

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5798115号
(P5798115)

(45) 発行日 平成27年10月21日 (2015. 10. 21)

(24) 登録日 平成27年8月28日 (2015. 8. 28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/44 (2006. 01)

C O 7 D 209/44 C S P

C O 7 D 401/06 (2006. 01)

C O 7 D 401/06

C O 7 D 217/06 (2006. 01)

C O 7 D 217/06

C O 7 D 417/06 (2006. 01)

C O 7 D 417/06

C O 7 D 413/06 (2006. 01)

C O 7 D 413/06

請求項の数 40 (全 201 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-516072 (P2012-516072)
 (86) (22) 出願日 平成22年6月21日 (2010. 6. 21)
 (65) 公表番号 特表2012-530703 (P2012-530703A)
 (43) 公表日 平成24年12月6日 (2012. 12. 6)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/001801
 (87) 国際公開番号 W02010/151318
 (87) 国際公開日 平成22年12月29日 (2010. 12. 29)
 審査請求日 平成25年6月19日 (2013. 6. 19)
 (31) 優先権主張番号 61/219, 096
 (32) 優先日 平成21年6月22日 (2009. 6. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500287639
 ミレニアム ファーマシューティカルズ,
 インコーポレイテッド
 MILLENNIUM PHARMACE
 UTICALS, INC.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
 1 3 9, ケンブリッジ, ランズダウン
 ストリート 4 0
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

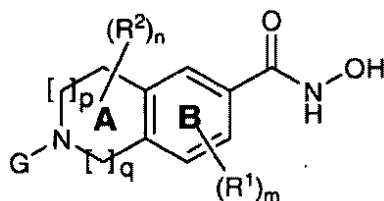
(54) 【発明の名称】 置換ヒドロキサム酸およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式 (I) の化合物：

【化 1 7 5】



(I)

10

またはその薬学的に受容可能な塩であって、

ここで：

p は 0 でありかつ q は 3 であるか、または p は 1 でありかつ q は 2 であるか、または p は 2 でありかつ q は 1 であり；

G は $-R^3$ 、 $-V_1-R^3$ 、 $-V_1-L_1-R^3$ 、 $-L_1-V_2-R^3$ 、 $-L_1-R^3$ 、
 または $-L_1-V_2-L_2-R^3$ であり；

20

L_1 および L_2 は各々独立して非置換もしくは置換 $C_{1 \sim 3}$ アルキレン鎖であり、ここで、1 個の炭素原子が $-C R^A = C R^A -$ で置き換えられてもよく；

V_1 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-O-$ 、または $-S(O)_2-$ であり；

V_2 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-$ 、 $-SO_2-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-SO_2-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{4a})-$ 、または $-N(R^{4a})-SO_2-N(R^{4a})-$ であり；

10

R^3 は非置換もしくは置換 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4～10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリールであり；

存在する R^A の各々は、独立して、水素、ハロ、または任意に置換された $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族基であり；

存在する R^{4a} の各々は、独立して、水素、または任意に置換された $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族基であり；

B 環は m 個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

20

存在する R^1 の各々は、独立して、ハロ、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $-O-C_{1 \sim 3}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NHC(O)C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1 \sim 3}$ アルキル、または $NHS(O)_2C_{1 \sim 3}$ アルキルであり；

A 環は n 個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、ハロ、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $-O-C_{1 \sim 3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1 \sim 3}$ アルキル、または $NHS(O)_2C_{1 \sim 3}$ アルキルであり；

m は 0～2 であり；

30

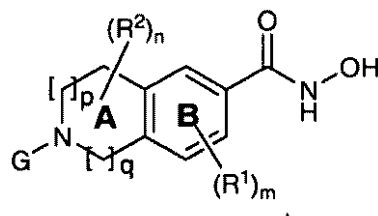
n は 0～4 である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】

化学式 (I) の化合物：

【化 176】



40

(I)

またはその薬学的に受容可能な塩であって、
ここで：

p は 0 でありかつ q は 3 であるか、または p は 1 でありかつ q は 2 であるか、または p は 2 でありかつ q は 1 であり；

G は $-R^3$ 、 $-V_1-R^3$ 、 $-V_1-L_1-R^3$ 、 $-L_1-V_1-R^3$ 、 $-L_2-V_2-R^3$ 、 $-V_1-L_1-V_2-R^3$ 、または $-L_1-R^3$ であり；

50

L_1 は非置換または置換 $C_1 \sim 3$ アルキレン鎖であり、ここで、1 個の炭素原子が $-C R^A = C R^A -$ で置き換えられてもよく；

L_2 は非置換または置換 $C_2 \sim 3$ アルキレン鎖であり、ここで、1 個の炭素原子が $-C R^A = C R^A -$ で置き換えられてもよく；

V_1 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-O-$ 、または $-S(O)_2-$ であり；

V_2 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-$ 、 $-SO_2-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-SO_2-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{4a})-$ 、または $-N(R^{4a})-SO_2-N(R^{4a})-$ であり；

10

R^3 は非置換もしくは置換 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または非置換もしくは置換 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4～10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリールであり；

存在する R^A の各々は、独立して、水素、フルオロ、または非置換もしくは置換 $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり；

存在する R^{4a} の各々は、独立して、水素、または非置換もしくは置換 $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり；

20

B 環は m 個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、または $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルであり；

A 環は n 個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、または $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルであり；

m は 0～2 であり；

n は 0～4 である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

30

【請求項 3】

請求項 2 に記載の化合物であって、ここで：

V_1 は $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、または $-S(O)_2-$ であり；

V_2 は $-NH-$ または $-O-$ であり；

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

m は 0～1 であり；

n は 0～2 である、

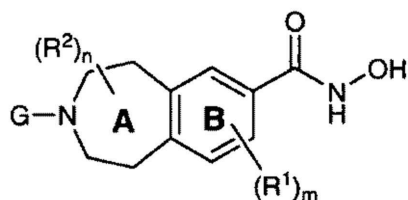
化合物。

40

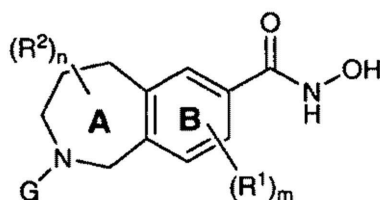
【請求項 4】

化学式 $(II-C) \sim (II-E)$ によって表される請求項 2 に記載の化合物

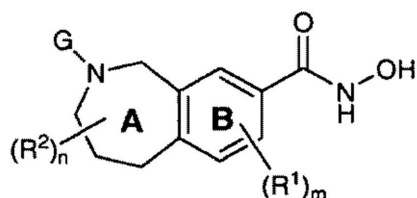
【化 1 7 7】



(II-C)



(II-D)



または

(II-E)

10

。

20

【請求項 5】

請求項 2 に記載の化合物であって、ここで：

R^3 は、置換されるとき、独立して存在する 1～4 個の $-R^5$ で置換され、ここで、 R^5 は $-R^{5a}$ 、 $-R^{5d}$ 、 $-L_3-R^{5d}$ 、または $-V_3-L_3-R^{5d}$ であり；

存在する R^{5a} の各々は、独立して、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ 脂肪族、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ 、もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ であるか、または R^{5dd} 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ 、もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ で置換された $C_{1\sim4}$ 脂肪族であり；

30

存在する R^{5b} の各々は、独立して、水素であるか、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、もしくは 3～10 員脂環式、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、もしくは 6～10 員アリール、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であるか；あるいは同じ窒素原子上に存在する 2 個の R^{5b} が、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0～1 個のさらなるヘテロ原子を有する任意に置換された 4～7 員ヘテロシクリル環を形成でき；

40

存在する R^{5c} の各々は、独立して、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、または 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5d} の各々は、6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立

50

して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5d} の各々は、6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5e} の各々は、独立して、水素または任意に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基であり；

存在する V_3 の各々は、独立して、 $-N(R^{5e})$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{5e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{5e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{5e})-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)-$ 、 $-N(R^{5e})SO_2-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5e})-$ 、 $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{5e})O-$ であり；

L_3 は任意に置換された $C_{1\sim3}$ アルキレン鎖であり、ここで、1個の炭素原子が $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよい、化合物。

【請求項6】

請求項5に記載の化合物であって、ここで：

G は $-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ 、 $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ 、 $-C(O)-NH-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ 、 $-S(O)_2-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ 、 $-[C(R^6)(R^{6'})]_y-V_{2a}-R^3$ 、または $-C(O)-C(R^6)(R^{6'})-V_{2a}-R^3$ であり、

R^6 は水素、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim6}$ 脂環式、もしくは6～10員アリールであり；

$R^{6'}$ は水素、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim6}$ 脂環式、もしくは6～10員アリールであるか；または

R^6 および $R^{6'}$ は、一緒になって、 $C_{3\sim6}$ 脂環式基を形成し；

V_{2a} は $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、または $-C(O)N(R^{4a})-$ であり；

$V_{2a'}$ は $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^{4a})-$ であり；

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

m は0～1であり；

n は0～2であり；

y は2～3であり；

z は0～3である、

化合物。

【請求項7】

請求項6に記載の化合物であって、ここで：

G は $-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ 、 $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ 、または $-S(O)_2-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ であり；

m は0であり；

n は0であり；

z は0～1であり；

R^3 は $-R^{3a}$ であり；

R^{3a} は非置換もしくは置換6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換5～10員ヘテロアリールであり；ここで、 R^{3a} は、置換される場合には、0～1個存在する $-R^{5a}$ および1個存在する $-R^{5d}$ で置換され；

R^{5a} はクロロ、フルオロ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-NHC(O)C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NHC(O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、または $-NHS(O)_2C_{1\sim 6}$ アルキルであり；

R^{5d} は非置換であるかまたは1～2個存在する $-R^7a$ で置換され；

存在する R^7a の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、ブromo、ヨード、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-NHC(O)C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NHC(O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、または $-NHS(O)_2C_{1\sim 6}$ アルキルである、化合物。

【請求項8】

請求項6に記載の化合物であって、ここで：

m は0であり；

n は0であり；

R^3 は $-R^{3d}$ であり；

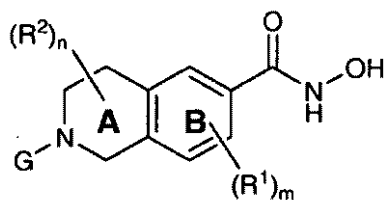
R^{3d} は非置換もしくは置換 $C_{1\sim 6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換3～10員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換4～10員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換5～10員ヘテロアリールであり；ここで、 R^{3d} は、置換される場合には、1～2個存在する $-R^{5a}$ で置換され；

存在する R^{5a} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-NHC(O)C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NHC(O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、または $-NHS(O)_2C_{1\sim 6}$ アルキルである、化合物。

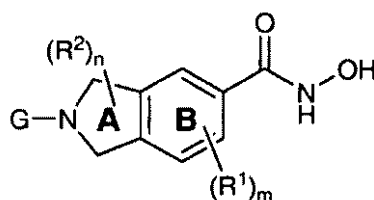
【請求項9】

化学式(II-A)または(II-B)の化合物：

【化178】



または



(II-A)

(II-B)

またはその薬学的に受容可能な塩であって、

ここで：

G は $-R^3$ 、 $-V_1-R^3$ 、 $-V_1-L_1-R^3$ 、 $-L_1-V_2-R^3$ 、 $-L_1-R^3$ 、または $-L_1-V_2-L_2-R^3$ であり；

L_1 および L_2 は、各々独立して、非置換もしくは置換 $C_{1\sim 3}$ アルキレン鎖であり、ここで、1個の炭素原子が $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよく、ここで、 L_1 ま

10

20

30

40

50

たは L_2 が置換される場合には、該 L_1 または L_2 は 0～2 個存在する R^{8a} で置換され

；

存在する R^{8a} の各々は、独立して、フルオロまたは $C_{1\sim 4}$ 脂肪族であり；

V_1 は $-S(O)_2-$ であり；

V_2 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-$ 、 $-SO_2-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-SO_2-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{4a})-$ 、または $-N(R^{4a})-SO_2-N(R^{4a})-$ であり；

10

R^3 は非置換もしくは置換 $C_{1\sim 6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4～10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリールであり；

存在する R^A の各々は、独立して、水素、ハロ、または任意に置換された $C_{1\sim 4}$ 脂肪族基であり；

存在する R^{4a} の各々は、独立して、水素、または任意に置換された $C_{1\sim 4}$ 脂肪族基であり；

B 環は m 個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

20

存在する R^1 の各々は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1\sim 3}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NHC(O)C_{1\sim 3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1\sim 3}$ アルキル、または $NHS(O)_2C_{1\sim 3}$ アルキルであり；

A 環は、 n 個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1\sim 3}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1\sim 3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1\sim 3}$ アルキル、または $NHS(O)_2C_{1\sim 3}$ アルキルであり；

m は 0～2 であり；

30

n は 0～4 であり、

R^3 は、置換される場合、独立して存在する 1～4 個の $-R^5$ で置換され、ここで、 R^5 は $-R^{5a}$ 、 $-R^{5d}$ 、 $-L_3-R^{5d}$ 、または $-V_3-L_3-R^{5d}$ であり；

存在する R^{5a} の各々は、独立して、ハロゲン、 $C_{1\sim 3}$ 脂肪族、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ 、もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ であるか、または R^{5dd} 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ 、もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ で置換された $C_{1\sim 4}$ 脂肪族であり；

40

存在する R^{5b} の各々は、独立して、水素であるか、または $C_{1\sim 6}$ 脂肪族、もしくは 3～10 員脂環式、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、もしくは 6～10 員アリール、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であるか；あるいは同じ窒素原子上に存

50

在する2個の R^{5b} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄から選択される0～1個のさらなるヘテロ原子を有する任意に置換された4～7員ヘテロシクリル環を形成でき；

存在する R^{5c} の各々は、独立して、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または3～10員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、または6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5d} の各々は、6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5dd} の各々は、6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5e} の各々は、独立して、水素または任意に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基であり；

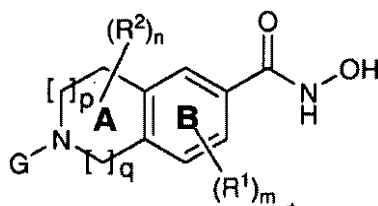
存在する V_3 の各々は、独立して、 $-N(R^{5e})$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{5e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{5e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{5e})-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)-$ 、 $-N(R^{5e})SO_2-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5e})-$ 、 $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{5e})O-$ であり；

L_3 は任意に置換された $C_{1\sim3}$ アルキレン鎖であり、ここで、1個の炭素原子が $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよい、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項10】

化学式(I)の化合物：

【化179】



(I)

またはその薬学的に受容可能な塩であって、

ここで：

p は0でありかつ q は1であるか、または p は1でありかつ q は1であり；

G は $-R^3$ 、 $-V_1-R^3$ 、 $-V_1-L_1-R^3$ 、 $-L_1-V_1-R^3$ 、 $-L_2-V_2-R^3$ 、 $-V_1-L_1-V_2-R^3$ 、または $-L_1-R^3$ であり；

L_1 および L_2 は、各々独立して、非置換もしくは置換 $C_{1\sim3}$ アルキレン鎖であり、ここで、1個の炭素原子が $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよく、ここで、 L_1 または L_2 が置換される場合には、該 L_1 または L_2 は0～2個存在する R^{8a} で置換され；

存在する R^{8a} の各々は、独立して、フルオロまたは $C_{1\sim4}$ 脂肪族であり；

V_1 は $-C(S)-$ または $-S(O)_2-$ であり；

V_2 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$

10

20

30

40

50

、 $-N(R^{4a})-C(O)-$ 、 $-SO_2-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-SO_2-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{4a})-$ 、または $-N(R^{4a})-SO_2-N(R^{4a})-$ であり；

R^3 は非置換もしくは置換 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4～10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリールであり；

10

存在する R^A の各々は、独立して、水素、フルオロ、または非置換もしくは置換 $C_{1\sim4}$ 脂肪族であり；

存在する R^{4a} の各々は、独立して、水素、または非置換もしくは置換 $C_{1\sim4}$ 脂肪族であり；

B 環は m 個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、または $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルであり；

A 環は n 個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、または $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルであり；

20

m は 0～2 であり；

n は 0～4 であり、

R^3 は、置換される場合、独立して存在する 1～4 個の $-R^5$ で置換され、ここで、 R^5 は $-R^{5a}$ 、 $-R^{5d}$ 、 $-L_3-R^{5d}$ 、または $-V_3-L_3-R^{5d}$ であり；

存在する R^{5a} の各々は、独立して、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ 脂肪族、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ 、もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ であるか、または R^{5dd} 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ 、もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ で置換された $C_{1\sim4}$ 脂肪族であり；

30

存在する R^{5b} の各々は、独立して、水素であるか、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、もしくは 3～10 員脂環式、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、もしくは 6～10 員アリール、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であるか；あるいは同じ窒素原子上に存在する 2 個の R^{5b} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄から選択される 0～1 個のさらなるヘテロ原子を有する任意に置換された 4～7 員ヘテロシクリル環を形成でき；

40

存在する R^{5c} の各々は、独立して、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、または 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5d} の各々は、6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立

50

して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5d} の各々は、6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5e} の各々は、独立して、水素または任意に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基であり；

存在する V_3 の各々は、独立して、 $-N(R^{5e})$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{5e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{5e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{5e})-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)-$ 、 $-N(R^{5e})SO_2-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5e})-$ 、 $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{5e})O-$ であり；

L_3 は任意に置換された $C_{1\sim3}$ アルキレン鎖であり、ここで、1個の炭素原子が $-C(R^A)=C(R^A)-$ で置き換えられてもよい、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項11】

請求項9に記載の化合物であって、ここで：

G は $-R^3$ 、 $-V_1-R^3$ 、または $-L_1-R^3$ であり；かつ

V_1 は $-S(O)_2-$ であり；

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

m は0～1であり；

n は0～2である、

化合物。

【請求項12】

請求項9に記載の化合物であって、ここで：

G は $-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ 、 $-[C(R^6)(R^{6'})]_y-V_{2a}-R^3$ 、 $-S(O)_2-[C(R^6)(R^{6'})]_y-V_{2a}-R^3$ 、 $-S(O)_2-C(R^6)(R^{6'})-V_{2a}-R^3$ 、または $-S(O)_2-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ であり；

R^6 は水素、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim6}$ 脂環式、もしくは6～10員アリールであり；

$R^{6'}$ は水素、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim6}$ 脂環式、もしくは6～10員アリールであるか；または

R^6 および $R^{6'}$ は、一緒になって、 $C_{3\sim6}$ 脂環式基を形成し；

V_{2a} は $-O-$ または $-NH-$ であり；

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

m は0～1であり；

n は0～2であり；

y は2～3であり；

z は0～3である、

化合物。

【請求項13】

請求項12に記載の化合物であって、ここで：

G は $-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ または $-S(O)_2-[C(R^6)(R^{6'})]$

)] $_z - R^3$ であり；

m は 0 であり；

n は 0 であり；

z は 0 ～ 1 であり；

R^3 は $-R^{3a}$ であり；

R^{3a} は非置換もしくは置換 6 ～ 10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり；ここで、 R^{3a} は、置換される場合、0 ～ 1 個存在する $-R^{5a}$ および 1 個存在する $-R^{5d}$ で置換され；

存在する R^{5a} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ フルオロアルキル、 $-O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1 \sim 6}$ フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-NHC(O)C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-NHC_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-N(C_{1 \sim 6}$ アルキル)₂、 $-C(O)NHC_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1 \sim 6}$ アルキル)₂、 $-NHC(O)NHC_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-NHC(O)N(C_{1 \sim 6}$ アルキル)₂、または $-NHS(O)_2C_{1 \sim 6}$ アルキルであり；

R^{5d} は非置換であるかまたは 1 ～ 2 個存在する $-R^{7a}$ で置換され；

存在する R^{7a} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、ブromo、ヨード、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ フルオロアルキル、 $-O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1 \sim 6}$ フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-NHC(O)C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-NHC_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-N(C_{1 \sim 6}$ アルキル)₂、 $-C(O)NHC_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1 \sim 6}$ アルキル)₂、 $-NHC(O)NHC_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-NHC(O)N(C_{1 \sim 6}$ アルキル)₂、または $-NHS(O)_2C_{1 \sim 6}$ アルキルである、化合物。

【請求項 14】

p が 1 でありかつ q が 1 である、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

請求項 12 に記載の化合物であって、ここで：

m は 0 であり；

n は 0 であり；

R^3 は $-R^{3d}$ であり；

R^{3d} は非置換もしくは置換 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換 3 ～ 10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4 ～ 10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6 ～ 10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり；ここで、 R^{3d} は、置換される場合、独立して存在する 0 ～ 2 個の $-R^{5a}$ で置換され；

存在する R^{5a} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ フルオロアルキル、 $-O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1 \sim 6}$ フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-NHC(O)C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-NHC_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-N(C_{1 \sim 6}$ アルキル)₂、 $-C(O)NHC_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1 \sim 6}$ アルキル)₂、 $-NHC(O)NHC_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-NHC(O)N(C_{1 \sim 6}$ アルキル)₂、または $-NHS(O)_2C_{1 \sim 6}$ アルキルである、化合物。

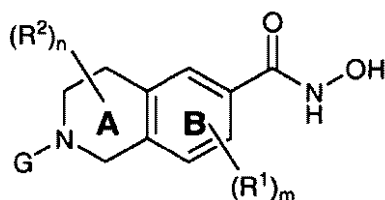
【請求項 16】

p が 1 でありかつ q が 1 である、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

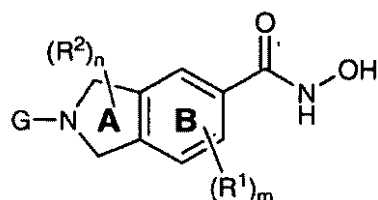
化学式 (II-A) または (II-B) の化合物：

【化 180】



(II-A)

または



(II-B)

またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで：

Gは $-C(R^6)(R^{6'})-R^3$ 、 $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_u-R^3$ 、または $-C(O)-NH-[C(R^6)(R^{6'})]_u-R^3$ であり；

R^6 は水素、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環式、もしくは6～10員アリールであり；

$R^{6'}$ は水素、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環式、もしくは6～10員アリールであるか；または

R^6 および $R^{6'}$ は、一緒になって、 $C_3 \sim 6$ 脂環式基を形成し；

ここで、存在する R^6 の少なくとも1個は $R^{6''}$ であり；

$R^{6''}$ は $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環式、または6～10員アリールであり；

R^3 は $-R^{3d}$ であり；

R^{3d} は非置換もしくは置換 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または非置換もしくは置換3～10員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換4～10員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換5～10員ヘテロアリールであり；ここで、 R^{3d} は、置換される場合、独立して存在する0～2個の $-R^{5a}$ で置換され；

存在する R^{5a} の各々は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ 脂肪族、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ であるか、または R^{5dd} 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ で置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり；

存在する R^{5b} の各々は、独立して、水素であるか、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、もしくは3～10員脂環式、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、もしくは6～10員アリール、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であるか；あるいは同じ窒素原子上に存在する2個の R^{5b} は、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素および硫黄から選択される0～1個のさらなるヘテロ原子を有する任意に置換された4～7員ヘテロシクリル環を形成し；

存在する R^{5c} の各々は、独立して、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または3～10員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、または6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される任

10

20

30

40

50

意に置換された基であり；

存在する R^{5d} の各々は、6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5e} の各々は、独立して、水素または任意に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基であり；

uは1～2であり；

B環はm個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NHC(O)C_{1\sim3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1\sim3}$ アルキル、または $NHS(O)_2C_{1\sim3}$ アルキルであり；

A環はn個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1\sim3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1\sim3}$ アルキル、または $NHS(O)_2C_{1\sim3}$ アルキルであり；

mは0～2であり；

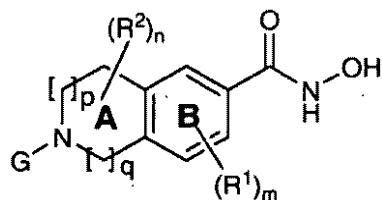
nは0～4である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項18】

化学式(I)の化合物：

【化181】



(I)

またはその薬学的に受容可能な塩であって、

ここで：

pは0でありかつqは1であるか、またはpは1でありかつqは1であり；

Gは $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g'}$ 、 $-C(O)-O-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g'}$ 、 $-C(O)-C(R^6)(R^{6'})-V_{2a}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{yy}-V_{2a}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-[C(R^6)(R^{6'})]_{yy}-V_{2a}-R^{3g}$ 、または $-C(O)-O-[C(R^6)(R^{6'})]_{yy}-V_{2a}-R^{3g}$ であり；

R^6 は水素、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim6}$ 脂環式、もしくは6～10員アリールであり；

$R^{6'}$ は水素、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim6}$ 脂環式、もしくは6～10員アリールであるか；または

R^6 および $R^{6'}$ は一緒になって $C_{3\sim6}$ 脂環式基を形成し；

ここで、存在する R^6 の少なくとも1個は $R^{6''}$ であり；

$R^{6''}$ は $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim6}$ 脂環式、または6～10員アリールであり；

V_{2a} は $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、または $-C(O)N(R^{4a})-$ であり；

10

20

30

40

50

V_{2a} は $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^{4a})-$ であり；

R^{3g} は非置換もしくは置換 $C_{1\sim 6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4～10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリールであり；

$R^{3g'}$ は非置換もしくは置換 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4～10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリールであり；

10

R^{4a} は独立して、水素、または非置換もしくは置換 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族であり；

B 環は m 個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $-O-C_{1\sim 4}$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、または $C_{1\sim 4}$ フルオロアルキルであり；

A 環は n 個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、または $C_{1\sim 4}$ フルオロアルキルであり；

z は 1～3 であり；

y は 2～3 であり；

20

m は 0～2 であり；

n は 0～4 である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 19】

請求項 18 に記載の化合物であって、ここで：

G は $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-NH-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g'}$ 、または $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{yy}-V_{2a}-R^{3g}$ であり；

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

30

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

m は 0～1 であり；

n は 0～2 である、

化合物。

【請求項 20】

請求項 18 に記載の化合物であって、ここで：

R^{3g} または $R^{3g'}$ は、置換されるとき、独立して存在する 1～4 個の $-R^5$ で置換され、ここで、 R^5 は $-R^{5a}$ 、 $-R^{5d}$ 、 $-L_3-R^{5d}$ 、または $-V_3-L_3-R^{5d}$ であり；

40

存在する R^{5a} の各々は、独立して、ハロゲン、 $C_{1\sim 3}$ 脂肪族、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ 、もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ であるか、または R^{5d} 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ 、

50

$R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ で置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり；

存在する R^{5b} の各々は、独立して、水素であるか、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、もしくは 3～10 員脂環式、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、もしくは 6～10 員アリール、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であるか；あるいは同じ窒素原子上に存在する 2 個の R^{5b} は、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0～1 個のさらなるヘテロ原子を有する任意に置換された 4～7 員ヘテロシクリル環を形成でき；

10

存在する R^{5c} の各々は、独立して、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、または 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5d} の各々は、6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5dd} の各々は、6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

20

存在する R^{5e} の各々は、独立して、水素または任意に置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基であり；

存在する V_3 の各々は、独立して、 $-N(R^{5e})$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{5e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{5e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{5e})-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)-$ 、 $-N(R^{5e})SO_2-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5e})-$ 、 $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{5e})-O-$ であり；

L_3 は、任意に置換された $C_1 \sim 3$ アルキレン鎖であり、ここで、1 個の炭素原子は $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよい、化合物。

30

【請求項 21】

請求項 20 に記載の化合物であって、ここで：

G は $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-NH-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{yy}-V_{2a}-R^{3g}$ 、または $-C(O)-C(R^6)(R^{6'})-V_{2a}-R^{3g}$ であり；

R^6 は水素もしくは $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり；

$R^{6'}$ は水素もしくは $C_1 \sim 4$ 脂肪族であるか；または

R^6 および $R^{6'}$ は、一緒になって、 $C_3 \sim 6$ 脂環式基を形成し；

40

$R^{6''}$ は $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり；

V_{2a} は $-O-$ または $-NH-$ であり；

$V_{2a'}$ は $-O-$ または $-NH-$ であり；

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

m は 0～1 であり；

n は 0～2 である、

化合物。

50

【請求項 2 2】

請求項 2 1 に記載の化合物であって、ここで：

G は $-C(O)-C(R^6)(R^{6'})-R^{3g}$ であり；

m は 0 であり；

n は 0 であり；

R^{3g} は、置換される場合、0～1 個存在する $-R^{5a}$ および 1 個存在する $-R^{5d}$ で置換され；

R^{5a} はクロロ、フルオロ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-NHC(O)C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 $-C(O)NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 $-NHC(O)NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NHC(O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、または $-NHS(O)_2C_{1\sim 6}$ アルキルであり；

R^{5d} は非置換もしくは 1～2 個存在する $-R^{7a}$ で置換され；

存在する R^{7a} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-NHC(O)C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 $-C(O)NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 $-NHC(O)NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NHC(O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、または $-NHS(O)_2C_{1\sim 6}$ アルキルである、化合物。

【請求項 2 3】

p が 1 でありかつ q が 1 である、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

請求項 2 1 に記載の化合物であって、ここで：

G は $-C(O)-C(R^6)(R^{6'})-R^{3g}$ であり；

m は 0 であり；

n は 0 であり；

R^{3g} は、置換される場合、0～2 個存在する $-R^{5a}$ で置換され；

存在する R^{5a} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-NHC(O)C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 $-C(O)NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 $-NHC(O)NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NHC(O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、または $-NHS(O)_2C_{1\sim 6}$ アルキルである、化合物。

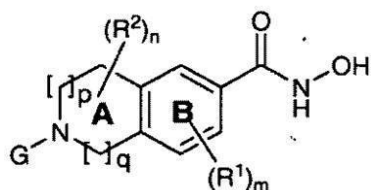
【請求項 2 5】

p が 1 でありかつ q が 1 である、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

化学式 (I) の化合物：

【化 1 8 2】



(I)

10

20

30

40

50

またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで：

pは0でありかつqは1であるか、またはpは1でありかつqは1であり；

Gは $-C(O)-(CH_2)_{zz}-R^{3e}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-(CH_2)_z-R^{3e}$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_{zz}-R^{3e}$ 、 $-C(O)-CH_2-V_{2a}$ 、 $-R^{3e}$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{yy}-V_{2a}-R^{3e}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-(CH_2)_{yy}-V_{2a}-R^{3e}$ 、または $-C(O)-O-(CH_2)_{yy}-V_{2a}-R^{3e}$ であり、

R^{3e} は非置換もしくは置換7～10員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換7～10員ヘテロシクリル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される3～5個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換5～10員ヘテロアリールであり；

10

V_{2a} は $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、または $-C(O)N(R^{4a})-$ であり；

V_{2a} は $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^{4a})-$ であり；

存在する R^{4a} の各々は、独立して、水素、または非置換もしくは置換 C_{1-4} 脂肪族であり；

B環はm個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} フルオロアルキルであり；

A環はn個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

20

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} フルオロアルキルであり；

zzは0～3であり；

yyは2～3であり；

mは0～2であり；

nは0～4である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項27】

請求項26に記載の化合物であって、ここで：

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

30

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

mは0～1であり；

nは0～2である、

化合物。

【請求項28】

請求項26に記載の化合物であって、ここで：

R^{3e} は、置換される場合、0～1個存在する $-R^{5a}$ および0～1個存在する $-R^{5d}$ で置換され；

40

存在する R^{5a} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-NHC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-NHC(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC(O)N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、または $-NHS(O)_2C_{1-6}$ アルキルであり；

存在する R^{5d} の各々は、6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；ここで、 R^{5d} は、置換される場合、1～2個存在する $-R^{7a}$ で置換され；

50

存在する R^{7a} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ フルオロアルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-NHC(O)C_{1\sim6}$ アルキル、 $-NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim6} \text{アルキル})_2$ 、 $-C(O)NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1\sim6} \text{アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-NHC(O)N(C_{1\sim6} \text{アルキル})_2$ 、または $-NHS(O)_2C_{1\sim6}$ アルキルである、化合物。

【請求項 29】

請求項 28 に記載の化合物であって、ここで：

G は $-C(O)-R^{3e}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-R^{3e}$ 、 $-C(O)-O-R^{3e}$ 、 $-C(O)-CH_2-R^{3e}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-CH_2-R^{3e}$ 、または $-C(O)-O-CH_2-R^{3e}$ であり；

R^{3e} は トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、2, 3-4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、プテリジニル、キヌクリジニル、ジアゼピニル、デカヒドロキノリニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビスシクロヘプタニル、ビスシクロオクタニル、キヌクリジニル、またはアダマンチルである、

化合物。

【請求項 30】

請求項 28 に記載の化合物であって、ここで：

R^1 は クロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

m は 0～1 であり；

n は 0～2 であり；

p は 1 であり；

q は 1 である、

化合物。

【請求項 31】

請求項 1～30 のいずれか 1 項に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物。

【請求項 32】

治療有効量の請求項 1～30 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を包含する、患者における増殖性障害を治療するための組成物。

【請求項 33】

前記増殖性障害が乳がん、肺がん、卵巣がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、または急性リンパ芽球性白血病である、請求項 32 に記載の組成物。

【請求項 34】

活性成分としての請求項 1～30 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリアを含む、治療が必要な患者における増殖性障害の治療のための薬学的組成物。

【請求項 35】

前記増殖性障害が乳がん、肺がん、卵巣がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、または急性リンパ芽球性白血病である、請求項 34 に記載の薬学的組成物。

【請求項 36】

増殖性障害の治療のための薬学的組成物の調製のための請求項 1～30 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の使用。

【請求項 37】

前記増殖性障害が乳がん、肺がん、卵巣がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、または急性リンパ芽球性白血病である、請求項 3 6 に記載の使用。

【請求項 3 8】

増殖性障害を治療するための医薬の製造における請求項 1 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の使用。

【請求項 3 9】

前記増殖性障害が乳がん、肺がん、卵巣がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、または急性リンパ芽球性白血病である、請求項 3 8 に記載の使用。

【請求項 4 0】

患者における HDAC 6 活性を阻害するための組成物であって、該患者における HDAC 6 活性を阻害するのに有効な量の請求項 1 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権主張

本出願は、2009年6月22日に出願された米国仮特許出願第 61 / 219, 096 号の利益を、米国特許法 § 119 (e) の下、主張する。この仮特許出願はその全体が参照として援用される。

【0002】

発明の分野

本発明は、HDAC 6 の選択的阻害のための化合物および方法に関する。本発明は、HDAC 6 阻害剤として有用な化合物に関する。本発明はまた、種々の疾患の治療における、本発明の化合物を含む薬学的組成物およびこれらの組成物を使用する方法も提供する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

ヒストンデアセチラーゼ 6 (HDAC 6) は、一般的にはヒストンまたはリジンデアセチラーゼ (HDAC または KDAC) と呼ばれるアミドヒドロラーゼのファミリーのメンバーである。なぜなら、これらは、タンパク質のリジン残基の ε アミノ基からのアセチル基の除去を触媒するからである。このファミリーは、酵母酵素 Rpd3 (クラス I)、Hda1 (クラス II)、および Sir2 (クラス III) への配列相同性に基いて、3 つの主要なクラスに分けることができる 18 種の酵素を含む。第 4 のクラスは、独特な哺乳動物酵素—HDAC 11 (非特許文献 1 ならびに非特許文献 2 において概説されている) の発見にともなって定義された。生化学的には、クラス I (HDAC 1, 2, 3, 8) およびクラス II (HDAC 4, 5, 6, 7, 9, 10) およびクラス IV (HDAC 11) は Zn^{2+} 依存性酵素であるのに対して、クラス III (SIRT1 ~ 7) は活性についてニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD^+) に依存している。他の HDAC とは異なり、HDAC 6 は主に細胞質ゾルに存在し、これは、2 個の機能的触媒ドメイン、ならびにユビキチン化されたミスフォールドしたタンパク質 (非特許文献 3)、ユビキチン (非特許文献 4)、およびユビキチン様 FAT10 修飾因子 (非特許文献 5) を結合するカルボキシ末端 Zn^{2+} フィンガーユビキチン結合ドメインを有する。HDAC 6 の既知の基質には、細胞骨格タンパク質 α-チューブリンおよびコータクチン；接着結合の部分形成し、アクチン細胞骨格をアンカーする β-カテニン；シャペロン Hsp90；ならびに酸化還元調節タンパク質ペルオキシレドキシン (Prx) I および Prx II (非特許文献 6；非特許文献 7；非特許文献 8；非特許文献 9 によって概説されている) が挙げられる。従って、HDAC 6 は、微小管依存性トラフィックおよびシグナル伝達、膜再構築および走化性運動性、細胞接着の制御への関与、ユビキチンレベル感知、シャペロンレベルおよび活性の調節、ならびに酸化ストレスに対する応答を含む、広範な細胞機能を媒介している。これらの機能のすべては、腫瘍形成、腫瘍の成長および生存、ならび

10

20

30

40

50

に転移において重要であり得る（非特許文献10；非特許文献11；非特許文献12；非特許文献13）。最近の研究は、ユビキチンプロテアソーム系の活性の欠損および凝集を形成する傾向があるタンパク質の発現を補償し、プロテアソーム阻害剤を用いる処理後に活性化できる、タンパク質分解のための代替経路である自食作用において、HDAC6が重要であることを示してきた（非特許文献3；非特許文献14；非特許文献15，非特許文献16）。分子メカニズムの詳細は完全に理解されているわけではないが、HDAC6は、ユビキチン化されたかまたはユビキチン様の結合体化したミスフォールドしたタンパク質を結合し、これらは、さもなくば、タンパク質毒性ストレスを誘導し、次いで、ダイネインモータータンパク質とのその既知の結合を介して微小管ネットワークを使用して、微小管組織化中心にユビキチン化カーゴを運ぶためのアダプタータンパク質として働く。次いで、得られた核周囲凝集物（アグリソームとして知られる）は、HDAC6依存性プロセスおよびコータクチン依存性プロセスにおいてリソソームとの融合によって分解され、これは、アグリソームに近接するアクチン細胞骨格の再構築を誘導する（非特許文献17）。加えて、HDAC6は、細胞接着（非特許文献18）および移動（非特許文献19；非特許文献20において概説されている）、上皮から間葉への遷移（非特許文献21）、アノキスへの抵抗性（非特許文献13）、 β -カテニン脱アセチル化を介する上皮成長因子媒介性Wntシグナル伝達（非特許文献8）、および細胞内トラフィックによる上皮成長因子受容体安定化（非特許文献22；非特許文献23）；発がんおよび転移を促進するすべての事象（非特許文献13）を含む微小管ネットワークとのその結合に依存する様々な生物学的プロセスを調節する。HDAC6活性は、繊毛形成においてオーロラAキナーゼによって（非特許文献24）、およびファルネシルトランスフェラーゼによって間接的にアップレギュレートされることが知られており、このファルネシルトランスフェラーゼを用いて、HDAC6が微小管と複合体を形成する（非特許文献25）。また、HDAC6は、タウタンパク質によってネガティブに調節されている（非特許文献26）。

【0004】

選択的HDAC6阻害が潜在的な利点を有し得る疾患としては、がん（非特許文献10および非特許文献11において概説されている）、具体的には、多発性骨髄腫（非特許文献27）；肺がん（非特許文献28）；卵巣がん（非特許文献29）；乳がん（非特許文献13）；前立腺がん（非特許文献30）；膵臓がん（非特許文献31）；腎臓がん（非特許文献32）；ならびに急性骨髄性白血病（AML）（非特許文献33）および急性リンパ芽球性白血病（ALL）などの白血病（非特許文献34）が挙げられる。

【0005】

HDAC6の阻害はまた、圧力負荷、慢性虚血、および梗塞再灌流傷害を含む心臓血管疾患、すなわち、心臓血管ストレス（非特許文献35）；尿路病原性大腸菌によって引き起こされるものを含む細菌感染（非特許文献36）；ハンティングトン病などの、細胞内タンパク質凝集物の蓄積によって引き起こされる神経学的疾患（非特許文献37において概説されている；非特許文献38；非特許文献39もまた参照のこと）または組織損傷、酸化ストレス誘導性神経細胞または軸索（axonal）変性によって引き起こされる中枢神経系外傷（非特許文献40）；ならびに炎症誘発性サイトカインIL-1 β の減少（非特許文献41）、関節リウマチ、乾癬、多発性硬化症、狼瘡、および臓器移植拒絶などの慢性疾患において利点を生じる制御性T細胞の免疫抑制機能を誘導するFOXO3転写因子の発現の増加（非特許文献42において概説されている）を含む炎症における役割を有し得る。

【0006】

HDAC6の複雑な機能を考慮すると、選択的阻害剤は、単独で、または以下のような化学療法剤と組み合わせて使用されたときに潜在的な有用性を有し得る：微小管脱安定化剤（非特許文献25）；Hsp90阻害剤（非特許文献43）；Her-2またはVEGFRなどの受容体型チロシンキナーゼを含むHsp90クライアントタンパク質の阻害剤（非特許文献44；非特許文献45）、ならびにBcr-Abl、Akt、変異型FLT-3、c-Raf、およびMEKなどのシグナル伝達キナーゼ（非特許文献44；非特許

文献28)；細胞周期キナーゼオーロラAおよびオーロラBの阻害剤（非特許文献24；非特許文献46；非特許文献32）；EGFR阻害剤（非特許文献22；非特許文献47）ならびにプロテアソーム阻害剤（非特許文献27）、またはユビキチンおよびユビキチン様活性化（E1）、結合体化（E2）、リガーゼ酵素（E3、E4）、およびデユビキチナーゼ酵素（DUB）などのユビキチンプロテアソーム系の他の阻害剤、ならびに自食作用およびタンパク質恒常性経路の修飾因子。加えて、HDAC6阻害剤は、放射線治療と組み合わせることができる（非特許文献48）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

10

【非特許文献1】Yangら、Nature Rev. Mol. Cell Biol.、2008年、第9巻、p. 206-218

【非特許文献2】SaundersおよびVerdin、Oncogene、2007年、第26巻、第37号、p. 5489-5504

【非特許文献3】Kawaguchiら、Cell、2003年、第115巻、第6号、p. 727-738

【非特許文献4】Boyaulltら、EMBO J.、2006年、第25巻、第14号、p. 3357-3366

【非特許文献5】Kalveramら、J. Cell Sci.、2008年、第121巻、第24号、p. 4079-4088

20

【非特許文献6】Boyaulltら、Oncogene、2007、第26巻、第37号、p. 5468-5476

【非特許文献7】Matthiasら、Cell Cycle、2008年、第7巻、第1号、p. 7-10

【非特許文献8】Liら、J. Biol. Chem.、2008年、第283巻、第19号、p. 12686-12690

【非特許文献9】Parmigianiら、Proc. Natl Acad. Sci. U S A、2009年、第105巻、第28号、p. 9633-9638

【非特許文献10】Simms-Waldrupら、Mol. Genet. Metab. 30
lism、2008年、第94巻、第3号、p. 283-286

【非特許文献11】Rodriguez-Gonzalezら、Cancer Res.、2008年、第68巻、第8号、p. 2557-2560

【非特許文献12】Kapoor、Int. J. Cancer、2009年、第124巻、p. 509

【非特許文献13】Leeら、Cancer Res.、2008年、第68巻、第18号、p. 7561-7569

【非特許文献14】Iwataら、J. Biol. Chem.、2005年、第280巻、第48号、p. 40282-40292

【非特許文献15】Dingら、Am. J. Pathol.、2007年、第171巻、p. 513-524

40

【非特許文献16】Pandeyら、Nature、2007年、第447巻、第7146号、p. 860-864

【非特許文献17】Leeら、EMBO J.、2010年、第29巻、p. 969-980

【非特許文献18】Tranら、J. Cell Sci.、2007年、第120巻、第8号、p. 1469-1479

【非特許文献19】Zhangら、Mol. Cell、2007年、第27巻、第2号、p. 197-213

【非特許文献20】Valenzuela-Fernandezら、Trends Cell Biol.、2008年、第18巻、第6号、p. 291-297

50

- 【非特許文献21】Shanら、J. Biol. Chem.、2008年、第283巻、第30号、p. 21065-21073
- 【非特許文献22】Lissanu Deribeら、Sci. Signal.、2009年、第2巻、第102号、p. ra84
- 【非特許文献23】Gaoら、J. Biol. Chem.、2010年、第285巻、p. 11219-11226
- 【非特許文献24】Pugachevaら、Cell、2007年、第129巻、第7号、p. 1351-1363
- 【非特許文献25】Zhouら、J. Biol. Chem.、2009年、第284巻、第15号、p. 9648-9655 10
- 【非特許文献26】Perezら、J. Neurochem.、2009年、第109巻、第6号、p. 1756-1766
- 【非特許文献27】Hideshimaら、Proc. Natl. Acad. Sci. U S A、2005年、第102巻、第24号、p. 8567-8572
- 【非特許文献28】Kamemuraら、Biochem. Biophys. Res. Commun.、2008年、第374巻、第1号、p. 84-89
- 【非特許文献29】Bazzaroら、Clin. Cancer Res.、2008年、第14巻、第22号、p. 7340-7347
- 【非特許文献30】Melladoら、Clin. Trans. Oncol.、2009年、第11巻、第1号、p. 5-10 20
- 【非特許文献31】Nawrockiら、Cancer Res.、2006年、第66巻、第7号、p. 3773-3781
- 【非特許文献32】Chaoら、Clin. Cancer Res.、2009年、第15巻、第3号、p. 840-850
- 【非特許文献33】Fiskusら、Blood、2008年、第112巻、第7号、p. 2896-2905
- 【非特許文献34】Rodriguez-Gonzalezら、Blood、2008年、第112巻、第11号、要約、p. 1923
- 【非特許文献35】Tannousら、Circulation、2008年、第117巻、第24号、p. 3070-3078 30
- 【非特許文献36】DhakalおよびMulve、J. Biol. Chem.、2008年、第284巻、第1号、p. 446-454
- 【非特許文献37】Kazantsevら、Nat. Rev. Drug Disc.、2008年、第7巻、第10号、p. 854-868
- 【非特許文献38】Dompierreら、J. Neurosci.、2007年、第27巻、第13号、p. 3571-3583
- 【非特許文献39】Kozikowskiら、J. Med. Chem.、2007年、第50巻、p. 3054-3061
- 【非特許文献40】Rivieccioら、Proc. Natl. Acad. Sci. U S A、2009年、第106巻、第46号、p. 19599-195604 40
- 【非特許文献41】Cartaら、Blood、2006年、第108巻、第5号、p. 1618-1626
- 【非特許文献42】Wangら、Nat. Rev. Drug Disc.、2009年、第8巻、第12号、p. 969-981
- 【非特許文献43】Raoら、Blood、2008年、第112巻、第5号、p. 1886-1893
- 【非特許文献44】Bhallaraら、J. Clin. Oncol.、2006年、第24巻、第18S号、要約、p. 1923
- 【非特許文献45】Parkら、Biochem. Biophys. Res. Commun.、2008年、第368巻、第2号、p. 318-322 50

