチルカルバモイル)メチル基、2-アセチルアミノエチル基、2-アセチルメチルアミノエチル基、2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)エチル基、1H-イミダゾール-2-イルメチル基、3H-イミダゾール-4-イルメチル基、ピリジン-4-イルメチル基、オキサゾール-2-イルメチル基、または2-メタンスルホニルアミノエチル基である[1]〜[10]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[13] R<sup>6</sup>が、メチル基、イソプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、2-プロペニル基、2-プロピニル基、またはベンジル基である[1]〜[10]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[14] R<sup>6</sup>が、水素原子、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル、2-ジメチルアミノエチル基、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-アセチルアミノエチル基、2-アセチルメチルアミノエチル基、2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)エチル基、1H-イミダゾール-2-イルメチル基、ピリジン-4-イルメチル基、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル基、2-メチルスルファニルエチル基、2-メタンスルホニルエチル基、メチルカルバモイルメチル基、2-メチルカルバモイルエチル基、2-ジメチルカルバモイルエチル基、3-メチルカルバモイルプロピル基、(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)メチル基、または2-メタンスルホニルアミノエチル基である[1]〜[13]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[15] Qが、水素原子、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、

下記C群から選択される1〜3個の置換基を有してもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記D群から選択される1〜3個の置換基を有してもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基である、[1]〜[14]のいずれかに記載の化合物;

C群:-O-R<sup>a</sup>、-[O-(アルキレン基)]<sub>n</sub>-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-C=N-OR<sup>a</sup>;

D群： $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-\text{[O-(アルキレン基)]}_n-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b-\text{(アルキレン基)-OR}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、アルキル基；

ただし、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ は、同一または異なって、水素原子、アルキル基、アリアル基またはヘテロアリアル基を示し、 $n=1\sim 4$ である。

[16] Qが、水素原子、メチル基、イソプロピル基、2-ヒドロキシエチル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、アミノ基、またはメチルアミノ基である[1]～[15]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[17] Qが $-\text{NR}^a\text{R}^b$ である[1]～[15]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[18] Qがアルキル基である[1]～[15]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[19] Qが水素原子である[1]～[15]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[20]  $\text{R}^8$ が、水素原子またはメチル基である[1]～[19]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[21]  $\text{R}^8$ が、水素原子である[1]～[20]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[22]  $\text{R}^9$ が、水素原子、メチル基、イソプロピル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル基、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル基、2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ヒドロキシイミノ)エチル基、2-(オキシイミノ)エチル基、2-プロペニル基、2-プロピニル基、ベンジル基、ピリジルメチル基、またはオキサゾール-2-イルメチル基である[1]～[21]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[23]  $R^9$ が、少なくとも一つのヒドロキシ基を有するアルキル基である[1]～[21]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

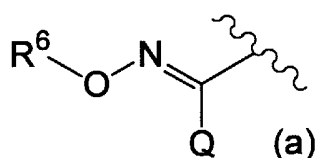
[24]  $R^9$ が、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、または2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基である[1]～[22]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[25]  $R^9$ が、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル基、2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ヒドロキシイミノ)エチル基、2-(メキシイミノ)エチル基、ピリジルメチル基、またはオキサゾール-2-イルメチル基である[1]～[22]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[26]  $R^9$ が、メチル基、イソプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、2-プロペニル基、2-プロピニル基、またはベンジル基である[1]～[21]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

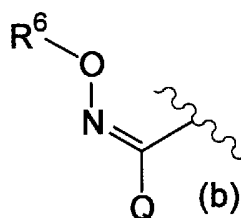
[27] 前記 $R^2$ がフッ素原子、前記 $R^3$ が水素原子、前記 $R^4$ がフッ素原子、前記 $R^5$ がフッ素原子である、[1]に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[28] 前記一般式(1)中、置換基 $R^6-O-N=C(Q)-$ が下記式(a)



(式中、 $R^6$ 、 $Q$ は、式(1)中の $R^6$ 、 $Q$ と同意義である。)で表されるE型オキシムである、[1]～[27]いずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[29] 前記一般式(1)中、置換基 $R^6-O-N=C(Q)-$ が下記式(b)



(式中、R<sup>6</sup>、Qは、式(1)中のR<sup>6</sup>、Qと同意義である。)で表されるZ型オキシムである、  
[1]〜[27]いずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[30] 前記一般式(1)記載の化合物が、下記の群から選択されるいずれか1つである[1]に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩；

(1) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(2) : (E)-2-(4-エチル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(3) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ビニル-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(4) : (E)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-2-(4-ヨード-フェニルアミノ)-ベンズアミド、

(5) : (E)-2-(2-クロロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(6) : (E)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-2-(4-ヨード-2-メチル-フェニルアミノ)-ベンズアミド、

(7) : (E)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-2-(2-ヒドロキシメチル-4-ヨード-フェニルアミノ)-ベンズアミド、

(8) : (E)-2-(2-クロロ-6-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(9) : (E)-2-(2, 6-ジフルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(10) : (E)-4-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(11) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-ヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(12) : (E)-5-[ (2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(13) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[ (2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(14) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[ (2-ヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(15) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[ (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(16) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[ (2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(17) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[ (2-ヒドロキシ-エトキシ)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、

(18) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[ (2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、

(19) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[ (2-モルホリン-4-イル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(20) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[ 2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、

(21) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[ 2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、

ル}-ベンズアミド、

(22) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシイミノ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(23) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メトキシイミノ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(24) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(ヒドロキシイミノ-メチル)-ベンズアミド、

(25) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(メトキシイミノ-メチル)-ベンズアミド、

(26) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(イソプロポキシイミノ-メチル)-ベンズアミド、

(27) : (E)-5-(シクロプロピルメトキシイミノ-メチル)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(28) : (E)-5-(シクロペンチルメトキシイミノ-メチル)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(29) : (E)-5-(アリルオキシイミノ-メチル)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(30) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(2-プロピニルオキシイミノ-メチル)-ベンズアミド、

(31) : (E)-5-(ベンジルオキシイミノ-メチル)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(32) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(ピリジン-4-イルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(33) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(オキサゾール-2-イルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(34) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-エチル]-ベンズアミド、

(35) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-2-メチル-プロピル]-ベンズアミド、

(36) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-3-ブテニル]-ベンズアミド、

(37) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-2-フェニルエチル]-ベンズアミド、

(38) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[3-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-プロピル]-ベンズアミド、

(39) : (E)-5-[3, 4-ジヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-ブチル]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(40) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-3-モルホリン-4-イル-プロピル]-ベンズアミド、

(41) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[N-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-カルバミドイル]-ベンズアミド、

(42) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[N-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-N'-メチル-カルバミドイル]-ベンズアミド、

(43) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-メチル-ベンズアミド、

(44) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-

ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-ベンズアミド、

(45) : (E)-N-(2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(46) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシ)-ベンズアミド、

(47) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-ベンズアミド、

(48) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシ)-ベンズアミド、

(49) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-ベンズアミド、

(50) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-[(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エトキシ]-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(51) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-[(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エトキシ]-ベンズアミド、

(52) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンズアミド、

(53) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-[2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]]-ベンズアミド、

(54) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-

ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]]-ベンズアミド、

(55) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシイミノ-エトキシ)-ベンズアミド、

(56) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-メトキシイミノ-エトキシ)-ベンズアミド、

(57) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-ヒドロキシ-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(58) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-メトキシ-ベンズアミド、

(59) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-イソプロポキシ-ベンズアミド、

(60) : (E)-N-シクロプロピルメトキシ-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(61) : (E)-N-シクロペンチルメトキシ-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(62) : (E)-N-アリルオキシ-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(63) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-プロピニルオキシ)-ベンズアミド、

(64) : (E)-N-ベンジルオキシ-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(65) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(ピリジン-4-イルメトキシ)-ベンズアミド、

(66) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(オキサゾール-2-イルメトキシ)-ベンズアミド、

(67) : (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-5-[(2-

(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-ベンズアミド、

(68) : (E)-N-(2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(69) : (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシ)-ベンズアミド、

(70) : (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-ヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(71) : (E)-5-[(2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(72) : (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(73) : (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(74) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルカルバモイル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(75) : (E)-5-[(2-ジメチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(76) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ピペリジン-1-イル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

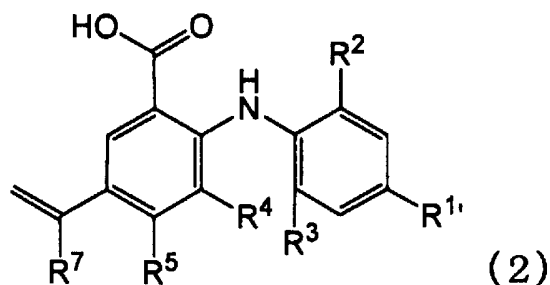
(77) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-

- エトキシ)-5-[(3-メトキシ-3-メチル-ブトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (78) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (79) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロポキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (80) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (81) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(4-ヒドロキシ-ブトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (82) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルスルファニル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (83) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メタンズルホニル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (84) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[メチルカルバモイルメトキシイミノ-メチル]-ベンズアミド、
- (85) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)-メトキシイミノ]-メチル-ベンズアミド、
- (86) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-メチルカルバモイル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (87) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メトキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (88) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[イソプロポキシイミノ-メチル]-ベンズアミド、
- (89) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3H-イミダゾール-4-イルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (90) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、

- (91) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ピロリジン-1-イル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (92) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (93) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-((S)-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (94) : (E)-5-[(2-アミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (95) : (E)-2-[2,3-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-(2-ヒドロキシ-エトキシカルバモイル)-ベンジリデンアミノオキシ]-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチル エステル、
- (96) : (E)-5-[(2-アセチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (97) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(1H-イミダゾール-2-イル-メトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (98) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (99) : (E)-5-[[2-(アセチル-メチル-アミノ)-エトキシイミノ]-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (101) : (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルカルバモイル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (102) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (103) : (Z)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (104) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-

- シ-エトキシ)-5-[(2-メタンスルホニル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (105) : (dl)-(Z)-5-[(2,3-ジヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (106) : (Z)-5-[(2-アセチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (107) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルカルバモイル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (108) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (109) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(メチルカルバモイル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (110) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド
- (111) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-メチルカルバモイル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド
- (112) : dl-(Z)-N-(2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド
- (113) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド
- (114) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド
- (115) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メタンスルホニルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド
- (116) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[ジメチルカルバモイル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド。

[31] 下記一般式(2)で表される、[1]に記載の式(1)で表される化合物の合成中間体(U)；



[式(2)中、

$R^{1'}$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し；

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し；

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し；

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示す；

A群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ；

B群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

前記R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、n=1~4である]。

[32] 前記合成中間体(U)のうち、R<sup>1'</sup>がヨウ素原子、臭素原子、ビニル基または保護基で保護されていてもよいエチニル基であり、;

R<sup>2</sup>が塩素原子またはフッ素原子であり;

R<sup>3</sup>が水素原子であり;

R<sup>4</sup>が水素原子またはフッ素原子であり;

R<sup>5</sup>がフッ素原子であり;

R<sup>7</sup>が水素原子、下記E群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

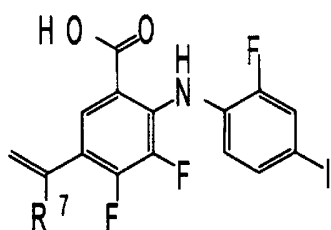
下記F群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基、である[31]に記載の合成中間体(U);

E群:-O-R<sup>a</sup>、-(C1-C4アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-[O-(C1-C4アルキレン基)]<sub>n</sub>-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>-(C1-C4アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-C=N-OR<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;

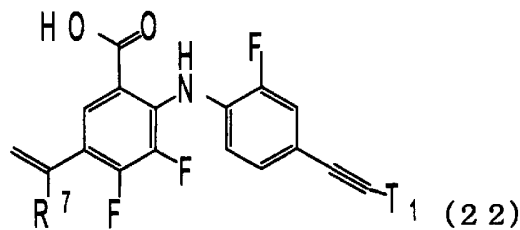
F群:-O-R<sup>a</sup>、-(C1-C4アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-[O-(C1-C4アルキレン基)]<sub>n</sub>-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>-(C1-C4アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-C=N-OR<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、C1-C4アルキル基;

ただし、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、n=1~4である。

[33] 前記合成中間体(U)が、下記式(21)および(22)で表される化合物から選択されるいずれか1つである[31]または[32]に記載の合成中間体(U);



(21) または



(22)

[上記式(21)または(22)中、 $T_1$ は、水素原子または保護基を示し、

$R^7$ が水素原子、下記E群から選択される1-3個の置換基を有してもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

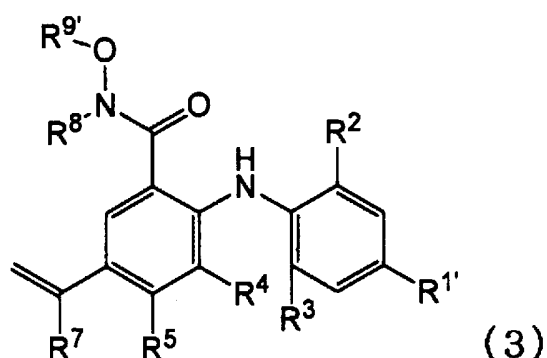
下記F群から選択される1-3個の置換基を有してもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基、である[27]に記載の合成中間体(U);

E群: $-\text{O}-R^a$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{O}R^a$ 、 $-\text{O}-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})_n-\text{O}R^a$ 、 $-\text{N}R^b-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{O}R^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}R^a$ 、 $-\text{CON}R^aR^b$ 、 $-\text{N}R^a\text{C}O R^b$ 、 $-\text{S}R^a$ 、 $-\text{S}O_2R^a$ ;

F群: $-\text{O}-R^a$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{O}R^a$ 、 $-\text{O}-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})_n-\text{O}R^a$ 、 $-\text{N}R^b-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{O}R^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}R^a$ 、 $-\text{CON}R^aR^b$ 、 $-\text{N}R^a\text{C}O R^b$ 、 $-\text{S}R^a$ 、 $-\text{S}O_2R^a$ 、C1-C4アルキル基;

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有してもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。]

[34] 下記一般式(3)で表される、[1]に記載の式(1)で表される化合物の合成中間体(V);



[式(3)中、

$R^{1'}$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-\text{S}-R^a$ 、 $-\text{SO}-R^a$ 、 $-\text{SO}_2-R^a$ 、 $-\text{COOR}^a$ 、下記A群から選択される1-3個の置換基を有してもよいアルキル基、下記A群から選択される1-3個の置換基を有してもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1-3個の置換基を有してもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し;

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し;

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し;

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し;

$R^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し;

$R^9$ は、水素原子、

下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^9$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。]

[35] 前記合成中間体(V)の $R^{1'}$ がヨウ素原子、臭素原子、ビニル基または保護基で保護されていてもよいエチニル基であり;

$R^2$ が塩素原子またはフッ素原子であり;

$R^3$ が水素原子であり;

$R^4$ が水素原子またはフッ素原子であり;

$R^5$ がフッ素原子であり;

$R^8$ が水素原子またはメチル基であり;

$R^7$ 、 $R^9$ がそれぞれ独立に、水素原子、

下記E群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基であり、

$R^9$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい、

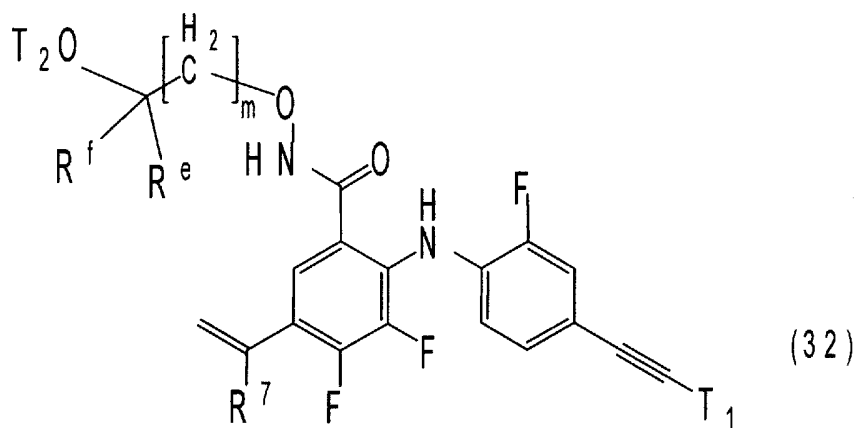
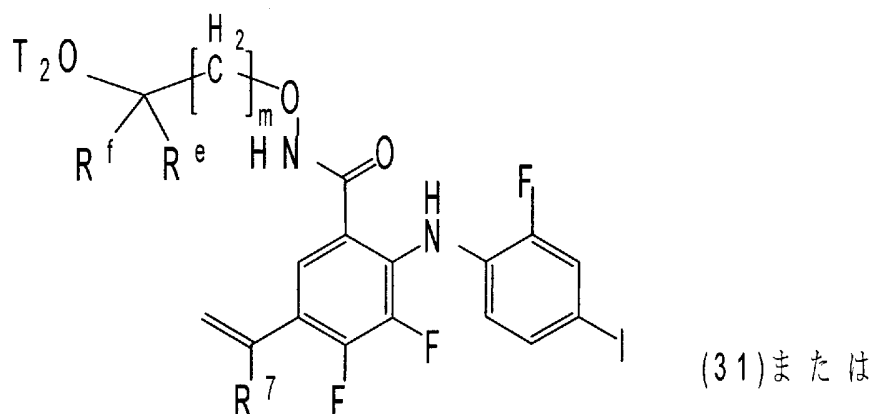
[34]に記載の合成中間体(V);

E群: $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]_n-O-R^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ;

F群: $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]_n-O-R^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、C1-C4アルキル基;

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。

[36] 前記合成中間体(V)が、下記式(31)および(32)から選択されるいずれか1つである[34]または[35]に記載の化合物;



〔上記式(31)、(32)中、 $T_1$ 、 $T_2$ は、それぞれ独立に、水素原子または保護基を示す。 $R^e$ 、 $R^f$ はそれぞれ独立に水素原子またはC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す；

前記 $-\text{[CH}_2\text{]}_m-$ ( $m$ は1-4の整数)で示される繰返単位中の任意の水素原子は、 $R^e$ で表される基で置換されていてもよく、 $R^e$ は保護基で保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、2以上の水素原子が $R^e$ で置換されている場合、それら $R^e$ は互いに同一又は異なってもよい；

$R^7$ は水素原子、

下記E群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環

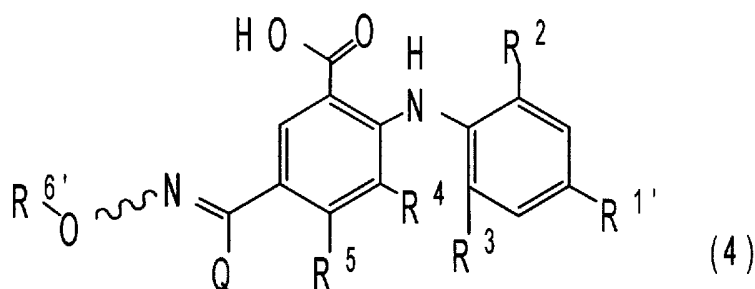
式アルキル基；

E群： $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{O}\text{R}^a$ 、 $-\text{[O}-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})\text{]}_n-\text{O}\text{R}^a$ 、 $-\text{N}\text{R}^b-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{O}\text{R}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}\text{R}^a$ 、 $-\text{CON}\text{R}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{N}\text{R}^a\text{C}\text{O}\text{R}^b$ 、 $-\text{S}\text{R}^a$ 、 $-\text{S}\text{O}_2\text{R}^a$ ；

F群： $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{O}\text{R}^a$ 、 $-\text{[O}-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})\text{]}_n-\text{O}\text{R}^a$ 、 $-\text{N}\text{R}^b-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{O}\text{R}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}\text{R}^a$ 、 $-\text{CON}\text{R}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{N}\text{R}^a\text{C}\text{O}\text{R}^b$ 、 $-\text{S}\text{R}^a$ 、 $-\text{S}\text{O}_2\text{R}^a$ 、 $\text{C}1-\text{C}4\text{アルキル基}$ ；

ただし、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ は、同一または異なって、水素原子、 $\text{OH}$ 基を有していてもよい $\text{C}1-\text{C}4\text{アルキル基}$ 、 $\text{アリール基}$ または $\text{ヘテロアリール基}$ を示し、 $n=1-4$ である。]

[37] 下記一般式(4)で表される、請求項1に記載の式(1)で表される化合物の合成中間体(W)；



[式(4)中、波線



は、 $\text{O}$ と $\text{N}$ との結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

$\text{R}^{1'}$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-\text{S}-\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^a$ 、 $-\text{COOR}^a$ 、下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよいアルキル基、下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し；

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し；

$R^4$ ,  $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し;

$R^6$ は、水素原子、

下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^6$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよく;

Qは $-NR^aR^b$ 、または $R^7$ で表される基を示し;

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示す;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。]。

[38] 前記合成中間体(W)の $R^{1'}$ がヨウ素原子、臭素原子、ビニル基または保護基

で保護されていても良いエチニル基であり;

$R^2$ が塩素原子またはフッ素原子であり;

$R^3$ が水素原子であり;

$R^4$ が水素原子またはフッ素原子であり;

$R^5$ がフッ素原子であり;

$R^6$ が水素原子、

下記E群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基、であり、

$R^6$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよく;

Qが水素原子、 $-NR^aR^b$ 、

下記E群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基、である、[37]に記載の化合物;

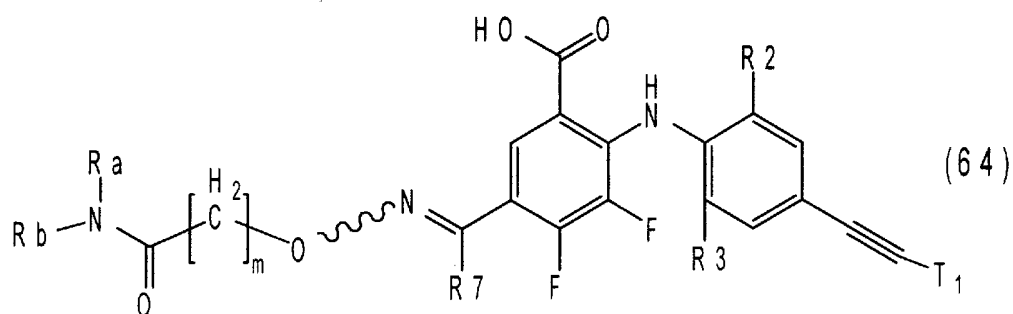
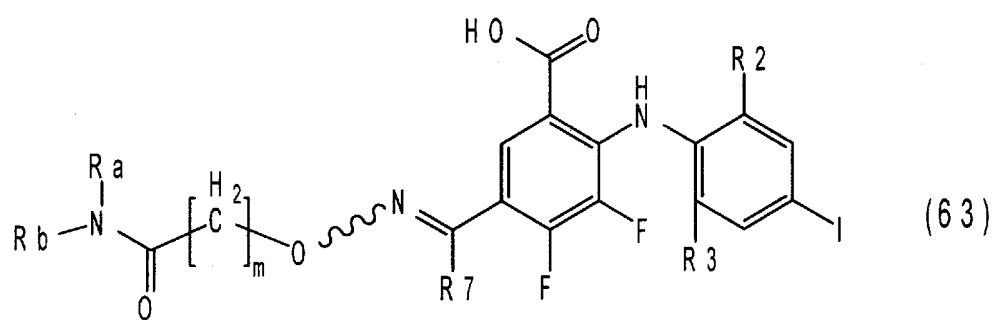
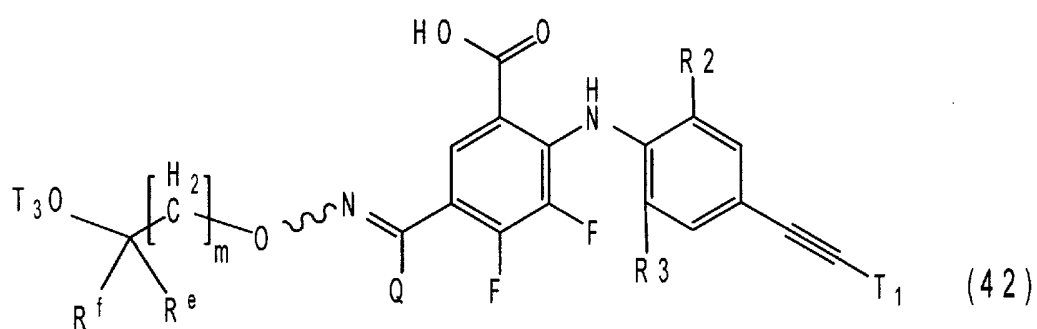
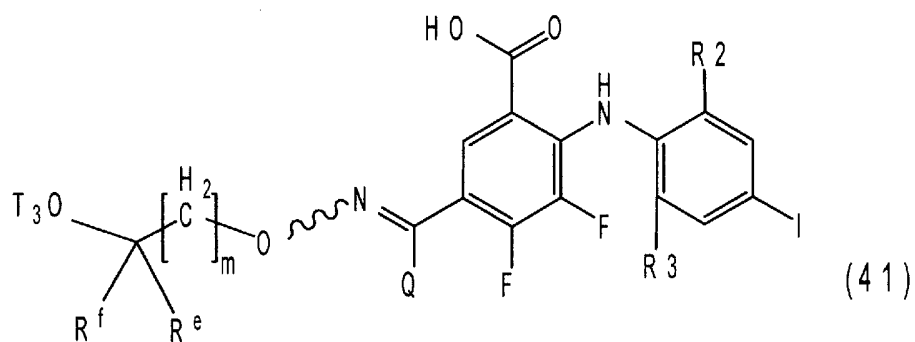
E群: $-O-R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ;

F群: $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]n-O-R^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、オキソ基、C1-C4アルキル基;

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。

[39] 前記合成中間体(W)が、下記式(41)、(42)、(63)および(64)から選択さ

れるいずれか1つである[37]または[38]に記載の化合物;



[上記式中、波線



は、O-と-Nとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

$T_1$ 、 $T_3$ は、それぞれ独立に、水素原子または保護基を示す。

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1-3個の置換基を有してもよいアルキル基を示し、

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1-3個の置換基を有してもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または下記B群から選択される1-3個の置換基を有してもよい以下の基;シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示す;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

Qは水素原子、 $-NR^aR^b$ 、

下記E群から選択される1-3個の置換基を有してもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1-3個の置換基を有してもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基、である;

E群: $-O-R^a$ 、 $-(\text{C1-C4アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{C1-C4アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(\text{C1-C4アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ;

F群: $-O-R^a$ 、 $-(\text{C1-C4アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{C1-C4アルキレン基})]_n-OR^a$

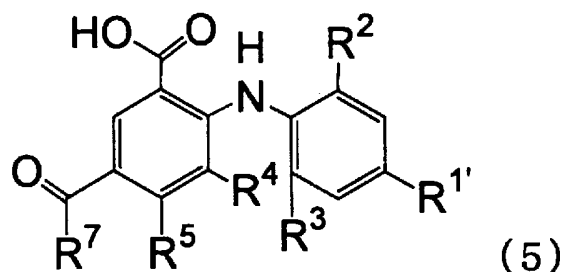
$R^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、C1-C4アルキル基；

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である；

$R^e$ 、 $R^f$ はそれぞれ独立に水素原子、C1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す；

前記 $-[CH_2]_m-$ ( $m$ は1-4の整数)で示される繰返単位中の任意の水素原子は、 $R^e$ で表される基で置換されていてもよく、 $R^e$ は保護基で保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、2以上の水素原子が $R^e$ で置換されている場合、それら $R^e$ は互いに同一又は異なっていてもよい。]。

[40] 下記一般式(5)で表される、[1]に記載の式(1)で表される化合物の合成中間体(X)；



[式(5)中、

$R^{1'}$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよいアルキル基、下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し；

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し；

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し；

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以

下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示す;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。]

[41] 前記合成中間体(X)の $R^{1'}$ がヨウ素原子、臭素原子、ビニル基または保護基で保護されていてもよいエチニル基であり;

$R^2$ が塩素原子またはフッ素原子であり;

$R^3$ が水素原子であり;

$R^4$ が水素原子またはフッ素原子であり;

$R^5$ がフッ素原子であり;

$R^7$ が水素原子、

下記E群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

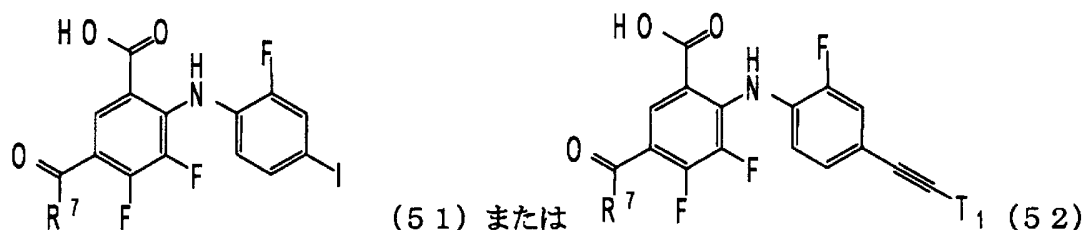
下記F群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基である、[40]に記載の化合物;

E群: $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ;

F群:  $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{[O}-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})]_n-\text{O}$   
 $\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$   
 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $\text{C}1-\text{C}4\text{アルキル基}$ ;

ただし、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよい  
 $\text{C}1-\text{C}4\text{アルキル基}$ 、アリーール基またはヘテロアリーール基を示し、 $n=1-4$ である。

[42] 前記合成中間体(X)が、下記式(51)および(52)から選択されるいずれか1  
 つである[40]または[41]に記載の化合物;



[上記式(51)または(52)中、 $\text{T}_1$ は、水素原子または保護基を示し;

$\text{R}^7$ は水素原子、

下記E群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基  
 、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

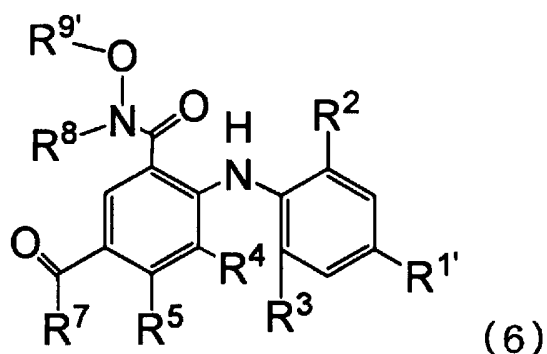
下記F群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアル  
 キルアルキル基、アリーールアルキル基、ヘテロアリーールアルキル基、もしくはヘテロ環  
 式アルキル基である;

E群:  $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{[O}-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})]_n-\text{O}$   
 $\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$   
 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ;

F群:  $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{[O}-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})]_n-\text{O}$   
 $\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$   
 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $\text{C}1-\text{C}4\text{アルキル基}$ ;

ただし、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよい  
 $\text{C}1-\text{C}4\text{アルキル基}$ 、アリーール基またはヘテロアリーール基を示し、 $n=1-4$ である。]

[43] 下記一般式(6)で表される、[1]に記載の式(1)で表される化合物の合成中  
 間体(Y);



[式(6)中、

$R^{1'}$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよいアルキル基、下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し；

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し；

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し；

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し；

$R^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し；

$R^9$ は、水素原子、

下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、ア

リールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^9$  が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい；

A群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ；

B群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。〕。

[44] 前記合成中間体(Y)の $R^{1'}$ がヨウ素原子、臭素原子、ビニル基または保護基で保護されていても良いエチニル基であり；

$R^2$ が塩素原子またはフッ素原子であり；

$R^3$ が水素原子であり；

$R^4$ が水素原子またはフッ素原子であり；

$R^5$ がフッ素原子であり；

$R^7$ が水素原子、

下記E群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基であり；

$R^8$ が水素原子またはメチル基であり；

$R^9$ が水素、

下記E群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基であり、

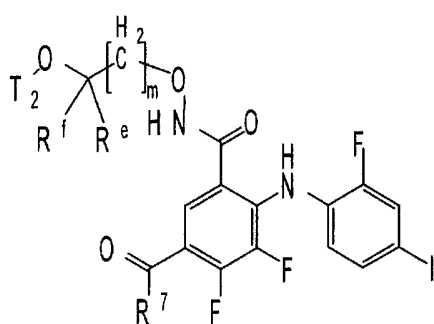
$R^g$  が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい、[43]に記載の化合物;

E群:  $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]_n-O-R^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ;

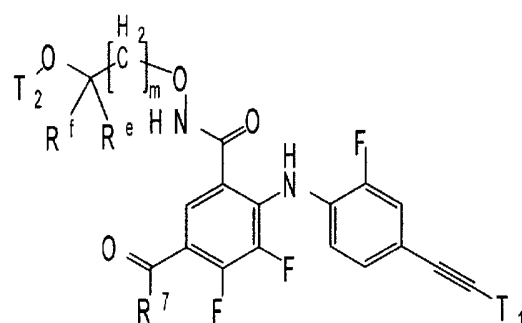
F群:  $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]_n-O-R^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、C1-C4アルキル基;

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。

[45] 前記合成中間体(Y)が、下記式(61)および(62)から選択されるいずれか1つである[43]または[44]に記載の化合物;



(61)



(62)

[上記式(61)、(62)中、 $T_1$ 、 $T_2$ は、それぞれ独立に、水素原子または保護基を示す。

$R^e$ 、 $R^f$ はそれぞれ独立に水素原子、C1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す;

前記 $-\text{[CH}_2\text{]}_m-$ ( $m$ は1~4の整数)で示される繰返単位中の任意の水素原子は、 $\text{R}^\circ$ で表される基で置換されていてもよく、 $\text{R}^\circ$ は保護基で保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、2以上の水素原子が $\text{R}^\circ$ で置換されている場合、それら $\text{R}^\circ$ は互いに同一又は異なってもよい;

$\text{R}^7$ が水素原子、

下記E群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

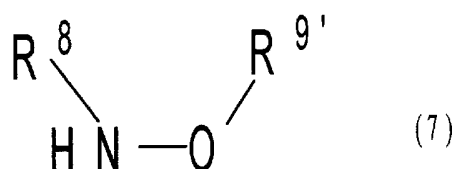
下記F群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基である;

E群: $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C1-C4アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{[O}-(\text{C1-C4アルキレン基})\text{]}_n-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{C1-C4アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ;

F群: $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C1-C4アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{[O}-(\text{C1-C4アルキレン基})\text{]}_n-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{C1-C4アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、C1-C4アルキル基;

ただし、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。]

[46] [37]に記載の合成中間体(W)と、下記一般式(7)



[式(7)中、 $\text{R}^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し;

$\text{R}^{9'}$ は、水素原子、

下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

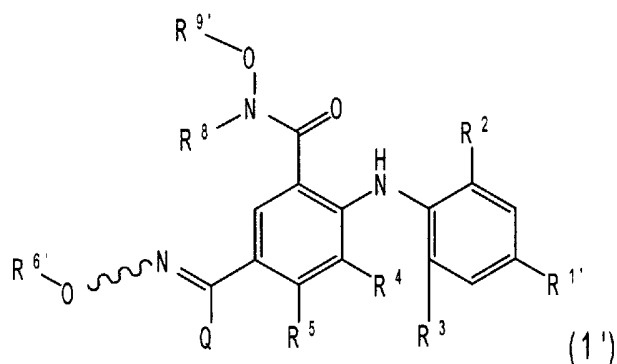
下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^{9'}$  が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。)で表されるヒドロキシルアミン誘導体(Z1)とを反応させることを特徴とする、下記一般式(1')



[式(1')中、波線



は、O-と-Nとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成し

てもよいことを示し、

$R^{1'}$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し；

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し；

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し；

$R^{6'}$ 、 $R^{9'}$ は、それぞれ独立に、水素原子、

下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^{6'}$ 、 $R^{9'}$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい；

Qは $-NR^aR^b$ 、または $R^7$ で表される基を示し；

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し；

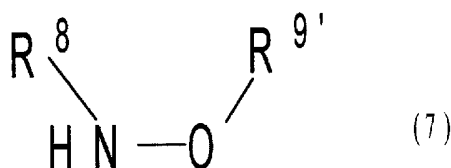
$R^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示す；

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。)で表される化合物またはその医薬的に許容し得る塩の製造方法。

[47] [40]に記載の合成中間体(X)と、下記一般式(7)



[式(7)中、 $R^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し;

$R^{9'}$ は、水素原子、

下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

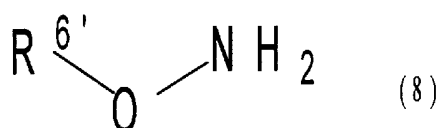
$R^{9'}$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

基)] $n$ -OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-C=N-OR<sup>a</sup>、  
 -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-COR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、-O-R<sup>a</sup>、-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-[O-(アルキレン  
 基)] $n$ -OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-C=N-OR<sup>a</sup>、  
 -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-COR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、オ  
 キソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキ  
 ル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。)で表されるヒドロ  
 キシルアミン誘導体(Z1)と、下記一般式(8)



[式(8)中、R<sup>6'</sup>は、水素原子、

下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル  
 基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

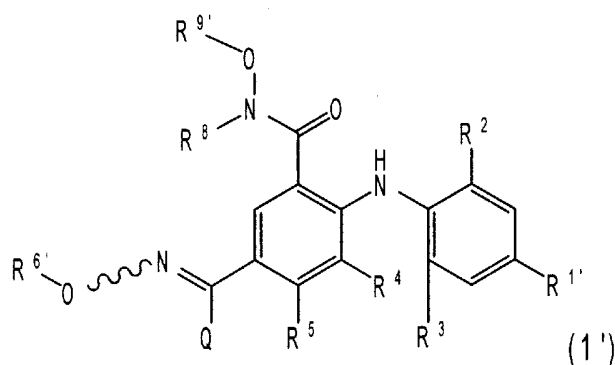
下記B群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアル  
 キル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、  
 シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、ア  
 リールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロア  
 リールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環  
 式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、R<sup>6'</sup>が水酸基、アミノ基また  
 はアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護  
 基で保護されていてもよい;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、-O-R<sup>a</sup>、-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-[O-(アルキレン  
 基)] $n$ -OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-C=N-OR<sup>a</sup>、  
 -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-COR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、-O-R<sup>a</sup>、-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-[O-(アルキレン  
 基)] $n$ -OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-C=N-OR<sup>a</sup>

、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

前記 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。]で表されるヒドロキシルアミン誘導体(Z2)とを、同一反応系内で同時にまたは、順次に反応させることを特徴とする、下記一般式(1')



[式(1')中、波線



は、O-と-Nとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

$\text{R}^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-\text{S}-\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^a$ 、 $-\text{COOR}^a$ 、下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよいアルキル基、下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し；

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し；

$\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し；

$\text{R}^6$ 、 $\text{R}^9$ は、それぞれ独立に、水素原子、

下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^{6'}$ 、 $R^{9'}$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい;

Qは $-NR^aR^b$ 、または $R^7$ で表される基を示し;

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し;

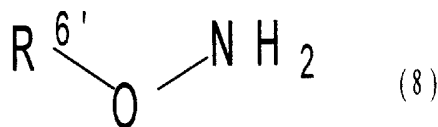
$R^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示す;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。)で表される化合物またはその医薬的に許容し得る塩の製造方法。

[48] [43]に記載の合成中間体(Y)と、下記一般式(8)



〔式(8)中、 $\text{R}^{\text{6}'}$ は、水素原子、

下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

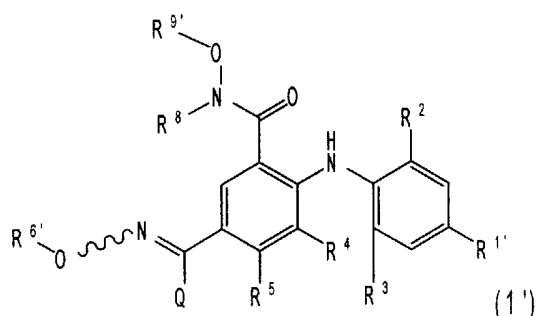
下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$\text{R}^{\text{6}'}$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい；

A群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-\text{O}-\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-(\text{アルキレン基})-\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-[\text{O}-(\text{アルキレン基})]_n-\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}-(\text{アルキレン基})-\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{CONR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{COR}^{\text{b}}$ 、 $-\text{COR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ；

B群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-\text{O}-\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-(\text{アルキレン基})-\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-[\text{O}-(\text{アルキレン基})]_n-\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}-(\text{アルキレン基})-\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{CONR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{COR}^{\text{b}}$ 、 $-\text{COR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

前記 $\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{R}^{\text{b}}$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。〕で表されるヒドロキシルアミン誘導体(Z2)とを反応させることを特徴とする、下記一般式(1')



〔式(1')中、波線



は、OとNとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

$R^{1'}$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよいアルキル基、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し；

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよいアルキル基を示し；

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し；

$R^{6'}$ 、 $R^{9'}$ は、それぞれ独立に、水素原子、

下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有してもよい以下の基；シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^{6'}$ 、 $R^{9'}$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ

基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい;

Qは $-NR^aR^b$ 、または $R^7$ で表される基を示し;

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し;

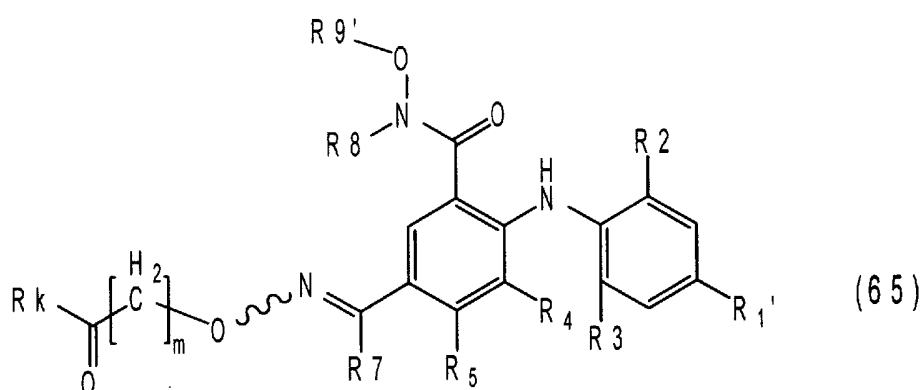
$R^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示す;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。)で表される化合物またはその医薬的に許容し得る塩の製造方法。

[49] 下記一般式(65)で表される、[1]に記載の式(1)で表される化合物の合成中間体(Z);



[式(65)中、波線



は、OとNとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

$R^{1'}$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し、

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し、

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し、

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し、

$R^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し、

$R^9$ は、水素原子、

下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^{g'}$  が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい；

A群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ；

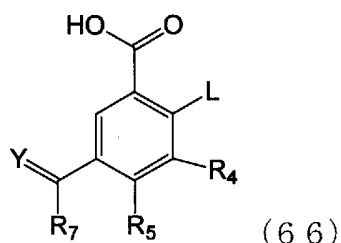
B群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である；

$R^k$ は水素原子またはC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す；

前記 $-[CH_2]_m-$  ( $m$ は1-4の整数)で示される繰返単位中の任意の水素原子は、 $R^c$ で表される基で置換されていてもよく、 $R^c$ は保護基で保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、2以上の水素原子が $R^c$ で置換されている場合、それら $R^c$ は互いに同一又は異なっていてもよい。]

[50] 下記一般式(66)で表される、[1]に記載の式(1)で表される化合物の合成中間体(P)；



[上記式(66)中、Yは $CH_2$ または酸素原子を示し；

Lは脱離基を示し、

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し；

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基、である;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である;

$m=1-4$ である;

上記の脱離基は、ハロゲン原子または活性化された水酸基である。]

[51] 前記合成中間体(P)のLがフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子であり、

Yが $CH_2$ または酸素原子であり、

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子またはフッ素原子を示し、

$R^7$ は、水素原子である、[50]に記載の化合物。

[52] [1]〜[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、医薬組成物。

[53] [1]〜[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、MEK阻害剤。

[54] [1]〜[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、増殖性疾患の予防剤又は治療剤。

[55] 前記増殖性疾患が、乾癬、再狭窄、自己免疫疾患およびアテローム性動脈

硬化症から選択された少なくとも1つである、[54]に記載の増殖性疾患の予防剤または治療剤。

[56] 前記増殖性疾患が癌である、[54]に記載の増殖性疾患の予防剤または治療剤。

[57] 前記癌が、MEKが高発現している癌である、[56]に記載の増殖性疾患の予防剤または治療剤。

[58] 前記癌が、乳房、肺、結腸直腸、前立腺、肝臓、卵巣、子宮、または膵臓癌である[56]または[57]に記載の増殖性疾患の予防剤または治療剤。

[59] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、増殖性疾患の治療を必要とする患者に投与することからなる、増殖性疾患の予防または治療方法。

[60] 前記増殖性疾患が、乾癬、再狭窄、自己免疫疾患およびアテローム性動脈硬化症から選択された少なくとも1つである[59]に記載の方法。

[61] 前記増殖性疾患が癌である[59]に記載の方法。

[62] 前記癌が、MEKが高発現している癌である、[61]に記載の方法。

[63] 前記癌が、乳房、肺、結腸直腸、前立腺、肝臓、卵巣、子宮、または膵臓癌である[61]または[62]に記載の方法。

[64] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、心不全の続発症の予防剤または治療剤。

[65] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、心不全の続発症の治療を必要とする患者に投与することからなる、発作の続発症を予防、治療または減少する方法。

[66] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、異種移植片拒絶の症状の予防剤または治療剤。

[67] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、器官移植または骨髄移植患者に投与することからなる、異種移植片拒絶の症状を予防、治療または減少する方法。

[68] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を

有効成分として含有する、変形性関節症の予防剤または治療剤。

[69] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、変形性関節症の治療を必要とする患者に投与することからなる、変形性関節症を予防または治療する方法。

[70] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、慢性関節リウマチの予防剤または治療剤。

[71] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、慢性関節リウマチの治療を必要とする患者に投与することからなる、慢性関節リウマチを予防または治療する方法。

[72] [1]～[30]いずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、喘息の予防剤または治療剤。

[73] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、喘息の治療を必要とする患者に投与することからなる、喘息を予防または治療する方法。

[74] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、嚢胞性繊維症の予防剤または治療剤。

[75] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、嚢胞性繊維症の治療を必要とする患者に投与することからなる、嚢胞性繊維症を予防または治療する方法。

[76] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、肝腫の予防剤または治療剤。

[77] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、肝腫の治療を必要とする患者に投与することからなる、肝腫を予防または治療する方法。

[78] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、心臓肥大の予防剤または治療剤。

[79] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、心臓肥大の治療を必要とする患者に投与

することからなる、心臓肥大を予防または治療する方法。

[80] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、アルツハイマー病の予防剤または治療剤。

[81] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、アルツハイマー病の治療を必要とする患者に投与することからなる、アルツハイマー病を予防または治療する方法。

[82] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、糖尿病の予防剤または治療剤。

[83] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、糖尿病の治療を必要とする患者に投与することからなる、糖尿病を予防または治療する方法。

[84] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、敗血症性ショックの予防剤または治療剤。

[85] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、敗血症性ショックの治療を必要とする患者に投与することからなる、敗血症性ショックを予防または治療する方法。

[86] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、ウイルス感染症の予防剤または治療剤。

[87] 前記ウイルスが、HIVウイルスである[86]に記載の予防剤または治療剤。

[88] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、ウイルス感染の治療を必要とする患者に投与することからなる、ウイルス感染を予防または治療する方法。

[89] 前記ウイルスがHIVウイルスである[88]に記載の方法。

[90] [1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する医薬組成物と、放射線療法、化学療法剤または血管新生阻害剤との併用による、癌の予防または治療方法。

[91] MEK阻害が有効な疾患の予防剤または治療剤の製造のための、[1]～[30]のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩の使用。

[0016] 本明細書における「アルキル基」とは、脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基であり、骨格中にヘテロ原子または不飽和炭素-炭素結合を含有せず、水素および炭素原子を含有するヒドロカルビルまたは炭化水素基構造の部分集合を有する。アルキル基は直鎖状および分枝鎖状の構造を含む。アルキル基としては、好ましくは炭素原子数1〜8(C1-C8、以下「C1-C8」とは炭素原子数を意味する。)のアルキル基、さらに好ましくはC1-C6アルキル基である。A群またはB群のアルキル基の場合、好ましくはC1-C4アルキル基である。

[0017] アルキル基としては、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2,3-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、2,3-ジメチルヘキシル基、1,1-ジメチルペンチル基、ヘプチル基およびオクチル基が挙げられる。

アルキル基が前記A群から選択される1〜3個の置換基を有する場合、置換基としては好ましくは、

C群:  $-O-R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ; が挙げられ、 $R^a$ 、 $R^b$ としては、水素原子またはOH基を有していてもよいアルキル基が好ましい。

アルキレン基としてはC1-C4アルキレン基が好ましく、アルキル基としてはC1-C4アルキル基が好ましい。nとしては1〜4が好ましい。

[0018] 本明細書における「アルケニル基」は、少なくとも1個の二重結合(2個の隣接 $sp^2$ 炭素原子)を有する1価の基である。二重結合および置換分(存在する場合)の配置によって、二重結合の幾何学的形態は、エントゲーゲン(E)またはツザンメン(Z)、シスまたはトランス配置をとることができる。アルケニル基としては、直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられ、好ましくはC2-C8アルケニル基、さらに好ましくはC2-C4アルケニル基が挙げられる。A群またはB群のアルケニル基の場合、好ましくはC2-C4アルケニル基である。

このようなアルケニル基は、具体的には、たとえば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基(シス、トランスを含む)、3

ーブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などが挙げられる。

[0019] 本明細書における「アルキニル基」は、少なくとも1個の三重結合(2個の隣接SP炭素原子)を有する、1価の基である。直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基が挙げられ、好ましくはC2-C8アルキニル基、さらに好ましくはC2-C4アルキニル基が挙げられる。A群またはB群のアルキニル基の場合、好ましくはC3-C4アルキニル基である。

アルキニル基としては具体的には、たとえば、エチニル基、1-プロピニル基、プロパルギル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、3-フェニル-2-プロピニル基、3-(2'-フルオロフェニル)-2-プロピニル基、2-ヒドロキシ-2-プロピニル基、3-(3-フルオロフェニル)-2-プロピニル基、3-メチル-(5-フェニル)-4-ペンチニル基などが挙げられる。

[0020] アルケニル基またはアルキニル基は、それぞれ1個または2個以上の二重結合または三重結合を有することができる。二重結合と三重結合とを同時に有することもできる。

[0021] 本明細書における「シクロアルキル基」は、環状の脂肪族炭化水素基を意味し、好ましくはC3-C8シクロアルキル基が挙げられる。シクロアルキル基としては具体的には、たとえば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基およびシクロオクチル基などが挙げられる。

[0022] 本明細書における「アルキレン基」は、前記「アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、アルキレン基としては好ましくはC1-C4アルキレン基、さらに好ましくはC1-C2アルキレン基が挙げられる。アルキレン基としては具体的には、たとえば、メチレン基、1,2-エチレン基、1,1-エチレン基、1,3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などが挙げられる。

[0023] 本明細書における「アリール基」は、1価の芳香族炭化水素環を意味し、好ましくはC6-C10アリール基が挙げられる。アリール基としては具体的には、たとえば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などが挙げられる。

[0024] 本明細書における「ヘテロ原子」とは、硫黄原子、酸素原子、または窒素原子を意味する。

[0025] 本明細書における「ヘテロアリアル基」は、環を構成する原子中に1または複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環の基を意味し、部分的に飽和されていてもよい。環は単環、またはベンゼン環または単環ヘテロアリアル環と縮合した2環式ヘテロアリアル基であってもよい。環を構成する原子の数は好ましくは5-10である(C5-C10ヘテロアリアル基。)

ヘテロアリアル基としては具体的には、たとえば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジリル基、ピリミジリル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、シンリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンゾジオキサリル基、インドリジニル基、イミダゾピリジリル基などが挙げられる。

[0026] 本明細書における「ヘテロ環式基」は、環を構成する原子数が好ましくは3-8(C3-C8ヘテロ環式基)であり、環を構成する原子中に1-3個のヘテロ原子を含み、環中に二重結合を有していてもよく、単環式である非芳香族性の1価の環を意味する。

ヘテロ環式基としては具体的には、たとえば、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペリジン-1-イル基、4-置換ピペリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、4-置換ピペラジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、2-オキソ-ピロリジン-1-イル基、2-オキソイミダゾリジン-1-イル基などが挙げられる。これらのうちでは、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペリジン-1-イル基、4-置換ピペリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、4-置換ピペラジン-1-イル基を好ましく用いることができる。

ヘテロ環式基が前記B群から選ばれる置換基を有する場合、好ましくは、 $-O-R^a$ 、アルキル基であり、 $R^a$ としては、水素原子またはアルキル基が好ましい。前記アルキル基はC1-C4アルキル基が好ましい。

- [0027] 本明細書における「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。
- [0028] 本明細書における「シクロアルキルアルキル基」は、前記定義「アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「シクロアルキル基」で置換した基を意味し、シクロアルキルアルキル基としては好ましくは、C3-C8シクロアルキルC1-C4アルキル基が挙げられる。具体的にはたとえば、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基などが挙げられる。
- [0029] 本明細書における「シクロアルキルアルケニル基」は、前記定義「アルケニル基」中の任意の水素原子を、前記定義「シクロアルキル基」で置換した基を意味する。シクロアルキルアルケニル基としては好ましくは、C3-C8シクロアルキルC2-C4アルケニル基が挙げられる。
- [0030] 本明細書における「シクロアルキルアルキニル基」は、前記定義「アルキニル基」中の任意の水素原子を、前記定義「シクロアルキル基」で置換した基を意味する。シクロアルキルアルキニル基としては好ましくは、C3-C8シクロアルキルC2-C4アルキニル基が挙げられる。
- [0031] 本明細書における「アリアルアルキル基」は、前記定義「アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「アリアル基」で置換した基を意味する。アリアルアルキル基としては、好ましくはC6-C10アリアルC1-C4アルキル基が挙げられる。
- 具体的にはたとえば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-1-プロピル基などが挙げられる。
- [0032] 本明細書における「アリアルアルケニル基」は、前記定義「アルケニル基」中の任意の水素原子を、前記定義「アリアル基」で置換した基を意味し、アリアルアルケニル基としては、好ましくはC6-C10アリアルC2-C4アルケニル基が挙げられる。
- [0033] 本明細書における「アリアルアルキニル基」は、前記定義「アルキニル基」中の任意の水素原子を、前記定義「アリアル基」で置換した基を意味し、アリアルアルキニル基としては、好ましくはC6-C10アリアルC2-C4アルキニル基が挙げられる。
- [0034] 本明細書における「ヘテロアリアルアルキル基」は、前記定義「アルキル基」中の任