【非特許文献46】Parkら、J. Mol. Med.、2008年、第86巻、第1号、p. 117-128

【非特許文献47】Gaoら、J. Biol. Chem. E-pub、2010年2月4日

【非特許文献48】Kimら、Radiother. Oncol.、2009年、第92巻、第1号、p. 125-132

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

明確に、とりわけ、増殖性疾患または障害の治療のために良好な治療特性を有する新規のHDAC6阻害剤を提供することは有益である。

10

【課題を解決するための手段】

【0009】

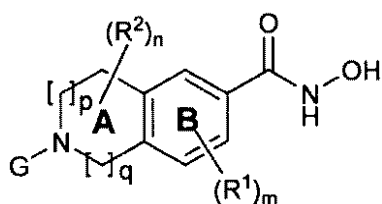
発明の詳細な説明

1. 本発明の化合物の一般的な説明

本発明は、HDAC6の阻害剤であり、増殖性疾患または障害の治療に有用である化合物を提供する。本発明の1つの態様において、本発明の化合物は化学式(I)：

【0010】

【化1】



20

(I)

によって表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで：

pは0～2であり；

qは1～4であり；

但し、

i) pとqの合計が1～4であり；

ii) pは0であるとき、qは2でない；

という条件であり

Gは $-R^3$ 、 $-V_1-R^3$ 、 $-V_1-L_1-R^3$ 、 $-L_1-V_2-R^3$ 、 $-L_1-R^3$ 、または $-L_1-V_2-L_2-R^3$ であり；

L_1 および L_2 は、各々独立して、非置換もしくは置換 C_{1-3} アルキレン鎖であり、ここで、1個の炭素原子は $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよく；

V_1 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-O-$ 、または $-S(O)_2-$ であり；

40

V_2 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-$ 、 $-SO_2-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-SO_2-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-O-$ 、 $O-C(O)-N(R^{4a})-$ 、または $-N(R^{4a})-SO_2-N(R^{4a})-$ であり；

R^3 は非置換もしくは置換 C_{1-6} 脂肪族、または非置換もしくは置換3～10員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換4～10員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換6～10員ア

50

リール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリールであり；

存在する R^A の各々は、独立して、水素、ハロ、または任意に置換された $C_{1\sim4}$ 脂肪族基であり；

存在する R^{4a} の各々は、独立して、水素、または任意に置換された $C_{1\sim4}$ 脂肪族基であり；

B 環は m 個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NHC(O)C_{1\sim3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1\sim3}$ アルキル、または $NHS(O)_2C_{1\sim3}$ アルキルであり；

10

A 環は n 個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1\sim3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1\sim3}$ アルキル、または $NHS(O)_2C_{1\sim3}$ アルキルであり；

m は 0～2 であり；

n は 0～4 である。

【0011】

1 つの実施形態において、 p は 0 でありかつ q は 3 もしくは 4 であるか、または p は 1 でありかつ q は 2 もしくは 3 であるか、または p は 2 でありかつ q は 1 もしくは 2 である。

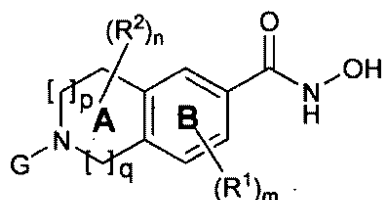
20

【0012】

本発明の別の態様において、本発明の化合物は化学式 (I)：

【0013】

【化 2】



30

(I)

によって表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで：

p は 0 でありかつ q は 3 もしくは 4 であるか、または p は 1 でありかつ q は 2 もしくは 3 であるか、または p は 2 でありかつ q は 1 もしくは 2 であり；

G は $-R^3$ 、 $-V_1-R^3$ 、 $-V_1-L_1-R^3$ 、 $-L_1-V_1-R^3$ 、 $-L_2-V_2-R^3$ 、 $-V_1-L_1-V_2-R^3$ 、または $-L_1-R^3$ であり；

L_1 は非置換または置換 $C_{1\sim3}$ アルキレン鎖であり、ここで、1 個の炭素原子が $-CR^A$ で置き換えられてもよく；

40

L_2 は非置換または置換 $C_{2\sim3}$ アルキレン鎖であり、ここで、1 個の炭素原子が $-CR^A$ で置き換えられてもよく；

V_1 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-O-$ 、または $-S(O)_2-$ であり；

V_2 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-$ 、 $-SO_2-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-SO_2-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{4a})-$ 、または $-N(R^{4a})-SO_2-N(R^{4a})-$ であり

50

;

R^3 は非置換もしくは置換 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4～10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリールであり;

存在する R^A の各々は、独立して、水素、フルオロ、または非置換もしくは置換 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族であり;

存在する R^{4a} の各々は、独立して、水素、または非置換もしくは置換 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族であり;

10

B 環は m 個存在する R^1 で任意にさらに置換され;

存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $-O-C_{1 \sim 4}$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、または $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキルであり;

A 環は n 個存在する R^2 で任意にさらに置換され;

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、または $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキルであり;

m は 0～2 であり;

n は 0～4 である。

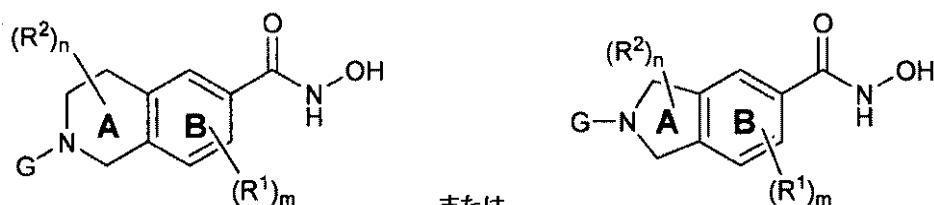
【0014】

本発明の別の態様において、本発明の化合物は、化学式 (II-A) または (II-B) である:

20

【0015】

【化 3】



(II-A)

(II-B)

30

によって表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、

ここで:

G は $-R^3$ 、 $-V_1-R^3$ 、 $-V_1-L_1-R^3$ 、 $-L_1-V_2-R^3$ 、 $-L_1-R^3$ 、または $-L_1-V_2-L_2-R^3$ であり;

L_1 および L_2 は、各々独立して、非置換もしくは置換 $C_{1 \sim 3}$ アルキレン鎖であり、ここで、1 個の炭素原子が $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよく;

V_1 は $-S(O)_2-$ であり;

V_2 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-$ 、 $-SO_2-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-SO_2-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{4a})-$ 、または $-N(R^{4a})-SO_2-N(R^{4a})-$ であり;

40

R^3 は非置換もしくは置換 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4～10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリールであり;

50

存在する R^A の各々は、独立して、水素、ハロ、または任意に置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基であり；

存在する R^{4a} の各々は、独立して、水素、または任意に置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基であり；

B環は m 個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim 3$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NHC(O)C_1 \sim 3$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_1 \sim 3$ アルキル、または $NHS(O)_2C_1 \sim 3$ アルキルであり；

A環は、 n 個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim 3$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_1 \sim 3$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_1 \sim 3$ アルキル、または $NHS(O)_2C_1 \sim 3$ アルキルであり；

m は $0 \sim 2$ であり；

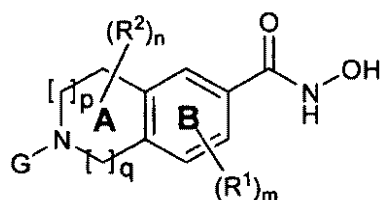
n は $0 \sim 4$ である。

【0016】

本発明の別の態様において、本発明の化合物は、化学式 (I)：

【0017】

【化4】



(I)

によって表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、

ここで：

p は 0 でありかつ q は 1 であるか、または p は 1 でありかつ q は 1 であり；

G は $-R^3$ 、 $-V_1-R^3$ 、 $-V_1-L_1-R^3$ 、 $-L_1-V_1-R^3$ 、 $-L_2-V_2-R^3$ 、 $-V_1-L_1-V_2-R^3$ 、または $-L_1-R^3$ であり；

L_1 は任意に置換された $C_1 \sim 3$ アルキレン鎖であり、ここで、1 個の炭素原子が $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよく；

L_2 は任意に置換された $C_2 \sim 3$ アルキレン鎖であり、ここで、1 個の炭素原子が $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよく；

V_1 は $-C(S)-$ または $-S(O)_2-$ であり；

V_2 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-$ 、 $-SO_2-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-SO_2-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{4a})-$ 、または $-N(R^{4a})-SO_2-N(R^{4a})-$ であり；

R^3 は非置換もしくは置換 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または非置換もしくは置換 $3 \sim 10$ 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 $6 \sim 10$ 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される $1 \sim 5$ 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールであり；

存在する R^A の各々は、独立して、水素、フルオロ、または非置換もしくは置換 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族であり；

存在する R^{4a} の各々は、独立して、水素、または非置換もしくは置換 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族であり；

B環は m 個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $-O-C_{1 \sim 4}$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、または $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキルであり；

A環は n 個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、または $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキルであり；

m は 0～2 であり；

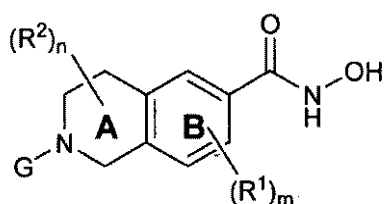
n は 0～4 である。

【0018】

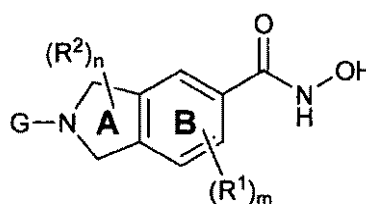
本発明の別の態様において、本発明の化合物は、化学式 (II-A) または (II-B))：

【0019】

【化5】



または



(II-A)

(II-B)

によって表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで：

G は $-C(R^6)(R^{6'})-R^3$ 、 $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_u-R^3$ 、または $-C(O)-NH-[C(R^6)(R^{6'})]_u-R^3$ であり；

R^6 は水素、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $C_{3 \sim 6}$ 脂環式、もしくは 6～10 員アリールであり；

$R^{6'}$ は水素、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $C_{3 \sim 6}$ 脂環式、もしくは 6～10 員アリールであるか；または

R^6 および $R^{6'}$ は、一緒になって、 $C_{3 \sim 6}$ 脂環式基を形成し；

ここで、存在する R^6 の少なくとも 1 個は $R^{6''}$ であり；

$R^{6''}$ は $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $C_{3 \sim 6}$ 脂環式、または 6～10 員アリールであり；

R^3 は $-R^{3d}$ であり；

R^{3d} は非置換もしくは置換 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4～10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリールであり；ここで、 R^{3d} は、置換される場合、独立して存在する 0～2 個の $-R^{5a}$ で置換され；

存在する R^{5a} の各々は、独立して、ハロゲン、 $C_{1 \sim 3}$ 脂肪族、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ であるか、または R^{5dd} 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)$

10

20

30

40

50

) R^{5b} 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ で置換された $C_{1\sim 4}$ 脂肪族であり；

存在する R^{5b} の各々は、独立して、水素であるか、または $C_{1\sim 6}$ 脂肪族、もしくは 3～10員脂環式、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 4～10員ヘテロシクリル、もしくは 6～10員アリール、もしくは窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であるか；あるいは同じ窒素原子上に存在する 2 個の R^{5b} は、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0～1 個のさらなるヘテロ原子を有する任意に置換された 4～7員ヘテロシクリル環を形成し；

10

存在する R^{5c} の各々は、独立して、 $C_{1\sim 6}$ 脂肪族、または 3～10員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 4～10員ヘテロシクリル、または 6～10員アリール、または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5d} の各々は、6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5e} の各々は、独立して、水素または任意に置換された $C_{1\sim 6}$ 脂肪族基であり；

20

u は 1～2 であり；

B 環は m 個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1\sim 3}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NHC(O)C_{1\sim 3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1\sim 3}$ アルキル、または $NHS(O)_2C_{1\sim 3}$ アルキルであり；

A 環は n 個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1\sim 3}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1\sim 3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1\sim 3}$ アルキル、または $NHS(O)_2C_{1\sim 3}$ アルキルであり；

30

m は 0～2 であり；

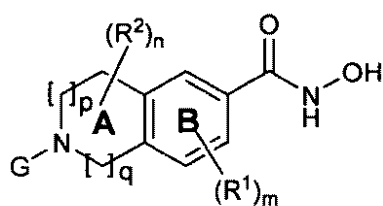
n は 0～4 である。

【0020】

本発明の別の態様において、本発明の化合物は、化学式 (I)：

【0021】

【化6】



40

(I)

によって表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、

ここで：

p は 0 でありかつ q は 1 であるか、または p は 1 でありかつ q は 1 であり；

50

Gは $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-O-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-C(R^6)(R^{6'})-V_{2a}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{yy}-V_{2a}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-[C(R^6)(R^{6'})]_{yy}-V_{2a}-R^{3g}$ 、または $-C(O)-O-[C(R^6)(R^{6'})]_{yy}-V_{2a}-R^{3g}$ であり；

R^6 は水素、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環式、もしくは6～10員アリールであり；

$R^{6'}$ は水素、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環式、もしくは6～10員アリールであるか；または

R^6 および $R^{6'}$ は一緒になって $C_3 \sim 6$ 脂環式基を形成し；

ここで、存在する R^6 の少なくとも1個は $R^{6''}$ であり；

$R^{6''}$ は $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環式、または6～10員アリールであり；

V_{2a} は $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、または $-C(O)N(R^{4a})-$ であり；

$V_{2a'}$ は $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^{4a})-$ であり；

R^{3g} は非置換もしくは置換 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または非置換もしくは置換3～10員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換4～10員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換5～10員ヘテロアリールであり；

$R^{3g'}$ は非置換もしくは置換3～10員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換4～10員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換5～10員ヘテロアリールであり；

R^{4a} は独立して、水素、または非置換もしくは置換 $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり；

B環はm個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、または $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルであり；

A環はn個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、または $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルであり；

zzは1～3であり；

yyは2～3であり；

mは0～2であり；

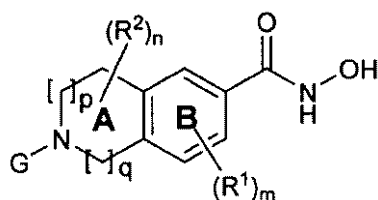
nは0～4である。

【0022】

本発明の別の態様において、本発明の化合物は、化学式(I)：

【0023】

【化7】



(I)

によって表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、

ここで：

pは0でありかつqは1であるか、またはpは1でありかつqは1であり；

Gは $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{zz}-\text{R}^{3e}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{4a})-(\text{CH}_2)_z-\text{R}^{3e}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_{zz}-\text{R}^{3e}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{V}_{2a}-\text{R}^{3e}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{yy}-\text{V}_{2a}-\text{R}^{3e}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{4a})-(\text{CH}_2)_{yy}-\text{V}_{2a}-\text{R}^{3e}$ 、または $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_{yy}-\text{V}_{2a}-\text{R}^{3e}$ であり、

R^{3e} は非置換もしくは置換7～10員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換7～10員ヘテロシクリル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される3～5個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換5～10員ヘテロアリールであり；

10

V_{2a} は $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4a})-$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})-$ であり；

V_{2a} は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{4a})-$ であり；

存在する R^{4a} の各々は、独立して、水素、または非置換もしくは置換 $\text{C}_{1\sim4}$ 脂肪族であり；

B環はm個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $-\text{O}-\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、または $\text{C}_{1\sim4}$ フルオロアルキルであり；

A環はn個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

20

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、 $\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、または $\text{C}_{1\sim4}$ フルオロアルキルであり；

zzは0～3であり；

yyは2～3であり；

mは0～2であり；

nは0～4である。

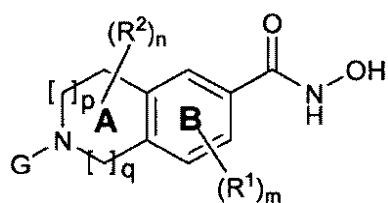
【0024】

本発明の別の態様において、本発明の化合物は、化学式(I)：

【0025】

【化8】

30



(I)

によって表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、

40

ここで：

pは0でありかつqは1であるか、またはpは1でありかつqは1であり；

Gは $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{zz}-\text{R}^{3f}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{4a})-(\text{CH}_2)_z-\text{R}^{3f}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_{zz}-\text{R}^{3f}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{V}_{2a}-\text{R}^{3f}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{yy}-\text{V}_{2a}-\text{R}^{3f}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{4a})-(\text{CH}_2)_{yy}-\text{V}_{2a}-\text{R}^{3f}$ 、または $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_{yy}-\text{V}_{2a}-\text{R}^{3f}$ であり；

R^{3f} は置換 $\text{C}_{1\sim6}$ 脂肪族、または置換3～6員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換4～6員ヘテロシクリル、または置換6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1

50

～2個のヘテロ原子を有する置換5～10員ヘテロアリールであり；ここで、 R^{3f} は独立して存在する1～2個の R^{5aa} で置換され；

存在する R^{5aa} の各々は、独立して、シアノ、ヒドロキシ、1～2個存在する R^7 または R^8 で置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族、 $C_{1\sim6}$ フルオロアルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ フルオロアルキル、 $-NHC(O)C_{1\sim6}$ アルキル、 $-NHC(O)C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $-C(O)NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1\sim6}$ アルキル、 $-NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim6}アルキル)_2$ 、または1～2個存在する $-R^{7a}$ で置換されたフェニルであり；

存在する R^7 の各々は、独立して、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換4～10員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換5～10員ヘテロアリールであり；

存在する R^8 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $-OH$ 、 $-O(C_{1\sim6}アルキル)$ 、 $-CN$ 、 $-N(C_{1\sim6}アルキル)_2$ 、 $-NH(C_{1\sim6}アルキル)$ 、 $-C(O)(C_{1\sim6}アルキル)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1\sim6}アルキル)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、または $-C(O)NH(C_{1\sim6}アルキル)$ であり；

存在する R^{7a} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、ブromo、ヨード、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ フルオロアルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-NHC(O)C_{1\sim6}$ アルキル、 $-NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim6}アルキル)_2$ 、 $-C(O)NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1\sim6}アルキル)_2$ 、 $-NHC(O)NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-NHC(O)N(C_{1\sim6}アルキル)_2$ 、または $-NHS(O)_2C_{1\sim6}$ アルキルであり；

V_{2a} は $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、または $-C(O)N(R^{4a})-$ であり；

$V_{2a'}$ は $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^{4a})-$ であり；

存在する R^{4a} の各々は、独立して、水素、または非置換もしくは置換 $C_{1\sim4}$ 脂肪族であり；

B環はm個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、または $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルであり；

A環はn個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、または $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルであり；

zzは0～3であり；

yyは2～3であり；

mは0～2であり；

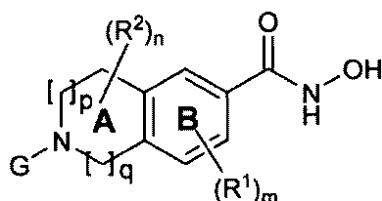
nは0～4である。

【0026】

本発明の別の態様において、本発明の化合物は、化学式(I)：

【0027】

【化9】



(I)

10

20

30

40

50

によって表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、

ここで：

pは0でありかつqは1であるか、またはpは1でありかつqは1であり；

Gは $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{zz}-\text{R}^{3h}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{4a})-(\text{CH}_2)_z-\text{R}^{3h}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_{zz}-\text{R}^{3h}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{V}_{2a}$ 、 $-\text{R}^{3h}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{yy}-\text{V}_{2a}-\text{R}^{3h}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{4a})-(\text{CH}_2)_{yy}-\text{V}_{2a}-\text{R}^{3h}$ 、または $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_{yy}-\text{V}_{2a}-\text{R}^{3h}$ であり；

R^{3h} は非置換もしくは置換 $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換3～6員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換4～6員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換5～10員ヘテロアリールであり；ここで、 R^{3h} は、置換される場合、0～2個存在する R^{5aaa} で置換され；

存在する R^{5aaa} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、またはフェニルであり；

V_{2a} は $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4a})-$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})-$ であり；

V_{2a} は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{4a})-$ であり；

存在する R^{4a} の各々は、独立して、水素、または非置換もしくは置換 $\text{C}_{1\sim 4}$ 脂肪族であり；

B環はm個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $-\text{O}-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、または $\text{C}_{1\sim 4}$ フルオロアルキルであり；

A環はn個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、または $\text{C}_{1\sim 4}$ フルオロアルキルであり；

zzは0～3であり；

yyは2～3であり；

mは0～2であり；

nは0～4であり；

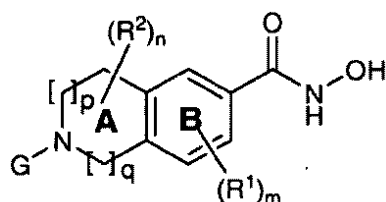
mとnの合計は少なくとも1でなければならない。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目1)

化学式(I)の化合物：

【化175】



(I)

またはその薬学的に受容可能な塩であって、

ここで：

pは0でありかつqは3もしくは4であるか、またはpは1でありかつqは2もしくは3であるか、またはpは2でありかつqは1もしくは2であり；

10

20

30

40

50

G は $-R^3$ 、 $-V_1-R^3$ 、 $-V_1-L_1-R^3$ 、 $-L_1-V_2-R^3$ 、 $-L_1-R^3$ 、または $-L_1-V_2-L_2-R^3$ であり；

L_1 および L_2 は各々独立して非置換もしくは置換 $C_{1\sim 3}$ アルキレン鎖であり、ここで、1個の炭素原子が $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよく；

V_1 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-O-$ 、または $-S(O)_2-$ であり；

V_2 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-$ 、 $-SO_2-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-SO_2-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-O-$ 、 $O-C(O)-N(R^{4a})-$ 、または $-N(R^{4a})-SO_2-N(R^{4a})-$ であり；

R^3 は非置換もしくは置換 $C_{1\sim 6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換3～10員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換4～10員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換5～10員ヘテロアリールであり；

存在する R^A の各々は、独立して、水素、ハロ、または任意に置換された $C_{1\sim 4}$ 脂肪族基であり；

存在する R^{4a} の各々は、独立して、水素、または任意に置換された $C_{1\sim 4}$ 脂肪族基であり；

B 環は m 個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1\sim 3}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NHC(O)C_{1\sim 3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1\sim 3}$ アルキル、または $NHS(O)_2C_{1\sim 3}$ アルキルであり；

A 環は n 個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1\sim 3}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1\sim 3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1\sim 3}$ アルキル、または $NHS(O)_2C_{1\sim 3}$ アルキルであり；

m は0～2であり；

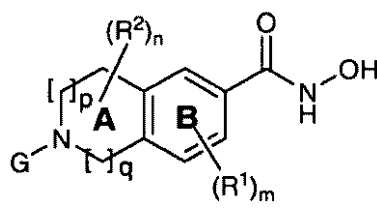
n は0～4である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目2)

化学式(I)の化合物：

【化176】



(I)

またはその薬学的に受容可能な塩であって、

ここで：

p は0でありかつ q は3もしくは4であるか、または p は1でありかつ q は2もしくは3であるか、または p は2でありかつ q は1もしくは2であり；

G は $-R^3$ 、 $-V_1-R^3$ 、 $-V_1-L_1-R^3$ 、 $-L_1-V_1-R^3$ 、 $-L_2-V_2-R^3$ 、 $-V_1-L_1-V_2-R^3$ 、または $-L_1-R^3$ であり；

L_1 は非置換または置換 $C_{1\sim 3}$ アルキレン鎖であり、ここで、1個の炭素原子が $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよく；

L_2 は非置換または置換 $C_{2\sim 3}$ アルキレン鎖であり、ここで、1個の炭素原子が $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよく；

V_1 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-O-$ 、または $-S(O)_2-$ であり；

V_2 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-$ 、 $-SO_2-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-SO_2-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{4a})-$ 、または $-N(R^{4a})-SO_2-N(R^{4a})-$ であり；

R^3 は非置換もしくは置換 $C_{1\sim 6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換3～10員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換4～10員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換5～10員ヘテロアリールであり；

存在する R^A の各々は、独立して、水素、フルオロ、または非置換もしくは置換 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族であり；

存在する R^{4a} の各々は、独立して、水素、または非置換もしくは置換 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族であり；

B 環は m 個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $-O-C_{1\sim 4}$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、または $C_{1\sim 4}$ フルオロアルキルであり；

A 環は n 個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、または $C_{1\sim 4}$ フルオロアルキルであり；

m は0～2であり；

n は0～4である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目3)

項目2に記載の化合物であって、ここで：

V_1 は $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、または $-S(O)_2-$ であり；

V_2 は $-NH-$ または $-O-$ であり；

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

m は0～1であり；

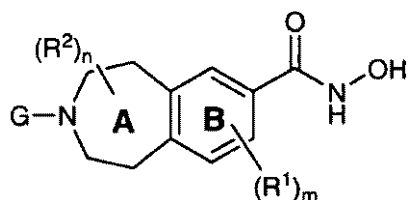
n は0～2である、

化合物。

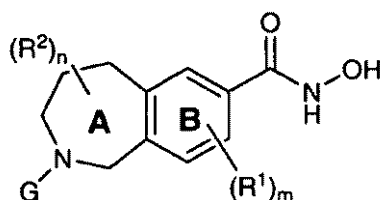
(項目4)

化学式 $(II-C) \sim (II-G)$ によって表される項目2に記載の化合物。

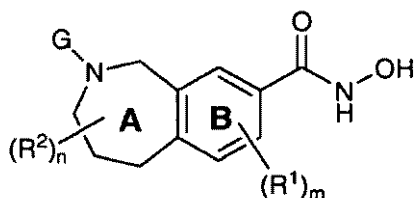
【化 1 7 7】



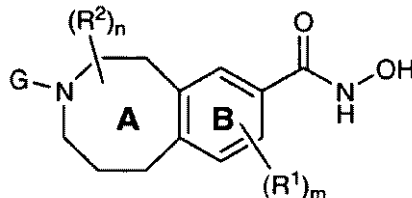
(II-C)



(II-D)

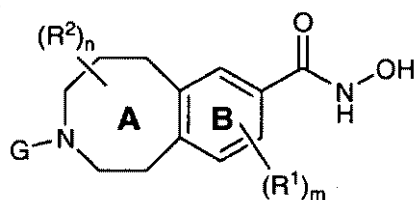


(II-E)



(II-F)

または



(II-G)

(項目 5)

項目 2 に記載の化合物であって、ここで：

R^3 は、置換されるとき、独立して存在する 1～4 個の $-R^5$ で置換され、ここで、 R^5 は $-R^{5a}$ 、 $-R^{5d}$ 、 $-L_3-R^{5d}$ 、または $-V_3-L_3-R^{5d}$ であり；

存在する R^{5a} の各々は、独立して、ハロゲン、 $C_{1\sim 3}$ 脂肪族、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ 、もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ であるか、または R^{5d} 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ 、もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ で置換された $C_{1\sim 4}$ 脂肪族であり；

存在する R^{5b} の各々は、独立して、水素であるか、または $C_{1\sim 6}$ 脂肪族、もしくは 3～10 員脂環式、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、もしくは 6～10 員アリール、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であるか；あるいは同じ窒素原子上に存在する 2 個の R^{5b} が、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0～1 個のさらなるヘテロ原子を有する任意に置換された 4～7 員

10

20

30

40

50

ヘテロシクリル環を形成でき；

存在する R^{5c} の各々は、独立して、 $C_{1\sim 6}$ 脂肪族、または 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、または 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5d} の各々は、6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5dd} の各々は、6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5e} の各々は、独立して、水素または任意に置換された $C_{1\sim 6}$ 脂肪族基であり；

存在する V_3 の各々は、独立して、 $-N(R^{5e})$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{5e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{5e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{5e})-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)-$ 、 $-N(R^{5e})SO_2-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5e})-$ 、 $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{5e})O-$ であり；

L_3 は任意に置換された $C_{1\sim 3}$ アルキレン鎖であり、ここで、1 個の炭素原子が $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよい、

化合物。

(項目 6)

項目 5 に記載の化合物であって、ここで：

G は $-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ 、 $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ 、 $-C(O)-NH-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ 、 $-S(O)_2-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ 、 $-[C(R^6)(R^{6'})]_y-V_{2a}-R^3$ 、または $-C(O)-C(R^6)(R^{6'})-V_{2a}-R^3$ であり、

R^6 は水素、 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim 6}$ 脂環式、もしくは 6～10 員アリールであり；

$R^{6'}$ は水素、 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim 6}$ 脂環式、もしくは 6～10 員アリールであるか；または

R^6 および $R^{6'}$ は、一緒になって、 $C_{3\sim 6}$ 脂環式基を形成し；

V_{2a} は $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、または $-C(O)N(R^{4a})-$ であり；

$V_{2a'}$ は $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^{4a})-$ であり；

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

m は 0～1 であり；

n は 0～2 であり；

y は 2～3 であり；

z は 0～3 である、

化合物。

(項目 7)

項目 6 に記載の化合物であって、ここで：

G は $-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ 、 $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ 、または $-S(O)_2-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ であり；

m は 0 であり；

10

20

30

40

50

n は 0 であり；

z は 0 ～ 1 であり；

R³ は -R^{3a} であり；

R^{3a} は非置換もしくは置換 6 ～ 10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり；ここで、R^{3a} は、置換される場合には、0 ～ 1 個存在する -R^{5a} および 1 個存在する -R^{5d} で置換され；

R^{5a} はクロロ、フルオロ、C₁ ～ 4 アルキル、C₁ ～ 6 フルオロアルキル、-O-C₁ ～ 6 アルキル、-O-C₁ ～ 6 フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、-NHC(O)C₁ ～ 6 アルキル、-NHC₁ ～ 6 アルキル、-N(C₁ ～ 6 アルキル)₂、-C(O)NHC₁ ～ 6 アルキル、-C(O)N(C₁ ～ 6 アルキル)₂、-NHC(O)NHC₁ ～ 6 アルキル、-NHC(O)N(C₁ ～ 6 アルキル)₂、または-NHS(O)₂C₁ ～ 6 アルキルであり；

R^{5d} は非置換であるかまたは 1 ～ 2 個存在する -R^{7a} で置換され；

存在する R^{7a} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、ブromo、ヨード、C₁ ～ 6 アルキル、C₁ ～ 6 フルオロアルキル、-O-C₁ ～ 6 アルキル、-O-C₁ ～ 6 フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、-NHC(O)C₁ ～ 6 アルキル、-NHC₁ ～ 6 アルキル、-N(C₁ ～ 6 アルキル)₂、-C(O)NHC₁ ～ 6 アルキル、-C(O)N(C₁ ～ 6 アルキル)₂、-NHC(O)NHC₁ ～ 6 アルキル、-NHC(O)N(C₁ ～ 6 アルキル)₂、または-NHS(O)₂C₁ ～ 6 アルキルである、化合物。

(項目 8)

項目 6 に記載の化合物であって、ここで：

m は 0 であり；

n は 0 であり；

R³ は -R^{3d} であり；

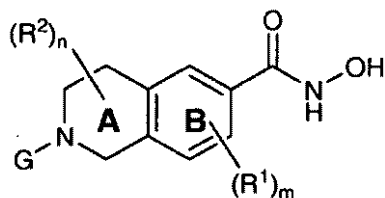
R^{3d} は非置換もしくは置換 C₁ ～ 6 脂肪族、または非置換もしくは置換 3 ～ 10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4 ～ 10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6 ～ 10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり；ここで、R^{3d} は、置換される場合には、1 ～ 2 個存在する -R^{5a} で置換され；

存在する R^{5a} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、C₁ ～ 4 アルキル、C₁ ～ 6 フルオロアルキル、-O-C₁ ～ 6 アルキル、-O-C₁ ～ 6 フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、-NHC(O)C₁ ～ 6 アルキル、-NHC₁ ～ 6 アルキル、-N(C₁ ～ 6 アルキル)₂、-C(O)NHC₁ ～ 6 アルキル、-C(O)N(C₁ ～ 6 アルキル)₂、-NHC(O)NHC₁ ～ 6 アルキル、-NHC(O)N(C₁ ～ 6 アルキル)₂、または-NHS(O)₂C₁ ～ 6 アルキルである、化合物。

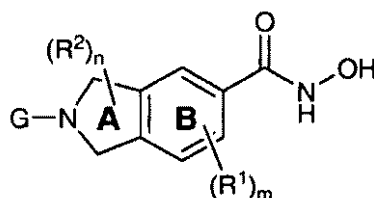
(項目 9)

化学式 (II-A) または (II-B) の化合物；

【化 1 7 8】



または



(II-A)

(II-B)

10

またはその薬学的に受容可能な塩であって、

ここで：

Gは $-R^3$ 、 $-V_1-R^3$ 、 $-V_1-L_1-R^3$ 、 $-L_1-V_2-R^3$ 、 $-L_1-R^3$ 、
または $-L_1-V_2-L_2-R^3$ であり；

L_1 および L_2 は、各々独立して、非置換もしくは置換 $C_{1\sim3}$ アルキレン鎖であり、
ここで、1個の炭素原子が $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよく；

V_1 は $-S(O)_2-$ であり；

V_2 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、
、 $-N(R^{4a})-C(O)-$ 、 $-SO_2-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-SO_2-$ 、
、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、
、 $-N(R^{4a})-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-O-$ 、
、 $O-C(O)-N(R^{4a})-$ 、または $-N(R^{4a})-SO_2-N(R^{4a})-$ であり；

20

R^3 は非置換もしくは置換 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換3～10員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換4～10員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換5～10員ヘテロアリールであり；

存在する R^A の各々は、独立して、水素、ハロ、または任意に置換された $C_{1\sim4}$ 脂肪族基であり；

30

存在する R^{4a} の各々は、独立して、水素、または任意に置換された $C_{1\sim4}$ 脂肪族基であり；

B環はm個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、
 $-O-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NHC(O)C_{1\sim3}$ アルキル、
 $-NHC(O)NHC_{1\sim3}$ アルキル、または $NHS(O)_2C_{1\sim3}$ アルキルであり；

A環は、n個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、
 $-O-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1\sim3}$ アルキル、
 $-NHC(O)NHC_{1\sim3}$ アルキル、または $NHS(O)_2C_{1\sim3}$ アルキルであり；

40

mは0～2であり；

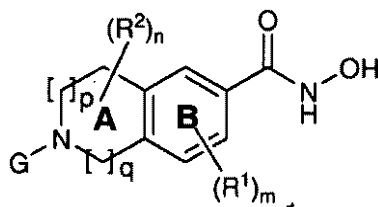
nは0～4である、

化合物。

(項目10)

化学式(I)の化合物：

【化 1 7 9】



(I)

10

またはその薬学的に受容可能な塩であって、

ここで：

p は 0 でありかつ q は 1 であるか、または p は 1 でありかつ q は 1 であり；

G は $-R^3$ 、 $-V_1-R^3$ 、 $-V_1-L_1-R^3$ 、 $-L_1-V_1-R^3$ 、 $-L_2-V_2-R^3$ 、 $-V_1-L_1-V_2-R^3$ 、または $-L_1-R^3$ であり；

L_1 は任意に置換された $C_{1\sim3}$ アルキレン鎖であり、ここで、1 個の炭素原子が $-C R^A = C R^A -$ で置き換えられてもよく；

L_2 は任意に置換された $C_{2\sim3}$ アルキレン鎖であり、ここで、1 個の炭素原子が $-C R^A = C R^A -$ で置き換えられてもよく；

20

V_1 は $-C(S)-$ または $-S(O)_2-$ であり；

V_2 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-$ 、 $-SO_2-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-SO_2-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{4a})-$ 、または $-N(R^{4a})-SO_2-N(R^{4a})-$ であり；

R^3 は非置換もしくは置換 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4～10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリールであり；

30

存在する R^A の各々は、独立して、水素、フルオロ、または非置換もしくは置換 $C_{1\sim4}$ 脂肪族であり；

存在する R^{4a} の各々は、独立して、水素、または非置換もしくは置換 $C_{1\sim4}$ 脂肪族であり；

B 環は m 個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、または $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルであり；

A 環は n 個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

40

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、または $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルであり；

m は 0～2 であり；

n は 0～4 である、

化合物。

(項目 1 1)

項目 1 0 に記載の化合物であって、ここで：

G は $-R^3$ 、 $-V_1-R^3$ 、または $-L_1-R^3$ であり；かつ

V_1 は $-S(O)_2-$ であり；

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメ

50

トキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

m は 0 ～ 1 であり；

n は 0 ～ 2 である、

化合物。

(項目 12)

項目 10 に記載の化合物であって、ここで：

R^3 は、置換される場合、独立して存在する 1 ～ 4 個の $-R^5$ で置換され、ここで、 R^5 は $-R^{5a}$ 、 $-R^{5d}$ 、 $-L_3-R^{5d}$ 、または $-V_3-L_3-R^{5d}$ であり；

存在する R^{5a} の各々は、独立して、ハロゲン、 $C_{1\sim 3}$ 脂肪族、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ 、もしくは $N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ であるか、または R^{5d} 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ 、もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ で置換された $C_{1\sim 4}$ 脂肪族であり；

存在する R^{5b} の各々は、独立して、水素であるか、または $C_{1\sim 6}$ 脂肪族、もしくは 3 ～ 10 員脂環式、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 10 員ヘテロシクリル、もしくは 6 ～ 10 員アリール、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であるか；あるいは同じ窒素原子上に存在する 2 個の R^{5b} が、それらが結合している窒素と一緒に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ～ 1 個のさらなるヘテロ原子を有する任意に置換された 4 ～ 7 員ヘテロシクリル環を形成でき；

存在する R^{5c} の各々は、独立して、 $C_{1\sim 6}$ 脂肪族、または 3 ～ 10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 10 員ヘテロシクリル、または 6 ～ 10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5d} の各々は、6 ～ 10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5d} の各々は、6 ～ 10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5e} の各々は、独立して、水素または任意に置換された $C_{1\sim 6}$ 脂肪族基であり；

存在する V_3 の各々は、独立して、 $-N(R^{5e})$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{5e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{5e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{5e})-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)-$ 、 $-N(R^{5e})SO_2-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5e})-$ 、 $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{5e})O-$ であり；

L_3 は任意に置換された $C_{1\sim 3}$ アルキレン鎖であり、ここで、1 個の炭素原子が $-C$

10

20

30

40

50

$R^A = CR^A -$ で置き換えられてもよい、
化合物。

(項目 13)

項目 12 に記載の化合物であって、ここで：

G は $-[C(R^6)(R^{6'})]_z - R^3$ 、 $-[C(R^6)(R^{6'})]_y - V_{2a} - R^3$ 、 $-S(O)_2 - [C(R^6)(R^{6'})]_y - V_{2a} - R^3$ 、 $-S(O)_2 - C(R^6)(R^{6'}) - V_{2a} - R^3$ 、または $-S(O)_2 - [C(R^6)(R^{6'})]_z - R^3$ であり；

R^6 は水素、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim6}$ 脂環式、もしくは 6～10 員アリールであり；

$R^{6'}$ は水素、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim6}$ 脂環式、もしくは 6～10 員アリールである
か；または

R^6 および $R^{6'}$ は、一緒になって、 $C_{3\sim6}$ 脂環式基を形成し；

V_{2a} は $-O-$ または $-NH-$ であり；

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメ
トキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであ
り；

m は 0～1 であり；

n は 0～2 であり；

y は 2～3 であり；

z は 0～3 である、

化合物。

(項目 14)

項目 13 に記載の化合物であって、ここで：

G は $-[C(R^6)(R^{6'})]_z - R^3$ または $-S(O)_2 - [C(R^6)(R^{6'})]_z - R^3$ であり；

m は 0 であり；

n は 0 であり；

z は 0～1 であり；

R^3 は $-R^{3a}$ であり；

R^{3a} は非置換もしくは置換 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独
立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロア
リールであり；ここで、 R^{3a} は、置換される場合、0～1 個存在する $-R^{5a}$ および 1
個存在する $-R^{5d}$ で置換され；

存在する R^{5a} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$
フルオロアルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ フルオロアルキル、シアノ
、ヒドロキシ、 $-NHC(O)C_{1\sim6}$ アルキル、 $-NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim6}$
アルキル) $_2$ 、 $-C(O)NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1\sim6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)NHC_{1\sim6}$
アルキル、 $-NHC(O)N(C_{1\sim6}$ アルキル) $_2$ 、または $-NHS(O)_2C_{1\sim6}$ アルキルであり；

R^{5d} は非置換であるかまたは 1～2 個存在する $-R^{7a}$ で置換され；

存在する R^{7a} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、ブromo、ヨード、 $C_{1\sim6}$ ア
ルキル、 $C_{1\sim6}$ フルオロアルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ フルオロ
アルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-NHC(O)C_{1\sim6}$ アルキル、 $-NHC_{1\sim6}$ アル
キル、 $-N(C_{1\sim6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1\sim6}$
アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-NHC(O)N(C_{1\sim6}$ アルキル) $_2$ 、または $-NHS(O)_2C_{1\sim6}$
アルキルである、

化合物。

(項目 15)

p が 1 でありかつ q が 1 である、項目 14 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

(項目 16)

項目 13 に記載の化合物であって、ここで：

m は 0 であり；

n は 0 であり；

R^3 は $-R^{3d}$ であり；

R^{3d} は非置換もしくは置換 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4～10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリールであり；ここで、 R^{3d} は、置換される場合、独立して存在する 0～2 個の $-R^{5a}$ で置換され；

存在する R^{5a} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ フルオロアルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-NHC(O)C_{1\sim6}$ アルキル、 $-NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim6}$ アルキル)₂、 $-C(O)NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1\sim6}$ アルキル)₂、 $-NHC(O)NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-NHC(O)N(C_{1\sim6}$ アルキル)₂、または $-NHS(O)_2C_{1\sim6}$ アルキルである、

化合物。

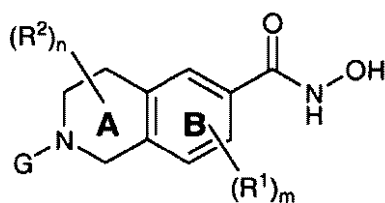
(項目 17)

p が 1 でありかつ q が 1 である、項目 16 に記載の化合物。

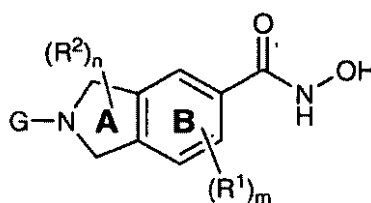
(項目 18)

化学式 (II-A) または (II-B) の化合物：

【化 180】



または



(II-A)

(II-B)

またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで：

G は $-C(R^6)(R^{6'})-R^3$ 、 $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_n-R^3$ 、または $-C(O)-NH-[C(R^6)(R^{6'})]_n-R^3$ であり；

R^6 は水素、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim6}$ 脂環式、もしくは 6～10 員アリールであり；

$R^{6'}$ は水素、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim6}$ 脂環式、もしくは 6～10 員アリールであるか；または

R^6 および $R^{6'}$ は、一緒になって、 $C_{3\sim6}$ 脂環式基を形成し；

ここで、存在する R^6 の少なくとも 1 個は $R^{6''}$ であり；

$R^{6''}$ は $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim6}$ 脂環式、または 6～10 員アリールであり；

R^3 は $-R^{3d}$ であり；

R^{3d} は非置換もしくは置換 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4～10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリールであり；ここで、 R^{3d} は、置換される場合、独立して存在する 0～2 個の $-R^{5a}$ で置換され；

存在する R^{5a} の各々は、独立して、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ 脂肪族、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、

$-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ であるか、または R^{5dd} 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ で置換された $C_{1\sim4}$ 脂肪族であり；

10

存在する R^{5b} の各々は、独立して、水素であるか、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、もしくは 3～10 員脂環式、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、もしくは 6～10 員アリール、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であるか；あるいは同じ窒素原子上に存在する 2 個の R^{5b} は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄から選択される 0～1 個のさらなるヘテロ原子を有する任意に置換された 4～7 員ヘテロシクリル環を形成し；

存在する R^{5c} の各々は、独立して、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、または 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

20

存在する R^{5dd} の各々は、6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5e} の各々は、独立して、水素または任意に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基であり；

u は 1～2 であり；

B 環は m 個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

30

存在する R^1 の各々は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NHC(O)C_{1\sim3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1\sim3}$ アルキル、または $NHS(O)_2C_{1\sim3}$ アルキルであり；

A 環は n 個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1\sim3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1\sim3}$ アルキル、または $NHS(O)_2C_{1\sim3}$ アルキルであり；

m は 0～2 であり；

40

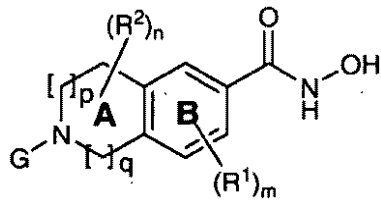
n は 0～4 である、

化合物。

(項目 19)

化学式 (I) の化合物：

【化 181】



(I)

10

またはその薬学的に受容可能な塩であって、

ここで：

p は 0 でありかつ q は 1 であるか、または p は 1 でありかつ q は 1 であり；

G は $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})$
 $-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-O-[C(R^6)(R^{6'})]$
 $]_{zz}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-C(R^6)(R^{6'})-V_{2a}$ 、 $-R^{3g}$ 、 $-C(O)-$
 $-[C(R^6)(R^{6'})]_{yy}-V_{2a}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-[C(R^6)(R^{6'})]$
 $]_{yy}-V_{2a}-R^{3g}$ 、または $-C(O)-O-[C(R^6)(R^{6'})]$
 $]_{yy}-V_{2a}-R^{3g}$ であり；

20

R^6 は水素、 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim 6}$ 脂環式、もしくは 6～10 員アリールであり；

$R^{6'}$ は水素、 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim 6}$ 脂環式、もしくは 6～10 員アリールである
 か；または

R^6 および $R^{6'}$ は一緒になって $C_{3\sim 6}$ 脂環式基を形成し；

ここで、存在する R^6 の少なくとも 1 個は $R^{6''}$ であり；

$R^{6''}$ は $C_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim 6}$ 脂環式、または 6～10 員アリールであり；

V_{2a} は $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、または $-C(O)N(R^{4a})-$ であり；

V_{2a} は $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^{4a})-$ であり；

R^{3g} は非置換もしくは置換 $C_{1\sim 6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換 3～10 員脂
 環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有す
 る非置換もしくは置換 4～10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6～10 員
 アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を
 有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリールであり；

30

$R^{3g'}$ は非置換もしくは置換 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独
 立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4～10 員ヘテロシ
 クリル、または非置換もしくは置換 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄か
 ら独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテ
 ロアリールであり；

R^{4a} は独立して、水素、または非置換もしくは置換 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族であり；

40

B 環は m 個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $-O-C_{1\sim 4}$ アルキル、シア
 ノ、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、または $C_{1\sim 4}$ フルオロアルキルであり；

A 環は n 個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、または $C_{1\sim 4}$ フル
 オアルキルであり；

zz は 1～3 であり；

yy は 2～3 であり；

m は 0～2 であり；

n は 0～4 である、

50

化合物。

(項目 2 0)

項目 1 9 に記載の化合物であって、ここで：

G は $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-NH-[C(R^6)(R^{6'})]_{zy}-R^{3g}$ 、または $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{yy}-V_{za}-R^{3g}$ であり；

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

m は 0 ～ 1 であり；

n は 0 ～ 2 である、

化合物。

(項目 2 1)

項目 1 9 に記載の化合物であって、ここで：

R^{3g} または $R^{3g'}$ は、置換されるとき、独立して存在する 1 ～ 4 個の $-R^5$ で置換され、ここで、 R^5 は $-R^{5a}$ 、 $-R^{5d}$ 、 $-L_3-R^{5d}$ 、または $-V_3-L_3-R^{5d}$ であり；

存在する R^{5a} の各々は、独立して、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ 脂肪族、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ 、もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ であるか、または R^{5dd} 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ 、もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ で置換された $C_{1\sim4}$ 脂肪族であり；

存在する R^{5b} の各々は、独立して、水素であるか、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、もしくは 3 ～ 10 員脂環式、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 10 員ヘテロシクリル、もしくは 6 ～ 10 員アリール、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であるか；あるいは同じ窒素原子上に存在する 2 個の R^{5b} は、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ～ 1 個のさらなるヘテロ原子を有する任意に置換された 4 ～ 7 員ヘテロシクリル環を形成でき；

存在する R^{5c} の各々は、独立して、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または 3 ～ 10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 10 員ヘテロシクリル、または 6 ～ 10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5d} の各々は、6 ～ 10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5dd} の各々は、6 ～ 10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5e} の各々は、独立して、水素または任意に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基で

10

20

30

40

50

あり；

存在する V_3 の各々は、独立して、 $-N(R^{5e})$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{5e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{5e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{5e})-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)-$ 、 $-N(R^{5e})SO_2-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5e})-$ 、 $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{5e})O-$ であり；

L_3 は、任意に置換された $C_{1\sim 3}$ アルキレン鎖であり、ここで、1 個の炭素原子は $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよい、

化合物。

10

(項目 2 2)

項目 2 1 に記載の化合物であって、ここで：

G は $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-NH-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{yy}-V_{2a}-R^{3g}$ 、または $-C(O)-C(R^6)(R^{6'})-V_{2a}-R^{3g}$ であり；

R^6 は水素もしくは $C_{1\sim 4}$ 脂肪族であり；

$R^{6'}$ は水素もしくは $C_{1\sim 4}$ 脂肪族であるか；または

R^6 および $R^{6'}$ は、一緒になって、 $C_{3\sim 6}$ 脂環式基を形成し；

$R^{6''}$ は $C_{1\sim 4}$ 脂肪族であり；

V_{2a} は $-O-$ または $-NH-$ であり；

$V_{2a'}$ は $-O-$ または $-NH-$ であり；

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

m は 0 ～ 1 であり；

n は 0 ～ 2 である、

化合物。

20

(項目 2 3)

項目 2 2 に記載の化合物であって、ここで：

G は $-C(O)-C(R^6)(R^{6'})-R^{3g}$ であり；

m は 0 であり；

n は 0 であり；

R^{3g} は、置換される場合、0 ～ 1 個存在する $-R^{5a}$ および 1 個存在する $-R^{5d}$ で置換され；

R^{5a} はクロロ、フルオロ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-NHC(O)C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NHC(O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、または $-NHS(O)_2C_{1\sim 6}$ アルキルであり；

R^{5d} は非置換もしくは 1 ～ 2 個存在する $-R^{7a}$ で置換され；

存在する R^{7a} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-NHC(O)C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NHC(O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、または $-NHS(O)_2C_{1\sim 6}$ アルキルである、

化合物。

40

(項目 2 4)

50

p が 1 でありかつ q が 1 である、項目 2 3 に記載の化合物。

(項目 2 5)

項目 2 2 に記載の化合物であって、ここで：

G は $-C(O)-C(R^6)(R^{6'})-R^{3g}$ であり；

m は 0 であり；

n は 0 であり；

R^{3g} は、置換される場合、0 ～ 2 個存在する $-R^{5a}$ で置換され；

存在する R^{5a} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-NHC(O)C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 $-C(O)NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 $-NHC(O)NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NHC(O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、または $-NHS(O)_2C_{1\sim 6}$ アルキルである、

化合物。

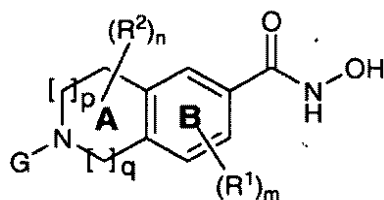
(項目 2 6)

p が 1 でありかつ q が 1 である、項目 2 5 に記載の化合物。

(項目 2 7)

化学式 (I) の化合物：

【化 1 8 2】



(I)

またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで：

p は 0 でありかつ q は 1 であるか、または p は 1 でありかつ q は 1 であり；

G は $-C(O)-(CH_2)_{zz}-R^{3e}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-(CH_2)_z-R^{3e}$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_{zz}-R^{3e}$ 、 $-C(O)-CH_2-V_{2a}-R^{3e}$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{yy}-V_{2a}-R^{3e}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-(CH_2)_{yy}-V_{2a}-R^{3e}$ 、または $-C(O)-O-(CH_2)_{yy}-V_{2a}-R^{3e}$ であり、

R^{3e} は非置換もしくは置換 7 ～ 10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 7 ～ 10 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 3 ～ 5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり；

V_{2a} は $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、または $-C(O)N(R^{4a})-$ であり；

V_{2a} は $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^{4a})-$ であり；

存在する R^{4a} の各々は、独立して、水素、または非置換もしくは置換 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族であり；

B 環は m 個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $-O-C_{1\sim 4}$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、または $C_{1\sim 4}$ フルオロアルキルであり；

A 環は n 個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、または $C_{1\sim 4}$ フル

オロアルキルであり；
z z は 0 ～ 3 であり；
y y は 2 ～ 3 であり；
m は 0 ～ 2 であり；
n は 0 ～ 4 である、

化合物。

(項目 2 8)

項目 2 7 に記載の化合物であって、ここで：

R¹ はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R² の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

m は 0 ～ 1 であり；
n は 0 ～ 2 である、

化合物。

(項目 2 9)

項目 2 7 に記載の化合物であって、ここで：

R^{3 e} は、置換される場合、0 ～ 1 個存在する -R^{5 a} および 0 ～ 1 個存在する -R^{5 d} で置換され；

存在する R^{5 a} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、C₁ ～ 4 アルキル、C₁ ～ 6 フルオロアルキル、-O-C₁ ～ 6 アルキル、-O-C₁ ～ 6 フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、-NHC(O)C₁ ～ 6 アルキル、-NHC₁ ～ 6 アルキル、-N(C₁ ～ 6 アルキル)₂、-C(O)NHC₁ ～ 6 アルキル、-C(O)N(C₁ ～ 6 アルキル)₂、-NHC(O)NHC₁ ～ 6 アルキル、-NHC(O)N(C₁ ～ 6 アルキル)₂、または -NHS(O)₂C₁ ～ 6 アルキルであり；

存在する R^{5 d} の各々は、6 ～ 10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；ここで、R^{5 d} は、置換される場合、1 ～ 2 個存在する -R^{7 a} で置換され；

存在する R^{7 a} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、C₁ ～ 6 アルキル、C₁ ～ 6 フルオロアルキル、-O-C₁ ～ 6 アルキル、-O-C₁ ～ 6 フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、-NHC(O)C₁ ～ 6 アルキル、-NHC₁ ～ 6 アルキル、-N(C₁ ～ 6 アルキル)₂、-C(O)NHC₁ ～ 6 アルキル、-C(O)N(C₁ ～ 6 アルキル)₂、-NHC(O)NHC₁ ～ 6 アルキル、-NHC(O)N(C₁ ～ 6 アルキル)₂、または -NHS(O)₂C₁ ～ 6 アルキルである、

化合物。

(項目 3 0)

項目 2 9 に記載の化合物であって、ここで：

G は -C(O)-R^{3 e}、-C(O)-N(R^{4 a})-R^{3 e}、-C(O)-O-R^{3 e}、-C(O)-CH₂-R^{3 e}、-C(O)-N(R^{4 a})-CH₂-R^{3 e}、または -C(O)-O-CH₂-R^{3 e} であり；

R^{3 e} はトリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、2, 3-4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、プテリジニル、キヌクリジニル、ジアゼピニル、デカヒドロキノリニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビスクロヘプタニル、ビスクロオクタニル、キヌクリジニル、またはアダマンチルである、

化合物。

(項目 3 1)

項目 2 9 に記載の化合物であって、ここで：

10

20

30

40

50

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

m は 0 ～ 1 であり；

n は 0 ～ 2 であり；

p は 1 であり；

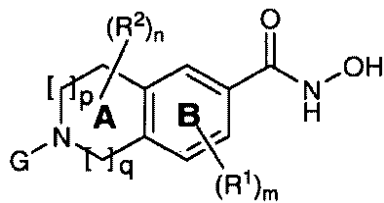
q は 1 である、

化合物。

(項目 3 2)

化学式 (I) の化合物：

【化 1 8 3】



(I)

またはその薬学的に受容可能な塩であって、

ここで：

p は 0 でありかつ q は 1 であるか、または p は 1 でありかつ q は 1 であり；

G は $-C(O)-(CH_2)_z-R^{3f}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-(CH_2)_z-R^{3f}$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_z-R^{3f}$ 、 $-C(O)-CH_2-V_{2a}-R^{3f}$ 、 $-C(O)-(CH_2)_y-V_{2a}-R^{3f}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-(CH_2)_y-V_{2a}-R^{3f}$ 、または $-C(O)-O-(CH_2)_y-V_{2a}-R^{3f}$ であり；

R^{3f} は置換 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または置換 3 ～ 6 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する置換 4 ～ 6 員ヘテロシクリル、または置換 6 ～ 10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する置換 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり；ここで、 R^{3f} は独立して存在する 1 ～ 2 個の R^{5aa} で置換され；

存在する R^{5aa} の各々は、独立して、シアノ、ヒドロキシ、1 ～ 2 個存在する R^7 または R^8 で置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族、 $C_{1\sim6}$ フルオロアルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ フルオロアルキル、 $-NHC(O)C_{1\sim6}$ アルキル、 $-NHC(O)C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $-C(O)NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1\sim6}$ アルキル、 $-NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim6}アルキル)_2$ 、または 1 ～ 2 個存在する $-R^{7a}$ で置換されたフェニルであり；

存在する R^7 の各々は、独立して、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4 ～ 10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6 ～ 10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり；

存在する R^8 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $-OH$ 、 $-O(C_{1\sim6}アルキル)$ 、 $-CN$ 、 $-N(C_{1\sim6}アルキル)_2$ 、 $-NH(C_{1\sim6}アルキル)$ 、 $-C(O)(C_{1\sim6}アルキル)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1\sim6}アルキル)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、または $-C(O)NH(C_{1\sim6}アルキル)$ であり；

存在する R^{7a} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、ブromo、ヨード、 $C_{1\sim6}$ ア

ルキル、 $C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-NHC(O)C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NHC(O)N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、または $-NHS(O)_2C_{1\sim 6}$ アルキルであり；

V_{2a} は $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、または $-C(O)N(R^{4a})-$ であり；

V_{2a} は $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^{4a})-$ であり；

存在する R^{4a} の各々は、独立して、水素、または非置換もしくは置換 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族であり；

B環はm個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $-O-C_{1\sim 4}$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、または $C_{1\sim 4}$ フルオロアルキルであり；

A環はn個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、または $C_{1\sim 4}$ フルオロアルキルであり；

zzは0～3であり；

yyは2～3であり；

mは0～2であり；

nは0～4である、

化合物。

(項目33)

項目32に記載の化合物であって、ここで：

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

mは0～1であり；

nは0～2である、

化合物。

(項目34)

項目32に記載の化合物であって、ここで：

Gは $-C(O)-R^{3f}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-R^{3f}$ 、 $-C(O)-O-R^{3f}$ 、 $-C(O)-CH_2-R^{3f}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-CH_2-R^{3f}$ 、または $-C(O)-O-CH_2-R^{3f}$ である、

化合物。

(項目35)

項目32に記載の化合物であって、ここで：

存在する R^{5aa} の各々は、独立して、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)-シクロプロピル$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、4-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、または3-メトキシフェニルである、

化合物。

(項目36)

項目32に記載の化合物であって、ここで：

pは1であり；かつ

qは1である、

化合物。

(項目37)

10

20

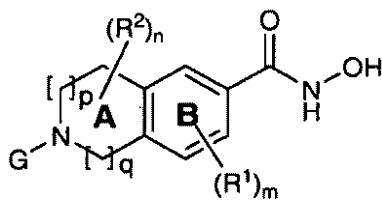
30

40

50

化学式 (I) の化合物：

【化 1 8 4】



(I)

10

またはその薬学的に受容可能な塩であって、

ここで：

p は 0 でありかつ q は 1 であるか、または p は 1 でありかつ q は 1 であり；

G は $-C(O)-(CH_2)_{zz}-R^{3h}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-(CH_2)_z$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_{zz}-R^{3h}$ 、 $-C(O)-CH_2-V_{2a}$ 、 $-R^{3h}$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{yy}-V_{2a}-R^{3h}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-(CH_2)_{yy}-V_{2a}-R^{3h}$ 、または $-C(O)-O-(CH_2)_{yy}-V_{2a}-R^{3h}$ であり；

20

R^{3h} は非置換もしくは置換 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換 3～6 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4～6 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換 5～10 員ヘテロアリールであり；ここで、 R^{3h} は、置換される場合、0～2 個存在する R^{5aaa} で置換され；

存在する R^{5aaa} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、またはフェニルであり；

V_{2a} は $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、または $-C(O)N(R^{4a})-$ であり；

30

V_{2a} は $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^{4a})-$ であり；

存在する R^{4a} の各々は、独立して、水素、または非置換もしくは置換 $C_{1\sim4}$ 脂肪族であり；

B 環は m 個存在する R^1 で任意にさらに置換され；

存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、または $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルであり；

A 環は n 個存在する R^2 で任意にさらに置換され；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、または $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルであり；

zz は 0～3 であり；

40

yy は 2～3 であり；

m は 0～2 であり；

n は 0～4 であり；

m と n の合計は少なくとも 1 でなければならない、

化合物。

(項目 3 8)

項目 3 7 に記載の化合物であって、ここで：

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであ

50

り；

mは1でありかつnは0であるか、またはmは0でありかつnは1であるか、またはmは0でありかつnは2であるか、またはmは1でありかつnは2である、化合物。

(項目39)

項目37に記載の化合物であって、ここで：

Gは $-C(O)-R^{3h}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-R^{3h}$ 、 $-C(O)-O-R^{3h}$ 、 $-C(O)-CH_2-R^{3h}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-CH_2-R^{3h}$ 、または $-C(O)-O-CH_2-R^{3h}$ である、

化合物。

(項目40)

項目37に記載の化合物であって、ここで：

pは1であり；かつ

qは1である、

化合物。

(項目41)

項目1～40のいずれか1項に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物。

(項目42)

治療有効量の項目1～40のいずれか1項に記載の化合物を患者に投与する工程を包含する、該患者における増殖性障害を治療する方法。

(項目43)

前記増殖性障害が乳がん、肺がん、卵巣がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、または急性リンパ芽球性白血病である、項目42に記載の方法。

(項目44)

治療の必要がある患者において増殖性障害を治療する際に使用するための項目1～40のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩またはその薬学的組成物。

(項目45)

前記増殖性障害が乳がん、肺がん、卵巣がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、または急性リンパ芽球性白血病である、項目44に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩またはその薬学的組成物。

(項目46)

活性成分としての項目1～40のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリアを含む、治療が必要な患者における増殖性障害の治療のための薬学的組成物。

(項目47)

前記増殖性障害が乳がん、肺がん、卵巣がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、または急性リンパ芽球性白血病である、項目46に記載の薬学的組成物。

(項目48)

増殖性障害の治療のための薬学的組成物の調製のための項目1～40のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の使用。

(項目49)

前記増殖性障害が乳がん、肺がん、卵巣がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、または急性リンパ芽球性白血病である、項目48に記載の使用。

(項目50)

治療が必要な患者における増殖性障害の治療のための、有効量の項目1～40のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩またはその薬学的組成物の使用。

(項目51)

前記増殖性障害が乳がん、肺がん、卵巣がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、または急性リンパ芽球性白血病である、項目50に記載の使用。

10

20

30

40

50

(項目 5 2)

増殖性障害を治療するための医薬の製造における項目 1 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の使用。

(項目 5 3)

前記増殖性障害が乳がん、肺がん、卵巣がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、または急性リンパ芽球性白血病である、項目 5 2 に記載の使用。

(項目 5 4)

患者における H D A C 6 活性を阻害するのに有効な量の項目 1 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する、該患者における H D A C 6 活性を阻害するための方法。

10

【発明を実施するための形態】【0 0 2 8】

2. 化合物および定義

本発明の化合物には、上記の化学式 (I) について一般的に記載されるものが含まれ、本明細書に開示されるクラス、サブクラス、および種によってさらに例示される。本明細書で使用される場合、他に示されない限り、以下の定義が適用されるものとする。

【0 0 2 9】

本明細書で使用される場合、本発明の化合物は、上記に一般的に例示されるような、または本発明の特定のクラス、サブクラス、および種によって例として示されるような、1 種以上の置換基で任意に置換されてもよい。「任意に置換された」という語句は、「置換または非置換」という語句と交換可能に使用されることが理解される。一般的に、「置換された」という語句は、「任意に」という用語が先行するかしないかに関わらず、その置換が安定なまたは化学的に実行可能な化合物を生じるという条件で、指定された部分の水素基が特定の置換基で置き換えられることを意味する。指定された原子に関して使用される場合、「置換可能」という用語は、その原子に水素基が結合しており、この水素原子が適切な置換基で置き換えできることを意味する。他に示されない限り、「任意に置換された」基は、その基の各々の置換可能な位置において置換基を有することができ、任意の所定の構造において 1 つより多くの位置が特定の基から選択される 1 つより多くの置換基で置き換えられてもよい場合、その置換基は、すべての位置において同じであっても異なってもいずれであってもよい。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定であるかまたは化学的に実行可能な化合物の形成をもたらすものである。

20

30

【0 0 3 0】

安定であるかまたは化学的に実行可能な化合物は、水分の非存在下または他の化学的に反応性でない条件下で、少なくとも 1 週間の間、約 -80°C ～ 約 $+40^{\circ}\text{C}$ の間の温度に維持されたときに化学構造が実質的に変化しないもの、または患者への治療的もしくは予防的投与に有用であるために十分に長くその完全な状態を維持する化合物である。

【0 0 3 1】

本明細書で使用される場合、「1 個以上の置換基」という語句は、上記の安定性および化学的実行可能性の条件が満足されるという条件で、利用可能な結合部位の数に基づいて、1 個から可能な最大数までの置換基に等しい、ある数の置換基をいう。

40

【0 0 3 2】

本明細書で使用される場合、「独立して選択される」という用語は、単一の化合物における所定の変数の複数の例について、同じかまたは異なる意味が選択されてもよいことを意味する。

【0 0 3 3】

本明細書で使用される場合、「芳香族」という用語には、下記および明細書中で一般的に記載されるようなアリール基およびヘテロアリール基が含まれる。

【0 0 3 4】

本明細書で使用される場合、「脂肪族」および「脂肪族基」という用語は、任意に置換された直鎖または分枝鎖 $\text{C}_{1 \sim 12}$ 炭化水素、または環状の $\text{C}_{1 \sim 12}$ 炭化水素を意味し

50

、この環状のC₁～C₁₂炭化水素は、完全に飽和しているか、または1個以上の不飽和単位を含むが芳香族ではない（本明細書では「炭素環」、「脂環式」、「シクロアルキル」、または「シクロアルケニル」とも呼ばれる）。例えば、適切な脂肪族基には、任意に置換された直鎖、分枝鎖、または環状のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびそれらのハイブリッド、例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニルが挙げられる。他に特定されない限り、種々の態様において、脂肪族基は、1～12個、1～10個、1～8個、1～6個、1～4個、1～3個、または1～2個の炭素原子を有する。

【0035】

単独でまたはより大きな部分の一部として使用される「アルキル」という用語は、1～12個、1～10個、1～8個、1～6個、1～4個、1～3個、または1～2個の炭素原子を有する任意に置換された直鎖または分枝鎖の炭化水素基をいう。

10

【0036】

単独でまたはより大きな部分の一部として使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも1個の二重結合を有しかつ2～12個、2～10個、2～8個、2～6個、2～4個、または2～3個の炭素原子を有する任意に置換された直鎖または分枝鎖の炭化水素基をいう。

【0037】

単独でまたはより大きな部分の一部として使用される「アルキニル」という用語は、少なくとも1個の三重結合を有しかつ2～12個、2～10個、2～8個、2～6個、2～4個、または2～3個の炭素原子を有する任意に置換された直鎖または分枝鎖の炭化水素基をいう。

20

【0038】

単独でまたはより大きな部分の一部として使用される「脂環式」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」という用語は、3個～約14個の炭素原子を有する任意に置換された飽和または部分的に不飽和の環状脂肪族環系をいう。ある実施形態において、脂環式基は、3～8個または3～6個の環炭素原子を有する任意に置換された単環式炭化水素である。脂環式基には、非限定的に、任意に置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、またはシクロオクタジエニルが挙げられる。「脂環式」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」という用語には、6～12個、6～10個、または6～8個の環炭素原子を有する任意に置換された架橋または縮合した二環式環もまた含まれ、ここで、二環系の中の任意の個々の環が3～8個の環炭素原子を有する。

30

【0039】

「シクロアルキル」という用語は、約3個～約10個の環炭素原子の任意に置換された飽和環系をいう。例示的な単環式シクロアルキル環としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。

【0040】

「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含み、約3個～約10個の炭素原子を有する任意に置換された非芳香族単環式または多環式の環系をいう。例示的な単環式シクロアルケニル環としては、シクロペンチル、シクロヘキセニル、およびシクロヘプテニルが挙げられる。

40

【0041】

「ハロ脂肪族」、「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」という用語は、場合により、1個以上のハロゲン原子で置換されている脂肪族基、アルキル基、アルケニル基、またはアルコキシ基をいう。本明細書で使用される場合、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、F、Cl、Br、またはIを意味する。「フルオロ脂肪族」という用語は、ハロゲンがフルオロであるハロ脂肪族をいい、これにはパーフルオロ化脂肪族基が含まれる。フルオロ脂肪族基の例には、非限定的に、フルオロメチル、ジフ

50

ルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 1, 2-トリフルオロエチル、1, 2, 2-トリフルオロエチル、およびペンタフルオロエチルが挙げられる。

【0042】

「ヘテロ原子」という用語は、1個以上の酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素をいう（任意の酸化型の窒素、硫黄、リン、またはケイ素；四級型の任意の塩基性窒素、または；複素環の置換可能な窒素、例えば、N（3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるような）、NH（ピロリジニルにおけるような）またはNR⁺（N置換ピロリジニルにおけるような）も含む）。

【0043】

単独でまたはより大きな部分の一部として使用される「アリール」および「アルー（ar-）」という用語、例えば、「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリールオキシアルキル」は、1個から3個の芳香族環を含む任意に置換されたC₆~14芳香族炭化水素部分をいう。好ましくは、このアリール基はC₆~10アリール基である。アリール基には、非限定的に、任意に置換されたフェニル、ナフチル、またはアントラセニルが挙げられる。本明細書で使用される場合、「アリール」および「アルー」という用語にはまた、アリール環が1個以上の脂環式環と縮合して、テトラヒドロナフチル、インデニル、またはインダニル環などの任意に置換された環構造を形成する基が含まれる。「アリール」という用語は、「アリール基」、「アリール環」、および「芳香族環」という用語と交換可能に使用されてもよい。

【0044】

「アラルキル」または「アリールアルキル」基は、アルキル基に共有結合されたアリール基を含み、これらのいずれかは独立して任意に置換される。好ましくは、アラルキル基はC₆~10アリールC₁~6アルキルであり、これには非限定的に、ベンジル、フェネチル、およびナフチルメチルが含まれる。

【0045】

単独でまたはより大きな部分の一部として使用される「ヘテロアリール」および「ヘテロアルー」という用語、例えば、「ヘテロアラルキル」、または「ヘテロアラルコキシ」とは、5~14個の環原子、好ましくは、5個、6個、9個、または10個の環原子を有し；環状配置の中で共有されている6個、10個、または14個のπ電子を有し；炭素原子に加えて、1個から5個のヘテロ原子を有する基をいう。ある実施形態において、ヘテロアリール基は、炭素原子に加えて、1個から5個のヘテロ原子を有する5~10個の環原子を有する。ヘテロアリール基は、単環式、二環式、または多環式であり得、好ましくは、単環式、二環式、または三環式、より好ましくは、単環式または二環式であり得る。

「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素、または硫黄をいい、窒素、または硫黄のいかなる酸化型も、塩基性窒素のいかなる四級化型も含む。例えば、ヘテロアリールの窒素原子は塩基性窒素原子であり得、これはまた、対応するN-オキシドに任意に酸化されてもよい。ヘテロアリールがヒドロキシ基によって置換されるとき、これはまた、その対応する互変異性体を含む。「ヘテロアリール」および「ヘテロアルー」という用語は、本明細書で使用される場合、ヘテロ芳香族環が1個以上のアリール環、脂環式環、またはヘテロ脂環式環と縮合している基もまた含む。ヘテロアリール基の非限定的な例には、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド〔2, 3-b〕-1, 4-オキサジニ-3(4H)-オンが含まれる。「ヘテロ

10

20

30

40

50

アリール」という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、または「ヘテロ芳香族」という用語と交換可能に使用されてもよく、これらの用語のいずれかは任意に置換されている環を含む。「ヘテロアルキル」という用語は、ヘテロアリールによって置換されたアルキル基をいい、ここで、アルキル部分およびヘテロアリール部分は独立して任意に置換されている。

【0046】

本明細書で使用される場合、「複素環 (heterocycle)」、「ヘテロシクリル」、「複素環基」、および「ヘテロ環 (heterocyclic ring)」は、飽和または部分的に不飽和のいずれかであり、かつ炭素原子に加えて、1個以上、好ましくは、1～4個の上記に定義されたようなヘテロ原子を有する、安定な4～10員環、好ましくは3～8員単環式または7～10員二環式複素環部分をいうために交換可能に使用される。複素環の環原子への言及において使用されるとき、「窒素」という用語は置換された窒素を含む。例として、酸素、硫黄、または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する飽和または部分的に不飽和の環において、窒素はN(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるような)、NH(ピロリジニルにおけるような)、またはNR+(N-置換ピロリジニルにおけるような)である。

10

【0047】

ヘテロ環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子におけるそのペンダント基に結合でき、任意の環原子が任意に置換され得る。このような飽和または部分的に不飽和の複素環基の例には、非限定的に、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル (oxazepinyl)、チアゼピニル、モルホリニル、およびチアモルホリニルが含まれる。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、または多環式であり得、好ましくは、単環式、二環式、または三環式、より好ましくは、単環式または二環式であり得る。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリルによって置換されるアルキル基をいい、ここで、アルキル部分およびヘテロシクリル部分は、独立して、任意に置換されている。加えて、ヘテロ環は、ヘテロ環が1個以上のアリール環と縮合している基もまた含む。

20

【0048】

本明細書で使用される場合、「部分的に不飽和」という用語は、環原子の間に少なくとも1個の二重結合または三重結合を含む環部分をいう。「部分的に不飽和」という用語は、複数の部分の不飽和を有する環を含むことが意図されるが、しかし、本明細書で定義されるような、芳香族 (例えば、アリールまたはヘテロアリール) を含むことは意図されない。

30

【0049】

「アルキレン」という用語は二価アルキル基をいう。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、 $-(CH_2)_{n'}-$ であり、ここで、 n' は正の整数、好ましくは1～6、1～4、1～3、1～2、または2～3である。任意に置換されたアルキレン鎖は、1個以上のメチレン水素原子が置換基で任意に置き換えられているポリメチレン基である。適切な置換基には、置換される脂肪族基については以下に記載されるものが挙げられ、さらに本明細書に記載されるものが挙げられる。アルキレン基の2個の置換基は、一緒になって、環系を形成してもよいことが理解される。特定の実施形態において、2個の置換基が一緒になって、3～7員環を形成できる。これらの置換基は同じ原子上にあっても異なる原子上にあってもよい。

40

【0050】

アルキレン鎖はまた、官能基によって任意に分断され得る。アルキレン鎖は、内部のメチレン単位が官能基によって分断されるときに、官能基によって「分断」される。適切な「分断官能基」の例は、本明細書および本発明の特許請求の範囲に記載されている。

【0051】

明確さの目的のために、例えば、上に記載されたアルキレン鎖リンカーを含む、本明細

50

書に記載されるすべての二価基は、左から右に読まれることが意図され、変数が現れる化学式または構造の左から右への読み取りに対応する。

【0052】

アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキルなどを含む）基またはヘテロアリール（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシなどを含む）基は1個以上の置換基を含んでもよく、従って、「任意に置換」されてもよい。上記および本明細書に定義される置換基に加えて、アリールまたはヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の適切な置換基にはまた、以下が含まれ、以下から一般的に選択される： $-\text{H}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{R}^+) = \text{C}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}-\text{R}^+$ 、 $-\text{OR}^+$ 、 $-\text{SR}^\circ$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{S})\text{R}^+$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+) - \text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+) - \text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+) - \text{OR}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+) - \text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+) - \text{N}(\text{R}^+) - \text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+) - \text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+) - \text{OR}^+$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+) - \text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+) - \text{N}(\text{R}^+) - \text{OR}^+$ 、 $-\text{C}(\text{R}^\circ) = \text{N} - \text{OR}^+$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^+)_2$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O}) - \text{OR}^+$ 、および $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+) - \text{N}(\text{R}^+)_2$ 、ここで、 R^+ は、独立して、水素であるか、または任意に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、脂環式、もしくはヘテロシクリル基であるか、あるいは独立して存在する2個の R^+ は、これらの間にある原子（単数または複数）と一緒に、任意に置換された5～7員アリール、ヘテロアリール、脂環式、またはヘテロシクリル環を形成する。各 R° は、任意に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、脂環式、またはヘテロシクリル基である。

【0053】

脂肪族もしくはヘテロ脂肪族基、または非芳香族炭素環（carbocyclic）もしくは複素環は1個以上の置換基を含んでもよく、従って、「任意に置換され」てもよい。上記および本明細書で他に定義されない限り、脂肪族もしくはヘテロ脂肪族基、または非芳香族炭素環もしくは複素環の飽和炭素上の適切な置換基は、アリールまたはヘテロアリール基の不飽和炭素について上記に列挙されるものから選択され、これはさらに以下を含む： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{C}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{N}-\text{OR}^*$ 、 $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{N}-\text{NHCO}_2\text{R}^\circ$ 、 $=\text{N}-\text{NHSO}_2\text{R}^\circ$ 、または $=\text{N}-\text{R}^*$ 、ここで、 R° は上記に定義されており、各 R^* は、独立して、水素または任意に置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択される。

【0054】

上記および本明細書に定義される置換基に加えて、非芳香族複素環の窒素上の任意の置換基もまた以下を含みかつ以下から一般的に選択される： $-\text{R}^+$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^+$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH}) - \text{N}(\text{R}^+)_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^+)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^+$ ；ここで、各 R^+ は上記に定義された通りである。ヘテロアリールまたは非芳香族複素環の環窒素原子はまた、酸化されて対応する N -ヒドロキシまたは N -オキシド化合物を形成してもよい。酸化された環窒素原子を有するこのようなヘテロアリールの非限定的な例は N -オキシドピリジルである。

【0055】

上記に詳述されるように、ある実施形態において、独立して存在する2個の R^+ （または本明細書および本発明の特許請求の範囲に同様に定義された任意の他の変数）は、それらの間にある原子（単数または複数）と一緒に、3～13員脂環式、または窒素、

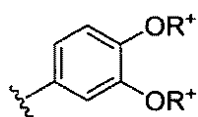
酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～12 員ヘテロシクリル、または 6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される単環式または二環式環を形成する。

【0056】

独立して存在する 2 個の R^+ （または本明細書および本発明の特許請求の範囲に同様に定義された任意の他の変数）がそれらの間にある原子（単数または複数）と一緒にになるときに形成される例示的な環には、以下が挙げられるがこれらに限定されない：a) 同じ原子に結合しかつその原子と一緒になって環を形成する、独立して存在する 2 個の R^+ （または本明細書および本発明の特許請求の範囲に同様に定義された任意の他の変数）であって、例えば、 $N(R^+)_2$ であり、存在する両方の R^+ が窒素原子と一緒になってピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、またはモルホリン-4-イル基を形成する；および b) 異なる原子に結合しかつこれらの原子の両方と一緒になって環を形成する、独立して存在する 2 個の R^+ （または本明細書および本発明の特許請求の範囲に同様に定義された任意の他の変数）であり、例えば、2 個存在する OR^+ でフェニル基が置換される場合、

【0057】

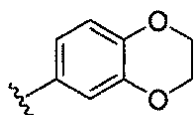
【化10】



これらの 2 個存在する R^+ は、これらが結合している酸素原子と一緒になって、縮合 6 員酸素含有環：

【0058】

【化11】



を形成する。独立して存在する 2 個の R^+ （または本明細書および本発明の特許請求の範囲に同様に定義された任意の他の変数）がそれらの間にある原子（単数または複数）と一緒にになるときに、種々の他の環（例えば、スピロ環および架橋環）が形成できること、および上記に詳述された例は限定であると意図されないことが理解される。

【0059】

他に言及されない限り、本明細書に示される構造は、その構造のすべての異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何異性体（または立体配置異性体））型；例えば、各不斉中心についての R 配置および S 配置、(Z) および (E) 二重結合異性体、ならびに (Z) および (E) 立体配置異性体を含むことを意味する。従って、単一の立体化学異性体、ならびに本発明の化合物のエナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何異性体（または立体配置）混合物は本発明の範囲内にある。他に言及されない限り、本発明の化合物のすべての互変異性体は、本発明の範囲内にある。加えて、他に言及されない限り、本明細書に示される構造は、1 種以上の同位元素の原子が豊富に存在するという点でのみ異なる化合物を含むこともまた意味する。例えば、ジュウテリウムもしくはトリチウムによる水素の置き換え、または ^{13}C もしくは ^{14}C 富化炭素による炭素の置き換え以外は、本発明の構造を有する化合物は本発明の範囲内にある。このような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

【0060】

「立体異性体」、「エナンチオマー」、「ジアステレオマー」、「エピマー」、および「キラル中心」という用語は、各々が当業者による通常の使用において与えられている意

味に従って、本明細書で使用される。従って、立体異性体は、同じ原子結合性を有するが原子の空間配置が異なる化合物である。エナンチオマーは、鏡像関係を有する、すなわち、すべての対応するキラル中心における立体化学配置が反対である立体異性体である。ジアステレオマーは、少なくとも1個の対応するキラル中心の立体化学配置が反対であるがすべての対応するキラル中心の立体化学配置が反対ではないという点で互いに異なる、1個より多くのキラル中心を有する立体異性体である。エピマーは、1個のキラル中心のみにおける立体化学配置が異なるジアステレオマーである。

【0061】

開示された化合物が少なくとも1個のキラル中心を有するとき、本発明は、対応する光学異性体を実質的に含まないその化合物の1個のエナンチオマー、その化合物の両方の光学異性体のラセミ混合物、ならびにその対応する光学異性体と比較して1個のエナンチオマーが富化されている混合物を包含することが理解される。混合物が1種のエナンチオマーの光学異性体と比較してそのエナンチオマーで富化されるとき、その混合物は、例えば、少なくとも50%、75%、90%、95%、99%、または99.5%超の鏡像体過剰率を有する。

【0062】

本発明のエナンチオマーは、当業者に公知の方法によって、例えば、結晶化によって分離されてもよいジアステレオマー塩の形成によって；例えば、結晶化、気液クロマトグラフィーもしくは液体クロマトグラフィーによって分離されてもよいジアステレオマー誘導体もしくは複合体の形成によって；エナンチオマー特異的試薬を用いる1種のエナンチオマーの選択的反応、例えば、酵素的エステル化によって；または、キラル環境において、例えば、キラル支持体上で、例えば、結合したキラルリガンドを有するかもしくはキラル溶媒の存在下でのシリカ上での気体-液体クロマトグラフィーもしくは液体クロマトグラフィーによって分割されてもよい。所望のエナンチオマーが、上記の分離手順の1つによって別の化学的実体に転換される場合、所望のエナンチオマー形を遊離させるためにさらなる工程が必要とされる。あるいは、光学的に活性な試薬、基質、触媒、もしくは溶媒を使用する不斉合成によって、または不斉変換によって1つのエナンチオマーを他のものに転換することによって、特定のエナンチオマーが合成されてもよい。

【0063】

開示される化合物が少なくとも2個の不斉中心を有するとき、本発明は、他のジアステレオマーを実質的に含まないジアステレオマー、他の立体異性体を実質的に含まないジアステレオマーのエナンチオマー対、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーのエナンチオマー対の混合物、1種のジアステレオマーが他のジアステレオマー（1種または複数種）と比較して富化されているジアステレオマーの混合物、およびジアステレオマーの1つのエナンチオマー対が他の立体異性体と比較して富化されている、ジアステレオマーのエナンチオマー対の混合物を包含する。混合物が、他の立体異性体と比較して、1種のジアステレオマーまたはジアステレオマーのエナンチオマー対で富化されているとき、この混合物は、化合物の他の立体異性体と比較して、示されるかまたは参照されるジアステレオマーまたはジアステレオマーのエナンチオマー対で、例えば、少なくとも50%、75%、90%、95%、99%、または99.5%のモル過剰（molar excess）で富化される。

【0064】

本明細書で使用される場合、「ジアステレオマー比」という用語は、1つのキラル中心において、同じ分子の第2のキラル中心と比較して立体化学配置が異なるジアステレオマー間の比率をいう。例として、2つのキラル中心を有する化学構造は、4個の可能な立体異性体： R^*R 、 R^*S 、 S^*R 、および S^*S を提供し、ここで、アスタリスクは各立体異性体における対応するキラル中心を示す。このような立体異性体の混合物についてのジアステレオマー比は、1つのジアステレオマーおよびそのエナンチオマー対他のジアステレオマーおよびそのエナンチオマーの比 = $(R^*R + S^*S) : (R^*S + S^*R)$ である。

【0065】

当業者は、分子が2つよりも多くのキラル中心を有するときに、さらなる立体異性体が可能であることを認識している。本発明の目的のために、「ジアステレオマー比」という用語は、複数のキラル中心を有する化合物に関して同じ意味を有する。なぜなら、これは2つのキラル中心を有する化合物に関するからである。従って、「ジアステレオマー比」という用語は、特定のキラル中心においてR * RまたはS * S配置を有するすべての化合物対特定のキラル中心においてR * SまたはS * R配置を有するすべての化合物の比率をいう。簡便さのために、この比率は、第2の特定のキラル中心と比較した、アスタリスクを付けた炭素におけるジアステレオマー比として、本明細書では言及される。

【0066】

10

ジアステレオマー比は、特定のキラル中心における異なる相対立体化学配置を有するジアステレオマー化合物間を区別するのに適切な任意の分析方法によって測定できる。このような方法としては、非限定的に、核磁気共鳴 (NMR) 法、ガスクロマトグラフィー (GC) 法、および高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法が挙げられる。

【0067】

ジアステレオマー対は、当業者に公知の方法、例えば、クロマトグラフィーおよび結晶化によって分離されてもよく、各対の中の個々のエナンチオマーが上記のように分離されてもよい。本明細書に開示される化合物の調製において使用される前駆体のジアステレオマー対をクロマトグラフィー的に分離するための特定の手順は、本明細書の実施例において提供される。

20

【0068】

3. 例示的化合物の説明

ある実施形態において、化学式 (I) の化合物について：

V_1 は $-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})$ 、または $-S(O)_2-$ であり；

V_2 は $-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-$ 、 $-SO_2-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-SO_2-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ であり；

m は 0 ~ 1 であり；

n は 0 ~ 2 である。

【0069】

30

ある他の実施形態において、化学式 (I) の化合物について：

R^3 は非置換もしくは置換 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または非置換もしくは置換 3 ~ 10 員脂環式、または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4 ~ 10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；ここで、 R^3 は、置換されるとき、独立して存在する 1 ~ 4 個の $-R^5$ で置換され、ここで、 R^5 は $-R^{5a}$ 、 $-R^{5d}$ 、 $-T_1-R^{5d}$ 、または $-V_3-L_3-R^{5d}$ であり；

存在する R^{5a} の各々は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ 脂肪族、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ 、もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ であるか、または R^{5d} 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ 、もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ で置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり；

40

50

存在する R^{5b} の各々は、独立して、水素であるか、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、もしくは 3～10 員脂環式、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、もしくは 6～10 員アリール、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であるか；あるいは同じ窒素原子上に存在する 2 個の R^{5b} が、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素および硫黄から選択される 0～1 個のさらなるヘテロ原子を有する任意に置換された 4～7 員ヘテロシクリル環を形成でき；