意の水素原子を、前記定義「ヘテロアリアル基」で置換した基を意味し、ヘテロアリアルアルキル基としては、好ましくはC5-C10ヘテロアリアルC1-C4アルキル基が挙げられる。具体的にはたとえば、ピリジル-4-イル-メチル基、オキサゾリル-2-イル-メチル基、2-(ピリジル-4-イル)エチル基、2-(オキサゾリル-2-イル)エチル基、1H-イミダゾール-2-イルメチル基、3H-イミダゾール-4-イルメチル基などが挙げられる。

[0035] 本明細書における「ヘテロアリアルアルケニル基」は、前記定義「アルケニル基」中の任意の水素原子を、前記定義「ヘテロアリアル基」で置換した基を意味し、ヘテロアリアルアルケニル基としては、好ましくはC5-C10ヘテロアリアルC2-C4アルケニル基が挙げられる。

[0036] 本明細書における「ヘテロアリアルアルキニル基」は、前記定義「アルキニル基」中の任意の水素原子を、前記定義「ヘテロアリアル基」で置換した基を意味し、ヘテロアリアルアルキニル基としては、好ましくはC5-C10ヘテロアリアルC2-C4アルキニル基が挙げられる。

[0037] 本明細書における「ヘテロ環式アルキル基」は、前記定義「アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、ヘテロ環式アルキル基としては、好ましくはC3-C8ヘテロ環式C1-C4アルキル基が挙げられる。具体的にはたとえば、モルホリン-4-イル-メチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル-メチル基、2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)エチル基、4-メチル-ピペラジン-1-イル-メチル基、2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)エチル基、2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)エチル基などが挙げられる。

[0038] 本明細書における「ヘテロ環式アルケニル基」は、前記定義「アルケニル基」中の任意の水素原子を、前記定義「ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、ヘテロ環式アルケニル基としては、好ましくはC3-C8ヘテロ環式C2-C4アルケニル基が挙げられる。

[0039] 本明細書における「ヘテロ環式アルキニル基」は、前記定義「アルキニル基」中の任意の水素原子を、前記定義「ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、ヘテロ環式アルキニル基としては、好ましくはC3-C8ヘテロ環式C2-C4アルキニル基が挙げられる。

- [0040] 本明細書における「ヒドロキシアルキル基」は、前記定義「アルキル基」中の任意の水素原子を、水酸基で置換した基を意味し、ヒドロキシアルキル基としては、好ましくはヒドロキシC1-C4アルキル基が挙げられる。
- [0041] 本明細書における「ジヒドロキシアルキル基」は、前記定義「アルキル基」中の任意の2個の水素原子を、2個の水酸基で置換した基を意味し、ジヒドロキシアルキル基としては、好ましくはジヒドロキシC1-C4アルキル基が挙げられる。
- [0042] 本明細書における「アルキルオキシアルキル基」は、前記定義「ヒドロキシアルキル基」中の水酸基の水素原子を、前記定義「アルキル基」で置換した基を意味し、アルキルオキシアルキル基としては、好ましくはC1-C8アルキルオキシC1-C4アルキル基が挙げられる。
- [0043] 本明細書における「ヒドロキシアルキルオキシアルキル基」は、前記定義「アルキルオキシアルキル基」中の末端のアルキル基中の任意の水素原子を、水酸基で置換した基を意味し、ヒドロキシアルキルオキシアルキル基としては、好ましくはヒドロキシC1-C8アルキルオキシC1-C4アルキル基が挙げられる。
- [0044] 本明細書における「アミノアルキル基」は、前記定義「アルキル基」中の任意の水素原子を、アミノ基( $\text{H}_2\text{N}-$ )で置換した基を意味し、アミノアルキル基としては、好ましくはアミノC1-C4アルキル基が挙げられる。
- [0045] 本明細書における「アルキルアミノアルキル基」は、前記定義「アミノアルキル基」中のアミノ基中の任意の1個または2個の水素原子を、前記定義「アルキル基」で置換した基を意味し、アルキルアミノアルキル基としては、好ましくはC1-C8アルキルアミノC1-C4アルキル基が挙げられる。2個の水素原子がアルキル基で置換されている場合、2つのアルキル基は同一または異なってもよい。
- [0046] 本明細書における「ヒドロキシアルキルアミノアルキル基」は、前記定義「アルキルアミノアルキル基」中の末端のアルキル基中の任意の水素原子を、水酸基で置換した基を意味し、ヒドロキシアルキルアミノアルキル基としては、好ましくはヒドロキシC1-C8アルキルアミノC1-C4アルキル基が挙げられる。
- [0047] 本明細書における「イミノアルキル基」は、前記定義「アルキル基」中の任意の水素原子を、イミノ基( $=\text{NH}$ )で置換した基を意味し、イミノアルキル基としては、好ましく

はイミノC1-C4アルキル基が挙げられる。

[0048] 本明細書における「ヒドロキシイミノアルキル基」は、前記定義「イミノアルキル基」中のイミノ基中の水素原子を、水酸基で置換した基を意味し、ヒドロキシイミノアルキル基としては、好ましくはヒドロキシイミノC1-C4アルキル基が挙げられる。

[0049] 本明細書における「アルコキシイミノアルキル基」は、前記定義「ヒドロキシイミノアルキル基」中の水酸基中の水素原子を、前記定義「アルキル基」置換した基を意味し、アルコキシイミノアルキル基としては、好ましくはC1-C8アルキルオキシイミノC1-C4アルキル基が挙げられる。

[0050] 化合物Iはフリー体であっても、医薬的に許容される塩であっても本発明に含まれる。このような「塩」とは、本発明に係る化合物Iと塩を形成し、かつ医薬的に許容されるものであれば特に限定されず、たとえば、本発明の化合物Iと、酸とが反応した酸塩、塩基とが反応した塩基塩などが挙げられる。

[0051] 本発明の化合物Iの薬剤学的に許容できる酸塩を調製するために用いる酸は、本発明の化合物Iと反応し、無毒の酸塩を形成するものが好ましい。酸塩としては、たとえば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、重酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、糖酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、1, 1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸)塩などが挙げられる。

[0052] 本発明の化合物Iの薬剤学的に許容できる塩基塩を調製するために用いる塩基は、本発明の化合物Iと反応し、無毒の塩基塩を形成するものが好ましい。塩基塩としては、たとえば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、N-メチルグルカミン塩などの水溶性アミン付加塩、低級アルカノールアンモニウム塩、薬学的に許容することができる有機アミンの他の塩基から誘導される塩を挙げることができる。

[0053] また、本発明の化合物Iは、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となったりする場合があります、そのような塩も本発明に包含される

- 。
- [0054] さらに、本発明の化合物IIは、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような塩も本発明に包含される。
- [0055] 本明細書において、「MEK」(MAPK/ERK/Kinase:MAPKはmitogen-activated protein kinase(ミトゲン活性化蛋白キナーゼ)の略、ERKはextracellular stimulus regulated kinaseの略である。)は、MAPキナーゼおよびERKキナーゼに関係する二重特異性キナーゼを意味し、「MEK阻害」とは、MEKによるカスケードまたはそれに応じて産生されるタンパク質の活性を拮抗、阻害または相殺することを意味する。したがって、MAP/ERKキナーゼ、またはMAP/ERKキナーゼをコードする遺伝子の活性を拮抗、阻害または相殺することを含む。
- [0056] 本明細書において、「増殖性疾患」とは、細胞内シグナル伝達系またはある種の蛋白質のシグナル伝達機構における欠陥によって引き起こされる疾患を意味し、たとえば、癌、乾癬、再狭窄、自己免疫疾患およびアテローム性動脈硬化症を含む。
- [0057] 本発明中、 $T_1$ または $R^1$ に含まれる「保護基」としては、一般にエチニル基の保護基として使用される基であれば特に限定なく用いることができる。たとえば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、メチルジイソプロピルシリル基、メチルジ-*t*-ブチルシリル基、トリーソプロピルシリル基、ジフェニルメチルシリル基、ジフェニルブチルシリル基、ジフェニルイソプロピルシリル基またはフェニルジイソプロピルシリル基などのシリル類が挙げられる。これらのうちでは、トリメチルシリル基などが好ましい。
- [0058] また、 $T_2$ 、 $T_3$ 、 $R^6$ または $R^9$ に含まれる「保護基」としては、一般に水酸基の保護基として使用される基であれば特に限定なく用いることができる。たとえば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、メチルジイソプロピルシリル基、メチルジ-*t*-ブチルシリル基、トリーソプロピルシリル基、ジフェニルメチルシリル基、ジフェニルブチルシリル基、ジフェニルイソプロピルシリル基またはフェニルジイソプロピルシリル基などのアルキルシリル基;アセチル基、プロピオニル基などのC1-6アルキルカルボニル基;フェニルカルボニル基;メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基などのC1-6アルキル-

オキシカルボニル基;テトラヒドロフラニル基;メキシメチル基、エトキシメチル基などのアルコキシメチル基;2-メキシエトキシメチル基などのアルコキシ化アルコキシメチル基;1-エトキシエチル基などのアルコキシエチル基;ベンジルオキシメチル基;ベンジル基、4-メチルベンジル基、4-メキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基などの置換ベンジル基;ホルミル基などが挙げられる。これらのうちでは、アルキルシリル基が好ましく、このうちでは $t$ -ブチルジメチルシリル基などがより好ましい。

[0059] またさらに、 $R^6$ 、 $R^9$ に含まれる「保護基」としては、一般にアミノ基またはアルキルアミノ基の保護基として使用される基であれば特に限定なく用いることができる。たとえば、メキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2-クロロエトキシカルボニル基、2, 2-ジクロロエトキシカルボニル基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基;ベンジルチオカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、トリクロロアセチル基、ベンゾイル基、*o*-ニトロフェニルアセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基などのカルボニル基;トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、 $t$ -ブチルジメチルシリル基、 $t$ -ブチルジフェニルシリル基、*i*-プロピルジメチルシリル基などのアルキルシリル基が挙げられる。これらのうちでは、アルコキシカルボニル基が好ましく、このうちでは $t$ -ブトキシカルボニル基などがより好ましい。

[0060] 本発明の前記式(1)で表される化合物Iとして、好適には、以下の化合物が挙げられる。

[0061] (1) $R^1$ としては、好ましくはヨウ素原子、臭素原子、ビニル基またはエチニル基が挙げられ、より好ましくはヨウ素原子、エチニル基が挙げられる。

[0062] (2) $R^2$ としては、好ましくは水素原子、塩素原子、フッ素原子、メチル基、またはヒドロキシメチル基が挙げられ、より好ましくはフッ素原子、塩素原子が挙げられる。

[0063] (3) $R^3$ としては、好ましくは水素原子、塩素原子、またはフッ素原子が挙げられ、より好ましくは水素原子が挙げられる。

[0064] (4) $R^4$ としては、好ましくは水素原子、またはフッ素原子が挙げられ、さらに好ましくはフッ素原子が挙げられる。

[0065] (5)  $R^5$ としては、好ましくはハロゲン原子が挙げられ、さらに好ましくはフッ素原子が挙げられる。

[0066] (6)  $R^6$ としては、好ましくは、水素原子、下記C群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または、下記D群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基；が挙げられる。

C群： $-O-R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ；

D群： $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、C1-C4アルキル基、オキソ基。

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す。C群、D群のアルキレン基はC1-C4アルキレン基が好ましく、アルキル基はC1-C4アルキル基が好ましく、 $R^a$ 、 $R^b$ のアルキル基はC1-C4アルキル基が好ましい。nとしては1〜4が好ましい。

[0067]  $R^6$ としては、さらに好ましくは、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヒドロキシアルキル基、ジヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルオキシアルキル基、ヒドロキシアルキルアミノアルキル基、ヒドロキシイミノアルキル基、アルコキシイミノアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロ環式アルキル基、ヒドロキシ基含有ヘテロ環式アルキル基、アルキルカルバモイルアルキル基、ヒドロキシアルキルカルバモイルアルキル基、ヒドロキシアルキルシクロアルキルアルキル基、アセチルアミノアルキル基、アセチル(アルキル)アミノアルキル基、オキソ基含有ヘテロ環式アルキル基、オキソ基含有ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルファニルアルキル基、アルキルスルホニルアルキル基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、などが挙げられる。

[0068]  $R^6$ としては、より好ましくは水素原子、メチル基、イソプロピル基、2-ヒドロキシエチ

ル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル基、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル基、2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ヒドロキシイミノ)エチル基、2-(メキシイミノ)エチル基、2-メチルカルバモイル-エチル基、2-プロペニル基、2-プロピニル基、ベンジル基、ピリジン-4-イルメチル基、オキサゾール-2-イルメチル基、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-プロピル基、1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル-メチル基、4-ヒドロキシルブチル基、3-メトキシ-3-メチルブチル基、2-メトキシエチル基、2-メチルスルファニルエチル基、2-メタンスルホニルエチル基、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-(ピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ピロリジン-1-イル)エチル基、2-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-((R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)エチル基、メチルカルバモイル-メチル基、2-ジメチルカルバモイル-エチル基、3-メチルカルバモイル-プロピル基、(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)メチル基、2-アセチルアミノエチル基、2-アセチルメチルアミノエチル基、2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)エチル基、1H-イミダゾール-2-イルメチル基、3H-イミダゾール-4-イルメチル基、2-メタンスルホニルアミノ-エチル基などが挙げられる。

[0069] R<sup>6</sup>としては、またさらに好ましくは、水素原子、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-プロピル基、1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル-メチル基、4-ヒドロキシルブチル基、3-メトキシ-3-メチルブチル基、2-メトキシエチル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、または2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル基、2-メチルスルファニルエチル基、2-メタンスルホニルエチル基である。

。

- [0070] また、 $R^6$ としては、またさらに好ましくは、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-(ピペリジン-1-イル)エチル基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル基、2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ピロリジン-1-イル)エチル基、2-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-((R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-(ヒドロキシイミノ)エチル基、2-(メキシイミノ)エチル基、メチルカルバモイル-メチル基、2-メチルカルバモイル-エチル基、2-ジメチルカルバモイル-エチル基、3-メチルカルバモイル-プロピル基、(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)メチル基、2-アセチルアミノエチル基、2-アセチルメチルアミノエチル基、2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)エチル基、1H-イミダゾール-2-イルメチル基、3H-イミダゾール-4-イルメチル基、ピリジン-4-イルメチル基、オキサゾール-2-イルメチル基、または2-メタンスルホニルアミノ-エチル基であってもよい。
- [0071] さらに、 $R^6$ が、またさらに好ましくは、メチル基、イソプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、2-プロペニル基、2-プロピニル基、またはベンジル基であってもよい。
- [0072] これらのうち、 $R^6$ は、特に好ましくは、水素原子、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル、2-ジメチルアミノエチル基、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-アセチルアミノエチル基、2-アセチルメチルアミノエチル基、2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)エチル基、1H-イミダゾール-2-イルメチル基、ピリジン-4-イルメチル基、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-プロピル基、2-メチルスルファニルエチル基、2-メタンスルホニルエチル基、メチルカルバモイルメチル基、2-メチルカルバモイル-エチル基、2-ジメチルカルバモイル-エチル基、3-メチルカルバモイル-プロピル基、または(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)メチル基である。
- [0073] (7)Qとしては、好ましくは、水素原子、 $-NR^aR^b$ 、  
下記C群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基

、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記D群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基が挙げられる。

C群: $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{[O}-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})\text{]}_n-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ;

D群: $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{[O}-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})\text{]}_n-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、C1-C4アルキル基、オキソ基;

ただし、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す。C群、D群のアルキレン基はC1-C4アルキレン基が好ましく、アルキル基はC1-C4アルキル基が好ましく、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ のアルキル基はC1-C4アルキル基が好ましい。nとしては1-4が好ましい。

[0074] また、Qは、より好ましくは、水素原子、メチル基、イソプロピル基、2-ヒドロキシエチル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、アミノ基、またはメチルアミノ基が挙げられ、さらに好ましくは水素原子、メチル基が挙げられる。Qは、さらに好ましくは、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ であってもよい。

Qが $\text{R}^7$ の場合、 $\text{R}^7$ は、より好ましくは水素原子またはアルキル基であることが望ましい。

[0075] (8) $\text{R}^8$ としては、好ましくは水素原子又はメチル基が挙げられ、さらに好ましくは水素原子が挙げられる。

[0076] (9) $\text{R}^9$ としては、好ましくは、水素原子、下記C群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または、下記D群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基;が挙げられる。

C群: $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-\text{[O}-(\text{アルキレン基})\text{]}_n-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}$

=N-OR<sup>a</sup>、

D群: -O-R<sup>a</sup>、-[O-(アルキレン基)]<sub>n</sub>-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-C  
=N-OR<sup>a</sup>、アルキル基。

ただし、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>は、同一または異なって、水素原子、アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す。C群、D群のアルキレン基はC1-C4アルキレン基が好ましく、アルキル基はC1-C4アルキル基が好ましく、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>のアルキル基はC1-C4アルキル基が好ましい。nとしては1-4が好ましい。

[0077] R<sup>9</sup>としては、さらに好ましくは、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヒドロキシアルキル基、ジヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルオキシアルキル基、ヒドロキシアルキルアミノアルキル基、ヒドロキシイミノアルキル基、アルコキシイミノアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロ環式アルキル基、またはヒドロキシ基含有ヘテロ環式アルキル基が挙げられる。

[0078] R<sup>9</sup>としては、より好ましくは水素原子、メチル基、イソプロピル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-メチル-2-ヒドロキシプロピル基、1-メチル-2-ヒドロキシエチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル基、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル基、2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ヒドロキシイミノ)エチル基、2-(メトキシイミノ)エチル基、2-プロペニル基、2-プロピニル基、ベンジル基、ピリジルメチル基、またはオキサゾール-2-イルメチル基が挙げられ、特に好ましくは、2-ヒドロキシエチル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-(ヒドロキシイミノ)エチル基が挙げられる。

[0079] R<sup>9</sup>は、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-メチル-2-ヒドロキシプロピル基、または1-メチル-2-ヒドロキシエチル基であってもよい。

[0080] また、R<sup>9</sup>は、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチ

ル基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル基、2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ヒドロキシイミノ)エチル基、2-(メキシイミノ)エチル基、ピリジルメチル基、またはオキサゾール-2-イルメチル基であってもよい。

[0081] さらに、 $R^9$ は、メチル基、イソプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、2-プロペニル基、2-プロピニル基、またはベンジル基であってもよい。

[0082] このうち、 $R^9$ としては、少なくとも1つのヒドロキシ基を有するアルキル基が好ましい。

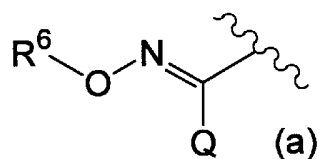
[0083] (10)  $R^a$ としては、好ましくは水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、ピリジル基、オキサゾリル基、2-ヒドロキシエチル基が挙げられ、さらに好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基が挙げられる。

[0084] (11)  $R^b$ としては、好ましくは水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、ピリジル基、オキサゾリル基、2-ヒドロキシエチル基が挙げられ、さらに好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基が挙げられる。

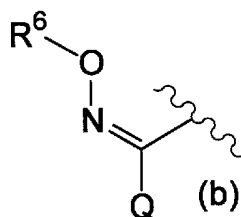
[0085] (12) 前記  $R^2$ はフッ素原子、前記  $R^3$ は水素原子、前記  $R^4$ はフッ素原子、前記  $R^5$ はフッ素原子であることが好ましい。

[0086] (13) 前記一般式(1)中、置換基  $R^6-O-N=C(Q)-$ で表されるオキシムエーテル基は、E型、Z型のいずれでもよい。

[0087] 具体的には、該置換基は、下記式(a)



で表されるE型オキシム、または、下記式(b)

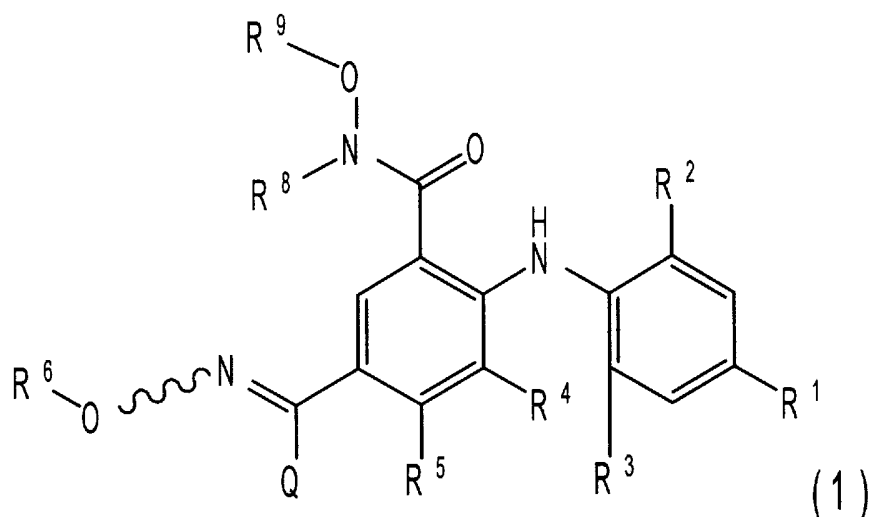


で表されるZ型オキシムのいずれの異性体を探ることもできる。式中、 $R^6$ 、 $Q$ は、式(1)中の $R^6$ 、 $Q$ と同意義である。

このうち、好ましくはZ型オキシムである。

[0088] 前記の好ましい態様(1)～(13)から、 $R^1$ ～ $R^9$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ について任意の態様を選択し、それらを組み合わせた化合物を挙げるができる。

[0089] 本発明の一般式(1)

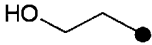
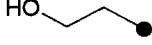

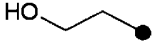
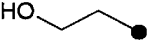

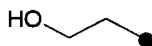
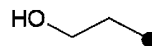
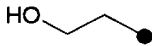
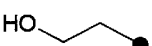
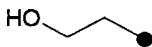
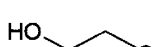
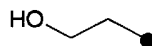
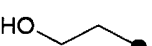
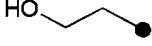
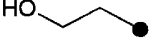
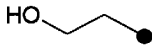
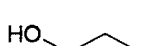
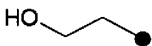
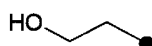


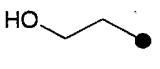
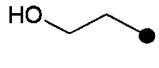
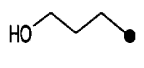
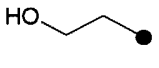
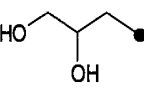
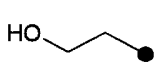
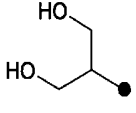
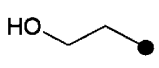
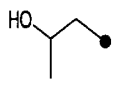
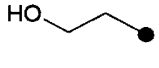
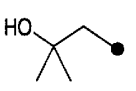
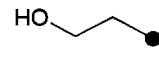
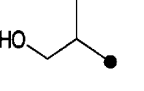
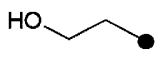
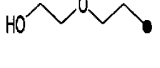
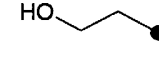
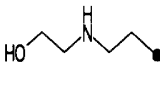
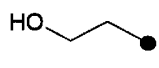
で表される化合物Iとしてより具体的には、たとえば、以下に記載するものを挙げることができるが、本発明はこれらの例示に限定されるものではない。なお、表中の番号に対応する化合物名を併せて示す。下記表において、「Me」はメチル基を示し、「i-Pr」はイソプロピル基を示し、「●」は結合部分を示す。波線

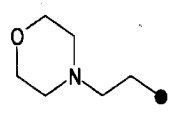
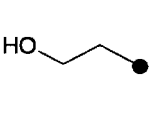
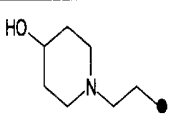
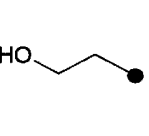
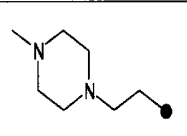
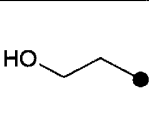
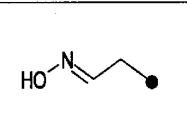
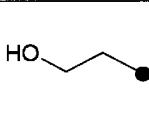
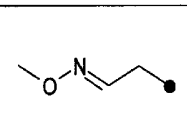
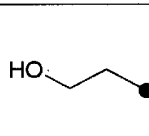
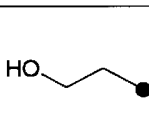
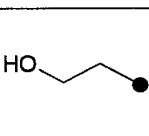
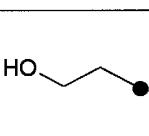
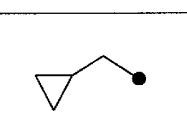
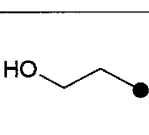
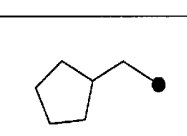
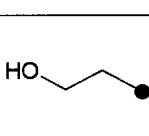


は、OとNとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示す。

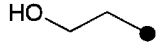
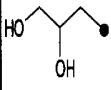
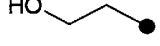
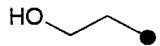
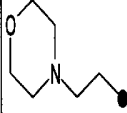
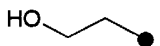
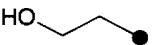
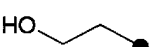
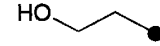
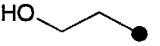
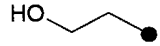
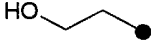
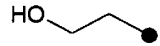

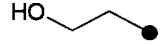
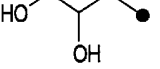
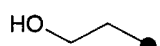
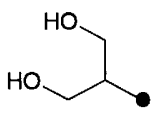
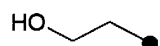
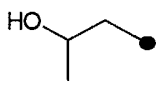
[0090] [表1]

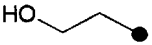
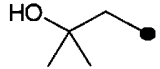
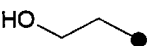
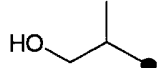
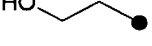
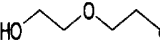
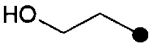
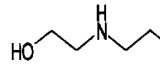
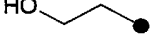
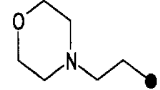
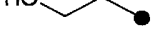
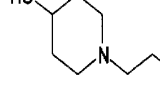
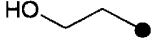
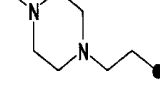
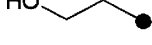
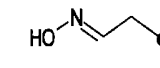
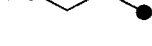
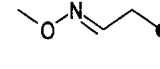
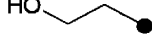
	E / Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Q	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>
1	E	I	F	H	F	F		H	H	
2	E		F	H	F	F		H	H	
3	E		F	H	F	F		H	H	
4	E	I	H	H	F	F		H	H	
5	E	I	Cl	H	F	F		H	H	
6	E	I	Me	H	F	F		H	H	
7	E	I	CH <sub>2</sub> OH	H	F	F		H	H	
8	E	I	F	Cl	F	F		H	H	
9	E	I	F	F	F	F		H	H	

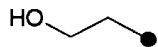
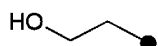
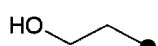
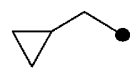
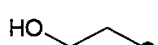
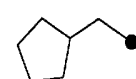

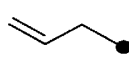

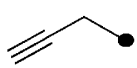

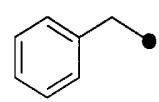

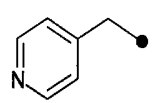

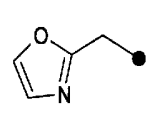

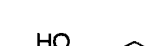
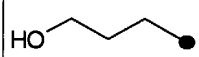
10	E	I	F	H	H	F		H	H	
11	E	I	F	H	F	F		H	H	
12	E	I	F	H	F	F		H	H	
13	E	I	F	H	F	F		H	H	
14	E	I	F	H	F	F		H	H	
15	E	I	F	H	F	F		H	H	
16	E	I	F	H	F	F		H	H	
17	E	I	F	H	F	F		H	H	
18	E	I	F	H	F	F		H	H	


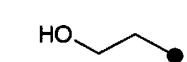
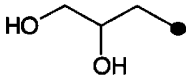

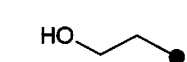
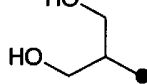

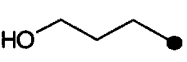
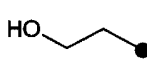

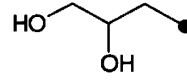
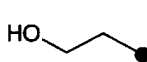

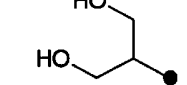
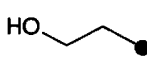

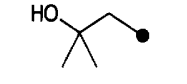
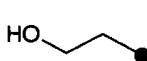
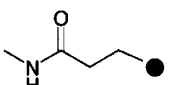
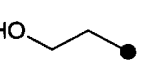
19	E	I	F	H	F	F		H	H	
20	E	I	F	H	F	F		H	H	
21	E	I	F	H	F	F		H	H	
22	E	I	F	H	F	F		H	H	
23	E	I	F	H	F	F		H	H	
24	E	I	F	H	F	F	H	H		
25	E	I	F	H	F	F	Me	H	H	
26	E	I	F	H	F	F	i-Pr	H	H	
27	E	I	F	H	F	F		H	H	
28	E	I	F	H	F	F		H	H	

29	E	I	F	H	F	F		H	H	
30	E	I	F	H	F	F		H	H	
31	E	I	F	H	F	F		H	H	
32	E	I	F	H	F	F		H	H	
33	E	I	F	H	F	F		H	H	
34	E	I	F	H	F	F		Me	H	
35	E	I	F	H	F	F		i-Pr	H	
36	E	I	F	H	F	F			H	
37	E	I	F	H	F	F			H	
38	E	I	F	H	F	F			H	

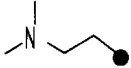
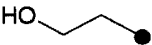
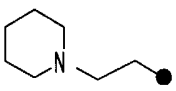
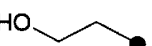
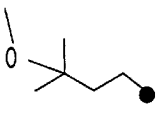
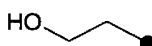
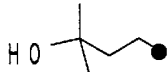
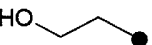
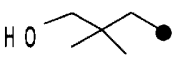
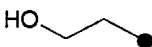
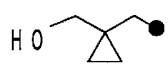
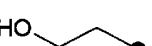
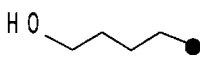
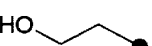
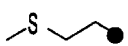
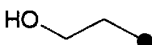
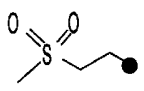
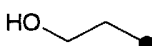
39	E	I	F	H	F	F			H	
40	E	I	F	H	F	F			H	
41	E	I	F	H	F	F		NH <sub>2</sub>	H	
42	E	I	F	H	F	F		MeNH	H	
43	E	I	F	H	F	F		H	Me	
44	E	I	F	H	F	F		H	H	
45	E	I	F	H	F	F		H	H	
46	E	I	F	H	F	F		H	H	
47	E	I	F	H	F	F		H	H	

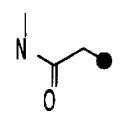
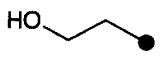
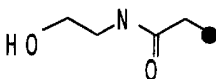
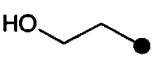
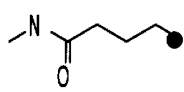
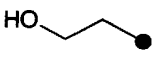
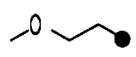
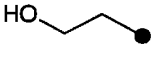

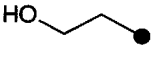
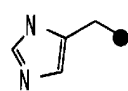
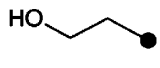
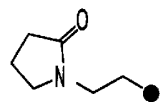
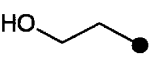
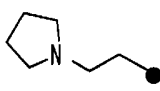
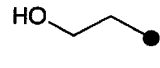
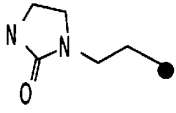
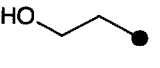
48	E	I	F	H	F	F		H	H	
49	E	I	F	H	F	F		H	H	
50	E	I	F	H	F	F		H	H	
51	E	I	F	H	F	F		H	H	
52	E	I	F	H	F	F		H	H	
53	E	I	F	H	F	F		H	H	
54	E	I	F	H	F	F		H	H	
55	E	I	F	H	F	F		H	H	
56	E	I	F	H	F	F		H	H	
57	E	I	F	H	F	F		H	H	H

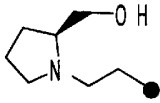
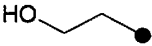
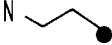
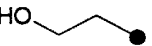
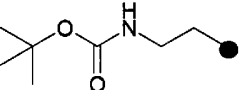
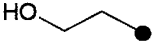
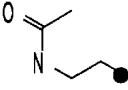
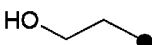
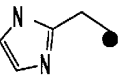
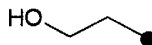
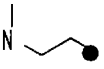
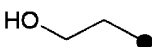
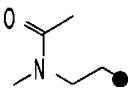
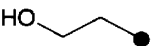

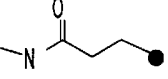
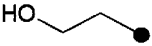
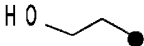
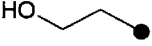

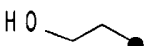
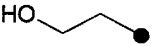
58	E	I	F	H	F	F		H	H	Me
59	E	I	F	H	F	F		H	H	i-Pr
60	E	I	F	H	F	F		H	H	
61	E	I	F	H	F	F		H	H	
62	E	I	F	H	F	F		H	H	
63	E	I	F	H	F	F		H	H	
64	E	I	F	H	F	F		H	H	
65	E	I	F	H	F	F		H	H	
66	E	I	F	H	F	F		H	H	
67	E		F	H	F	F		H	H	

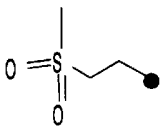
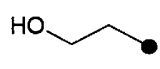
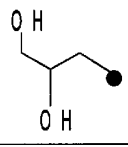
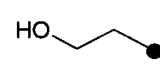
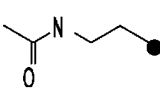
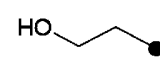
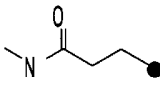
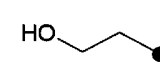
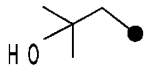
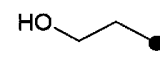
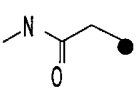
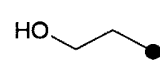
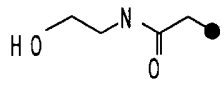
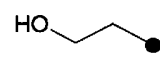
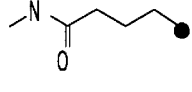
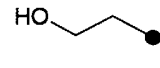
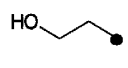
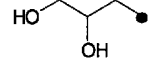
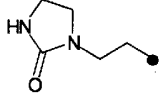
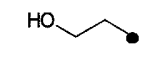
68	E		F	H	F	F		H	H	
69	E		F	H	F	F		H	H	
70	E		F	H	F	F		H	H	
71	E		F	H	F	F		H	H	
72	E		F	H	F	F		H	H	
73	E		F	H	F	F		H	H	
74	E	I	F	H	F	F		H	H	

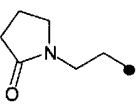
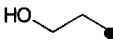
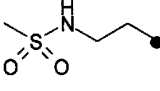
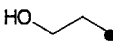
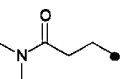
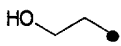
[表2]

	E / Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Q	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>
75	E	I	F	H	F	F		H	H	
76	E	I	F	H	F	F		H	H	
77	E	I	F	H	F	F		H	H	
78	E	I	F	H	F	F		H	H	
79	E	I	F	H	F	F		H	H	
80	E	I	F	H	F	F		H	H	
81	E	I	F	H	F	F		H	H	
82	E	I	F	H	F	F		H	H	
83	E	I	F	H	F	F		H	H	

84	E	I	F	H	H	F		H	H	
85	E	I	F	H	F	F		H	H	
86	E	I	F	H	F	F		H	H	
87	E	I	F	H	F	F		H	H	
88	E	I	F	H	F	F		H	H	
89	E	I	F	H	F	F		H	H	
90	E	I	F	H	F	F		H	H	
91	E	I	F	H	F	F		H	H	
92	E	I	F	H	F	F		H	H	

93	E	I	F	H	F	F		H	H	
94	E	I	F	H	F	F		H	H	
95	E	I	F	H	F	F		H	H	
96	E	I	F	H	F	F		H	H	
97	E	I	F	H	F	F		H	H	
98	E	I	F	H	F	F		H	H	
99	E	I	F	H	F	F		H	H	
101	E		F	H	F	F		H	H	
102	Z	I	F	H	F	F		H	H	
103	Z		F	H	F	F		H	H	

104	Z	I	F	H	F	F		H	H	
105	Z	I	F	H	F	F		H	H	
106	Z	I	F	H	F	F		H	H	
107	Z	I	F	H	F	F		H	H	
108	Z	I	F	H	F	F		H	H	
109	Z	I	F	H	F	F		H	H	
110	Z	I	F	H	F	F		H	H	
111	Z	I	F	H	F	F		H	H	
112	Z	I	F	H	F	F		H	H	
113	Z	I	F	H	F	F		H	H	

114	Z	I	F	H	F	F		H	H	
115	E	I	F	H	F	F		H	H	
116	E	I	F	H	F	F		H	H	

[0091] 以下に、上記化合物番号に対応する化合物名を示す。

- (1): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (2): (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (3): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ビニル-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (4): (E)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-2-(4-ヨード-フェニルアミノ)-ベンズアミド、
- (5): (E)-2-(2-クロロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (6): (E)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-2-(4-ヨード-2-メチル-フェニルアミノ)-ベンズアミド、
- (7): (E)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-2-(2-ヒドロキシメチル-4-ヨード-フェニルアミノ)-ベンズアミド、
- (8): (E)-2-(2-クロロ-6-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (9): (E)-2-(2, 6-ジフルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(

- 2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (10) : (E)-4-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (11) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-ヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (12) : (E)-5-[(2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (13) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (14) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (15) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (16) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (17) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-ヒドロキシ-エトキシ)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (18) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (19) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-モルホリン-4-イル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(20) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-{{2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エトキシイミノ}-メチル}-ベンズアミド、

(21) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-{{2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシイミノ}-メチル}-ベンズアミド、

(22) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシイミノ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(23) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メトキシイミノ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(24) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(ヒドロキシイミノ-メチル)-ベンズアミド、

(25) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(メトキシイミノ-メチル)-ベンズアミド、

(26) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(イソプロポキシイミノ-メチル)-ベンズアミド、

(27) : (E)-5-(シクロプロピルメトキシイミノ-メチル)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(28) : (E)-5-(シクロペンチルメトキシイミノ-メチル)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(29) : (E)-5-(アリルオキシイミノ-メチル)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(30) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(2-プロピニルイミノ-メチル)-ベンズアミド、

(31) : (E)-5-(ベンジルオキシイミノ-メチル)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(32) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(ピリジン-4-イルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(33) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(オキサゾール-2-イルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(34) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-エチル]-ベンズアミド、

(35) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-2-メチル-プロピル]-ベンズアミド、

(36) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-3-ブテニル]-ベンズアミド、

(37) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-2-フェニルエチル]-ベンズアミド、

(38) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[3-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-プロピル]-ベンズアミド、

(39) : (E)-5-[3, 4-ジヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-ブチル]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(40) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-3-モルホリン-4-イル-プロピル]-ベンズアミド、

(41) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[N-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-カルバミミドイル]-ベンズアミド、

(42) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[N-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-N'-メチル-カルバミミド

イル]ーベンズアミド、

(43) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-メチル-ベンズアミド、

(44) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-ベンズアミド、

(45) : (E)-N-(2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(46) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシ)-ベンズアミド、

(47) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-ベンズアミド、

(48) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシ)-ベンズアミド、

(49) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-ベンズアミド、

(50) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-[(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エトキシ]-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(51) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-[(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エトキシ]-ベンズアミド、

(52) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンズア

ミド、

(53) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-[2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]]-ベンズアミド、

(54) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]]-ベンズアミド、

(55) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシイミノ-エトキシ)-ベンズアミド、

(56) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-メトキシイミノ-エトキシ)-ベンズアミド、

(57) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-ヒドロキシ-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(58) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-メトキシ-ベンズアミド、

(59) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-イソプロポキシ-ベンズアミド、

(60) : (E)-N-シクロプロピルメトキシ-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(61) : (E)-N-シクロペンチルメトキシ-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(62) : (E)-N-アリルオキシ-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(63) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-プロピニルオキシ)-ベンズアミド、

(64) : (E)-N-ベンジルオキシ-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(65) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-

- ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(ピリジン-4-イルメトキシ)-ベンズアミド、
- (66) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(オキサゾール-2-イルメトキシ)-ベンズアミド、
- (67) : (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-ベンズアミド、
- (68) : (E)-N-(2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (69) : (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシ)-ベンズアミド、
- (70) : (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-ヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (71) : (E)-5-[(2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (72) : (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (73) : (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (74) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルカルバモイル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

- (75) : (E)-5-[(2-ジメチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (76) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ピペリジン-1-イル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (77) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-メトキシ-3-メチル-ブトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (78) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (79) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(E)-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロポキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- 、
- (80) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (81) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(4-ヒドロキシ-ブトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (82) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルスルファニル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (83) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メタンスルホニル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (84) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[メチルカルバモイルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (85) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)-メトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- 、
- (86) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-メチルカルバモイル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (87) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メトキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

- (88) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[イソプロポキシイミノ-メチル]-ベンズアミド、
- (89) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3H-イミダゾール-4-イルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (90) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (91) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-ピロリジン-1-イル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (92) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (93) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-((S)-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (94) : (E)-5-[(2-アミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (95) : (E)-2-[2,3-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-(2-ヒドロキシ-エトキシカルバモイル)-ベンジリデンアミノオキシ]-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチル エステル、
- (96) : (E)-5-[(2-アセチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (97) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(1H-イミダゾール-2-イルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (98) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (99) : (E)-5-[[2-(アセチル-メチル-アミノ)-エトキシイミノ]-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド、
- (101) : (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロ

キシ-エトキシ)-5-[(2-メチルカルバモイル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(102) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(103) : (Z)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(104) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メタンスルホニル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(105) : (dl)-(Z)-5-[(2,3-ジヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(106) : (Z)-5-[(2-アセチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(107) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルカルバモイル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(108) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(109) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(メチルカルバモイル-エトキシイミノ)-メチル)-ベンズアミド、

(110) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)-エトキシイミノ]-メチル)-ベンズアミド、

(111) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-メチルカルバモイル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド

(112) : dl-(Z)-N-(2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド

(113) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド

(114) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ

シ-エトキシ)-5-[[2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド

(115): (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-メタンスルホニルアミノ-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド

(116): (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[ジメチルカルバモイルエトキシイミノ-メチル]-ベンズアミド。

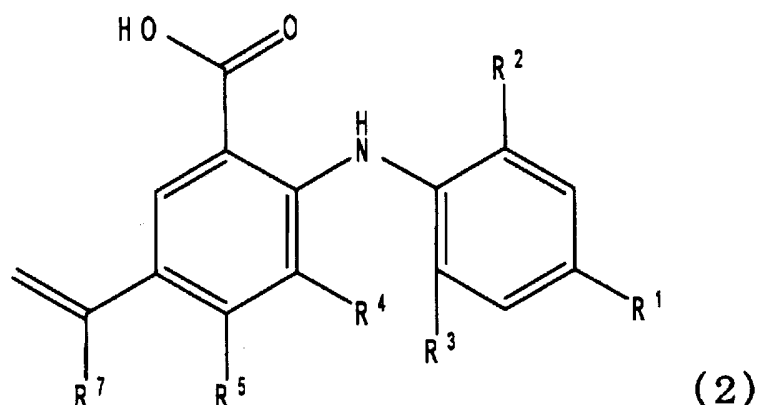
[0092] 本発明に係る化合物Iとしては、好ましくは例示化合物番号(1)、(2)、(3)、(5)、(6)、(7)、(11)、(12)、(13)、(14)、(15)、(17)、(19)、(20)、(21)、(24)、(25)、(32)、(44)、(45)、(46)、(55)、(67)、(68)、(69)、(70)、(71)、(72)、(73)、(74)、(75)、(76)、(77)、(78)、(79)、(80)、(81)、(82)、(83)、(84)、(85)、(86)、(90)、(92)、(94)、(96)、(97)、(98)、(99)、(101)、(102)、(103)、(104)、(105)、(106)、(107)、(108)、(109)、(110)、(111)、(112)、(113)、(114)、(115)、(116)を挙げることができ、さらに好ましくは、例示化合物番号(1)、(2)、(11)、(12)、(14)、(15)、(17)、(24)、(25)、(32)、(44)、(45)、(46)、(67)、(68)、(70)、(71)、(73)、(74)、(78)、(79)、(80)、(81)、(83)、(84)、(85)、(86)、(90)、(92)、(94)、(96)、(97)、(98)、(99)、(101)、(102)、(103)、(104)、(105)、(106)、(107)、(108)、(109)、(110)、(111)、(112)、(113)、(114)、を挙げることができ、特に好ましくは例示化合物番号(1)、(2)、(11)、(15)、(73)、(74)、(83)、(84)、(85)、(86)、(90)、(94)、(96)、(97)、(98)、(99)、(101)、(102)、(103)、(104)、(105)、(106)、(107)、(108)、(109)、(110)、(111)、(112)、(113)、(114)を挙げることができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

[0093] 化合物Iの製造に際し、その合成中間体として、たとえば、下記式(2)～(6)で表される合成中間体U、V、W、X、Y、Pを好ましく用いることができるが、合成中間体は、これらに限定されない。

#### [0094] 合成中間体U

下記一般式(2)で表される、合成中間体(U)。



式(2)中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ は、前記式(1)中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ とそれぞれ同意義を示し、これらの好ましい態様も同様である。

ここで、 $R^1$ がアルキニル基を含む場合、該アルキニル基は保護基で保護されていてもよい。この場合、本明細書中、 $R^1$ を $R^{1'}$ と示すことがある。

[0095] たとえば、好ましい態様として、 $R^1$ がヨウ素原子、臭素原子、エチニル基またはビニル基であり、該エチニル基は保護基で保護されていてもよく、 $R^2$ が塩素原子またはフッ素原子であり、 $R^3$ が水素原子であり、 $R^4$ が水素原子またはフッ素原子であり、 $R^5$ がフッ素原子であり、

$R^7$ が水素原子、

下記E群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基、である化合物が挙げられる。

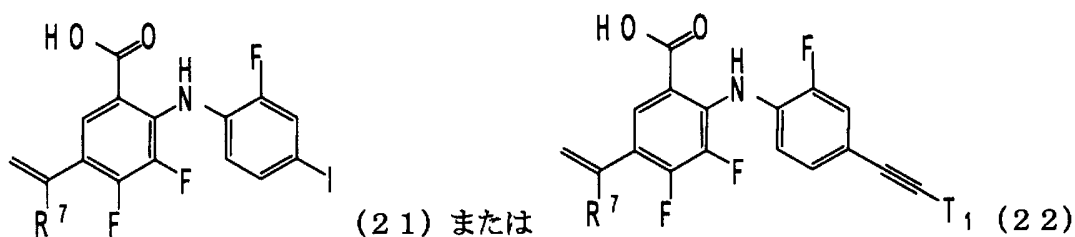
E群： $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{O}\text{R}^a$ 、 $-\text{O}-[\text{O}-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})]_n-\text{O}\text{R}^a$ 、 $-\text{N}\text{R}^b-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{O}\text{R}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}\text{R}^a$ 、 $-\text{CON}\text{R}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{N}\text{R}^a\text{C}\text{O}\text{R}^b$ 、 $-\text{S}\text{R}^a$ 、 $-\text{S}\text{O}_2\text{R}^a$ ；

F群： $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{O}\text{R}^a$ 、 $-\text{O}-[\text{O}-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})]_n-\text{O}\text{R}^a$ 、 $-\text{N}\text{R}^b-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{O}\text{R}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}\text{R}^a$ 、 $-\text{CON}\text{R}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{N}\text{R}^a\text{C}\text{O}\text{R}^b$ 、 $-\text{S}\text{R}^a$ 、 $-\text{S}\text{O}_2\text{R}^a$ 、 $\text{C}1-\text{C}4\text{アルキル基}$ ；

ただし、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよい

C1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。

[0096] 前記合成中間体(U)のうち、具体的には、たとえば、下記式(21)および(22)で表される化合物が挙げられる。



上記式(22)中、 $T_1$ は、水素原子または保護基を示す。

[0097] 式(21)の化合物としては、3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ビニル安息香酸( $R^7$ =水素原子)などが挙げられる。

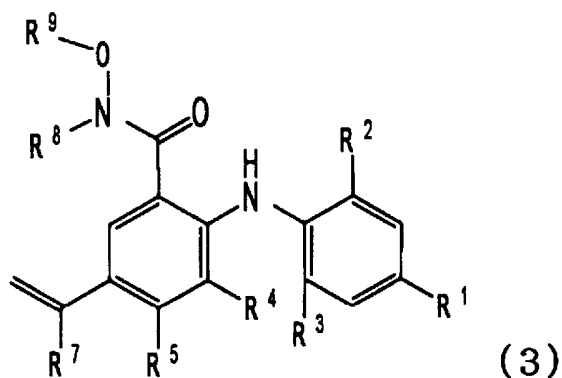
式(22)の化合物としてはたとえば、

2-(4-エチニル-2-フルオロフェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-5-ビニル安息香酸( $T_1$ =水素原子)、

2-(4-トリメチルシリルエチニル-2-フルオロフェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-5-ビニル安息香酸( $R^7$ =水素原子、 $T_1$ =トリメチルシリル基)などが挙げられる。

[0098] 合成中間体V

下記一般式(3)で表される合成中間体(V)。



式(3)中、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9$ は、前記式(1)中の $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9$ とそれぞれ同意義を示し、これらの好ましい態様も同様である。

ここで、 $R^1$ がアルキニル基を含む場合、該アルキニル基は保護基で保護されていてもよい。この場合、本明細書中、 $R^1$ を $R^{1'}$ と示すことがある。

また、 $R^9$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい。この場合、本明細書中、 $R^9$ を $R^9'$ と示すことがある。

[0099] 好ましい態様としては、たとえば、

$R^1$ がヨウ素原子、臭素原子、エチニル基またはビニル基であり、該エチニル基は保護基で保護されていてもよく、

$R^2$ が塩素原子またはフッ素原子であり、

$R^3$ が水素原子であり、

$R^4$ が水素原子またはフッ素原子であり、

$R^5$ がフッ素原子であり、 $R^8$ が水素原子またはメチル基であり、

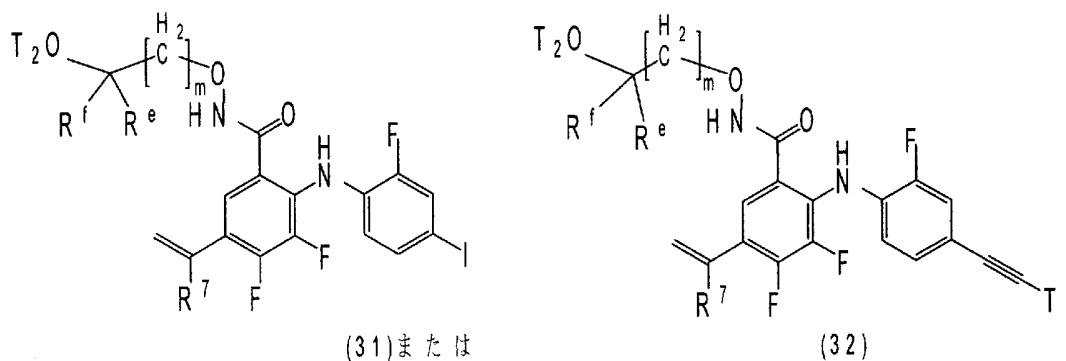
$R^7$ 、 $R^9$ が水素原子、下記E群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または下記F群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基である化合物が挙げられ、さらに $R^9$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい。

E群： $-\text{O}-R^a$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{O}R^a$ 、 $-\text{O}-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})_n-\text{O}R^a$ 、 $-\text{N}R^b-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{O}R^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}R^a$ 、 $-\text{CON}R^aR^b$ 、 $-\text{N}R^a\text{C}O R^b$ 、 $-\text{S}R^a$ 、 $-\text{S}O_2R^a$ ；

F群： $-\text{O}-R^a$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{O}R^a$ 、 $-\text{O}-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})_n-\text{O}R^a$ 、 $-\text{N}R^b-(\text{C}1-\text{C}4\text{アルキレン基})-\text{O}R^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}R^a$ 、 $-\text{CON}R^aR^b$ 、 $-\text{N}R^a\text{C}O R^b$ 、 $-\text{S}R^a$ 、 $-\text{S}O_2R^a$ 、 $\text{C}1-\text{C}4\text{アルキル基}$ ；

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよい $\text{C}1-\text{C}4\text{アルキル基}$ 、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。

[0100] 前記合成中間体(V)のうち、具体的には、たとえば、下記式(31)および(32)で表される化合物が挙げられる。



上記式(31)、(32)中、 $T_1$ 、 $T_2$ は、それぞれ独立に、水素原子または保護基を示す。 $R^e$ 、 $R^f$ はそれぞれ独立に水素原子またはC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す；

前記 $-\text{[CH}_2\text{]}_m-$ ( $m$ は1~4の整数)で示される繰返単位中の任意の水素原子は、 $R^e$ で表される基で置換されていてもよく、 $R^e$ は保護基で保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、2以上の水素原子が $R^e$ で置換されている場合、それら $R^e$ は互いに同一又は異なってもよい。

[0101] 式(31)で表される化合物としては、たとえば、

3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-ビニルベンズアミド( $R^c=R^d=R^e=R^f=R^7=T_2$ =水素原子、 $m=1$ )、

3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(*t*-ブチル-2-ジメチルシラニルオキシ-エトキシ)-5-ビニルベンズアミド( $R^c=R^d=R^e=R^f=R^7$ =水素原子、 $T_2$ =ジメチル*t*-ブチルシリル基、 $m=1$ )などが挙げられる。

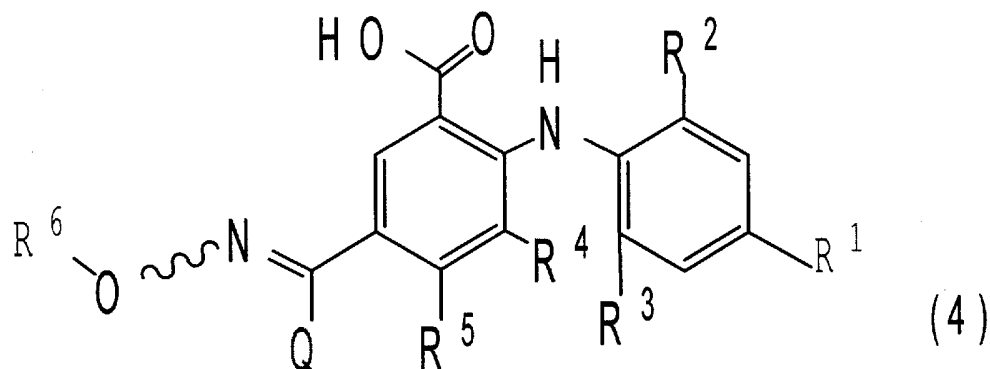
[0102] 式(32)で表される化合物としては、たとえば、

2-(4-エチニル-2-フルオロフェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-ビニルベンズアミド( $T_1=T_2$ =水素原子)、

2-(4-トリメチルシラニルエチニル-2-フルオロフェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(*t*-ブチル-2-ジメチルシラニルオキシ-エトキシ)-5-ビニルベンズアミド( $R^c=R^d=R^e=R^f=R^7$ =水素原子、 $T_1$ =トリメチルシリル基、 $T_2$ =ジメチル*t*-ブチルシリル基、 $m=1$ )などが挙げられる。

[0103] 合成中間体W

下記一般式(4)で表される合成中間体(W)；



式(4)中、波線



は、O-と-Nとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Q$ は、前記式(1)中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Q$ とそれぞれ同意義を示し、これらの好ましい態様も同様である。

ここで、 $R^1$ がアルキニル基を含む場合、該アルキニル基は保護基で保護されていてもよい。この場合、本明細書中、 $R^1$ を $R^{1'}$ と示すことがある。

また、 $R^6$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい。この場合、本明細書中、 $R^6$ を $R^{6'}$ と示すことがある。

[0104] 合成中間体(W)の好ましい態様として、たとえば、

$R^1$ がヨウ素原子、臭素原子、エチニル基またはビニル基であり、該エチニル基は保護基で保護されていてもよく、

$R^2$ が塩素原子またはフッ素原子であり、

$R^3$ が水素原子であり、

$R^4$ が水素原子またはフッ素原子であり、

$R^5$ がフッ素原子であり、

$R^6$ が水素原子、下記E群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または下記F群から選択さ

れる1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリーールアルキル基、ヘテロアリーールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基、であり;

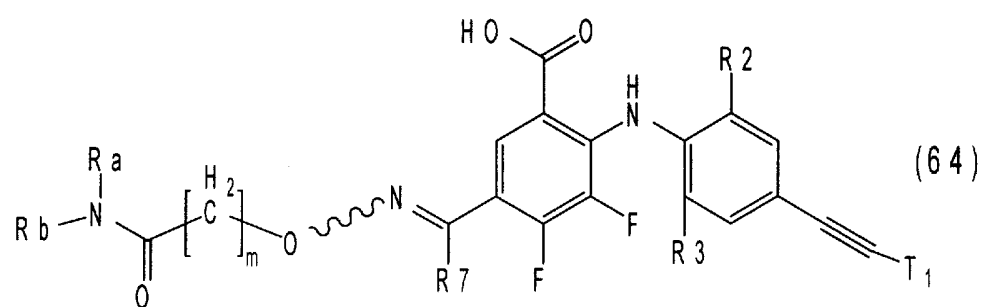
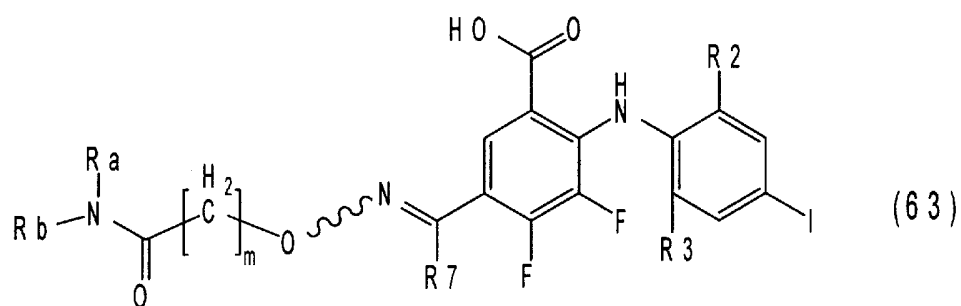
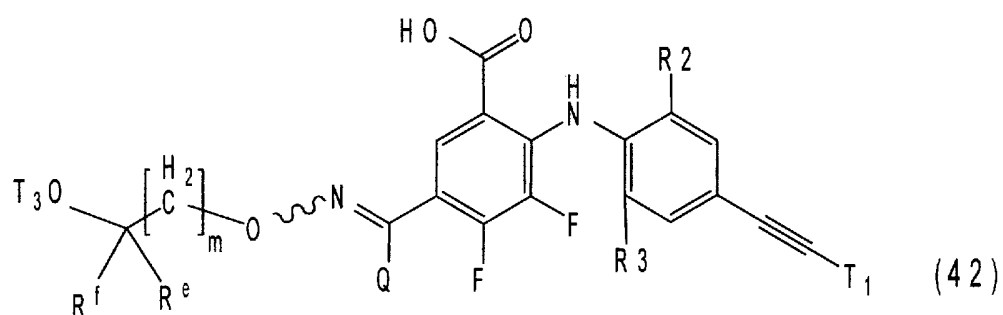
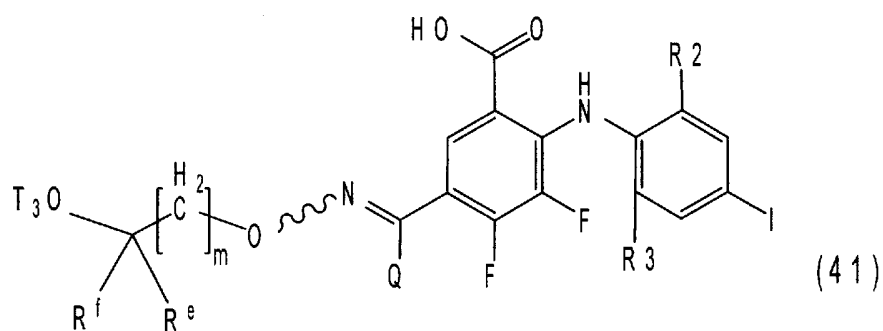
Qが水素原子、 $-NR^aR^b$ 、下記E群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または下記F群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリーールアルキル基、ヘテロアリーールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基、である、化合物が挙げられ、さらに $R^6$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい。

E群: $-O-R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ;

F群: $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、オキソ基、C1-C4アルキル基;

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいC1-C4アルキル基、アリーール基またはヘテロアリーール基を示し、 $n=1-4$ である。

[0105] 前記合成中間体(W)のうち、より具体的には、たとえば、下記式(41)、(42)、(63)、(64)で表される化合物が挙げられる。



上記式中、波線



は、OとNとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示す。

$T_1$ 、 $T_3$ は、それぞれ独立に、水素原子または保護基を示す。

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し、

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示す；

A群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ；

B群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

Qは水素原子、 $-NR^aR^b$ 、下記E群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または下記F群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基、である；

E群： $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4\text{アルキレン基})]_n-O$   
 $R^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ；

F群： $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4\text{アルキレン基})]_n-O$   
 $R^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、C1-C4アルキル基；

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。

$R^e$ 、 $R^f$ はそれぞれ独立に水素原子、C1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す；

前記 $-\text{[CH}_2\text{]}_m-$ ( $m$ は1~4の整数)で示される繰返単位中の任意の水素原子は、 $R^c$ で表される基で置換されていてもよく、 $R^c$ は保護基で保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、2以上の水素原子が $R^c$ で置換されている場合、それら $R^c$ は互いに同一又は異なっているもよい。

[0106] 式(41)で表される化合物としては、たとえば、

3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-安息香酸( $R^c=R^d=R^e=R^f=Q=T_3$ =水素原子、 $m=1$ )、

3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(*t*-ブチル-2-ジメチルシラニルオキシ-エトキシイミノ)-メチル]-安息香酸( $R^c=R^d=R^e=R^f=Q$ =水素原子、 $T_3$ =ジメチル*t*-ブチルシリル基、 $m=1$ )、

3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチルエトキシイミノ)-メチル]-安息香酸、

3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-安息香酸、

3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-メチルカルバモイル-エトキシイミノ)-メチル]-安息香酸などが挙げられる。

[0107] 式(42)で表される化合物としては、たとえば、

2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-安息香酸( $R^c=R^d=R^e=R^f=Q=T_1=T_3$ =水素原子、 $m=1$ )、

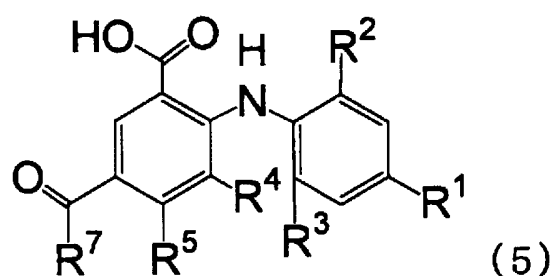
2-(4-トリメチルシラニルエチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-5-[(*t*-ブチル-2-ジメチルシラニルオキシ-エトキシイミノ)-メチル]-安息香酸( $R^c=R^d=R^e=R^f=Q$ =水素原子、 $T_1$ =トリメチルシリル基、 $T_3$ =ジメチル*t*-ブチルシリルオキシ基、 $m=1$ )、

2-(4-トリメチルシラニルエチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオ

ロ-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシイミノ)-メチル]-安息香酸、  
 2-(4-トリメチルシラニルエチニル-2-フルオロフェニルアミノ)-3,4-ジフルオ  
 ロ-5-[(*t*-ブチル-2-ジメチルシラニルオキシ-2-メチルプロポキシイミノ)-メチル]  
 -安息香酸などが挙げられる。

[0108] 合成中間体X

下記一般式(5)で表される合成中間体(X)。



式(5)中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ は、前記式(1)中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ とそれぞれ同意義を示し、これらの好ましい態様も同様である。

ここで、 $R^1$ がアルキニル基を含む場合、該アルキニル基は保護基で保護されていてもよい。この場合、本明細書中、 $R^1$ を $R^{1'}$ と示すことがある。

[0109] 合成中間体Xの好ましい態様として、たとえば、

$R^1$ がヨウ素原子、臭素原子、エチニル基またはビニル基であり、該エチニル基は保護基で保護されていてもよく、

$R^2$ が塩素原子またはフッ素原子であり、

$R^3$ が水素原子であり、

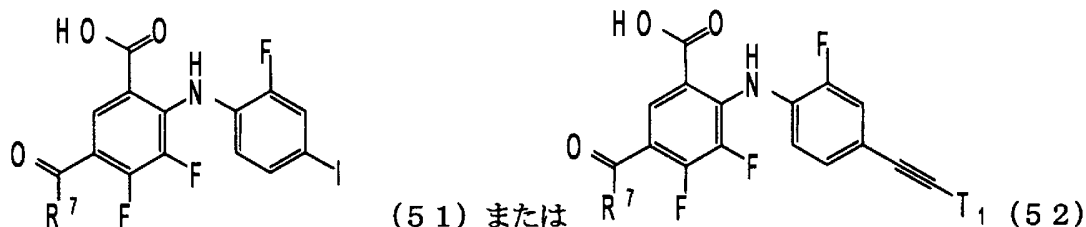
$R^4$ が水素原子またはフッ素原子であり、

$R^5$ がフッ素原子であり、

$R^7$ が水素原子、前記E群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または前記F群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリーールアルキル基、ヘテロアリーールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基である、化合物が挙げられる。

[0110] 前記合成中間体(X)としては、より具体的には、下記式(51)、(52)で表される化

化合物が挙げられる。



上記式(52)中、 $T_1$ は、水素原子または保護基を示す。

[0111] 式(51)で表される化合物としては、たとえば、3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ホルミル-安息香酸( $R^7$ =水素原子)などが挙げられる。

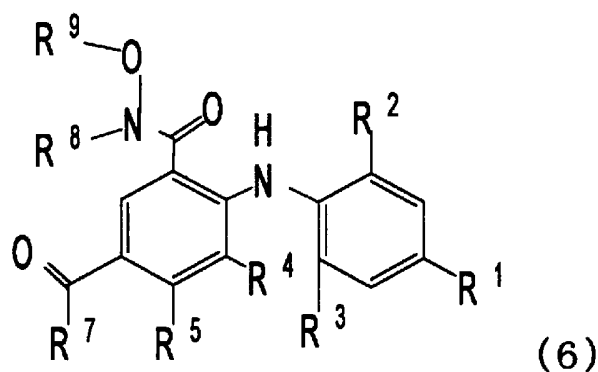
[0112] 式(52)で表される化合物としては、たとえば、

2-(4-エチニル-2-フルオロフェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-5-ホルミル-安息香酸( $R^7=T_1$ =水素原子)、

2-(4-トリメチルシリルエチニル-2-フルオロフェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-5-ホルミル-安息香酸( $R^7$ =水素原子、 $T_1$ =トリメチルシリル基)などが挙げられる。

[0113] 合成中間体Y

下記一般式(6)で表される合成中間体(Y)。



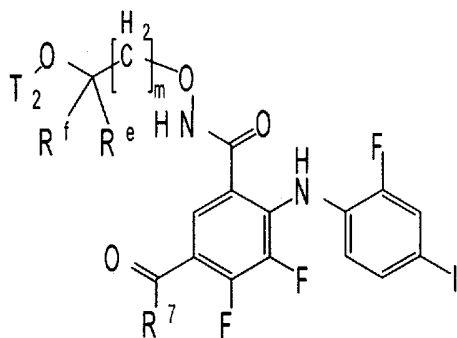
式(6)中、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9$ は、前記式(1)中の $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9$ とそれぞれ同意義を示し、これらの好ましい態様も同様である。

ここで、 $R^1$ がアルキニル基を含む場合、該アルキニル基は保護基で保護されていてもよい。この場合、本明細書中、 $R^1$ を $R^{1'}$ と示すことがある。

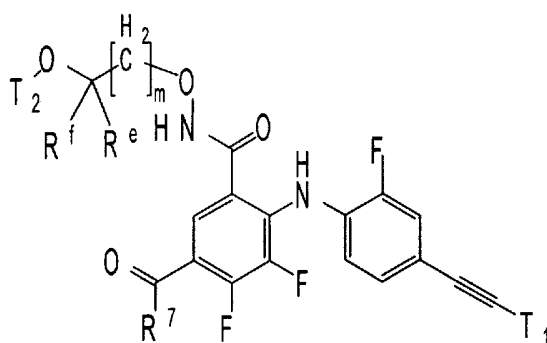
また、 $R^9$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ

基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい。この場合、本明細書中、 $R^9$ を $R^{9'}$ と示すことがある。

- [0114] 合成中間体Yの好ましい態様として、たとえば、  
 $R^1$ がヨウ素原子、臭素原子、エチニル基またはビニル基であり、該エチニル基は保護基で保護されていてもよく、  
 $R^2$ が塩素原子またはフッ素原子であり、  
 $R^3$ が水素原子であり、  
 $R^4$ が水素原子またはフッ素原子であり、  
 $R^5$ がフッ素原子であり、  
 $R^7$ が水素原子、前記E群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または前記F群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリーールアルキル基、ヘテロアリーールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基であり、  
 $R^8$ が水素原子またはメチル基であり；  
 $R^9$ が水素原子、前記E群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または前記F群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリーールアルキル基、ヘテロアリーールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基である、化合物が挙げられ、さらに $R^9$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい。
- [0115] 合成中間体(Y)としては、より具体的には、たとえば下記式(61)、(62)で表される化合物が挙げられる。



(61)



(62)

上記式(61)、(62)中、 $T_1$ 、 $T_2$ は、それぞれ独立に、水素原子または保護基を示す。

$R^e$ 、 $R^f$ はそれぞれ独立に水素原子、C1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す。

前記 $-\text{[CH}_2\text{]}_m-$ ( $m$ は1~4の整数)で示される繰返単位中の任意の水素原子は、 $R^e$ で表される基で置換されていてもよく、 $R^e$ は保護基で保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、2以上の水素原子が $R^e$ で置換されている場合、それら $R^e$ は互いに同一又は異なってもよい。

[0116] 式(61)で表される化合物としては、たとえば、

3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-ホルミル-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド( $R^c=R^d=R^e=R^f=R^7=T_2$ =水素原子、 $m=1$ )、

3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-ホルミル-N-(*t*-ブチル-2-ジメチルシラニルオキシエトキシ)-ベンズアミド( $R^c=R^d=R^e=R^f=R^7$ =水素原子、 $T_2$ =ジメチル*t*-ブチルシリル基、 $m=1$ )などが挙げられる。

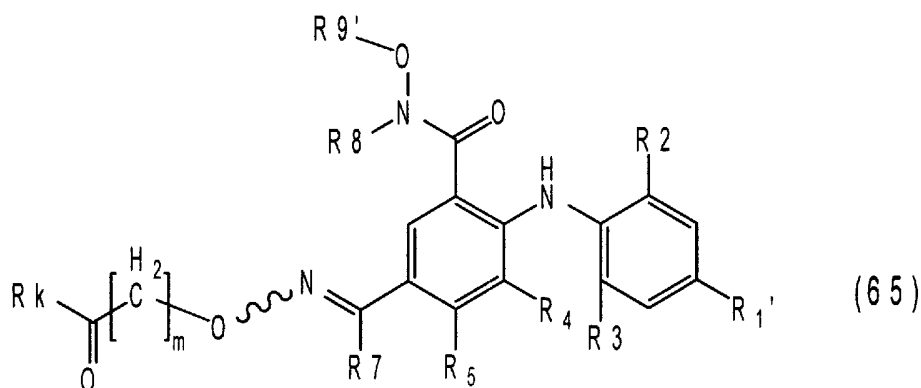
[0117] 式(62)で表される化合物としては、たとえば、

2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-5-ホルミル-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド( $R^c=R^d=R^e=R^f=R^7=T_1=T_2$ =水素原子、 $m=1$ )、

2-(4-トリメチルシラニルエチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-5-ホルミル-N-(*t*-ブチル-2-ジメチルシラニルオキシエトキシ)-ベンズアミド( $R$

$c=R^d=R^e=R^f=R^7$ =水素原子、 $T_1$ =トリメチルシリル基、 $T_2$ =ジメチル $\alpha$ -ブチルシリル基、 $m=1$ )などが挙げられる。

[0118] また、化合物(1)の合成中間体として、下記一般式(65)で表される合成中間体(Z)を用いることもできる。



式(65)中、波線



は、OとNとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示す。

$R^{1'}$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよいアルキル基、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示す。

[0119]  $R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよいアルキル基を示す。

[0120]  $R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示す。

[0121]  $R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有してもよい以下の基；シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示す。

$R^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示す。

[0122]  $R^9$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示す。

[0123]  $R^9$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい。

[0124] A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 。

[0125] B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基。

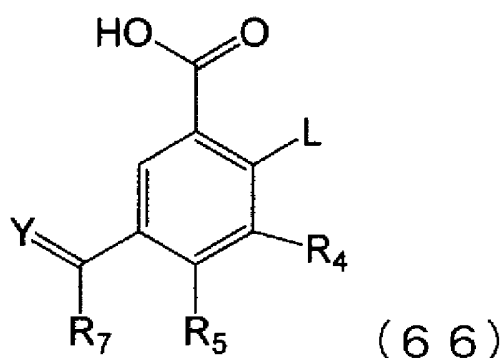
[0126] 前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。

$R^k$ は水素原子またはC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す;

前記 $-[CH_2]_m-$ ( $m$ は1〜4の整数)で示される繰返単位中の任意の水素原子は、 $R^c$ で表される基で置換されていてもよく、 $R^c$ は保護基で保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、2以上の水素原子が $R^c$ で置換されている場合、それら $R^c$ は互いに同一又は異なっていてもよい。]

## [0127] 合成中間体P

式(1)で表される化合物の合成中間体Pとしては、下記式(66)で表される化合物が挙げられる。



[上記式(66)中、YはCH<sub>2</sub>または酸素原子を示し、

Lは脱離基を示し、

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し、

R<sup>7</sup>は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基、である；

A群：ハロゲン原子、ニトロ基、-O-R<sup>a</sup>、-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-[O-(アルキレン基)]<sub>n</sub>-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-C=N-OR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-COR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>；

B群：ハロゲン原子、ニトロ基、-O-R<sup>a</sup>、-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-[O-(アルキレン基)]<sub>n</sub>-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-C=N-OR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-COR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

前記R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、n=1〜4である；

m=1〜4である；

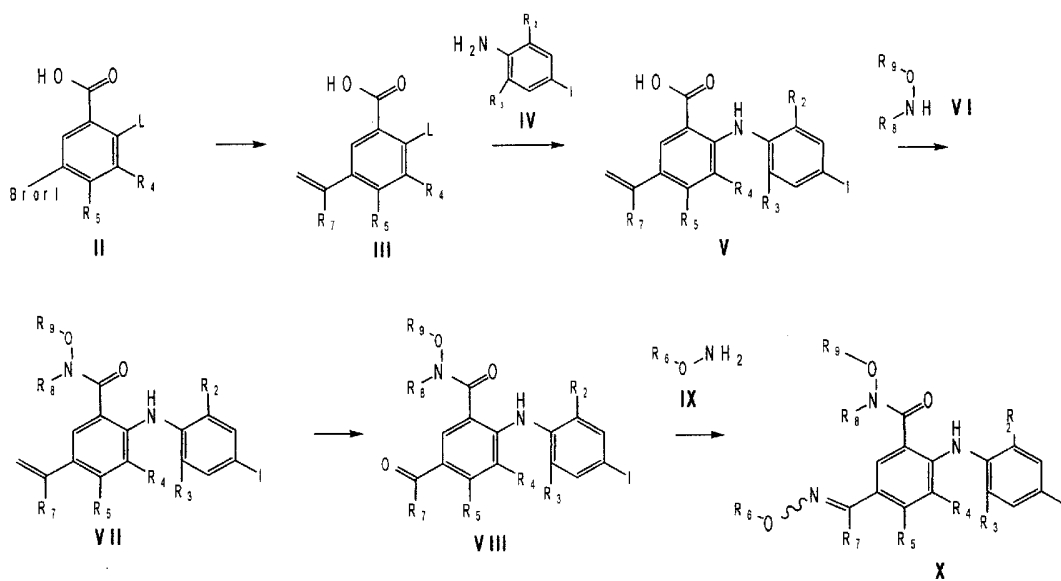
上記の脱離基は、ハロゲン原子または活性化された水酸基である。]

[0128] 前記活性化された水酸基は、例えば磷酸エステル、スルホン酸エステルが挙げられる。

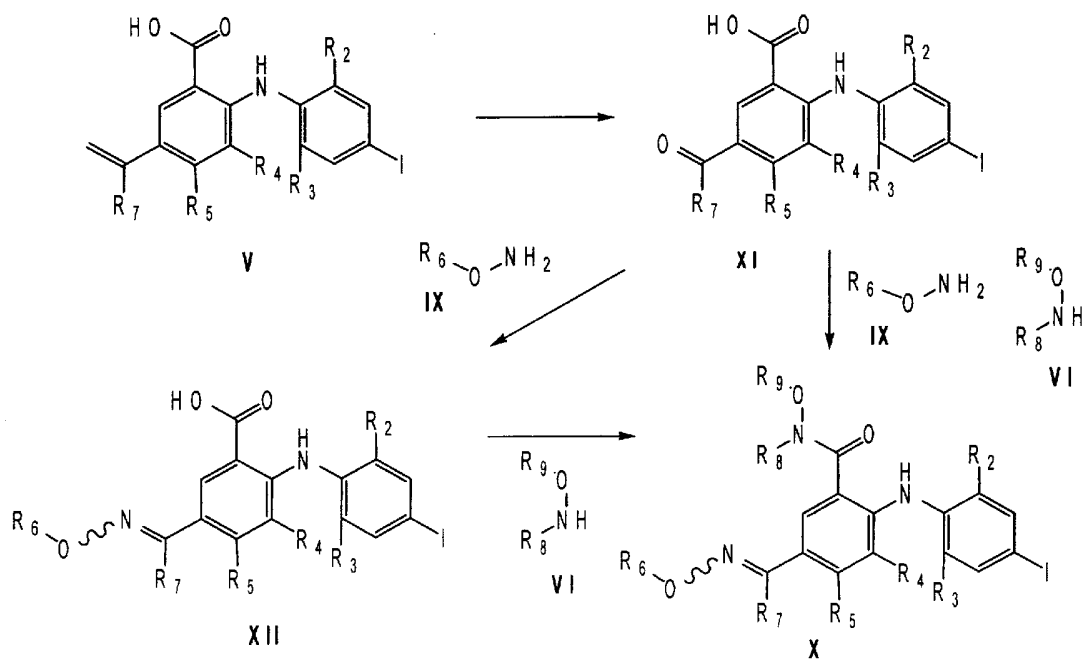
前記合成中間体(P)のLは、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である。Yは、好ましくはCH<sub>2</sub>または酸素原子である。R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は、好ましくは、それぞれ独立に、水素原子またはフッ素原子である。R<sup>7</sup>は、好ましくは水素原子である。

[0129] 本発明に係る式(1)で表される化合物Iは、たとえば、下記の方法に従って製造することができる。なお、以下の反応工程1〜7およびその説明において、R<sup>1</sup>〜R<sup>9</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、化合物Iは、前記(1)に記載のものと同意義である。

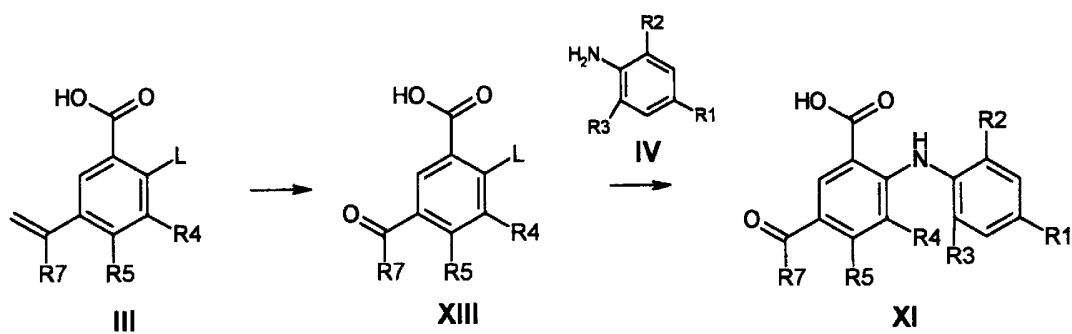
[0130] 反応工程1



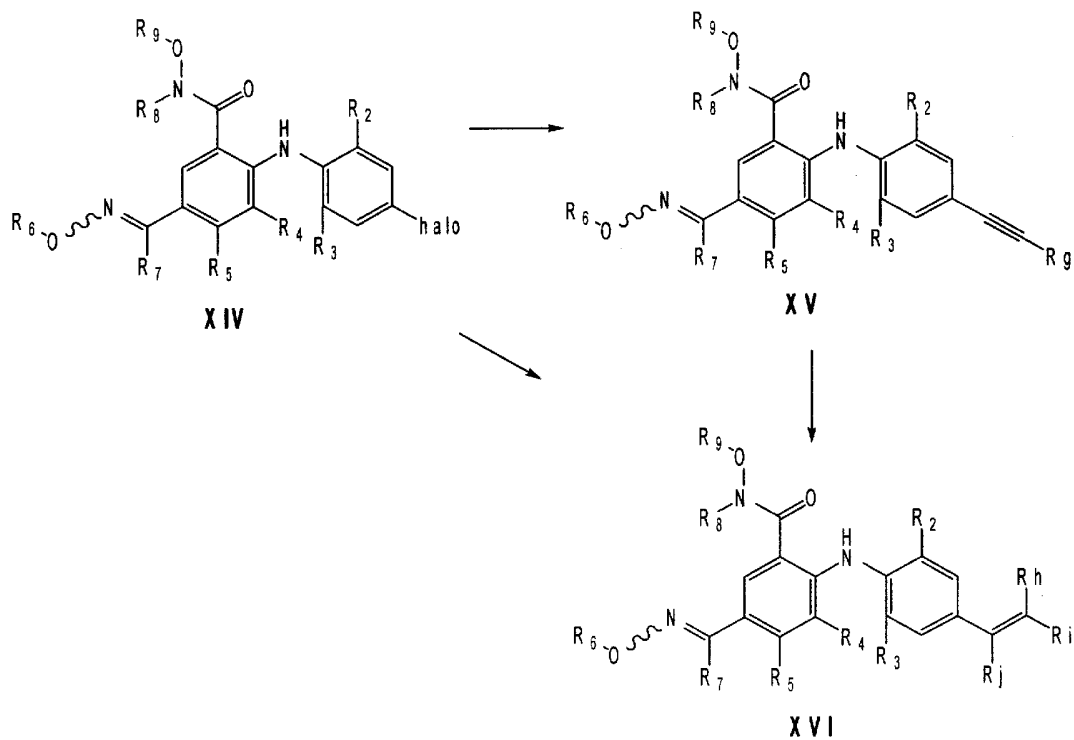
[0131] 反応工程2



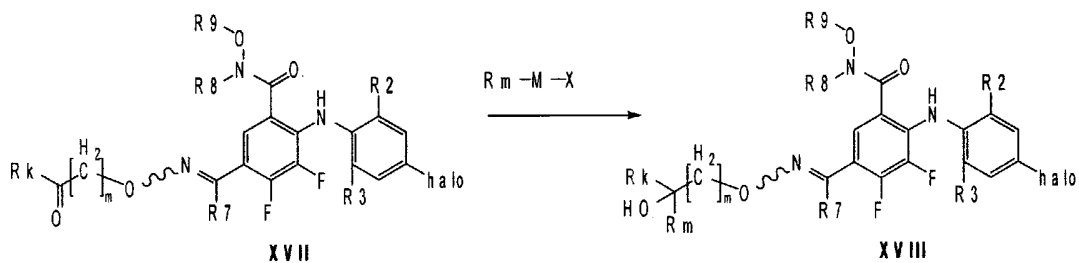
[0132] 反応工程3



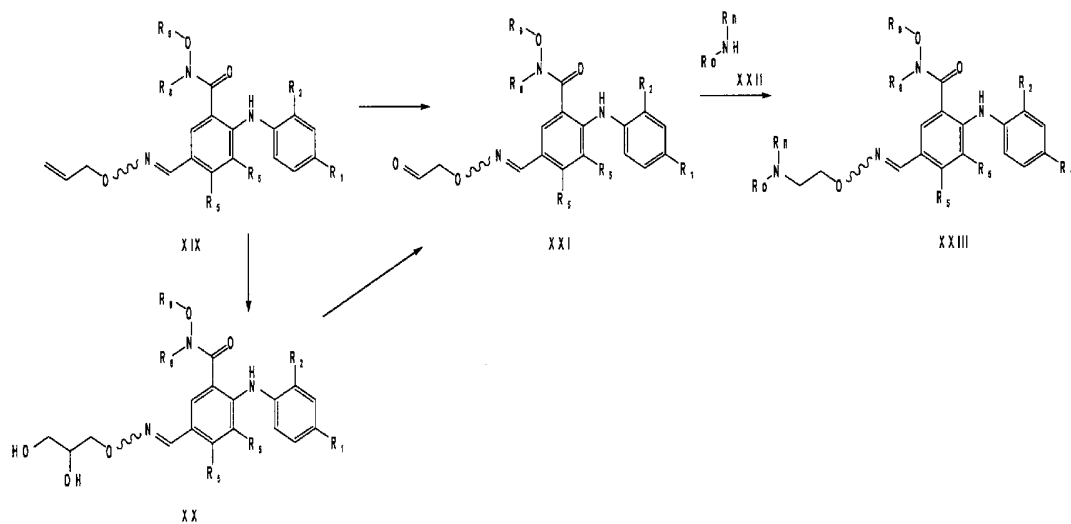
[0133] 反応工程4

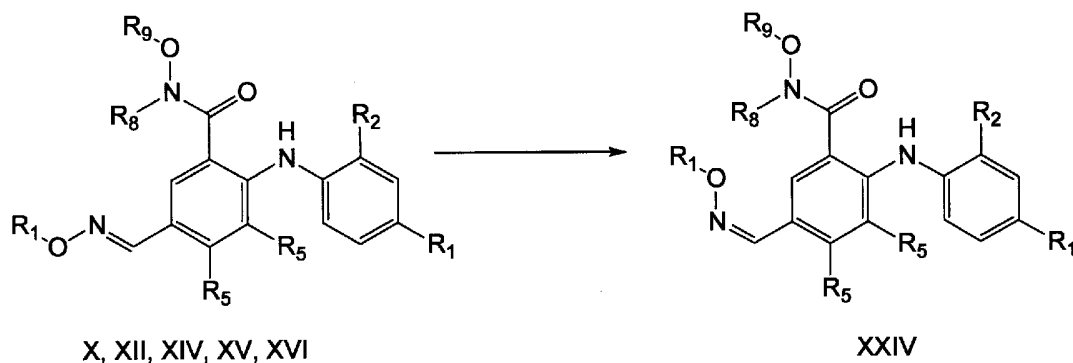


[0134] 反応工程5



[0135] 反応工程6



[0136] 反応工程7

[0137] 前記反応工程中の式中、波線



は、OとNとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示す。

〈反応工程1〉

前記反応工程1は、式(1)で表される化合物Iのうち、化合物(X)の製造方法を示すものである。反応工程1において、Lは脱離基、例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、あるいは活性化された水酸基、例えばリン酸エステル、スルホン酸エステルを意味する。

[0138] 式(II)で示される化合物(5-ヨウ素化または5-臭素化安息香酸誘導体)は、たとえば、公知の文献(F. Mongin, E. Marzi, and M. Schlosser, European Journal of Organic Chemistry, 2771-2777 (2001)またはA. Groweiss, Organic Process Research & Development, 4, 30-33 (2000))に記載された方法あるいは類似の方法を用いることにより、容易に入手することができる。

[0139] 5-ビニル安息香酸誘導体(III)の調製

5-ビニル安息香酸誘導体(III)は、たとえば、5-ヨウ素化、5-臭素化安息香酸誘導体(II)を、適当な溶媒中、遷移金属触媒下、ビニル化有機金属試薬と反応させることにより得ることができる。

[0140] 前記溶媒としては、たとえば、ジメチルホルムアミド、THF(テトラヒドロフラン)、DM SO(ジメチルスルホキシド)、イソプロパノール、メタノール、またはエタノールが挙げ

られ、好ましくはTHFまたはイソプロパノールを用いる。

[0141] 前記遷移金属触媒としては、例えばパラジウム錯体を好ましく用いることができる。パラジウム錯体としては具体的には、たとえば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、 $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$ 、 $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$ 、 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  などを用いることができる。

[0142] 前記ビニル化有機金属試薬としては、たとえば、ビニル化マグネシウム試薬、ビニル化アルミニウム試薬、ビニル化珪素試薬、ビニル化ホウ素試薬、ビニル化亜鉛試薬、ビニル化錫試薬などが揚げられる。これらのうちでは、ビニル化錫試薬(Stille法)あるいはビニル化ホウ素試薬(Suzuki法)を好ましく用いることができる。必要に応じ、反応系に適当な塩基、例えばトリエチルアミンあるいはハニグ塩基(Hunig's base)、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムエチラートなどを添加することができる。

[0143] 反応は、通常、約 $15^\circ\text{C}$ 〜約 $130^\circ\text{C}$ 、好ましくは約 $60^\circ\text{C}$ 〜 $100^\circ\text{C}$ で、約4時間〜約4日間、好ましくは約10時間にわたり実施できる。

該反応は、以下の文献を参照することにより容易に実施できる。

a) J. K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508-524.

b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483

c) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.*, 1999, 576, 147-168.

d) Suzuki, A, In *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; VCH: Weinheim, 1998; pp49-97.

[0144] 2-(フェニルアミノ)-5-ビニル安息香酸誘導体(V)の調製

2-(フェニルアミノ)-5-ビニル安息香酸誘導体(V)は、アニリン誘導体(IV)と5-ビニル安息香酸誘導体(III)との反応により合成できる。この反応は、たとえば、特許文献(WO0064856)、文献(M. H. Chen, V. G. Beylin, E. Iakovleva, S. J. Kesten, J. Magano, D. Drieze, *Synthetic Communications*, 32(3), 411-417 (2002))に記載された方法あるいは類似した方法を用いて実施することができる。

[0145] 反応は、具体的には、5-ビニル安息香酸誘導体(III)と等量または過剰量のアニリン誘導体(IV)とを、溶媒中、塩基存在下にて実施できる。

前記溶媒としては、例えばTHF、トルエンなどが挙げられ、好ましくはTHFを挙げ

ることができる。

前記塩基としては、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、*n*-ブチルリチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミドなどが挙げられ、好ましくはリチウムジイソプロピルアミド、またはリチウムヘキサメチルジシラジドを挙げることができる。

[0146] 前記反応は、通常、約 $-78^{\circ}\text{C}$ ～約 $25^{\circ}\text{C}$ にて、約4時間から約4日間、好ましくは約1日にわたり実施できる。

[0147] ヒドロキサム酸誘導体(VII)の調製

ヒドロキサム酸誘導体(VII)への変換は、2-フェニルアミノ-5-ビニル安息香酸誘導体(V)を、適当な溶媒中、ペプチド合成用縮合剤および塩基存在下、 $\text{NHR}^8\text{OR}^9$ で表されるヒドロキシルアミン誘導体(VI)と反応させることにより達成できる。

[0148] 前記溶媒としては、ジクロロメタン、THF、ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好ましくはジクロロメタンを挙げることができる。

前記塩基としては、トリエチルアミン、ハニグ塩基(Hunig's base)、またはDBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン)などが挙げられ、好ましくはハニグ塩基を挙げることができる。

前記ペプチド縮合剤としては、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、プロモートリス(ピロリジノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(PyBrOP)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、(ベンゾトリアゾールイルオキシ)トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(PyBOP)などを挙げることができる。

[0149] 前記反応は、通常、約 $10^{\circ}\text{C}$ ～約 $30^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $22^{\circ}\text{C}$ (室温)にて、約1時間～約2日間、好ましくは約10時間にわたり実施できる。

[0150] カルボニル体(VIII)の調製

カルボニル体(VIII)への変換は、前記ヒドロキサム酸誘導体(VII)を、適当な溶媒中、適当な酸化剤と反応させることにより達成できる。

前記溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、DMSO、クロロホルム、四塩化炭素、またはアセトニトリルなどが挙げられ、好ましく

はTHF、ジクロロメタンを挙げることができる。

前記酸化剤としては、オゾン、四酸化オスミウム-メタ過沃素酸ナトリウム、塩化ルテニウム-メタ過沃素酸ナトリウムなどを挙げるができる。

前記反応は、通常、約10℃～約30℃、好ましくは約22℃(室温)にて、約2時間から約2日間、好ましくは約10時間かけて実施できる。

[0151] 化合物Xの調製

カルボニル体(VIII)から化合物(X)への変換は、カルボニル体(VIII)を、溶媒中、 $\text{NH}_2\text{OR}^6$ で表されるヒドロキシルアミン誘導体(IX)と反応させることにより達成できる。

前記溶媒としては、ジクロロメタン、エタノール、クロロホルム、THF、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテルなどが挙げられ、好ましくはジクロロメタン、またはエタノールを挙げるができる。

[0152] 前記反応は、通常、約10℃～約30℃、好ましくは約22℃(室温)にて、約1時間～約2日間、好ましくは約10時間かけて実施できる。

[0153] <反応工程2>

反応工程2は、反応工程1中の2-(フェニルアミノ)-5-ビニル安息香酸誘導体(V)から、反応工程1とは別工程にて化合物(X)を調製する例である。

[0154] カルボニル体(XI)の調製

2-(フェニルアミノ)-5-ビニル安息香酸誘導体(V)からカルボニル体(XI)への変換は、前述したヒドロキサム酸誘導体(VII)からカルボニル体(VIII)への変換方法に準じて行なうことができる。

[0155] すなわち、2-(4-ヨードフェニルアミノ)-5-ビニル安息香酸誘導体(V)を適当な溶媒中、適当な酸化剤と反応させることにより達成できる。

[0156] 適当な溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、DMSO、クロロホルム、四塩化炭素、またはアセトニトリルなどが挙げられ、好ましくはTHF、ジクロロメタンを挙げるができる。前記酸化剤としては、オゾン、四酸化オスミウム-メタ過沃素酸ナトリウム、塩化ルテニウム-メタ過沃素酸ナトリウムなどを挙げるができる。前記反応は、通常、約10℃～約30℃、好ましくは約22℃(室温)にて、約2時間から約2日間、好ましくは約10時間かけて実施することができる。

[0157] 化合物(XII)の調製

カルボニル体(XI)から化合物(XII)への変換は、前述したアルデヒド体(VIII)あるいはケトン体(X)から化合物Iへの変換方法に準じて行なうことができる。

すなわち、カルボニル体(XI)を、溶媒中、 $\text{NH}_2\text{OR}^6$ で表されるヒドロキシルアミン誘導体(IX)と反応させることにより化合物(XII)を得ることができる。

前記溶媒としては、ジクロロメタン、エタノール、クロロホルム、THF、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテルなどが挙げられ、好ましくはジクロロメタン、またはエタノールを挙げることができる。

[0158] 前記反応は、通常、約 $10^\circ\text{C}$ ～約 $30^\circ\text{C}$ 、好ましくは約 $22^\circ\text{C}$ (室温)にて、約1時間～約2日間、好ましくは約10時間かけて実施できる。

[0159] 化合物Xの調製(1)

化合物(XII)から化合物(X)への変換は、前述した2-(フェニルアミノ)-5-ビニル安息香酸誘導体(V)からヒドロキサム酸誘導体(VII)への変換方法に準じて行なうことができる。

[0160] すなわち、化合物(XII)を、適当な溶媒中、ペプチド合成用縮合剤および塩基存在下、 $\text{NHR}^8\text{OR}^9$ で表されるヒドロキシルアミン誘導体(VI)と反応させることにより、化合物Iを得ることができる。

前記溶媒としてはジクロロメタン、THF、ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好ましくはジクロロメタンを挙げることができる。

前記塩基としては、トリエチルアミン、ハニグ塩基(Hunig's base)、またはDBUなどが挙げられ、好ましくはハニグ塩基を挙げることができる。

前記ペプチド縮合剤としては、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、プロモートリス(ピロリジノ)-ホスホニウム ヘキサフルオロホスファート(PyBrOP)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、または(ベンゾトリアゾールイルオキシ)トリピロリジノ-ホスホニウム ヘキサフルオロホスファート(PyBOP)を挙げることができる。

[0161] 前記反応は、通常、約 $10^\circ\text{C}$ ～約 $30^\circ\text{C}$ 、好ましくは約 $22^\circ\text{C}$ (室温)にて、約1時間～約2日間、好ましくは約10時間にわたり実施できる。

[0162] 化合物Iの調製(2)

また、例えば、カルボニル体(XI)から1工程にて化合物(X)を得ることができる。この場合、 $\text{NHR}^8\text{OR}^9$ および $\text{NH}_2\text{OR}^6$ を同一反応系内で同時にまたは、順次に添加してカルボニル体(XI)と反応させることができる。該反応を行う場合、ヒドロキシルアミン誘導体(IX)と(VI)とが同一の化合物であることが好ましい。

この変換は前述したカルボニル体(XI)から化合物(XII)への変換方法に準じて行なうことができる。

[0163] すなわち、カルボニル体(XI)を、適当な溶媒中、ペプチド合成用縮合剤および塩基存在下、 $\text{NHR}^8\text{OR}^9$ および/または $\text{NH}_2\text{OR}^6$ で表されるヒドロキシルアミン誘導体(VI)および/または(IX)と反応させることにより化合物Iを得ることができる。

前記溶媒としてはジクロロメタン、THF、ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好ましくはジクロロメタンを挙げるができる。

前記塩基としては、トリエチルアミン、ハニグ塩基(Hunig's base)、またはDBUなどが挙げられ、好ましくはハニグ塩基を挙げるができる。

前記ペプチド縮合剤としては、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、プロモートリス(ピロリジノ)-ホスホニウム ヘキサフルオロホスファート(PyBrOP)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、または(ベンゾトリアゾールイルオキシ)トリピロリジノ-ホスホニウム ヘキサフルオロホスファート(PyBOP)などを挙げるができる。

[0164] 前記反応は、通常、約10℃～約30℃、好ましくは約22℃(室温)にて、約1時間～約2日間、好ましくは約10時間にわたり実施できる。

[0165] <反応工程3>

反応工程3は、反応工程2中のカルボニル体(XI)を、5-ビニル安息香酸誘導体(II)から反応工程2とは別工程にて調製するものである。最終的に、カルボニル体(XI)は反応工程2と同様にして化合物(I)へ導くことができる。

[0166] 化合物(XIII)の調製

化合物(XIII)は、反応工程2で示した2-(フェニルアミノ)-5-ビニル安息香酸誘

導体(V)からカルボニル体(XI)への変換方法に準じて、5-ビニル安息香酸誘導体(III)から調製できる。

[0167] すなわち、5-ビニル安息香酸誘導体(III)を適当な溶媒中、適当な酸化剤と反応させることにより化合物(XIII)を得ることができる。

[0168] 溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、DMSO、クロロホルム、四塩化炭素、またはアセトニトリルなどが挙げられ、好ましくはTHF、ジクロロメタンを挙げることができる。前記酸化剤としては、オゾン、四酸化オスミウム-メタ過酸素酸ナトリウム、塩化ルテニウム-メタ過酸素酸ナトリウムなどを挙げることができる。前記反応は、通常、約10°C-約30°C、好ましくは約22°C(室温)にて、約2時間から約2日間、好ましくは約10時間かけて実施できる。

[0169] カルボニル体(XI)の調製

カルボニル体(XI)は、反応工程1で示した5-ビニル安息香酸誘導体(III)から2-(フェニルアミノ)-5-ビニル安息香酸誘導体(V)への変換方法に準じて、化合物(XII I)から調製できる。

すなわち、特許文献(WO0064856)または文献(M. H. Chen, V. G. Beylin, E. Iakovleva, S. J. Kesten, J. Magano, D. Drieze, Synthetic Communications, 32(3), 411-417 (2002))に記載された方法あるいは類似した方法を用いて行なうことができる。

[0170] 具体的には、化合物(XIII)と等量または過剰量のアニン誘導体(IV)とを、溶媒中、塩基存在下にて反応を行なうことにより、カルボニル体(XI)を得ることができる。

前記溶媒としては、例えばTHFあるいはトルエンなどが挙げられ、好ましくはTHFが挙げられる。

前記塩基としては、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、*n*-ブチルリチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミドなどが挙げられ、好ましくは、リチウムジイソプロピルアミド、またはリチウムヘキサメチルジシラジドが挙げられる。

[0171] 前記反応は、通常、約-78°C-約25°Cにて、約4時間から約4日間、好ましくは約1日にわたり実施できる。

## [0172] &lt;反応工程4&gt;

反応工程4は、特に式(1)で示される化合物Iのうち、化合物(XV)および化合物(XVI)を、化合物(XIV)から調製する例を示したものである。

[0173] 化合物(XIV)は、化合物Iのうち、 $R^1$ がハロゲン原子、例えばヨウ素原子、臭素原子、あるいは塩素原子、好ましくはヨウ素原子であるものである。

[0174] 化合物(XV)および(XVI)は、 $R^1$ がアルキニル基、またはアルケニル基であり、その不飽和結合が、 $R^2$ 、 $R^3$ が存在しているベンゼン環に直接結合している炭素およびそれに隣接する炭素の間に存在する場合のものを意味する。また、 $R_g-R_j$ は不飽和結合上に存在する置換基を表す。

[0175] 化合物(XV)の調製

化合物(XIV)から化合物(XV)への変換は、たとえば、園頭法(文献K. Sonogashira, Y. Tohda and N. Hagihara, Tetrahedron Lett. 16, 4467-4470 (1975))を用いて行なうことができる。具体的には、化合物(XIV)を適当な溶媒、例えばTHF中、触媒量のパラジウム錯体、例えば $(PPh_3)_2PdCl_2$ 、さらに、触媒量の銅試薬、例えばヨウ化銅、および適当な塩基、例えばトリエチルアミンあるいはハニグ塩基(Hunig's base)の存在下、アルキンと作用させることにより、化合物(XV)を得ることができる。前記反応は、通常、約 $10^\circ C$ 〜約 $100^\circ C$ 、好ましくは約 $40^\circ C$ 〜 $60^\circ C$ にて、約2時間〜約2日間かけて実施できる。

[0176] 化合物(XVI)の調製(1)

また、化合物(XIV)から化合物(XVI)への変換は、反応工程1で示した、5-ヨウ素化、5-臭素化安息香酸誘導体(II)から5-ビニル安息香酸誘導体(III)への変換方法に準じて行なうことができる。

[0177] すなわち、化合物(XIV)を適当な溶媒中、遷移金属触媒下、ビニル化金属試薬と反応させることにより化合物(XVI)を得ることができる。前記溶媒としては、ジメチルホルムアミド、THF、DMSO、イソプロパノール、メタノール、エタノールなどが挙げられ、好ましくはTHF、あるいはイソプロパノールなどが挙げられる。前記遷移金属触媒としては、例えばパラジウム錯体が挙げられ、具体的な例としては $Pd(PPh_3)_4$ 、 $(PhCN)_2PdCl_2$ 、 $(MeCN)_2PdCl_2$ 、 $Pd(dppf)Cl_2$ 、あるいは $(PPh_3)_3PdCl_2$ などを挙げるができる。

前記ビニル化金属試薬としては、たとえばビニル化マグネシウム試薬、ビニル化アルミニウム試薬、ビニル化珪素試薬、ビニル化ホウ素試薬、ビニル化亜鉛試薬、あるいはビニル化錫試薬などが挙げられ、好ましくはビニル化錫試薬(Stille法)あるいはビニル化ホウ素試薬(Suzuki法)が挙げられる。必要に応じ、反応系に適当な塩基、例えばトリエチルアミンあるいはハニグ塩基(Hunig's base)、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムエチラートなどを添加することができる。

[0178] 前記反応は、通常、約15°C〜約130°C、好ましくは約60°C〜100°Cで、約4時間〜約4日間、好ましくは約10時間にわたり実施できる。

当該反応は以下の文献を参照することにより容易に実施できる

a) J. K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508-524.

b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483

c) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.*, 1999, 576, 147-168.

d) Suzuki, A, In *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; VCH: Weinheim, 1998; pp49-97.