存在する R^{5c} の各々は、独立して、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、または 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

10

存在する R^{5d} の各々は、6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5dd} の各々は、6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

存在する R^{5e} の各々は、独立して、水素または任意に置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基であり；

20

存在する V_3 の各々は、独立して、 $-N(R^{5e})$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{5e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{5e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{5e})-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)-$ 、 $-N(R^{5e})SO_2-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5e})-$ 、 $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{5e})O-$ であり；

L_3 は任意に置換された $C_1 \sim 3$ アルキレン鎖であり、ここで、1 個の炭素原子が $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよい。

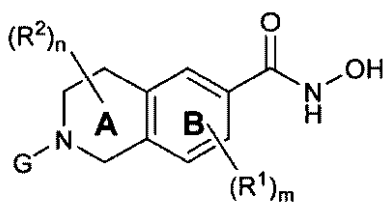
【0070】

30

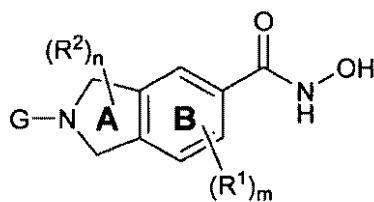
ある実施形態において、化学式 (I) の化合物は化学式 (II-A) ～ (II-G) によって表され、

【0071】

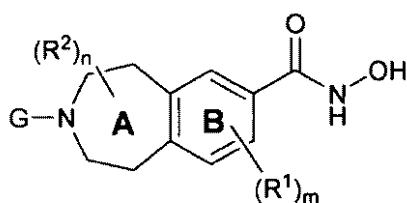
【化 1 2】



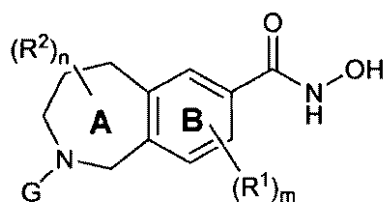
(II-A)



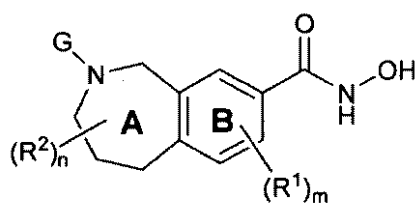
(II-B)



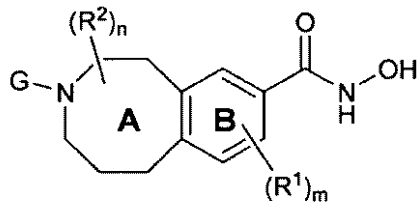
(II-C)



(II-D)

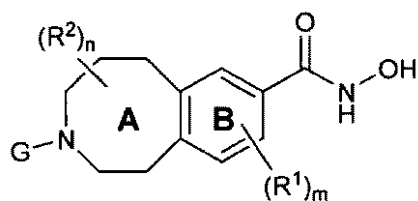


(II-E)



(II-F)

または



(II-G)

ここで、 R^1 、 R^2 、G、m、およびnは、本明細書に記載される意味を有する。

【0072】

ある実施形態において、化学式(I)の化合物は化学式(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、または(II-E)によって表される。ある実施形態において、化学式(I)の化合物は化学式(II-A)、(II-B)、(II-C)、または(II-D)によって表される。ある実施形態において、化学式(I)の化合物は化学式(II-A)または(II-B)によって表される。ある実施形態において、化学式(I)の化合物は化学式(II-A)によって表される。ある実施形態において、化学式(I)の化合物は化学式(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、または(II-G)によって表される。

【0073】

ある実施形態において、化学式(I)の化合物は化学式(III-A)～(III-G)によって表され、

【0074】

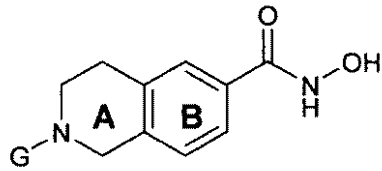
10

20

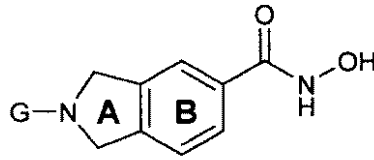
30

40

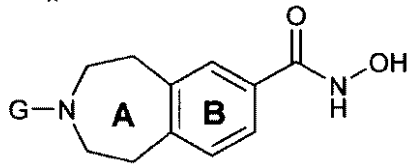
【化 1 3】



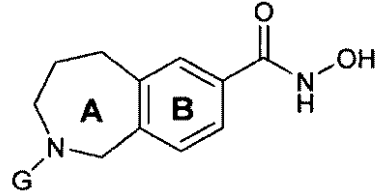
(III-A)



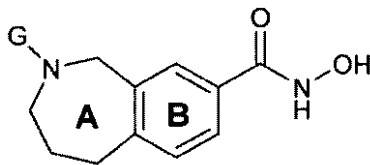
(III-B)



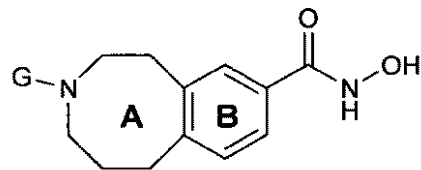
(III-C)



(III-D)

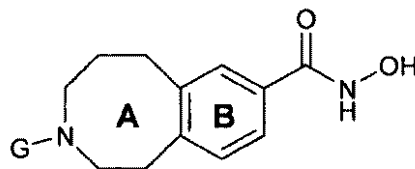


(III-E)



(III-F)

または



(III-G)

ここで、Gは本明細書に記載される意味を有する。

【0075】

ある実施形態において、化学式(I)の化合物は化学式(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、または(III-E)によって表される。ある実施形態において、化学式(I)の化合物は化学式(III-A)、(III-B)、(III-C)、または(III-D)によって表される。ある実施形態において、化学式(I)の化合物は化学式(III-A)、または(III-B)によって表される。ある実施形態において、化学式(I)の化合物は化学式(III-A)によって表される。ある実施形態において、化学式(I)の化合物は化学式(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、または(III-G)によって表される。

【0076】

ある実施形態において、化学式(I)の化合物は(IV-A)または(IV-B)によって表され、

【0077】

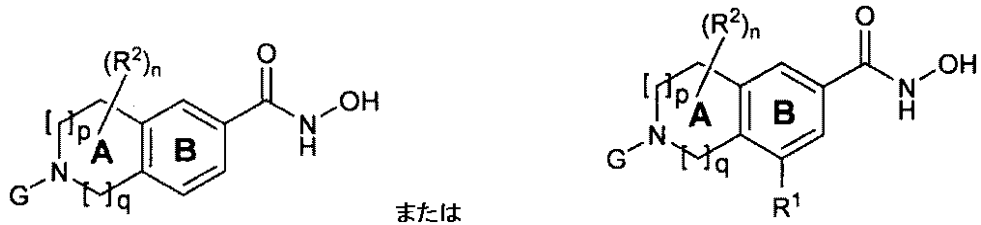
10

20

30

40

【化 1 4】



(IV-A)

(IV-B)

ここで、 R^1 、 R^2 、G、n、p、およびqは、本明細書に記載される意味を有する。

10

【0078】

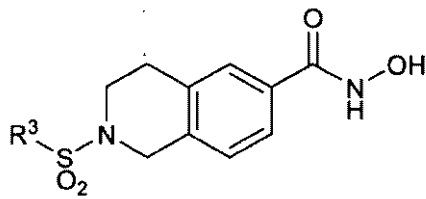
ある実施形態において、化学式(I)の化合物は化学式(IV-A)によって表わされる。

【0079】

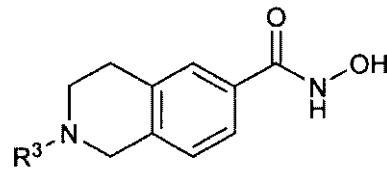
ある実施形態において、化学式(I)の化合物は化学式(V-A)～(V-G)によって表わされ、

【0080】

【化 1 5-1】

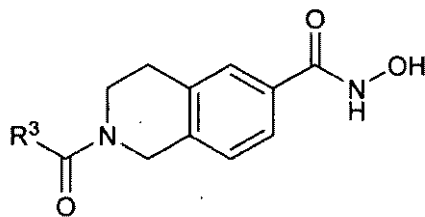


(V-A)

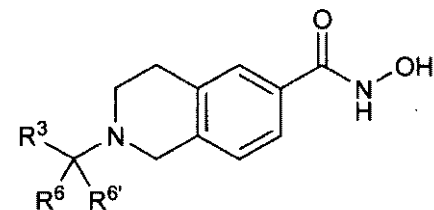


(V-B)

20

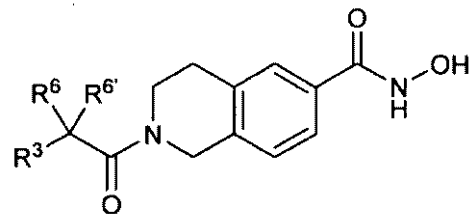


(V-C)



(V-D)

30

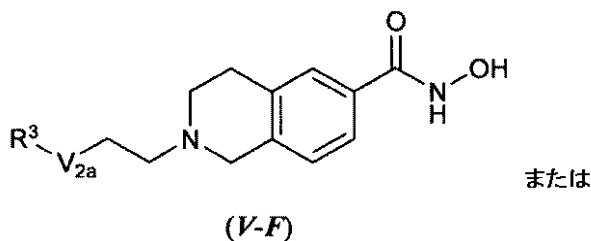


(V-E)

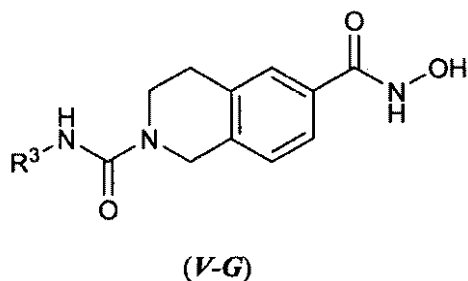
40

【0081】

【化 1 5 - 2】



または



10

ここで、 R^3 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、および V_{2a} は本明細書に記載される意味を有する。

【0082】

以下に記載の意味は、化学式 (I)、(II-A) ~ (II-G)、(III-A) ~ (III-G)、(IV-A) ~ (IV-B)、または (V-A) ~ (V-G) のいずれ

20

【0083】

ある実施形態において、

p は 0 ~ 2 であり；

q は 1 ~ 4 であるが、

但し：

i) p および q の合計は 1 ~ 4 であり；

ii) p が 0 のとき、q は 2 ではない

という条件がある。

【0084】

30

ある実施形態において、p が 0 でありかつ q が 1 である。ある実施形態において、p は 0 でありかつ q は 3 である。ある実施形態において、p は 0 でありかつ q は 4 である。ある実施形態において、p は 1 でありかつ q は 1 である。ある実施形態において、p は 1 でありかつ q は 2 である。ある実施形態において、p は 1 でありかつ q は 3 である。ある実施形態において、p は 2 でありかつ q は 1 である。ある実施形態において、p は 2 でありかつ q は 2 である。特定の実施形態において、p は 0 でありかつ q は 3 もしくは 4 であるか、または p は 1 でありかつ q は 2 もしくは 3 であるか、または p は 2 でありかつ q は 1 もしくは 2 である。特定の実施形態において、p は 0 でありかつ q は 1 であるか、または p は 1 でありかつ q は 1 である。特定の実施形態において、p は 1 でありかつ q は 1 である。

40

【0085】

ある実施形態において、B 環は、m 個存在する R^1 で任意にさらに置換され、ここで、存在する R^1 の各々は、独立して、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、または $NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキルである。特定の実施形態において、存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、シアノ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、または tert-ブチルである。ある実施形態において、存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} フルオロアルキルである。特定の実施

50

形態において、 R^1 は、クロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルである。

【0086】

ある実施形態において、A環は、 n 個存在する R^2 で任意にさらに置換され、ここで、存在する R^2 の各々は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1\sim3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1\sim3}$ アルキル、または $NHS(O)_2C_{1\sim3}$ アルキルである。特定の実施形態において、存在する R^2 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、またはtert-ブチルである。ある実施形態において、存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、または $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルである。特定の実施形態において、存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルである。特定の実施形態において、存在する R^2 の各々はメチルである。

10

【0087】

ある実施形態において、 m は0～2である。ある実施形態において、 m は0～1である。特定の実施形態において、 m は0である。特定の実施形態において、 m は1である。

【0088】

ある実施形態において、 n は0～4である。ある実施形態において、 n は0～2である。特定の実施形態において、 n は0である。特定の実施形態において、 n は1である。特定の実施形態において、 n は2である。

20

【0089】

ある実施形態において、 m は1でありかつ n は0であるか、または m は0でありかつ n は1であるか、または m は0でありかつ n は2であるか、または m は1でありかつ n は2である。特定の実施形態において、 m は0でありかつ n は2であるか、または m は1でありかつ n は0である。

【0090】

ある実施形態において、 m および n の合計は少なくとも1でなければならない。ある実施形態において、 m は1でありかつ n は0であるか、または m は0でありかつ n は1であるか、または m は0でありかつ n は2であるか、または m は1でありかつ n は2である。特定の実施形態において、 m は0でありかつ n は2であるか、または m は1でありかつ n は0である。

30

【0091】

ある実施形態において、 G は $-R^3$ 、 $-V_1-R^3$ 、 $-V_1-L_1-R^3$ 、 $-L_1-V_2-R^3$ 、 $-L_1-R^3$ 、または $-L_1-V_2-L_2-R^3$ であり、ここで、 L_1 、 L_2 、 V_1 、 V_2 、および R^3 は本明細書に記載される意味を有する。ある実施形態において、 G は $-R^3$ 、 $-C(R^6)(R^{6'})-R^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 、または $-S(O)_2-R^3$ であり、ここで、 R^3 、 R^6 、および $R^{6'}$ は本明細書に記載される意味を有する。ある実施形態において、 G は $-R^3$ であり、ここで、 R^3 は本明細書に記載される意味を有する。ある実施形態において、 G は、 $-(CH_2)_t-R^3$ 、または $-(CH_2)_t-X_3-R^3$ であり、ここで、 R^3 、 X_3 、および t は本明細書に記載される意味を有する。ある実施形態において、 G は $-C(O)-R^3$ 、 $-C(R^6)(R^{6'})-R^3$ 、 $-C(O)-C(R^6)(R^{6'})-R^3$ 、 $-S(O)_2-R^3$ 、 $-S(O)_2-C(R^6)(R^{6'})-R^3$ 、または $-C(O)-NH-R^3$ であり、ここで、 R^3 、 R^6 、および $R^{6'}$ は本明細書に記載される意味を有する。ある実施形態において、 G は $-CH_2-CH=CH-R^3$ であり、ここで、 R^3 は本明細書に記載される意味を有する。

40

【0092】

ある実施形態において、 G は $-R^3$ 、 $-V_1-R^3$ 、 $-V_1-L_1-R^3$ 、 $-L_1-V_1-R^3$ 、 $-L_2-V_2-R^3$ 、 $-V_1-L_1-V_2-R^3$ 、または $-L_1-R^3$ であり、ここで、 L_1 、 L_2 、 V_1 、 V_2 、および R^3 は本明細書に記載される意味を有する。

50

ある実施形態において、Gは $-R^3$ 、 $-V_1-R^3$ 、または $-L_1-R^3$ であり、ここで、 L_1 、 V_1 、および R^3 は本明細書に記載される意味を有する。

【0093】

特定の実施形態において、Gは $-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ 、 $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ 、 $-C(O)-NH-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ 、 $-S(O)_2-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ 、 $-[C(R^6)(R^{6'})]_y-V_{2a}-R^3$ 、または $-C(O)-C(R^6)(R^{6'})-V_{2a}-R^3$ であり、ここで、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 V_{2a} 、 $V_{2a'}$ 、 R^3 、 z 、および y は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、Gは $-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ 、 $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ 、または $-S(O)_2-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ であり、ここで、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^3 、および z は本明細書に記載される意味を有する。

10

【0094】

特定の実施形態において、Gは $-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ 、 $-[C(R^6)(R^{6'})]_y-V_{2a}-R^3$ 、 $-S(O)_2-[C(R^6)(R^{6'})]_y-V_{2a}-R^3$ 、 $-S(O)_2-C(R^6)(R^{6'})-V_{2a}-R^3$ 、または $-S(O)_2-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ であり、ここで、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 V_{2a} 、 R^3 、 z 、および y は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、Gは $-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ または $-S(O)_2-[C(R^6)(R^{6'})]_z-R^3$ であり、ここで、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^3 、および z は本明細書に記載される意味を有する。

20

【0095】

ある実施形態において、Gは $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g'}$ 、 $-C(O)-O-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g'}$ 、 $-C(O)-C(R^6)(R^{6'})-V_{2a}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{yy}-V_{2a}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-[C(R^6)(R^{6'})]_{yy}-V_{2a}-R^{3g}$ 、または $-C(O)-O-[C(R^6)(R^{6'})]_{yy}-V_{2a}-R^{3g}$ であり、ここで、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^{4a} 、 V_{2a} 、 $V_{2a'}$ 、 R^{3g} 、 zz 、および yy は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、Gは $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-NH-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g'}$ 、または $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{yy}-V_{2a}-R^{3g}$ であり、ここで、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 V_{2a} 、 $V_{2a'}$ 、 R^{3g} 、 $R^{3g'}$ 、 zz 、および yy は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、Gは $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-NH-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g'}$ 、 $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{yy}-V_{2a}-R^{3g}$ 、または $-C(O)-C(R^6)(R^{6'})-V_{2a}-R^{3g}$ であり、ここで、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 V_{2a} 、 $V_{2a'}$ 、 R^{3g} 、 $R^{3g'}$ 、 zz 、および yy は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、Gは $-C(O)-C(R^6)(R^{6'})-R^{3g}$ であり、ここで、 R^6 、 $R^{6'}$ 、および R^{3g} は本明細書に記載される意味を有する。

30

【0096】

ある実施形態において、Gは $-C(O)-(CH_2)_{zz}-R^{3e}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-(CH_2)_{zz}-R^{3e}$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_{zz}-R^{3e}$ 、 $-C(O)-CH_2-V_{2a}-R^{3e}$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{yy}-V_{2a}-R^{3e}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-(CH_2)_{yy}-V_{2a}-R^{3e}$ 、または $-C(O)-O-(CH_2)_{yy}-V_{2a}-R^{3e}$ であり、ここで、 R^{4a} 、 V_{2a} 、 $V_{2a'}$ 、 R^{3e} 、 zz 、および yy は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、Gは $-C(O)-R^{3e}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-R^{3e}$ 、 $-C(O)-O-R^{3e}$ 、 $-C(O)-CH_2-R^{3e}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-CH_2-R^{3e}$ 、または $-C(O)-O-CH_2-R^{3e}$ であり、ここで、 R^{4a} および R^{3e} は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、Gは $-C(O)-R^{3e}$ 、 $-C(O)-NH-R^3$

40

50

e 、 $-C(O)-O-R^{3e}$ 、 $-C(O)-CH_2-R^{3e}$ 、 $-C(O)-NH-CH_2-R^{3e}$ 、または $-C(O)-O-CH_2-R^{3e}$ であり、ここで、 R^{3e} は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、 G は $-C(O)-R^{3e}$ または $-C(O)-CH_2-R^{3e}$ であり、ここで、 R^{3e} は本明細書に記載される意味を有する。

【0097】

ある実施形態において、 G は $-C(O)-(CH_2)_{zz}-R^{3f}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-(CH_2)_{zz}-R^{3f}$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_{zz}-R^{3f}$ 、 $-C(O)-CH_2-V_{2a}-R^{3f}$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{yy}-V_{2a}-R^{3f}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-(CH_2)_{yy}-V_{2a}-R^{3f}$ 、または $-C(O)-O-(CH_2)_{yy}-V_{2a}-R^{3f}$ であり、ここで、 R^{4a} 、 V_{2a} 、 V_{2a} 、 R^{3f} 、 zz 、および yy は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、 G は $-C(O)-R^{3f}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-R^{3f}$ 、 $-C(O)-O-R^{3f}$ 、 $-C(O)-CH_2-R^{3f}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-CH_2-R^{3f}$ 、または $-C(O)-O-CH_2-R^{3f}$ であり、ここで、 R^{4a} および R^{3f} は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、 G は $-C(O)-R^{3f}$ 、 $-C(O)-NH-R^{3f}$ 、 $-C(O)-O-R^{3f}$ 、 $-C(O)-CH_2-R^{3f}$ 、 $-C(O)-NH-CH_2-R^{3f}$ 、または $-C(O)-O-CH_2-R^{3f}$ であり、ここで、 R^{3f} は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、 G は $-C(O)-R^{3f}$ 、または $-C(O)-CH_2-R^{3f}$ であり、ここで、 R^{3f} は本明細書に記載される意味を有する。

10

20

【0098】

ある実施形態において、 G は $-C(O)-(CH_2)_{zz}-R^{3h}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-(CH_2)_{zz}-R^{3h}$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_{zz}-R^{3h}$ 、 $-C(O)-CH_2-V_{2a}-R^{3h}$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{yy}-V_{2a}-R^{3h}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-(CH_2)_{yy}-V_{2a}-R^{3h}$ 、または $-C(O)-O-(CH_2)_{yy}-V_{2a}-R^{3h}$ であり、ここで、 R^{4a} 、 V_{2a} 、 V_{2a} 、 R^{3h} 、 zz 、および yy は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、 G は $-C(O)-R^{3h}$ 、 $-C(O)-NH-R^{3h}$ 、 $-C(O)-O-R^{3h}$ 、 $-C(O)-CH_2-R^{3h}$ 、 $-C(O)-NH-CH_2-R^{3h}$ 、または $-C(O)-O-CH_2-R^{3h}$ であり、ここで、 R^{3h} は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、 G は $-C(O)-R^{3h}$ 、または $-C(O)-CH_2-R^{3h}$ であり、ここで、 R^{3h} は本明細書に記載される意味を有する。

30

【0099】

ある実施形態において、 L_1 および L_2 は、各々独立して、非置換もしくは置換 $C_1 \sim 3$ アルキレン鎖であり、ここで、1個の炭素原子は $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよい。ある実施形態において、 L_1 および L_2 は、各々独立して、 $-CH_2-$ 、 CH_2CH_2- 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。ある実施形態において、 L_1 および L_2 は、各々独立して、 $-CH_2-$ である。ある実施形態において、 L_1 および L_2 は、各々独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキレン鎖であり、ここで、1個の炭素原子は、0～2個存在する R^{8a} で任意に置換された $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよく、存在する R^{8a} の各々は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ 、もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ であるか、またはハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})$

40

50

$C(O)N(R^{5b})_2$ 、もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ で置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。ある実施形態において、 L_1 および L_2 は、各々独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキレン鎖であり、ここで、1個の炭素原子が、0～2個存在する R^{8a} で任意に置換された $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよく、ここで、存在する R^{8a} の各々は、独立して、フルオロまたは $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。

【0100】

ある実施形態において、 L_2 は非置換もしくは置換 $C_2 \sim 3$ アルキレン鎖であり、ここで、1個の炭素原子が $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよい。ある実施形態において、 L_2 は $-CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2-$ である。特定の実施形態において、 L_2 は $-CH_2CH_2-$ である。特定の実施形態において、 L_2 は $-CH_2CH_2CH_2-$ である。

10

【0101】

ある実施形態において、 V_1 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-O-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、ここで、 R^{4a} は本明細書に記載される意味を有する。ある実施形態において、 V_1 は $-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、ここで、 R^{4a} は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、 V_1 は $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、または $-S(O)_2-$ である。特定の実施形態において、 V_1 は $-C(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ である。特定の実施形態において、 V_1 は $-C(S)-$ または $-S(O)_2-$ である。特定の実施形態において、 V_1 は $-S(O)_2-$ である。

20

【0102】

ある実施形態において、変数 V_2 は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-$ 、 $-SO_2-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-SO_2-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{4a})-$ 、または $-N(R^{4a})-SO_2-N(R^{4a})-$ であり、ここで、 R^{4a} は本明細書に記載される意味を有する。ある実施形態において、 V_2 は $-C(O)-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-C(O)-$ 、 $-SO_2-N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})-SO_2-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ であり、ここで、 R^{4a} は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、 V_2 は $-C(O)-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ であり、ここで、 R^{4a} は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、 V_2 は $-NH-$ または $-O-$ である。

30

【0103】

ある実施形態において、存在する変数 R^A の各々は、独立して、水素、ハロ、または非置換もしくは置換 $C_1 \sim 4$ 脂肪族基である。ある実施形態において、存在する R^A の各々は、独立して、水素、フルオロ、または非置換もしくは置換 $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。特定の実施形態において、存在する R^A の各々は、独立して、水素、フルオロ、またはメチルである。特定の実施形態において、存在する R^A の各々は水素である。

【0104】

ある実施形態において、存在する R^{4a} の各々は、独立して、水素、または非置換もしくは置換 $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。特定の実施形態において、存在する R^{4a} の各々は、独立して、メチルまたは水素である。特定の実施形態において、 R^{4a} は水素である。

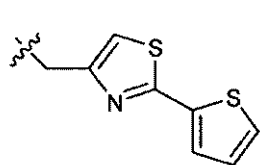
40

【0105】

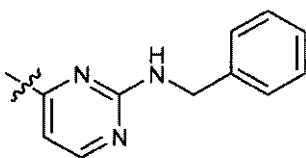
ある実施形態において、 G は化学式 $(VI-a-i) \sim (VI-j-v)$ によって表される：

【0106】

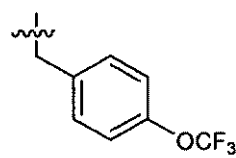
【化 1 6 - 1】



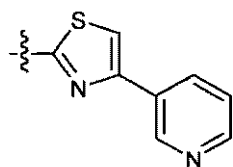
VI-a-i



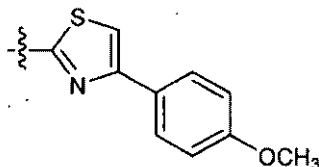
VI-b-i



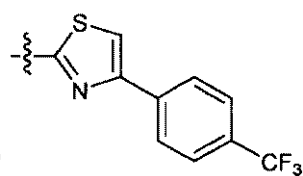
VI-c-i



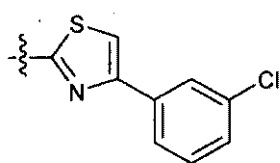
VI-d-i



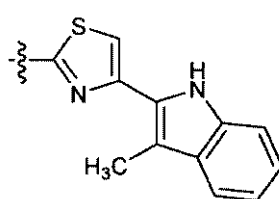
VI-e-i



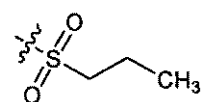
VI-f-i



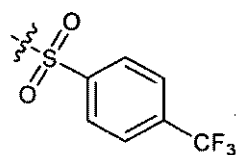
VI-g-i



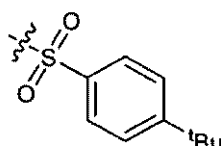
VI-h-i



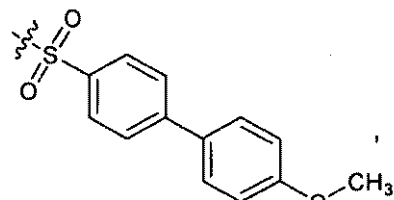
VI-i-i



VI-j-i



VI-k-i



VI-l-i

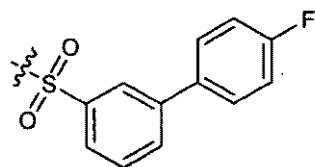
【 0 1 0 7】

10

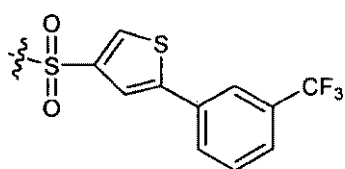
20

30

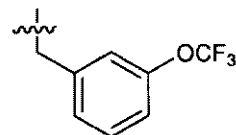
【化 1 6 - 2】



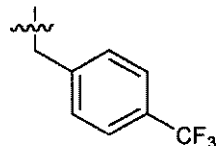
VI-m-i



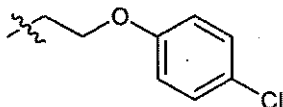
VI-n-i



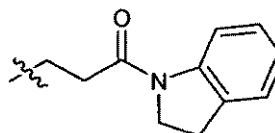
VI-o-i



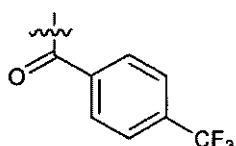
VI-p-i



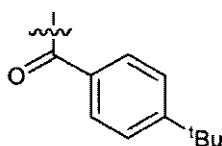
VI-q-i



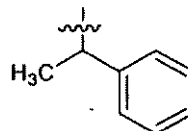
VI-r-i



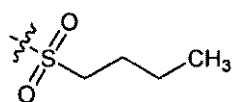
VI-s-i



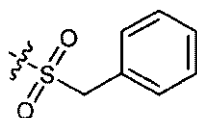
VI-t-i



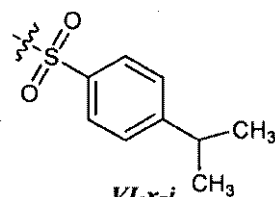
VI-u-i



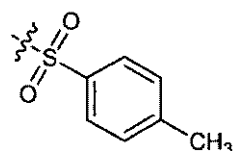
VI-v-i



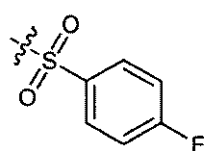
VI-w-i



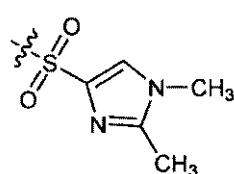
VI-x-i



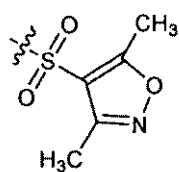
VI-y-i



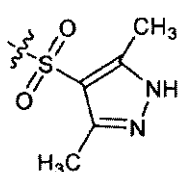
VI-z-i



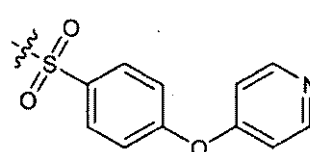
VI-a-ii



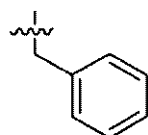
VI-b-ii



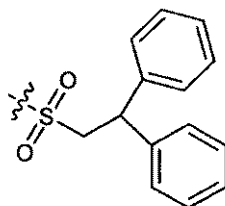
VI-c-ii



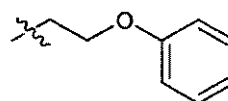
VI-d-ii



VI-e-ii



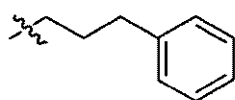
VI-f-ii



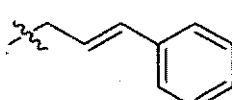
VI-g-ii

【 0 1 0 8】

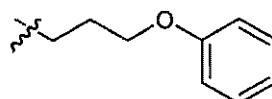
【化 1 6 - 3】



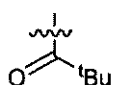
VI-h-ii



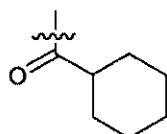
VI-i-ii



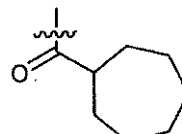
VI-j-ii



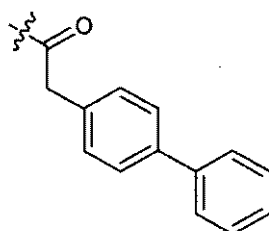
VI-k-ii



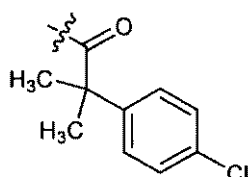
VI-l-ii



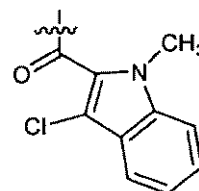
VI-m-ii



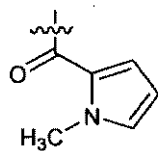
VI-n-ii



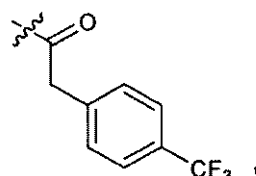
VI-o-ii



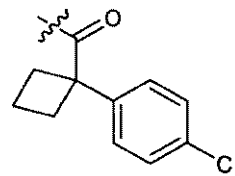
VI-p-ii



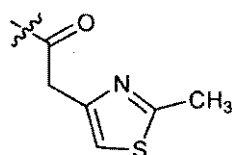
VI-q-ii



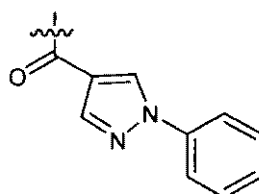
VI-r-ii



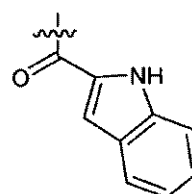
VI-s-ii



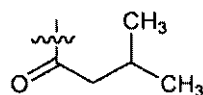
VI-t-ii



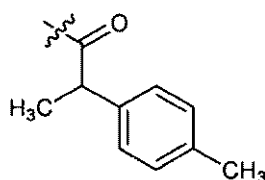
VI-u-ii



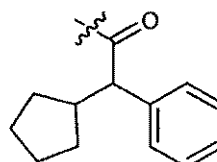
VI-v-ii



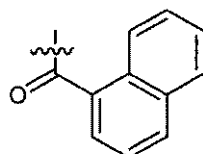
VI-w-ii



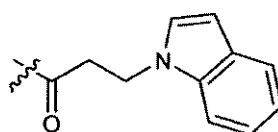
VI-x-ii



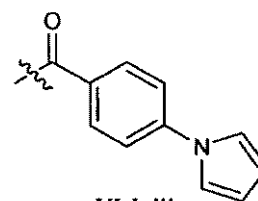
VI-y-ii



VI-z-ii



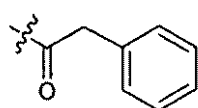
VI-a-iii



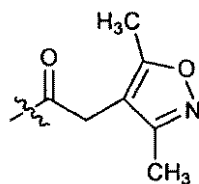
VI-b-iii

【0109】

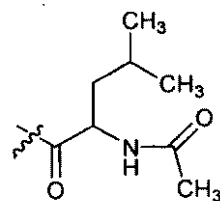
【化 1 6 - 4】



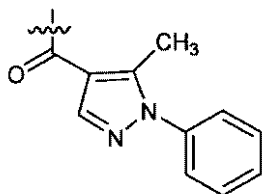
VI-c-iii



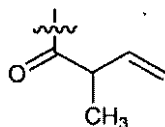
VI-d-iii



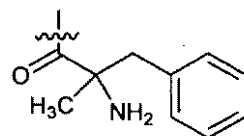
VI-e-iii



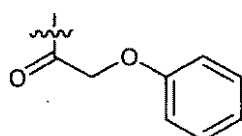
VI-f-iii



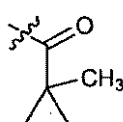
VI-g-iii



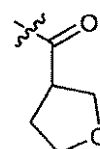
VI-h-iii



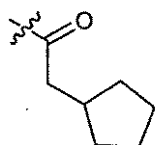
VI-i-iii



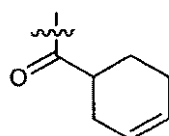
VI-j-iii



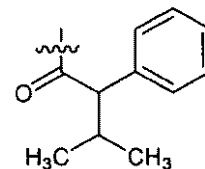
VI-k-iii



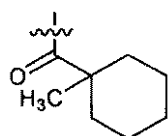
VI-l-iv



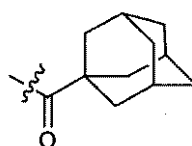
VI-m-iii



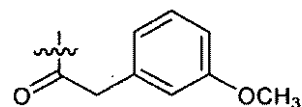
VI-n-iii



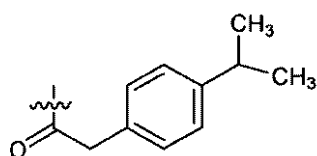
VI-r-iii



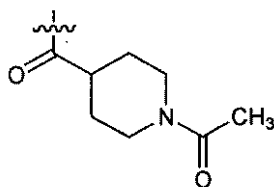
VI-s-iii



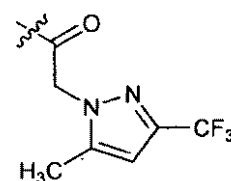
VI-t-iii



VI-u-iii



VI-v-iii



VI-w-iii

【0 1 1 0】

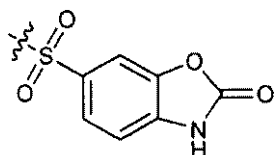
10

20

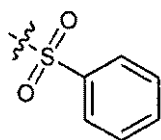
30

40

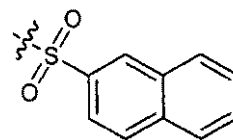
【化 1 6 - 5】



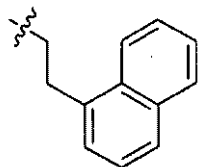
VI-x-iii



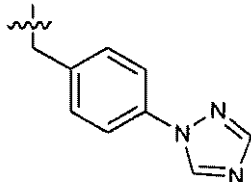
VI-y-iii



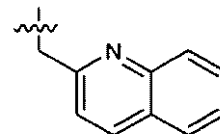
VI-z-iii



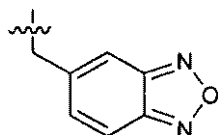
VI-a-iv



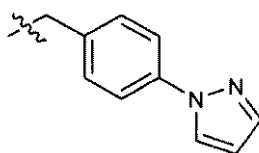
VI-b-iv



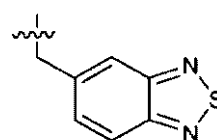
VI-c-iv



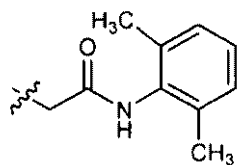
VI-c-iv



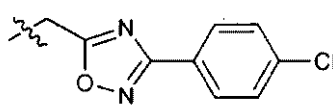
VI-d-iv



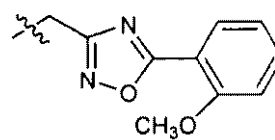
VI-e-iv



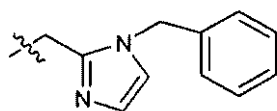
VI-f-iv



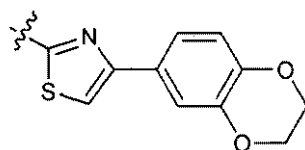
VI-g-iv



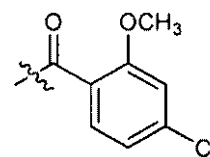
VI-h-iv



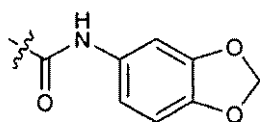
VI-i-iv



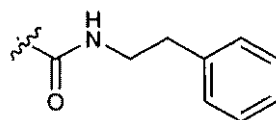
VI-j-iv



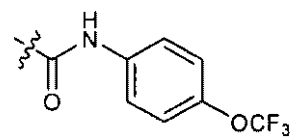
VI-k-iv



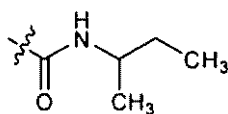
VI-l-iv



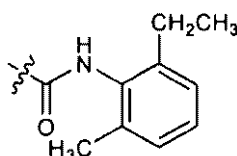
VI-m-iv



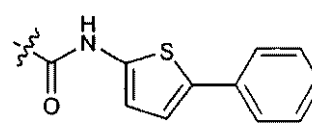
VI-n-iv



VI-o-iv



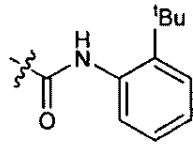
VI-p-iv



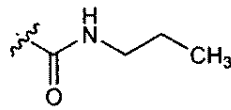
VI-q-iv

【 0 1 1 1】

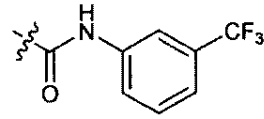
【化 1 6 - 6】



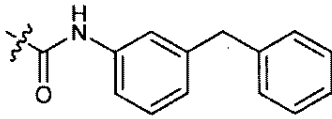
VI-r-iv



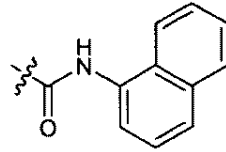
VI-s-iv



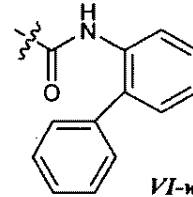
VI-t-iv



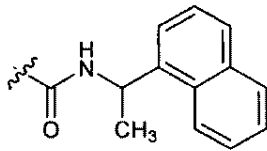
VI-u-iv



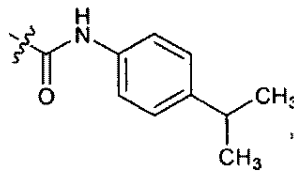
VI-v-iv



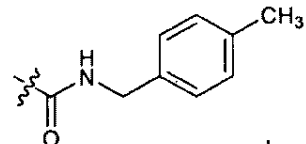
VI-w-iv



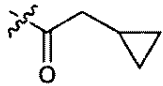
VI-x-iv



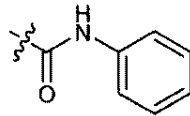
VI-y-iv



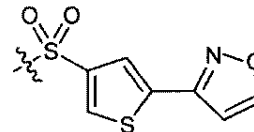
VI-z-iv



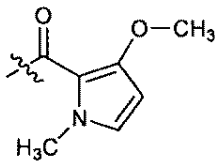
VI-a-v



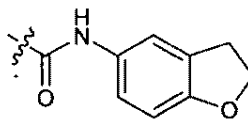
VI-b-v



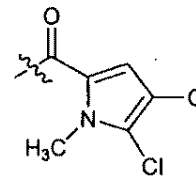
VI-c-v



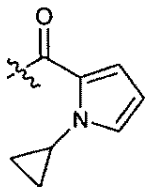
VI-d-v



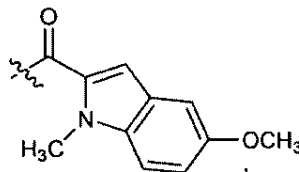
VI-e-v



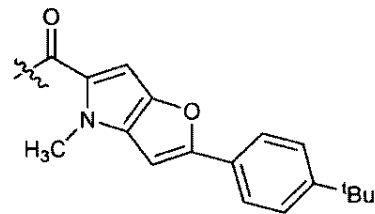
VI-f-v



VI-g-v

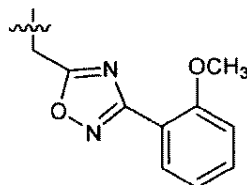


VI-h-v



VI-i-v

または



VI-j-v

ある実施形態において、 R^3 は非置換もしくは置換 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換 3 ~ 10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4 ~ 10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

【0 1 1 2】

10

20

30

40

50

特定の実施形態において、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ブテニル、プロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ナフチル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリジニル、イミダゾピリジル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾチアジアゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、インダニル、テトラヒドロインダゾリル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、チオモルホリニル、キヌクリジニル、フェナントリジニル、テトラヒドロナフチル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、クロマニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビスクロヘプタニル、ビスクロオクタニル、またはアダマンチルであり、ここで、前述の基の各々が非置換であるかまたは置換されている。

【0113】

ある実施形態において、 R^3 は非置換もしくは置換 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または非置換もしくは置換 3 ~ 10 員脂環式、または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4 ~ 10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6 ~ 10 員アリアル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5 ~ 10 員ヘテロアリアルであり；ここで、 R^3 は、置換されるとき、独立して存在する 1 ~ 4 個の $-R^5$ で置換され、ここで、 R^5 は $-R^{5a}$ 、 $-R^{5d}$ 、 $-L_3-R^{5d}$ 、または $-V_3-L_3-R^{5d}$ であり、 R^{5a} 、 R^{5d} 、 L_3 、および V_3 は本明細書に記載される意味を有する。

【0114】

特定の実施形態において、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ブテニル、プロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ナフチル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリジニル、イミダゾピリジル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾチアジアゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、インダニル、テトラヒドロインダゾリル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、チオモルホリニル、キヌクリジニル、フェナントリジニル、テトラヒドロナフチル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、クロマニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビスクロヘプタ

ニル、ビシクロオクタニル、またはアダマンチルであり、ここで、前述の基の各々は、非置換であるかもしくは独立して存在する1～4個の $-R^5$ で置換され、ここで、 R^5 は、 $-R^{5a}$ 、 $-R^{5d}$ 、 $-L_3-R^{5d}$ 、または $-V_3-L_3-R^{5d}$ であり； R^{5a} 、 R^{5d} 、 L_3 、および V_3 は本明細書に記載される意味を有する。

【0115】

ある実施形態において、 R^3 は $-R^{3a}$ であり、ここで、 R^{3a} は、非置換もしくは置換6～10員アリアル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換5～10員ヘテロアリアルであり；ここで、 R^{3a} は、置換される場合、0～1個存在する $-R^{5a}$ および1個存在する $-R^{5d}$ で置換される。