[0179] 化合物(XVI)の調製(2)

化合物(XVI)は、前記化合物(XV)を還元することによっても得られる。

還元方法としては、たとえば、溶媒中、リンドラ触媒存在下、水素添加を行なう方法が挙げられる。前記溶媒としてはエタノール、メタノール、ヘキサンなどが挙げられる。反応は、通常、約10〜30°C、好ましくは約22°C(室温)にて、約10分〜約2日間かけて実施できる。

[0180] 〈反応工程5〉

前記反応工程5は、式(1)で表される化合物(I)のうち、特に化合物(XVIII)の製造方法を示すものである。また、反応工程1、2にて得られる化合物(X)のR<sup>6</sup>が、特に化合物(XVII)のように表されるとき、反応工程5を用いて化合物(XVIII)の製造を行うことができる(このとき、R<sup>k</sup>、R<sup>m</sup>はそれぞれ独立して、水素原子または置換されていてよいC1〜C4アルキル基であることを示す。前記-[CH<sub>2</sub>]<sub>m</sub>-(mは1〜4の整数)で示される繰返単位中の任意の水素原子は、R<sup>c</sup>で表される基で置換されていてもよく、

R<sup>o</sup>は保護基で保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、2以上の水素原子がR<sup>o</sup>で置換されている場合、それらR<sup>o</sup>は互いに同一又は異なってもよい。

[0181] 反応工程5において、R<sub>m</sub>-M-Xは有機金属試薬を表し、例えばMはマグネシウム、亜鉛などが挙げられ、Xはハロゲン(例えば、臭素、ヨウ素、塩素が挙げられ、好ましくは臭素またはヨウ素である)を意味している(Grignard法)。R<sub>m</sub>-M-Xで表される有機金属試薬には、アルキルマグネシウムブロミド、アルキルマグネシウムアイオダイドなどが挙げられ、好ましくはアルキルマグネシウムブロミド、を用いることができる。

[0182] 化合物(XVIII)の製造

化合物(XVII)から化合物(XVIII)への変換は、例えばGrignard法を用いて行うことができる。具体的には、化合物(XVII)を適当な溶媒、例えばTHF、ジエチルエーテルなどが挙げられ、好ましくはTHF中に溶解し、これに上記有機金属試薬、例えばアルキルマグネシウムブロミド、アルキルマグネシウムアイオダイド、好ましくはアルキルマグネシウムブロミドを加えて、カルボニルと作用させることにより、化合物(XVIII)を得ることが出来る。有機金属試薬は低温下で加え、徐々に昇温させる。通常、前記反応は約-80°C〜40°C、好ましくは約-50°C〜0°C下にて、約1時間〜1日間かけて実施できる。

[0183] <反応工程6>

前記反応工程6は、式(1)で表される化合物(I)のうち、特に化合物(XXII)の製造方法を示すものである。また、化合物(XIX)は、反応工程1または反応工程2を用いて製造することができる。R<sup>n</sup>、R<sup>o</sup>はそれぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよいC1-C4アルキル基である。

[0184] 化合物(XXI)の調製

化合物(XXI)の調製は、化合物(XIX)または化合物(XX)のどちらからでも製造できる。

[0185] 化合物(XX)は化合物(XIX)を適当な溶媒中、適当な酸化剤と反応させることにより達成できる。場合によっては、触媒量の酸化剤、および原料に対して等モル以上の再酸化剤との組み合わせを用いることができる。

適当な溶媒としては、アセトン、テトラヒドロフラン、などが挙げられる。前記酸化剤としては、四酸化オスミウムが挙げられる。適当な再酸化剤としては、N-メチルモルフォリン-N-オキシドや、過酸化水素水を挙げるができる。

前記反応は、0°C～室温にて、通常1時間～10日間、好ましくは約1日にて実施できる。

- [0186] オレフィン化合物(XIX)からアルデヒド化合物(XXI)への変換は、適当な溶媒中、適当な酸化剤を作用させることにより達成できる。

適当な溶媒としては、塩化メチレン、テトラヒドロフランなどを挙げるができる。適当な酸化剤としては、オゾン(オゾニドの還元には、ジメチルスルフィド、トリフェニルホスフィンなどを用いる)、四酸化オスミウム-メタ過ヨウ素酸ナトリウム、塩化ルテニウム-メタ過ヨウ素酸ナトリウム、などを挙げるができる。

前記反応は、-78度～室温にて、通常1時間～10日間、好ましくは約1日にて実施できる。

- [0187] ジオール化合物(XX)から、アルデヒド化合物(XXI)への変換は、(XX)を適当な溶媒中、適当な酸化開裂剤を作用させることにより達成できる。適当な溶媒としては、アセトン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、水、酢酸、含水塩化メチレン、などを挙げるができる。適当な酸化開裂剤としては、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、メタ過ヨウ素酸カリウム、四酢酸鉛などを挙げるができる。

前記反応は、0°C～室温にて、通常1時間～10日間、好ましくは約1日にて実施できる。

- [0188] 化合物(XXIII)の調製

アルデヒド化合物(XXI)からアミノ化合物(XXIII)への変換は、化合物(XXI)を溶媒中、アミン(XXII)と、適当な溶媒中、適当な還元剤、および必要であれば適当な酸の存在下、反応させることにより達成できる。

適当な溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどを挙げるができる。適当な還元剤としては、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、ボラン-ピリジンコンプレックスなどを挙げるができる。適当な酸としては、塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、などを挙げるができる。

前記反応は、通常、約0℃～80℃にて、通常1時間～10日間、好ましくは約1日にて実施できる。

[0189] <反応工程7>

前記反応工程7は、式(1)で表される化合物(I)のうち、特に化合物(XXIV)の製造方法を示すものである。また、化合物(I)のうち、特にオキシムエーテル部分がZ体であるとき、反応工程7を用いて化合物(XXIV)の製造を行うことができる。

[0190] 化合物(XXIV)の製造

化合物(X)、(XII)、(XIV)、(XV)、(XVI)から化合物(XXIV)への変換は、適当な酸を用いて行うことができる。

[0191] 適当な溶媒としては、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、トルエン、エタノールなどが挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランを挙げることができる。前記酸としては、例えばPPTS(ピリンジニウムパラトルエンスルホン酸)、パラトルエンスルホン酸、塩酸、などが挙げられ、好ましくはPPTSを挙げることができる。

[0192] 前記反応は、通常、室温～約100℃にて、約1時間から約2日間、好ましくは約1日にわたり実施できる。

[0193] 以上、本発明に係る化合物Iの製造方法の一例を示したが、前記反応工程1～7に示した目的化合物の単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィーなどの通常の化学操作を適用して行うことができる。

[0194] 本発明の化合物およびその医薬的に許容し得る塩には、式(1)で表される化合物Iの全ての立体異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー(シス及びトランス幾何異性体を含む。))、前記異性体のラセミ体、及びその他の混合物が含まれる。特に本発明において、化合物Iは立体異性体を含む。

[0195] また本発明の化合物およびその医薬的に許容し得る塩には、いくつかの互変異性形態、例えばエノール及びイミン形態、ケト及びエナミン形態、並びにそれらの混合物で存在することができる。互変異性体は、溶液中で、互変異性セットの混合物として存在する。固体の形態では、通常、一方の互変異性体が優勢である。一方の互変異性体を記載することがあるが、本発明には、本発明の化合物の全ての互変異性体が含まれる。

- [0196] さらに、本発明には、本発明のアトロプ異性体も含まれる。アトロプ異性体とは、回転が制限された異性体に分割できる式(1)で表される化合物Iを意味する。
- [0197] これらの異性体は、異性体間の物理化学的な性質の差を利用して常法により単離することができる。たとえば、ラセミ化合物は一般的な光学分割法、たとえば、酒石酸等の光学活性酸とのジアステレオマー塩に誘導し光学分割する方法等により、立体的に純粋な異性体にすることができる。ジアステレオマーの混合物は分別結晶化、各種クロマトグラフィー(たとえば、薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー等)を用いることにより分離できる。
- [0198] 本発明に係る化合物Iがフリー体として得られる場合、前記化合物Iが形成していてもよい塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物の状態に、常法に従って変換することができる。
- また、本発明に係る化合物Iが、化合物Iの塩、水和物、または溶媒和物として得られる場合、化合物Iのフリー体に常法に従って変換することができる。
- [0199] 本発明に係る化合物Iまたはその医薬的に許容し得る塩は、優れたMEK阻害作用を有し、体内における安定性および水に対する溶解性に優れ、増殖性疾患の予防剤または治療剤(特に治療剤)として有用である。また、本発明に係る化合物Iまたはその医薬的に許容し得る塩は、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、子宮癌、脳癌、前立腺癌、急性白血病、胃癌および非-小細胞肺癌のような種々の癌、乾癬、再狭窄、自己免疫疾患およびアテローム性動脈硬化症、また、心不全、続発症、異種移植片拒絶症、変形性関節症、慢性関節リウマチ、喘息、嚢胞性繊維症、肝腫、心臓肥大、アルツハイマー症、糖尿病、敗血症性ショック、HIV感染症などの疾患の予防剤または治療剤(特に治療剤)として有用である。特に、MEKが高発現している癌の予防剤または治療剤(特に治療剤)として有用である。
- [0200] さらに、本発明は増殖性疾患、例えば癌を予防又は治療する方法に関するものである。本発明の他の態様は、固形または造血性のMEK-関連(ラス関連を包含する)癌を治療する方法を包含する。癌の例は、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、子宮癌、脳癌、前立腺癌、急性白血病、胃癌および非-小細胞肺癌を包含する。

- [0201] これらの方法は、開示した化合物Iまたはその医薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物の医薬的に有効な量を、このような治療を必要とするかまたはこのような疾患または状態にかかった患者に投与する工程を包含する。
- [0202] 本発明の医薬組成物を、MEK阻害剤、増殖性疾患の治療剤又は予防剤として使用する場合、その投与方法は、経口的、直腸的、非経口的（静脈内的、筋肉内的、皮下的）、槽内的、腔内的、腹腔内的、膀胱内的、局所的（点滴、散剤、軟膏、ゲルまたはクリーム）投与および吸入（口腔内または鼻スプレー）などが挙げられる。その投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、水性および非水性の経口用溶液および懸濁液、および個々の投与量に小分けするのに適応した容器に充填した非経口用溶液が挙げられる。また投与形態は、皮下移植のような調節された放出処方物を包含する種々の投与方法に適応させることもできる。
- [0203] 上記の製剤は、賦形剤、滑沢剤（コーティング剤）、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。
- [0204] 例えば、賦形剤としては、デンプン、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン等のデンプン、乳糖、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。
- [0205] コーティング剤としては、例えば、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セラック、タルク、カルナウバロウ、パラフィン等を挙げることができる。
- [0206] 結合剤としては、例えばポリビニルピロリドン、マクロゴール及び前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。
- [0207] 崩壊剤としては、例えば前記賦形剤と同様の化合物及びクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。
- [0208] 安定剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェエノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及びソルビン酸を挙げることができる。
- [0209] 矯味矯臭剤としては、例えば通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げるこ

とができる。

[0210] また、液剤を製造するための溶媒としては、エタノール、フェノール、クロロクレゾール、精製水、蒸留水等を使用することができる。

[0211] 界面活性剤又は乳化剤としては、例えば、ポリソルベート80、ステアリン酸ポリオキシシル40、ラウロマクロゴール等を挙げることができる。

[0212] 本発明の医薬組成物を、MEK阻害剤、あるいは増殖性疾患の治療剤若しくは予防剤として使用する場合、本発明の化合物又はその医薬的に許容されうる塩の使用量は、症状、年齢、体重、相対的健康状態、他の投薬の存在、投与方法等により異なる。例えば、患者(温血動物、特に人間)に対して、一般に有効な量は、有効成分(化合物I)として、経口剤の場合、一日につき体重1kg当たり好ましくは0.1～1000mg、さらに好ましくは体重1kg当たり1～300mgであり、一日当たりの使用量は、普通の体重の成人患者に対しては、好ましくは10～800mgの範囲にある。非経口剤の場合、一日につき体重1kg当たり好ましくは0.1～1000mg、さらに好ましくは体重1kg当たり10～800mgである。これを1日1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

### 実施例

[0213] 以下本発明を実施例によりさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

なお、NMR解析はJEOL社製JNM-EX270(270MHz)あるいは同社製JNM-GSX400(400MHz)を用いて行ない、NMRデータは、ppm(parts per million)( $\delta$ )で示し、サンプル溶媒からのデューテリウムロック信号を参照した。

質量スペクトルデータは、JEOL社製JMS-DX303あるいは同社製JMS-SX/SX102Aを用いて、または、Agilent Technologies社製Agilent 1100勾配高速液体クロマトグラフィを備えたマイクロマス(Finnigan社製Navigator)を用いて得た。

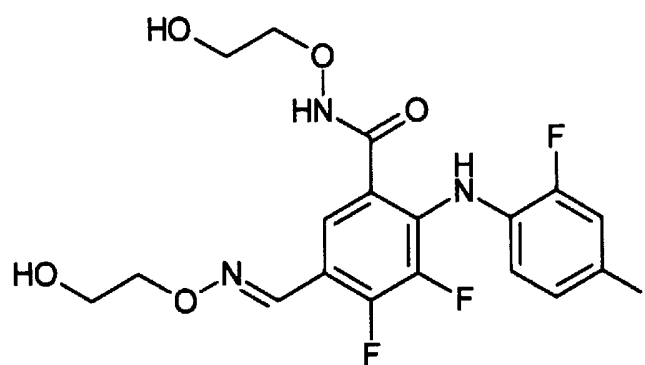
比旋光度は、ナトリウムD線(589nm)を用いて室温で測定した。

市販の試薬を更に精製しないで用いた。室温とは20～25℃程度の範囲をいう。全ての非水性反応は窒素雰囲気下で実施した。減圧下での濃縮あるいは溶媒留去とは、ロータリーエバポレータを用いたことを意味する。

[0214] 化合物の調製において、必要に応じ保護基により官能基を保護し、標的分子を調製した後、前記保護基は除去した。保護基の選択および脱着操作は、例えば、「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Sythesis" (第2版、John Wiley & Sons 1991)」に記載の方法により実施した。実施例中の化合物の番号は実施例に対応した番号で、表1、2の化合物番号とは整合しない。

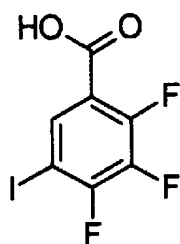
[0215] [実施例1]

(E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物1)  
の製造



[0216] 工程A

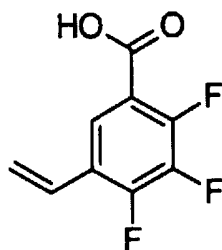
[2, 3, 4-トリフルオロ-5-ヨード-安息香酸の調製]



2, 3, 4-トリフルオロ-5-ヨード-安息香酸を、下記の文献記載の方法により合成した(F. Mongin, E. Marzi, and M. Schlosser, European Journal of Organic Chemistry, 2771-2777 (2001)、特開平11-80075、特開平11-80076、WO9807682)。

[0217] 工程B

[2, 3, 4-トリフルオロ-5-ビニル-安息香酸の調製]



工程Aで調製した2, 3, 4-トリフルオロ-5-ビニル-安息香酸447mg(1.48mmol)に、テトラヒドロフラン10mLを加えて溶解し、アルゴン雰囲気下、これにトリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム45mg(0.05mmol)(商品番号32877-4、アルドリッチ社製)、トリ-2-フルリフオスフィン23mg(0.01mmol)、ビニルトリブチルスズ865  $\mu$  L(3.0mmol)を加えて、40°Cで3時間攪拌した。

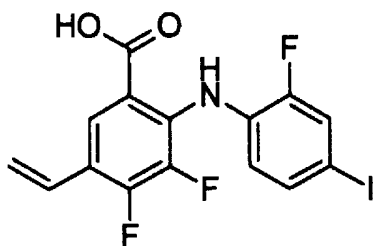
[0218] 反応終了後、不溶物をセライトカラムで除去し、1mol/L水酸化ナトリウム溶液30mLを加えた後、塩化メチレンを加えて分液操作を行った。再度、有機層に1mol/L水酸化ナトリウム溶液30mLを加えて分配した。得られた水層へ1mol/L塩酸溶液60mLを加えて水層を酸性にしたのち、塩化メチレン50mLで2回抽出した。分配し得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。溶媒を減圧下溶媒留去して得られた生成物を、ヘキサンで洗浄してろ過し、さらに乾燥し、淡黄色固体の2, 3, 4-トリフルオロ-5-ビニル-安息香酸248.9mg(収率83%)を得た。

[0219]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta (\text{PPM}): 5.54(1\text{H}, \text{d}, J=11.2\text{Hz}), 5.92(1\text{H}, \text{d}, J=17.8\text{Hz}), 6.78(1\text{H}, \text{dd}, J=17.8, 11.2\text{Hz}), 7.95(1\text{H}, \text{td}, J=7.6, 2.6\text{Hz})$

EIMS  $m/z$  202( $\text{M}^+$ )

[0220] 工程C

[3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ビニル-安息香酸の調製]



2-フルオロ-4-ヨードアニリン5.056g(21.336mmol)を、テトラヒドロフラン(脱水)

30mLに溶解し、攪拌しながら2.0M リチウムジイソプロピルアミド(ヘプタン・テトラヒドロフラン・エチルベンゼン溶液)13mL (26mmol)を $-78^{\circ}\text{C}$ 、アルゴン雰囲気下で滴下した。

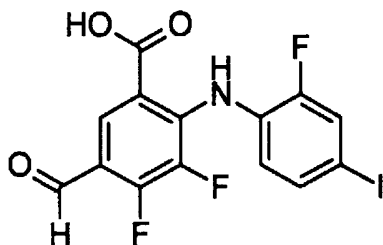
[0221] 5分後、工程Bで調製した2, 3, 4-トリフルオロ-5-ビニル安息香酸1.724g (8.534 mmol)をテトラヒドロフラン(脱水)20mLに溶解した溶液を、反応液中に滴下した。反応温度を徐々に室温に上げた。その後3日間攪拌し反応させた。

[0222] 反応液に1mol/Lの塩酸を加えて、反応液がpH3になるまで加えた。続いてこの溶液を酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水、飽和食塩水の順で洗浄し、有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。溶媒を減圧下溶媒留去し、得られた暗褐色の固体は塩化メチレンでトリチュレーションして、淡黄色固体の3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ビニル安息香酸を2.352g(収率66%)得た。

[0223]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM):5.41(1H, d,  $J=11.5\text{Hz}$ ), 5.86(1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 6.76(1H, td,  $J=8.6, 5.6\text{Hz}$ ), 6.79(1H, dd,  $J=17.2, 11.5\text{Hz}$ ), 7.41(1H, m), 7.48(1H, dd,  $J=10.6, 2.0\text{Hz}$ ), 8.05(1H, dd, 7.9, 2.0Hz)  
ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  420 (M+H)

[0224] 工程D

[3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ホルミル安息香酸の調製]



工程Cで調製した3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ビニル安息香酸200mg (0.477mmol)を、テトラヒドロフラン20mL、水1mLに溶解した。この反応液に0.1M 四酸化オスミウム水溶液1.0mL、メタ過ヨウ素酸ナトリウム510mg (2.39mmol)を室温下に加えて、2時間攪拌した。不溶物はセライトカラムにて

除去した後、酢酸エチルで抽出した。

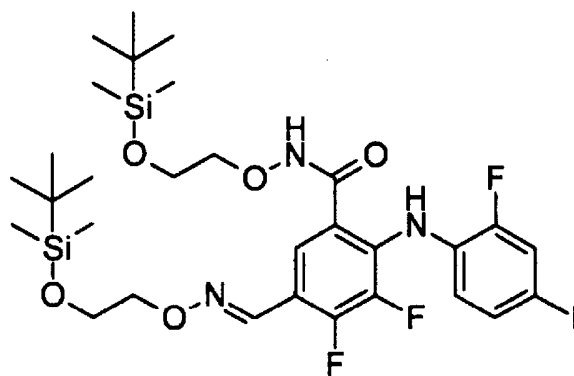
[0225] 抽出液を水、飽和食塩水の順で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。溶媒を減圧下溶媒留去し、得られた暗褐色の固体をメタノールでトリチュレーションして淡黄色固体の3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ホルミル-安息香酸を133.6mg(収率66%)得た。

[0226]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 7.11(1H, td,  $J=8.6, 3.6$ ), 7.53(1H, m), 7.71(1H, dd,  $J=10.2, 1.7\text{Hz}$ ), 8.27(1H, dd,  $J=7.3, 1.3\text{Hz}$ ), 10.00(1H, s), 10.08(1H, br. s)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  422 (M+H)

[0227] 工程E

[(E)-N-[2-(*t*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-5-[[2-(*t*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシイミノ]-メチル]-3, 4-ジフオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-ベンズイミドの調製]



工程Dで調製した3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ホルミル-安息香酸130mg(0.309mmol)を、塩化メチレン(脱水)5mLに溶解し、この溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール42mg(0.309mmol)、1-エチル3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩177mg(0.926mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン161  $\mu\text{L}$ (0.926mmol)を室温、アルゴン気流下で加えてよく攪拌した。続いて、O-[2-(*t*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-ヒドロキシアミン177mg(0.926mmol)を加えて、17時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで抽出した。

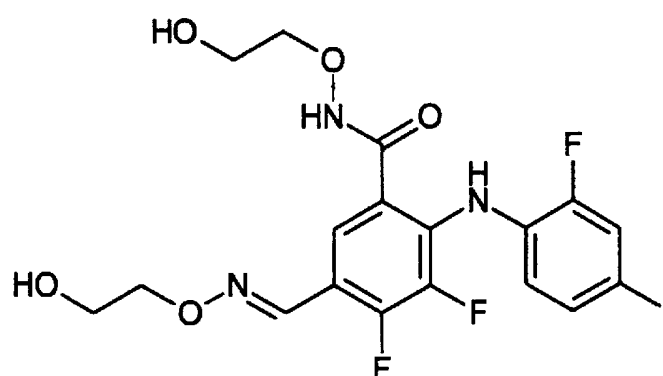
[0228] 抽出液を水、飽和食塩水の順で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。溶媒を減圧下溶媒留去し、得られた褐色の油状物質を、メガボンドエルトシリカゲル(バリアン社、10g)で精製した。10%酢酸エチル/ヘキサン溶出部から、N-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)エトキシ]-5-[[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)エトキシイミノ]メチル]-3,4-ジフオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)ベンズイミド137.1mg(収率58%)を淡黄色固体として得た。

[0229]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) : 0.08(6H,s), 0.09(6H, s), 0.87(9H,s), 0.91(9H,s), 3.92(4H,m), 4.12(2H,m), 4.26(2H,m), 6.64(1H, td,  $J=8.6, 5.3\text{Hz}$ ), 7.35(1H,m), 7.41(1H, dd,  $J=10.3, 1.7\text{Hz}$ ), 7.73(1H, br.s), 8.22(1H,s), 8.78(1H,br.s), 9.43(1H, br.s)

EIMS  $m/z$  767( $\text{M}^{+}$ )

[0230] 工程F

[(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-[(2-ヒドロキシエトキシイミノ)メチル]ベンズアミド(化合物1)の調製]



工程Eで調製した、N-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)エトキシ]-5-[[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)エトキシイミノ]メチル]-3,4-ジフオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)ベンズイミド410mg (0.534mmol)を、テトラヒドロフラン(脱水)20mLに溶解し、室温下、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド(1mol/L テトラヒドロフラン溶液)1.4mL (1.4mmol)滴下し4時間攪拌した。

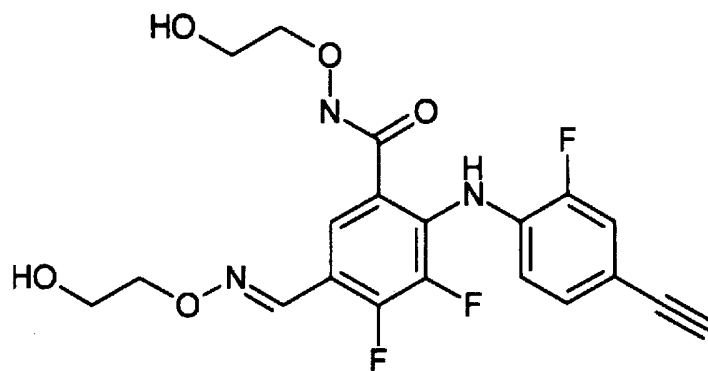
[0231] 反応終了後、溶媒を減圧下留去し、黄色油状物質を酢酸エチルにて抽出した。抽

出液を水、飽和食塩水の順で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。溶媒を減圧下溶媒留去し、得られた褐色の油状物質をメガボンドエルトシリカゲル(バリアン社、5g)で精製した。100%酢酸エチル溶出部より得られた淡黄色固体を、酢酸エチルにてトリチュレーションし、白色固体の3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物1) 134mg(収率47%)を得た。

[0232]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) : 3.72(2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.82(2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.95(2H, dd,  $J=4.9, 4.3\text{Hz}$ ), 4.26(2H, dd,  $J=4.9, 4.6$ ), 6.72(1H, td,  $J=8.6, 4.3\text{Hz}$ ), 7.39(1H, m), 7.47(1H, dd,  $J=10.6, 1.6\text{Hz}$ ), 7.81(1H, dd,  $J=4.9, 1.6\text{Hz}$ ), 8.29(1H, s)  
ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  540 (M+H)

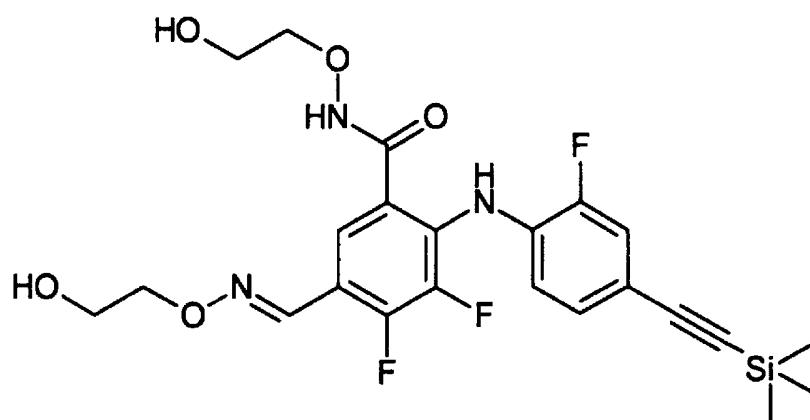
[0233] [実施例2]

(E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物2)の製造



[0234] 工程A

[(E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシリルエチニル-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミドの調製]



実施例1で製造した3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド334mg (0.620mmol)を、テトラヒドロフラン(脱水)10mLに溶解した。さらに、室温下で、 $(PPh_3)_2PdCl_2$  21mg(0.031mmol) (20,867-1、アルドリッチ社製)、ヨウ化銅11mg(0.0062mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン130microL(0.774mmol)、トリメチルシリルアセチレン1mLを添加し、50°Cで2時間攪拌した。

[0235] 反応終了後、溶媒を減圧下留去し、褐色油状物質を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水の順で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。溶媒を減圧下溶媒留去し、得られた褐色の油状物質をプレセップシリカゲル(和光純薬社、10g)で精製した。10%メタノール/塩化メチレン溶出部より3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシリルエチニル-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミドを黄色固体として239.6mg(収率79%)を得た。

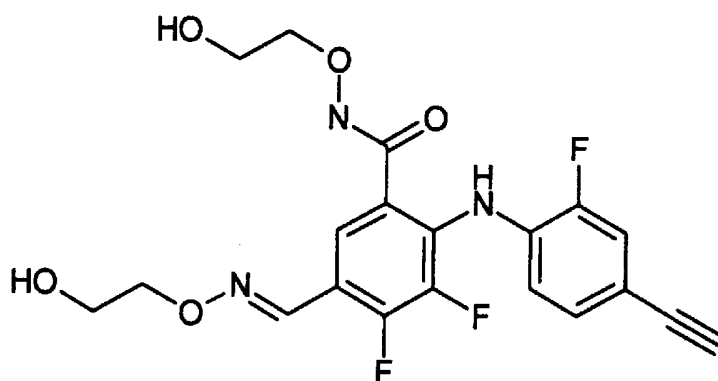
[0236]  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM):0.24(9H,s), 2.58(1H, br.s), 3.80(2H, m), 3.95(2H, m), 4.11(2H, m), 4.31(2H, m), 6.77(1H, td, J=8.2, 5.3Hz), 7.15(1H, dd, J=6.6, 2.0Hz), 7.18(1H, dd, J=11.5, 1.7Hz), 7.76(1H, br.d, J=6.6Hz), 8.23(1H,s), 8.77(1H, br.s), 9.75(1H, br.s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 510 (M+H)

[0237] 工程B

[(E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒド

ロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物2)の調製]



工程Aで得られた3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニルエチニル-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド231.1mg(0.454mmol)をテトラヒドロフラン(脱水)10mLに溶解した。室温下、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド(1mol/L テトラヒドロフラン溶液)0.5mL(0.5mmol)滴下し30分間攪拌した。

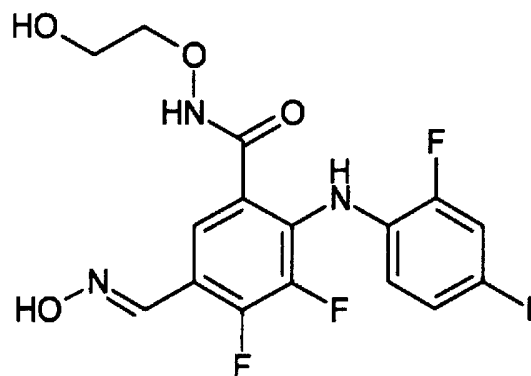
[0238] 反応終了後、溶媒を減圧下留去し、黄色油状物質を酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水、飽和食塩水の順で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。溶媒を減圧下溶媒留去し、得られた黄色の油状物質をメガボンドエルトシリカゲル(バリアン社、10g)で精製した。5%メタノール/塩化メチレン溶出部より得られた淡黄色固体を20%酢酸エチル/ヘキサンにてトリチュレーションし、淡黄色固体の2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物2)147.3mg(収率74%)を得た。

[0239]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM):3.45(1H, s), 3.72(2H, dd, J=4.9, 4.3Hz), 3.82(2H, dd, J=5.3, 4.6Hz), 3.96(2H, dd, 4.9, 4.3Hz), 4.27(2H, t, J=4.9Hz), 6.85(1H, td, J=8.6, 4.6Hz), 7.18(2H, m), 7.83(1H, dd, J=7.0, 2.0Hz), 8.39(1H,s)  
ESI(LC/MS positive mode) m/z 438 (M+H)

[0240] [実施例3]

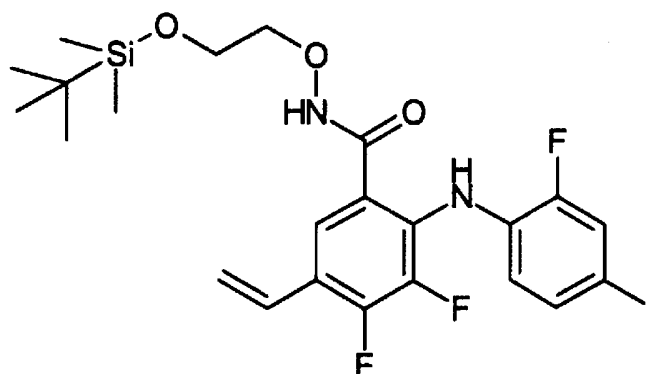
(E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキ

シ-エトキシ)-5-(ヒドロキシイミノメチル)-ベンズアミド(化合物3)の製造



[0241] 工程A

N-[2-(t-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ビニル-ベンズアミドの調製



実施例1の工程Cで調製した3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ビニル-安息香酸(6.2 g, 14.8 mmol)を塩化メチレン(100 ml)に溶解し、O-[2-(t-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エチル]-ヒドロキシルアミン(3.40 g, 17.8 mmol)、1-エチル3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(3.40 g, 17.8 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(3.0 g, 22.1 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.1 ml, 29.6 mmol)を加え、室温にて20時間攪拌した。

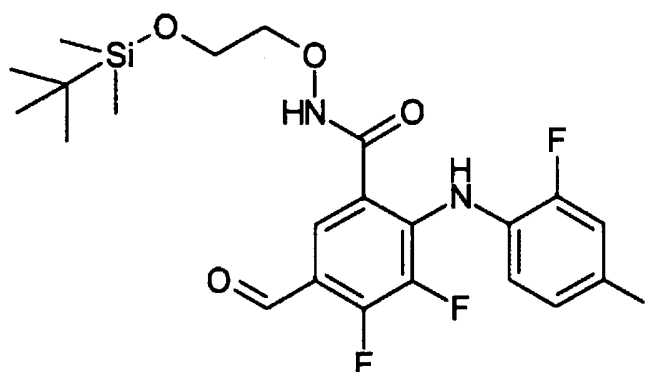
[0242] 反応液を減圧濃縮し、水(300ml)を加え、酢酸エチル(500 ml)にて抽出した。有機層を飽和食塩水(200 ml)で洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(500 g, n-ヘキサン/酢酸エチル(20:1))に

て精製し、N-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ビニル-ベンズアミド(6.36 g, 73 %)を淡黄色固体として得た。

- [0243]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 0.07 (6H, s), 0.86 (9H, s), 3.91 (2H, dd,  $J = 5.0, 4.0$  Hz), 4.07 (2H, dd,  $J = 5.0, 4.0$  Hz), 5.44 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 5.81 (1H, d,  $J = 17.5$  Hz), 6.57 (1H, td,  $J = 8.9, 5.0$  Hz), 6.74 (1H, dd,  $J = 17.8, 10.9$  Hz), 7.32 (1H, br. d,  $J = 7.9$  Hz), 7.37 - 7.42 (2H, m), 8.20 (1H, br. s), 9.38 (1H, br. s)
- ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  593 (M+H)

[0244] 工程B

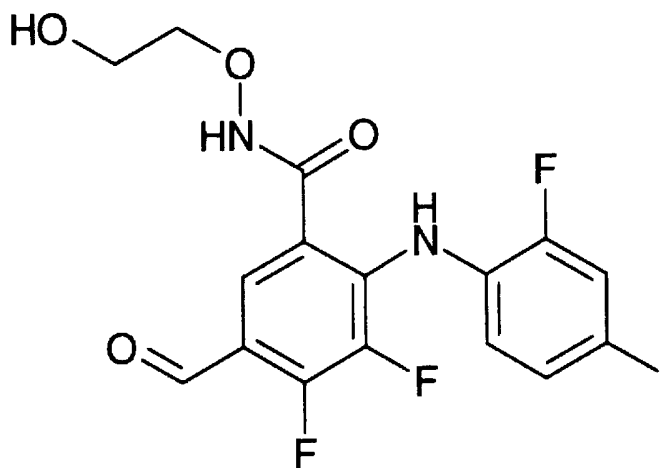
N-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ホルミル-ベンズアミドの調製



- [0245] 工程Aで製造したN-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ビニル-ベンズアミド(6.35 g, 10.7 mmol)を、THF(100 ml)および水(30ml)の混合溶媒に溶解し、10°Cにて四酸化オスmium水溶液(0.1 mM, 2ml, 0.2 mmol)、およびメタ過ヨウ素酸ナトリウム(9.0 g, 42.1 mmol)を加え、室温にて17時間攪拌した。不溶物はセライトカラムにて除去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水の順で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(300g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル(5:1))にて精製し、N-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ホルミル-ベンズアミド(3.24 g, 51%)を褐色固体にて得た。

[0246]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 0.11 (6H, s), 0.78 (9H, s), 3.97 (2H, dd,  $J = 5.1, 4.3$  Hz), 4.13 (2H, dd,  $J = 4.6, 4.3$  Hz), 6.82 (1H, td,  $J = 8.6, 4.1$  Hz), 7.30 - 7.38 (2H, m), 7.78 (1H, dd,  $J = 6.8, 2.2$  Hz), 9.64 (2H, br s), 10.15 (1H, s)  
ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  595 (M+H)

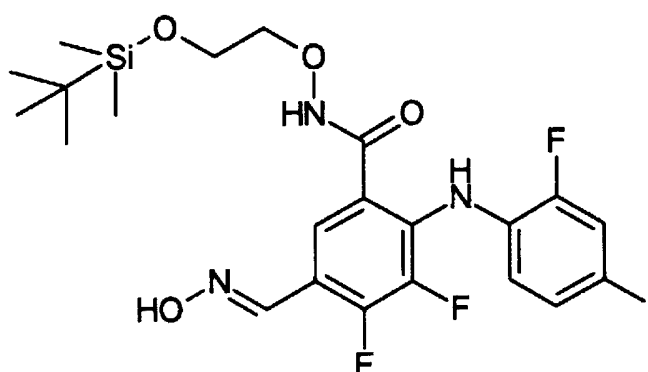
[0247] また副生成物として脱TBDMS化された化合物3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ホルミル-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド(1.96g、38%) (下記の式)を黄色固体として得た。



[0248]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.17(1H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 3.59(2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 3.85(2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 6.99(1H, td,  $J=8.9, 3.0$ ), 7.48(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.67(1H, d,  $J=10.9\text{Hz}$ ), 7.86(1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 9.64(1H, br.s), 10.02(1H, s)  
ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  481 (M+H)

[0249] 工程C

(E)-N-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-(ヒドロキシイミノメチル)-ベンズアミドの調製



[0250] 工程Bで調製したN-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ホルミル-ベンズアミド(10.5 mg, 17.7  $\mu$  mol)を、エタノール(1.5 ml)に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩(40 mg, 0.57 mmol) および飽和重曹水(0.3ml)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水(5 ml)を加え、酢酸エチル(6 ml x 3)にて抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水(8 ml)にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(Presep (r) Silicagel、和光純薬社製、10g、*n*-ヘキサン/酢酸エチル(4:1))にて精製し、N-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-(ヒドロキシイミノメチル)-ベンズアミド(5.0 mg, 46%)を得た。

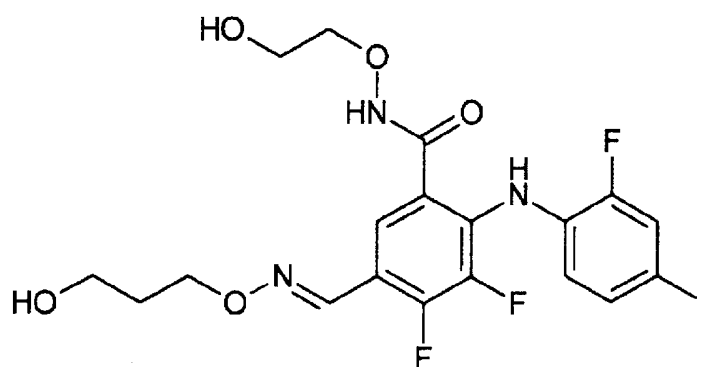
[0251]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 0.05 (6H x 1/2, s), 0.09 (6H x 1/2, s), 0.85 (9H x 1/2, s), 0.87 (9H x 1/2, s), 3.87 - 3.95 (2H, m), 4.09 (2H x 1/2, dd,  $J = 4.6, 4.3$  Hz), 4.31 (2H x 1/2, t,  $J = 4.3$ ), 6.59 (1H x 1/2, td,  $J = 8.6, 7.3$  Hz), 6.66 (1H x 1/2, td,  $J = 8.6, 5.0$  Hz), 7.35 (1H x 1/2, br. d,  $J = 9.2$  Hz), 7.41 (1H x 1/2, dt,  $J = 10.2, 1.7$  Hz), 7.60 (1H x 1/2, br. s), 7.67 (1H x 1/2, dd,  $J = 6.6, 2.0$  Hz), 8.25 (1H x 1/2, s), 8.38 (1H x 1/2, s), 8.55 (1H x 1/2, dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz), 8.78 (1H x 1/2, br. s), 9.27 (1H x 1/2, br. s), 9.36 (1H x 1/2, br. s), 9.46 (1H x 1/2, br. s), 10.85 (1H x 1/2, br. s)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  610 (M+H)

[0252] 工程D

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキ



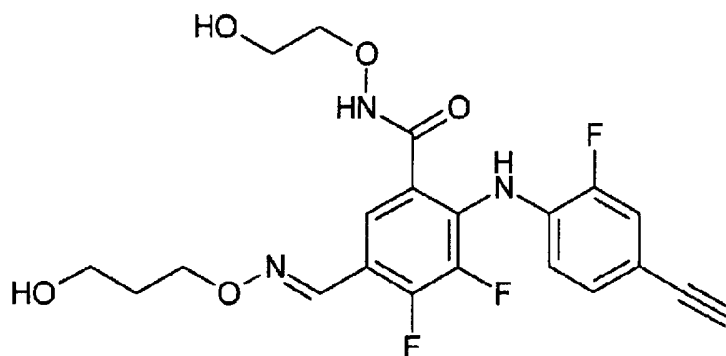


$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.94(2H, quin.  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.68(2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.72(2H, dd,  $J=4.9$ , 4.3Hz), 3.95(2H, dd,  $J=4.9$ , 4.3Hz), 4.29(2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 6.72(1H, td,  $J=8.6$ , 4.6Hz), 7.39(1H, dt,  $J=8.3$ , 1.7Hz), 7.47(1H, dd,  $J=10.6$ , 2.0Hz), 7.81(1H, dd,  $J=7.3$ , 2.0Hz), 8.24(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  554 (M+H)

[0256] [実施例5]

(E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-ヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物5)



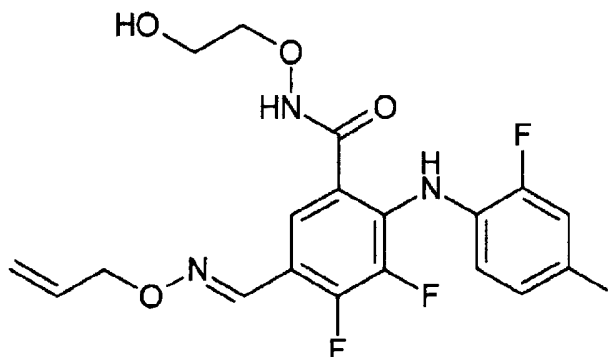
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.94(2H, quin.,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.46(1H, s), 3.68(2H, dd,  $J=6.6$ , 6.3Hz), 3.72(2H, dd,  $J=4.6$ , 4.3Hz), 3.96(2H, dd,  $J=4.6$ , 4.3Hz), 4.29(2H, dd,  $J=6.6$ , 6.3Hz), 6.84(1H, td,  $J=8.2$ , 4.9Hz), 7.17(1H, br.d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.21(1H, dd,  $J=13.9$ , 2.0Hz), 7.84(1H, br.d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.25(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  452(M+H)

[0257] [実施例6]

(E)-5-(アリルオキシイミノ-メチル)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フ

エニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド

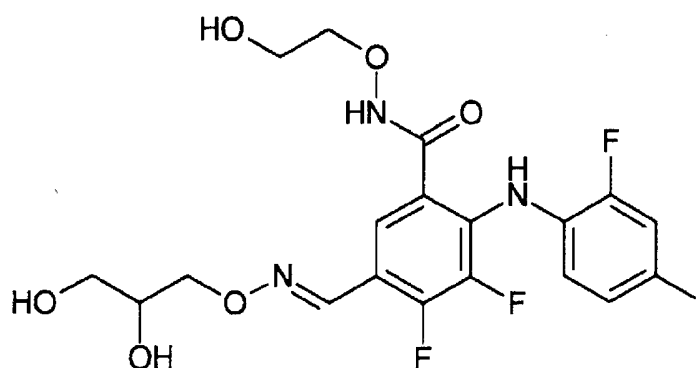


$^1\text{H-NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD, 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.71(2H, dd, J=4.9, 4.3Hz), 3.94(2H, dd, J=4.9, 4.3Hz), 4.69(2H, dt, J=5.6, 1.3Hz), 5.23(1H, dd, J=10.6, 1.3Hz), 5.33(1H, dd, J=17.2, 1.7Hz), 6.01(1H, quadruple of triplet J=17.2, 10.6, 5.6Hz), 6.71(1H, td, J=8.6, 4.3Hz), 7.38(1H, d, J=8.2Hz), 7.47(1H, dd, J=10.6, 2.0Hz), 7.80(1H, dd, J=6.9, 2.0Hz), 8.27(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 536 (M+H)

[0258] [実施例7]

(E)-dl-5-[(2,3-ジヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド (化合物7)

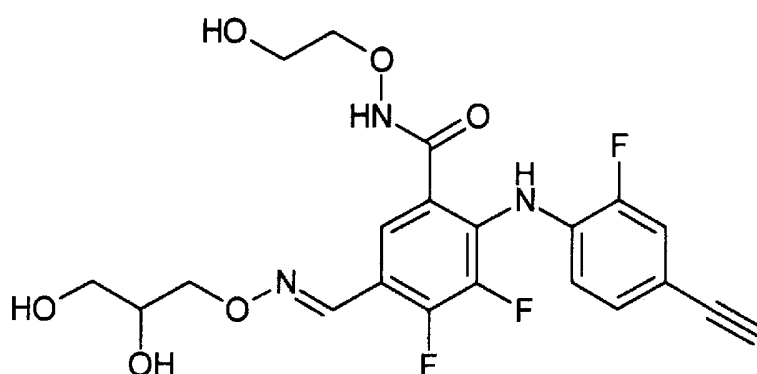


$^1\text{H-NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz)  $\delta$  (PPM) 3.58(1H, dd, J=11.2, 5.9Hz), 3.63(1H, dd, J=11.2, 4.9Hz), 3.77(2H, m), 3.95(1H, m), 4.00(2H, m), 4.16(1H, dd, J=11.2, 6.3Hz), 4.26(1H, dd, J=11.2, 4.4Hz), 6.67(1H, td, J=8.8, 4.9Hz), 7.36(1H, d, J=8.3Hz), 7.44(1H, dd, J=10.7, 1.5Hz), 7.89(1H, br.d, J=6.3Hz), 8.27(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 684(M+H)

[0259] [実施例8]

(E)-dl- 5-[(2,3-ジヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物8)

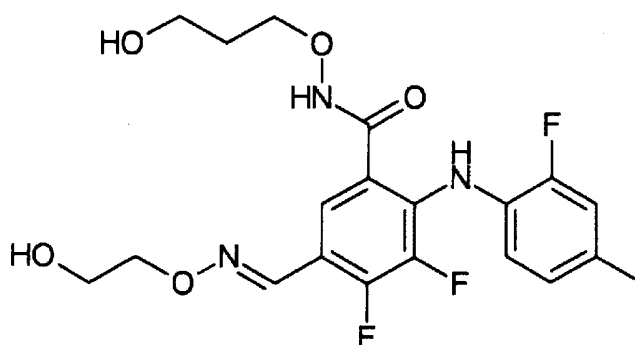


$^1\text{H-NMR}$ (  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz)  $\delta$  (PPM) 3.46(1H, s), 3.60(2H, m), 3.72(2H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.95(2H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.96(1H, m), 4.18(1H, dd,  $J=11.2, 6.3\text{Hz}$ ), 4.29(1H, dd,  $J=11.2, 4.9\text{Hz}$ ), 6.85(1H, td,  $J=8.3, 4.9\text{Hz}$ ), 7.17(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.21(1H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 7.84(1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 8.30(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  468(M+H)

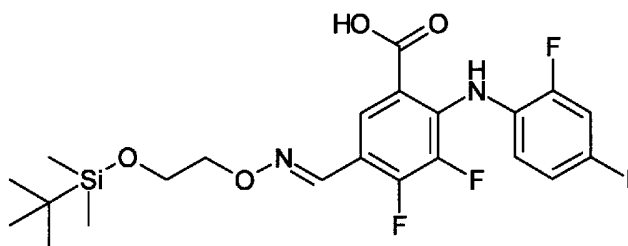
[0260] [実施例9]

(E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシエトキシイミノ)-メチル]-N-(3-ヒドロキシプロポキシ)ベンズアミド



[0261] 工程A

5-[[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシイミノ]-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-安息香酸の調製

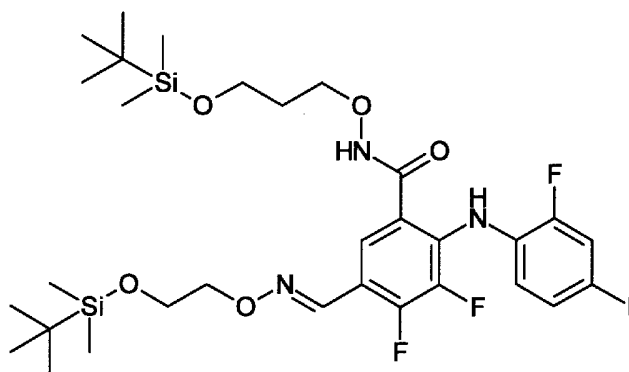


[0262] 実施例1工程Dで得られたアルデヒド体3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-ホルミル-安息香酸を塩化メチレンに懸濁させ、等モル量のO-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-ヒドロキシアミンを加え、室温にて攪拌する。反応液を濃縮し、溶媒を除去すると、粗化合物として5-[[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシイミノ]-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-安息香酸を得る。得られた粗化合物をそのまま次の反応に用いた。

[0263] ESI(LC/MS positive mode) m/z 595 (M+H)

[0264] 工程B

5-[[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシイミノ]-メチル]-N-[3-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロポキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-ベンズアミドの調製

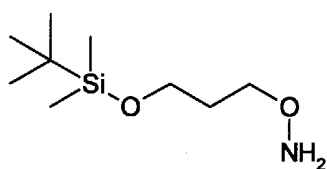


[0265] 工程Aで得られた5-[[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシイミノ]-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-安息香酸 (166.4 mg, 0.280 mmol) を塩化メチレン (4 ml) に溶解し、O-[3-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロピル]-ヒドロキシルアミン (92.3 mg, 0.449 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリ

アゾール (49.2 mg, 0.321 mmol)、1-エチル3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (131 mg, 0.683 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.4 ml) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウム (無水) にて乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-hexane:AcOEt = 5:1) にて精製し、5-[[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシイミノ]-メチル]-N-[3-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロポキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-ベンズアミド (101.5 mg, 36%) を得た。

[0266]  $^1\text{H-NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD, 270MHz)  $\delta$  (PPM) 0.06 (6H, s), 0.09 (6H, s), 0.90 (9H, s), 0.91 (9H, s), 1.92 (2H, quin, J = 5.9 Hz), 3.79 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.91 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.26 (2H, dd, J = 5.6, 4.6 Hz), 6.65 (1H, td, J = 8.6, 5.3 Hz), 7.35 (1H, br.d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 10.3, 2.0 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 7.3, 2.3 Hz), 8.23 (1H, s), 8.71 (1H, br. s), 9.27 (1H, br. s).

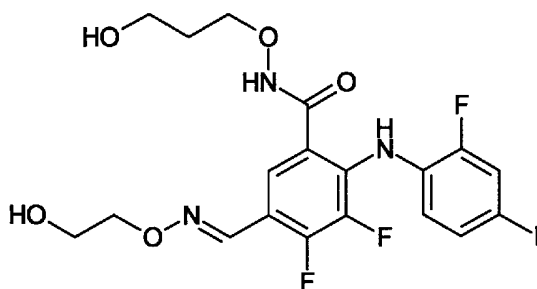
[0267] 上記縮合反応で用いたO-[3-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロピル]-ヒドロキシルアミンは下記文献記載の方法で調製した。



Harnden, Michael; Wyatt, Paul G.; Boyd, Malcolm R.; Sutton, David, J. Med. Chem., 33, 1990, 187-196.

[0268] 工程C

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシエトキシイミノ)-メチル]-N-(3-ヒドロキシプロポキシ)ベンズアミドの調製



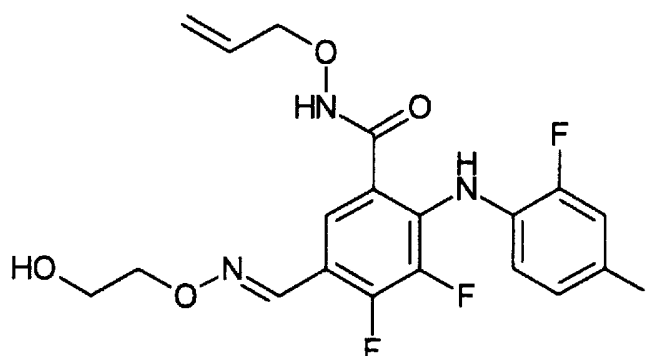
[0269] 工程Bで得られた5-[[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシイミノ]-メチル]-N-[3-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロポキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-ベンズアミド(101.5 mg, 0.139 mmol)をテトラヒドロフラン(5 ml)に溶解し、フッ化テトラn-ブチルアンモニウム(1Mテトラヒドロフラン溶液、0.5 ml, 0.5 mmol)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に水(8 ml)および飽和食塩水(2 ml)を加え、酢酸エチル(15 ml x 2)にて抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水(15 ml x 2)にて洗浄、硫酸ナトリウム(無水)にて乾燥後、減圧濃縮した。残渣を分取用TLCにて精製し、(E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシエトキシイミノ)-メチル]-N-(3-ヒドロキシプロポキシ)ベンズアミド(29.5 mg, 38%)を得た。

[0270]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.85 (2H, quin,  $J = 6.3$  Hz), 3.69 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 3.82 (2H, dd,  $J = 5.0, 4.0$  Hz), 3.96 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.26 (2H, dd,  $J = 5.3, 4.6$  Hz), 6.71 (1H, td,  $J = 8.9, 4.6$  Hz), 7.38 (1H, dt,  $J = 8.6, 1.3$  Hz), 7.46 (1H, dd,  $J = 10.6, 2.0$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J = 7.3, 2.3$  Hz), 8.28 (1H, s).

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  554(M+H)

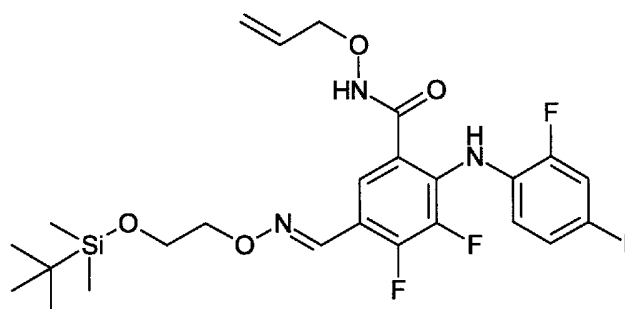
[0271] [実施例10]

(E)-N-アリルオキシ-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシエトキシイミノ)-メチル]ベンズアミド



[0272] 工程A

N-アリルオキシ-5-[[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシイミノ]-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-ベンズアミドの調製

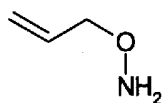


[0273] 実施例9工程Aで得られる5-[[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシイミノ]-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-安息香酸を原料とし、実施例9工程Bと同様の反応条件下、O-アリルヒドロキシルアミンと縮合させることによって得られる。

[0274]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 0.09 (6H, s), 0.91 (9H, s), 3.91 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.26 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.36 (1H, d, J = 9.9 Hz), 5.38 (1H, d, J = 17.2 Hz), 6.06 (1H, ddt, J = 17.2, 10.6, 6.6 Hz), 6.64 (1H, td, J = 8.6, 4.6 Hz), 7.35 (br. d, J = 8.9 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 9.9, 1.7 Hz), 7.71 (br. d, J = 5.0 Hz), 8.14 (1H, s), 8.60 (1H, br. s), 8.80 (1H, br. s).

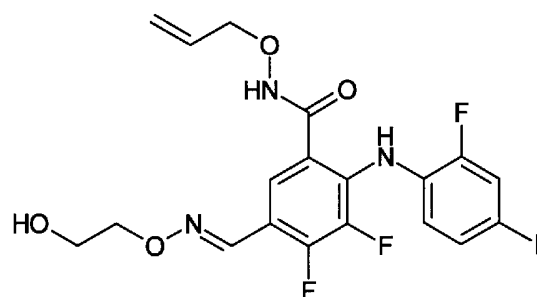
ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  650(M+H)

[0275] 上記縮合反応で用いたO-アリルヒドロキシルアミンは購入可能試薬(Fluka社製)である。



[0276] 工程B

(E)-N-アリルオキシ-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシエトキシイミノ)-メチル]ベンズアミドの調製



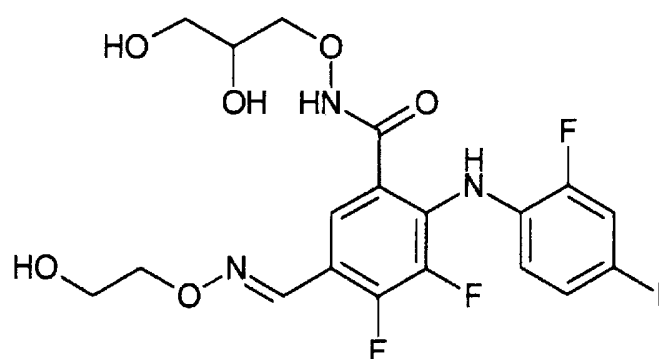
[0277] 上記工程A得られた化合物を実施例9工程Cと同様な条件下、脱シリル化を行うこと  
によって得られる。

[0278]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.82 (2H, dd,  $J = 5.0, 3.6$  Hz), 4.26 (2H, dd,  
 $J = 6.3, 5.0$  Hz), 4.36 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 5.25 (1H, ddd,  $J = 10.2, 1.0, 0.7$  Hz),  
5.33 (1H, dq,  $J = 17.5, 1.3$  Hz), 6.00 (1H, ddt,  $J = 16.8, 10.6, 6.6$  Hz), 6.71 (1H,  
td,  $J = 8.9, 4.6$  Hz), 7.39 (1H, ddd,  $J = 8.3, 2.0, 1.3$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J = 10.9,$   
2.0 Hz), 7.62 (1H, dd,  $J = 7.3, 2.0$  Hz), 8.29 (1H, s).