10

【0116】

ある実施形態において、 R^{3a} は、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ナフチル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[c][1, 2, 5]オキサジアゾリル、ベンゾ[c][1, 2, 5]チアジアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン、2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシニル、ベンゾ[d][1, 3]ジオキソリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、またはプテリジニルであり、ここで、前述の基の各々は、非置換であるか、もしくは0～1個存在する $-R^{5a}$ で置換されかつ1個存在する $-R^{5d}$ で置換され、ここで、 R^{5a} および R^{5d} は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、 R^{3a} は、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、またはフェニルであり、ここで、前述の基の各々は、非置換であるか、もしくは0～1個存在する $-R^{5a}$ で置換されかつ1個存在する $-R^{5d}$ で置換され、ここで、 R^{5a} および R^{5d} は本明細書に記載される意味を有する。

20

【0117】

ある実施形態において、 R^3 は $-R^{3b}$ であり、ここで、 R^{3b} は、非置換もしくは置換6～10員アリアル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換5～10員ヘテロアリアルであり、ここで、 R^{3b} は、置換される場合、独立して存在する0～2個の $-R^{5a}$ で置換され、ここで、 R^{5a} は本明細書に記載される意味を有する。ある実施形態において、 R^{3b} は、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ナフチル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[c][1, 2, 5]オキサジアゾリル、ベンゾ[c][1, 2, 5]チアジアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン、2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシニル、ベンゾ[d][1, 3]ジオキソリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、またはプテリジニルであり、ここで、前述の基の各々は、非置換であるか、もしくは0～1個存在する $-R^{5a}$ で置換され、ここで、 R^{5a} は本明細書に記載される意味を有する。

30

40

【0118】

ある実施形態において、 R^3 は $-R^{3c}$ であり、ここで、 R^{3c} は、窒素、酸素および

50

硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換4～10員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換6～10員アリアル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換5～10員ヘテロアリアルであり、ここで、 R^{3c} は、置換される場合、独立して存在する0～2個の $-R^{5a}$ で置換され、ここで、 R^{5a} は本明細書に記載される意味を有する。ある実施形態において、 R^{3c} は、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ナフチル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[c][1, 2, 5]オキサジアゾリル、ベンゾ[c][1, 2, 5]チアジアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン、2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシニル、ベンゾ[d][1, 3]ジオキソリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、チアモルホリニル、キヌクリジニル、インダニル、フェナントリジニル、テトラヒドロナフチル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキソリル、またはクロマニルであり、ここで、前述の基の各々は、非置換であるか、もしくは独立して存在する0～2個の $-R^{5a}$ で置換され、ここで、 R^{5a} は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、 R^{3c} は、フェニル、ナフチル、またはインドリルであり、ここで、前述の基の各々は、非置換であるか、もしくは独立して存在する0～1個の $-R^{5a}$ で置換され、ここで、 R^{5a} は本明細書に記載される意味を有する。

【0119】

ある実施形態において、 R^3 は $-R^{3d}$ であり、ここで、 $-R^{3d}$ は、非置換もしくは置換 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換3～10員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換4～10員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換6～10員アリアル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換5～10員ヘテロアリアルであり；ここで、 R^{3d} は、置換される場合、独立して存在する0～2個の $-R^{5a}$ で置換され、ここで、 R^{5a} は本明細書に記載される意味を有する。

【0120】

ある実施形態において、 R^{3d} は $C_{1\sim6}$ 非置換もしくは置換脂肪族基であり、ここで、 R^{3d} は、置換される場合、0～1個存在する $-R^{5a}$ で置換され、ここで、 R^{5a} は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、 R^{3d} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ブテニル、プロペニル、ペンテニル、またはヘキセニルである。

【0121】

ある実施形態において、 R^{3d} は、非置換もしくは置換3～10員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換4～10員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換6～10員アリアル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換5～10員ヘテロアリアルであり；ここで、 R^{3d} は、置換される場合、独立して存在する0～2個の $-R^{5a}$ で置換され、ここで、 R^{5a} は本明細書に記載される意味を有する。ある実施形態において、 R^{3d} は、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オ

キサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ナフチル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾリル、ベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾリル、ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、4H-フロ [3, 2-b] ピロリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、チアモルホリニル、キヌクリジニル、インダニル、フェナントリジニル、テトラヒドロナフチル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキソリル、クロマニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビスクロヘプタニル、ビスクロオクタニル、またはアダマンチルであり、ここで、前述の基の各々は非置換であるかまたは独立して存在する 0~2 個の $-R^{5a}$ で置換され、ここで、 R^{5a} は本明細書に記載される意味を有する。

【0122】

特定の実施形態において、 R^{3d} はピロリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、フェニル、ピリジル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾリル、ベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾリル、ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、プリニル、キノリル、シノリニル、ナフチル、ピペリジニル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘキセニル、またはアダマンチルであり、ここで、前述の基の各々は非置換であるかまたは 0~1 個存在する $-R^{5a}$ で置換され、ここで、 R^{5a} は本明細書に記載される意味を有する。

【0123】

ある実施形態において、変数 R^3 は R^{3g} である。ある実施形態において、 R^{3g} は非置換もしくは置換 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換 3~10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4~10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6~10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1~5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5~10 員ヘテロアリールである。

【0124】

ある実施形態において、 R^{3g} は非置換もしくは置換 6~10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1~5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5~10 員ヘテロアリールであり、ここで、 R^{3g} は、置換される場合、0~1 個存在する $-R^{5a}$ および 1 個存在する $-R^{5d}$ で置換され、ここで、 R^{5a} および R^{5d} は本明細書に含まれる意味を有する。特定の実施形態において、 R^{3g} は、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ナフチル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾリル、ベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾリル、ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4]

ジオキシニル、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、4H-フロ [3, 2-b] ピロリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、またはプテリジニルであり、ここで、前述の基の各々は非置換であるか、または0~1個存在する $-R^{5a}$ で置換されかつ1個存在する $-R^{5d}$ で置換され、ここで、 R^{5a} および R^{5d} は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、 R^{3g} はチエニル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、4H-フロ [3, 2-b] ピロリル、またはフェニルであり、ここで、前述の基の各々は非置換であるかまたは0~1個存在する $-R^{5a}$ で置換されかつ1個存在する $-R^{5d}$ で置換され、ここで、 R^{5a} および R^{5d} は本明細書に記載される意味を有する。

10

【0125】

ある実施形態において、 R^{3g} は非置換もしくは置換 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または非置換もしくは置換3~10員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換4~10員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換6~10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換5~10員ヘテロアリールであり、ここで、 R^{3g} は、置換される場合、独立して存在する0~2個の $-R^{5a}$ で置換され、ここで、 R^{5a} は本明細書に含まれる意味を有する。特定の実施形態において、 R^{3g} はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ブテニル、プロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ナフチル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリジニル、イミダゾピリジル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾチアジアゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、4H-フロ [3, 2-b] ピロリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、インダニル、テトラヒドロインダゾリル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、チオモルホリニル、キヌクリジニル、フェナントリジニル、テトラヒドロナフチル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、クロマニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビシクロヘプタニル、ビシクロオクタニル、またはアダマンチルであり、ここで、 R^{3g} は、置換される場合、独立して存在する0~2個の $-R^{5a}$ で置換され、ここで、 R^{5a} は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、 R^{3g} はフラニル、チエニル、ピロリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、フェニル、ピリジル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾリル、ベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾリル、ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H)-オン、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、プリニル、キノリル、シノリニル、ナフチル、ピペリジニル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘキセニル、またはアダマンチルであり、ここで、 R^{3g} は、置換される場合、は0~2個存在する $-R^{5a}$ で置換され、ここで、 R^{5a} は本明細書に記載される意味を有する。

20

30

40

【0126】

50

ある実施形態において、変数 R^3 は $R^{3g'}$ である。ある実施形態において、 $R^{3g'}$ は非置換もしくは置換 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4～10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリールである。ある実施形態において、 $R^{3g'}$ は非置換もしくは置換 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4～10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリールであり、ここで、 R^{3g} は、置換される場合、0～2 個存在する $-R^{5a}$ で置換され、ここで、 R^{5a} は本明細書に記載される意味を有する。

10

【0127】

特定の実施形態において、 $R^{3g'}$ はフラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ナフチル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリジニル、イミダゾピリジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾチアジアゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、インダニル、テトラヒドロインダゾリル、ピロリジニル、ピロリドニル、ペペリジニル、ピロリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、チオモルホリニル、キヌクリジニル、フェナントリジニル、テトラヒドロナフチル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、クロマニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビシクロヘプタニル、ビシクロオクタニル、またはアダマンチルであり、ここで、 $R^{3g'}$ は、置換される場合、独立して存在する 0～2 個の $-R^{5a}$ で置換され、ここで、 R^{5a} は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、 $R^{3g'}$ は、フラニル、チエニル、ピロリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、フェニル、ピリジル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[c][1, 2, 5]オキサジアゾリル、ベンゾ[c][1, 2, 5]チアジアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン、2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシニル、ベンゾ[d][1, 3]ジオキサニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、プリニル、キノリル、シノリニル、ナフチル、ペペリジニル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘキセニル、またはアダマンチルであり、ここで、 R^{3g} は、置換される場合、0～2 個存在する $-R^{5a}$ で置換され、ここで、 R^{5a} は本明細書に記載される意味を有する。

20

30

40

【0128】

ある実施形態において、変数 R^3 は R^{3e} である。ある実施形態において、 R^{3e} は非置換もしくは置換 7～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 7～10 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 3～5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R^{3e} は非置換もしくは置換 7～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～

50

4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換7～10員ヘテロシクリル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される3～5個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換5～10員ヘテロアリールであり、ここで、 R^{3e} は、置換される場合、0～1個存在する $-R^{5a}$ および0～1個存在する $-R^{5d}$ で置換され、ここで、 R^{5a} および R^{5d} は本明細書に含まれる意味を有する。

【0129】

特定の実施形態において、 R^{3e} は、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、2,3-4H-フロ[3,2-b]ピロリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、プテリジニル、キヌクリジニル、ジアゼピニル、デカヒドロキノリニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビスシクロヘプタニル、ビスシクロオクタニル、キヌクリジニル、またはアダマンチルであり、ここで、前述の基の各々は、非置換であるかまたは0～1個存在する $-R^{5a}$ および0～1個存在する $-R^{5d}$ で置換され、ここで、 R^{5a} および R^{5d} は本明細書に含まれる意味を有する。

【0130】

ある実施形態において、 R^3 は R^{3f} である。ある実施形態において、 R^{3f} は、置換 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または置換3～6員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換4～6員ヘテロシクリル、または置換6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換5～10員ヘテロアリールであり；ここで、 R^{3f} は独立して存在する1～2個の R^{5aa} で置換され、ここで、 R^{5aa} は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、 R^{3f} はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ヘキシル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、フェニル、ナフチル、ピラニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、インダニル、テトラヒドロインダゾリル、ピロリジニル、ピロリドニル、ペリジニル、ピロリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロナフチル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、クロマニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、またはシクロヘキセニルであり、ここで、前述の基の各々は独立して存在する1～2個の R^{5aa} で置換され；ここで、 R^{5aa} は本明細書に記載される意味を有する。

【0131】

ある実施形態において、 R^3 は R^{3h} である。ある実施形態において、 R^{3h} は非置換もしくは置換 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換3～6員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換4～6員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換5～10員ヘテロアリールであり；ここで、 R^{3h} は、置換される場合、独立して存在する0～2個の R^{5aaa} で置換され、ここで、 R^{5aaa} は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、 R^{3h} はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ヘキシル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、フェニル、ナフチル、ピラニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベ

ンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、インダニル、テトラヒドロインダゾリル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロナフチル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、クロマニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、またはシクロヘキセニルであり、ここで、前述の基の各々は独立して存在する0～2個の R^{5a} で置換され、ここで、 R^{5a} は本明細書に記載される意味を有する。

10

【0132】

ある実施形態において、存在する R^{5a} の各々は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ 脂肪族、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5b})_2$ 、 $-\text{OR}^{5b}$ 、 $-\text{SR}^{5c}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5c}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{5c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5b})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{5b})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5b})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5e})\text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5e})\text{SO}_2\text{R}^{5c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5e})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5b})_2$ 、もしくは $-\text{N}(\text{R}^{5e})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{5b})_2$ であるか、または R^{5d} 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5b})_2$ 、 $-\text{OR}^{5b}$ 、 $-\text{SR}^{5c}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5c}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{5c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5b})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{5b})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5b})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5e})\text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5e})\text{SO}_2\text{R}^{5c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5e})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5b})_2$ 、もしくは $-\text{N}(\text{R}^{5e})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{5b})_2$ で置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、ここで、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、および R^{5e} は本明細書に記載される意味を有する。

20

【0133】

ある実施形態において、 R^{5a} はハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-\text{O}-C_1 \sim 3$ アルキル、 $-\text{O}-C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})C_1 \sim 3$ アルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})C_1 \sim 3$ アルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHC}_1 \sim 3$ アルキル、または $\text{NHS}(\text{O})_2C_1 \sim 3$ アルキルである。ある実施形態において、 R^{5a} は $-\text{CH}_2-\text{R}^{5d}$ であり、ここで、 R^{5d} は0～1個存在する R^7 で任意に置換されたフェニル、ピリジル、ナフチル、またはチエニルであり、ここで、 R^7 は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、 R^{5a} はクロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、または $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ である。

30

【0134】

ある実施形態において、存在する R^{5a} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ フルオロアルキル、 $-\text{O}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-C_1 \sim 6$ フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-\text{NHC}(\text{O})C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{NHC}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{N}(C_1 \sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(C_1 \sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHC}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(C_1 \sim 6\text{アルキル})_2$ 、または $-\text{NHS}(\text{O})_2C_1 \sim 6$ アルキルである。特定の実施形態において、存在する R^{5a} の各々は、クロロ、フルオロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、シアノ、またはヒドロキシである。

40

【0135】

ある実施形態において、存在する R^{5a} の各々は、独立して、シアノ、ヒドロキシ、1～2個存在する R^7 または R^8 で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_1 \sim 6$ フルオロアルキル、 $-\text{O}-C_1 \sim 6$ フルオロアルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})$

50

) $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C(O)NHC_1 \sim 6$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_1 \sim 6$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、または1～2個存在する $-R^{7a}$ で置換されたフェニルであり、ここで、 R^7 、 R^8 、および R^{7a} は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、存在する R^{5aa} の各々は、独立して、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)-$ シクロプロピル、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、4-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、または3-メトキシフェニルである。

【0136】

10

ある実施形態において、存在する R^{5aaa} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、またはフェニルである。特定の実施形態において、存在する R^{5aaa} の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、*n*-ブチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、プロポキシ、ブトキシ、*tert*-ブトキシ、またはフェニルである。

【0137】

ある実施形態において、存在する R^7 の各々は、独立して、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換4～10員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換5～10員ヘテロアリールである。

20

【0138】

ある実施形態において、存在する変数 R^8 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、または $-C(O)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ である。

【0139】

ある実施形態において、存在する R^{5b} の各々は、独立して、水素であるか、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、もしくは3～10員脂環式、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、もしくは6～10員アリール、もしくは窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基であるか；あるいは同じ窒素原子上に存在する2個の R^{5b} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素および硫黄から選択される0～1個のさらなるヘテロ原子を有する任意に置換された4～7員ヘテロシクリル環を形成できる。

30

【0140】

ある実施形態において、存在する R^{5c} の各々は、独立して、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または3～10員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、または6～10員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される任意に置換された基である。

40

【0141】

ある実施形態において、存在する R^{5e} の各々は、独立して、水素または任意に置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基である。ある他の実施形態において、存在する R^{5e} の各々は、独立して、水素である。

【0142】

ある実施形態において、 R^6 は、水素、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環式、または6～10員アリールである。ある実施形態において、 R^6 は、水素、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、または $C_3 \sim 6$ 脂環式である。特定の実施形態において、 R^6 は、水素、メチル、エチル、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルである。特定の実施形態に

50

において、 R^6 は、水素またはメチルである。特定の実施形態において、 R^6 は水素である。

【0143】

ある実施形態において、 R^6 は水素、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環式、または6～10員アリールである。ある実施形態において、 R^6 は水素、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、または $C_3 \sim 6$ 脂環式である。特定の実施形態において、 R^6 は水素、メチル、エチル、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルである。特定の実施形態において、 R^6 は水素またはメチルである。特定の実施形態において、 R^6 は水素である。

【0144】

ある実施形態において、 R^6 および R^6 は、一緒になって、 $C_3 \sim 6$ 脂環式基を形成する。特定の実施形態において、 R^6 および R^6 は、一緒になって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル基を形成する。

【0145】

ある実施形態において、 R^6 および R^6 の少なくとも1つは R^6 でなければならない。

【0146】

ある実施形態において、 R^6 は $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環式、または6～10員アリールである。ある実施形態において、 R^6 は $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。特定の実施形態において、 R^6 はメチルである。

【0147】

ある実施形態において、 V_{2a} は $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、または $-C(O)N(R^{4a})-$ である。特定の実施形態において、 V_{2a} は $-NH-$ または $-O-$ である。

【0148】

ある実施形態において、 V_{2a} は $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^{4a})-$ であり、ここで、 R^{4a} は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、 V_{2a} は $-O-$ または $-NH-$ である。

【0149】

ある実施形態において、 t は2～3である。ある実施形態において、 t は2である。ある実施形態において、 t は3である。

【0150】

ある実施形態において、 u は2～3である。ある実施形態において、 u は2である。ある実施形態において、 u は3である。

【0151】

ある実施形態において、 z は0～3である。ある実施形態において、 z は0～1である。特定の実施形態において、 z は0である。特定の実施形態において、 z は1である。特定の実施形態において、 z は2である。特定の実施形態において、 z は3である。

【0152】

ある実施形態において、 y は2～3である。特定の実施形態において、 y は2である。特定の実施形態において、 y は3である。

【0153】

ある実施形態において、 zz は0～3である。ある実施形態において、 zz は0～1である。特定の実施形態において、 zz は0である。特定の実施形態において、 zz は1である。特定の実施形態において、 zz は2である。特定の実施形態において、 zz は3である。

【0154】

ある実施形態において、 yy は2～3である。特定の実施形態において、 yy は2である。特定の実施形態において、 yy は3である。

【0155】

ある実施形態において、 V_3 は $-N(R^{5e})$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{5e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{5e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{5e})-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)-$ 、 $-N(R^{5e})SO_2-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5e})-$ 、 $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{5e})O-$ である。ある実施形態において、 V_3 は $-N(R^{5e})$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{5e})-$ 、または $-S(O)_2N(R^{5e})$ である。特定の実施形態において、 V_3 は $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-C(O)-$ である。

【0156】

ある実施形態において、 L_3 は任意に置換された $C_{1\sim3}$ アルキレン鎖であり、ここで、1 個の炭素原子が $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよい。ある実施形態において、 L_3 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。ある実施形態において、 L_3 は $-CH_2-$ である。ある実施形態において、 L_3 は $C_{1\sim3}$ アルキレン鎖であり、ここで、1 個の炭素原子は、0～2 個存在する R^{8a} で任意に置換された $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよく、ここで、存在する R^{8a} の各々は、独立して、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ 、もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ であるか、またはハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-S(O)_2R^{5c}$ 、 $-S(O)R^{5c}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5e})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})SO_2R^{5c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{5b})_2$ 、もしくは $-N(R^{5e})SO_2N(R^{5b})_2$ で置換された $C_{1\sim4}$ 脂肪族であり、ここで、 R^{5b} 、 R^{5c} 、および R^{5e} は本明細書に記載される意味を有する。ある実施形態において、 L_3 は $C_{1\sim3}$ アルキレン鎖であり、ここで、1 個の炭素原子は、0～2 個存在する R^{8a} で任意に置換された $-CR^A=CR^A-$ で置き換えられてもよく、ここで、存在する R^{8a} の各々は、独立して、フルオロまたは $C_{1\sim4}$ 脂肪族である。

【0157】

ある実施形態において、 R^{5d} は、6～10 員アリアル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリアルから選択される任意に置換された基である。ある実施形態において、 R^{5d} は、6～10 員アリアル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリアルから選択される任意に置換された基であり、ここで、 R^{5d} は、置換される場合、独立して存在する 0～2 個の $-R^{7a}$ で置換され、ここで、 R^{7a} は本明細書に記載される意味を有する。ある実施形態において、 R^{5d} は、6～10 員アリアル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリアルから選択される任意に置換された基であり、ここで、 R^{5d} は、置換される場合、独立して存在する 0～1 個の R^{7a} で置換され、ここで、 R^{7a} は本明細書に記載される意味を有する。

【0158】

ある実施形態において、 R^{5d} はフラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ナフチル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾリル

10

20

30

40

50

、ベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾール、ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキシリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、4H-フロ [3, 2-b] ピロリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、またはプテリジニルであり、ここで、前述の基の各々は非置換であるかまたは独立して存在する0~2個の $-R^{7a}$ で置換され、ここで、 R^{7a} は本明細書に記載される意味を有する。特定の実施形態において、 R^{5d} はチエニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、フェニル、ピリジル、またはベンゾチエニルであり、ここで、前述の基の各々は非置換であるかまたは0~1個存在する $-R^{7a}$ で置換され、ここで、 R^{7a} は本明細書に記載される意味を有する。

10

【0159】

ある実施形態において、 R^{5dd} は R^{5d} である。特定の実施形態において、 R^{5dd} は0~1個存在する R^{7a} で任意に置換されたフェニル、ピリジル、ナフチル、またはチエニルであり、ここで、 R^{7a} は本明細書に記載される意味を有する。

【0160】

ある実施形態において、 R^{7a} はハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1\sim3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1\sim3}$ アルキル、または $NHS(O)_2C_{1\sim3}$ アルキルである。ある実施形態において、 R^{7a} はクロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_2CH_3$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、または $-NHS(O)_2CH_3$ である。ある実施形態において、存在する R^{7a} の各々はクロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ フルオロアルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-NHC(O)C_{1\sim6}$ アルキル、 $-NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim6}アルキル)_2$ 、 $-C(O)NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1\sim6}アルキル)_2$ 、 $-NHC(O)NHC_{1\sim6}$ アルキル、 $-NHC(O)N(C_{1\sim6}アルキル)_2$ 、または $-NHS(O)_2C_{1\sim6}$ アルキルである。特定の実施形態において、 R^{7a} はクロロ、フルオロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、シアノ、またはヒドロキシである。

20

30

【0161】

特定の実施形態において、

Gは $-R^3$ 、 $-C(R^6)(R^{6'})-R^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 、または $-S(O)_2-R^3$ であり；

R^6 は水素、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim6}$ 脂環式、または6~10員アリアルであり；

$R^{6'}$ は水素、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim6}$ 脂環式、または6~10員アリアルであるか；または

R^6 および $R^{6'}$ は、一緒になって、 $C_{3\sim6}$ 脂環式基を形成し；

R^3 は $-R^{3a}$ であり；

40

R^{3a} は非置換もしくは置換6~10員アリアル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換5~10員ヘテロアリアルであり；ここで、 R^{3a} は、置換される場合、0~1個存在する $-R^{5a}$ および1個存在する $-R^{5d}$ で置換され；

ここで、 R^{5a} および R^{5d} は本明細書に記載される意味を有する。

【0162】

特定の実施形態において、

Gは $-R^3$ であり；

R^3 は $-R^{3b}$ であり；

R^{3b} は非置換もしくは置換6~10員アリアル、または窒素、酸素および硫黄から独

50

立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリールであり、ここで、 R^{3b} は、置換される場合、独立して存在する 0～2 個の $-R^{5a}$ で置換され；

ここで、 R^{5a} は本明細書に記載される意味を有する。

【0163】

特定の実施形態において、

G は $-(CH_2)_t-R^3$ または $-(CH_2)_t-V_{2a}-R^3$ であり；

R^3 は $-R^{3c}$ であり；

R^{3c} は窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4～10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリールであり、ここで、 R^{3c} は、置換される場合、独立して存在する 0～2 個の $-R^{5a}$ で置換され；

V_{2a} は、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、または $-C(O)N(R^{4a})-$ であり；

t は 2～3 であり；

ここで、 R^{5a} および R^{4a} は本明細書に記載される意味を有する。

【0164】

特定の実施形態において、

G は $-C(R^6)(R^{6'})-R^3$ 、 $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_u-R^3$ 、 $-S(O)_2-[C(R^6)(R^{6'})]_u-R^3$ 、または $-C(O)-NH-[C(R^6)(R^{6'})]_u-R^3$ であり；

R^6 は水素、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim6}$ 脂環式、もしくは 6～10 員アリールであり；

$R^{6'}$ は水素、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{3\sim6}$ 脂環式、もしくは 6～10 員アリールであるか；または

R^6 および $R^{6'}$ は、一緒になって、 $C_{3\sim6}$ 脂環式基を形成し；

R^3 は $-R^{3d}$ であり；

R^{3d} は非置換もしくは置換 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または非置換もしくは置換 3～10 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 4～10 員ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換 6～10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリールであり；ここで、 R^{3d} は、置換される場合、独立して存在する 0～2 個の $-R^{5a}$ で置換され；

u は 1～2 であり；

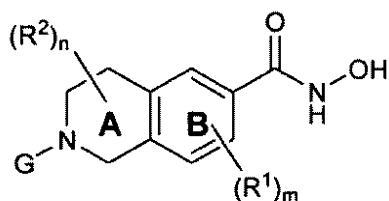
ここで、 R^{5a} は本明細書に記載される意味を有する。

【0165】

特定の実施形態において、化学式 (I) の化合物は化学式 (II-A) によって表され、

【0166】

【化17】



(II-A)

ここで：

存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシ、プロポキ

シ、シアノ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、または *tert*-ブチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、または *tert*-ブチルであり；

m は 0 ～ 1 であり；

n は 0 ～ 2 であり；

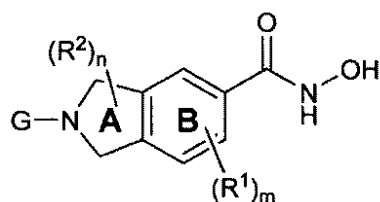
ここで、*G* は本明細書に記載される意味を有する。

【0167】

ある他のさらなる実施形態において、化学式 (I) の化合物は化学式 (II-B) によって表され、

【0168】

【化18】



(II-B)

ここで：

存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、シアノ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、または *tert*-ブチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、または *tert*-ブチルであり；

m は 0 ～ 1 であり；

n は 0 ～ 2 であり；

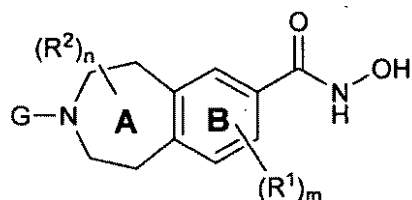
ここで、*G* は本明細書に記載される意味を有する。

【0169】

特定の実施形態において、化学式 (I) の化合物は化学式 (II-C) によって表され、

【0170】

【化19】



(II-C)

ここで：

存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、シアノ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、または *tert*-ブチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、または *tert*-

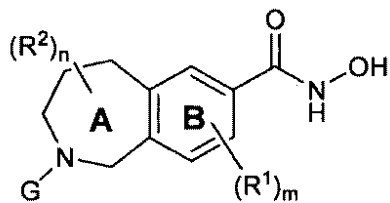
t-ブチルであり；
 mは0～1であり；
 nは0～2であり；
 ここで、Gは本明細書に記載される意味を有する。

【0171】

特定の実施形態において、化学式（I）の化合物は化学式（II-D）によって表され、

【0172】

【化20】



(II-D)

ここで：

存在する R^1 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、シアノ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、またはtert-ブチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、またはtert-ブチルであり；

mは0～1であり；

nは0～2であり；

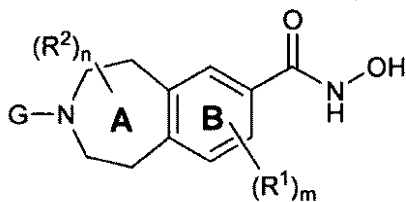
ここで、Gは本明細書に記載される意味を有する。

【0173】

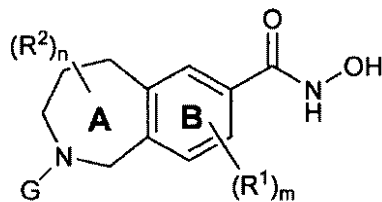
特定の実施形態において、化学式（I）の化合物は化学式（II-C）～（II-E）によって表され、

【0174】

【化21】

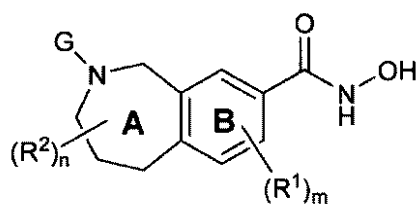


(II-C)



(II-D)

または



(II-E)

ここで：

10

20

30

40

50

Gは $-\left[\text{C}\left(\text{R}^6\right)\left(\text{R}^{6'}\right)\right]_z-\text{R}^3$ 、 $-\text{C}\left(\text{O}\right)-\left[\text{C}\left(\text{R}^6\right)\left(\text{R}^{6'}\right)\right]_z-\text{R}^3$ 、 $-\text{C}\left(\text{O}\right)-\text{NH}-\left[\text{C}\left(\text{R}^6\right)\left(\text{R}^{6'}\right)\right]_z-\text{R}^3$ 、 $-\text{S}\left(\text{O}\right)_2-\left[\text{C}\left(\text{R}^6\right)\left(\text{R}^{6'}\right)\right]_z-\text{R}^3$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^6\right)\left(\text{R}^{6'}\right)\right]_y-\text{V}_{2a}-\text{R}^3$ 、または $-\text{C}\left(\text{O}\right)-\text{C}\left(\text{R}^6\right)\left(\text{R}^{6'}\right)-\text{V}_{2a}-\text{R}^3$ であり、

R^6 は水素、 $\text{C}_1\sim 4$ 脂肪族、 $\text{C}_3\sim 6$ 脂環式、もしくは6～10員アリールであり；

$\text{R}^{6'}$ は水素、 $\text{C}_1\sim 4$ 脂肪族、 $\text{C}_3\sim 6$ 脂環式、もしくは6～10員アリールであるか；または

R^6 および $\text{R}^{6'}$ は、一緒になって $\text{C}_3\sim 6$ 脂環式基を形成し；

V_{2a} は $-\text{C}\left(\text{O}\right)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}\left(\text{R}^{4a}\right)-$ 、または $-\text{C}\left(\text{O}\right)\text{N}\left(\text{R}^{4a}\right)-$ であり；

V_{2a} は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{N}\left(\text{R}^{4a}\right)-$ であり；

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

mは0～1であり；

nは0～2であり；

yは2～3であり；

zは0～3であり；

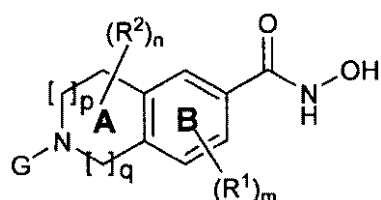
ここで、 R^3 および R^{4a} は本明細書に記載される意味を有する。

【0175】

特定の実施形態において、化学式(I)の化合物について：

【0176】

【化22】



(I)

ここで：

pは0でありかつqは1であるか、またはpは1でありかつqは1であり；

Gは $-\text{R}^3$ 、 $-\text{V}_1-\text{R}^3$ 、または $-\text{L}_1-\text{R}^3$ であり；

V_1 は $-\text{S}\left(\text{O}\right)_2-$ であり；

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

mは0～1であり；

nは0～2であり；

ここで、 L_1 および R^3 は本明細書に記載される意味を有する。

【0177】

すぐ上に記載されている特定の実施形態において、

Gは $-\left[\text{C}\left(\text{R}^6\right)\left(\text{R}^{6'}\right)\right]_z-\text{R}^3$ 、 $-\left[\text{C}\left(\text{R}^6\right)\left(\text{R}^{6'}\right)\right]_y-\text{V}_{2a}-\text{R}^3$ 、 $-\text{S}\left(\text{O}\right)_2-\left[\text{C}\left(\text{R}^6\right)\left(\text{R}^{6'}\right)\right]_y-\text{V}_{2a}-\text{R}^3$ 、 $-\text{S}\left(\text{O}\right)_2-\text{C}\left(\text{R}^6\right)\left(\text{R}^{6'}\right)-\text{V}_{2a}-\text{R}^3$ 、または $-\text{S}\left(\text{O}\right)_2-\left[\text{C}\left(\text{R}^6\right)\left(\text{R}^{6'}\right)\right]_z-\text{R}^3$ であり；

10

20

30

40

50

R^6 は水素、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環式、もしくは6～10員アリールであり；
 $R^{6'}$ は水素、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環式、もしくは6～10員アリールである
 か；または

R^6 および $R^{6'}$ は、一緒になって、 $C_3 \sim 6$ 脂環式基を形成し；

V_{2a} は—O—または—NH—であり；

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメ
 トキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであ
 り；

m は0～1であり；

10

n は0～2であり；

y は2～3であり；

z は0～3であり；

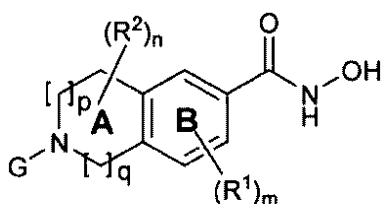
ここで、 R^3 は本明細書に記載される意味を有する。

【0178】

特定の実施形態において、化学式（I）の化合物について：

【0179】

【化23】



20

(I)

ここで：

p は0でありかつ q は1であるか、または p は1でありかつ q は1であり；

G は—C(O)—[C(R^6)($R^{6'}$)] $_{zz}$ — R^{3g} 、—C(O)—NH—[C(R^6)($R^{6'}$)] $_{yy}$ — V_{2a} — $R^{3g'}$ 、または—C(O)—[C(R^6)($R^{6'}$)] $_{yy}$ — V_{2a} — R^{3g} であり；

ここで、存在する R^6 の少なくとも1個は $R^{6''}$ であり；

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメ
 トキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであ
 り；

m は0～1であり；

n は0～2であり；

ここで、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^{3g} 、 $R^{3g'}$ 、 V_{2a} 、 $R^{6''}$ 、 zz および yy は本明細書に記
 載される意味を有する。

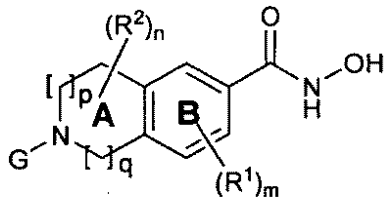
40

【0180】

特定の実施形態において、化学式（I）の化合物について：

【0181】

【化 2 4】



(I)

ここで：

p は 0 でありかつ q は 1 であるか、または p は 1 でありかつ q は 1 であり；

G は $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g}$ 、 $-C(O)-NH-[C(R^6)(R^{6'})]_{yy}-V_{2a}$ 、 $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{zz}-R^{3g'}$ 、 $-C(O)-[C(R^6)(R^{6'})]_{yy}-V_{2a}$ 、 $-R^{3g}$ 、または $-C(O)-C(R^6)(R^{6'})-V_{2a}$ 、 $-R^{3g}$ であり；

R⁶ は水素もしくは C₁ ~ 4 脂肪族であり；R^{6'} は水素もしくは C₁ ~ 4 脂肪族であるか；またはR⁶ および R^{6'} は、一緒になって C₃ ~ 6 脂環式基を形成し；R^{6''} は C₁ ~ 4 脂肪族であり；ここで、存在する R⁶ の少なくとも 1 個は R^{6''} であり；V_{2a} は -O- または -NH- であり；V_{2a'} は -O- または -NH- であり；

R¹ はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R² の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

m は 0 ~ 1 であり；

n は 0 ~ 2 であり、

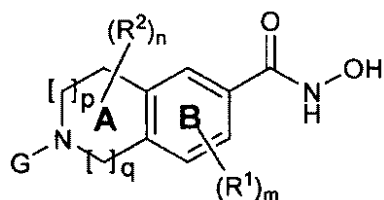
ここで、R^{3g}、R^{3g'}、zz、および yy は本明細書に記載される意味を有する。

【0182】

特定の実施形態において、化学式 (I) の化合物について：

【0183】

【化 2 5】



(I)

ここで：

p は 0 でありかつ q は 1 であるか、または p は 1 でありかつ q は 1 であり；

G は $-C(O)-R^{3e}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-R^{3e}$ 、 $-C(O)-O-R^{3e}$ 、 $-C(O)-CH_2-R^{3e}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-CH_2-R^{3e}$ 、または $-C(O)-O-CH_2-R^{3e}$ であり；

R^{3e} はトリアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、2, 3-4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、プテリジニル、キヌクリジニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビスシクロヘプタニル、ビスシクロオクタニル、またはアダマンチルであり；

ここで、R¹、R²、m、n、および R^{4a} は本明細書に記載される意味を有する。

【0184】

すぐ上に記載されている特定の実施形態において、

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

m は 0 ～ 1 であり；

n は 0 ～ 2 であり；

p は 1 であり；

q は 1 であり；

ここで、 R^{4a} は本明細書に記載される意味を有する。

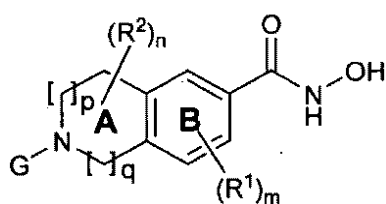
10

【0185】

特定の実施形態において、化学式 (I) の化合物について：

【0186】

【化26】



20

(I)

ここで：

p は 0 でありかつ q は 1 であるか、または p は 1 でありかつ q は 1 であり；

G は $-C(O)-R^{3f}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-R^{3f}$ 、 $-C(O)-O-R^{3f}$ 、 $-C(O)-CH_2-R^{3f}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-CH_2-R^{3f}$ 、または $-C(O)-O-CH_2-R^{3f}$ であり、

R^{3f} は置換 C_{1-6} 脂肪族、または置換 3 ～ 6 員脂環式、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する置換 4 ～ 6 員ヘテロシクリル、または置換 6 ～ 10 員アリール、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する置換 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり；ここで、 R^{3f} は独立して存在する 1 ～ 2 個の R^{5aa} で置換され；

30

存在する R^{5aa} の各々は、独立して、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)-シクロプロピル$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、4-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、または 3-メトキシフェニルであり；

ここで、 R^1 、 R^2 、 m 、 n 、および R^{4a} は本明細書に記載される意味を有する。

40

【0187】

すぐ上に記載されている特定の実施形態において、

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

m は 0 ～ 1 であり；

n は 0 ～ 2 であり；

p は 1 であり；

q は 1 であり；

50

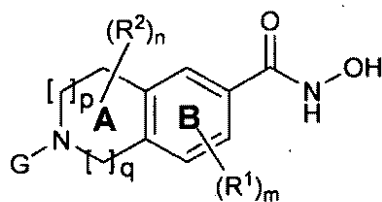
ここで、 R^{4a} は本明細書に記載される意味を有する。

【0188】

特定の実施形態において、化学式 (I) の化合物について：

【0189】

【化27】



10

(I)

ここで：

p は 0 でありかつ q は 1 であるか、または p は 1 でありかつ q は 1 であり；

m および n の合計は少なくとも 1 でなければならない；

G は $-C(O)-R^{3h}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-R^{3h}$ 、 $-C(O)-O-R^{3h}$ 、 $-C(O)-CH_2-R^{3h}$ 、 $-C(O)-N(R^{4a})-CH_2-R^{3h}$ 、または $-C(O)-O-CH_2-R^{3h}$ であり；

20

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、および R^{3h} は本明細書に記載される意味を有する。

【0190】

すぐ上に記載されている特定の実施形態において、

R^1 はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、メチル、またはエチルであり；

存在する R^2 の各々は、独立して、フルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり；

m は 1 でありかつ n は 0 であるか、または m は 0 でありかつ n は 1 であるか、または m は 0 でありかつ n は 2 であるか、または m は 1 でありかつ n は 2 であり；