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  536(M+H)

[0279] [実施例11]

(E)-dl-N-(2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-  
ヨードフェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシエトキシイミノ)-メチル]ベンズアミド



[0280] 実施例10工程Aで得られたN-アリルオキシ-5-[[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニ  
ルオキシ)-エトキシイミノ]-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニル  
アミノ)-ベンズアミド(73.2 mg, 0.113 mmol)をテトラヒドロフラン(4 ml)に溶解し、四酸  
化オスミウム(0.1 M 水溶液、0.113 ml, 0.011 mmol)および過酸化水素水(30% 水溶  
液、0.1 ml)を加え、室温にて5時間、4°Cにて3日間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリ

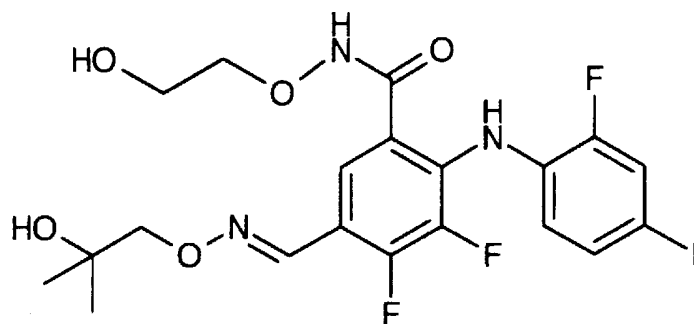
ウム水溶液を加え、その後、pHが約6になるように1N塩酸を加えた。酢酸エチル(8 ml x 3)にて抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウム(無水)にて乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗化合物(77.5 mg)を実施例9工程Cと同様な条件下、脱シリル化を行うことによって(E)-dl-N-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシエトキシイミノ)-メチル]ベンズアミド(41.5 mg, 65%)を得た。

[0281]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.55 (1H, dd,  $J = 11.2, 5.3$  Hz), 3.60 (1H, dd,  $J = 11.2, 4.3$  Hz), 3.80–3.90 (4H, m), 3.94–4.00 (1H, m), 4.26 (2H, dd,  $J = 4.6, 3.6$  Hz), 6.72 (1H, td,  $J = 8.6, 4.3$  Hz), 7.39 (1H, br d,  $J = 8.6$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J = 10.6, 1.7$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J = 6.9, 2.0$  Hz), 8.29 (1H, s).

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  570(M+H)

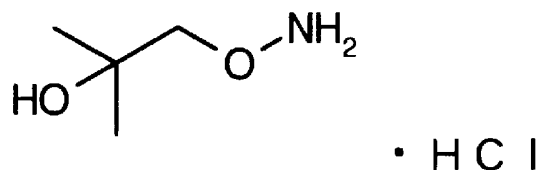
[0282] [実施例12]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシーエトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシイミノ)-メチル]ベンズアミド(化合物12)の製造



[0283] 工程A

1-アミノオキシ-2-メチルプロパン-2-オール塩酸塩の調製

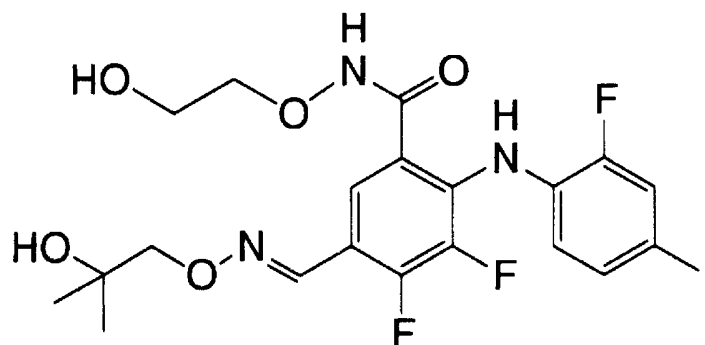


1-アミノオキシ-2-メチルプロパン-2-オール塩酸塩の調製を、以下の文献記載の通り行った。

Monatsh Chem Verw Teile Andere Wiss(1961)92p725-739

[0284] 工程B

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物12)の調製



[0285] 実施例3の工程Bにおいて、N-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ホルミル-ベンズアミドの調製時に副生成物として得られた3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ホルミル-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド 32mg(0.067mmol)を、塩化メチレン(3.0mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン1mlに溶解し、室温下、上記工程Aにて調製した1-アミノオキシ-2-メチル-プロパン-2-オール塩酸塩を加え、16時間攪拌した。

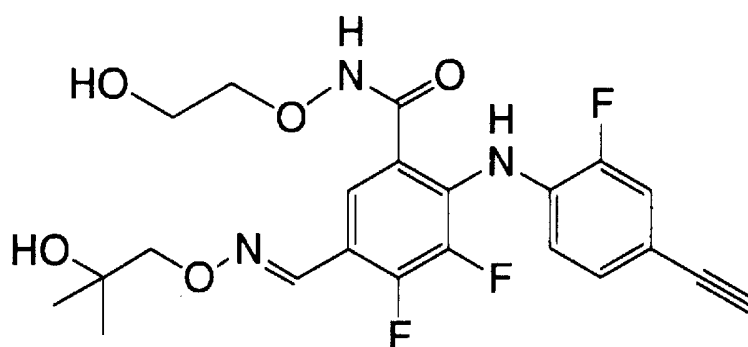
反応終了後、溶媒を減圧留去し、褐色油状物質を酢酸エチルにて抽出した。抽出液は、0.1N塩酸、水、飽和食塩水の順で洗浄し、有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。溶媒を減圧下留去し得られた褐色の油状物質はメガボンドエルトシリカゲル(バリアン社、5g:溶出溶媒5%塩化メチレン/メタノール)で精製し、淡褐色固体の3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド 24.4mg(65%) (化合物12)を得た。

[0286]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.30(6H, s), 3.72(2H, m), 3.94(2H, m), 4.08(2H, s), 6.72(1H, m), 7.38(1H, d=8.6Hz), 7.47(1H, d, J=10.9Hz), 7.80(1H, br.d, J=5.3Hz), 8.30(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 568 (M+H)

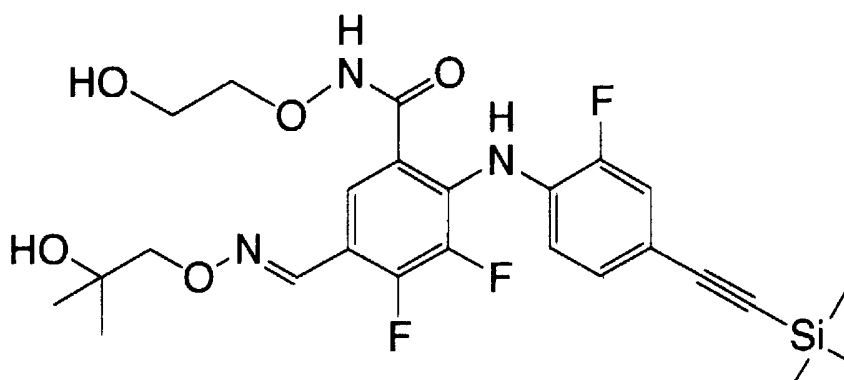
[0287] [実施例13]

(E)-2-(4-エチニル-2-フルオロフェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシイミノ)-メチル]ベンズアミドの製造



[0288] 工程A

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシリルエチニルフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシイミノ)-メチル]ベンズアミドの調製



[0289] [実施例12]で製造した3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-エチニルフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシイミノ)-メチル]ベンズアミド14.6mg(0.025mmol)を、テトラヒドロフラン(脱水、2.0ml)に溶解した。さらに室温下で、(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> 1.0mg(0.00127mmol)(20,867-1、アルドリッチ社製)、ヨウ化銅 2.0mg(0.0094mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 10micro L(0.057mmol)、トリメチルシリルアセチレン35micro L(0.25mmol)を添加し、50°Cで終

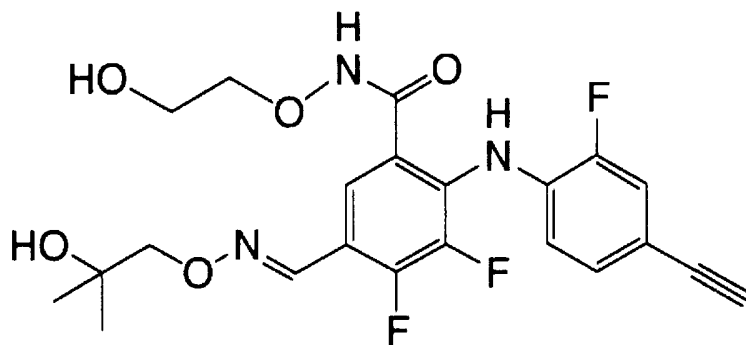
夜攪拌した。

[0290] 反応終了後、溶媒を減圧下留去し、黄色油状物質を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水の順で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた黄色の油状物質をメガボンドエルトシリカゲル(バリアン社、5g)で精製した。50%酢酸エチル/ヘキサン-100%酢酸エチル溶出部より黄色固体の3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニルエチニル-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド 12. 2mg(88%)を得た。

[0291]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 0.21(9H, s), 1.26(6H, s), 3.72(2H, m), 3.94(2H, m), 4.08(2H, s), 6.83(1H, m), 7.13(1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 7.17(1H, dd,  $J=13.5, 2.0\text{Hz}$ ), 7.83(1H, br.d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.31(1H, s)  
ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  538 (M+H)

[0292] 工程B

(E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミドの調製



前記工程Aで得られた3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニルエチニル-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド12. 2mg(0.027mmol)をテトラヒドロフラン(脱水、2.0ml)に溶解した。室温下、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド(1mol/L テトラヒドロフラン溶液) 50microL(0.05mmol)を滴下し、1時間攪拌した。

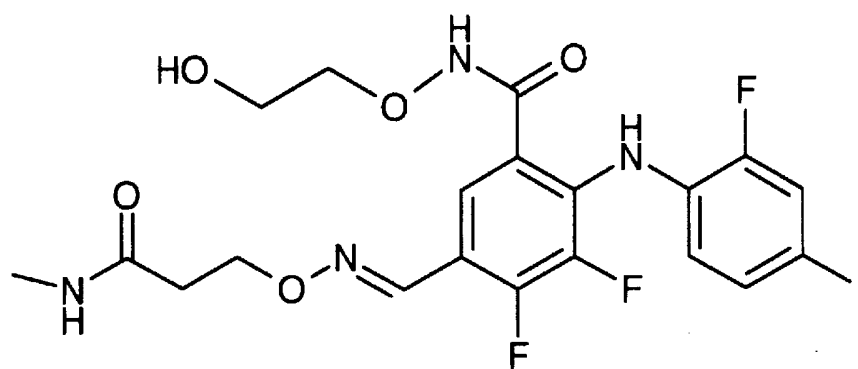
[0293] 反応終了後、溶媒を減圧下留去し、黄色油状物質を酢酸エチルで抽出した。抽出

液を水、飽和食塩水の順で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた黄色の油状物質をメガボンドエルトシリカゲル(バリアン社、5g:溶出溶媒100%塩化メチレン~5%塩化メチレン/メタノール)続いて、プレパレーティブTLC(展開溶媒、100%酢酸エチル)による精製を行って淡白色固体の2-(4-エチニル-2-フルオロフェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド 8.2mg(68%)を得た。

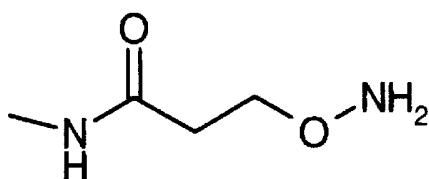
- [0294]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.26(6H, s), 3.46(1H, s), 3.71(2H, m), 3.95(2H, m), 4.08(2H, s), 6.85(1H, m), 7.16(d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.21(1H, dd,  $J=13.9, 1.6\text{Hz}$ ), 7.82(1H, br.d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 8.31(1H, s)  
ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  466 (M+H)

- [0295] [実施例14]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-[(2-メチルカルバモイルエトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物14)の製造



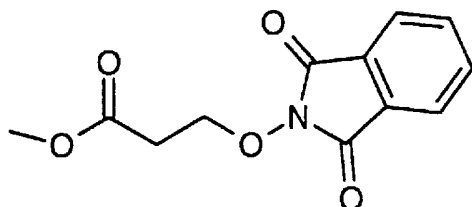
- [0296] 3-アミノオキシ-N-メチルプロピオンアミドの製造



- [0297] 工程A

3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルオキシ)-プロピオニックア

シッド メチルエステルの調製



3-ヒドロキシプロピオン酸シッド メチルエステル 5g (48.27mmol)をアルゴン気流下、テトラヒドロフラン(脱水、150ml)に溶解した。攪拌下、この溶液にトリフェニルホスフィン12.6g (48.027mmol)、N-ヒドロキシフタルイミド7.83g(48.027mmol)を加えて溶解した。さらに反応液を氷浴で冷却し、ジイソプロピルアゾカルボキシレート11mL(52.83mmol)を滴下した、滴下後反応液は室温で4時間攪拌した。

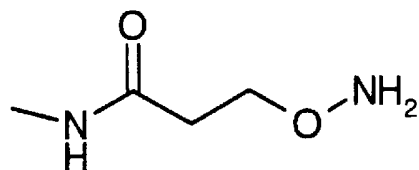
反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、得られた黄色油状残渣をジエチルエーテル-ヘキサン(1:1)を加えて室温下でよく攪拌した。暫く攪拌すると、白色沈殿物が生じる。これを濾別し、濾液を減圧下濃縮、得られた黄色油状残渣は、室温下で10時間静置させ、白色固体を析出させた。これを20%酢酸エチル-ヘキサンでよく洗浄し、3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イルオキシ)-プロピオン酸シッド メチルエステルを1.5g(12%)得た。

[0298]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 2.86(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.73(3H, s), 4.52(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.66-7.89(4H, m)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  250 (M+H)

[0299] 工程B

3-アミノオキシ-N-メチルプロピオンアミドの調製



[0300] 3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イルオキシ)-プロピオン酸シッド メチルエステル1.5g (6.019mmol)を塩化メチレン(50mL)に溶解し、室温下

で、40%メチルアミン-メタノール溶液を加えて、40度で17時間攪拌した。

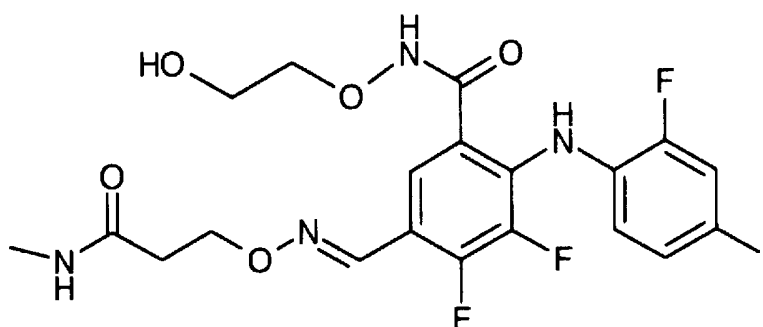
反応後、析出した不溶物を濾別し、濾液を減圧下溶媒を留去し、得られた淡黄色油状残渣をメガボンドエルトシリカゲル(バリアン社、5g:溶出溶媒10%塩化メチレン/メタノール)で精製し、無色油状の3-アミノオキシ-N-メチルプロピオンアミドを233mg(33%)得た。

[0301]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 2.50(2H, t, J=5.9Hz), 2.81(3H, d, J=4.6Hz), 3.94(2H, t, J=5.9Hz), 5.40(2H, br.s), 6.10(1H, br.s)

EIMS m/z 118(M<sup>+</sup>)

[0302] 工程C

(E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-[(2-メチルカルバモイルエトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミドの調製



[0303] 前記実施例3の工程Bにおいて、N-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ホルミルベンズアミドの調製時に副生成物として得られた3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ホルミル-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド 25mg(0.052mmol)を塩化メチレン(3.0mL)-テトラヒドロフラン(脱水、1.0ml)混液に溶解し、室温下、3-アミノオキシ-N-メチルプロピオンアミドを加え、17時間攪拌した。

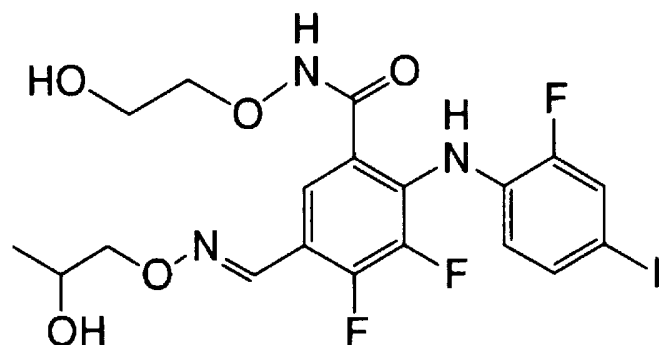
反応終了後、溶媒を減圧留去し、淡黄色固体物質を20%酢酸エチル-ヘキサン溶液でトリチュレーションを行い、それを濾別し白色固体の、3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-[(2-メチルカルバモイルエトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物14)(17mg, 56%)を得た

[0304]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 2.59(2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 2.72(3H, s), 3.72(2H, m), 3.95(2H, m), 4.43(2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.72(1H, dt,  $J=8.9, 4.3\text{Hz}$ ), 7.39(1H, m), 7.47(1H, dd,  $J=10.9, 2.0\text{Hz}$ ), 7.80(1H, dd,  $J=6.9, 2.0\text{Hz}$ ), 8.23(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  581 (M+H)

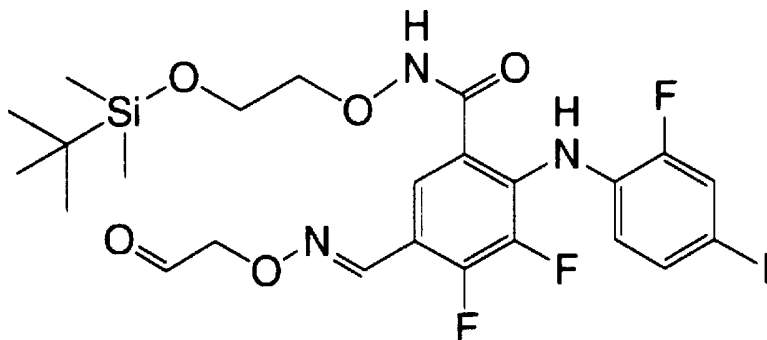
[0305] [実施例15]

(E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-[(2-ヒドロキシプロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物15)の製造



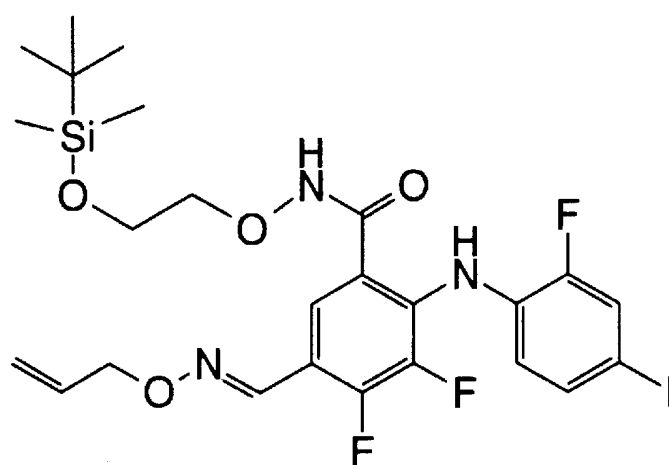
[0306] 工程A

(E)-N-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-[(2-オキソエトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミドの調製



[0307] 実施例12の工程Bと同様な方法で、原料に実施例3の工程Bで得られたN-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-ホルミルベンズアミドとO-アリルヒドロキシルアミンを用

いて調製した5-(アリルオキシイミノ-メチル)-N-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-ベンズアミド(下記式) 100mg(0.154mmol)をテトラヒドロフラン10mL、水3mLに溶解した。この反応液に0.1M 四酸化オスmium水溶液0.05mL、メタ過ヨウ素酸ナトリウム 131mg(0.616mmol)を室温下加えて、19時間攪拌した。不溶物はセライトカラムにて除去した後、酢酸エチルで抽出した。



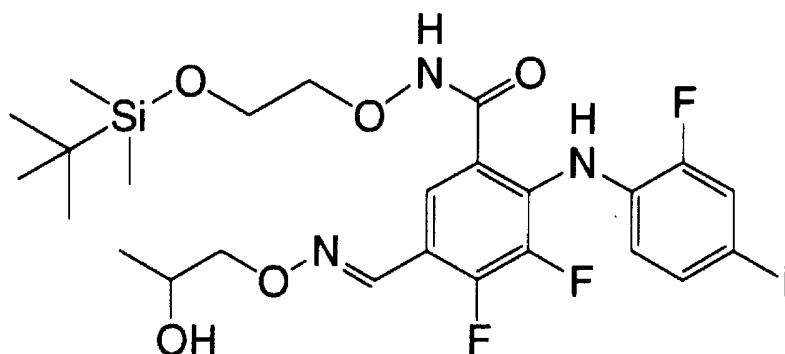
抽出液は水、飽和食塩水の順で洗浄し、有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。溶媒を減圧下溶媒留去し得られた暗褐色の固体は、メガボンドエルトシリカゲル(バリアン社、5g)で精製した。60%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より淡褐色固体のN-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-オキソ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド83.1mg(83%)を得た。

[0308]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 0.08(6H, s), 0.86(9H, s), 3.94(2H, m), 4.11(2H, m), 4.70(2H, s), 6.87(1H, m), 7.38(1H, m), 7.43(1H, m), 7.53(1H, m), 7.64(1H, s), 8.86(0.5H, br.s), 9.42(0.5H, br.s), 9.87(1H, br.s)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  652 (M+H)

[0309] 工程B

(E)-N-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミドの調製



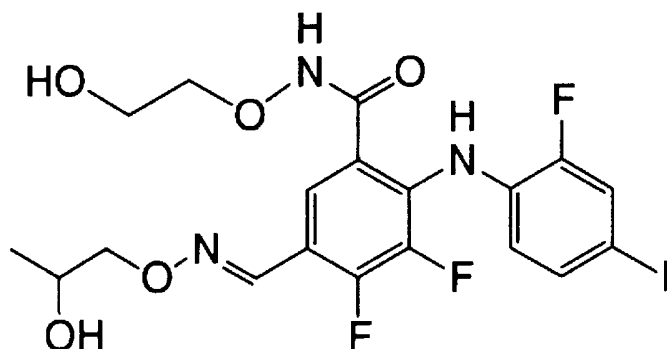
[0310] 工程Aにて調製したN-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-[(2-オキシエトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド60mg (0.092mmol)をアルゴン雰囲気下、テトラヒドロフラン(脱水)2.0mLに溶解した。この反応液を-78°Cに冷却したのち、0.93M メチルマグネシウムブロマイド0.25mLを加えた。反応液は徐々に室温まで昇温させ、8時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液で停止させ、その溶液は、酢酸エチルで抽出した。

抽出液は水、飽和食塩水の順で洗浄し、有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。溶媒を減圧下溶媒留去し得られた油状残渣は、メガボンドエルトシリカゲル(バリアン社、5g)で精製した。60%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より白色固体のN-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシプロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド21.5mg (35%)を得た。

[0311]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 0.08(6H, s), 0.87(9H, s), 1.24(3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.93-4.20(7H, m), 6.64(1H, m), 7.35(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.41(1H, dd,  $J=10.2, 1.6\text{Hz}$ ), 7.66(1H, m), 8.25(1H, s), 8.83(0.5H, br.s), 9.64(0.5H, br.s)  
ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  668 (M+H)

[0312] 工程C

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-[(2-ヒドロキシプロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物15)の調製



[0313] 工程Bにて調製したN-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド20mg (0.029mmol)をテトラヒドロフラン(脱水)2mLに溶解し、室温下テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド(1mol/L テトラヒドロフラン溶液)30microL(0.03 mmol)滴下し1.5時間攪拌した。

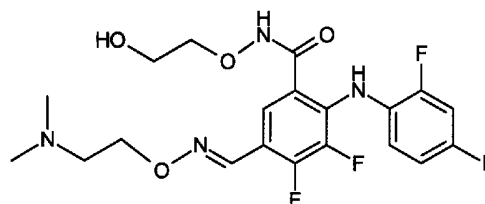
反応終了後、溶媒を減圧下留去し、黄色油状物質を酢酸エチルにて抽出した。抽出液は水、飽和食塩水の順で洗浄し、有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。溶媒を減圧下溶媒留去し得られた褐色の油状物質は、Preparative TLC(メルク社、TLCプレート・シリカゲル60F254)で精製した。展開溶媒は5%メタノール/ジクロロメタンを用いた。分画はメタノール-酢酸エチル混液で行いこれを濃縮し、白色固体の3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド6.7mg(40%)(化合物15)を得た。

[0314]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.20(3H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.72(2H, m), 3.94(2H, m), 4.08(3H, m), 6.71(1H, dt,  $J=8.6, 4.3\text{Hz}$ ), 7.38(1H, m), 7.47(1H, dd,  $J=10.9, 2.0\text{Hz}$ ), 7.81(1H, dd,  $J=6.9, 2.0\text{Hz}$ ), 8.28(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  554 (M+H)

[0315] [実施例16]

(E)-5-[(2-ジメチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物16)の製造

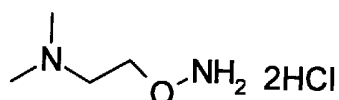


[0316] 化合物16を実施例3と同様の方法で製造した。

[0317]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 2.49(6H, s), 2.93(2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 3.72(2H, m), 3.96(2H, m), 4.36(2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 6.70(1H, m), 7.38(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.46(1H, d,  $J=10.6\text{Hz}$ ), 7.85(1H, br.d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 8.27(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  567 (M+H)

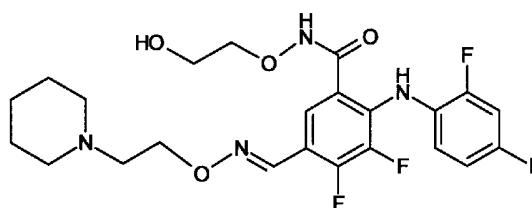
[0318] 化合物16を製造するにあたり、カップリングアイテムの下記O-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ヒドロキシルアミン塩酸塩は、以下の文献記載の方法に準じて調製した。



Ref; Villani, F.J. et al.; J.Pharm.Sci.; 1969; 138-141

[0319] [実施例17]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ピペリジン-1-イル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物17)の製造

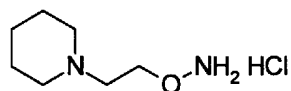


[0320] 化合物17を実施例3と同様の製造方法で製造した。

[0321]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.38(2H, m), 1.50(4H, m), 2.45(4H, m), 2.64(2H, m), 3.56(2H, m), 3.83(2H, m), 4.26(2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 6.79(1H, m), 7.46(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.26(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  607 (M+H)

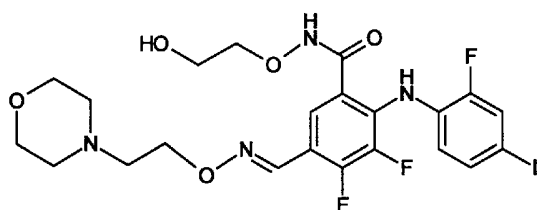
[0322] 化合物17を製造するにあたり、カップリングアイテムの下記O-[2-(1-ピペリジニル)エチル]ヒドロキシルアミン 塩酸塩は、以下の文献記載の方法に準じて調製した。



Ref. ; Favara, D.; Nicola, M.; Pappalardo, M.; Bonardi, G.; Luca, C.; et al.;  
Farmaco Ed.Sci.; 10; 1987; 697-708.

[0323] [実施例18]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-モルホリン-4-イル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物18)の製造

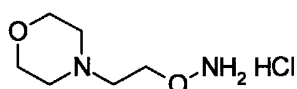


[0324] 化合物18を実施例3と同様の製造方法で製造した。

[0325]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 2.59(4H, m), 2.77(2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.72(6H, m), 3.95(2H, dd,  $J=4.9, 4.3\text{Hz}$ ), 4.36(2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.72(1H, td,  $J=8.6, 4.3\text{Hz}$ ), 7.38(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.47(1H, dd,  $J=10.9, 2.0\text{Hz}$ ), 7.80(1H, dd,  $J=6.9, 2.0\text{Hz}$ ), 8.25(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  609 (M+H)

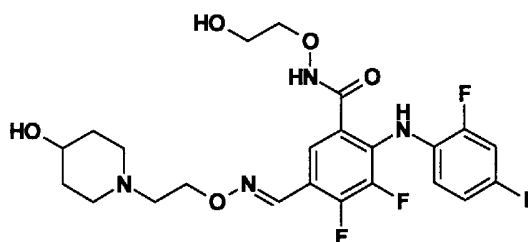
[0326] 化合物18の製造において、カップリングアイテムの下記O-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ヒドロキシルアミン塩酸塩は以下の文献記載の方法に準じて調製した。



Ref.; Favara, D.; Nicola, M.; Pappalardo, M.; Bonardi, G.; Luca, C.; et al.; Farmaco Ed.Sci.; 10; 1987; 697-708.

[0327] [実施例19]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド  
(化合物19)の製造

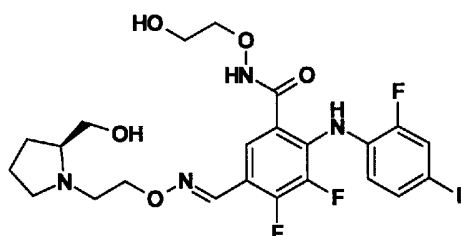


- [0328] 本明細書に記載の(R,S)5-[(2,3-ジヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(実施例7) 20.4mg (0.036mmol) に無水テトラヒドロフラン2.0ml および、蒸留水1.0mlを加え、-15度に冷却し10分攪拌した。その溶液に過ヨウ素酸ナトリウム9.2mg (3.0eq, 0.108mmol)を加え、-15度にて10分攪拌し、室温に昇温し、8時間攪拌した。反応の進行をLC-MSにて追跡し、原料消失を確認した後、蒸留水(10ml)を加え、酢酸エチル60mlで抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去すると、粗生成アルデヒド19.3mg(収率100%)を得た。
- [0329] 得られたアルデヒドをメタノール1.0mlに溶解し、MS4A 30mg、4-hydroxy-piperidine 3.8mg (1.05eq, 0.037mmol)、ボラン-ピリジンコンプレックス 11.1ul (3.2eq, 0.111mmol)を順番に加え、室温で14時間攪拌した。反応の進行をLC-MSにて追跡し、原料消失を確認した後、6N塩酸水溶液3mlを加え室温で2時間攪拌した。その後、水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH7に調整し、酢酸エチル60mlで抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で20mlで2回洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去すると、淡黄色固体が14mg得られた。精製用薄層クロマトグラフィー(Rf 0.5、展開溶媒CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=2:1)で精製し(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド(化合物19)を4.2mg(収率18.9%)で得た。
- [0330] <sup>1</sup>H-NMR( CD<sub>3</sub>OD, 270MHz) δ (PPM) 1.50-1.68(2H, m), 1.75-1.90 (3H, m), 2.40-2.55(2H, m), 2.87(2H, t, J=5.3Hz), 2.95-3.05 (2H, m), 3.62(4H, t, J=4.6Hz),

3.85(2H, t, J=4.6Hz), 4.31(2H, t, J=5.3Hz), 6.72(1H, td, J=8.6, 4.3Hz), 7.29(1H, d, J=8.6Hz), 7.47(1H, dd, J=10.6, 2.0Hz), 7.74(1H, dd, J=6.9, 2.0Hz), 8.19(1H, s)  
ESI(LC/MS positive mode) m/z 623 (M+H)

[0331] [実施例20]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-((S)-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド(化合物20)の製造



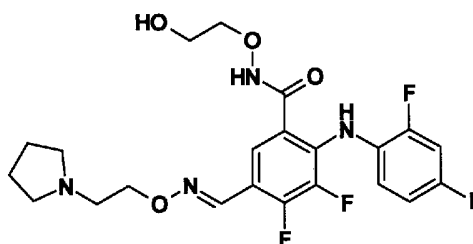
[0332] 実施例19と同様の手法を用いて化合物20を調製した。

[0333]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.55-1.70(1H, m), 1.70-1.78(1H, m), 1.85-1.95(1H, m), 2.40-2.50(1H, m), 2.70-2.80(2H, m), 3.20-3.35(2H, m), 3.45-3.55(3H, m), 3.67(2H, t, J=4.6Hz), 3.90(2H, t, J=4.6Hz), 4.25(2H, t, J=5.6Hz), 6.72(1H, td, J=8.6, 5.3Hz), 7.25(1H, d, J=8.6Hz), 7.33(1H, dd, J=10.9, 2.0Hz), 7.85(1H, d, J=6.6Hz), 8.17(1H, s)  
ESI(LC/MS positive mode) m/z 623 (M+H)

[0334] [実施例21]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-ピロリジン-1-イル-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド(化合物21)の製造

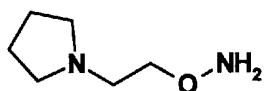
化合物21を実施例3と同様の手法を用いて調製した。



[0335]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.92(4H, br, s), 2.85(4H, br, s), 3.04 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.78(2H, br-t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 4.10(2H, br-t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 4.37(2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.58(1H, td,  $J=8.3, 5.6\text{Hz}$ ), 7.32(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.38(1H, dd,  $J=10.2, 2.0\text{Hz}$ ), 7.85(1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 8.14(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  593 (M+H)

[0336] 化合物21の製造において、カップリングアイテムの下記O-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ヒドロキシルアミンはWO02/06213A2に記載の方法に準じて調製した。

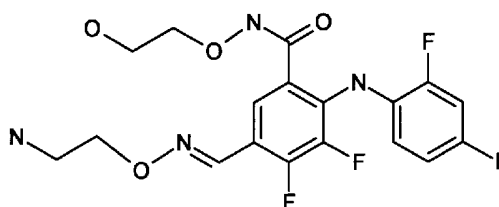


[0337]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.80-1.95(4H, m), 2.75-2.85(4H, m), 2.92(2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.90(2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.95(2H, br,s)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  131 (M+H)

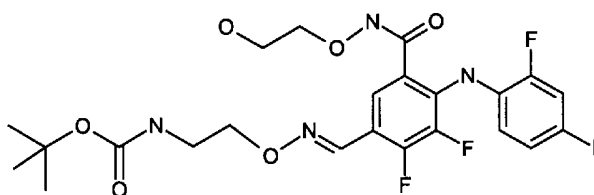
[0338] [実施例22]

(E)-5-[(2-アミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物22)の製造



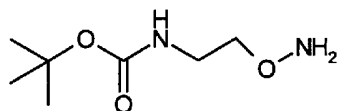
[0339] 工程A

(E)-{2-[2,3-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-(2-ヒドロキシ-エトキシカルバモイル)-ベンジリデンアミノオキシ]-エチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの調製



[0340] まず、J. Med. Chem., 1999, 42, 2007.およびWO02/06213記載の方法に準じて合

成した既知化合物(CAS75051-55-7)



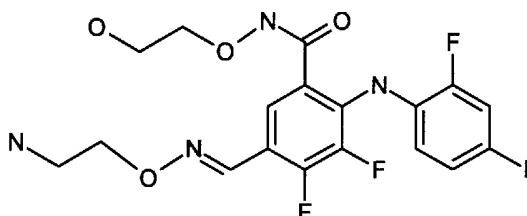
を用い、実施例3の手法に従って上記中間体(E)-{2-[2,3-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-(2-ヒドロキシ-エトキシカルバモイル)-ベンジリデンアミノオキシ]-エチル}-カルバミン酸 tert-ブチル エステルを調製した。

[0341]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.38 (9H, s), 3.26 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.56 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.83 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.72 (1H, s), 6.79 (1H, m), 6.95 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.60 (1H, d, J = 10.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.27(1H, s), 8.86 (0.5H, br.s), 11.98 (0.5H, br.s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 639 (M+H)

[0342] 工程B

5-[(2-アミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミドの調製



[0343] 工程Aにて調製した{2-[2,3-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-(2-ヒドロキシ-エトキシカルバモイル)-ベンジリデンアミノオキシ]-エチル}-カルバミン酸 tert-ブチル エステル55 mg(0.31 mmol)を、酢酸エチル5 mlに溶解し、1N HCl 酢酸エチル溶液1 mlを加え室温で1.5時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液50 mlで中和し酢酸エチル(100 ml 3回)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。溶媒を減圧下溶媒留去し、得られた残渣を、ジエチルエーテル 10 mlで洗浄した後メタノールから再結晶して5-[(2-アミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド17.31mg(収率37

%)を淡黄色固体として得た。

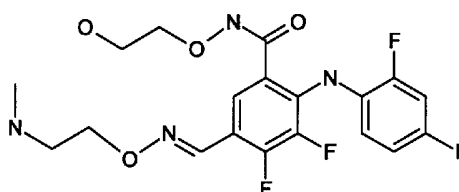
[0344]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.05 (2H, t, J = 5.6), 3.56(2H, t, J = 4.6), 3.80 (2H, t, J = 4.6), 4.28 (2H, t, J = 5.3 Hz), 6.79 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 10.9 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.26 (1H, s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 539 (M+H)

[0345] [実施例23]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物23)の製造

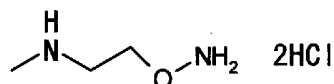
化合物23を実施例3と同様の手法を用いて調製した。



[0346]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.05 (2H, t, J = 5.6), 3.54 (2H, t, J = 4.6), 3.80 (2H, t, J = 4.6), 4.29 (2H, t, J = 5.3 Hz), 6.79 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.98 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.27 (1H, s)

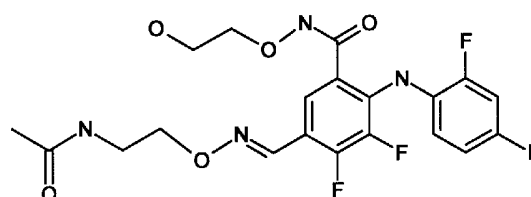
ESI(LC/MS positive mode) m/z 553 (M+H)

[0347] 化合物23を調製するにあたり、カップリングアイテムには、下記既知化合物(2-メチルアミノ-エチル)-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CAS 187617-82-9)を用いた。



[0348] [実施例24]

(E)-5-[(2-アセチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物24)の製造

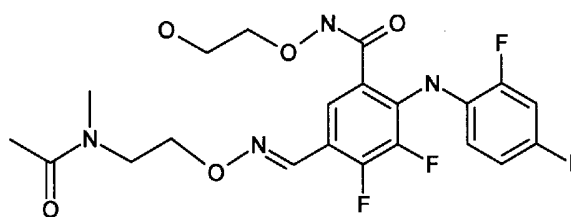


[0349] 実施例22記載の5-[(2-アミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド8.14 mg (0.02 mmol)を、ジメチルホルムアミド1 mlとメタノール5mlの混合液に溶解し、N-メトキシジアセトアミド 100 mg (0.76 mmol)を加え室温で14時間攪拌した。反応終了後溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を、メガボンドエリートシリカゲル(バリアン社、5g)で精製した。6%メタノール/塩化メチレン溶出部より5-[(2-アセチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド8.10 mg(収率92%)を淡黄色固体として得た。

[0350]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  (PPM) 1.82 (3H, s), 3.36 (2H, t, J = 5.6), 3.57(2H, br.s), 3.84 (2H, br.s), 4.15 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.73 (1H, s), 6.81 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.71 (1H, br.s), 8.00 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.90 (0.5H, br.s), 11.98 (0.5H, br.s)  
ESI(LC/MS positive mode) m/z 581 (M+H)

[0351] [実施例25]

(E)-5-[(2-(アセチル-メチル-アミノ)-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド(化合物25)  
の調製



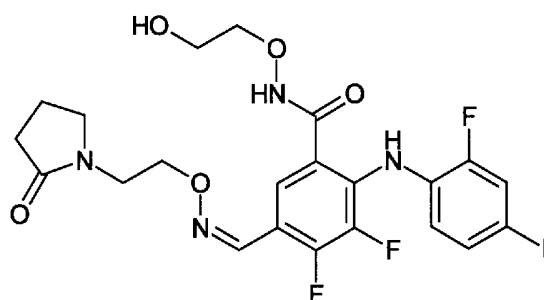
[0352] 実施例23記載の化合物を用いて実施例24の合成法に準じて合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.98 and 1.99 (3H, each s), 2.84 and 3.01 (3H, each s), 3.50 - 3.70 (4H, m), 3.84 (2H, br.s), 4.23 and 4.29 (2H, each t, J = 5.3 Hz), 4.73 (1H, s), 6.81 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.71 (1H, br.d), 8.00 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 9.2), 8.89 (0.5H, br.s), 11.96 (0.5H, br.s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 595 (M+H)

[0353] [実施例26]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[2-(2-オキシ-ピロリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル-ベンズアミド(化合物26)の製造

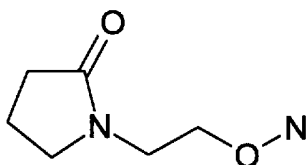


[0354] 化合物26を実施例3と同様の手法で調製した。

[0355]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.95(2H, m), 2.20(2H, t, J=6.2Hz), 3.42(2H, t, J=7.2Hz), 3.50(2H, t, J=5.2Hz), 3.56(2H, br), 3.83(2H, br), 4.29(2H, t, J=5.2Hz), 6.81(1H, m), 7.40(1H, d, J=8.2Hz), 7.59(1H, d, J=10.9Hz), 7.70(1H, br), 8.28(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 607(M+H)

[0356] 化合物26を調製するにあたり、カップリングアイテムの下記1-(2-アミノオキシ-エチル)-ピロリジン-2-オンは、以下の調製方法に準じて調製した。



[0357] 工程1

1-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピロリジン-2-オン(市販品) 1.00g(7.74 mmol)、 $\text{PPh}_3$  2.07g(7.90mmol)、N-ヒドロキシフタルイミド 1.29g(7.90 mmol)、ジイソプロピル アゾジカルボキシレート 1.60g(7.90 mmol) を $0^\circ\text{C}$ 、窒素雰囲気下で無水THFに加えて攪拌した。4時間後、シリカゲルクロマトグラフィーにて精製して1.21gの2-(2-(2-オキシ-ピロリジン-1-イル)-エトキシ)-イソインドール-1,3-ジオンを得た。

[0358]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 2.13 (2H, m), 2.45 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.70 (4H, m), 4.39 (2H, t,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.52 (2H, m), 7.83 (2H, m)

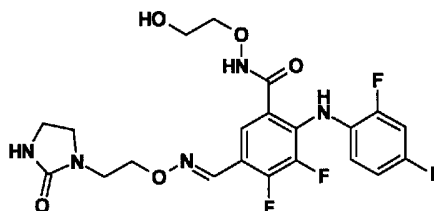
[0359] 工程2

2-(2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-エトキシ)-イソインドール-1,3-ジオン(590mg、2.15mmol)とメチルヒドラジン(119mg、2.58 mmol)を塩化メチレン中に混合させ、室温にて3時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィーにて精製して、1-(2-アミノオキシ-エチル)-ピロリジン-2-オン(表題化合物)を298mg得た。

[0360]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 2.05 (2H, m), 2.41 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.43 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, t,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 3.77 (2H, t,  $J=5.2\text{ Hz}$ )

[0361] [実施例27]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド(化合物27)の製造

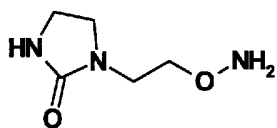


[0362] 化合物27を実施例3と同様の手法で調製した。

[0363]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.35-3.43(2H, m), 3.49(2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 3.55-3.63(2H, m), 3.72(2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 3.95(2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 4.30(2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 4.37(2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.71(1H, td,  $J=8.6, 4.6\text{Hz}$ ), 7.38(1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.47(1H, dd,  $J=10.6, 2.0\text{Hz}$ ), 7.82(1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 8.26(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  608 (M+H)

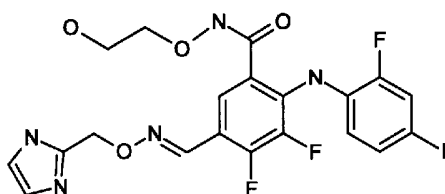
[0364] 化合物27を調製するにあたり、カップリングアイテムの下記O-[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エチル]-ヒドロキシルアミンは、WO02/06213A2に記載の方法に準じて調製した。



[0365]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM), 3.45(2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 3.45–3.60(4H, m), 3.79(2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 4.65(2H, br,s)

[0366] [実施例28]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(1H-イミダゾール-2-イルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物28)の製造

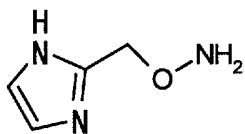


[0367] 化合物28を実施例3の手法に準じて調製した。

[0368]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.56 (2H, m), 3.82 (2H, m), 5.25 (2H, s), 6.79 (1H, m), 7.25 (2H, br.s), 7.39 (1H, d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J = 10.5 \text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, m), 7.74 (1H, m), 8.35 (1H, s)

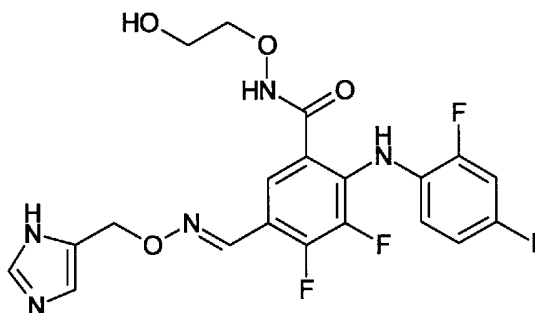
ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  576 (M+H)

[0369] 化合物28を調製するにあたり、カップリングアイテムには下記O-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-ヒドロキシルアミン(CAS 372105-57-2)を用いた。この化合物は特許DE3040257記載の方法に従って調製できる。



[0370] [実施例29]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3H-イミダゾール-4-イルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物29)の製造

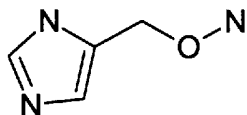


[0371] 化合物29を実施例3の手法に準じて調製した。

[0372]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.73(2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 3.96(2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 5.16(2H, s), 6.71(1H, m), 7.16(1H, s), 7.38(1H, dd,  $J=6.5, 1.0\text{Hz}$ ), 7.47(1H, dd,  $J=10.5, 2.0\text{Hz}$ ), 7.69(1H, s), 7.85(1H, dd,  $J=7.2, 2.0\text{Hz}$ ), 8.24(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  576(M+H)

[0373] 化合物29を調製するにあたり、カップリングアイテムの下記O-(3H-イミダゾール-4-イルメチル)-ヒドロキシルアミンは、以下の方法に従って調製した。



[0374] 工程1

3H-イミダゾール-4-カルボアルデヒド(市販品)をリチウムアルミニウムヒドライドにてTHF中還元させて得た(3H-イミダゾール-4-イル)-メタノール90mg(0.92 mmol)を  $\text{PPh}_3$  245mg (0.94 mmol)、N-ヒドロキシフタルイミド 153mg(0.94 mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート 189mg (0.94 mmol) と $0^\circ\text{C}$ 、窒素雰囲気下、無水THFにて混合させて攪拌した。4時間後、シリカゲルクロマトグラフィーにて精製して30mgの2-(3H-イミダゾール-4-イルメトキシ)-イソインドール-1,3-ジオンを得た。

[0375]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 5.26 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.75 (2H, m), 7.83 (2H, m)

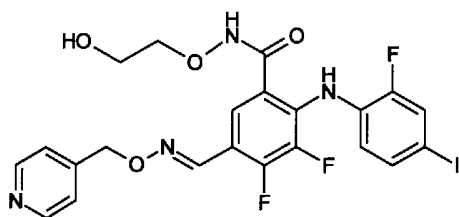
工程2

2-(3H-イミダゾール-4-イルメトキシ)-イソインドール-1,3-ジオン(30mg、0.12 mmol)とメチルヒドラジン(6.8 mg、0.15 mmol)を塩化メチレン中に混合させ、室温にて3時間

攪拌した。反応混合物をそのまま、次反応(CH4926623合成)に使用した。

[0376] [実施例30]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(ピリジン-4-イルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物30)の製造

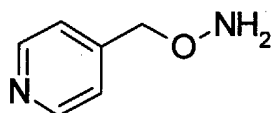


[0377] 化合物30を実施例3の手法に準じて調製した。

[0378]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.53(2H, m), 3.80(2H, m), 5.28(2H, s), 6.77(1H, m), 7.39(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.60(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.60(1H, partially hidden) 7.74(1H, m), 8.43(1H, s), 8.57(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ )

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  587 (M+H)

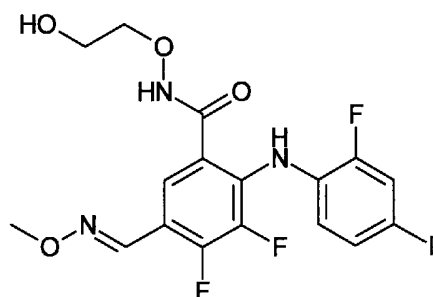
[0379] 化合物30を調製するにあたり、カップリングアイテムの下記O-ピリジン-4-イルメチル-ヒドロキシルアミンは以下の文献記載の方法に準じて調製した。



Patent; Giogyszerkutato Intezet; CH 566961; 1972; DE 2241035

[0380] [実施例31]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[メトキシイミノ-メチル]-ベンズアミド(化合物31)の調製

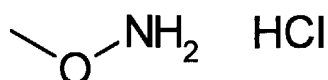


化合物31を実施例3の手法に準じて調製した。

[0381]  $^1\text{H-NMR}$ ( DMSO- $d_6$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.57 (2H, br. q,  $J = 5.3$  Hz), 3.83 (2H, t,  $J = 4.3$  Hz), 3.94 (3H, s), 4.73 (1H, br. t,  $J = 5.3$  Hz), 6.81 (1H, td,  $J = 8.6, 4.0$  Hz), 7.41 (1H, br. d,  $J = 7.6$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J = 10.9, 2.0$  Hz), 7.68 (1H, br. d,  $J = 7.0$  Hz), 8.27 (1H, s), 8.88 (1H, br. s, NH), 11.98 (1H, br. s, NH).

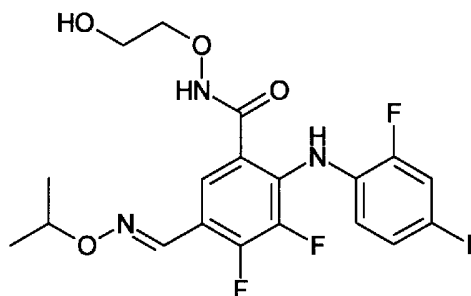
ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  510 (M+H)

[0382] 化合物31を調製するにあたり、カップリングアイテムの下記O-メチルヒドロキシアミンは購入可能試薬(関東化学社製)である。



[0383] [実施例32]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[イソプロポキシイミノ-メチル]-ベンズアミド(化合物32)の製造

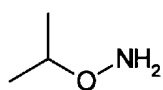


[0384] 化合物32を実施例3の手法に準じて調製した。

[0385]  $^1\text{H-NMR}$ ( DMSO- $d_6$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.27 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz), 3.57 (2H, br. q,  $J = 4.3$  Hz), 3.84 (2H, t,  $J = 4.6$  Hz), 4.44 (1H, qui,  $J = 6.3$  Hz) 4.73 (1H, br. t,  $J = 5.6$  Hz), 6.80 (1H, td,  $J = 9.2, 4.3$  Hz), 7.40 (1H, br. d,  $J = 7.9$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J = 10.9, 2.0$  Hz), 7.69 (1H, br. d,  $J = 6.9$  Hz), 8.22 (1H, s), 8.84 (1H, br. s, NH), 11.98 (1H, br. s, NH).

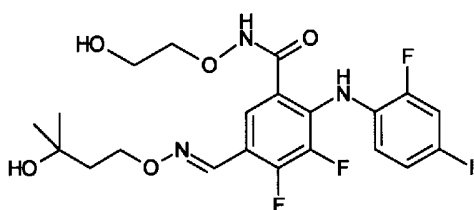
ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  538 (M+H)

[0386] 化合物32を調製するにあたり、カップリングアイテムの下記2-(ammoniooxy) propane chlorideは購入可能試薬(Interchim S.A.社製)である。



[0387] [実施例33]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物33)の製造

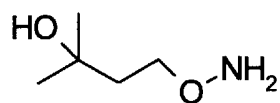


[0388] 化合物33を実施例3の手法に準じて調製した。

[0389]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.25(6H, s), 1.91(2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.72(2H, dd,  $J=5.0, 4.3\text{Hz}$ ), 3.95(2H, dd,  $J=5.0, 4.3\text{Hz}$ ), 4.87(2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 6.71(1H, t,  $J=8.6, 4.3\text{Hz}$ ), 7.39(1H, br.d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.47(1H, dd,  $J=10.6, 2.0\text{Hz}$ ), 7.81(1H, br.d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 8.22(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  582 (M+H)

[0390] 化合物33を調製するにあたり、カップリングアイテムの下記4-アミノオキシ-2-メチル-ブタン-2-オールは、WO02/06213 に記載の方法に準じて調製した。

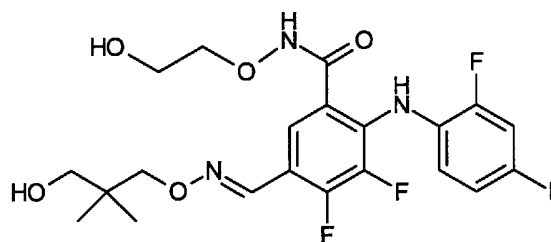


[0391]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.25(3H, s), 1.26(3H, s), 1.80(2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.90(2H, dt,  $J=6.3, 1.3\text{Hz}$ ), 5.30(2H, br. s)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  120 (M+H)

[0392] [実施例34]

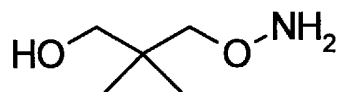
(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(E)-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロポキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物34)の製造



[0393] 化合物34を実施例3の手法に準じて、調製した。

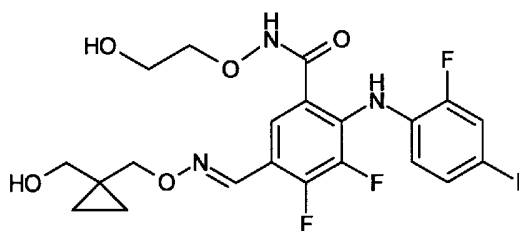
[0394]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 0.96(6H, s), 3.52(2H, s), 3.72(2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 3.95(2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 4.05(2H, s), 6.71(1H, dt,  $J=8.6, 4.6\text{Hz}$ ), 7.39(1H, br.d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.47(1H, dd,  $J=10.9, 2.0\text{Hz}$ ), 7.80(1H, br.d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 8.25(1H, s)  
ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  582 (M+H)

[0395] 化合物34を調製するにあたり、カップリングアイテムの下記3-アミノオキシ-2,2-ジメチルプロパン-1-オールは、WO02/06213 に記載の方法に準じて調製した。



[0396] [実施例35]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物35)

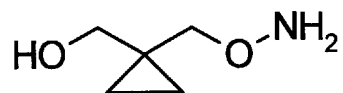


[0397] 化合物35を実施例3の手法に準じて調製した。

[0398]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 0.53(2H, m), 0.60(2H, m), 3.50(2H, s), 3.71(2H, m), 3.94(2H, m), 4.16(2H, s), 6.71(1H, td,  $J=8.6, 4.6\text{Hz}$ ), 7.38(1H, br.d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.47(1H, dd,  $J=10.6, 1.6\text{Hz}$ ), 7.79(1H, br.d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 8.26(1H, s)  
ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  580(M+H)

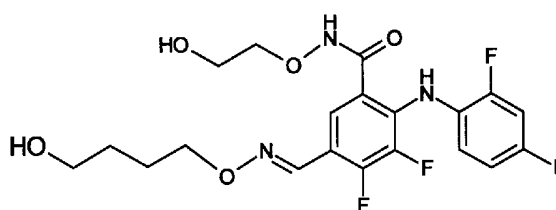
[0399] 化合物35を調製するにあたり、カップリングアイテムの下記(1-アミノオキシメチル-

シクロプロピル)-メタノールは WO02/06213 に記載の方法に準じて調製した。



[0400] [実施例36]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(4-ヒドロキシ-ブトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物36)の製造

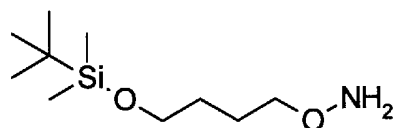


[0401] 実施例3の手法に準じて下記のO-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ブチル]-ヒドロキシルアミンとカップリングを行った後、脱シリル化して化合物36を得た。

[0402]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.64(2H, m), 1.79(2H, m), 3.60(2H, t, J=6.3Hz), 3.72(2H, dd, J=4.9, 4.3Hz), 3.95(2H, dd, J=4.9, 4.3Hz), 4.22(2H, t, J=6.3Hz), 6.71(1H, td, J=8.6, 4.3Hz), 7.39(1H, m), 7.47(1H, dd, J=10.6, 2.0Hz), 7.80(1H, br.d J=5.3Hz), 8.23(1H, s)

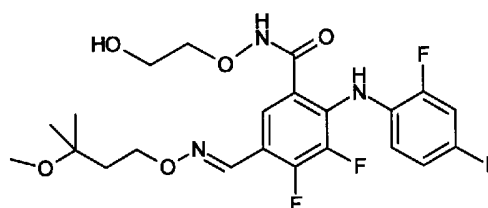
ESI(LC/MS positive mode) m/z 568(M+H)

[0403] 実施例36に用いた下記O-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ブチル]-ヒドロキシルアミンは、WO02/06213 に記載の方法に準じて調製した。



[0404] [実施例37]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-メトキシ-3-メチル-ブトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物37)の製造

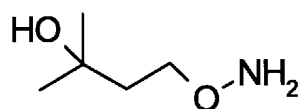


[0405] 化合物37を実施例3の方法に準じて調製した。

[0406]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.22(6H, s), 1.99(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.23(3H, s), 3.71(2H, m), 3.95(2H, m), 4.28(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.71(1H, td,  $J=8.9, 4.6\text{Hz}$ ), 7.38(1H, m), 7.47(1H, dd,  $J=10.6, 2.0\text{Hz}$ ), 7.80(1H, m), 8.21(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  596 (M+H)

[0407] 化合物37を調製するにあたり、カップリングアイテムの下記4-アミノオキシ-2-メチルブタン-2-オールはWO02/06213に記載の方法に準じて調製した。

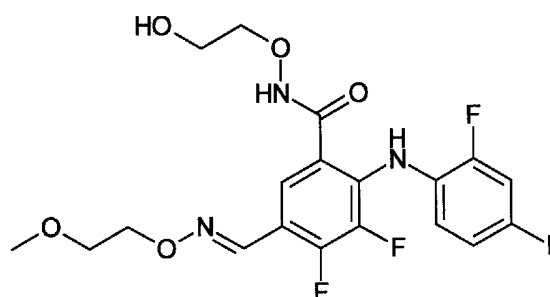


[0408]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.25(3H, s), 1.26(3H, s), 1.80(2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.90(2H, dt,  $J=6.3, 1.3\text{Hz}$ ), 5.30(2H, br. s)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  120 (M+H)

[0409] [実施例38]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メトキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物38)の製造

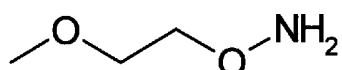


[0410] 化合物38を実施例3の手法に準じて調製した。

[0411]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.29 (3H, s, Me), 3.56 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.61 (2H, t,  $J = 4.6$  Hz), 3.82 (2H, t,  $J = 5.0$  Hz), 4.27 (2H, t,  $J = 4.3$  Hz), 6.80

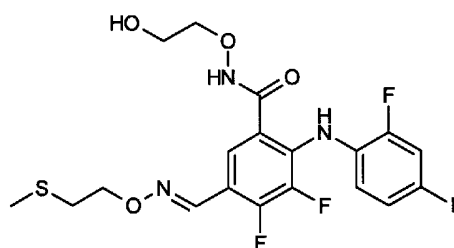
(1H, td, J = 8.9, 4.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 10.9, 2.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.29 (1H, s), 8.84 (1H, br. s, NH), 11.98 (1H, br. s, NH).  
ESI(LC/MS positive mode) m/z 554 (M+H)

- [0412] 化合物38を調製するにあたり、カップリングに用いる下記O-(2-メトキシ-エチル)-ヒドロキシルアミンはWO0206213 記載の方法に基づいて合成した。



- [0413] [実施例39]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルスルファニル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物39)の製造

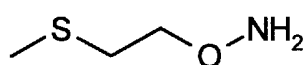


- [0414] 化合物39を実施例3の手法に準じて調製した。

- [0415]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 2.15(3H, s), 2.82(2H, dd, J=6.9, 6.6Hz), 3.72(2H, dd, J= 4.9, 4.3Hz), 3.95(2H, dd, J= 4.9, 4.3Hz), 4.34(2H, dd, J=6.9, 6.6Hz), 6.72(1H, td, J=8.6, 4.3Hz), 7.39(1H, m), 7.47(1H, dd, J=10.6, 2.0Hz), 7.81(1H, dd, J=7.3, 2.0Hz), 8.25(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 570(M+H)

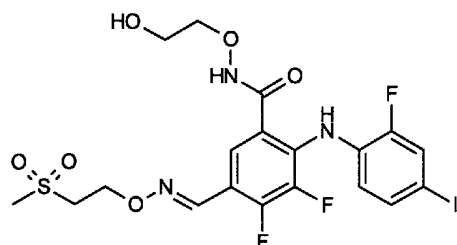
- [0416] 化合物39を調製するにあたり、カップリングに用いる下記O-(2-メチルスルファニル-エチル)-ヒドロキシルアミンはWO03077855A2の記載の方法に準じて調製した。



- [0417] [実施例40]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)

シ)-5-[(2-メタンスルホニル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物40)の製造

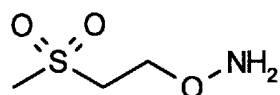


[0418] 化合物40を実施例3の手法に準じて調製した。

[0419]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.02(3H, s), 3.57(2H, dd, J=5.9, 5.6Hz), 3.72(2H, dd, J= 4.9, 4.3Hz), 3.95(2H, dd, J= 4.9, 4.3Hz), 4.61(2H, dd, J=5.9, 5.6Hz), 6.88(1H, td, J=8.6, 4.3Hz), 7.39(1H, m), 7.48(1H, dd, J=10.6, 2.0Hz), 7.84(1H, dd, J=6.9, 2.0Hz), 8.33(1H, s)

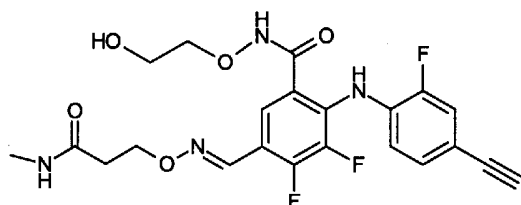
ESI(LC/MS positive mode) m/z 602 (M+H)

[0420] 化合物40のカップリングに用いた下記O-(2-メタンスルホニル-エチル)-ヒドロキシルアミンはWO03077855A2の記載の方法に従って調製した。



[0421] [実施例41]

(E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルカルバモイル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物41)の製造



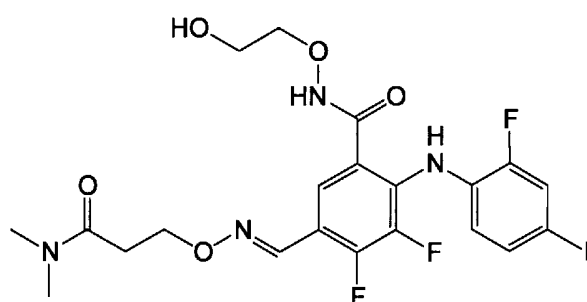
[0422] この化合物は3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-エチニル-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルカルバモイル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(実施例14、化合物14)から合成したもので、実際の反応は2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[

(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(実施例2、化合物2)を製造した方法に準じて行った。

- [0423]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 2.59(2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 2.73(3H, s), 3.45(1H, s), 3.76(2H, m), 3.79(2H, m), 4.43(2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 6.83(1H, td,  $J=8.3, 5.3\text{Hz}$ ), 7.16(1H, br.d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.20(1H, dd,  $J=13.6, 2.0\text{Hz}$ ), 7.90(1H, m), 8.23(1H, s)
- ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  479 (M+H)

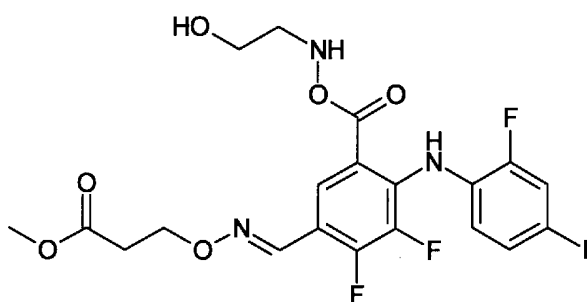
- [0424] [実施例42]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[ジメチルカルバモイルエトキシイミノ-メチル]-ベンズアミド(化合物42)の製造



- [0425] 工程A

(E)-3-[1-[2,3-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-(2-ヒドロキシ-エトキシカルバモイル)-フェニル]-メタ-(E)-イリデンアミノオキシ]-プロピオン酸メチル エステルの調製



- [0426] 化合物42を実施例3の手法に準じて調製した。反応を後処理して得られた粗化合物はそれ以上精製すること無しに次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 2.76 (2H, t,  $J = 5.9\text{ Hz}$ ), 3.70 (3H, s), 3.72 (2H, t,  $J = 5.0\text{ Hz}$ ), 3.95 (2H, t,  $J = 5.0\text{ Hz}$ ), 4.44 (2H, t,  $J = 5.9\text{ Hz}$ ), 6.72 (1H, td,

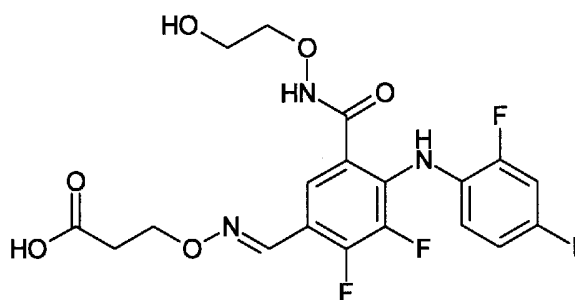
J = 8.6, 4.3 Hz), 7.39 (1H, ddd, J = 8.6, 2.0, 1.0 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.22 (1H, s).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 582 (M+H)

[0427] 化合物42のカップリングに用いた3-アミノオキシ-プロピオン酸 メチル エステルは J.Gen.Chem.USSR (Engl.Transl.), 31, 1961, 1863-1865; Zh.Obshch.Khim., 31, 1961, 1992-1995 記載の方法に準じて調製した。

[0428] 工程B

(E)-3-[1-[2,3-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-(2-ヒドロキシ-エトキシカルバモイル)-フェニル]-メタ-(E)-イリデンアミノオキシ]-プロピオン酸の調製



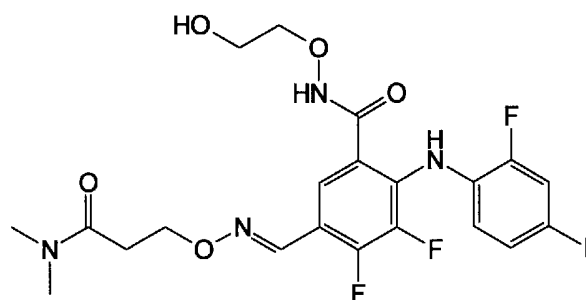
[0429] 工程Aで得られた、(E)-3-[1-[2,3-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-(2-ヒドロキシ-エトキシカルバモイル)-フェニル]-メタ-(E)-イリデンアミノオキシ]-プロピオン酸 メチル エステル (159mg) をテトラヒドロフラン (4 ml) に溶解し、氷冷下 1N水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に1N塩酸 (2.5 ml) を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:AcOH = 100:10:1) にて精製し、淡黄色固体として (E)-3-[1-[2,3-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-(2-ヒドロキシ-エトキシカルバモイル)-フェニル]-メタ-(E)-イリデンアミノオキシ]-プロピオン酸 (124 mg) を得た。

[0430] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270MHz) δ (PPM) 2.72 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.72 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.96 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.43 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.72 (1H, td, J = 8.9, 4.6 Hz), 7.38 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.6, 1.7 Hz), 7.80 (1H, dd, J =

6.9, 2.0 Hz), 8.23 (1H, s).

[0431] 工程C

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[ジメチルカルバモイルエトキシイミノ-メチル]-ベンズアミド(化合物42)の製造



工程Bで得られた(E)-3-[1-[2,3-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-(2-ヒドロキシ-エトキシカルバモイル)-フェニル]-メタ-(E)-イリデンアミノオキシ]プロピオン酸(19.9 mg, 0.035 mmol)を塩化メチレン(2 ml)に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(9.7 mg, 0.071 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(14.3 mg, 0.074 mmol)、ジメチルアミン(2N テトラヒドロフラン溶液, 100  $\mu$ l)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(18.5  $\mu$ l)を加え、6時間攪拌した。反応液に、0.2N塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和重曹水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 20:1)にて精製し、(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[ジメチルカルバモイルエトキシイミノ-メチル]-ベンズアミド(化合物42)(12.6 mg, 61%)を無色固体として得た。

[0432] <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, 270MHz)  $\delta$  (PPM) 2.80 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.94 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.72 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.95 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.46 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.72 (1H, td, J = 8.9, 4.3 Hz), 7.39 (1H, ddd, J = 8.3, 2.0, 1.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.80 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz), 8.23 (1H, s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 595 (M+H)

[0433] [実施例43]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)

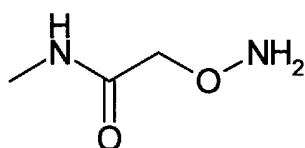


温にてN-ヒドロキシフタルイミド (3.04 g, 18.4 mmol) および Hunig base (N,N-ジイソプロピルエチルアミン)(4.24 mL)を加え、80°Cにて一晩攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ込み、得られた混合物を酢酸エチル (3 x 40 ml) にて抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水 (2 x 30 ml) にて洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(100g, n-ヘキサン/酢酸エチル=2:1)にて精製し、淡黄色固体として(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルオキシ)-酢酸 エチル エステル (1.83 g, 60%)を得た。

[0439] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ (PPM) 1.31 (3H, t, J = 6.9 Hz), 4.27 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.82 (2H, s), 7.75-7.80 (2H, m), 7.83-7.88 (2H, m).

[0440] 工程B

2-アミノオキシ-N-メチル-アセトアミドの合成

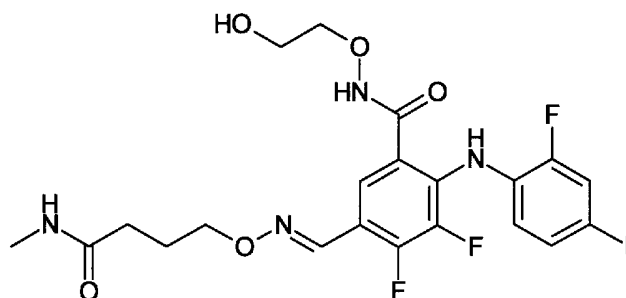


[0441] 前述の方法に準じて調製した(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルオキシ)-酢酸 エチル エステル (922.5 mg, 3.70 mmol)をメタノール(4 mL)に溶解し、室温にてメチルアミン (40%メタノール溶液、10 ml)を加え、60度にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に塩化メチレンを加え析出した固体を濾過、塩化メチレンにて洗浄した。濾液と洗液をあわせて減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(30g, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 8:1)にて精製し、無色シロップとして2-アミノオキシ-N-メチル-アセトアミド (329.6 mg, 86%)を得た。

[0442] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ (PPM) 2.88 (3H, d, J = 5.0 Hz), 4.17 (2H, s), 5.69 (2H, br. s).

[0443] [実施例44]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[3-メチルカルバモイル-プロポキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド(化合物44)の製造

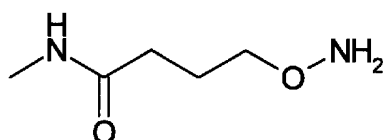


[0444] 化合物44は、実施例3の手法に準じて調製した。

[0445]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.88 (2H, qui,  $J = 7.6$  Hz), 2.17 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 2.56 (3H, d,  $J = 4.6$  Hz), 3.57 (2H, br. q,  $J = 4.6$  Hz), 3.83 (2H, t,  $J = 4.6$  Hz), 4.14 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 4.73 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz, OH), 6.80 (1H, td,  $J = 8.9, 4.0$  Hz), 7.40 (1H, br. d,  $J = 8.6$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J = 10.9, 2.0$  Hz), 7.68 (1H, br. d,  $J = 5.6$  Hz), 7.77 (1H, br q,  $J = 4.6$  Hz, NH), 8.26 (1H, s), 8.87 (1H, br. s, NH), 11.99 (1H, br. s, NH).

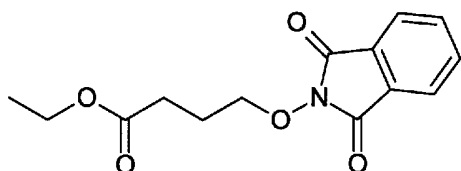
ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  595 (M+H)

[0446] 化合物44を調製するにあたり、下記4-アミノオキシ-N-メチルブチルアミドをカップリングに用いた。この調製方法を以下に記す。



[0447] 工程A

4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルオキシ)-酪酸 エチル エステルの合成



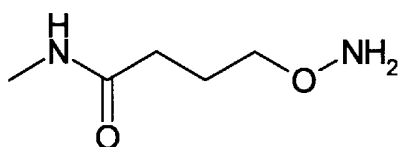
[0448] 4-ブromo-n-酪酸 エチル エステル (1.2 g, 6.13 mmol) をジメチルホルムアミド (9 ml) に溶解し、室温にてN-ヒドロキシフタルイミド (1.5 g, 9.19 mmol) および Hunig base (N,N-ジイソプロピルエチルアミン) (2.13 mL) を加え、80°C にて一晩攪拌した。

反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ込み、得られた混合物を酢酸エチル(3 x 40 ml)にて抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水(2 x 30 ml)にて洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(100g, n-ヘキサン/酢酸エチル=2:1)にて精製し、4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルオキシ)-酪酸 エチル エステル (1.47 g, 100%)を得た。

[0449] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ (PPM) 1.28 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.11 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.64 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.27 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.72-7.79 (2H, m), 7.81-7.89 (2H, m).

[0450] 工程B

4-アミノオキシ-N-メチル-ブチルアミドの合成

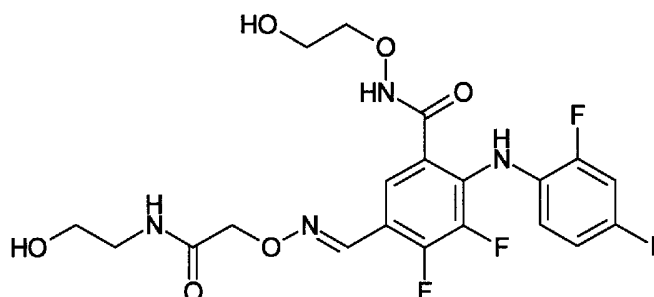


[0451] 前述の手法に準じて調製した4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルオキシ)-酪酸 エチル エステル (997.5 mg, 4.59 mmol)をメタノール(4 mL)に溶解し、室温にてメチルアミン(40%メタノール溶液、10 ml, 98.0 mmol)を加え、60度にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に塩化メチレンを加え析出した固体を濾過、塩化メチレンにて洗浄した。濾液と洗液をあわせて減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(30g, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 8:1)にて精製し、無色シロップとして4-アミノオキシ-N-メチル-ブチルアミド(467.3 mg, 77%)を得た。

[0452] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ (PPM) 1.94 (2H, q, J = 6.3 Hz), 2.25 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.81 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.70 (t, J = 5.9 Hz).

[0453] [実施例45]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-ヒドロキシエチルカルバモイル]-メトキシイミノ]-メチル-ベンズアミド(化合物45)の製造

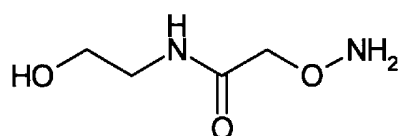


[0454] 化合物45は実施例3の手法に準じて調製した。

[0455]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.19 (2H, q,  $J = 5.9$  Hz), 3.42 (2H, q,  $J = 6.3$  Hz), 3.56 (2H, br. q,  $J = 4.6$  Hz), 3.83 (2H, bt. t,  $J = \text{ca } 5.7$  Hz), 4.59 (2H, s), 4.71 (1H, t,  $J = 4.7$  Hz, OH), 4.73 (1H, t,  $J = 4.7$  Hz, OH), 6.80 (1H, td,  $J = 8.9$ , 3.6 Hz), 7.41 (1H, br. d,  $J = 8.3$  Hz), 7.61 (1H, br. d,  $J = 10.9$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.87 (br. t,  $J = 5.6$  Hz, NH), 8.41 (1H, s), 8.91 (1H, br. s, NH), 12.00 (1H, br. s, NH).

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  597 (M+H)

[0456] 化合物45を調製するにあたり、カップリングに用いる2-アミノオキシ-N-(2-ヒドロキシエチル)-アセトアミドの調製方法を以下に記した。

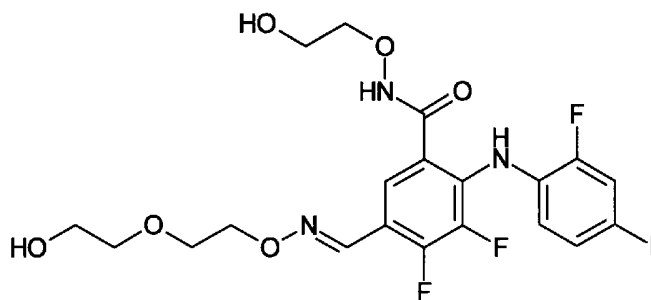


[0457] 化合物43を調製するときのカップリングアイテムに用いた2-アミノオキシ-N-メチルアセトアミドを合成する際に用いた中間体 (1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルオキシ)-酢酸 エチル エステル (276.3 mg, 1.11 mmol)をメタノール(2 mL)に溶解し、室温にてエタノールアミン(293 mg, 4.79 mmol)を加え、60度にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(30g,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 8:1$ )にて精製し、無色シロップとして2-アミノオキシ-N-メチルアセトアミド(107.4 mg, 72%)を得た。

[0458]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.37 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 3.63 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 4.10 (2H, s).

[0459] [実施例46]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド(化合物46)の製造



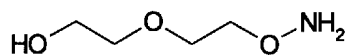
[0460] 化合物46は、実施例3の手法に準じて調製した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.59 (2H, td,  $J = 5.6, 1.0$  Hz), 3.68 (2H, td,  $J = 5.6, 0.7$  Hz), 3.72 (2H, t,  $J = 4.6$  Hz), 3.79 (2H, t,  $J = 4.6$  Hz), 3.95 (2H, t,  $J = 5.0$  Hz), 4.34 (2H, t,  $J = 5.0$  Hz), 6.72 (1H, td,  $J = 8.6, 4.3$  Hz), 7.39 (1H, br. d,  $J = 8.6$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J = 10.6, 2.0$  Hz), 7.81 (1H, dd,  $J = 6.9, 2.0$  Hz), 8.26 (1H, s).

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  584 (M+H)

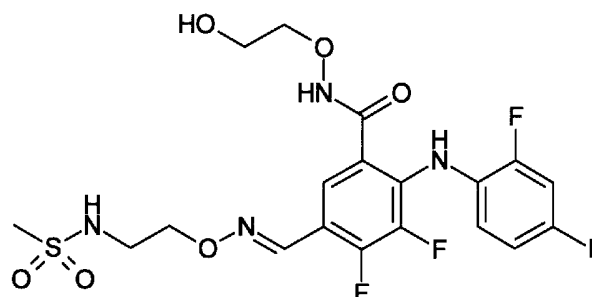
[0461] 化合物46を調製するにあたり、カップリングに用いる2-(2-アミノオキシ-エトキシ)-エタノールは以下の文献記載の方法により調製した。

Sebesta, David P.; O'Rourke, Sarah S.; Martinez, Rogelio L.; Pieken, Wolfgang A.; McGee, Danny P. C., Tetrahedron, 52, 1996, 14385-14402.



[0462] [実施例47]

(E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-メタンシルホニルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物47)の製造

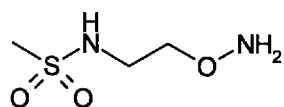


[0463] 化合物47は、実施例3の手法に準じて調製した。

$^1\text{H-NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD, 270MHz)  $\delta$  (PPM) 2.96(3H, s), 3.43(2H, m), 3.73(2H, m), 3.95(2H, m), 4.28(2H, m), 6.73(1H, m), 7.40(1H, m), 7.49(1H, m), 7.82(1H, m), 8.31(1H, s)

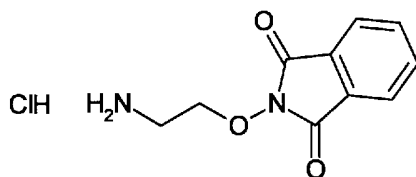
ESI(LC/MS positive mode) m/z617(M+H)

[0464] 化合物47を調製するにあたり、カップリングに用いたN-(2-アミノオキシ-エチル)-メタンスルホンアミドは以下の方法により調製した。



[0465] 工程A

2-(2-アミノ-エトキシ)-イソインドール-1,3-ジオン・塩酸塩の調製



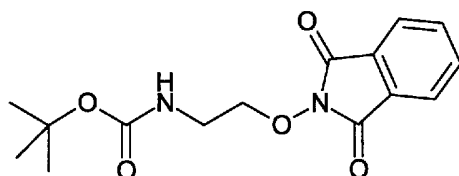
[0466] 文献(Takasugi, Hisashi; Kochi, Hiromu; Masugi, Takashi; Nakano, Hiroshi; Takaya, Takao. Journal of Antibiotics (1983), 36(7), 846-54.)記載の方法により得られる化合物[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルオキシ)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチル エステル (下図) 500mg (1.63mmol) をメタノール (10mL) に溶解し、この溶液に5%塩酸・メタノール溶液 (1mL) を加えて室温で一昼夜よく攪拌した。反応溶液は減圧下濃縮し、得られたワックス様固体を水に溶解した。この水溶液をジエチルエーテルで洗浄したのち水層部を凍結乾燥させ、2-(2-アミノ-エト

キシ)-イソインドール-1,3-ジオン・塩酸塩を322mg(収率84%)白色固体として得た。

。

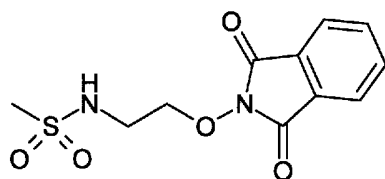
[0467]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.40(2H, m), 4.43(2H, dd,  $J=5.9, 4.9\text{Hz}$ ), 7.87(4H, m)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  207(M+H)



[0468] 工程B

N-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルオキシ)-エチル]-メタンスルホンアミドの調製



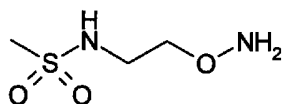
工程Aで得られた2-(2-アミノ-エトキシ)-イソインドール-1,3-ジオン・塩酸塩322mg(1.36mmol)を室温下、塩化メチレン(脱水)50mLに溶解させ、メタンスルホンクロリド106 $\mu\text{L}$ (1.36mmol)、ピリジン1mLの順に加えて4時間攪拌した。反応終了後、反応液を塩化メチレンで抽出した。

[0469] 抽出液を水、飽和食塩水の順で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。溶媒を減圧下溶媒留去し、得られた黄色の油状物質を、メガボンドエルトシリカゲル(バリアン社、5g)で精製した。100%酢酸エチル溶出部からN-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルオキシ)-エチル]-メタンスルホンアミド108.7mg(収率24%)を得た。

[0470]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.05(3H, s), 3.45(2H, m), 4.36(2H, dd,  $J=4.9, 4.6\text{Hz}$ ), 5.69(1H, m), 7.84(4H, m)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  285(M+H)

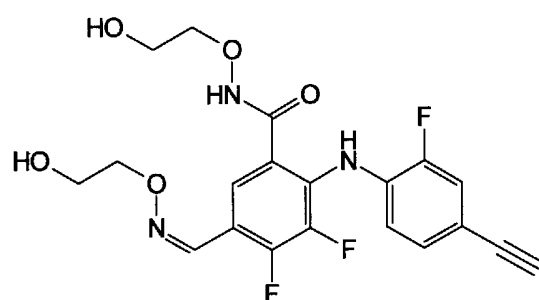
[0471] 工程C

N-(2-アミノオキシ-エチル)-メタンスルホンアミドの調製

[0472] 工程Bで得られたN-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルオキシ)-エチル]-メタンスルホンアミド33.2mg(0.116mmol)を塩化メチレン(脱水)10mLに溶解し、室温下でメチルヒドラジン100 $\mu$ Lを加えて3時間攪拌した。反応の進行とともに、白色沈殿物が生成してくる。反応終了後、減圧下溶媒留去し、この残渣にジエチルエーテル-酢酸エチル(9:1)の混液を加えてよく攪拌して、白色不溶物を濾別した。得られた濾液を減圧下濃縮して、N-(2-アミノオキシ-エチル)-メタンスルホンアミド16.7mg(収率93%)をワックス様油状物質として得た。

[0473]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.00(3H, s), 3.38(2H, dd,  $J=5.3, 4.6\text{Hz}$ ), 3.80(2H, dd,  $J=4.9, 4.6\text{Hz}$ ), 4.82(2H, br.s)  
ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$ 155(M+H)

[0474] [実施例48]

(Z)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物48)の製造

[0475] 本明細書に記載の対応するE異性体(5-[Z-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-エチニル-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド)(化合物2)より、下記のようにして合成した。

[0476] 14.2g(32.5mmol)のE異性体と16.3g(65.0mmol)のピリジニウムパラトルエンスルホン酸をEtOH(400mL)とTHF(100mL)に溶解させた。窒素雰囲気下、室温にて12時間攪拌後、LC-Massにて反応の進行を確認した(E:Z=93:7)。溶媒留去後、得られた固

体に水(300mL)を加えた。これをEtOAc(200mL)/THF(200mL)で3回抽出した。有機層をまとめてNaCl水溶液、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ にて乾燥後、溶媒留去した。 $\text{SiO}_2$ クロマトグラフィーにて精製すると730mg(収率5.1%)の表題化合物(Z)-2-(4-エチニル-2-フルオロフェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-[(2-ヒドロキシエトキシイミノ)メチル]-ベンズアミドを得た。

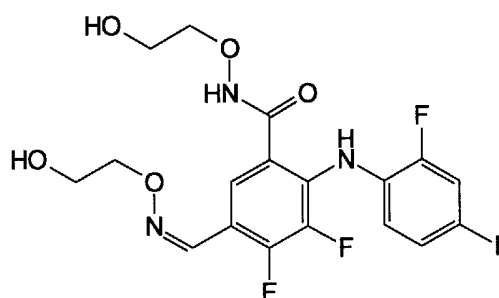
[0477]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  (PPM) 3.37(2H, br), 3.49(2H, br), 3.63(2H, br), 3.95(1H, s), 4.00(2H, t, J= 5.1Hz), 4.55 (2H, br), 6.76(1H, ddd, J=8.3,8.3,3.9Hz), 6.99(1H, d, J=8.3Hz), 7.15(1H, d, J=11.7Hz), 7.41(1H, s), 8.07(1H, d, J=5.9), 8.75(1H, br), 11.90(1H, br)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 438(M+H)

[0478] 以下に示すZ-オキシム体は上記実施例48の合成法の方法に準じて本明細書に記載の対応するE体から調製した。

[0479] [実施例49]

(Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-[(2-ヒドロキシエトキシイミノ)メチル]-ベンズアミド(化合物49)の製造

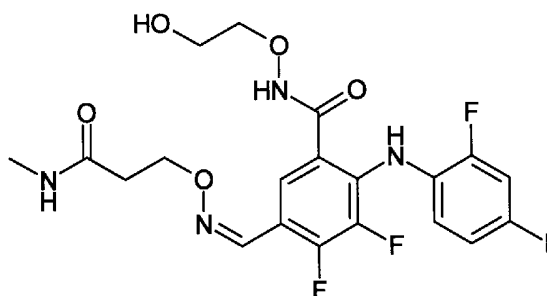


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.57(2H, br), 3.68(2H, br), 3.80(2H, br), 4.19(2H, t, J= 5.0Hz), 4.75 (2H, br), 6.83(1H, m), 7.41(1H, d, J=8.3Hz), 7.59(1H, s), 7.61(1H, d, J=9.6Hz), 8.26(1H, d, J=6.9), 8.86(1H, br), 11.85(1H, br)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 540(M+H)

[0480] [実施例50]

(Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-[(2-メチルカルバモイル-エトキシイミノ)メチル]-ベンズアミド(化合物50)

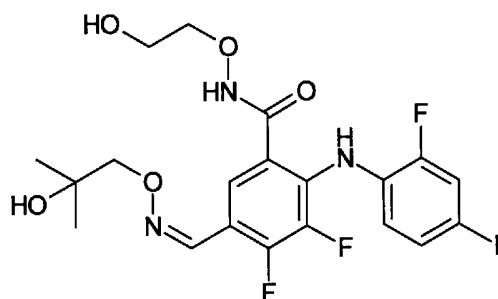


[0481]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 2.63 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 2.70 (3H, s, Me), 3.74 (2H, t,  $J = 5.0$  Hz), 3.97 (2H, t,  $J = 4.6$  Hz), 4.47 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 6.77 (1H, td,  $J = 8.6, 4.3$  Hz), 7.40 (1H, ddd,  $J = 8.6, 1.9, 1.1$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J = 10.6, 2.0$  Hz), 7.54 (1H, s), 8.40 (1H, dd,  $J = 7.3, 2.0$  Hz).

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  581 (M+H)

[0482] [実施例51]

(Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物51)

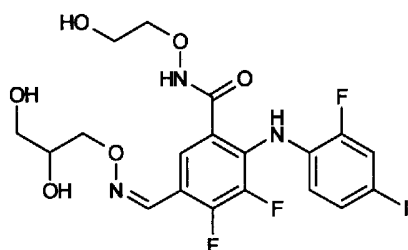


[0483]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.29 (6H, s, 2Me), 3.72 (2H, t,  $J = 5.0$  Hz), 3.94 (2H, t,  $J = 4.3$  Hz), 4.13 (2H, s), 6.78 (1H, td,  $J = 8.6, 4.3$  Hz), 7.40 (1H, br. d,  $J = 8.3$  Hz), 7.49 (1H, dd,  $J = 10.2, 1.6$  Hz), 7.52 (1H, s), 8.56 (1H, dd,  $J = 7.3, 2.0$  Hz).

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  568 (M+H)

[0484] [実施例52]

(dl)-(Z)-5-[(2,3-ジヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物52)

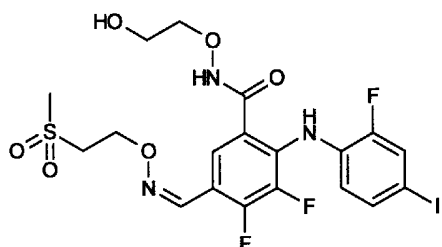


[0485]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.62(2H, dd,  $J=5.9$ , 4.9Hz), 3.73(2H, dd,  $J=5.6$ , 4.9 Hz), 3.96(2H, dd,  $J=5.6$ , 4.9Hz), 4.00(1H, m), 4.25(1H, dd,  $J=11.2$ , 5.9Hz), 4.33(1H, dd,  $J=11.2$ , 4.6 Hz), 6.76(1H, td,  $J=8.6$ , 4.3Hz), 7.40(1H, m), 7.48(1H, dd,  $J=10.6$ , 2.0Hz), 7.54(1H, s), 8.53(1H, dd,  $J=7.2$ , 2.0Hz)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  570 (M+H)

[0486] [実施例53]

(Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メタンシルホニル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド(化合物53)

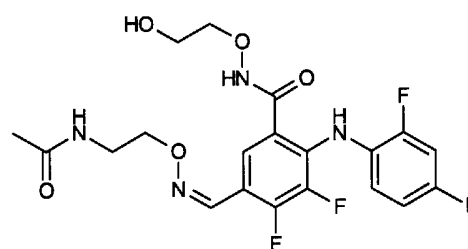


[0487]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.01(3H, s), 3.63(2H, dd,  $J=5.6$ , 5.3Hz), 3.74(2H, dd,  $J=4.9$ , 4.3Hz), 3.98(2H, dd,  $J=4.9$ , 4.3Hz), 4.68(2H, dd,  $J=5.6$ , 5.3Hz), 6.78(1H, td,  $J=8.6$ , 4.3Hz), 7.41(1H, m), 7.49(1H, dd,  $J=10.2$ , 1.6Hz), 7.61(1H, s), 8.45(1H, dd,  $J=6.9$ , 2.0Hz)

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  602 (M+H)

[0488] [実施例54]

(Z)-5-[(2-アセチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物54)

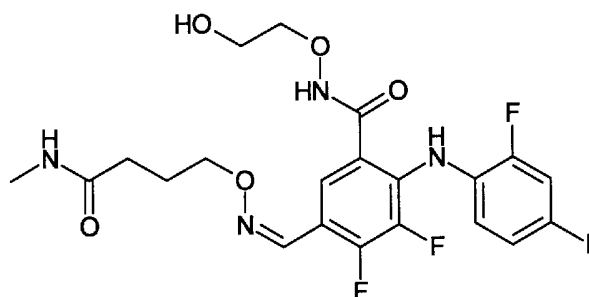


[0489]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.93(3H, s), 3.55(2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 3.73(2H, dd,  $J=4.9, 4.3\text{Hz}$ ), 3.95(2H, dd,  $J=4.9, 4.3\text{Hz}$ ), 4.28(2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 6.77(1H, td,  $J=8.6, 4.0\text{Hz}$ ), 7.41(1H, br.d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.48(1H, dd,  $J=10.0, 2.0\text{Hz}$ ), 7.53(1H, s), 8.41(1H, br.d,  $J=5.9\text{Hz}$ )

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  581 (M+H)

[0490] [実施例55]

(Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(メチルカルバモイルプロポキシイミノ-メチル)-ベンズアミド(化合物55)

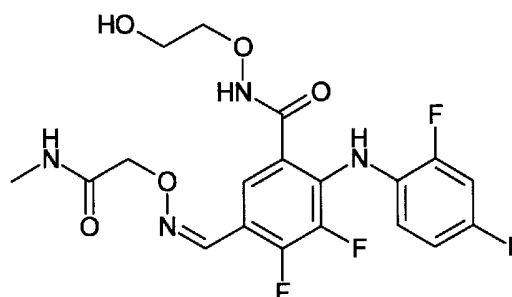


[0491]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.95 (2H, qui,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.18 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.50 (3H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, br. q,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.82 (2H, br. t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 4.18 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.74 (1H, br. t,  $J=5.6\text{Hz}$ , OH), 6.84 (1H, td,  $J=8.9, 4.0\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, br. d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, dd,  $J=10.6, 2.0\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, br q,  $J=4.6\text{Hz}$ , NH), 8.21 (br. d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 8.93 (1H, br. s, NH), 11.98 (1H, br. s, NH).

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  595 (M+H)

[0492] [実施例56]

(Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(メチルカルバモイルメトキシイミノ-メチル)-ベンズアミド(化合物56)

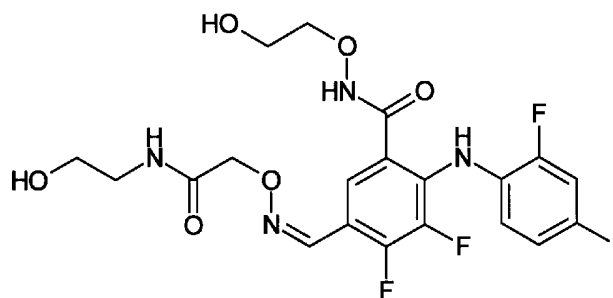


[0493]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 2.80 (3H, s), 3.73 (2H, t,  $J = 4.3$  Hz), 3.96 (2H, t,  $J = 4.3$  Hz), 4.67 (2H, s), 6.79 (1H, td,  $J = 8.6, 4.3$  Hz), 7.42 (1H, br. d,  $J = 8.6$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J = 10.6, 2.0$  Hz), 7.61 (1H, s), 8.49 (1H, dd,  $J = 7.3, 2.3$  Hz).

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  567 (M+H)

[0494] [実施例57]

(Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-ヒドロキシエチルカルバモイル]-メチル]-ベンズアミド(化合物57)



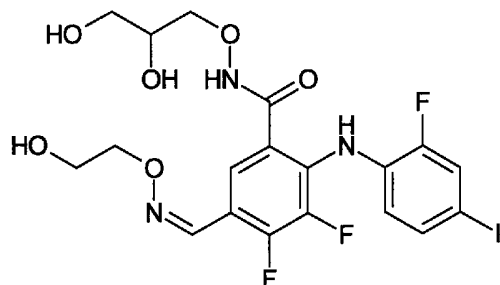
[0495]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.38 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.62 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.73 (2H, t,  $J = 4.6$  Hz), 3.96 (2H, t,  $J = 4.6$  Hz), 4.78 (2H, s), 6.79 (1H, td,  $J = 8.6, 4.3$  Hz), 7.42 (1H, br. d,  $J = 8.6$  Hz), 7.49 (1H, dd,  $J = 10.6, 2.0$  Hz), 7.62 (1H, s), 8.48 (1H, dd,  $J = 7.3, 2.3$  Hz).

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  597 (M+H)

[実施例58]

d,l-(Z)-N-(2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[[2-ヒドロキシ-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド(化合物58)の製

造

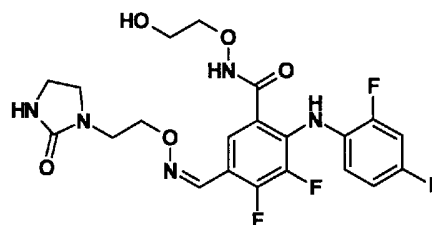


[0496]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.57 (2H, m), 3.85-4.03 (5H, m), 4.31 (2H, dd,  $J = 6.3, 4.6$  Hz), 6.78 (1H, td,  $J = 8.6, 4.3$  Hz), 7.41 (1H, br. d,  $J = 8.3$  Hz), 7.49 (1H, dd,  $J = 10.6, 2.0$  Hz), 7.54 (1H, s), 8.54 (1H, dd,  $J = 7.3, 2.3$  Hz).

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  570 (M+H)

[0497] [実施例59]

(Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド(化合物59)の製造

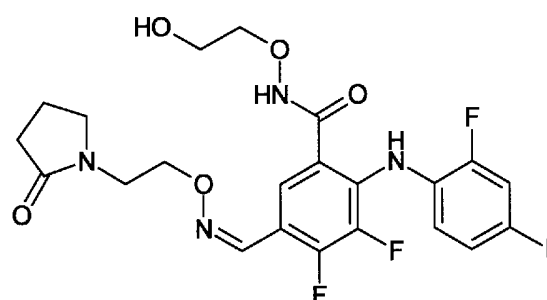


[0498]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 3.34-3.40 (2H, m), 3.44(2H, brt,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.54-3.58(2H, m), 3.74(2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 3.97(2H, t,  $J= 4.6\text{Hz}$ ), 4.37(2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.77(1H, td,  $J=8.8, 4.4\text{Hz}$ ), 7.41(1H, ddd,  $J=8.3,2.0,1.0\text{Hz}$ ), 7.48(1H, dd,  $J=10.3, 2.0\text{Hz}$ ), 7.52(1H, s), 8.39(1H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ )

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  608 (M+H)

[0499] [実施例60]

(Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド(化合物60)の製造



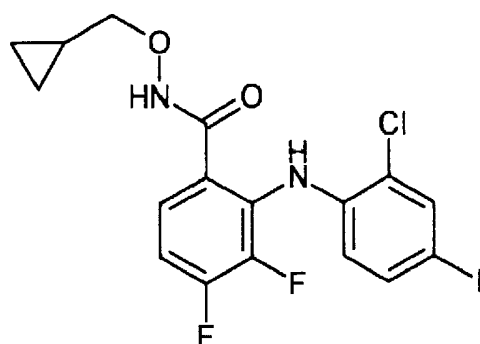
[0500]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270MHz)  $\delta$  (PPM) 1.93 (2H, m), 2.25 (2H, t,  $J = 7.9$  Hz), 3.44 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.57 (3H, t,  $J = 5.1$  Hz), 3.64 (2H, t,  $J = 4.5$  Hz), 3.86 (2H, t,  $J = 4.5$  Hz), 4.28 (2H, t,  $J = 5.1$  Hz), 6.70(1H, m), 7.30(1H, m), 7.42(1H, m), 7.47(1H, s), 8.28(1H, m).

ESI(LC/MS positive mode)  $m/z$  607 (M+H)

[0501] [試験例1]

[MEK阻害活性の測定]

実施例1～5、7～8、12、14～60で得られた化合物1～5、7～8、12、14～60、および下記の公知化合物(CI-1040)に関し、MEK阻害活性を測定した。



なお、化合物CI-1040は、WO99/01426の記載(実施例95)に基づいて調製した。

MEK阻害活性の測定は、Upstate Biotechnology Inc. (米国ニューヨーク州) 製 Raf-1 Kinase Cascade Assay Kit (cat. 17-172)の測定法に準じ、酵素量等を調整してMEKの kinase活性に比例してMBP(Myeline Basic Protein)のリン酸化が起こるアッセイ系を構築して実施した。

添加する放射性同位元素には、アマシャムバイオサイエンス株式会社製の[ $\gamma$   $^{33}\text{P}$ ]

ATPを使用した。

$^{33}\text{P}$ で標識されたMBPの量をPerkinElmer Inc. (米国マサチューセッツ州) 製 Microbeta 1450を用いて測定し、50%活性阻害濃度(IC50)を算出した。

結果を表3に示す。

[0502] [試験例2]

[細胞増殖阻害活性の測定]

化合物CI-1040、化合物1-5、7-8、12、14-60に関し、MEK阻害活性による細胞増殖阻害活性を測定した。

該細胞増殖阻害活性は、株式会社同仁化学研究所製 Cell Counting Kit-8を用いて測定した。

American Type Culture Collection (米国バージニア州) より入手したヒト大腸癌細胞株HT-29および株式会社免疫生物研究所より入手したヒト非小細胞肺癌細胞株QG56を96穴培養プレートの1ウェルにつき、2000個ずつまき込み、所定の濃度のMEK阻害剤を添加後4日間培養した。

培養4日目にCell Counting Kit-8の溶液を添加し、キット添付のプロトコールに準じて吸光度(測定波長450nm、参照波長615nm)を測定し、50%増殖阻害濃度(IC50)を算出した。

結果を表3に示す。

[0503] [試験例3]

[対マウス肝ミクロソーム安定性の測定]

化合物CI-1040、化合物1-5、7-8、12、14-60を、5mM  $\text{MgCl}_2$  及び2mM NADPH を含む50mMリン酸緩衝液(pH7.4)中で、マウス肝ミクロソーム(1mg protein/mL)とともに37°C、1時間インキュベーションした。反応液は、3倍量のアセトニトリルの添加により酵素反応を停止後、1500rpm、10分間遠心分離し、得られた上清を測定用サンプルとし、HPLC/MSを用いてサンプル中の化合物を定量することにより対ヒト肝ミクロソーム安定性を測定した。

結果を表3に示す。

[0504] [試験例4]

## [対ヒト肝ミクロソーム安定性の測定]

化合物CI-1040、化合物1-5、7-8、12、14-60を、5mM MgCl<sub>2</sub>及び2mM NADPHを含む50mMリン酸緩衝液(pH7.4)中で、ヒト肝ミクロソーム(1 mg protein/mL)とともに37°C、1時間インキュベーションした。反応液は、3倍量のアセトニトリルの添加により酵素反応を停止後、1500rpm、10分間遠心分離し、得られた上清を測定用サンプルとし、HPLC/MS法を用いてサンプル中の化合物を定量することにより対ヒト肝ミクロソーム安定性を測定した。

結果を表3に示す。

## [0505] [試験例5]

## [水溶性の測定]

ガラス容器中に過剰の化合物CI-1040、化合物1-5、7-8、12、14-60をそれぞれ添加し、それぞれのガラス容器に50mMリン酸緩衝液(pH6.5)を加え、密栓し、室温(20°C)下、10分間超音波処理後、攪拌機により、2時間攪拌を行った。溶解平衡に達した後、溶液をメンブランフィルターにて分離し、その溶質濃度をHPLC法を用いて定量した。

結果を表3に示す。

[0506] なお、上記試験例1-4は、「医薬品の開発、第15巻”製剤の物理化学的性質”京都大学教授 宮嶋 孝一郎 編集、45から48ページ」により、上記試験例5は、「2.2溶解度の測定法、2.2.1平衡法、a)攪拌法、東京廣川書店 発行)に準拠して行った。

## [0507] [表3]

化合物	MEK 阻害活性 IC50 (μM)	細胞増殖阻害活 性(HT29) IC50 (μM)	対マウス肝ミクロ ソーム安定性 NADPH+ T1/2 (min)	対ヒト肝ミクロソ ーム安定性 NADPH+ T1/2 (min)	水溶性 (LySA PH6.5) (μM)
化合物1	0.10	0.08	236.7	64.6	8.3
化合物2	0.24	0.15	134.9	80.3	415
化合物3	0.078	0.065	58.2	93.0	6.4
化合物4	0.069	0.045	>360	>360	3.8(at pH6.08)
化合物5	0.15	0.17	>360	246.9	426(at pH6.87)
化合物7	0.033	0.037	>360	90.6	162(at pH6.67)
化合物8	0.15	0.185	>360	74.4	1469(at pH6.06)
化合物12	0.037	<0.0195	>360	ND	15
化合物14	0.0097	0.038	46	ND	14
化合物15	0.11	0.137	58.7	159.9	8
化合物16	0.244	0.21	184.9	>360	2395
化合物17	0.287	0.92	>360	ND*	462
化合物18	0.262	0.14	>360	>360	164
化合物19	0.693	0.750	>360	>360	2908
化合物20	0.696	0.643	>360	>360	1827
化合物21	0.802	0.651	>360	>360	1484
化合物22	0.075	0.036	>360	>360	146
化合物23	0.085	0.088	ND	ND	ND
化合物24	0.048	0.086	>360	>360	16
化合物25	0.030	0.044	198.0	48.8	54
化合物26	0.057	0.035	ND	ND	ND
化合物27	0.203	0.069	>360	144.5	10
化合物28	0.020	0.050	>360	>360	<31.3
化合物29	0.576	0.165	ND	ND	ND
化合物30	0.088	0.79	>360	ND	<31.3
化合物31	0.335	0.463	ND	ND	ND
化合物32	1.251	0.084	ND	ND	ND
化合物33	0.0375	0.275	ND	ND	<7.8
化合物34	0.069	0.143	ND	ND	<7.8
化合物35	0.0304	0.203	ND	ND	<7.8
化合物36	0.0450	0.365	ND	ND	<7.8
化合物37	0.287	0.60	ND	ND	ND
化合物38	0.395	0.476	ND	ND	ND
化合物39	0.232	0.114	ND	ND	<7.8
化合物40	0.067	0.027	>360	89.5	ND
化合物41	0.0647	0.186	212.4	>360	347
化合物42	0.056	0.091	>360	104.2	29

化合物43	0.119	0.077	>360	>360	57
化合物44	0.025	0.328	>360	>360	6.0
化合物45	0.267	0.196	128.8	>360	73
化合物46	0.107	0.103	ND	ND	ND
化合物47	0.209	0.138	>360	>360	11
化合物48	0.051	0.013	121.6	36.2	301
化合物49	0.031	0.0048	>360	>360	75
化合物50	0.011	0.0014	86.6	44.1	52
化合物51	0.021	0.0060	ND	ND	<7.8
化合物52	0.015	0.0058	>360	>360	175
化合物53	0.017	0.0019	ND	ND	<7.8
化合物54	0.021	0.0065	>360	>360	20
化合物55	0.037	0.0046	>360	97.5	12
化合物56	0.049	0.0034	38.7	>360	85
化合物57	0.019	0.027	>360	>360	224
化合物58	0.027	0.037	47.4	54.6	127
化合物59	0.050	0.017	ND	ND	69
化合物60	0.078	0.020	ND	ND	ND
CI-1040	0.13	0.10	10.8	28.9	<<2

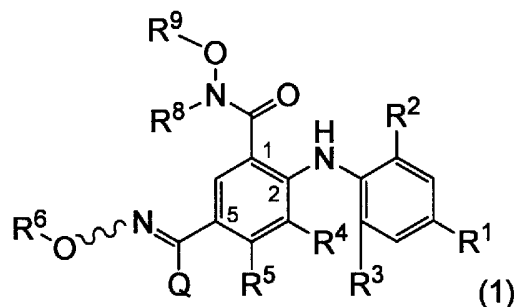
\*ND=not determined

### 産業上の利用可能性

[0508] 本発明に係る化合物、その医薬的に許容し得る塩は、MEK阻害作用、細胞増殖阻害作用を有し、体内における安定性、安全性および水に対する溶解性に優れ、増殖性疾患、たとえば、癌、乾癬、再狭窄、自己免疫疾患およびアテローム性動脈硬化症などの疾患の予防または治療に、また、心不全続発症、異種移植片拒絶症、変形性関節症、慢性関節リウマチ、喘息、嚢胞性繊維症、肝腫、心臓肥大、アルツハイマー症、糖尿病、敗血症性ショック、HIV感染症などの疾患の予防または治療に有用である。