ここで、 R^{4a} および R^{3h} は本明細書に記載される意味を有する。

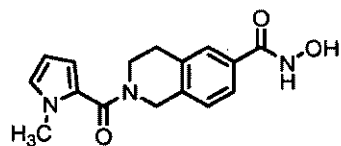
30

【0191】

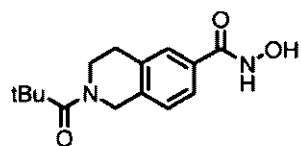
化学式 (I) の化合物の代表的な例は表 1 に示される。

【0192】

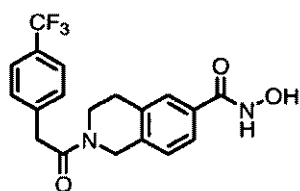
【化 2 8】



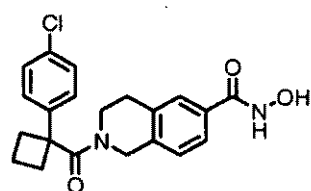
1



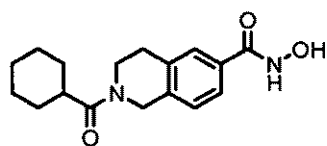
2



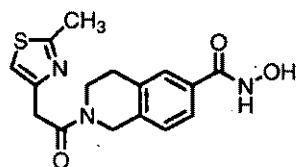
3



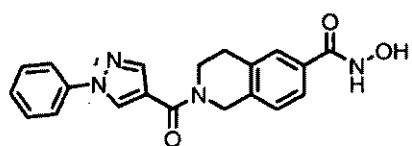
4



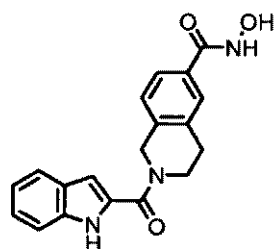
5



6



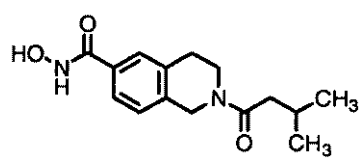
7



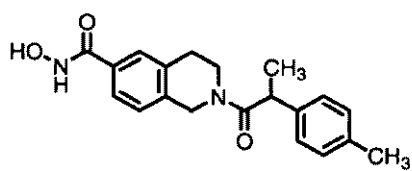
8

【 0 1 9 3 】

【化 2 9】

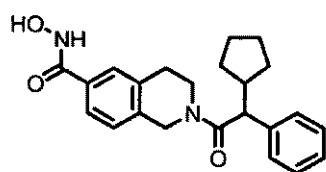


9

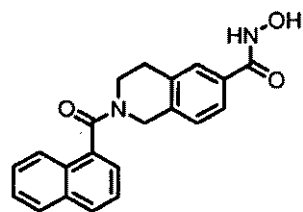


10

10

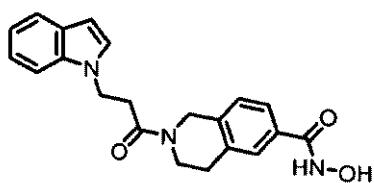


11

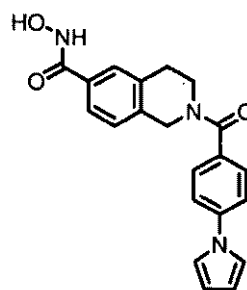


12

20

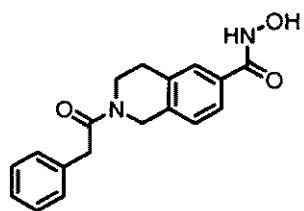


13

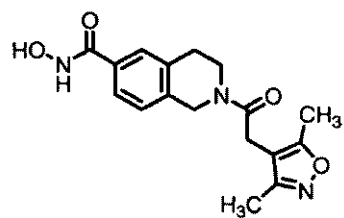


14

30



15

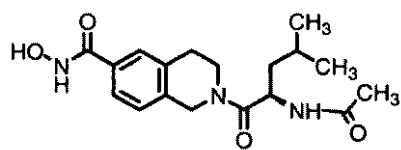


16

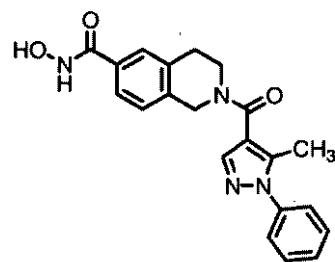
40

【 0 1 9 4】

【化 3 0】

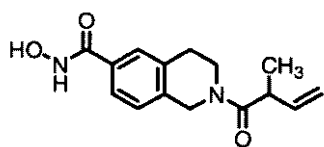


17

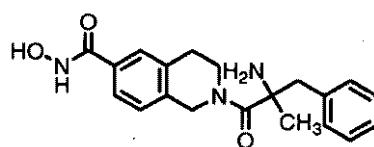


18

10

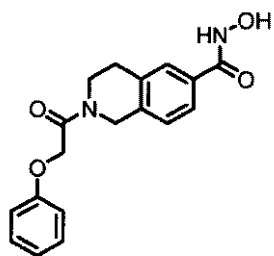


19

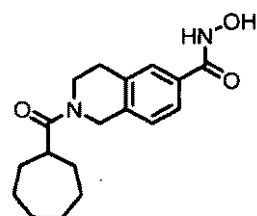


20

20

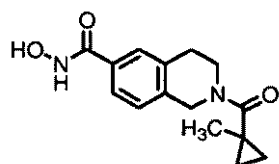


21

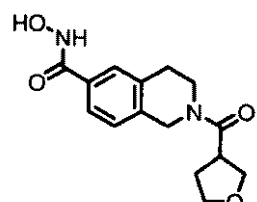


22

30



23

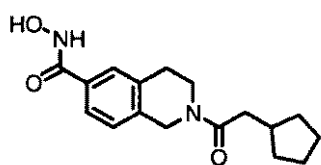


24

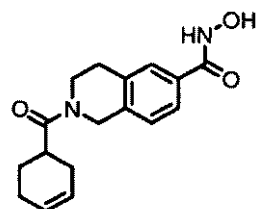
40

【 0 1 9 5】

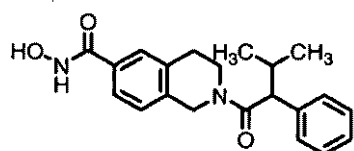
【化 3 1】



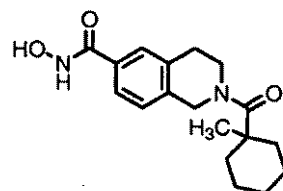
25



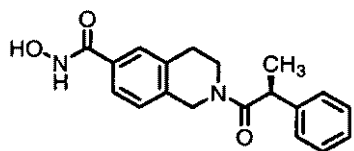
26



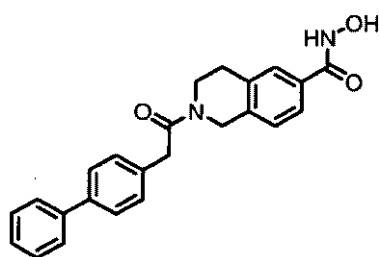
27



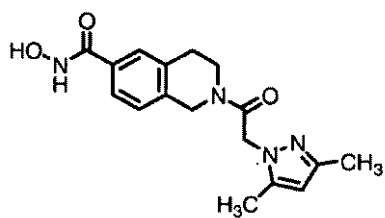
28



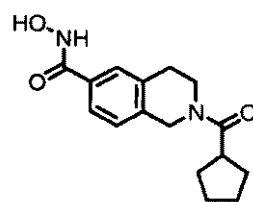
29



30



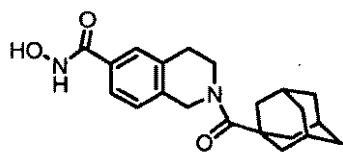
31



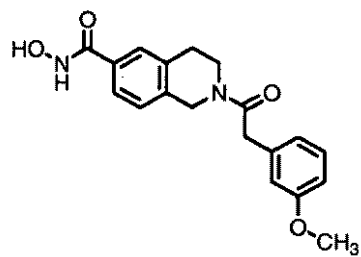
32

【 0 1 9 6 】

【化 3 2】

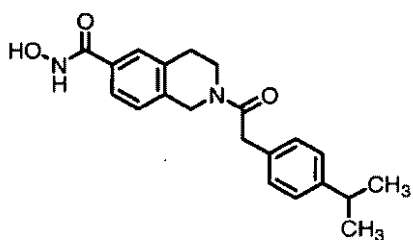


33

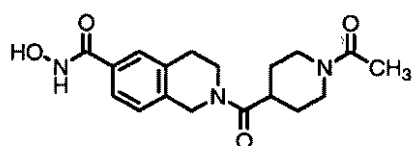


34

10

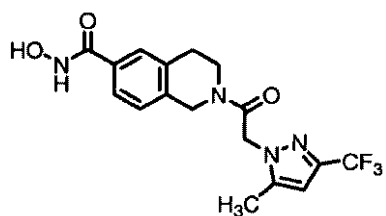


35

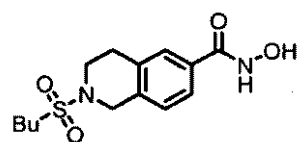


36

20

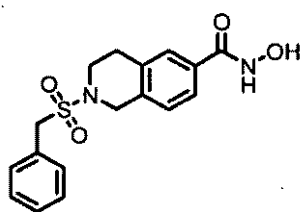


37

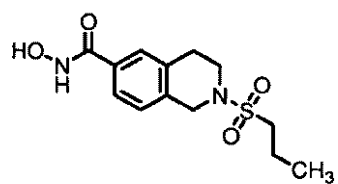


38

30



39

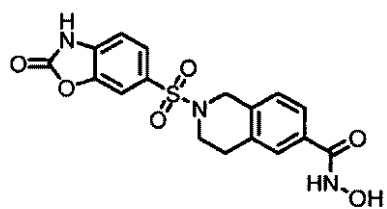


40

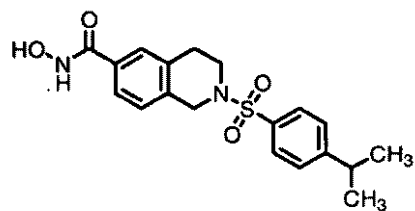
40

【 0 1 9 7】

【化 3 3】

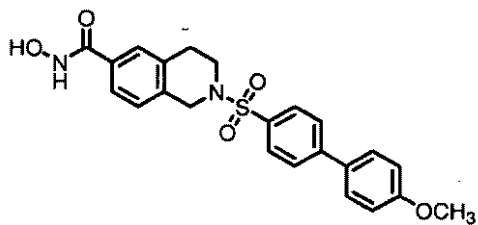


41



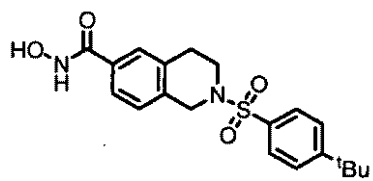
42

10

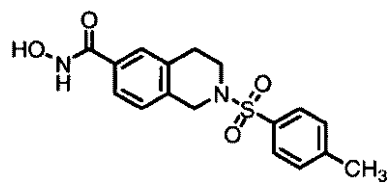


43

20

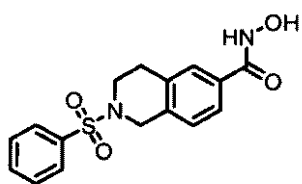


44

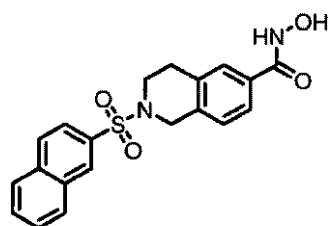


45

30



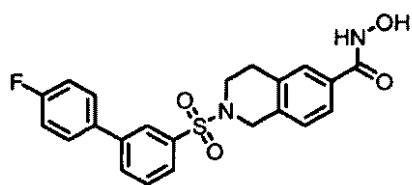
46



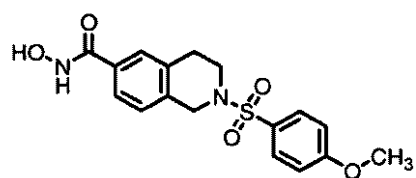
47

【 0 1 9 8 】

【化 3 4】

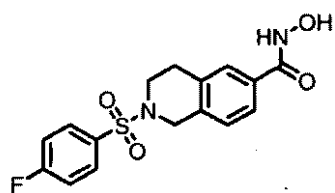


48

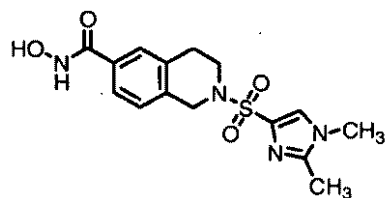


49

10

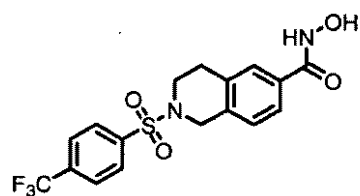


50

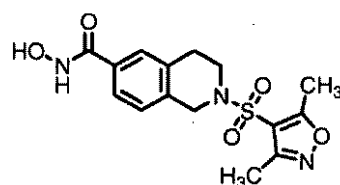


51

20

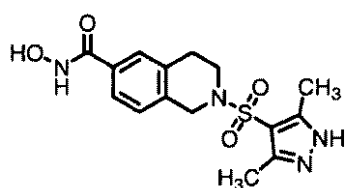


52

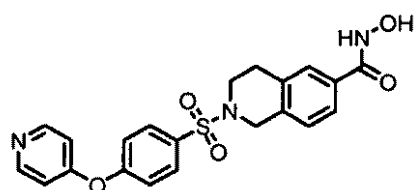


53

30



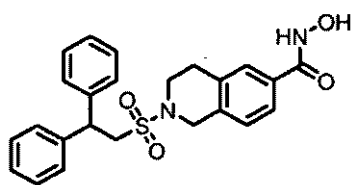
54



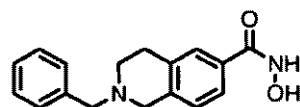
55

【 0 1 9 9 】

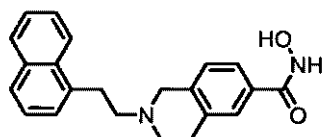
【化 3 5】



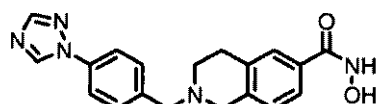
56



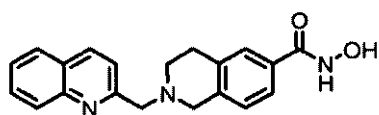
57



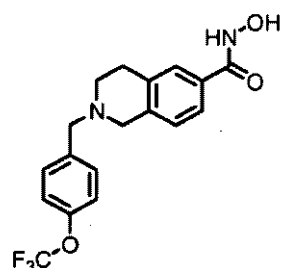
58



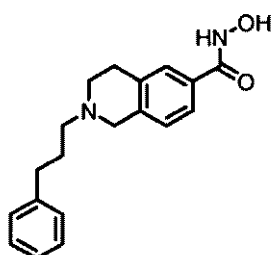
59



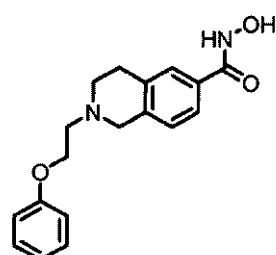
60



61



62



63

【 0 2 0 0 】

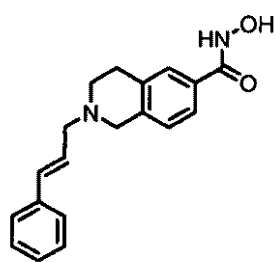
10

20

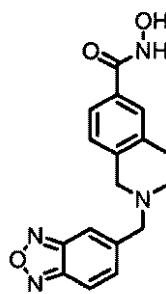
30

40

【化 3 6】

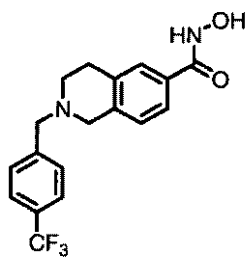


64

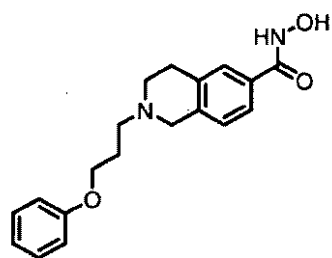


65

10

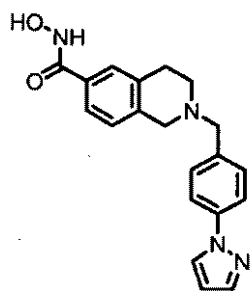


66

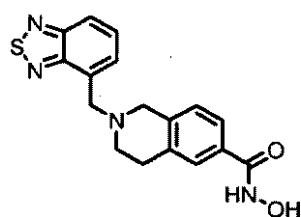


67

20

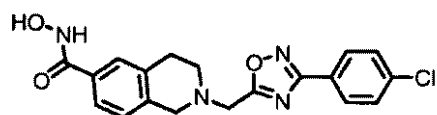


68



69

30

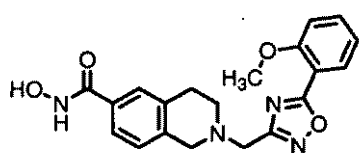


71

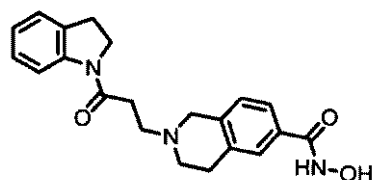
40

【 0 2 0 1 】

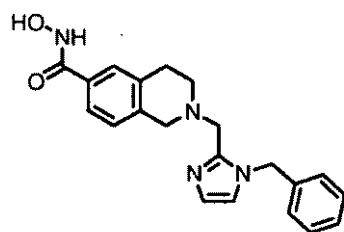
【化 3 7】



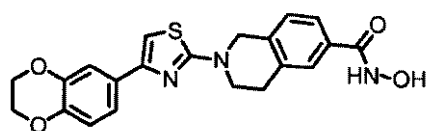
72



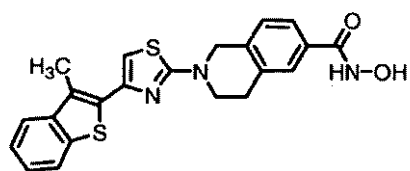
73



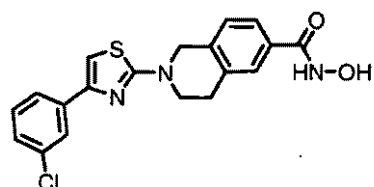
74



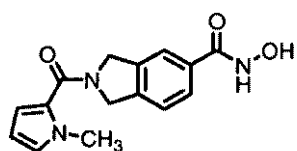
75



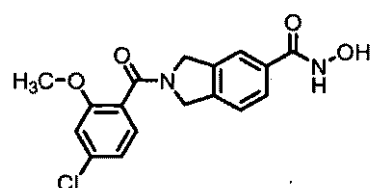
76



77



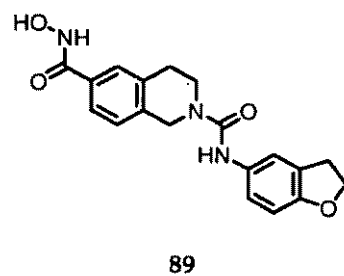
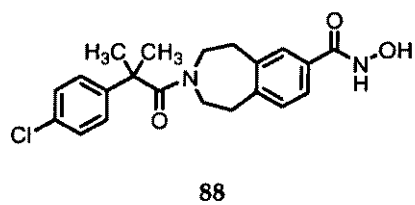
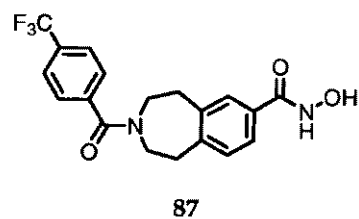
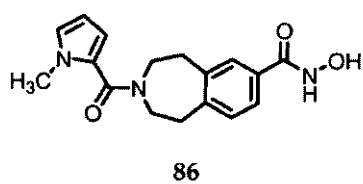
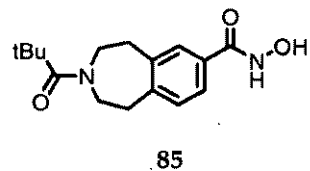
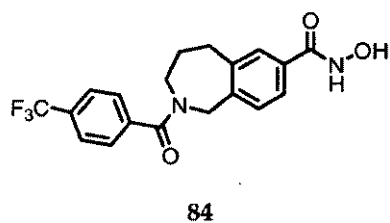
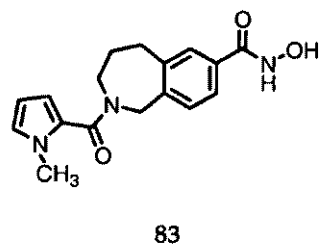
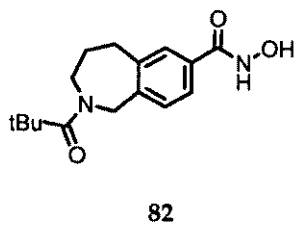
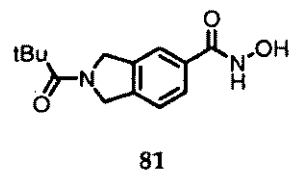
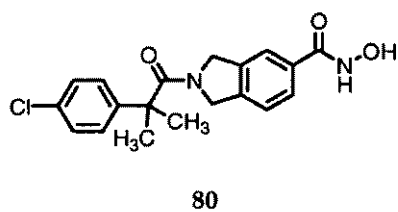
78



79

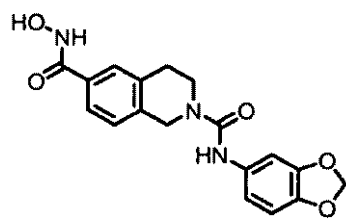
【 0 2 0 2】

【化 3 8】

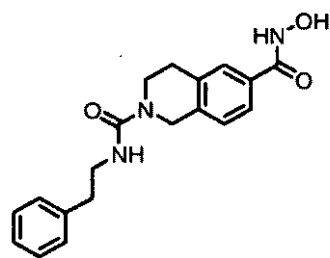


【 0 2 0 3 】

【化 3 9】

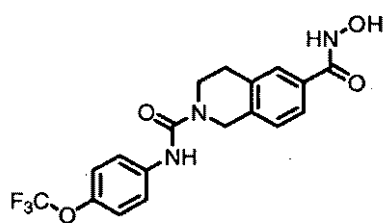


90

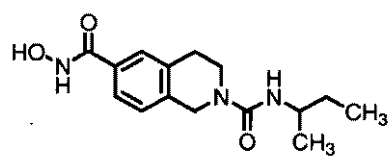


91

10

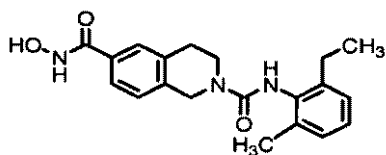


92

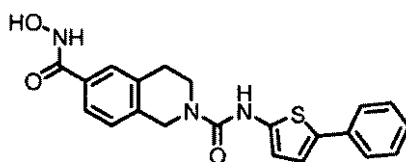


93

20

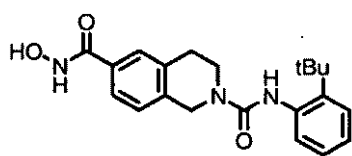


94

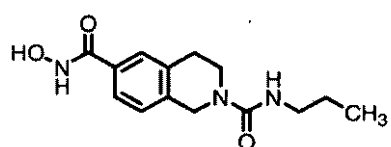


95

30



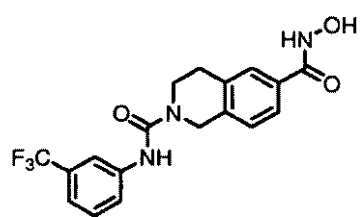
96



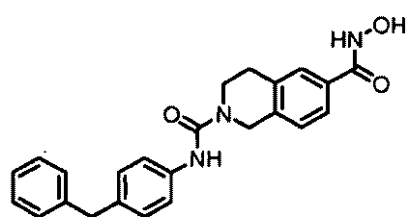
97

【 0 2 0 4 】

【化 4 0】

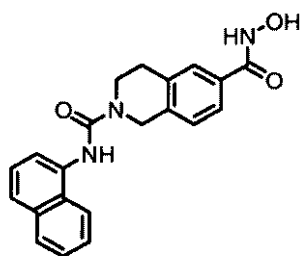


98

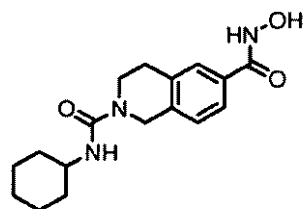


99

10

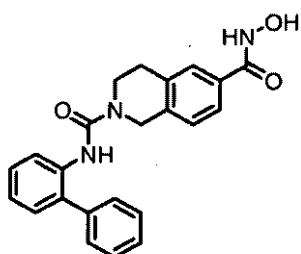


100

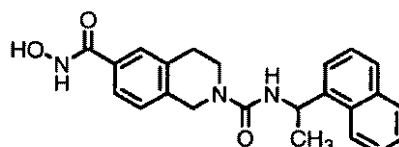


101

20

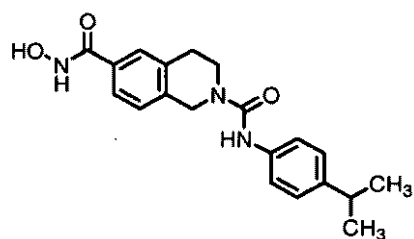


102

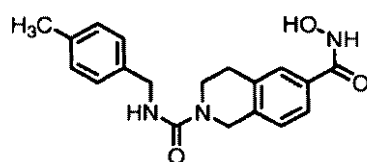


103

30



104

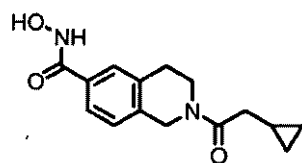


105

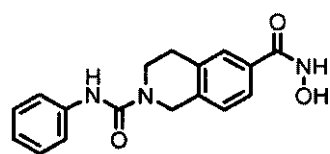
40

【 0 2 0 5】

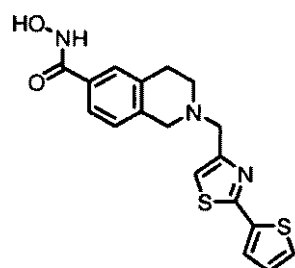
【化 4 1】



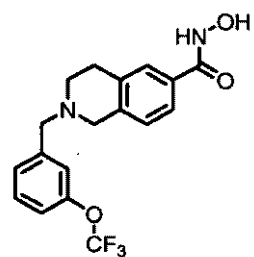
106



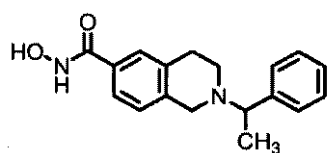
107



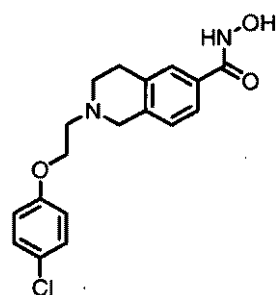
108



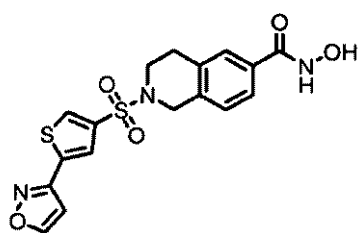
109



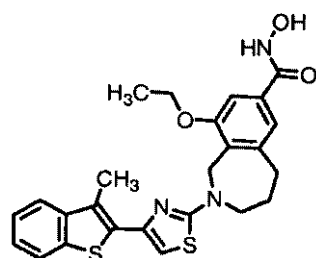
110



111



112



113

【 0 2 0 6 】

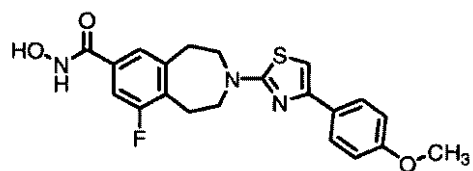
10

20

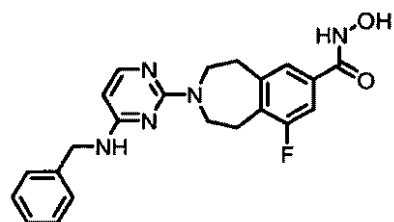
30

40

【化 4 2】

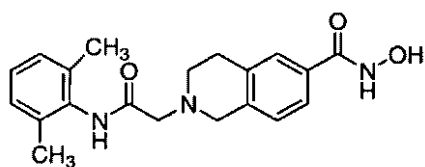


114

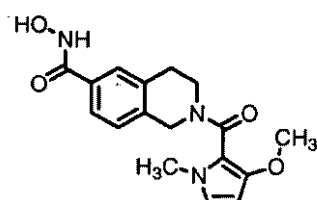


115

10

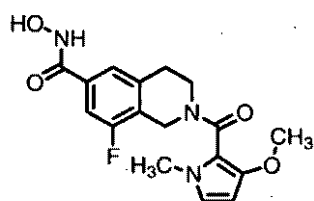


116

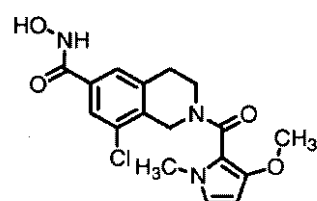


117

20

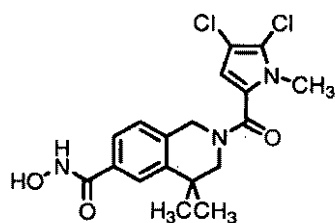


118

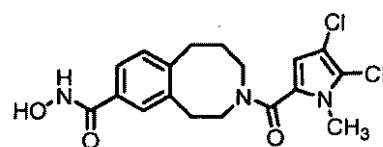


119

30



120

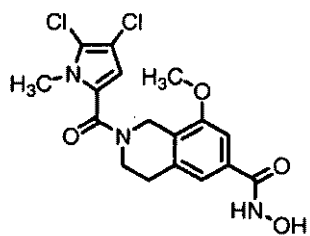


121

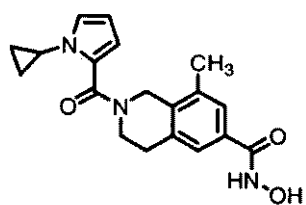
【 0 2 0 7 】

40

【化 4 3】

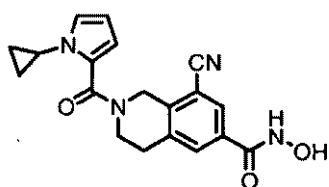


122

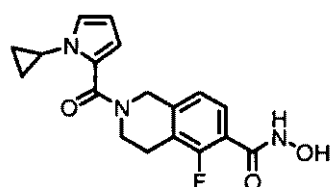


123

10

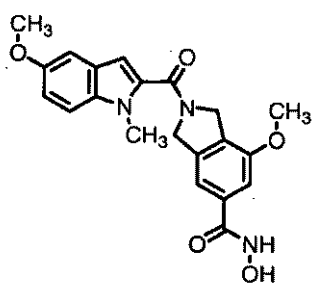


124

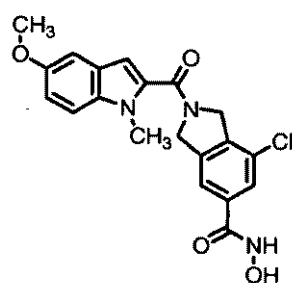


125

20

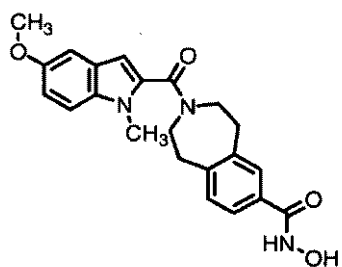


126

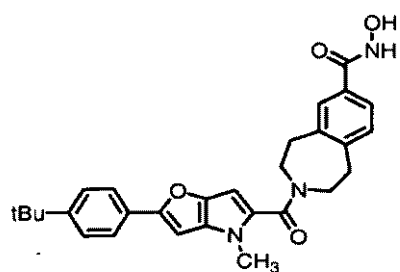


127

30



128

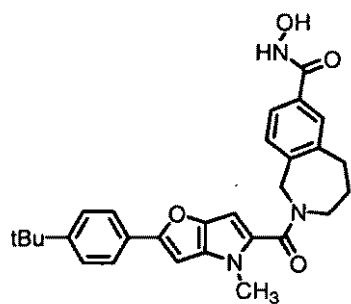


129

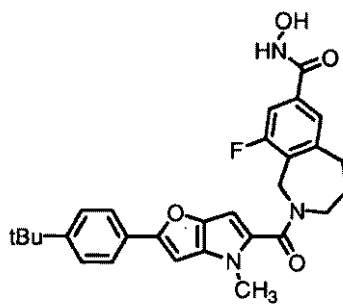
40

【 0 2 0 8 】

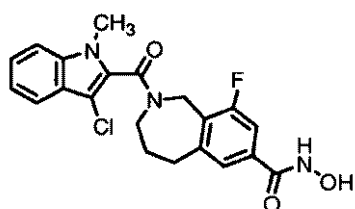
【化 4 4】



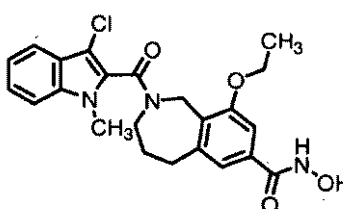
130



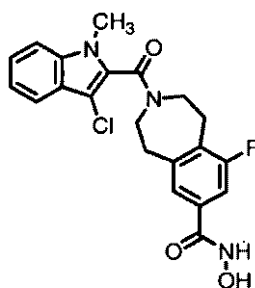
131



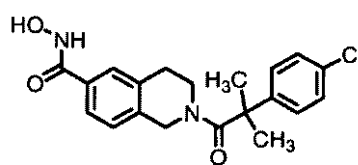
132



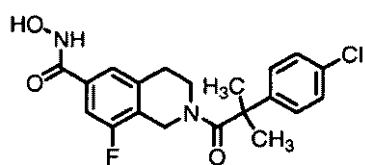
133.



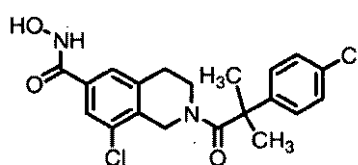
134



135



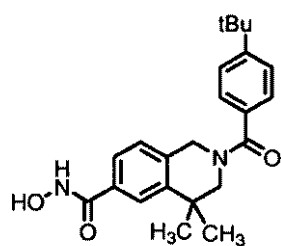
136



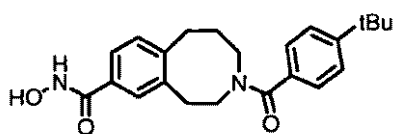
137

【 0 2 0 9 】

【化 4 5】

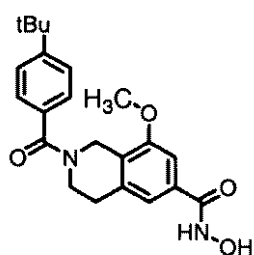


138

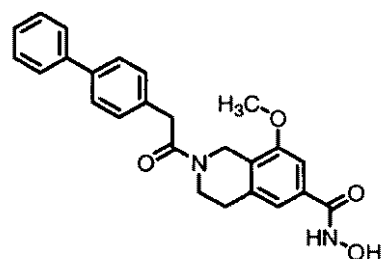


139

10

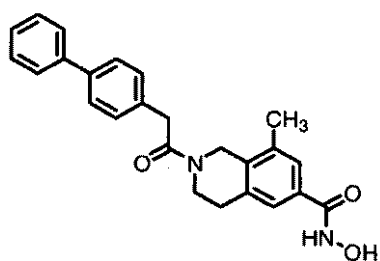


140

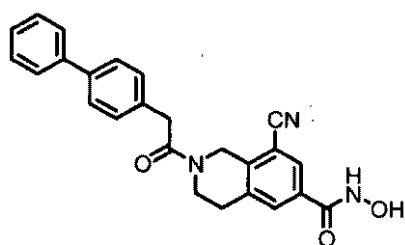


141

20

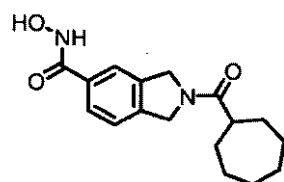


142

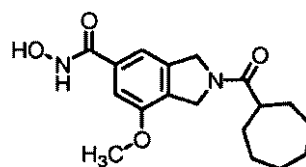


143

30



144

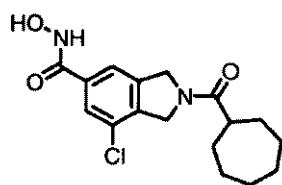


145

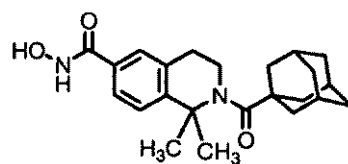
40

【 0 2 1 0 】

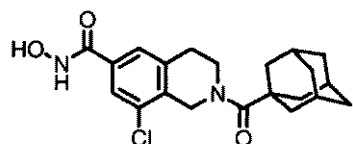
【化 4 6】



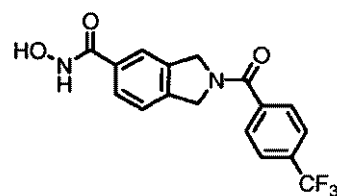
146



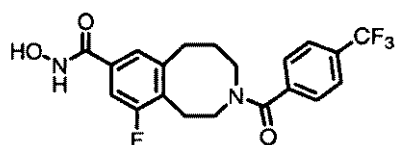
147



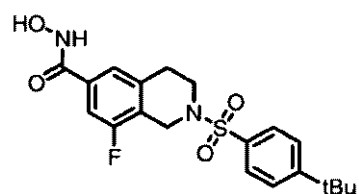
148



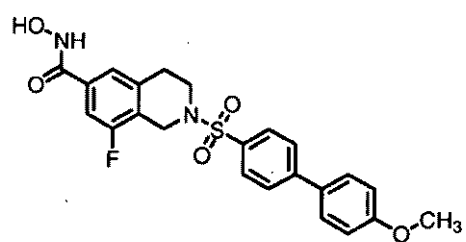
149



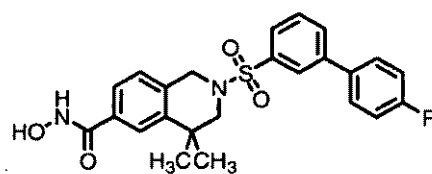
150



153



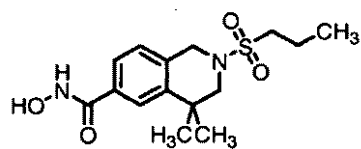
154



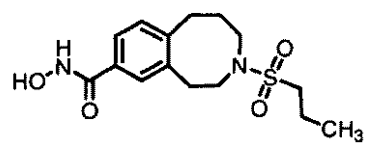
155

【 0 2 1 1 】

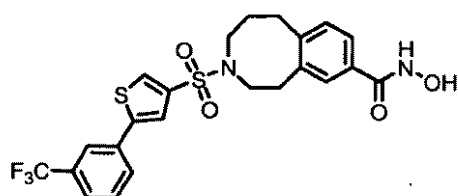
【化 4 7】



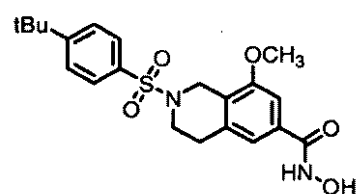
156



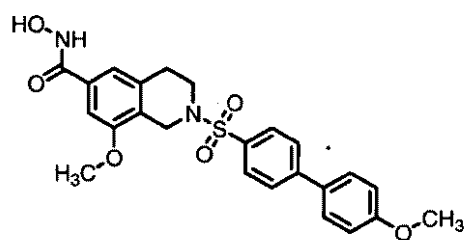
157



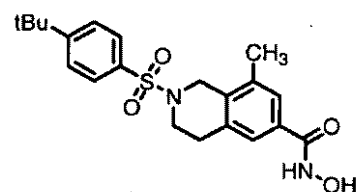
158



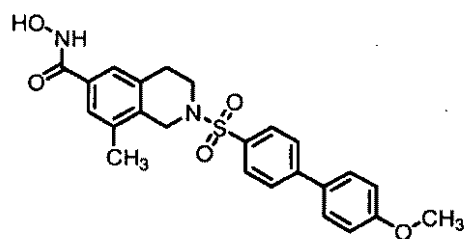
159



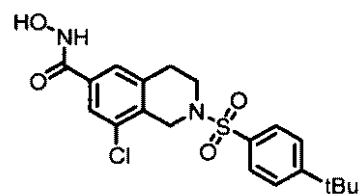
160



161



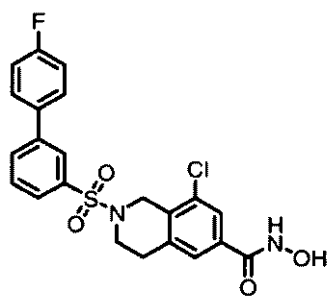
162



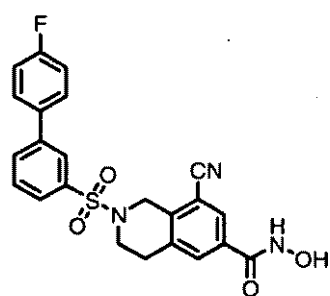
164

【 0 2 1 2 】

【化 4 8】

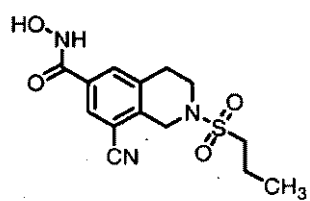


165

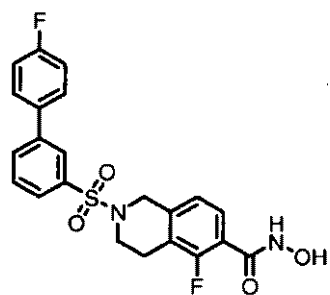


166

10

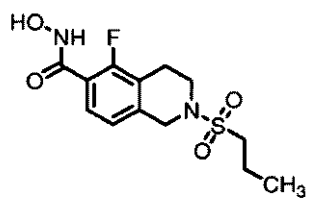


167

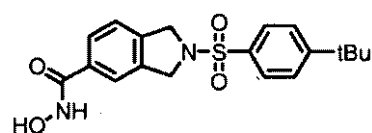


168

20

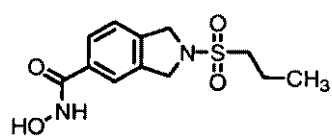


169

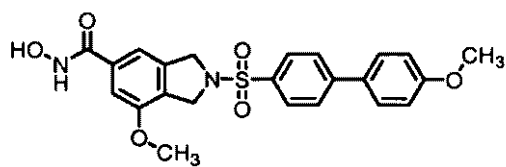


170

30



171

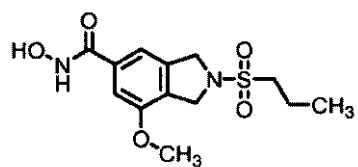


172

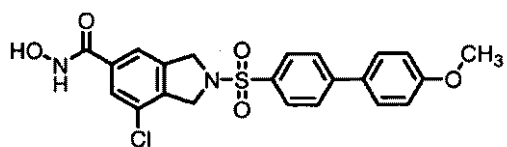
40

【 0 2 1 3 】

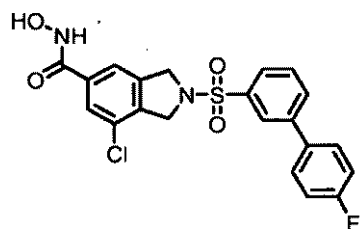
【化 4 9】



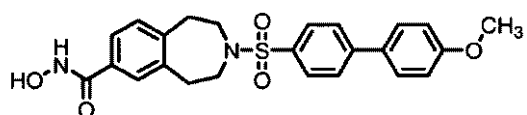
173



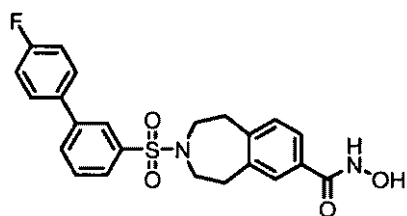
174



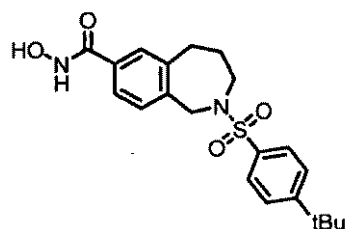
175



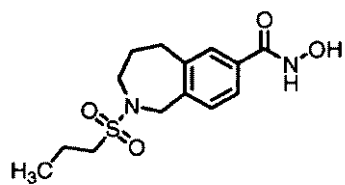
176



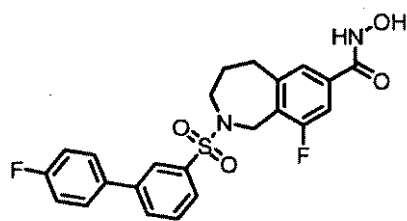
177



178



179



180

【 0 2 1 4 】

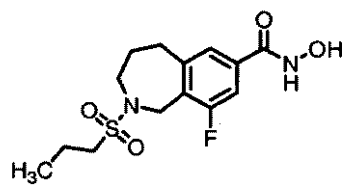
10

20

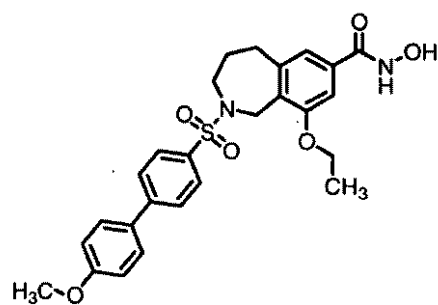
30

40

【化 5 0】

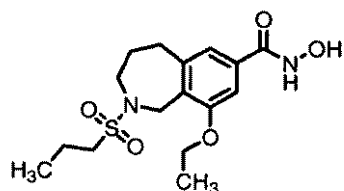


181

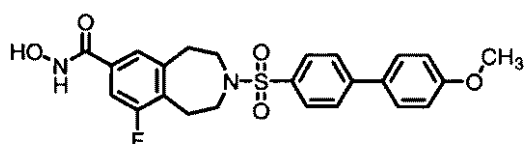


182

10

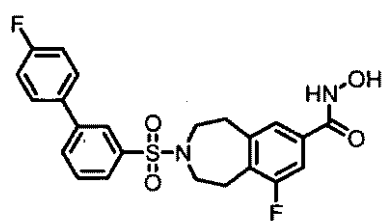


183

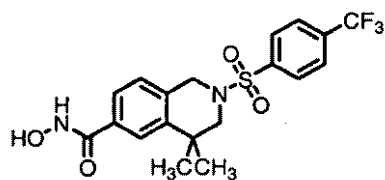


184

20

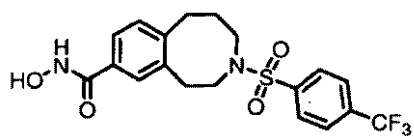


185

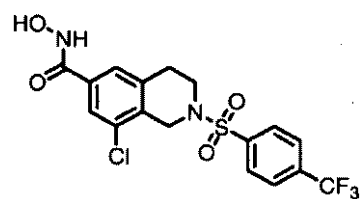


186

30



187

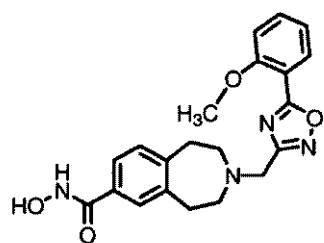


188

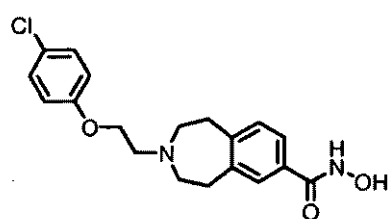
40

【 0 2 1 5 】

【化 5 1】

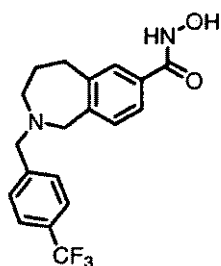


189

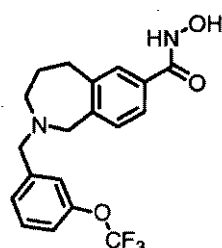


190

10

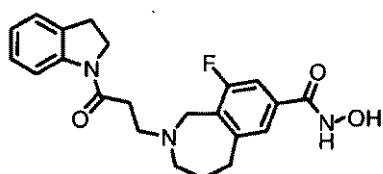


191

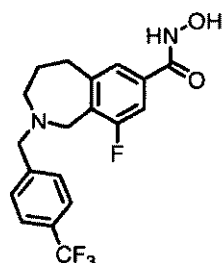


192

20

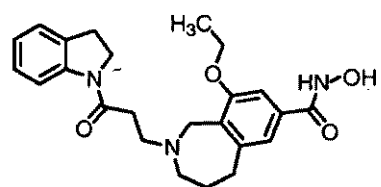


193

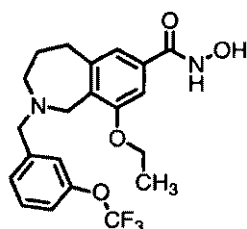


194

30



195

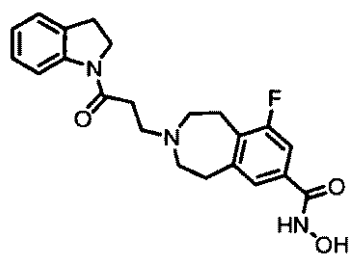


196

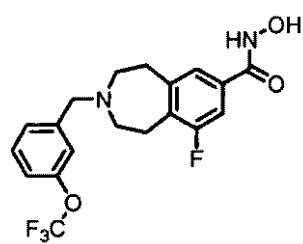
40

【 0 2 1 6 】

【化 5 2】

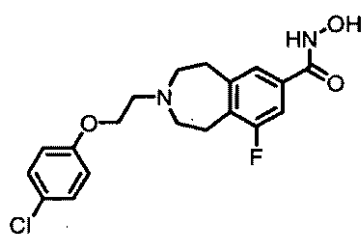


197

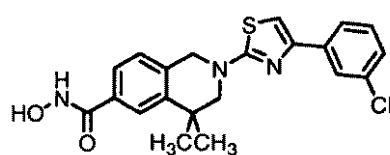


198

10

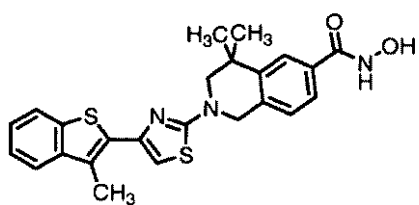


199

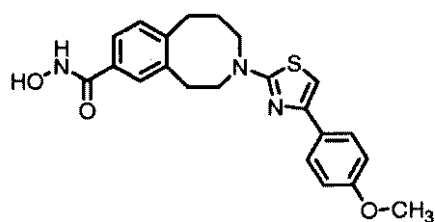


200

20

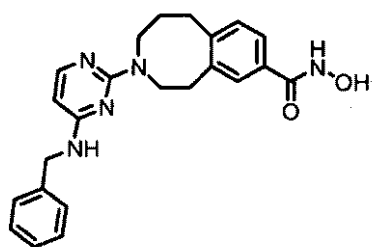


201

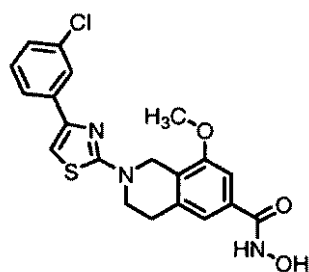


202

30



203

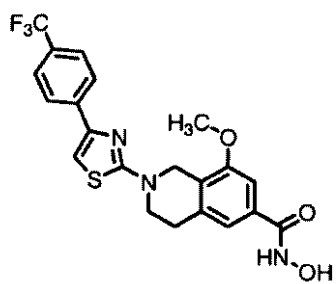


204

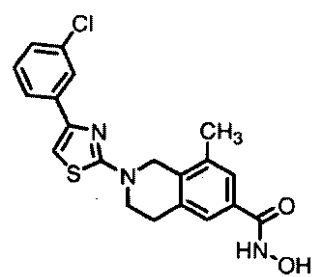
40

【 0 2 1 7 】

【化 5 3】

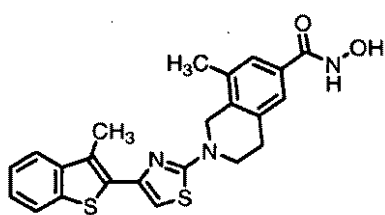


205

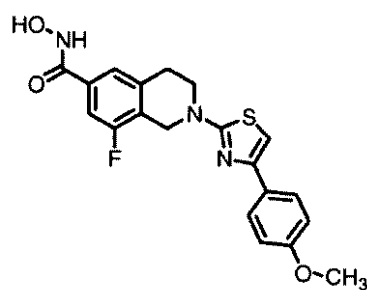


206

10

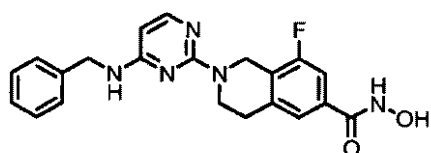


207

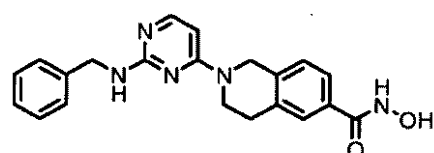


208

20

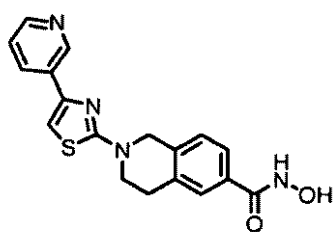


209

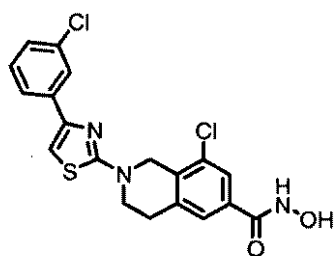


210

30



211

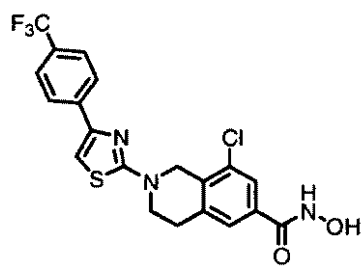


212

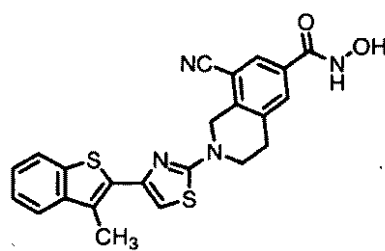
40

【 0 2 1 8 】

【化 5 4】

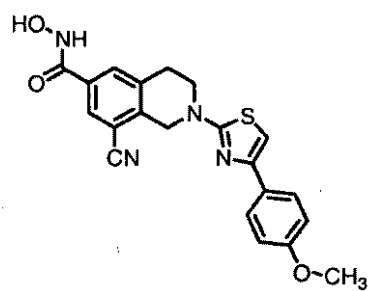


213

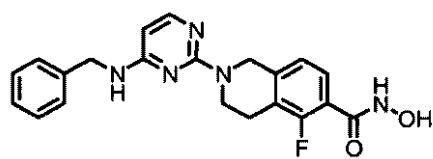


214

10

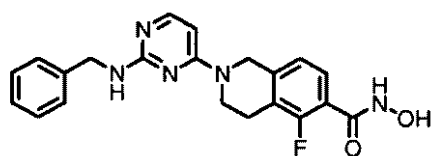


215

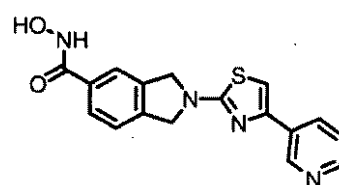


216

20

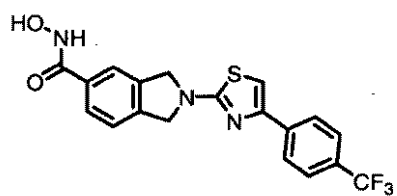


217

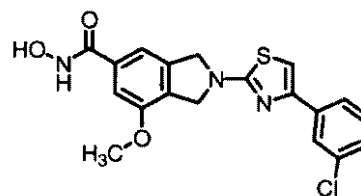


218

30



219

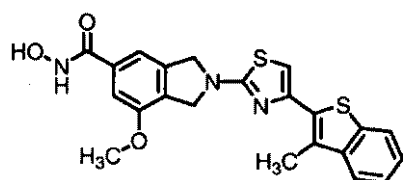


220

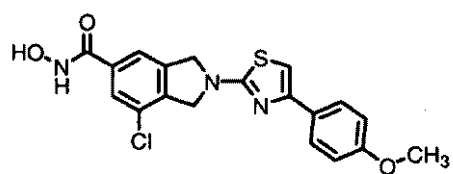
40

【 0 2 1 9 】

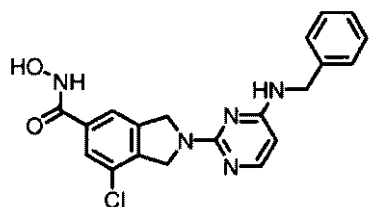
【化 5 5】



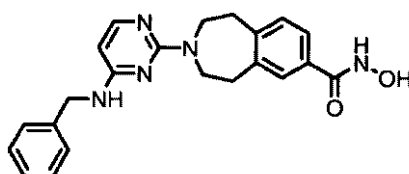
221



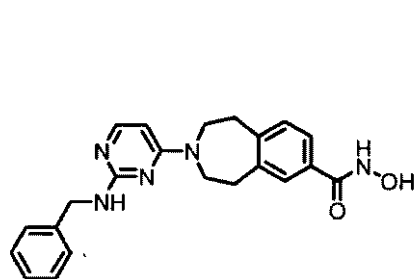
222



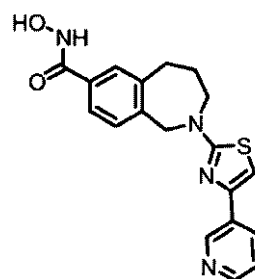
223



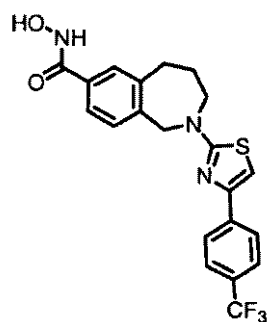
224



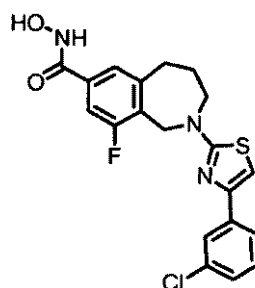
225



226



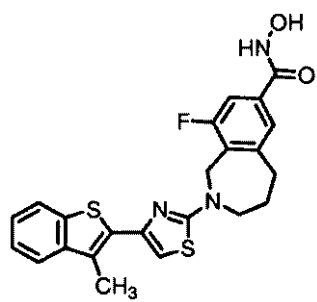
227



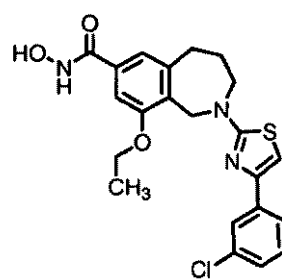
228

【 0 2 2 0 】

【化 5 6】

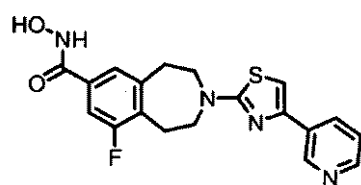


229



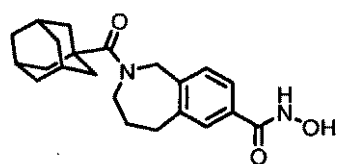
230

10

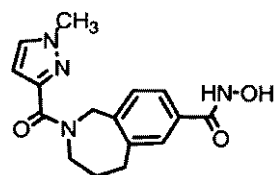


231

20

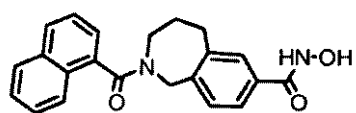


232

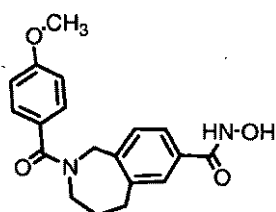


233

30



234

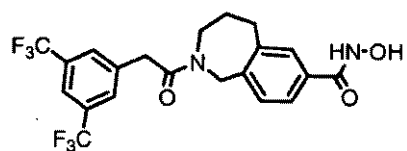


235

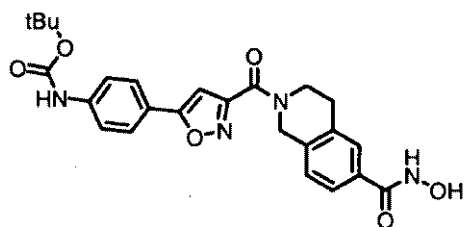
【 0 2 2 1 】

40

【化 5 7】

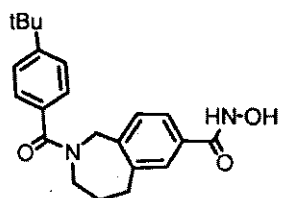


236

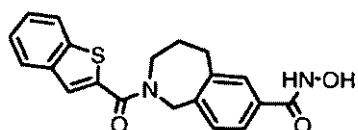


237

10

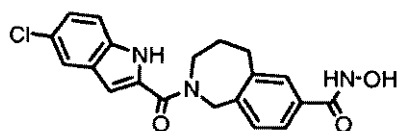


238

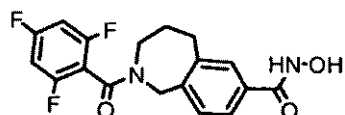


239

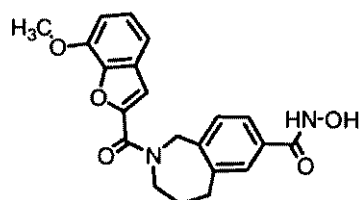
20



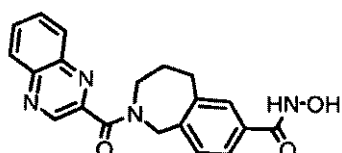
240



241



242

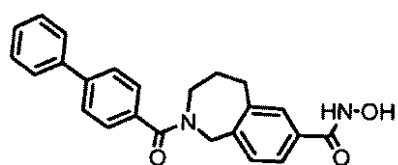


243

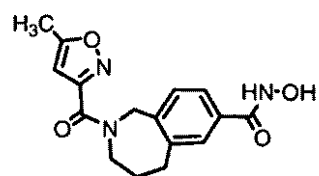
30

【 0 2 2 2】

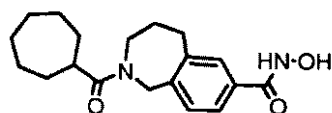
【化 5 8】



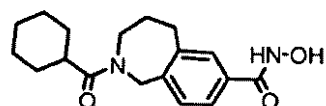
244



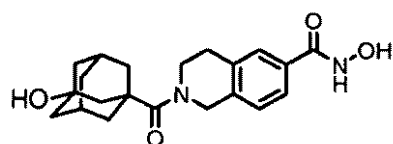
245



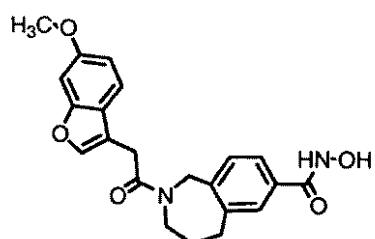
246



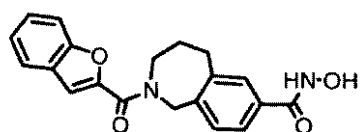
247



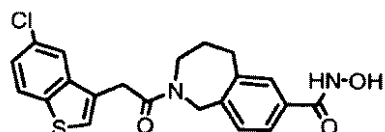
248



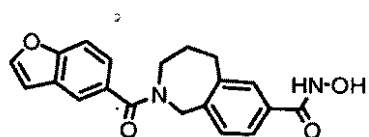
249



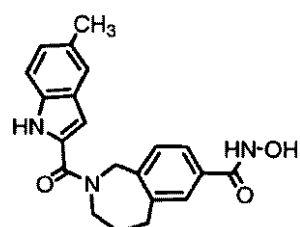
250



251



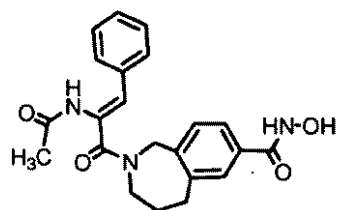
252



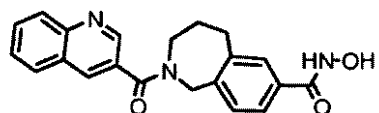
253

【 0 2 2 3】

【化 5 9】

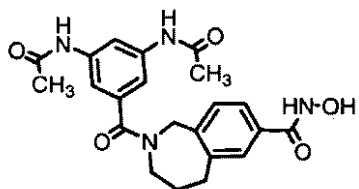


254

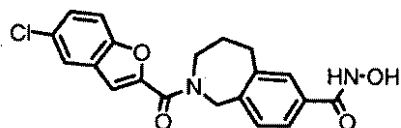


255

10

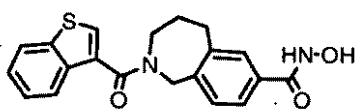


256

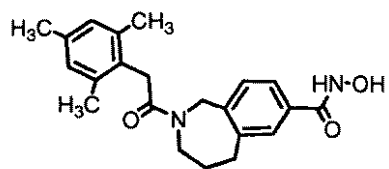


257

20

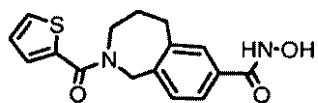


258

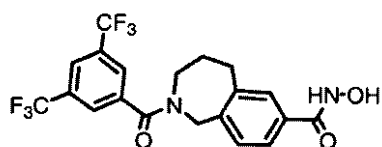


259

30



260



261

上記の表 1 の化合物は以下の化学名によって同定されてもよい。

【 0 2 2 4 】

【表 1 - 1】

1	N-ヒドロキシ-2-[(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)カルボニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
2	2-(2, 2-ジメチルプロパノイル)-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
3	N-ヒドロキシ-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
4	2-[[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]カルボニル]-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	10
5	2-(シクロヘキシルカルボニル)-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
6	N-ヒドロキシ-2-[(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル)アセチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
7	N-ヒドロキシ-2-[(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
8	N-ヒドロキシ-2-(1H-インドール-2-イルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	20
9	N-ヒドロキシ-2-(3-メチルブタノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
10	N-ヒドロキシ-2-[2-(4-メチルフェニル)プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
11	2-[シクロペンチル(フェニル)アセチル]-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
12	N-ヒドロキシ-2-(1-ナフトイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
13	N-ヒドロキシ-2-[3-(1H-インドール-1-イル)プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	30
14	N-ヒドロキシ-2-[4-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
15	N-ヒドロキシ-2-(フェニルアセチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
16	2-[(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)アセチル]-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
17	2-[(2R)-2-(アセチルアミノ)-4-メチルペンタノイル]-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
18	N-ヒドロキシ-2-[(5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	40
19	N-ヒドロキシ-2-(2-メチルブター-3-エノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
20	2-(2-アミノ-2-メチル-3-フェニルプロパノイル)-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	

【0 2 2 5】

【表 1 - 2】

21	N-ヒドロキシ-2-(フェノキシアセチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
22	2-(シクロヘプチルカルボニル)-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
23	N-ヒドロキシ-2-[(1-メチルシクロプロピル)カルボニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
24	N-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロフラン-3-イルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	10
25	2-(シクロペンチルアセチル)-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
26	2-(シクロヘキサ-3-エン-1-イルカルボニル)-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
27	N-ヒドロキシ-2-(3-メチル-2-フェニルブタノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
28	N-ヒドロキシ-2-[(1-メチルシクロヘキシル)カルボニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
29	N-ヒドロキシ-2-[(2S)-2-フェニルプロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	20
30	2-(ビフェニル-4-イルアセチル)-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
31	2-[(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)アセチル]-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
32	2-(シクロペンチルカルボニル)-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
33	2-[1-アダマンチルカルボニル]-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	30
34	N-ヒドロキシ-2-[(3-メトキシフェニル)アセチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
35	N-ヒドロキシ-2-[(4-イソプロピルフェニル)アセチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
36	2-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
37	N-ヒドロキシ-2-[[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
38	2-(ブチルスルホニル)-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	40
39	2-(ベンジルスルホニル)-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
40	N-ヒドロキシ-2-(プロピルスルホニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	

【0 2 2 6】

【表 1 - 3】

41	N-ヒドロキシ-2-[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)スルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
42	N-ヒドロキシ-2-[(4-イソプロピルフェニル)スルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
43	N-ヒドロキシ-2-[(4'-メトキシビフェニル-4-イル)スルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
44	2-[(4-tert-ブチルフェニル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	10
45	N-ヒドロキシ-2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
46	N-ヒドロキシ-2-(フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
47	N-ヒドロキシ-2-(2-ナフチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
48	2-[(4'-フルオロビフェニル-3-イル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	20
49	N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	20
50	2-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
51	2-[(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
52	N-ヒドロキシ-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
53	2-[(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	30
54	2-[(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
55	N-ヒドロキシ-2-[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
56	2-[(2,2-ジフェニルエチル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
57	2-ベンジル-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
58	N-ヒドロキシ-2-[2-(1-ナフチル)エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	40
59	N-ヒドロキシ-2-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
60	N-ヒドロキシ-2-(キノリン-2-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
61	N-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	

【0227】

【表 1 - 4】

62	N-ヒドロキシ-2-(3-フェニルプロピル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
63	N-ヒドロキシ-2-(2-フェノキシエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
64	N-ヒドロキシ-2-[(2E)-3-フェニルプロパ-2-エン-1-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
65	2-(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-イルメチル)-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	10
66	N-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
67	N-ヒドロキシ-2-(3-フェノキシプロピル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
68	N-ヒドロキシ-2-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
69	2-(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イルメチル)-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
71	2-[[3-(4-クロロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	20
72	N-ヒドロキシ-2-[[5-(2-メトキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]メチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
73	2-[3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-3-オキソプロピル]-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
74	2-[(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
75	2-[4-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	30
76	N-ヒドロキシ-2-[4-(3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
77	2-[4-(3-クロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
78	N-ヒドロキシ-2-[(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)カルボニル]イソインドリン-5-カルボキサミド	
79	2-(4-クロロ-2-メトキシベンゾイル)-N-ヒドロキシイソインドリン-5-カルボキサミド	
80	2-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-N-ヒドロキシイソインドリン-5-カルボキサミド	40
81	2-(2, 2-ジメチルプロパノイル)-N-ヒドロキシイソインドリン-5-カルボキサミド	
82	2-(2, 2-ジメチルプロパノイル)-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
83	N-ヒドロキシ-2-[(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)カルボニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	

【表 1 - 5】

84	N -ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1- H -2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
85	3-(2, 2-ジメチルプロパノイル)- N -ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1- H -3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
86	N -ヒドロキシ-3-[(1-メチル-1- H -ピロール-2-イル)カルボニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1- H -3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
87	N -ヒドロキシ-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1- H -3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	10
88	3-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]- N -ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1- H -3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
89	N^6 -(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)- N^6 -ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2, 6(1- H)-ジカルボキサミド	
90	N^6 -1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル- N^6 -ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2, 6(1- H)-ジカルボキサミド	
91	N^6 -ヒドロキシ- N^6 -(2-フェニルエチル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2, 6(1- H)-ジカルボキサミド	
92	N^6 -ヒドロキシ- N^6 -[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2, 6(1- H)-ジカルボキサミド	20
93	N^6 -(<i>sec</i> -ブチル)- N^6 -ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2, 6(1- H)-ジカルボキサミド	
94	N^6 -(2-エチル-6-メチルフェニル)- N^6 -ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2, 6(1- H)-ジカルボキサミド	
95	N^6 -ヒドロキシ- N^6 -(5-フェニル-2-チエニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2, 6(1- H)-ジカルボキサミド	
96	N^6 -(2- <i>tert</i> -ブチルフェニル)- N^6 -ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2, 6(1- H)-ジカルボキサミド	30
97	N^6 -ヒドロキシ- N^6 -プロピル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2, 6(1- H)-ジカルボキサミド	
98	N^6 -ヒドロキシ- N^6 -[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2, 6(1- H)-ジカルボキサミド	
99	N^6 -(4-ベンジルフェニル)- N^6 -ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2, 6(1- H)-ジカルボキサミド	
100	N^6 -ヒドロキシ- N^6 -1-ナフチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2, 6(1- H)-ジカルボキサミド	
101	N^6 -シクロヘキシル- N^6 -ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2, 6(1- H)-ジカルボキサミド	40
102	N^6 -ビフェニル-2-イル- N^6 -ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2, 6(1- H)-ジカルボキサミド	
103	N^6 -ヒドロキシ- N^6 -[1-(1-ナフチル)エチル]-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2, 6(1- H)-ジカルボキサミド	

【 0 2 2 9】

【表 1 - 6】

104	N^6 -ヒドロキシ- N^6 -(4-イソプロピルフェニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2, 6(1 <i>H</i>)-ジカルボキサミド	
105	N^6 -ヒドロキシ- N^6 -(4-メチルベンジル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2, 6(1 <i>H</i>)-ジカルボキサミド	
106	2-(シクロプロピルアセチル)- N -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
107	N^6 -ヒドロキシ- N^6 -フェニル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2, 6(1 <i>H</i>)-ジカルボキサミド	10
108	N -ヒドロキシ-2-[[2-(2-チエニル)-1, 3-チアゾール-4-イル]メチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
109	N -ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
110	N -ヒドロキシ-2-(1-フェニルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
111	2-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]- N -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
112	N -ヒドロキシ-2-[(5-イソオキサゾール-3-イル-3-チエニル)スルホニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	20
113	9-エトキシ- N -ヒドロキシ-2-[4-(3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
114	9-フルオロ- N -ヒドロキシ-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
115	3-[4-(ベンジルアミノ)ピリミジン-2-イル]-9-フルオロ- N -ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
116	2-[2-[(2, 6-ジメチルフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]- N -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	30
117	N -ヒドロキシ-2-[(3-メトキシ-1-メチル-1 <i>H</i> -ピロール-2-イル)カルボニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
118	8-フルオロ- N -ヒドロキシ-2-[(3-メトキシ-1-メチル-1 <i>H</i> -ピロール-2-イル)カルボニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
119	8-クロロ- N -ヒドロキシ-2-[(3-メトキシ-1-メチル-1 <i>H</i> -ピロール-2-イル)カルボニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
120	2-[(4, 5-ジクロロ-1-メチル-1 <i>H</i> -ピロール-2-イル)カルボニル]- N -ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	40
121	3-[(4, 5-ジクロロ-1-メチル-1 <i>H</i> -ピロール-2-イル)カルボニル]- N -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-ベンゾアゾシン-9-カルボキサミド	
122	2-[(4, 5-ジクロロ-1-メチル-1 <i>H</i> -ピロール-2-イル)カルボニル]- N -ヒドロキシ-8-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	

【表 1 - 7】

123	2-[(1-シクロプロピル-1 <i>H</i> -ピロール-2-イル)カルボニル]- <i>N</i> -ヒドロキシ-8-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
124	8-シアノ-2-[(1-シクロプロピル-1 <i>H</i> -ピロール-2-イル)カルボニル]- <i>N</i> -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
125	2-[(1-シクロプロピル-1 <i>H</i> -ピロール-2-イル)カルボニル]-5-フルオロ- <i>N</i> -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
126	<i>N</i> -ヒドロキシ-7-メトキシ-2-[(5-メトキシ-1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-2-イル)カルボニル]イソインドリン-5-カルボキサミド	10
127	7-クロロ- <i>N</i> -ヒドロキシ-2-[(5-メトキシ-1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-2-イル)カルボニル]イソインドリン-5-カルボキサミド	
128	<i>N</i> -ヒドロキシ-3-[(5-メトキシ-1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-2-イル)カルボニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
129	3-[[2-(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)-4-メチル-4 <i>H</i> -フロ[3, 2- <i>b</i>]ピロール-5-イル]カルボニル]- <i>N</i> -ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
130	2-[[2-(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)-4-メチル-4 <i>H</i> -フロ[3, 2- <i>b</i>]ピロール-5-イル]カルボニル]- <i>N</i> -ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	20
131	2-[[2-(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)-4-メチル-4 <i>H</i> -フロ[3, 2- <i>b</i>]ピロール-5-イル]カルボニル]-9-フルオロ- <i>N</i> -ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
132	2-[(3-クロロ-1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-2-イル)カルボニル]-9-フルオロ- <i>N</i> -ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
133	2-[(3-クロロ-1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-2-イル)カルボニル]-9-エトキシ- <i>N</i> -ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	30
134	3-[(3-クロロ-1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-2-イル)カルボニル]-9-フルオロ- <i>N</i> -ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
135	2-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]- <i>N</i> -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
136	2-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-8-フルオロ- <i>N</i> -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
137	8-クロロ-2-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]- <i>N</i> -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	40
138	2-(4- <i>tert</i> -ブチルベンゾイル)- <i>N</i> -ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
139	3-(4- <i>tert</i> -ブチルベンゾイル)- <i>N</i> -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-ベンゾアゾシン-9-カルボキサミド	
140	2-(4- <i>tert</i> -ブチルベンゾイル)- <i>N</i> -ヒドロキシ-8-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	

【表 1 - 8】

141	2-(ビフェニル-4-イルアセチル)-N-ヒドロキシ-8-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
142	2-(ビフェニル-4-イルアセチル)-N-ヒドロキシ-8-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
143	2-(ビフェニル-4-イルアセチル)-8-シアノ-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
144	2-(シクロヘプチルカルボニル)-N-ヒドロキシイソインドリン-5-カルボキサミド	10
145	2-(シクロヘプチルカルボニル)-N-ヒドロキシ-7-メトキシイソインドリン-5-カルボキサミド	
146	7-クロロ-2-(シクロヘプチルカルボニル)-N-ヒドロキシイソインドリン-5-カルボキサミド	
147	2-[1-アダマンチルカルボニル]-N-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
148	2-[1-アダマンチルカルボニル]-8-クロロ-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
149	N-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]イソインドリン-5-カルボキサミド	20
150	10-フルオロ-N-ヒドロキシ-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-ベンゾアゾシン-8-カルボキサミド	
153	2-[(4-tert-ブチルフェニル)スルホニル]-8-フルオロ-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
154	8-フルオロ-N-ヒドロキシ-2-[(4'-メトキシビフェニル-4-イル)スルホニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
155	2-[(4'-フルオロビフェニル-3-イル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	30
156	N-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-2-(プロピルスルホニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
157	N-ヒドロキシ-3-(プロピルスルホニル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-ベンゾアゾシン-9-カルボキサミド	
158	N-ヒドロキシ-3-([5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チエニル]スルホニル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-ベンゾアゾシン-9-カルボキサミド	
159	2-[(4-tert-ブチルフェニル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-8-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
160	N-ヒドロキシ-8-メトキシ-2-[(4'-メトキシビフェニル-4-イル)スルホニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	40
161	2-[(4-tert-ブチルフェニル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-8-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
162	N-ヒドロキシ-2-[(4'-メトキシビフェニル-4-イル)スルホニル]-8-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
164	2-[(4-tert-ブチルフェニル)スルホニル]-8-クロロ-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	

【 0 2 3 2 】

【表 1 - 9】

165	8-クロロ-2-[(4'-フルオロビフェニル-3-イル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
166	8-シアノ-2-[(4'-フルオロビフェニル-3-イル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
167	8-シアノ-N-ヒドロキシ-2-(プロピルスルホニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
168	5-フルオロ-2-[(4'-フルオロビフェニル-3-イル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	10
169	5-フルオロ-N-ヒドロキシ-2-(プロピルスルホニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
170	2-[(4-tert-ブチルフェニル)スルホニル]-N-ヒドロキシイソインドリン-5-カルボキサミド	
171	N-ヒドロキシ-2-(プロピルスルホニル)イソインドリン-5-カルボキサミド	
172	N-ヒドロキシ-7-メトキシ-2-[(4'-メトキシビフェニル-4-イル)スルホニル]イソインドリン-5-カルボキサミド	
173	N-ヒドロキシ-7-メトキシ-2-(プロピルスルホニル)イソインドリン-5-カルボキサミド	20
174	7-クロロ-N-ヒドロキシ-2-[(4'-メトキシビフェニル-4-イル)スルホニル]イソインドリン-5-カルボキサミド	
175	7-クロロ-2-[(4'-フルオロビフェニル-3-イル)スルホニル]-N-ヒドロキシイソインドリン-5-カルボキサミド	
176	N-ヒドロキシ-3-[(4'-メトキシビフェニル-4-イル)スルホニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
177	3-[(4'-フルオロビフェニル-3-イル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
178	2-[(4-tert-ブチルフェニル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	30
179	N-ヒドロキシ-2-(プロピルスルホニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
180	9-フルオロ-2-[(4'-フルオロビフェニル-3-イル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
181	9-フルオロ-N-ヒドロキシ-2-(プロピルスルホニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
182	9-エトキシ-N-ヒドロキシ-2-[(4'-メトキシビフェニル-4-イル)スルホニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	40
183	9-エトキシ-N-ヒドロキシ-2-(プロピルスルホニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
184	9-フルオロ-N-ヒドロキシ-3-[(4'-メトキシビフェニル-4-イル)スルホニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
185	9-フルオロ-3-[(4'-フルオロビフェニル-3-イル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	

【 0 2 3 3 】

【表 1 - 1 0】

186	N-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
187	N-ヒドロキシ-3-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-ベンゾアゾシン-9-カルボキサミド	
188	8-クロロ-N-ヒドロキシ-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
189	N-ヒドロキシ-3-[[5-(2-メトキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	10
190	3-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
191	N-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
192	N-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
193	2-[3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-3-オキソプロピル]-9-フルオロ-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	20
194	9-フルオロ-N-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
195	2-[3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-3-オキソプロピル]-9-エトキシ-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
196	9-エトキシ-N-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
197	3-[3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-3-オキソプロピル]-9-フルオロ-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	30
198	9-フルオロ-N-ヒドロキシ-3-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
199	3-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-9-フルオロ-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
200	2-[4-(3-クロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
201	N-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-2-[4-(3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	40
202	N-ヒドロキシ-3-[4-(4-メトキシフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-ベンゾアゾシン-9-カルボキサミド	
203	3-[4-(ベンジルアミノ)ピリミジン-2-イル]-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-ベンゾアゾシン-9-カルボキサミド	

【表 1 - 1 1】

204	2-[4-(3-クロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ヒドロキシ-8-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
205	N-ヒドロキシ-8-メトキシ-2-[4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-2-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
206	2-[4-(3-クロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ヒドロキシ-8-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
207	N-ヒドロキシ-8-メチル-2-[4-(3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	10
208	8-フルオロ-N-ヒドロキシ-2-[4-(4-メトキシフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
209	2-[4-(ベンジルアミノ)ピリミジン-2-イル]-8-フルオロ-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
210	2-[2-(ベンジルアミノ)ピリミジン-4-イル]-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
211	N-ヒドロキシ-2-(4-ピリジン-3-イル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
212	8-クロロ-2-[4-(3-クロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	20
213	8-クロロ-N-ヒドロキシ-2-[4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-2-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
214	8-シアノ-N-ヒドロキシ-2-[4-(3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
215	8-シアノ-N-ヒドロキシ-2-[4-(4-メトキシフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
216	2-[4-(ベンジルアミノ)ピリミジン-2-イル]-5-フルオロ-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	30
217	2-[2-(ベンジルアミノ)ピリミジン-4-イル]-5-フルオロ-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
218	N-ヒドロキシ-2-(4-ピリジン-3-イル-1, 3-チアゾール-2-イル)イソインドリン-5-カルボキサミド	
219	N-ヒドロキシ-2-[4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-2-イル]イソインドリン-5-カルボキサミド	
220	2-[4-(3-クロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ヒドロキシ-7-メトキシイソインドリン-5-カルボキサミド	
221	N-ヒドロキシ-7-メトキシ-2-[4-(3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル)-1, 3-チアゾール-2-イル]イソインドリン-5-カルボキサミド	40
222	7-クロロ-N-ヒドロキシ-2-[4-(4-メトキシフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]イソインドリン-5-カルボキサミド	
223	2-[4-(ベンジルアミノ)ピリミジン-2-イル]-7-クロロ-N-ヒドロキシイソインドリン-5-カルボキサミド	

【 0 2 3 5】

【表 1 - 1 2】

224	3-[4-(ベンジルアミノ)ピリミジン-2-イル]-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
225	3-[2-(ベンジルアミノ)ピリミジン-4-イル]-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
226	N-ヒドロキシ-2-(4-ピリジン-3-イル-1, 3-チアゾール-2-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
227	N-ヒドロキシ-2-[4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-2-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	10
228	2-[4-(3-クロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-9-フルオロ-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
229	9-フルオロ-N-ヒドロキシ-2-[4-(3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
230	2-[4-(3-クロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-9-エトキシ-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
231	9-フルオロ-N-ヒドロキシ-3-(4-ピリジン-3-イル-1, 3-チアゾール-2-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	20
232	2-(1-アダマンチルカルボニル)-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
233	N-ヒドロキシ-2-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルボニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
234	N-ヒドロキシ-2-(1-ナフトイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
235	N-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	30
236	2-[[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
237	tert-ブチル[4-(3-[[6-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]カルボニル]イソオキサゾール-5-イル)フェニル]カルバメート	
238	2-(4-tert-ブチルベンゾイル)-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
239	2-(1-ベンゾチエン-2-イルカルボニル)-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
240	2-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	40
241	N-ヒドロキシ-2-(2, 4, 6-トリフルオロベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
242	N-ヒドロキシ-2-[(7-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)カルボニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	

【 0 2 3 6 】

【表 1 - 1 3】

243	N-ヒドロキシ-2-(キノキサリン-2-イルカルボニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
244	2-(ビフェニル-4-イルカルボニル)-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
245	N-ヒドロキシ-2-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルボニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
246	2-(シクロヘプチルカルボニル)-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	10
247	2-(シクロヘキシルカルボニル)-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
248	N-ヒドロキシ-2-[(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド	
249	N-ヒドロキシ-2-[(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)アセチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
250	2-(1-ベンゾフラン-2-イルカルボニル)-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
251	2-[(5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル)アセチル]-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	20
252	2-(1-ベンゾフラン-5-イルカルボニル)-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
253	N-ヒドロキシ-2-[(5-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
254	2-[(2Z)-2-(アセチルアミノ)-3-フェニルプロパ-2-エノイル]-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
255	N-ヒドロキシ-2-(キノリン-3-イルカルボニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	30
256	2-[3, 5-ビス(アセチルアミノ)ベンゾイル]-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
257	2-[(5-クロロ-1-ベンゾフラン-2-イル)カルボニル]-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
258	2-(1-ベンゾチエン-3-イルカルボニル)-N-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
259	N-ヒドロキシ-2-(メシチルアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	
260	N-ヒドロキシ-2-(2-チエニルカルボニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド	40

4. 一般的な合成方法および中間体

本発明の化合物は、当業者に公知である方法によっておよび／または以下に示されるスキームおよび以下に続く合成実施例を参照することによって調製できる。例示的な合成経路は以下および実施例に示される。当業者はまた、下記に示される変換が、A環およびB環上に1個以上の置換基を含む類似の化合物上でも、または異なるサイズのA環を有する類似の化合物上でも実行できることを認識する。

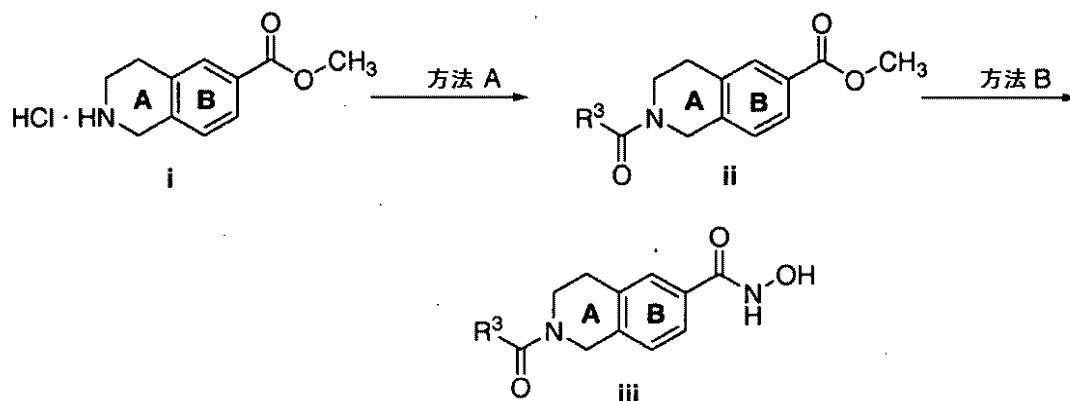
【0 2 3 7】

スキーム 1 : 2-アシル-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソクオリ

ン (quoline) - 6 - カルボキサミドアナログの合成のための一般的経路

【0238】

【化60】



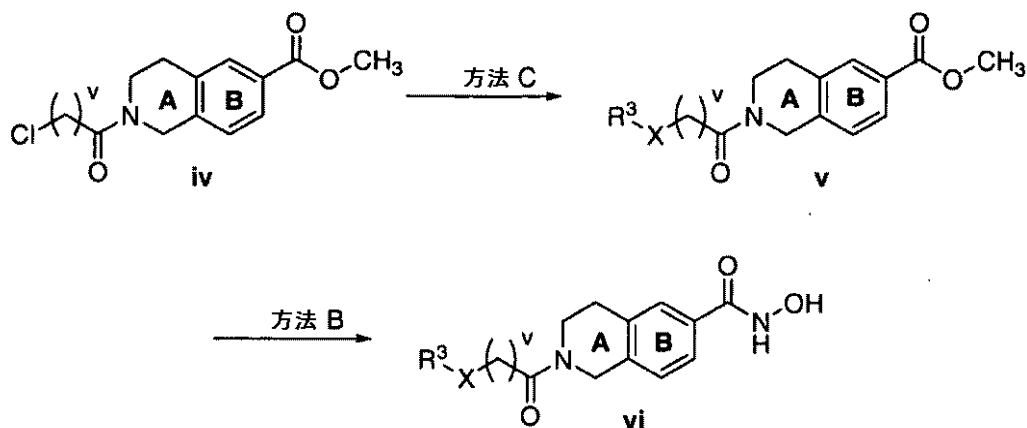
スキーム1は化学式 *iii* の化合物を調製するための一般的経路を示す。スキーム1に示されるように、メチル1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキシレート塩酸塩 *i* は、塩基の存在下で、カップリング剤を使用して、カルボン酸、 $\text{R}^3-\text{CO}_2\text{H}$ で処理される (方法A)。適切なカップリング剤には、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU)、またはO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) が挙げられるがこれらに限定されない。方法Aのための適切な塩基としては、非限定的に、トリエチルアミン、N, N'-ジイソプロピルエチルアミン、およびN-メチルモルホリンが挙げられる。方法Aのための適切な溶媒としては、非限定的に、ジクロロメタン (DCM)、テトラヒドロフラン (THF)、N, N'-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン (NMP) またはN, N'-ジメチルアセトアミドが挙げられる。*ii* の対応するヒドロキサマート (hydroxamate) *iii* への転換は、メタノールなどの適切な溶媒中で、塩酸ヒドロキシルアミンおよび水酸化カリウムの存在下で、*ii* を加熱することによって達成される (方法B)。対応するヒドロキサマートへの転換は、ヒドロキシルアミンのカリウム塩を使用してもまた達成できる (Huangら、J. Med. Chem. 2009, 52 (21) : 675)。

【0239】

スキーム2：N-ヒドロキシ-2-(2または3-置換-アセチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミドアナログの合成のための一般的経路

【0240】

【化61】



スキーム2は化学式 *vi* の化合物を調製するための一般的経路を示す。vが1~2であ

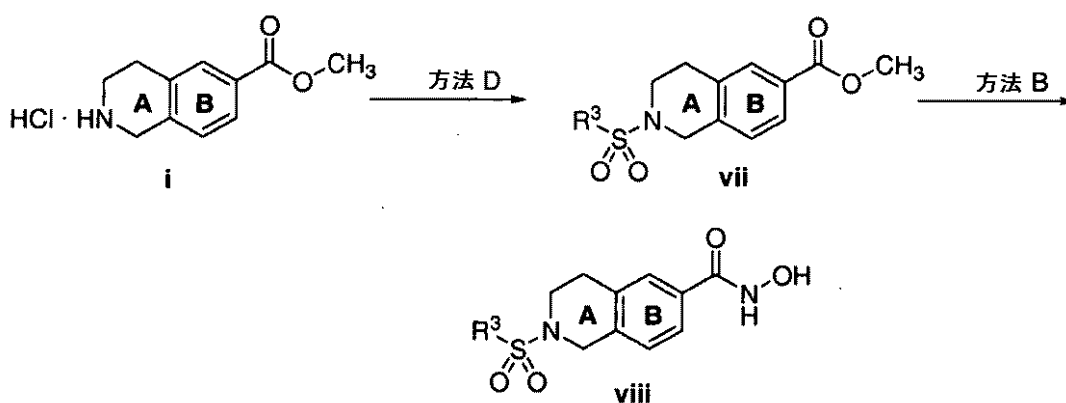
る化学式 i v のアミドは、クロロ酢酸または 3-クロロプロピオン酸 (3-chloropropionic acid) のいずれかを使用して方法 A によって調製され、次いで、 CH_2Cl_2 または DMF などの溶媒中で、N, N'-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、酸素求核試薬 (R^3-OH) または窒素求核試薬 (R^3-NH_2) と反応し (方法 C; Takikawa ら、Organic Lett. 2007, 9 (14) : 2713-2716; Slee ら、J. Med. Chem. 2008, 51 (6) : 1730-1739 を参照のこと)、X が -O- または -NH- である化学式 v i の化合物を与える。化学式 v の化合物からの対応するヒドロキサメート v i i への引き続く転換は、方法 B を使用してスキーム 1 に記載される通りに実行される。

【0241】

スキーム 3: N-ヒドロキシ 2-(置換スルホニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミドアナログの合成のための一般的経路