## 請求の範囲

[1] 下記一般式(1)



〔前記式(1)中、波線



は、 $R^6O-$ と $-N$ との結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

$R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよいアルキル基、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよいアルキニル基を示し；

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよいアルキル基を示し；

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し；

$R^6$ 、 $R^9$ は、それぞれ独立に、水素原子、

下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有してもよい以下の基；シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環

式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し；

Qは $-NR^aR^b$ 、または $R^7$ で表される基を示し；

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し；

$R^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示す；

A群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ；

B群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。]で表される化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

- [2]  $R^1$ が、ヨウ素原子、臭素原子、ビニル基またはエチニル基である請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。
- [3]  $R^2$ が、水素原子、塩素原子、フッ素原子、メチル基、またはヒドロキシメチル基である請求項1または2に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。
- [4]  $R^2$ が、塩素原子またはフッ素原子である請求項1〜3のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。
- [5]  $R^3$ が、水素原子、塩素原子、またはフッ素原子である請求項1〜4のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。
- [6]  $R^3$ が、水素原子である請求項1〜5のいずれかに記載の化合物またはその医薬的

に許容し得る塩。

[7]  $R^4$ が、水素原子、またはフッ素原子である請求項1-6のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[8]  $R^5$ が、フッ素原子である請求項1-7のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[9]  $R^6$ 、 $R^9$ が、それぞれ独立に、水素原子、  
下記C群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記D群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基；

C群： $-O-R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ；

D群： $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、オキソ基、C1-C4アルキル基；

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ ；

である請求項1-8のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩

。

[10]  $R^6$ が、水素原子、メチル基、イソプロピル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル基、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル基、2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ヒドロキシイミノ)エチル基、2-

(メトキシイミノ)エチル基、2-メチルカルバモイル-エチル基、2-プロペニル基、2-プロピニル基、ベンジル基、ピリジン-4-イルメチル基、オキサゾール-2-イルメチル基、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-プロピル基、1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル-メチル基、4-ヒドロキシルブチル基、3-メトキシ-3-メチルブチル基、2-メトキシエチル基、2-メチルスルファニルエチル基、2-メタンスルホニルエチル基、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-(ピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ピロリジン-1-イル)エチル基、2-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-((R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)エチル基、メチルカルバモイル-メチル基、2-ジメチルカルバモイル-エチル基、3-メチルカルバモイル-プロピル基、(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)メチル基、2-アセチルアミノエチル基、2-アセチルメチルアミノエチル基、2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)エチル基、1H-イミダゾール-2-イルメチル基、3H-イミダゾール-4-イルメチル基、または2-メタンスルホニルアミノ-エチル基である請求項1-9のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[11] R<sup>6</sup>が、水素原子、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-プロピル基、1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル-メチル基、4-ヒドロキシルブチル基、3-メトキシ-3-メチルブチル基、2-メトキシエチル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、または2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル基、2-メチルスルファニルエチル基、2-メタンスルホニルエチル基である請求項1-10のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[12] R<sup>6</sup>が、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-(ピペリジン-1-イル)エチル基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル基、2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ピロリジン-1-イル)エチル基、2-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-((R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリ

ジーン-1-イル)エチル基、2-(ヒドロキシイミノ)エチル基、2-(メトキシイミノ)エチル基、メチルカルバモイル-メチル基、2-メチルカルバモイル-エチル基、2-ジメチルカルバモイル-エチル基、3-メチルカルバモイル-プロピル基、(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)メチル基、2-アセチルアミノエチル基、2-アセチルメチルアミノエチル基、2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)エチル基、1H-イミダゾール-2-イルメチル基、3H-イミダゾール-4-イルメチル基、ピリジン-4-イルメチル基、オキサゾール-2-イルメチル基、または2-メタンスルホニルアミノ-エチル基である請求項1-10のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[13]  $R^6$ が、メチル基、イソプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、2-プロペニル基、2-プロピニル基、またはベンジル基である請求項1-10のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[14]  $R^6$ が、水素原子、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル、2-ジメチルアミノエチル基、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-アセチルアミノエチル基、2-アセチルメチルアミノエチル基、2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)エチル基、1H-イミダゾール-2-イルメチル基、ピリジン-4-イルメチル基、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-プロピル基、2-メチルスルファニルエチル基、2-メタンスルホニルエチル基、メチルカルバモイルメチル基、2-メチルカルバモイル-エチル基、2-ジメチルカルバモイル-エチル基、3-メチルカルバモイル-プロピル基、(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)メチル基、または2-メタンスルホニルアミノ-エチル基である請求項1-13のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[15] Qが、水素原子、 $-NR^aR^b$ 、

下記C群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記D群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環

式アルキル基である、請求項1～14のいずれかに記載の化合物；

C群： $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-\text{[O-(アルキレン基)]}_n-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b$ -(アルキレン基)- $\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ ；

D群： $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-\text{[O-(アルキレン基)]}_n-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b$ -(アルキレン基)- $\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、アルキル基；

ただし、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ は、同一または異なって、水素原子、アルキル基、アリアル基またはヘテロアリアル基を示し、 $n=1\sim 4$ である。

- [16] Qが、水素原子、メチル基、イソプロピル基、2-ヒドロキシエチル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、アミノ基、またはメチルアミノ基である請求項1～15のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。
- [17] Qが $-\text{NR}^a\text{R}^b$ である請求項1～15のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。
- [18] Qがアルキル基である請求項1～15のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。
- [19] Qが水素原子である請求項1～15のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。
- [20]  $\text{R}^8$ が、水素原子またはメチル基である請求項1～19のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。
- [21]  $\text{R}^8$ が、水素原子である請求項1～20のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。
- [22]  $\text{R}^9$ が、水素原子、メチル基、イソプロピル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル基、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル基、2-(4-ヒドロキシピペラジン-1-イル)エチル基、2-(ヒドロキシイミノ)エチル基、2-(メトキシイミノ)エチル基

、2-プロペニル基、2-プロピニル基、ベンジル基、ピリジルメチル基、またはオキサゾール-2-イルメチル基である請求項1-21のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[23] R<sup>9</sup>が、少なくとも一つのヒドロキシ基を有するアルキル基である請求項1-21のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

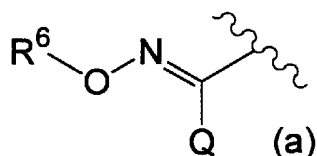
[24] R<sup>9</sup>が、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、または2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基である請求項1-22のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[25] R<sup>9</sup>が、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル基、2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ヒドロキシイミノ)エチル基、2-(メキシイミノ)エチル基、ピリジルメチル基、またはオキサゾール-2-イルメチル基である請求項1-22のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[26] R<sup>9</sup>が、メチル基、イソプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、2-プロペニル基、2-プロピニル基、またはベンジル基である請求項1-22のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

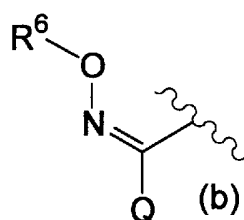
[27] 前記R<sup>2</sup>がフッ素原子、前記R<sup>3</sup>が水素原子、前記R<sup>4</sup>がフッ素原子、前記R<sup>5</sup>がフッ素原子である、請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[28] 前記一般式(1)中、置換基R<sup>6</sup>-O-N=C(Q)-が下記式(a)



(式中、R<sup>6</sup>、Qは、式(1)中のR<sup>6</sup>、Qと同意義である。)で表されるE型オキシムである、請求項1-27いずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[29] 前記一般式(1)中、置換基R<sup>6</sup>-O-N=C(Q)-が下記式(b)



(式中、 $R^6$ 、 $Q$ は、式(1)中の $R^6$ 、 $Q$ と同意義である。)で表されるZ型オキシムである、請求項1〜27いずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[30] 前記一般式(1)記載の化合物が、下記の群から選択されるいずれか1つである請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩；

(1) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(2) : (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(3) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ビニル-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(4) : (E)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-2-(4-ヨード-フェニルアミノ)-ベンズアミド、

(5) : (E)-2-(2-クロロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(6) : (E)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-2-(4-ヨード-2-メチル-フェニルアミノ)-ベンズアミド、

(7) : (E)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-2-(2-ヒドロキシメチル-4-ヨード-フェニルアミノ)-ベンズアミド、

(8) : (E)-2-(2-クロロ-6-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(9) : (E)-2-(2, 6-ジフルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

- (10) : (E)-4-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (11) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-ヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (12) : (E)-5-[(2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (13) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (14) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (15) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (16) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (17) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[ (2-ヒドロキシ-エトキシ)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (18) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[ (2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (19) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-モルホリン-4-イル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (20) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒ

ドロキシ-エトキシ)-5-{[2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル}-ベンズアミド、

(21) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-{[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル}-ベンズアミド、

(22) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシイミノ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(23) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メトキシイミノ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(24) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(ヒドロキシイミノ-メチル)-ベンズアミド、

(25) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(メトキシイミノ-メチル)-ベンズアミド、

(26) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(イソプロポキシイミノ-メチル)-ベンズアミド、

(27) : (E)-5-(シクロプロピルメトキシイミノ-メチル)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(28) : (E)-5-(シクロペンチルメトキシイミノ-メチル)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(29) : (E)-5-(アリルオキシイミノ-メチル)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(30) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(2-プロピニルオキシイミノ-メチル)-ベンズアミド、

(31) : (E)-5-(ベンジルオキシイミノ-メチル)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(32) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(ピリジン-4-イルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(33) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒ

ドロキシ-エトキシ)-5-[(オキサゾール-2-イルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(34) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-エチル]-ベンズアミド、

(35) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-2-メチル-プロピル]-ベンズアミド、

(36) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-3-ブテニル]-ベンズアミド、

(37) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-2-フェニルエチル]-ベンズアミド、

(38) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[3-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-プロピル]-ベンズアミド、

(39) : (E)-5-[3, 4-ジヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-ブチル]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(40) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-3-モルホリン-4-イル-プロピル]-ベンズアミド、

(41) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[N-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-カルバミミドイル]-ベンズアミド、

(42) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[N-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-N'-メチル-カルバミミドイル]-ベンズアミド、

(43) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-メチル-ベンズアミド、

(44) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-ベンズアミド、

(45) : (E)-N-(2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(46) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシ)-ベンズアミド、

(47) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-ベンズアミド、

(48) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシ)-ベンズアミド、

(49) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-ベンズアミド、

(50) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-[(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エトキシ]-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(51) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-[(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エトキシ]-ベンズアミド、

(52) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンズアミド、

(53) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-[2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]]-ベンズアミド、

(54) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]]-ベンズアミド、

(55) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシイミノ-エトキシ)-ベンズアミド、

(56) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-メトキシイミノ-エトキシ)-ベンズアミド、

(57) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-ヒドロキシ-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(58) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-メトキシ-ベンズアミド、

(59) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-イソプロポキシ-ベンズアミド、

(60) : (E)-N-シクロプロピルメトキシ-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(61) : (E)-N-シクロペンチルメトキシ-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(62) : (E)-N-アリルオキシ-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(63) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-プロピニルオキシ)-ベンズアミド、

(64) : (E)-N-ベンジルオキシ-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(65) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(ピリジン-4-イルメトキシ)-ベンズアミド、

(66) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(オキサゾール-2-イルメトキシ)-ベンズアミド、

(67) : (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-ベンズアミド、

(68) : (E)-N-(2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(69) : (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシ)-ベンズアミド、

(70) : (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-ヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(71) : (E)-5-[(2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(72) : (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(73) : (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(74) : (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルカルバモイル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(75) : (E)-5-[(2-ジメチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオ

- ロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (76) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ピペリジン-1-イル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (77) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-メトキシ-3-メチル-ブトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (78) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (79) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロポキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (80) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (81) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(4-ヒドロキシ-ブトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (82) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルスルファニル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (83) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メタンスルホニル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (84) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[メチルカルバモイルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (85) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)-メトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (86) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-メチルカルバモイル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (87) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メトキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (88) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[イソプロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

- (89) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3H-イミダゾール-4-イルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (90) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (91) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-ピロリジン-1-イル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (92) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (93) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-((S)-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (94) : (E)-5-[(2-アミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (95) : (E)-2-[2-[3-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-(2-ヒドロキシ-エトキシカルバモイル)-ベンジリデンアミノオキシ]-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチル エステル、
- (96) : (E)-5-[(2-アセチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (97) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(1H-イミダゾール-2-イルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (98) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (99) : (E)-5-[[2-(アセチル-メチル-アミノ)-エトキシイミノ]-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド、
- (101) : (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルカルバモイル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (102) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-

シ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(103) : (Z)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(104) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メタンスルホニル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(105) : (dl)-(Z)-5-[(2,3-ジヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(106) : (Z)-5-[(2-アセチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

(107) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルカルバモイル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(108) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(109) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(メチルカルバモイル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

(110) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド

(111) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-メチルカルバモイル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド

(112) : dl-(Z)-N-(2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド

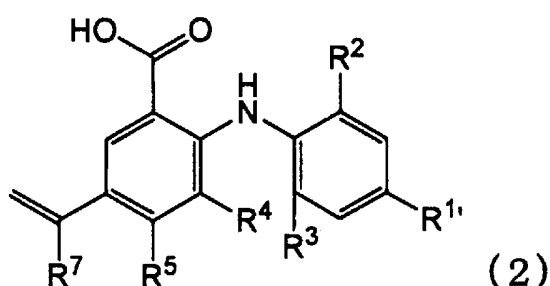
(113) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド

(114) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド

(115): (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メタンスルホニルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド

(116): (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[ジメチルカルバモイルエトキシイミノ-メチル]-ベンズアミド。

[31] 下記一般式(2)で表される、請求項1に記載の式(1)で表される化合物の合成中間体(U);



[式(2)中、

$R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し;

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し;

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し;

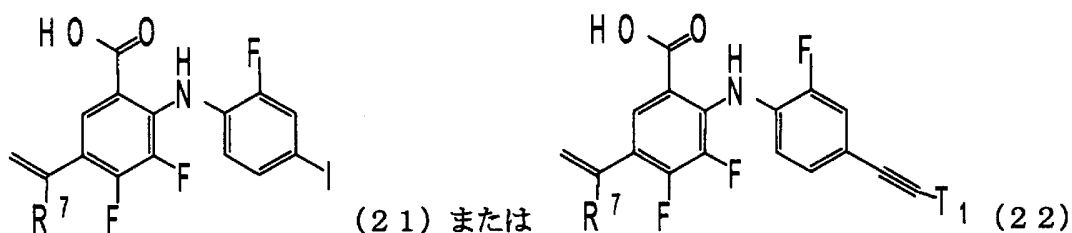
$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示す;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群: ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；  
前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。

- [32] 前記合成中間体(U)のうち、 $R^{1'}$ がヨウ素原子、臭素原子、ビニル基または保護基で保護されていてもよいエチニル基であり、；  
 $R^2$ が塩素原子またはフッ素原子であり；  
 $R^3$ が水素原子であり；  
 $R^4$ が水素原子またはフッ素原子であり；  
 $R^5$ がフッ素原子であり；  
 $R^7$ が水素原子、下記E群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または  
 下記F群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基、である請求項31に記載の合成中間体(U)；  
 E群： $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ；  
 F群： $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、C1-C4アルキル基；  
 ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。
- [33] 前記合成中間体(U)が、下記式(21)および(22)で表される化合物から選択されるいずれか1つである請求項31または32に記載の合成中間体(U)；



〔上記式(21)または(22)中、 $T_1$ は、水素原子または保護基を示し、

$R^7$ が水素原子、下記E群から選択される1-3個の置換基を有してもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

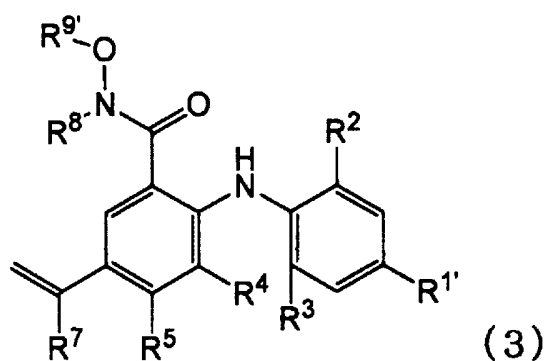
下記F群から選択される1-3個の置換基を有してもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基、である請求項27に記載の合成中間体(U);

E群:  $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]_n-O$   
 $R^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、  
 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ;

F群:  $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]_n-O$   
 $R^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、  
 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、C1-C4アルキル基;

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有してもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。〕

[34] 下記一般式(3)で表される、請求項1に記載の式(1)で表される化合物の合成中間体(V);



〔式(3)中、

$R^1$  は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し；

$R^2$ 、 $R^3$  は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し；

$R^4$ 、 $R^5$  は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し；

$R^7$  は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し；

$R^8$  は、水素原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し；

$R^9$  は、水素原子、

下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^9$  が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい；

A群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$

、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ;

B群: ハロゲン原子、ニトロ基、 $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{[O}-(\text{アルキレン基})\text{]n}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。]

[35] 前記合成中間体(V)の $\text{R}^{1'}$ がヨウ素原子、臭素原子、ビニル基または保護基で保護されていてもよいエチニル基であり;

$\text{R}^2$ が塩素原子またはフッ素原子であり;

$\text{R}^3$ が水素原子であり;

$\text{R}^4$ が水素原子またはフッ素原子であり;

$\text{R}^5$ がフッ素原子であり;

$\text{R}^8$ が水素原子またはメチル基であり;

$\text{R}^7$ 、 $\text{R}^9$ がそれぞれ独立に、水素原子、

下記E群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基であり、

$\text{R}^9$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい、

請求項34に記載の合成中間体(V);

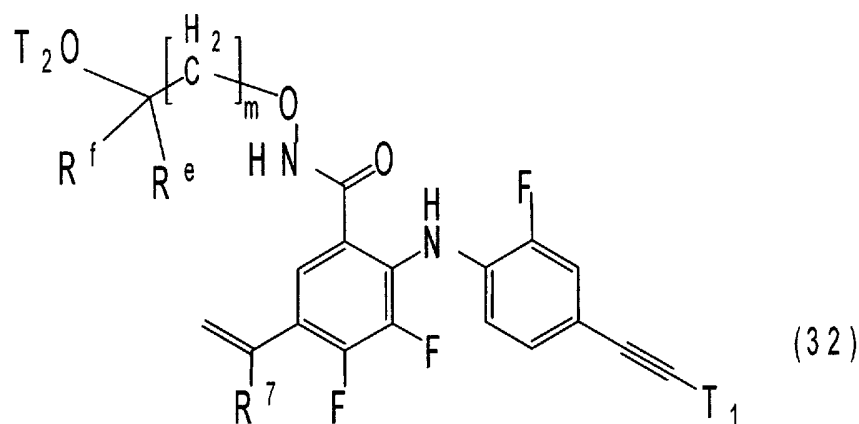
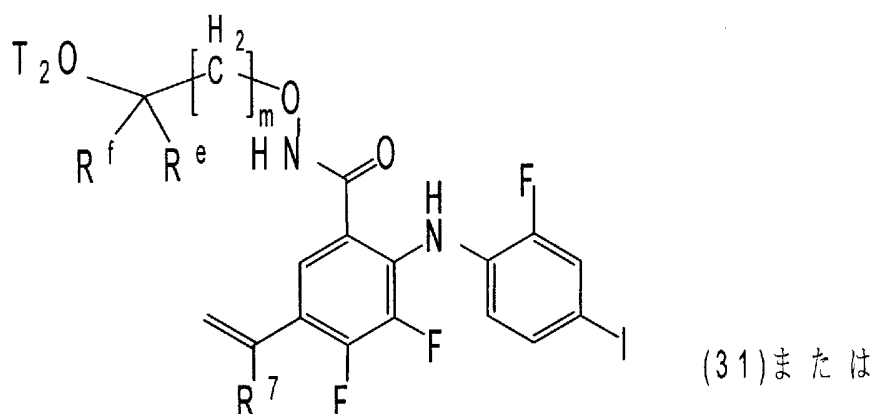
E群:  $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C1-C4アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{[O}-(\text{C1-C4アルキレン基})\text{]n}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{C1-C4アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ;

F群:  $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C1-C4アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{[O}-(\text{C1-C4アルキレン基})\text{]n}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{C1-C4アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$

、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、C1-C4アルキル基；

ただし、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。

[36] 前記合成中間体(V)が、下記式(31)および(32)から選択されるいずれか1つである請求項34または35に記載の化合物；



[上記式(31)、(32)中、 $\text{T}_1$ 、 $\text{T}_2$ は、それぞれ独立に、水素原子または保護基を示す。 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^f$ はそれぞれ独立に水素原子またはC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す；

前記 $-\text{CH}_2$ ] $_m$  ( $m$ は1~4の整数)で示される繰返単位中の任意の水素原子は、 $\text{R}^e$ で表される基で置換されていてもよく、 $\text{R}^e$ は保護基で保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、2以上の水素原子が $\text{R}^e$ で置換されている場合、それら $\text{R}^e$ は互いに同一又は異なっていてもよい；

$R^7$ は水素原子、

下記E群から選択される1〜3個の置換基を有してもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

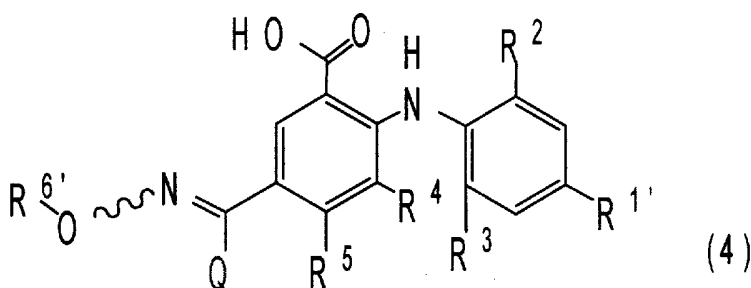
下記F群から選択される1〜3個の置換基を有してもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基;

E群:  $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]_n-O$   
 $R^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、  
 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ;

F群:  $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]_n-O$   
 $R^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、  
 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、C1-C4アルキル基;

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有してもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。]

[37] 下記一般式(4)で表される、請求項1に記載の式(1)で表される化合物の合成中間体(W);



[式(4)中、波線



は、OとNとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

$R^{1'}$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよいアルキル基、下記A群から

選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し;

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し;

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し;

$R^6$ は、水素原子、

下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^6$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよく;

Qは $-NR^aR^b$ 、または $R^7$ で表される基を示し;

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示す;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$

、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

前記 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。]

[38] 前記合成中間体(W)の $\text{R}^{1'}$ がヨウ素原子、臭素原子、ビニル基または保護基で保護されていてもよいエチニル基であり；

$\text{R}^2$ が塩素原子またはフッ素原子であり；

$\text{R}^3$ が水素原子であり；

$\text{R}^4$ が水素原子またはフッ素原子であり；

$\text{R}^5$ がフッ素原子であり；

$\text{R}^6$ が水素原子、

下記E群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基、であり、

$\text{R}^6$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよく；

Qが水素原子、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、

下記E群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基、である、請求項37に記載の化合物；

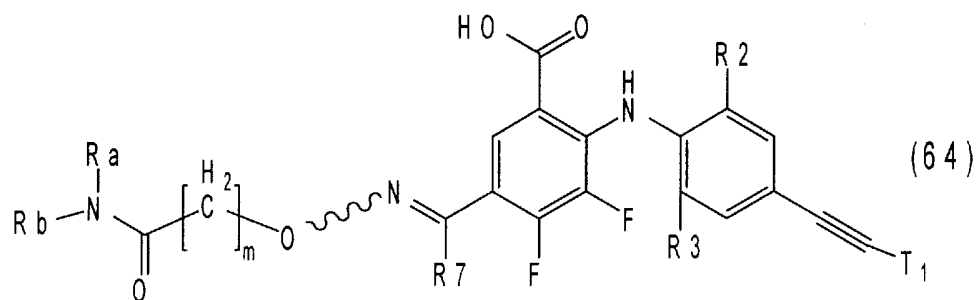
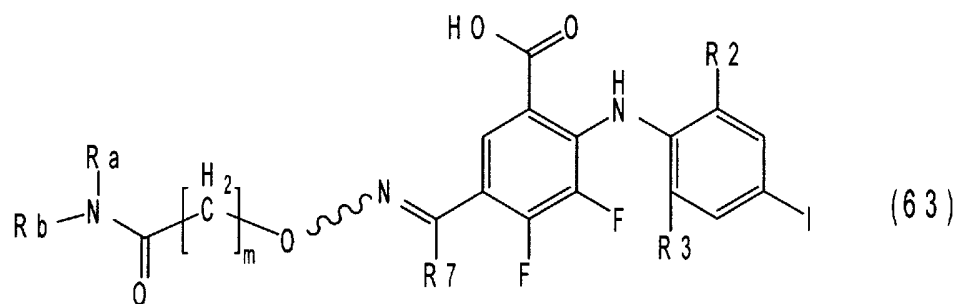
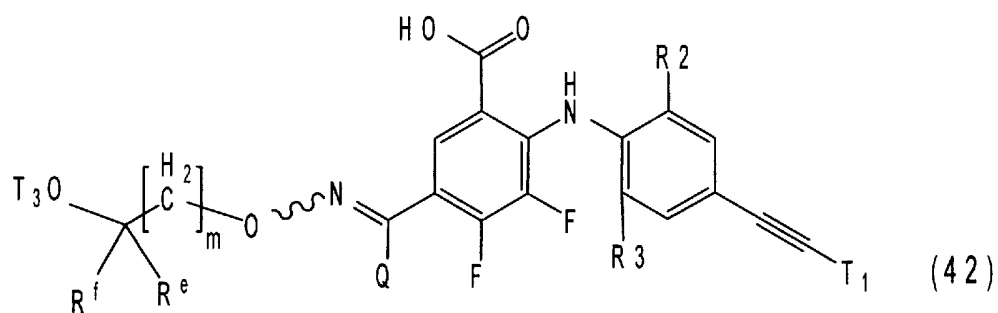
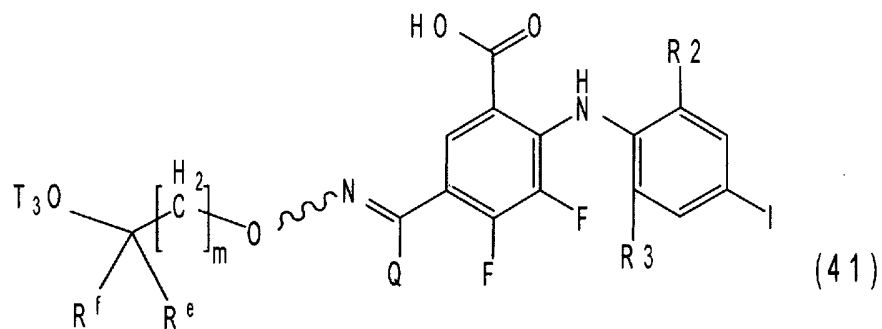
E群： $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{C}1\text{-C}4\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{O}-(\text{C}1\text{-C}4\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{C}1\text{-C}4\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ；

F群： $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}1\text{-C}4\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{O}-(\text{C}1\text{-C}4\text{アルキレン基})-\text{O}$

$R^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、オキシ基、C1-C4アルキル基；

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよい  
C1-C4アルキル基、アリーール基またはヘテロアリーール基を示し、 $n=1-4$ である。

[39] 前記合成中間体(W)が、下記式(41)、(42)、(63)および(64)から選択されるいずれか1つである請求項37または38に記載の化合物；



[上記式中、波線



は、O-と-Nとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

$T_1, T_3$  は、それぞれ独立に、水素原子または保護基を示す。

$R^2, R^3$  は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し、

$R^7$  は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示す；

A群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ；

B群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

Qは水素原子、 $-NR^aR^b$ 、

下記E群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基、である；

E群： $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ；

F群： $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、C1-C4アルキル基；

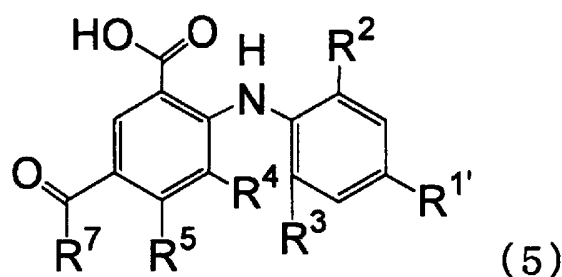
ただし、 $R^a, R^b$  は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよい

C1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である；

$R^e$ 、 $R^f$ はそれぞれ独立に水素原子、C1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す；

前記 $-\text{[CH}_2\text{]}_m-$  ( $m$ は1～4の整数)で示される繰返単位中の任意の水素原子は、 $R^e$ で表される基で置換されていてもよく、 $R^e$ は保護基で保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、2以上の水素原子が $R^e$ で置換されている場合、それら $R^e$ は互いに同一又は異なってもよい。]

[40] 下記一般式(5)で表される、請求項1に記載の式(1)で表される化合物の合成中間体(X)；



[式(5)中、

$R^{1'}$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-\text{S}-R^a$ 、 $-\text{SO}-R^a$ 、 $-\text{SO}_2-R^a$ 、 $-\text{COOR}^a$ 、下記A群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいアルキル基、下記A群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1～3個の置換基を有していてもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し；

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し；

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し；

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくは

ヘテロ環式アルキル基で表される基を示す；

A群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ；

B群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。]

[41] 前記合成中間体(X)の $R^1$ がヨウ素原子、臭素原子、ビニル基または保護基で保護されていてもよいエチニル基であり；

$R^2$ が塩素原子またはフッ素原子であり；

$R^3$ が水素原子であり；

$R^4$ が水素原子またはフッ素原子であり；

$R^5$ がフッ素原子であり；

$R^7$ が水素原子、

下記E群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

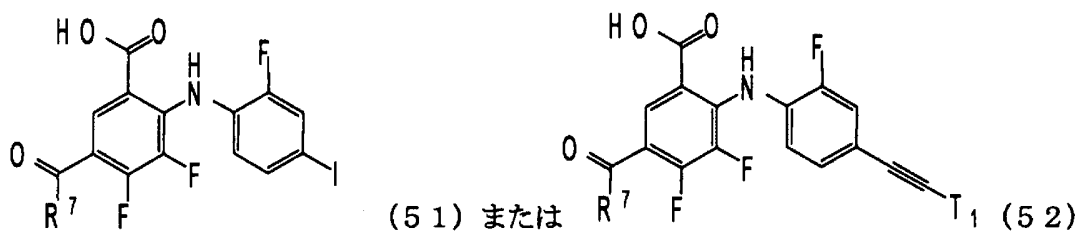
下記F群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基である、請求項40に記載の化合物；

E群： $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ；

F群： $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、C1-C4アルキル基；

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。

[42] 前記合成中間体(X)が、下記式(51)および(52)から選択されるいずれか1つである請求項40または41に記載の化合物；



[上記式(51)または(52)中、 $T_1$ は、水素原子または保護基を示し；

$R^7$ は水素原子、

下記E群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

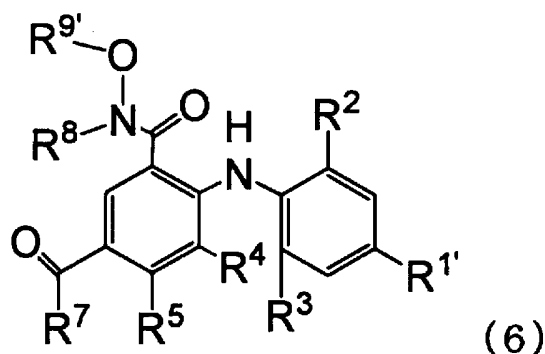
下記F群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基である；

E群： $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]_n-O$   
 $R^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、  
 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ；

F群： $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]_n-O$   
 $R^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、  
 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、C1-C4アルキル基；

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。]

[43] 下記一般式(6)で表される、請求項1に記載の式(1)で表される化合物の合成中間体(Y)；



[式(6)中、

$R^{1'}$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し；

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し；

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し；

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し；

$R^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し；

$R^9$ は、水素原子、

下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、ア

リールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^9$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい；

A群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ；

B群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。〕。

[44] 前記合成中間体(Y)の $R^{1'}$ がヨウ素原子、臭素原子、ビニル基または保護基で保護されていても良いエチニル基であり；

$R^2$ が塩素原子またはフッ素原子であり；

$R^3$ が水素原子であり；

$R^4$ が水素原子またはフッ素原子であり；

$R^5$ がフッ素原子であり；

$R^7$ が水素原子、

下記E群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基であり；

$R^8$ が水素原子またはメチル基であり；

$R^9$ が水素、

下記E群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基であり、

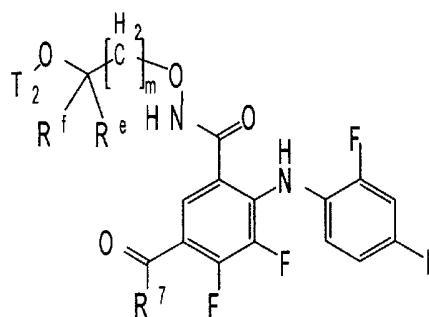
$R^9$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい、請求項43に記載の化合物;

E群:  $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]_n-O$   
 $R^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ;

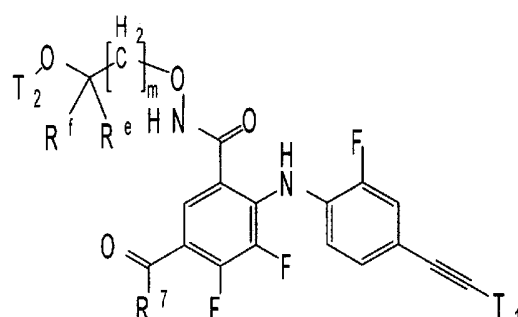
F群:  $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4アルキレン基)]_n-O$   
 $R^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、C1-C4アルキル基;

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。

[45] 前記合成中間体(Y)が、下記式(61)および(62)から選択されるいずれか1つである請求項43または44に記載の化合物;



(61)



(62)

[上記式(61)、(62)中、 $T_1$ 、 $T_2$ は、それぞれ独立に、水素原子または保護基を示す。

。

$R^e$ 、 $R^f$ はそれぞれ独立に水素原子、C1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロア

リール基を示す；

前記 $-\text{[CH}_2\text{]}_m-$ ( $m$ は1～4の整数)で示される繰返単位中の任意の水素原子は、 $\text{R}^c$ で表される基で置換されていてもよく、 $\text{R}^c$ は保護基で保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、2以上の水素原子が $\text{R}^c$ で置換されている場合、それら $\text{R}^c$ は互いに同一又は異なってもよい；

$\text{R}^7$ が水素原子、

下記E群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

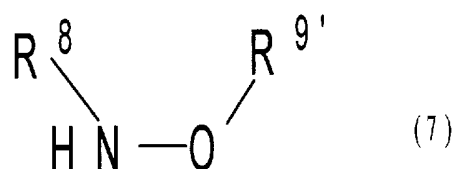
下記F群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基である；

E群： $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C1-C4アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{[O}-(\text{C1-C4アルキレン基})\text{]}_n-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{C1-C4アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ；

F群： $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C1-C4アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{[O}-(\text{C1-C4アルキレン基})\text{]}_n-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{C1-C4アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、C1-C4アルキル基；

ただし、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。]

[46] 請求項37に記載の合成中間体(W)と、下記一般式(7)



[式(7)中、 $\text{R}^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し；

$\text{R}^{9'}$ は、水素原子、

下記A群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル

基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

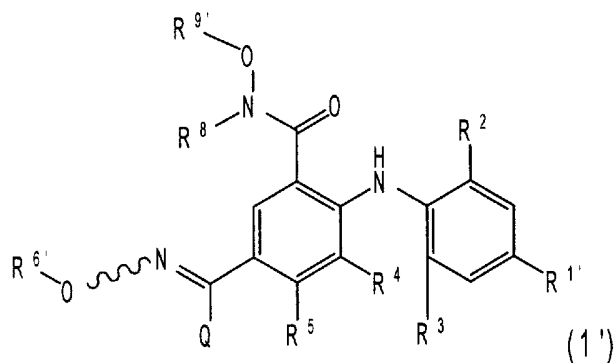
下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^9$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい；

A群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ；

B群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。]で表されるヒドロキシルアミン誘導体(Z1)とを反応させることを特徴とする、下記一般式(1')



[式(1')中、波線



は、OとNとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

$R^1$  は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し、

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し、

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し、

$R^6$ 、 $R^9$ は、それぞれ独立に、水素原子、

下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^6$ 、 $R^9$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい；

Qは $-NR^aR^b$ 、または $R^7$ で表される基を示し、

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し、

$R^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよ

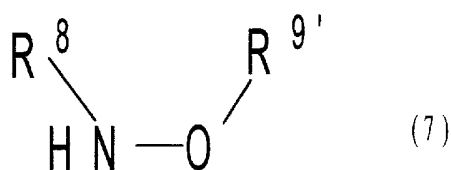
いアルキル基を示す；

A群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ；

B群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である。]で表される化合物またはその医薬的に許容し得る塩の製造方法。

[47] 請求項40に記載の合成中間体(X)と、下記一般式(7)



[式(7)中、 $R^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し；

$R^{9'}$ は、水素原子、

下記A群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

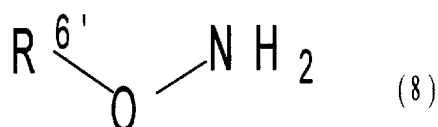
下記B群から選択される1-3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^{9'}$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい；

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。)で表されるヒドロキシルアミン誘導体(Z1)と、下記一般式(8)



[式(8)中、 $R^{6'}$ は、水素原子、

下記A群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

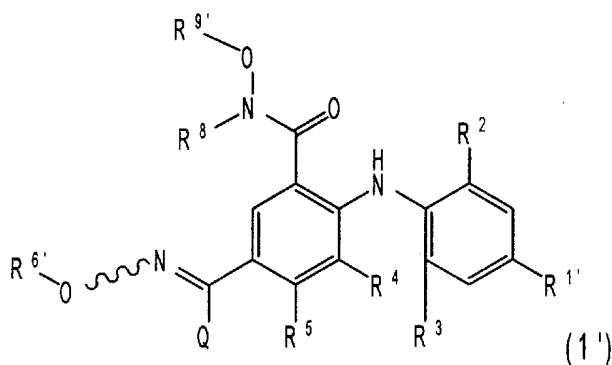
下記B群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、 $R^{6'}$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、

基) $]n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。]で表されるヒドロキシルアミン誘導体(Z2)とを、同一反応系内で同時にまたは、順次に反応させることを特徴とする、下記一般式(1')



[式(1')中、波線



は、OとNとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

$R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいアルキル基、下記A群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1～3個の置換基を有していてもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し；

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し；

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し；

$R^6$ 、 $R^9$ は、それぞれ独立に、水素原子、

下記A群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル

基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^{6'}$ 、 $R^{9'}$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい；

Qは $-NR^aR^b$ 、または $R^7$ で表される基を示し；

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し；

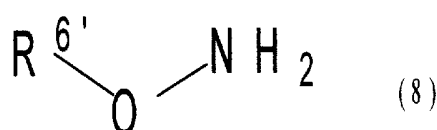
$R^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示す；

A群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ；

B群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。]で表される化合物またはその医薬的に許容し得る塩の製造方法。

[48] 請求項43に記載の合成中間体(Y)と、下記一般式(8)



〔式(8)中、 $\text{R}^{6'}$ は、水素原子、

下記A群から選択される1〜3個の置換基を有してもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

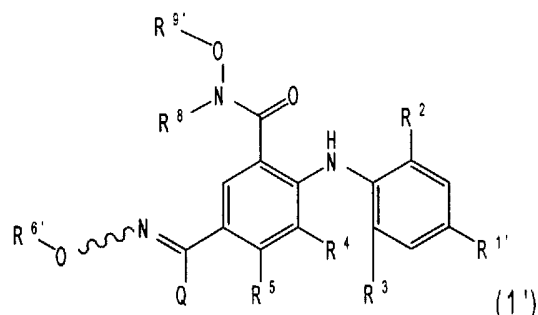
下記B群から選択される1〜3個の置換基を有してもよい以下の基;シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$\text{R}^{6'}$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-[\text{O}-(\text{アルキレン基})]_n-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-[\text{O}-(\text{アルキレン基})]_n-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有してもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。〕で表されるヒドロキシルアミン誘導体(Z2)とを反応させることを特徴とする、下記一般式(1')



〔式(1')中、波線



は、OとNとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

$R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1-3個の置換基を有してもよいアルキル基、下記A群から選択される1-3個の置換基を有してもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1-3個の置換基を有してもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し；

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1-3個の置換基を有してもよいアルキル基を示し；

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し；

$R^6$ 、 $R^9$ は、それぞれ独立に、水素原子、

下記A群から選択される1-3個の置換基を有してもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1-3個の置換基を有してもよい以下の基；シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^6$ 、 $R^9$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ

基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい;

Qは $-NR^aR^b$ 、または $R^7$ で表される基を示し;

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し;

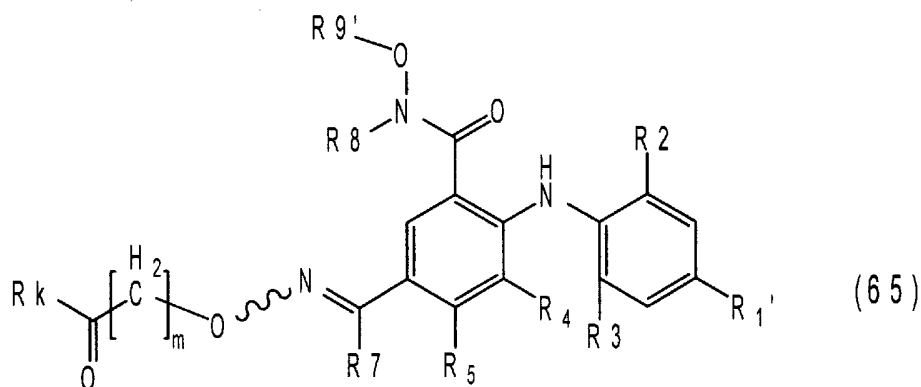
$R^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示す;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。)で表される化合物またはその医薬的に許容し得る塩の製造方法。

- [49] 下記一般式(65)で表される、請求項1に記載の式(1)で表される化合物の合成中間体(Z);



[式(65)中、波線



は、OとNとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

$R^{1'}$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し、

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し、

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し、

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し、

$R^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し、

$R^9$ は、水素原子、

下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^9$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい；

A群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ；

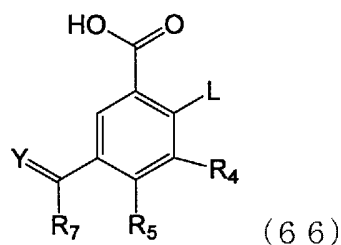
B群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である；

$R^k$ は水素原子またはC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す；

前記 $-[CH_2]m-$  ( $m$ は1-4の整数)で示される繰返単位中の任意の水素原子は、 $R^c$ で表される基で置換されていてもよく、 $R^c$ は保護基で保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、2以上の水素原子が $R^c$ で置換されている場合、それら $R^c$ は互いに同一又は異なっていてもよい。]。

[50] 下記一般式(66)で表される、請求項1に記載の式(1)で表される化合物の合成中間体(P)；



[上記式(66)中、Yは $CH_2$ または酸素原子を示し；

Lは脱離基を示し、

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し；

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基、である;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1-4$ である;

$m=1-4$ である;

上記の脱離基は、ハロゲン原子または活性化された水酸基である。]

- [51] 前記合成中間体(P)のLがフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子であり、  
Yが $CH_2$ または酸素原子であり、  
 $R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子またはフッ素原子を示し、  
 $R^7$ は、水素原子である、請求項50記載の化合物。
- [52] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、医薬組成物。
- [53] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、MEK阻害剤。
- [54] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、増殖性疾患の予防剤又は治療剤。
- [55] 前記増殖性疾患が、乾癬、再狭窄、自己免疫疾患およびアテローム性動脈硬化症

から選択された少なくとも1つである、請求項54に記載の増殖性疾患の予防剤または治療剤。

- [56] 前記増殖性疾患が癌である、請求項54に記載の増殖性疾患の予防剤または治療剤。
- [57] 前記癌が、MEKが高発現している癌である、請求項56に記載の増殖性疾患の予防剤または治療剤。
- [58] 前記癌が、乳房、肺、結腸直腸、前立腺、肝臓、卵巣、子宮、または膵臓癌である請求項56または57に記載の増殖性疾患の予防剤または治療剤。
- [59] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、増殖性疾患の治療を必要とする患者に投与することからなる、増殖性疾患の予防または治療方法。
- [60] 前記増殖性疾患が、乾癬、再狭窄、自己免疫疾患およびアテローム性動脈硬化症から選択された少なくとも1つである請求項59に記載の方法。
- [61] 前記増殖性疾患が癌である請求項59に記載の方法。
- [62] 前記癌が、MEKが高発現している癌である、請求項61に記載の方法。
- [63] 前記癌が、乳房、肺、結腸直腸、前立腺、肝臓、卵巣、子宮、または膵臓癌である請求項61または62に記載の方法。
- [64] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、心不全の続発症の予防剤または治療剤。
- [65] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、心不全の続発症の治療を必要とする患者に投与することからなる、発作の続発症を予防、治療または減少する方法。
- [66] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、異種移植片拒絶の症状の予防剤または治療剤。
- [67] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、器官移植または骨髄移植患者に投与することからなる、異種移植片拒絶の症状を予防、治療または減少する方法。
- [68] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有

効成分として含有する、変形性関節症の予防剤または治療剤。

- [69] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、変形性関節症の治療を必要とする患者に投与することからなる、変形性関節症を予防または治療する方法。
- [70] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、慢性関節リウマチの予防剤または治療剤。
- [71] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、慢性関節リウマチの治療を必要とする患者に投与することからなる、慢性関節リウマチを予防または治療する方法。
- [72] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、喘息の予防剤または治療剤。
- [73] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、喘息の治療を必要とする患者に投与することからなる、喘息を予防または治療する方法。
- [74] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、嚢胞性繊維症の予防剤または治療剤。
- [75] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、嚢胞性繊維症の治療を必要とする患者に投与することからなる、嚢胞性繊維症を予防または治療する方法。
- [76] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、肝腫の予防剤または治療剤。
- [77] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、肝腫の治療を必要とする患者に投与することからなる、肝腫を予防または治療する方法。
- [78] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、心臓肥大の予防剤または治療剤。
- [79] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、心臓肥大の治療を必要とする患者に投与す

ることからなる、心臓肥大を予防または治療する方法。

[80] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、アルツハイマー病の予防剤または治療剤。

[81] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、アルツハイマー病の治療を必要とする患者に投与することからなる、アルツハイマー病を予防または治療する方法。

[82] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、糖尿病の予防剤または治療剤。

[83] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、糖尿病の治療を必要とする患者に投与することからなる、糖尿病を予防または治療する方法。

[84] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、敗血症性ショックの予防剤または治療剤。

[85] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、敗血症性ショックの治療を必要とする患者に投与することからなる、敗血症性ショックを予防または治療する方法。

[86] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、ウイルス感染症の予防剤または治療剤。

[87] 前記ウイルスが、HIVウイルスである請求項86に記載の予防剤または治療剤。

[88] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、ウイルス感染の治療を必要とする患者に投与することからなる、ウイルス感染を予防または治療する方法。

[89] 前記ウイルスがHIVウイルスである請求項88に記載の方法。

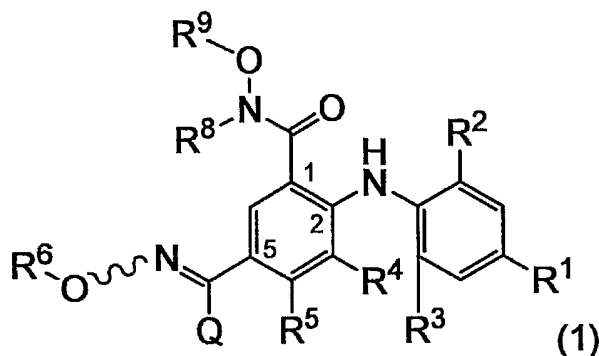
[90] 請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する医薬組成物と、放射線療法、化学療法剤または血管新生阻害剤との併用による、癌の予防または治療方法。

[91] MEK阻害が有効な疾患の予防剤または治療剤の製造のための、請求項1〜30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩の使用。

## 補正書の請求の範囲

[2005年2月23日(23.02.05)国際事務局受理：出願当初の請求の範囲  
40, 41, 42, 43, 44, 45, 50, 51は補正された；  
他の請求の範囲は変更なし。(38頁)]

## 1. 下記一般式(1)



[前記式(1)中、波線



は、 $R^6O-$ と $-N$ との結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

$R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよいアルキル基、下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよいアルキニル基を示し；

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよいアルキル基を示し；

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し；

$R^6$ 、 $R^9$ は、それぞれ独立に、水素原子、

下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1~3個の置換基を有してもよい以下の基；シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し；

$Q$ は $-NR^aR^b$ 、または $R^7$ で表される基を示し；

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1~3個の置換基を有してもよい以下の基；シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し；

$R^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよいアルキル基を示す；

補正された用紙 (条約第19条)

A群: ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群: ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。)で表される化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

2.  $R^1$ が、ヨウ素原子、臭素原子、ビニル基またはエチニル基である請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

3.  $R^2$ が、水素原子、塩素原子、フッ素原子、メチル基、またはヒドロキシメチル基である請求項1または2に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

4.  $R^2$ が、塩素原子またはフッ素原子である請求項1~3のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

5.  $R^3$ が、水素原子、塩素原子、またはフッ素原子である請求項1~4のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

6.  $R^3$ が、水素原子である請求項1~5のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

7.  $R^4$ が、水素原子、またはフッ素原子である請求項1~6のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

8.  $R^5$ が、フッ素原子である請求項1~7のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

9.  $R^6$ 、 $R^9$ が、それぞれ独立に、水素原子、

下記C群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記D群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基;

C群:  $-O-R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4 \text{ アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ;

D群:  $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4 \text{ アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、オキソ基、C1-C4 アルキル基;

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいC1-C4 アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ ;

である請求項1~8のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

10.  $R^6$ が、水素原子、メチル基、イソプロピル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル基、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル基、2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ヒドロキシイミノ)エチル基、2-(メキシイミノ)エチル基、2-メチルカルバモイル-エチル基、2-プロペニル基、2-プロピニル基、ベンジル基、ピリジン-4-イルメチル基、オキサゾール-2-イルメチル基、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-プロピル基、1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル-メチル基、4-ヒドロキシルブチル基、3-メトキシ-3-メチルブチル基、2-メトキシエチル基、2-メチルスルファニルエチル基、2-メタンスルホニルエチル基、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-(ピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ピロリジン-1-イル)エチル基、2-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-((R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)エチル基、メチルカルバモイル-メチル基、2-ジメチルカルバモイル-エチル基、3-メチルカルバモイル-プロピル基、(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)メチル基、2-アセチルアミノエチル基、2-アセチルメチルアミノエチル基、2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)エチル基、1H-イミダゾール-2-イルメチル基、3H-イミダゾール-4-イルメチル基、または2-メタンスルホニルアミノ-エチル基である請求項1~9のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

11.  $R^6$ が、水素原子、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-プロピル基、1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル-メチル基、4-ヒドロキシルブチル基、3-メトキシ-3-メチルブチル基、2-メトキシエチル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、または2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル基、2-メチルスルファニルエチル基、2-メタンスルホニルエチル基である請求項1~10のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

12.  $R^6$ が、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-(ピペリジン-1-イル)エチル基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル基、2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ピロリジン-1-イル)エチル基、2-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-((R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-(ヒドロキシイミノ)エチル基、2-(メキシイミノ)エチル基、メチルカルバモイル-メチル基、2-メチルカルバモイル-エチル基、2-ジメチルカルバモイル-エチル基、3-メチルカルバモイル-プロピル基、(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)メチル基、2-アセチルアミノエチル基、2-アセチルメチルアミノエチル基、2-(2-オキソ-ピロリジン-1-

イル)エチル基、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)エチル基、1H-イミダゾール-2-イルメチル基、3H-イミダゾール-4-イルメチル基、ピリジン-4-イルメチル基、オキサゾール-2-イルメチル基、または2-メタンスルホニルアミノ-エチル基である請求項1~10のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

13.  $R^6$ が、メチル基、イソプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、2-プロペニル基、2-プロピニル基、またはベンジル基である請求項1~10のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

14.  $R^6$ が、水素原子、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル、2-ジメチルアミノエチル基、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-アセチルアミノエチル基、2-アセチルメチルアミノエチル基、2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)エチル基、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)エチル基、1H-イミダゾール-2-イルメチル基、ピリジン-4-イルメチル基、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-プロピル基、2-メチルスルファニルエチル基、2-メタンスルホニルエチル基、メチルカルバモイルメチル基、2-メチルカルバモイル-エチル基、2-ジメチルカルバモイル-エチル基、3-メチルカルバモイルプロピル基、(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)メチル基、または2-メタンスルホニルアミノ-エチル基である請求項1~13のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

15. Qが、水素原子、 $-NR^aR^b$ 、

下記C群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記D群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基である、請求項1~14のいずれかに記載の化合物;

C群:  $-O-R^a$ 、 $-[O-(アルキレン基)]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ ;

D群:  $-O-R^a$ 、 $-[O-(アルキレン基)]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(アルキレン基)-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、アルキル基;

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。

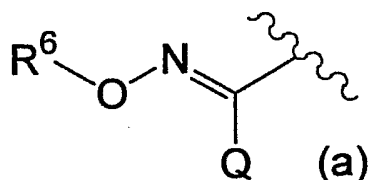
16. Qが、水素原子、メチル基、イソプロピル基、2-ヒドロキシエチル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、アミノ基、またはメチルアミノ基である請求項1~15のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

17. Qが $-NR^aR^b$ である請求項1~15のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

18. Qがアルキル基である請求項1~15のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

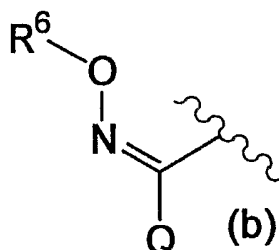
19. Qが水素原子である請求項1~15のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

20.  $R^9$  が、水素原子またはメチル基である請求項1～19のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。
21.  $R^9$  が、水素原子である請求項1～20のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。
22.  $R^9$  が、水素原子、メチル基、イソプロピル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル基、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル基、2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ヒドロキシイミノ)エチル基、2-(メキシイミノ)エチル基、2-プロペニル基、2-プロピニル基、ベンジル基、ピリジルメチル基、またはオキサゾール-2-イルメチル基である請求項1～21のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。
23.  $R^9$  が、少なくとも一つのヒドロキシ基を有するアルキル基である請求項1～21のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。
24.  $R^9$  が、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、または2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基である請求項1～22のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。
25.  $R^9$  が、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル基、2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ヒドロキシイミノ)エチル基、2-(メキシイミノ)エチル基、ピリジルメチル基、またはオキサゾール-2-イルメチル基である請求項1～22のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。
26.  $R^9$  が、メチル基、イソプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、2-プロペニル基、2-プロピニル基、またはベンジル基である請求項1～22のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。
27. 前記 $R^2$ がフッ素原子、前記 $R^3$ が水素原子、前記 $R^4$ がフッ素原子、前記 $R^5$ がフッ素原子である、請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。
28. 前記一般式(1)中、置換基 $R^6-O-N=C(Q)-$ が下記式(a)



(式中、 $R^6$ 、 $Q$ は、式(1)中の $R^6$ 、 $Q$ と同意義である。)で表されるE型オキシムである、請求項1～27いずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

29. 前記一般式(1)中、置換基 $R^6-O-N=C(Q)-$ が下記式(b)



(式中、 $R^6$ 、 $Q$ は、式(1)中の $R^6$ 、 $Q$ と同意義である。)で表されるZ型オキシムである、請求項1～27いずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

30. 前記一般式(1)記載の化合物が、下記の群から選択されるいずれか1つである請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩；

- (1): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (2): (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (3): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ビニル-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (4): (E)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-2-(4-ヨード-フェニルアミノ)-ベンズアミド、
- (5): (E)-2-(2-クロロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (6): (E)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-2-(4-ヨード-2-メチル-フェニルアミノ)-ベンズアミド、
- (7): (E)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-2-(2-ヒドロキシメチル-4-ヨード-フェニルアミノ)-ベンズアミド、
- (8): (E)-2-(2-クロロ-6-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (9): (E)-2-(2, 6-ジフルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (10): (E)-4-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

- (11): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-ヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (12): (E)-5-[(2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (13): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (14): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (15): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (16): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (17): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (18): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (19): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-モルホリン-4-イル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (20): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (21): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (22): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシイミノ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (23): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メトキシイミノ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (24): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(ヒドロキシイミノ-メチル)-ベンズアミド、

- (25): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(メキシイミノ-メチル)-ベンズアミド、
- (26): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(イソプロポキシイミノ-メチル)-ベンズアミド、
- (27): (E)-5-(シクロプロピルメキシイミノ-メチル)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (28): (E)-5-(シクロペンチルメキシイミノ-メチル)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (29): (E)-5-(アリルオキシイミノ-メチル)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (30): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(2-プロピニルオキシイミノ-メチル)-ベンズアミド、
- (31): (E)-5-(ベンジルオキシイミノ-メチル)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (32): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(ピリジン-4-イルメキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (33): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(オキサゾール-2-イルメキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (34): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-エチル]-ベンズアミド、
- (35): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-2-メチル-プロピル]-ベンズアミド、
- (36): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-3-ブテニル]-ベンズアミド、
- (37): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-2-フェニルエチル]-ベンズアミド、
- (38): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[3-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-プロピル]-ベンズアミド、
- (39): (E)-5-[3, 4-ジヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-ブチル]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

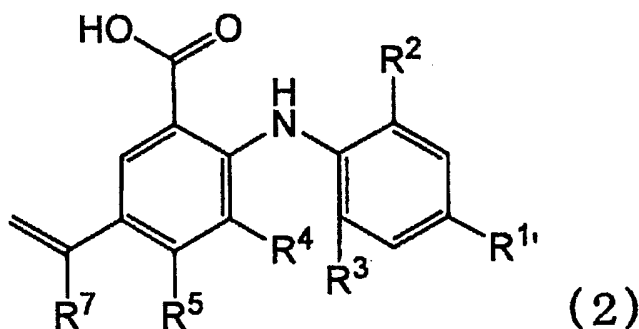
- (40): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-3-モルホリン-4-イル-プロピル]-ベンズアミド、
- (41): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[N-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-カルバミドイル]-ベンズアミド、
- (42): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[N-(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-N'-メチル-カルバミドイル]-ベンズアミド、
- (43): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-メチル-ベンズアミド、
- (44): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-ベンズアミド、
- (45): (E)-N-(2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (46): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシ)-ベンズアミド、
- (47): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-ベンズアミド、
- (48): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシ)-ベンズアミド、
- (49): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-ベンズアミド、
- (50): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-[(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エトキシ]-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (51): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-[(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エトキシ]-ベンズアミド、
- (52): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンズアミド、
- (53): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-[2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-ベンズアミド、

- (54): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-ベンズアミド、
- (55): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシイミノ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (56): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-メトキシイミノ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (57): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-ヒドロキシ-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (58): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-メトキシ-ベンズアミド、
- (59): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-イソプロポキシ-ベンズアミド、
- (60): (E)-N-シクロプロピルメトキシ-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (61): (E)-N-シクロペンチルメトキシ-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (62): (E)-N-アリルオキシ-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (63): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-プロピニルオキシ)-ベンズアミド、
- (64): (E)-N-ベンジルオキシ-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (65): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(ピリジン-4-イルメトキシ)-ベンズアミド、
- (66): (E)-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(オキサゾール-2-イルメトキシ)-ベンズアミド、
- (67): (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-ベンズアミド、
- (68): (E)-N-(2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3, 4-ジフルオロ-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

- (69): (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシ)-ベンズアミド、
- (70): (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-ヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (71): (E)-5-[(2,3-ジヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (72): (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (73): (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (74): (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルカルバモイル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (75): (E)-5-[(2-ジメチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (76): (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ピペリジン-1-イル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (77): (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-メトキシ-3-メチル-ブトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (78): (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (79): (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロポキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (80): (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (81): (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(4-ヒドロキシ-ブトキシイミノ)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (82): (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルスルファニル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (83): (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メタンスルホニル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (84): (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[メチルカルバモイルメトキシイミノ-メチル]-ベンズアミド、
- (85): (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)-メトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (86): (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3-メチルカルバモイル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、

- (87) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メトキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (88) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[イソプロポキシイミノ-メチル]-ベンズアミド、
- (89) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(3H-イミダゾール-4-イルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (90) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (91) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ピロリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (92) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (93) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-((S)-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド、
- (94) : (E)-5-[(2-アミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (95) : (E)-[2-[2,3-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-(2-ヒドロキシ-エトキシカルバモイル)-ベンジリデンアミノオキシ]-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチル エステル、
- (96) : (E)-5-[(2-アセチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (97) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(1H-イミダゾール-2-イルメトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (98) : (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (99) : (E)-5-[[2-(アセチル-メチル-アミノ)-エトキシイミノ]-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (101) : (E)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルカルバモイル)-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (102) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (103) : (Z)-2-(4-エチニル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-3,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (104) : (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メタンスルホニル)-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、
- (105) : (dl)-(Z)-5-[(2,3-ジヒドロキシ-プロポキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、
- (106) : (Z)-5-[(2-アセチルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、

- (107): (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メチルカルバモイル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、  
 (108): (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、  
 (109): (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(メチルカルバモイル-メトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド、  
 (110): (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)-メトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド  
 (111): (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[3-メチルカルバモイル-プロポキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド  
 (112): dl-(Z)-N-(2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド  
 (113): (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド  
 (114): (Z)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[[2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-エトキシイミノ]-メチル]-ベンズアミド  
 (115): (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[(2-メタンスルホニルアミノ-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド  
 (116): (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-[ジメチルカルバモイル-エトキシイミノ)-メチル]-ベンズアミド。  
 31. 下記一般式(2)で表される、請求項1に記載の式(1)で表される化合物の合成中間体(U)；



[式(2)中、

R<sup>1'</sup> は、水素原子、ハロゲン原子、-S-R<sup>a</sup>、-SO-R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>a</sup>、-COOR<sup>a</sup>、下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよいアルキル基、下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよいアルキル基を示し；

$R^4$ ,  $R^5$  は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し;

$R^7$  は、水素原子、下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示す;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記 $R^a$ ,  $R^b$  は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。

32. 前記合成中間体(U)のうち、 $R^{1'}$  がヨウ素原子、臭素原子、ビニル基または保護基で保護されていてもよいエチニル基であり、;

$R^2$ が塩素原子またはフッ素原子であり;

$R^3$ が水素原子であり;

$R^4$ が水素原子またはフッ素原子であり;

$R^5$ がフッ素原子であり;

$R^7$ が水素原子、下記E群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

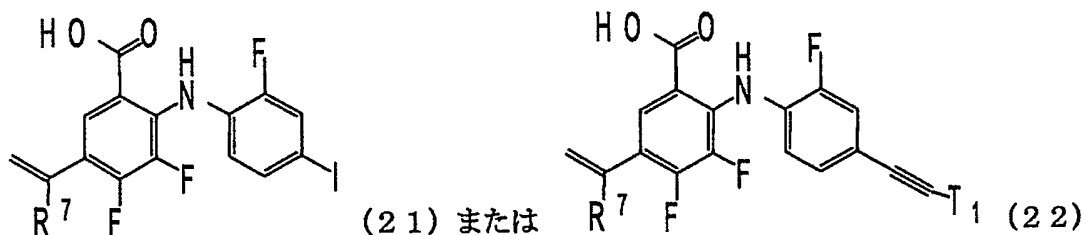
下記F群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基、である請求項31に記載の合成中間体(U);

E群: $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4 \text{ アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ;

F群: $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4 \text{ アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、C1-C4 アルキル基;

ただし、 $R^a$ ,  $R^b$  は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよい C1-C4 アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。

33. 前記合成中間体(U)が、下記式(21)および(22)で表される化合物から選択されるいずれか1つである請求項31または32に記載の合成中間体(U);



[上記式(21)または(22)中、 $T_1$ は、水素原子または保護基を示し、

$R^7$ が水素原子、下記E群から選択される1~3個の置換基を有してもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

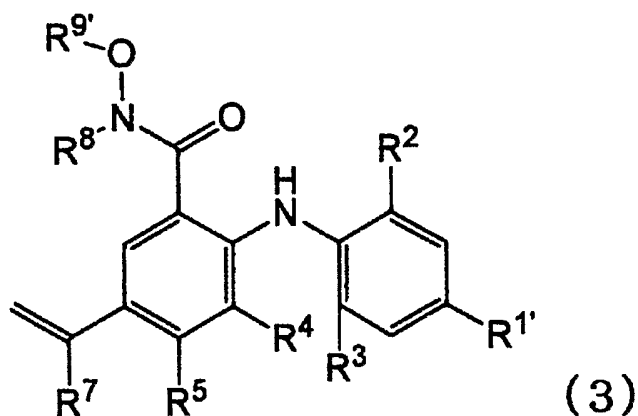
下記F群から選択される1~3個の置換基を有してもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基、である請求項27に記載の合成中間体(U);

E群:  $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4 \text{ アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ;

F群:  $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4 \text{ アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、C1-C4 アルキル基;

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有してもよい C1-C4 アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。]

34. 下記一般式(3)で表される、請求項1に記載の式(1)で表される化合物の合成中間体(V);



[式(3)中、

$R^{1'}$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよいアルキル基、下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し;

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよいアルキル基を示し;

$R^4$ 、 $R^5$  は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し；

$R^7$  は、水素原子、下記A群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し；

$R^8$  は、水素原子、または下記A群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し；

$R^9$  は、水素原子、

下記A群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^9$  が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい；

A群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ；

B群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

前記 $R^a$ 、 $R^b$  は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。]

35. 前記合成中間体(V)の $R^{1'}$  がヨウ素原子、臭素原子、ビニル基または保護基で保護されていてもよいエチニル基であり；

$R^2$  が塩素原子またはフッ素原子であり；

$R^3$  が水素原子であり；

$R^4$  が水素原子またはフッ素原子であり；

$R^5$  がフッ素原子であり；

$R^6$  が水素原子またはメチル基であり；

$R^7$ 、 $R^9$  がそれぞれ独立に、水素原子、

下記E群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基であり、

R<sup>9</sup>が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい、

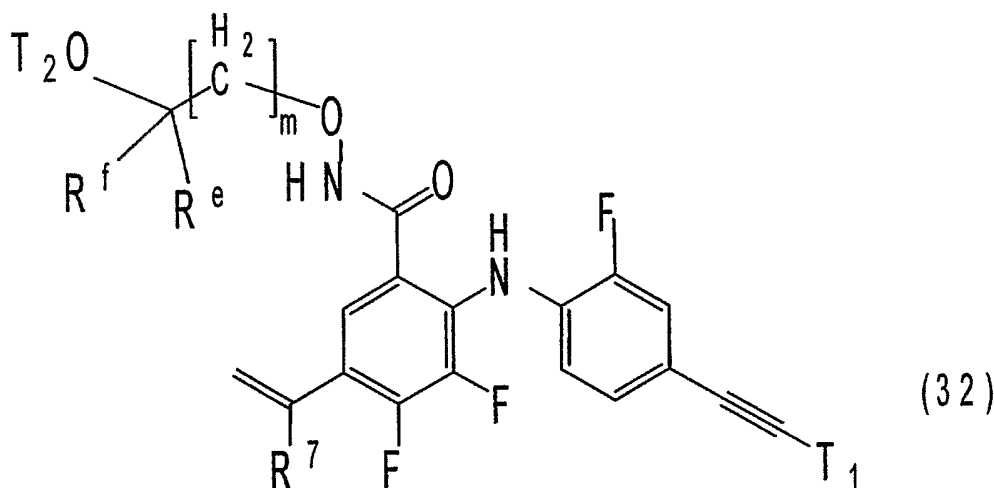
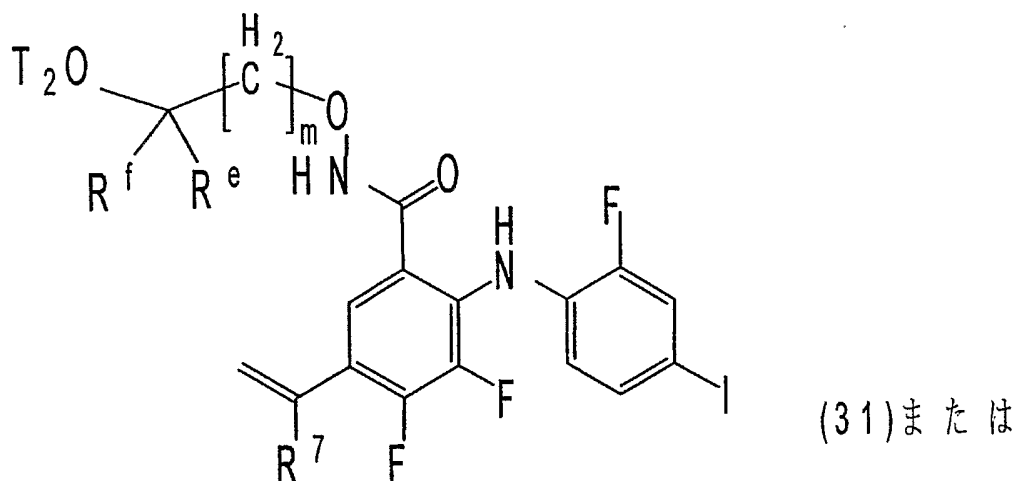
請求項34に記載の合成中間体(V);

E群:  $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-[\text{O}-(\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキレン基})]_n-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ;

F群:  $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-[\text{O}-(\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキレン基})]_n-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、C1-C4 アルキル基;

ただし、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいC1-C4 アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、n=1~4である。

36. 前記合成中間体(V)が、下記式(31)および(32)から選択されるいずれか1つである請求項34または35に記載の化合物;



[上記式(31)、(32)中、 $T_1$ 、 $T_2$ は、それぞれ独立に、水素原子または保護基を示す。 $R^e$ 、 $R^f$ はそれぞれ独立に水素原子またはC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す；

前記 $[-CH_2]_m$  ( $m$ は1~4の整数)で示される繰返単位中の任意の水素原子は、 $R^e$ で表される基で置換されていてもよく、 $R^e$ は保護基で保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、2以上の水素原子が $R^e$ で置換されている場合、それら $R^e$ は互いに同一又は異なってもよい；

$R^7$ は水素原子、

下記E群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

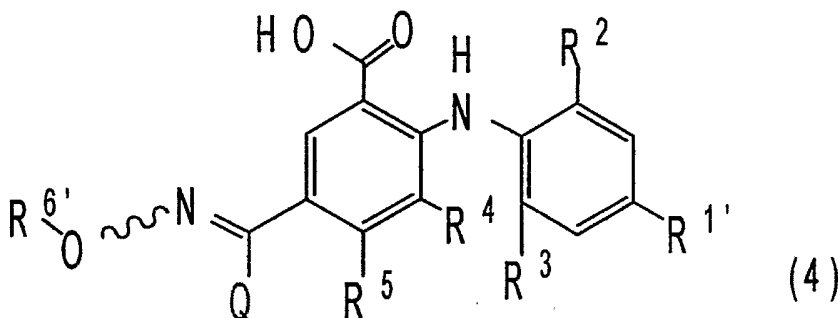
下記F群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基；

E 群:  $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-[\text{O}-(\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキレン基})]_n-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ;

F 群:  $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-[\text{O}-(\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキレン基})]_n-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキル基}$ ;

ただし、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$  は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよい  $\text{C}1-\text{C}4$  アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。]

37. 下記一般式(4)で表される、請求項1に記載の式(1)で表される化合物の合成中間体(W);



[式(4)中、波線



は、 $\text{O}-$ と $-\text{N}$ との結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

$\text{R}^{1'}$  は、水素原子、ハロゲン原子、 $-\text{S}-\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^a$ 、 $-\text{COOR}^a$ 、下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアルキル基、下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよく、保護基で保護されていても良いアルキニル基を示し;

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し;

$\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し;

$\text{R}^{6'}$  は、水素原子、

下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^6$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよく;

Qは $-NR^aR^b$ 、または $R^7$ で表される基を示し;

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示す;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。]

38. 前記合成中間体(W)の $R^1$ がヨウ素原子、臭素原子、ビニル基または保護基で保護されていてもよいエチニル基であり;

$R^2$ が塩素原子またはフッ素原子であり;

$R^3$ が水素原子であり;

$R^4$ が水素原子またはフッ素原子であり;

$R^5$ がフッ素原子であり;

$R^6$ が水素原子、

下記E群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基、であり、

$R^6$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよく;

Qが水素原子、 $-NR^aR^b$ 、

下記E群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

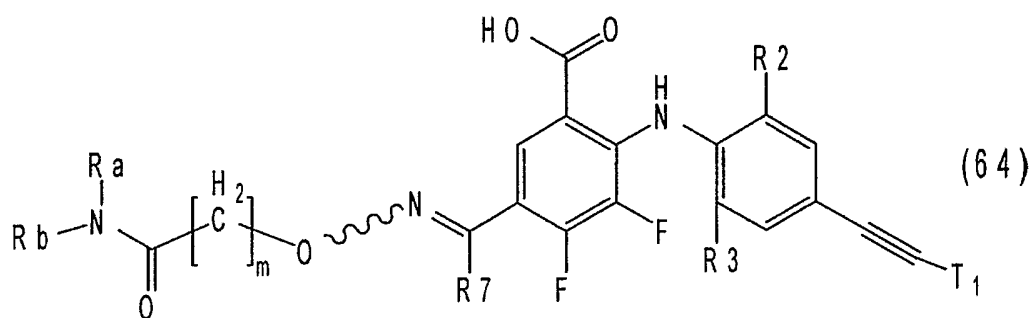
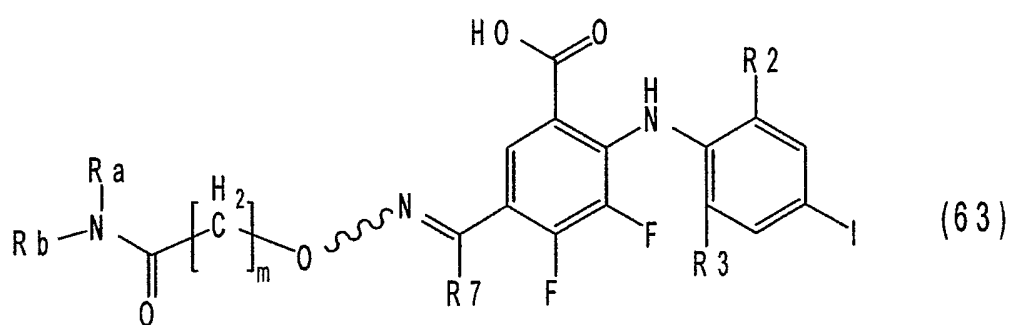
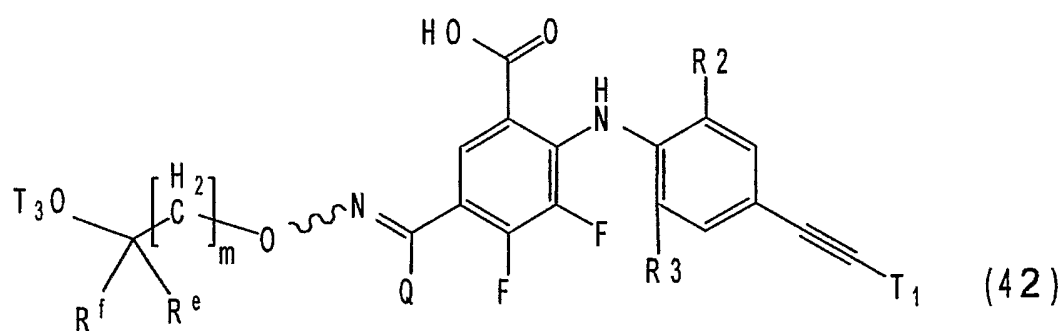
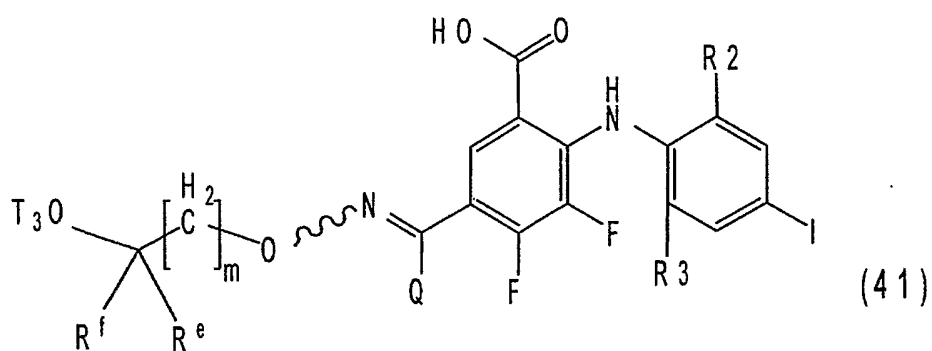
下記F群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基、である、請求項37に記載の化合物;

E群: $-O-R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4\text{アルキレン基})]n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ;

F 群:  $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4 \text{ アルキレン基})]$   
 $n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、  
 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、オキシ基、C1-C4 アルキル基;

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$  は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよい C1-C4 アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。

39. 前記合成中間体(W)が、下記式(41)、(42)、(63)および(64)から選択されるいずれか1つである請求項37または38に記載の化合物;



[上記式中、波線



は、O-と-Nとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

$T_1$ 、 $T_3$ は、それぞれ独立に、水素原子または保護基を示す。

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し、

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または下記B群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示す；

A群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ；

B群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

Qは水素原子、 $-NR^aR^b$ 、

下記E群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基、である；

E群： $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4 \text{ アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ；

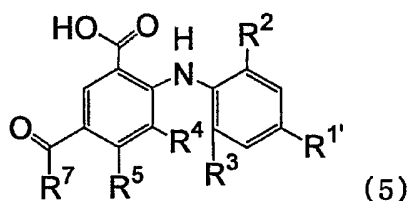
F群： $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4 \text{ アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、C1-C4 アルキル基；

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいC1-C4 アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である；

$R^e$ 、 $R^f$ はそれぞれ独立に水素原子、C1-C4 アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す；

前記 $-[CH_2]_m-$  ( $m$ は1~4の整数)で示される繰返単位中の任意の水素原子は、 $R^e$ で表される基で置換されていてもよく、 $R^e$ は保護基で保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいC1-C4 アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、2以上の水素原子が $R^e$ で置換されている場合、それら $R^e$ は互いに同一又は異なってもよい。]

40. (補正後) 下記一般式(5)で表される、請求項1に記載の式(1)で表される化合物の合成中間体(X)；



[式(5)中、

$R^{1'}$  は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよいアルキル基、下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよく、保護基で保護されていても良いアルキニル基を示し；

$R^2$ 、 $R^3$  は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよいアルキル基を示し；

$R^4$  は、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し；

$R^5$  は、ハロゲン原子を示し；

$R^7$  は、水素原子、

下記E群から選択される1~3個の置換基を有してもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1~3個の置換基を有してもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示す；

A群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ；

B群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

E群： $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4 \text{ アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ；

F群： $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4 \text{ アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、C1-C4 アルキル基；

ただし、 $R^a$ 、 $R^b$  は、同一または異なって、水素原子、OH基を有してもよいC1-C4 アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。]

41. (補正後) 前記合成中間体(X)の $R^{1'}$  がヨウ素原子、臭素原子、ビニル基または保護基で保護されていてもよいエチニル基であり；

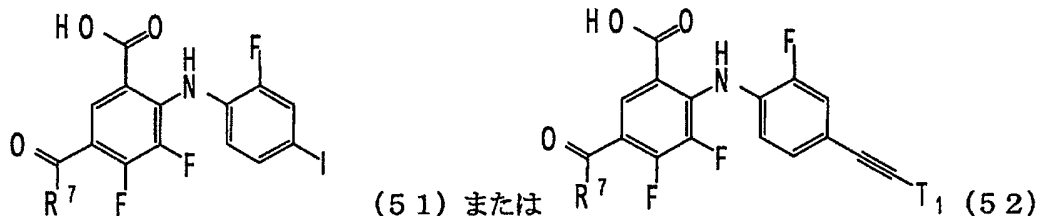
$R^2$  が塩素原子またはフッ素原子であり；

R<sup>3</sup>が水素原子であり;

R<sup>4</sup>が水素原子またはフッ素原子であり;

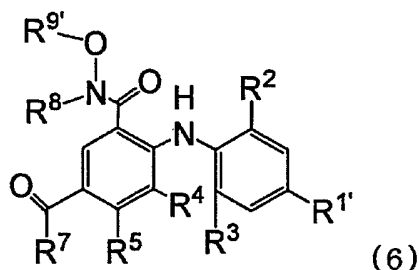
R<sup>5</sup>がフッ素原子である、請求項40に記載の化合物。

42. (補正後) 前記合成中間体(X)が、下記式(51)および(52)から選択されるいずれか1つである請求項40または41に記載の化合物;



[上記式(51)または(52)中、T<sub>1</sub>は、水素原子または保護基を示す。]

43. (補正後) 下記一般式(6)で表される、請求項1に記載の式(1)で表される化合物の合成中間体(Y);



[式(6)中、

R<sup>1'</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよいアルキル基、下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し;

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよいアルキル基を示し;

R<sup>4</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し;

R<sup>5</sup>は、ハロゲン原子を示し;

R<sup>7</sup>は、水素原子、

下記E群から選択される1~3個の置換基を有してもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1~3個の置換基を有してもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリーールアルキル基、ヘテロアリーールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し;

R<sup>8</sup>は、水素原子、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよいアルキル基を示し;

R<sup>9</sup>は、水素原子、

下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

R<sup>9</sup>が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

E群: $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4 \text{ アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ ;

F群: $-O-R^a$ 、 $-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(C1-C4 \text{ アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^b-(C1-C4 \text{ アルキレン基})-OR^a$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、C1-C4 アルキル基;

ただし、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよい C1-C4 アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、n=1~4である。]

44. (補正後) 前記合成中間体(Y)のR<sup>1'</sup>がヨウ素原子、臭素原子、ビニル基または保護基で保護されていてもよいエチニル基であり;

R<sup>2</sup>が塩素原子またはフッ素原子であり;

R<sup>3</sup>が水素原子であり;

R<sup>4</sup>が水素原子またはフッ素原子であり;

R<sup>5</sup>がフッ素原子であり;

R<sup>6</sup>が水素原子またはメチル基であり;

R<sup>9</sup>が水素、

下記E群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基であり、

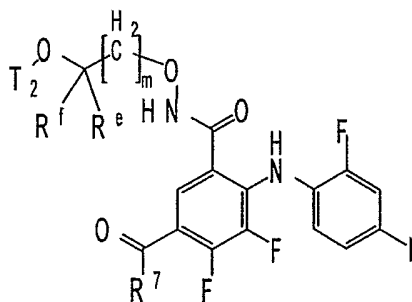
R<sup>9</sup>が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい、請求項43に記載の化合物;

E 群:  $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-[\text{O}-(\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキレン基})]_n-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ;

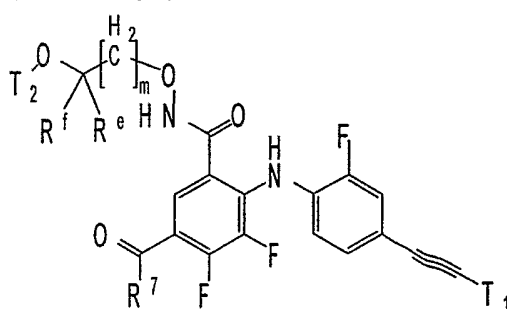
F 群:  $-\text{O}-\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-[\text{O}-(\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキレン基})]_n-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b-(\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキレン基})-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキル基}$ ;

ただし、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$  は、同一または異なって、水素原子、 $\text{OH}$ 基を有していてもよい  $\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキル基}$ 、 $\text{アリール基}$ または $\text{ヘテロアリール基}$ を示し、 $n=1\sim 4$ である。

45. (補正後) 前記合成中間体(Y)が、下記式(61)および(62)から選択されるいずれか1つである請求項43または44に記載の化合物;



(61)



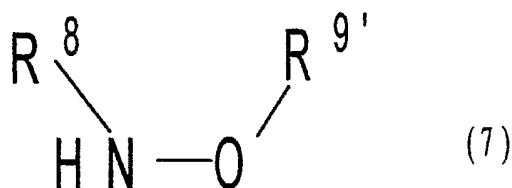
(62)

[上記式(61)、(62)中、 $\text{T}_1$ 、 $\text{T}_2$  は、それぞれ独立に、水素原子または保護基を示す。

$\text{R}^e$ 、 $\text{R}^f$ はそれぞれ独立に水素原子、 $\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキル基}$ 、 $\text{アリール基}$ または $\text{ヘテロアリール基}$ を示す;

前記 $-\text{[CH}_2\text{]}_m-$ ( $m$ は $1\sim 4$ の整数)で示される繰返単位中の任意の水素原子は、 $\text{R}^e$ で表される基で置換されていてもよく、 $\text{R}^e$ は保護基で保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよい $\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキル基}$ 、 $\text{アリール基}$ または $\text{ヘテロアリール基}$ を示し、2以上の水素原子が $\text{R}^e$ で置換されている場合、それら $\text{R}^e$ は互いに同一又は異なってもよい。

46. 請求項37に記載の合成中間体(W)と、下記一般式(7)



[式(7)中、 $\text{R}^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し;

$\text{R}^{9'}$ は、水素原子、

下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、

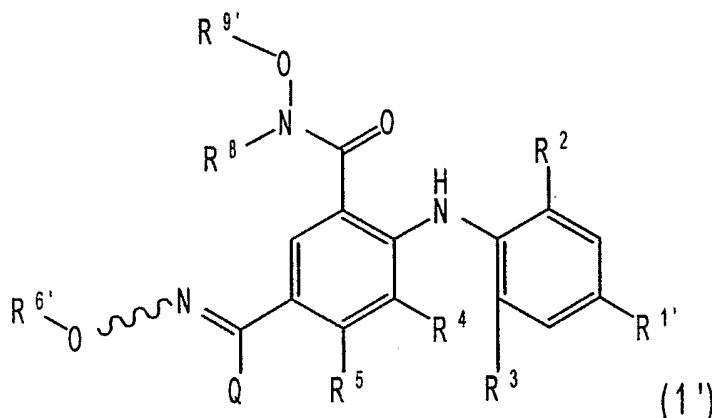
アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^9$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい；

A群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C\equiv N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ；

B群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C\equiv N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。]で表されるヒドロキシルアミン誘導体(Z1)とを反応させることを特徴とする、下記一般式(1')



[式(1')中、波線



は、O-と-Nとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

$R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-S-R^a$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-COOR^a$ 、下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアルキル基、下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し；

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し；

$R^4$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し；

$R^6$ 、 $R^9$ は、それぞれ独立に、水素原子、

下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1~3個の置換基を有してもよい以下の基;シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^6$ 、 $R^9$ が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい;

Qは $-NR^aR^b$ 、または $R^7$ で表される基を示し;

$R^7$ は、水素原子、下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1~3個の置換基を有してもよい以下の基;シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し;

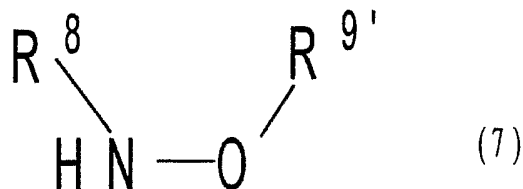
$R^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよいアルキル基を示す;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記 $R^a$ 、 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、OH基を有してもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である。)で表される化合物またはその医薬的に許容し得る塩の製造方法。

47. 請求項40に記載の合成中間体(X)と、下記一般式(7)



[式(7)中、 $R^8$ は、水素原子、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよいアルキル基を示し;

$R^9$ は、水素原子、

下記A群から選択される1~3個の置換基を有してもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

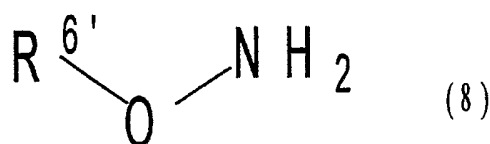
下記B群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基 ; シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

R<sup>a</sup>が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい;

A群: ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群: ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、n=1~4である。]で表されるヒドロキシルアミン誘導体(Z1)と、下記一般式(8)



[式(8)中、R<sup>6'</sup>は、水素原子、

下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基 ; アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

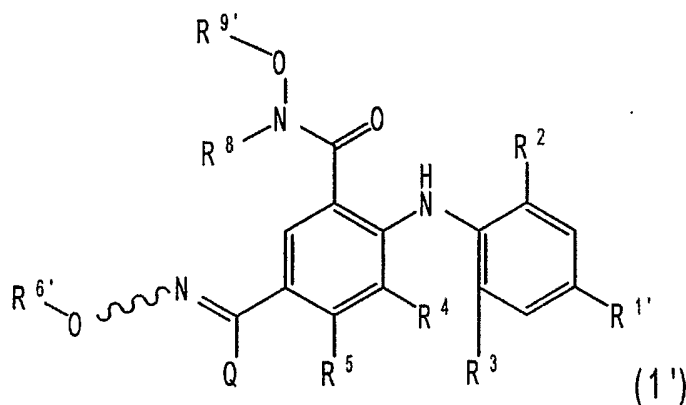
下記B群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基 ; シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、R<sup>6'</sup>が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい;

A群: ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ;

B群: ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-$

SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、オキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリーール基、ヘテロアリーール基;

前記R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリーール基またはヘテロアリーール基を示し、n=1~4である。]で表されるヒドロキシルアミン誘導体(Z2)とを、同一反応系内で同時にまたは、順次に反応させることを特徴とする、下記一般式(1')



[式(1')中、波線



は、O-と-Nとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、-S-R<sup>a</sup>、-SO-R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>a</sup>、-COOR<sup>a</sup>、下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアルキル基、下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し;

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し;

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し;

R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、

下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、アリーール基、ヘテロアリーール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリーールアルキル基、アリーールアルケニル基、アリーールアルキニル基、ヘテロアリーールアルキル基、ヘテロアリーールアルケニル基、ヘテロアリーールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい;

Qは-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、またはR<sup>7</sup>で表される基を示し;

R<sup>7</sup>は、水素原子、下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し;

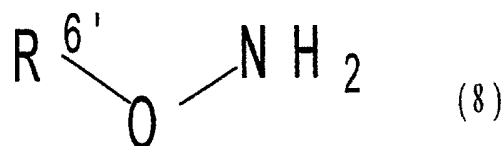
R<sup>8</sup>は、水素原子、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示す;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、-O-R<sup>a</sup>、-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-[O-(アルキレン基)]<sub>n</sub>-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-C=N-OR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-COR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、-O-R<sup>a</sup>、-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-[O-(アルキレン基)]<sub>n</sub>-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-C=N-OR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-COR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、n=1~4である。]で表される化合物またはその医薬的に許容し得る塩の製造方法。

48. 請求項43に記載の合成中間体(Y)と、下記一般式(8)



[式(8)中、R<sup>6</sup>は、水素原子、

下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

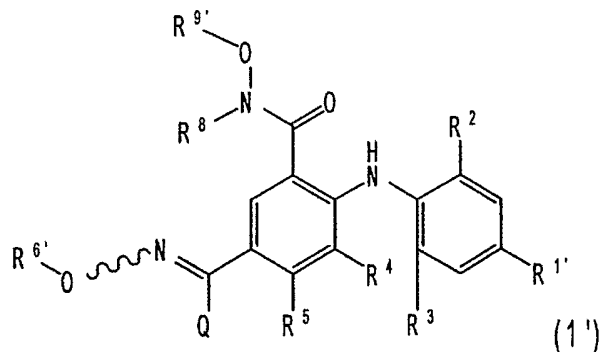
R<sup>6</sup>が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、-O-R<sup>a</sup>、-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-[O-(アルキレン基)]<sub>n</sub>-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-C=N-OR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-COR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、-O-R<sup>a</sup>、-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-[O-(アルキレン基)]<sub>n</sub>-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-C=N-OR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-COR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-

SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、n=1~4である。]で表されるヒドロキシルアミン誘導体(Z2)とを反応させることを特徴とする、下記一般式(1')



[式(1')中、波線



は、OーとーNとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

R<sup>1'</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、-S-R<sup>a</sup>、-SO-R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>a</sup>、-COOR<sup>a</sup>、下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアルキル基、下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し;

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し;

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し;

R<sup>6'</sup>、R<sup>9'</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、

下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

R<sup>6'</sup>、R<sup>9'</sup>が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい;

Qは-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、またはR<sup>7</sup>で表される基を示し;

R<sup>7</sup>は、水素原子、下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい以下の基;シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し;

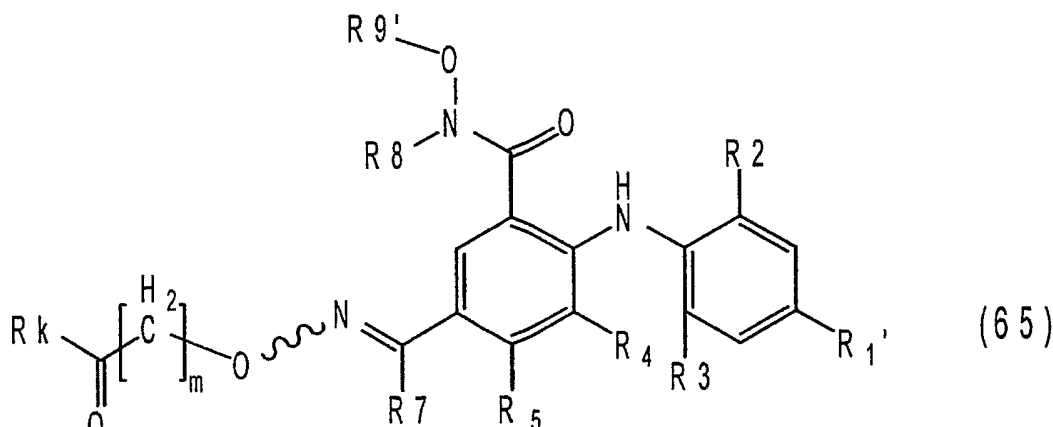
R<sup>a</sup>は、水素原子、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示す;

A群:ハロゲン原子、ニトロ基、-O-R<sup>a</sup>、-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-[O-(アルキレン基)]<sub>n</sub>-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-C=N-OR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-COR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

B群:ハロゲン原子、ニトロ基、-O-R<sup>a</sup>、-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-[O-(アルキレン基)]<sub>n</sub>-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>-(アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-C=N-OR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-COR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基;

前記R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>は、同一または異なって、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、n=1~4である。]で表される化合物またはその医薬的に許容し得る塩の製造方法。

49. 下記一般式(65)で表される、請求項1に記載の式(1)で表される化合物の合成中間体(Z);



[式(65)中、波線



は、O-と-Nとの結合様式によってE体およびZ体のいずれの幾何異性体を形成してもよいことを示し、

R<sup>1'</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、-S-R<sup>a</sup>、-SO-R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>a</sup>、-COOR<sup>a</sup>、下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアルキル基、下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアルケニル基、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよく、保護基で保護されていてもよいアルキニル基を示し;

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、または下記A群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し;

$R^4$ 、 $R^5$  は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはニトロ基を示し；

$R^7$  は、水素原子、下記A群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、ヘテロ環式基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示し；

$R^8$  は、水素原子、または下記A群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいアルキル基を示し；

$R^9$  は、水素原子、

下記A群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記B群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい以下の基；シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロ環式基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキニル基、ヘテロ環式アルキル基、ヘテロ環式アルケニル基、もしくはヘテロ環式アルキニル基を示し、

$R^9$  が水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基を有する場合、該水酸基、アミノ基またはアルキルアミノ基は保護基で保護されていてもよい；

A群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ ；

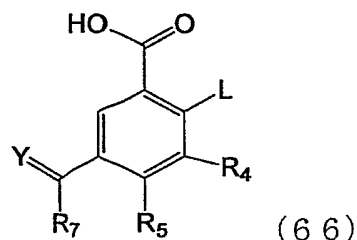
B群：ハロゲン原子、ニトロ基、 $-O-R^a$ 、 $-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-[O-(\text{アルキレン基})]_n-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^b-(\text{アルキレン基})-OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-C=N-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、オキソ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基；

前記 $R^a$ 、 $R^b$  は、同一または異なつて、水素原子、OH基を有していてもよいアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、 $n=1\sim 4$ である；

$R^k$  は水素原子またはC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す；

前記 $-[CH_2]_m-$  ( $m$ は1～4の整数)で示される繰返単位中の任意の水素原子は、 $R^c$ で表される基で置換されていてもよく、 $R^c$ は保護基で保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、2以上の水素原子が $R^c$ で置換されている場合、それら $R^c$ は互いに同一又は異なつていてもよい。]

50. (補正後) 下記一般式(66)で表される、請求項1に記載の式(1)で表される化合物の合成中間体(P)；



[上記式(66)中、YはCH<sub>2</sub>または酸素原子を示し、

Lは脱離基を示し、

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は、それぞれ独立に、ハロゲン原子を示し、

R<sup>7</sup>は、水素原子、

下記E群から選択される1~3個の置換基を有してもよい以下の基；アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基、または

下記F群から選択される1~3個の置換基を有してもよい以下の基；シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、もしくはヘテロ環式アルキル基で表される基を示す；

E群：-O-R<sup>a</sup>、-(C1-C4アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-[O-(C1-C4アルキレン基)]<sub>n</sub>-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>-(C1-C4アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-C=N-OR<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>；

F群：-O-R<sup>a</sup>、-(C1-C4アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-[O-(C1-C4アルキレン基)]<sub>n</sub>-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>-(C1-C4アルキレン基)-OR<sup>a</sup>、-C=N-OR<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、C1-C4アルキル基；

ただし、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>は、同一または異なって、水素原子、OH基を有してもよいC1-C4アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、n=1~4である；

上記の脱離基は、ハロゲン原子または活性化された水酸基である。]

51. (補正後) 前記合成中間体(P)のLがフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子であり、

YがCH<sub>2</sub>または酸素原子であり、

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は、それぞれ独立に、フッ素原子を示し、

R<sup>7</sup>は、水素原子である、請求項50記載の化合物。

52. 請求項1~30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、医薬組成物。

53. 請求項1~30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、MEK阻害剤。

54. 請求項1~30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、増殖性疾患の予防剤又は治療剤。

55. 前記増殖性疾患が、乾癬、再狭窄、自己免疫疾患およびアテローム性動脈硬化症から選択された少なくとも1つである、請求項54に記載の増殖性疾患の予防剤または治療剤。

56. 前記増殖性疾患が癌である、請求項54に記載の増殖性疾患の予防剤または治療剤。

57. 前記癌が、MEKが高発現している癌である、請求項56に記載の増殖性疾患の予防剤または治療剤。
58. 前記癌が、乳房、肺、結腸直腸、前立腺、肝臓、卵巣、子宮、または膵臓癌である請求項56または57に記載の増殖性疾患の予防剤または治療剤。
59. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、増殖性疾患の治療を必要とする患者に投与することからなる、増殖性疾患の予防または治療方法。
60. 前記増殖性疾患が、乾癬、再狭窄、自己免疫疾患およびアテローム性動脈硬化症から選択された少なくとも1つである請求項59に記載の方法。
61. 前記増殖性疾患が癌である請求項59に記載の方法。
62. 前記癌が、MEKが高発現している癌である、請求項61に記載の方法。
63. 前記癌が、乳房、肺、結腸直腸、前立腺、肝臓、卵巣、子宮、または膵臓癌である請求項61または62に記載の方法。
64. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、心不全の続発症の予防剤または治療剤。
65. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、心不全の続発症の治療を必要とする患者に投与することからなる、発作の続発症を予防、治療または減少する方法。
66. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、異種移植片拒絶の症状の予防剤または治療剤。
67. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、器官移植または骨髄移植患者に投与することからなる、異種移植片拒絶の症状を予防、治療または減少する方法。
68. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、変形性関節症の予防剤または治療剤。
69. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、変形性関節症の治療を必要とする患者に投与することからなる、変形性関節症を予防または治療する方法。
70. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、慢性関節リウマチの予防剤または治療剤。
71. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、慢性関節リウマチの治療を必要とする患者に投与することからなる、慢性関節リウマチを予防または治療する方法。
72. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、喘息の予防剤または治療剤。
73. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、喘息の治療を必要とする患者に投与することからなる、喘息を予防または治療する方法。
74. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、嚢胞性繊維症の予防剤または治療剤。

75. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、嚢胞性繊維症の治療を必要とする患者に投与することからなる、嚢胞性繊維症を予防または治療する方法。
76. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、肝腫の予防剤または治療剤。
77. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、肝腫の治療を必要とする患者に投与することからなる、肝腫を予防または治療する方法。
78. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、心臓肥大の予防剤または治療剤。
79. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、心臓肥大の治療を必要とする患者に投与することからなる、心臓肥大を予防または治療する方法。
80. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、アルツハイマー病の予防剤または治療剤。
81. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、アルツハイマー病の治療を必要とする患者に投与することからなる、アルツハイマー病を予防または治療する方法。
82. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、糖尿病の予防剤または治療剤。
83. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、糖尿病の治療を必要とする患者に投与することからなる、糖尿病を予防または治療する方法。
84. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、敗血症性ショックの予防剤または治療剤。
85. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、敗血症性ショックの治療を必要とする患者に投与することからなる、敗血症性ショックを予防または治療する方法。
86. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、ウイルス感染症の予防剤または治療剤。
87. 前記ウイルスが、HIVウイルスである請求項86に記載の予防剤または治療剤。
88. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、ウイルス感染の治療を必要とする患者に投与することからなる、ウイルス感染を予防または治療する方法。
89. 前記ウイルスがHIVウイルスである請求項88に記載の方法。
90. 請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する医薬組成物と、放射線療法、化学療法剤または血管新生阻害剤との併用による、癌の予防または治療方法。
91. MEK阻害が有効な疾患の予防剤または治療剤の製造のための、請求項1～30のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/013501

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07C259/10, 229/58, 251/48, 311/04, 317/18, 323/12, C07D207/08,  
207/26, 211/46, 213/30, 233/34, 233/64, C07D295/08, C07F7/18,  
A61K31/166, 45/00, A61P1/00, 1/16, 1/18, 3/10, 9/00, 9/04, 9/08,

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)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07C259/10, 229/58, 251/48, 311/04, 317/18, 323/12, C07D207/08,  
207/26, 211/46, 213/30, 233/34, 233/64, C07D295/08, C07F7/18,  
A61K31/166, 45/00, A61P1/00, 1/16, 1/18, 3/10, 9/00, 9/04, 9/08,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-527379 A (Warner-Lambert Co.), 16 September, 2003 (16.09.03), Pages 8 to 44 & WO 01/68619 A1 & EP 1339702 A1 & US 2003/225076 A1	1-58, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86-87, 91
X	OZAKI, Kenichi et al., Studies on 4(1H)- quinazolinones. 5.Synthesis and anti- inflammatory activity of 4(1H)-quinazolinone derivatives, Journal of Medicinal Chemistry, 1985, 28(5), 568 to 576	40-41
X	WO 03/51877 A1 (Bayer Corp.), 26 June, 2003 (26.06.03), (Family: none)	50-51

 Further documents are listed in the continuation of Box C. 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 another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
01 December, 2004 (01.12.04)Date of mailing of the international search report  
28 December, 2004 (28.12.04)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/013501

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HEINTZ, Monique et al., Electrosynthesis of aryl carboxylic acids from chlorobenzene derivatives and carbon dioxide, Tetrahedron, 1988, 44(6), 1631 to 1636	50-51
X	JP 59-210046 A (G.D. Searle & Co.), 28 November, 1984 (28.11.84), Pages 1 to 2 & US 4469885 A & EP 126372 A1	50-51
X	US 4001420 A (Science Union et Cie.), 04 January, 1977 (04.01.77), & GB 1248070 A	50-51
X	JP 48-61448 A (Pfizer Inc.), 28 August, 1973 (28.08.73), Pages 1 to 2 & US 3725417 A & GB 1380095 A	50-51
X	US 2967187 A (Standard Oil Co.), 03 January, 1961 (03.01.61), (Family: none)	50-51
X	CHARDONNENS, Louis et al., Fluorenacenes and fluorenaphthenes. Syntheses in the indenofluorene series. VIII. 3-Methyl-, 1,4-dimethyl-, 1,3-dimethyl-, and 1,3,4-trimethyl-cis-fluorenacene, Helvetica Chimica Acta, 1958, 41, 2436 to 2440	50-51

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/013501

**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.: 59-63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 88-90  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
These claims pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box 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.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/013501

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 9/10, 11/00, 11/06, 13/08, 15/00, A61P17/06, 19/02, 19/04,  
25/28, 29/00, 31/04, 31/12, 31/18, 35/00, 37/00, 37/06, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 9/10, 11/00, 11/06, 13/08, 15/00, A61P17/06, 19/02, 19/04,  
25/28, 29/00, 31/04, 31/12, 31/18, 35/00, 37/00, 37/06, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int. Cl<sup>7</sup> C07C259/10, 229/58, 251/48, 311/04, 317/18, 323/12, C07D207/08, 207/26, 211/46, 213/30, 233/34, 233/64, C07D295/08, C07F7/18, A61K31/166, 45/00, A61P1/00, 1/16, 1/18, 3/10, 9/00, 9/04, 9/08, 9/10, 11/00, 11/06, 13/08, 15/00, A61P17/06, 19/02, 19/04, 25/28, 29/00, 31/04, 31/12, 31/18, 35/00, 37/00, 37/06, 43/00

B. 調査を行った分野  
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
 Int. Cl<sup>7</sup> C07C259/10, 229/58, 251/48, 311/04, 317/18, 323/12, C07D207/08, 207/26, 211/46, 213/30, 233/34, 233/64, C07D295/08, C07F7/18, A61K31/166, 45/00, A61P1/00, 1/16, 1/18, 3/10, 9/00, 9/04, 9/08, 9/10, 11/00, 11/06, 13/08, 15/00, A61P17/06, 19/02, 19/04, 25/28, 29/00, 31/04, 31/12, 31/18, 35/00, 37/00, 37/06, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
 REGISTRY (STN), CA (STN)

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2003-527379 A(ワーナー・ランバート・カンパニー)2003.09.16 第8-44頁 & WO 01/68619 A1 & EP 1339702 A1 & US 2003/225076 A1	1-58, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86-87, 91
X	OZAKI, Kenichi et al., Studies on 4(1H)-quinazolinones. 5. S synthesis and antiinflammatory activity of 4(1H)-quinazolinone derivatives, Journal of Medicinal Chemistry, 1985, 28(5), 568-576	40-41

C欄の続きにも文献が列挙されている。  パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー  
 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献  
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 01.12.2004	国際調査報告の発送日 28.12.2004
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 前田 憲彦 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	4H 8318
--	--	---------

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 03/51877 A1(Bayer Corporation)2003.06.26 (ファミリーなし)	50-51
X	HEINTZ, Monique et al., Electrosynthesis of aryl carboxylic acids from chlorobenzene derivatives and carbon dioxide, Tetrahedron, 1988, 44(6), 1631-1636	50-51
X	JP 59-210046 A(ジー・デイ・サール・アンド・コンパニー) 1984.11.28 第1-2頁 & US 4469885 A & EP 126372 A1	50-51
X	US 4001420 A(Science Union et Cie.)1977.01.04 & GB 1248070 A	50-51
X	JP 48-61448 A(ファイザー・インコーポレーテッド)1973.08.28 第1-2頁 & US 3725417 A & GB 1380095 A	50-51
X	US 2967187 A(Standard Oil Co.)1961.01.03 (ファミリーなし)	50-51
X	CHARDONNENS, Louis et al., Fluorenacenes and fluorenaphthene s. Syntheses in the indenofluorene series. VIII. 3 - Methyl-, 1,4-dimethyl-, 1,3-dimethyl-, and 1,3,4-trimethyl-cis-fluorenacene, Helvetica Chimica Acta, 1958, 41, 2436-2440	50-51

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

59-63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77.

1.  請求の範囲 79, 81, 83, 85, 88-90 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。