【0242】

【化 6 2】



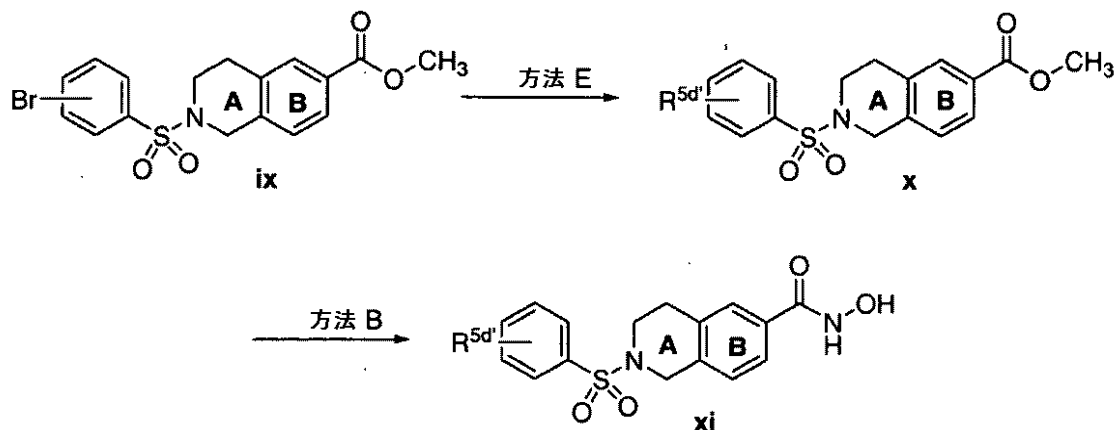
スキーム 3 は化学式 v の化合物を調製するための一般的経路を示す。スキーム 2 に示されるのと同様に、メチル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキシレート塩酸塩 i は、周囲温度で DMF 中にて適切な塩化スルホニル、 $\text{R}^3-\text{SO}_2\text{Cl}$ 、および DMAc で処理される (方法 D)。方法 D はまた、DCM または N, N'-ジメチルアセトアミドなどの溶媒中でもまた実行されてもよい。得られた化学式 v i i の化合物から対応するヒドロキサメート v i i i への引き続く転換は、方法 B を使用してスキーム 1 に記載される通りに実行される。

【0243】

スキーム 4: N-ヒドロキシ 2-(置換フェニルスルホニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミドアナログの合成のための一般的経路

【0244】

【化 6 3】



スキーム 4 は化学式 x i の化合物を調製するための一般的経路を示す。ペンダント芳香

族ブロミド（または他のハライド）を有する化学式 i のスルホンアミドは、方法 D に記載される通りに調製でき、次いで、 $Pd(PPh_3)_4$ などの Pd 触媒および Na_2CO_3 などの塩基の存在下で、ホウ素酸 $R^{5d'}-B(OH)_2$ を用いる Suzuki カップリングに供されて（Weinstein ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005 15 (5) : 1435-1440 を参照のこと）、化学式 x のスルホンアミドを提供する。ハロゲン化芳香族化合物との有機スズ化合物の反応、または Buchwald-Hartwig 型カップリングにおけるアミンを用いる反応などの他の Pd 媒介カップリング条件は、 $R^{5d'}$ が例えば芳香環、芳香族複素環、またはアミン含有部分である化学式 x の化合物を生成するために利用されてもよい。化学式 x の化合物から対応する化学式 xi のヒドロキサメートへの引き続く転換は、方法 B を使用してスキーム 1 に記載される通りに実行される。

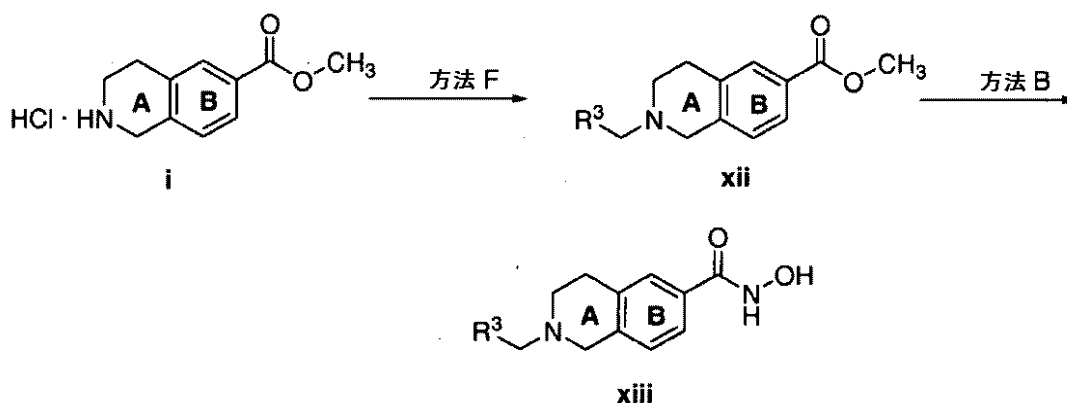
10

【0245】

スキーム 5：2-置換-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミドアナログの合成のための一般的経路

【0246】

【化64】



20

スキーム 5 は化学式 $xiii$ の化合物を調製するための一般的経路を示す。スキーム 5 に示される通りに、メチル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキシレート塩酸塩 i は、DMF などの溶媒中で、 Et_3N などの適切な塩基の存在下で、適切なハロゲン化アルキル (R^3-CH_2-Br または R^3-CH_2-Cl) で処理されて（方法 F）、化学式 xii の化合物を提供する。あるいは、還元剤の存在下でのアルデヒドを用いる還元的アルキル化は、化学式 xii の化合物を生成するために使用され得る。化学式 xii の化合物から対応するヒドロキサメート $xiii$ への引き続く転換は、スキーム 1 に記載される通りに実行される（方法 B）。

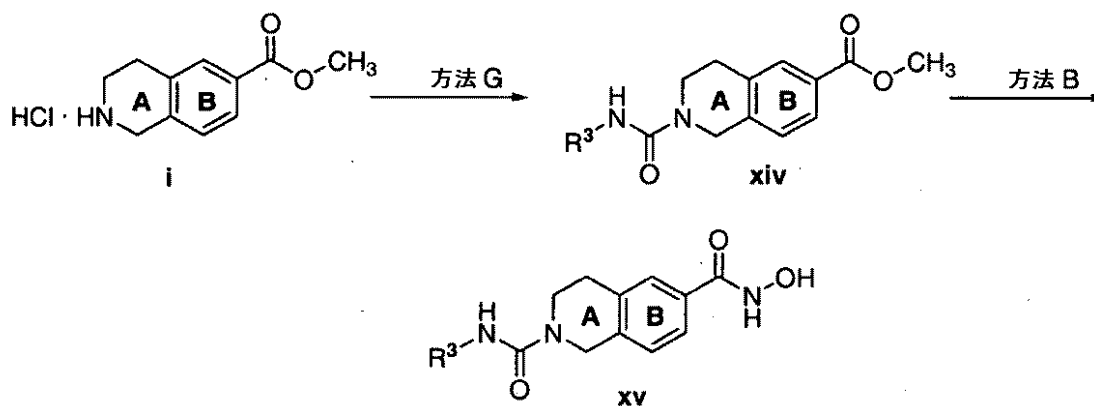
30

【0247】

スキーム 6：2-ウレア置換-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミドアナログの合成のための一般的経路

【0248】

【化 6 5】



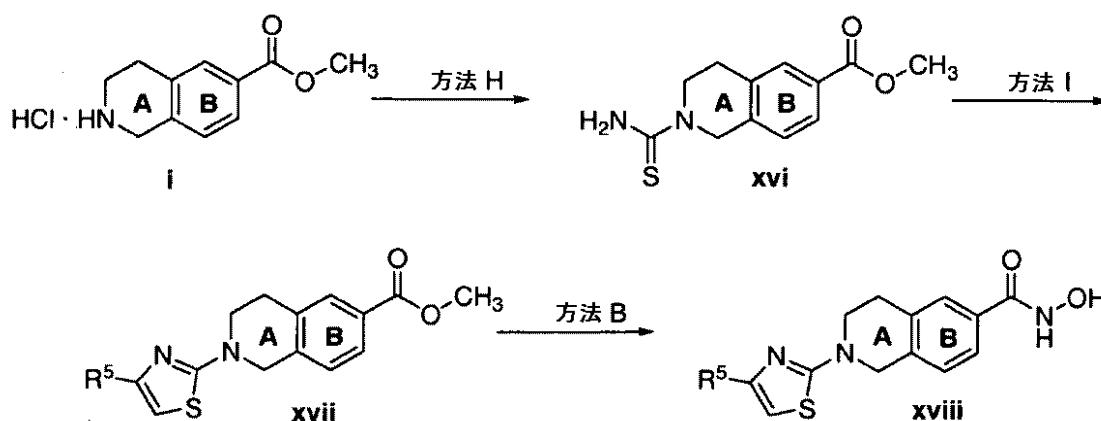
スキーム 6 は化学式 *xv* の化合物を調製するための一般的経路を示す。スキーム 6 に示されるように、周囲温度または高温で、溶媒中のメチル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキシレート塩酸塩 *i* および任意に塩基の溶液がイソシアネート ($\text{R}^3\text{-NCO}$) で処理されて、化学式 *xiv* を提供する (方法 G)。方法 G のための適切な塩基には、トリエチルアミン、N, N'-ジイソプロピルエチルアミン、および N-メチルモルホリンが挙げられるがこれらに限定されない。方法 G のための適切な溶媒には、DCM、THF、DMF、NMP、および N, N'-ジメチルアセトアミドが挙げられるがこれらに限定されない。化学式 *xiv* の化合物から対応する化学式 *xv* のヒドロキサメートへの引き続く転換は、方法 B を使用してスキーム 1 に記載される通りに実行される。

【0249】

スキーム 7: 2-チアゾール-置換-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソクオリン-6-カルボキサミドアナログの合成のための一般的経路

【0250】

【化 6 6】



スキーム 7 は化学式 *xviii* の化合物を調製するための一般的経路を示す。スキーム 7 に示されるように、メチル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキシレート塩酸塩 *i* は、高温で、THF などの溶媒中にてチオシアン酸アンモニウムで処理される (方法 H)。得られるチオウレア *xvi* からアミノチアゾール *xvii* への環化は、周囲温度または高温で、1, 4-ジオキサンなどの溶媒中での α -ハロケトン、(例えば、 $\text{R}^5\text{-C(O)-CH}_2\text{Cl}$) を用いて処理すると達成される (方法 I)。化学式 *xvii* の化合物から対応する化学式 *xviii* のヒドロキサメートへの引き続く転換は、方法 B を使用するスキーム 1 において記載されるのと同様に実行される。

【0251】

スキーム 8: 2-置換-N-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボキサミドアナログの合成のための一般的経路

【0252】

10

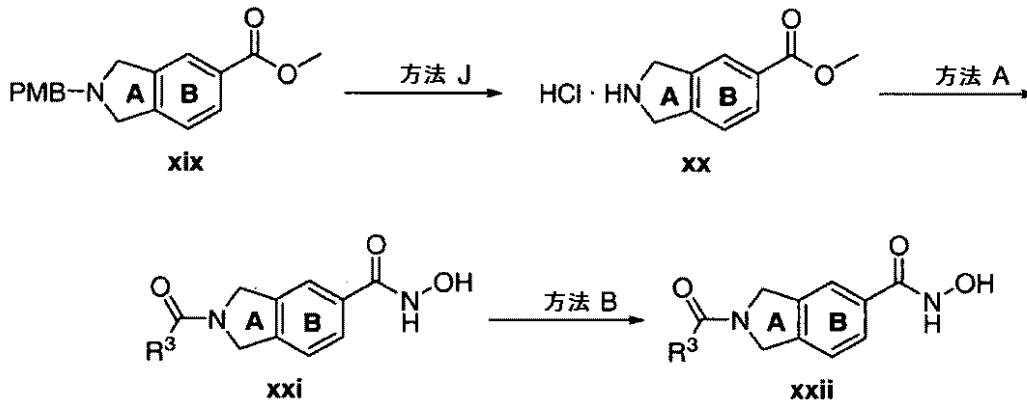
20

30

40

50

【化 6 7】



10

スキーム 8 は化学式 x x i i の化合物を調製するための一般的経路を示す。スキーム 8 に示されるように、化合物 x i x (P C T 国際出願公開 W O 0 8 / 0 4 4 0 3 4 に記載されるように調製される) は、メタノール中で P d (O H)₂ などの触媒の存在下で、H₂ 雰囲気下で脱保護される (方法 J)。次いで、化学式 x x の化合物は、方法 A を利用し、続いて、上記のスキーム 1 に示されるようにヒドロキサメート x x i i の形成 (方法 B) を利用してアシル化され得る。上記のスキーム 2 ~ 7 において記載されているものと類似の転換が化学式 x x の化合物から出発して達成され得ることが理解される。

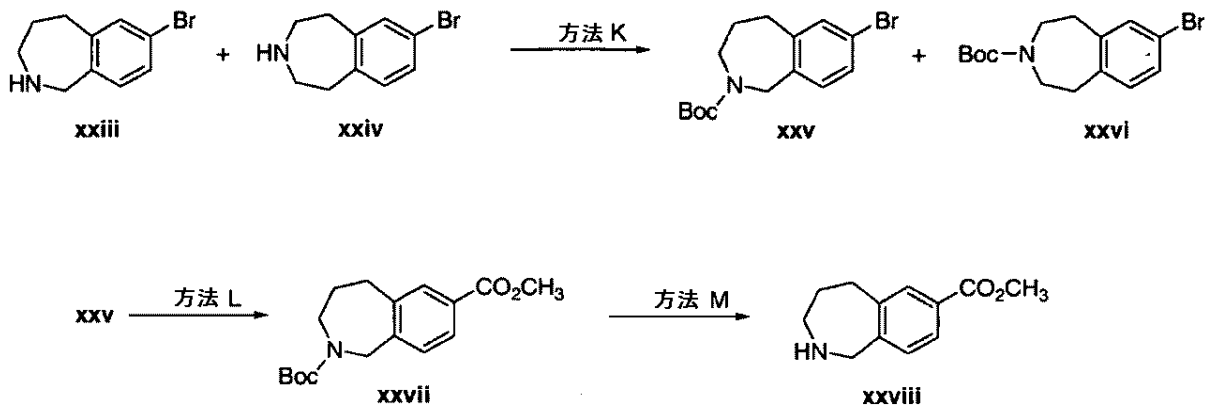
【 0 2 5 3 】

20

スキーム 9 : メチル 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ [c] アゼピン-7-カルボキシレートおよびメチル 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ [d] アゼピン-7-カルボキシレートの合成

【 0 2 5 4 】

【化 6 8】



30

スキーム 9 は化学式 x x v i i i の化合物を調製するための一般的経路を示す。2つの位置異性体 (regiomeric) 化合物 x x i i i、7-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ [c] アゼピン、および x x i v、7-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ [d] アゼピンは、P C T 国際出願公開 W O 0 8 / 0 7 6 9 5 4 に記載されているように、分離されていない (inseparable) 混合物として調製され得る。Boc-無水物を用いる二級アミンの保護 (方法 K; Wang ら、J. Med. Chem. 2007, 50 (2): 199-210 を参照のこと) は異性体の分離を可能にし、次いで、これらは独立して操作できる。臭化アリール x x v のカルボニル化は、P C T 国際出願公開 W O 0 5 / 0 3 7 2 1 4 に記載されるように、P d 触媒の存在下で一酸化炭素を利用して (方法 L)、化合物 x x v i i を与え、これは、引き続き酸性条件下で Boc 保護基を除去 (方法 M) すると、化合物 x x v i i i をもたらす。同様の様式で、異性体 x x v i が、メチル 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ [d] アゼピン-7-カルボキシレートをもたらすように合成され得る。上記のスキーム 1 ~ 7 に記載されているものに類似の変換は、化学式 x x v i i i の化合物または化合物

40

50

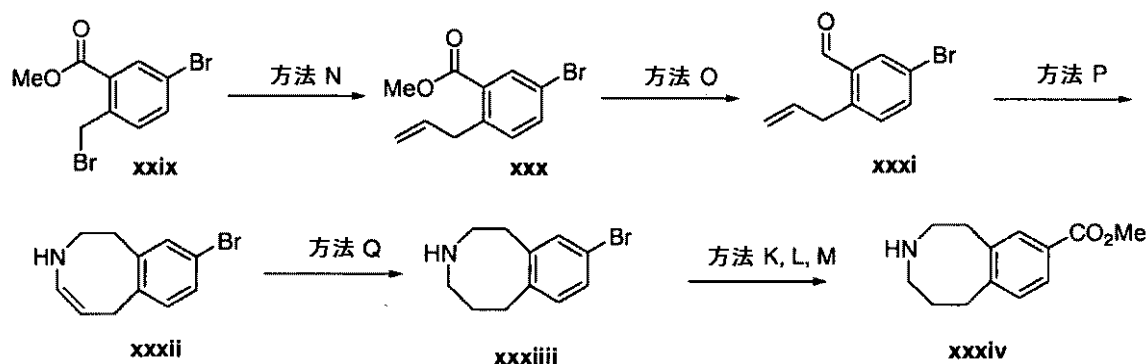
xxviに由来する異性体化合物から出発して達成できることが理解される。

【0255】

スキーム10：メチル1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロベンゾ[d]アズシナー9-カルボキシレート合成

【0256】

【化69】



上記のスキーム10は化学式xxxivの化合物の調製のための一般的経路を示す。メチル5-ブromo-2-(ブromoメチル)ベンゾエートxxix(市販されている)は、ビニルスタンタンを用いるパラジウム触媒反応によって、化学式xxxの化合物に転換される(方法N; Crawforthら、Tetrahedron Lett. 2004、45(3): 461-465を参照のこと)。化学式xxxiの化合物を与えるためのメチルエステルの還元(方法O)は、ジイソブチルアルミニウムヒドリドなどの適切な還元剤を使用して実行される。次いで、化学式xxxiの化合物は、還元的アミノ化、続いて閉環メタセシスによって合成される(方法P; van Otterlooら、Synlett 2003、(12): 1859-1861を参照のこと)。

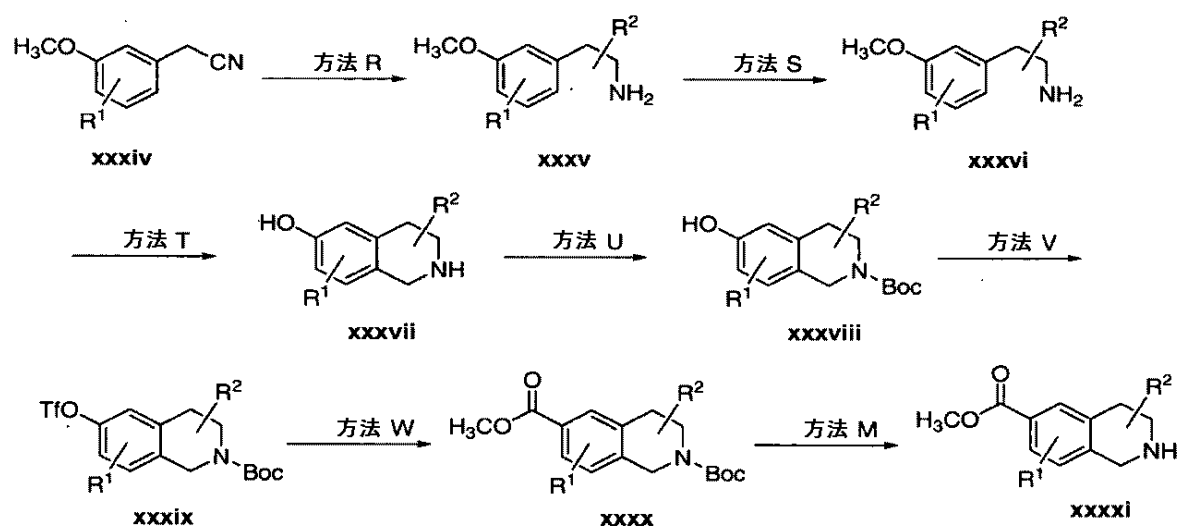
二重結合の化学選択的還元は、ジイミドなどの穏やかな還元剤を使用して実施され(方法Q、Smitら、J. Org. Chem. 2008、73(23): 9482-9485を参照のこと)、化学式xxxiiiの化合物を与える。化学式xxxivの化合物への転換は、スキーム9において以前に記載されたように実施され得る(方法K、L、M)。次いで、上記のスキーム1~7に記載されるものと類似の変換が化学式xxxivの化合物から出発して達成され得ることが理解される。

【0257】

スキーム11：置換メチル1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキシレートの調製のための一般的合成経路

【0258】

【化70】



スキーム 11 は化学式 $x x x x i$ の化合物を調製するための一般的経路を示す。テトラヒドロイソキノリン $x x x v i$ は、 R^1 および R^2 の性質に基づいて、市販のアミン $x x x v$ または 4-メトキシアセトニトリル $x x x i v$ のアルキル化（方法 R）（Kendall ら、Bioorg. Med. Chem. 2007, 15 (24), 7677-7687 において記載されているように）から誘導されるもののいずれかの Pictet-Spengler 環化（方法 S）（Nakamura ら、Organic Letters 2003, 5 (12), 2087-2090; Kazmierski ら、J. Org. Chem. 1994, 59 (7), 1789-95 によって記載されているような）を介して調製できる。 $x x x v i$ の脱メチル化は $B B r_3$ を用いて達成され得（方法 T）、そして窒素は Boc などの保護基で保護され（方法 U）、化学式 (formuls) $x x x v i i i$ の化合物を与え得る。 $T f_2 O$ での $x x x v i i i$ の処理は $x x x i x$ を提供し（方法 V）、これは、次いで、Micheli ら、J. Med. Chem. 2007, 50 (21), 5076-5089 によって記載されるように、Pd 触媒の存在下で CO を用いてカルボニル化される（方法 W）。酸性条件下での Boc 保護基の除去（方法 M）は $x x x v i$ を提供し、これは、スキーム 1~7 に示される方法を使用して例示される通りにさらに官能基化され得る。

10

【0259】

5. 使用、製剤化、および投与

上記において議論されたように、本発明は、HDAC 酵素、特に、HDAC 6 の阻害剤として有用である化合物および薬学的組成物を提供し、従って、本発明の化合物は、増殖性、炎症性、感染性、神経学的、および心臓血管の障害を治療するのに有用である。

20

【0260】

ある実施形態において、本発明は、増殖性障害を治療する際に使用するための化学式 (I) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。ある実施形態において、本発明は、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む、増殖性障害の治療のための薬学的組成物を提供する。ある実施形態において、本発明は、増殖性障害の治療のための薬学的組成物の調製のための、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の使用を提供する。ある実施形態において、本発明は、増殖性障害の治療のための、有効量の化学式 (I) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の使用を提供する。

【0261】

本発明の化合物および薬学的組成物は、がんの治療のために特に有用である。本明細書で使用される場合、「がん」という用語は、制御されないもしくは調節されない細胞増殖、細胞分化の減少、周囲の組織に侵襲する不適切な能力、および／または異所での新たな増殖を確立する能力によって特徴付けられる細胞障害をいう。「がん」という用語には、固形腫瘍および血液の腫瘍が含まれるがこれらに限定されない。「がん」という用語は、皮膚、組織、器官、骨、軟骨、血液、および血管の疾患を包含する。「がん」という用語は、原発性がんおよび転移性がんをさらに包含する。

30

【0262】

開示される阻害剤で治療できる固形腫瘍の非限定的な例には以下が挙げられる：膀胱がん；膀胱がん；結腸直腸がん；転移性乳がんを含む乳がん；アンドロゲン依存性およびアンドロゲン非依存性の前立腺がんを含む前立腺がん；例えば、転移性腎細胞がんを含む腎臓がん；肝細胞がん；例えば、非小細胞肺癌（NSCLC）、細気管支肺胞上皮がん（BAC）、および肺の腺がんを含む肺がん；進行性上皮または原発性腹膜がんを含む卵巣がん；子宮頸がん；胃がん；食道がん；例えば、頭頸部の扁平上皮がんを含む頭頸部がん；メラノーマ；転移性神経内分泌腫瘍を含む神経内分泌がん；例えば、神経膠腫、未分化希突起グリオーマ、成人多形成グリア芽細胞腫、および成人未分化星細胞腫を含む脳腫瘍；骨がん；ならびに軟部組織肉腫。

40

【0263】

開示される阻害剤で治療できる血液学的悪性腫瘍の非限定的な例には、急性骨髄性白血病（AML）；移行期 CML および CML 急性期（CML-BP）を含む慢性骨髄性白血

50

病（CML）；急性リンパ芽球性白血病（ALL）；慢性リンパ球性白血病（CLL）；ホジキン病（HD）；濾胞性リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫（NHL）；B細胞リンパ腫；T細胞リンパ腫；多発性骨髄腫（MM）；ヴァルデンストレームマクログロブリン血症；不応性貧血（RA）、環状鉄芽球を伴う不応性貧血（RARS）、過度の芽球を伴う不応性貧血（RAEB）、および形質転換したRAEB（RAEB-T）を含む骨髄異形成症候群（MDS）；ならびに骨髄増殖性症候群。

【0264】

ある実施形態において、本発明の化合物は、乳がん、肺がん、卵巣がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、または急性リンパ芽球性白血病の治療に適切である。

【0265】

他の実施形態において、本発明の化合物は、アレルギー／アナフィラキシー、急性および慢性炎症、関節リウマチ、自己免疫障害、血栓症、高血圧、心臓肥大、および心不全が含まれるがこれらに限定されない、炎症性障害および心臓血管障害の治療に適切である。

【0266】

従って、本発明の別の態様において、薬学的組成物が提供され、ここで、これらの組成物は、本明細書に記載されるような化合物のいずれかを含み、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを任意に含む。特定の実施形態において、これらの組成物は、1種以上のさらなる治療剤を任意にさらに含む。

【0267】

本発明の特定の化合物は、治療のために遊離型で存在でき、または、適切な場合、薬学的に受容可能なその誘導体として存在することもまた理解される。本発明に従うと、薬学的に受容可能な誘導体には、必要がある患者への投与の際に、その他の点で本明細書に記載されているような化合物、またはその代謝物もしくは残渣を直接的または間接的に提供することが可能である、薬学的に受容可能なプロドラッグ、塩、エステル、そのようなエステルの塩、または任意の他の付加物または誘導体が挙げられるがこれらに限定されない。

【0268】

本明細書で使用される場合、「薬学的に受容可能な塩」とは、過度の毒性、炎症、アレルギー反応などを伴うことなく、ヒトおよび下等動物の組織と接触させての使用に適切である信頼できる医学的判断の範囲内にあり、かつ合理的な利益／リスク比の釣り合いが取れている塩をいう。「薬学的に受容可能な塩」は、レシピエントへの投与の際に、本発明の化合物または阻害活性があるその代謝物または残渣を直接的または間接的に提供可能である、本発明の化合物の任意の非毒性塩またはそのエステルの塩を意味する。本明細書で使用される場合、「阻害活性があるその代謝物または残渣」という用語は、その代謝物または残渣もまたHDAC6の阻害剤であることを意味する。

【0269】

薬学的に受容可能な塩は当該分野において周知である。例えば、S. M. Bergeらは、薬学的に受容可能な塩を、参照により本明細書に援用されるJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19において詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩には、適切な無機および有機の酸ならびに無機および有機の塩基から誘導されるものが挙げられる。薬学的に受容可能な非毒性酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸などの無機酸と形成されるアミノ基の塩、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸などの有機酸と形成されるアミノ基の塩、またはイオン交換などの当該分野において使用される他の方法を使用することにより形成される塩である。他の薬学的に受容可能な塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素

10

20

30

40

50

酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、および $N^+(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_4$ 塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も想定する。水溶性または油溶性または分散性産物がこのような四級化によって得られてもよい。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらなる薬学的に受容可能な塩には、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、およびアリールスルホン酸塩などのカウンターイオンを使用して形成された、非毒性アンモニウム、四級アンモニウム、ならびにアミンカチオンが挙げられる。

【0270】

上に記載されるように、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、所望の特定の剤型に適するように、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルをさらに含み、これは、本明細書で使用される場合、溶媒、希釈剤、またはその他の液体ビヒクル、分散もしくは懸濁補助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤もしくは乳化剤、保存剤、固体結合剤、滑沢剤などのいずれかまたはすべてを含む。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) は、薬学的に受容可能な組成物を製剤化する際に使用される種々のキャリア、およびその調製のための既知の技術を開示している。例えば、任意の望ましくない生物学的効果をもたらすことによって、またはそうでなければ薬学的に受容可能な組成物の任意の他の成分と有害な様式で相互作用することによって、任意の従来のキャリア媒体が本発明の化合物とは適合しない場合は除いて、その使用は、本発明の範囲内にあることが意図される。薬学的に受容可能なキャリアとして役立ち得る材料のいくつかの例には以下が挙げられるがこれらに限定されない：イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、またはソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸一水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、羊毛脂、糖類、例えば、ラクトース、グルコース、およびスクロース；デンプン、例えば、コーンスターチおよびジャガイモデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロース；粉末トラガカント；モルト；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、ココアバターおよび坐剤ワックス；油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、およびダイズ油；グリコール、例えば、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張性生理食塩水；リンガー液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝液、ならびに他の非毒性適合性滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味料、香料、および芳香剤、保存剤および抗酸化剤が、調剤者 (formulator) の判断に従って、組成物中に存在してもよい。

【0271】

さらに別の態様において、治療の必要な被験体に有効量の化合物または薬学的組成物を

10

20

30

40

50

投与する工程を包含する、増殖性、炎症性、感染性、神経学的、心臓血管の障害を治療するための方法が提供される。本発明の特定の実施形態において、「有効量」の化合物または薬学的組成物は、増殖性、炎症性、感染性、神経学的、または心臓血管の障害を治療するのに有効な量、またはがんを治療するのに有効な量である。他の実施形態において、化合物の「有効量」は、H D A C 6 の結合を阻害し、それによって、結果として生じるシグナル伝達カスケード（このシグナル伝達カスケードは成長因子、増殖因子、受容体型チロシンキナーゼ、タンパク質セリン／スレオニンキナーゼ、Gタンパク質共役受容体、およびリン脂質キナーゼおよびホスファターゼの異常な活性をもたらす）をブロックする量である。

【0272】

本発明の方法に従う化合物および組成物は、疾患を治療するのに有効な投与の任意の量および任意の経路を使用して投与されてもよい。必要とされる正確な量は、被験体の種、年齢、および一般的状態、感染の重篤度、特定の薬剤、およびその投与の様式などに依存して、被験体ごとに（from subject to subject）変化する。本発明の化合物は、好ましくは、投与の容易さおよび投薬量の均一さのために単位剤形で製剤化される。本明細書で使用される場合、「単位剤形」という表現は、治療される患者にとって適切である薬剤の物理的に分離可能な単位をいう。しかし、本発明の化合物および組成物の日々の使用の総量は、適切な医学的判断の範囲内で担当医によって決定されることが理解される。任意の特定の患者または生物のための特定の有効用量レベルは、治療される疾患およびその疾患の重篤度；利用される特定の化合物の活性；利用される特定の組成物；患者の年齢、体重、一般的健康、性別、および食事；投与の時間、投与の経路、および利用される特定の化合物の排出の速度；治療の期間；利用される特定の化合物と組み合わせまたは同時に使用される薬物、ならびに医学分野で周知である同様の要因を含む、種々の要因に依存する。本明細書で使用される場合、「患者」という用語は、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

【0273】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、治療される感染の重篤度に依存して、経口的に、直腸に、非経口的に、脳槽内に、腔内に、腹腔内に、局所的に（散剤、軟膏、またはドロップによって）、口腔内に、または経口スプレーもしくは鼻スプレーとしてなどで、ヒトおよび他の動物に投与され得る。特定の実施形態において、本発明の組成物は、所望の治療効果を得るために、1日あたり被験体体重の約0.01mg/kg～約50mg/kg、好ましくは約1mg/kg～約25mg/kgの投薬量レベルを、1日に1回以上、経口的にまたは非経口的に投与されてもよい。

【0274】

経口投与のための液体剤形には、薬学的に受容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルが挙げられるがこれらに限定されない。活性化化合物に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒などの当該分野において一般的に使用されている不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステルなどの溶解剤および乳化剤、ならびにこれらの混合物を含んでもよい。不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味料、香料、ならびに芳香剤をなどのアジュバントもまた含むことができる。

【0275】

注射用調製物、例えば、滅菌注射用水性または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、公知の技術に従って製剤化されてもよい。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液、またはエマルジョン、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。利用さ

れてもよい受容可能なビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー液、U. S. P. および等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌した固定油が、溶媒または懸濁媒体として慣用的に利用される。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意のブランドの固定油が利用され得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が注射可能薬物の調製のために使用される。

【0276】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通してのろ過によって、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌された注射用媒体中に溶解もしくは分散できる滅菌固体組成物の形で滅菌化剤を取り込むことによって滅菌され得る。

【0277】

本発明の化合物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅延させることがしばしば所望される。これは、乏しい水溶性を有する結晶性またはアモルファス性物質の液体懸濁物の使用によって達成されてもよい。次いで、化合物の吸収の速度は溶解の速度に依存し、次には、結晶サイズおよび結晶型に依存してもよい。あるいは、非経口投与される化合物型の遅延吸収は、油状ビヒクル中に化合物を溶解または懸濁させることによって達成される。注射用デポー型は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解可能なポリマー中に化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。化合物対ポリマーの比率、および利用される特定のポリマーの性質に依存して、化合物放出の速度は制御され得る。他の生分解可能なポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、身体組織と適合可能であるリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を包摂することによっても調製される。

【0278】

直腸または膣投与のための組成物は、好ましくは、周囲温度中では固体であるが体温では液体であり、従って、直腸または膣腔の中では融解して活性化合物を放出する、ココアバター、ポリエチレングリコール、または坐剤用ワックスなどの適切な非炎症性賦形剤またはキャリアと本発明の化合物を混合することによって調製され得る坐剤である。

【0279】

経口投与のための固体剤形には、カプセル、錠剤、丸薬、散剤、および顆粒剤が挙げられる。このような固体剤形において、活性化合物は、以下の少なくとも1種の不活性な薬学的に受容可能な賦形剤またはキャリア、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム、および／またはa) 充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアカシアなど、c) 保湿剤、例えば、グリセロール、d) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸、および炭酸ナトリウム、e) 溶液遅延剤、例えば、パラフィン、f) 吸収加速剤、例えば、四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなど、h) 吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイトクレイ、ならびにi) 滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤、および丸薬の場合において、剤形は緩衝剤もまた含んでもよい。

【0280】

同様の型の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用する、ソフトおよびハード充填ゼラチンカプセル中の充填剤として利用されてもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、および顆粒剤の固体剤形は、医薬製剤分野において周知である腸溶コーティングおよび他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを伴って調製され得る。これらは任意に乳白剤を含んでもよく、任意に遅延様式で、腸管の特定の部分においてのみ、またはそこで優先的に活性成分を放出する組成物でもあり得る。使用できる包埋組成物の例には、ポリマー性材料および

10

20

30

40

50

ワックスが挙げられる。同様の型の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖のような賦形剤ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、ソフトおよびハード充填ゼラチンカプセル中の充填剤として利用されてもよい。

【0281】

活性化化合物はまた、上述のような1種以上の賦形剤を伴うマイクロカプセル型であり得る。錠剤、糖衣錠、丸薬、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、および医薬製剤分野において周知である他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを伴って調製され得る。このような固体剤形において、活性化化合物は、少なくとも1種の不活性希釈剤、例えば、スクロース、ラクトース、またはデンプンと混合されてもよい。このような剤形はまた、通常の実施と同様に、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば、錠剤滑沢剤および他の錠剤補助剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶セルロースなどもまた含んでもよい。カプセル、錠剤、および丸薬の場合において、剤形は緩衝剤もまた含んでもよい。これらは任意に乳白剤を含んでもよく、任意に遅延様式で、腸管の特定の部分においてのみ、またはそこで優先的に活性成分を放出する組成物でもあり得る。使用され得る包埋組成物の例には、ポリマー性材料およびワックスが挙げられる。

10

【0282】

本発明の化合物の局所的または経皮投与のための剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、散剤、溶液、スプレー、吸入剤、またはパッチが挙げられる。活性成分は、薬学的に受容可能なキャリアとともに、および必要とされ得る場合、任意の必要とされる保存剤または緩衝剤とともに滅菌条件下で混合される。眼用製剤、点耳薬、および点眼薬もまた、本発明の範囲内にあることが意図される。加えて、本発明は経皮パッチの使用を意図し、これは、身体への化合物の制御された送達を提供するという利点を加える。このような剤形は、適切な媒体中に化合物を溶解または分散させることによって作製され得る。吸収増強剤もまた、皮膚を越えての化合物の流入を増加させるために使用され得る。その速度は、速度制御膜を提供すること、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に化合物を分散させることのいずれかによって制御され得る。

20

【0283】

ある実施形態において、化学式(I)の化合物またはその薬学的組成物は抗がん剤とともに投与される。本明細書で使用される場合、「抗がん剤」という用語は、がんを治療する目的で、がんを有する被験体に投与される任意の薬剤をいう。組み合わせ治療には、治療剤の同時または連続的な投与が含まれる。あるいは、治療剤は、患者に投与される1つの組成物の中に合わせることができる。

30

【0284】

DNAを損傷させる化学療法剤の非限定的な例には、トポイソメラーゼI阻害剤(例えば、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシンおよびこれらのアナログまたは代謝物、ならびにドキシソルビシン)；トポイソメラーゼII阻害剤(例えば、エトポシド、テニポシド、およびダウノルビシン)；アルキル化剤(例えば、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、チオテパ、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、デカルバジン、メトトレキサート、マイトマイシンC、およびシクロホスファミド)；DNAインターカレーター(例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、およびカルボプラチン)；DNAインターカレーターでありかつフリーラジカル生成剤、例えば、ブレオマイシン；ならびにヌクレオシド模倣剤(例えば、5-フルオロウラシル、カペシタビン(capicitabine)、ゲムシタビン、フルダラビン、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、およびヒドロキシウレア)が挙げられる。

40

【0285】

細胞複製を破壊する化学療法剤としては、パクリタキセル、ドセタキセル、および関連アナログ；ビンクリスチン、ビンブラスチン、および関連アナログ；サリドマイド、レナリドマイド、および関連アナログ(例えば、CC-5013およびCC-4047)；タ

50

ンパク質チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、イマチニブメシレートおよびゲフィチニブ）；プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）；I κ Bキナーゼの阻害剤を含むNF- κ B阻害剤；がんの中で過剰発現されるタンパク質に結合し、それによって細胞複製をダウンレギュレートする抗体（例えば、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、およびベバシズマブ）；ならびにがんの中でアップレギュレート、過剰発現、または活性化されていることが知られているタンパク質または酵素の他の阻害剤であって、その阻害が細胞複製をダウンレギュレートするものが挙げられる。特定の実施形態において、本発明の化合物は、プロテアソーム阻害剤とともに投与される。

【0286】

本発明の別の態様は、生物学的サンプルまたは患者においてHDAC6活性を阻害することに関し、この方法は、化学式(I)の化合物もしくはその化合物を含む組成物を患者に投与するか、またはそれを生物学的サンプルと接触させる工程を含む。本明細書で使用される場合、「生物学的サンプル」という用語は、一般的には、インビボ、インビトロ、およびエキソビボ材料を含み、そして非限定的に、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、または他の体液、またはこれらの抽出物が挙げられる。

【0287】

本発明のなお別の態様は、単一のパッケージの中に分けられた容器を含むキットを提供することであり、ここで、本発明の薬学的化合物、その組成物、および／またはその塩は、HDAC6が役割を果たしている障害、徴候、および疾患を治療するために、薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて使用される。

【実施例】

【0288】

実験手順

定義

AcOH 酢酸

ACN アセトニトリル

ATP アデノシン三リン酸

BOC t e r t -ブトキシカルボニル

m-CPPA m-クロロ過安息香酸

DCE ジクロロエタン

DCM ジクロロメタン

DIPEA ジイソプロピルエチルアミン

DMEM ダルベッコ改変イーグル培地

DMF N、N-ジメチルホルムアミド

DMFDMA N、N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール

DMAp N、N-ジメチルアミノピリジン

DMS ジメチルスルフィド

DMSO ジメチルスルホキシド

DPPA ジフェニルホスホリルアジド

DTT ジチオスレイトール

EDCI N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩

EDTA エチレンジアミン四酢酸

EtOAc 酢酸エチル

EtOH エタノール

FA ギ酸

FBS ウシ胎仔血清

h 時間

HATU N, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート

10

20

30

40

50

HBTU o-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

HEPES N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタンスルホン酸)

HOBT 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

HRMS 高分解能質量スペクトル

LAH 水素化アルミニウムリチウム

LCMS 液体クロマトグラフィー質量スペクトル

m/z 質量対電荷

Me メチル

MeOH メタノール

min 分

MS 質量スペクトル

MTT メチルチアゾールテトラゾリウム

MWI マイクロ波照射

NBS N-ブロモスクシンイミド

NMM N-メチルモルホリン

PBS リン酸緩衝化生理食塩水

PKA cAMP依存性プロテインキナーゼ

PMB 4-メトキシベンジルアミン

rt 室温

TEA トリエチルアミン

TFFA トリフルオロ酢酸無水物

THF テトラヒドロフラン

TMB 3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン

WST (4-[3-(4-ヨードフェニル)-2-(4-ニトロフェニル)-2H-5-テトラゾリオ]-1, 3-ベンゼンジスルホネートナトリウム塩)

分析方法

NMR

¹H NMRスペクトルは、他に言及されない限り、300 MHzまたは400 MHz Bruker NMRで実行した。

【0289】

LCMS

LCMSスペクトルは、他に言及されない限り、以下のグラジエントのうちの1つを使用して、Hewlett-Packard HP1100のPhenomenex Luna 5μm C18 50×4.6mmカラムで実行した：

(1)ギ酸(FA)法：水中0.1%ギ酸を0~100%含むアセトニトリル(2.5ml/分を3分間実行)。

(2)酢酸アンモニウム(AA)法：水中10mMの酢酸アンモニウムを0~100%含むアセトニトリル(2.5ml/分を3分間実行)。

【0290】

HPLC

逆相調製用精製は、他に言及されない限り、Waters Sunfire C18 10mm 19×150mmカラムを利用する、Gilson HPLCまたはAgilent A2 Prep LCMSシステムのいずれかで実施した。

【0291】

実施例1：N-ヒドロキシ-2-[(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)カルボニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド(化合物1)の合成

【0292】

10

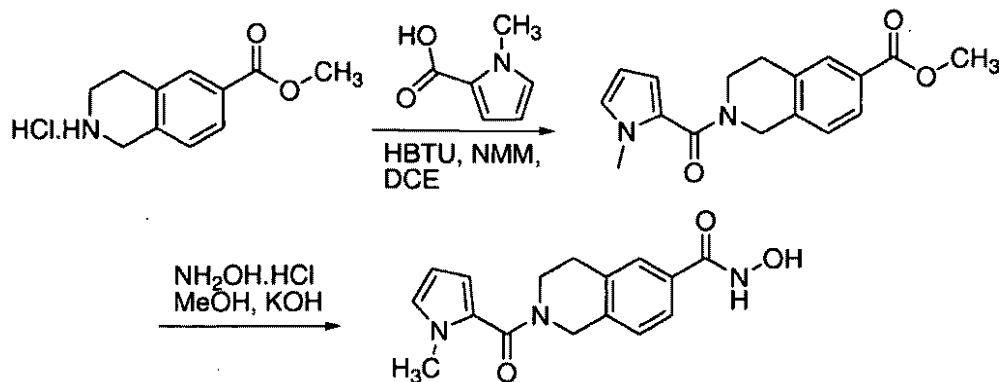
20

30

40

50

【化 7 1】



10

工程 1：無水 DCE (1.5 mL、23.4 mmol) 中の N-メチルピロール-2-カルボン酸 (30.9 mg、0.247 mmol) および HBTU (122.72 mg、0.32 mmol) の溶液に、N-メチルモルホリン (0.036 mL、0.329 mmol) を加えた。この反応混合物を 5 分間攪拌させた。次いで、固体 6-メトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (53.27 mg、0.234 mmol) を加え、この反応混合物を室温で一晩攪拌させた。溶媒を減圧中で除去し、残渣を酢酸エチル (15 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) の間で分配した。有機層はさらにブラインで洗浄し (15 mL)、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、そして濃縮した。LCMS は、中間体メチル 2-[(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキシレートが形成したことを確認した

20

[(FA)ES + 299]。

【0293】

工程 2：以前の工程で得られたメチル 2-[(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキシレートを無水メタノール (1.6 mL、39.53 mmol) 中に溶解させた。ヒドロキシルアミン塩酸塩 (30.52 mg、0.4392 mmol) および水酸化カリウム (49.28 mg、0.878 mmol) をそれぞれこの溶液に加え、不均一な混合物を 80℃ で 2 時間加熱した。この反応混合物を濃縮し、残渣を 1.3 mL の DMSO に再溶解させた。残渣の固形物はろ過により除去し、溶液は逆相調製用 HPLC により精製し、表題の化合物を含む画分を凍結乾燥して白色固形物を得た (2.65 mg、3.78%)。LCMS (FA)ES + 300; ¹H NMR (400 MHz, d₄-Methanol) δ:

30

7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.24 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 3.8, 1.6 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 3.7, 2.7 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.97 (t, J = 6.1, 2H), 3.74 (t, 3H), 3.00 (t, J = 6.1 Hz, 2H)。

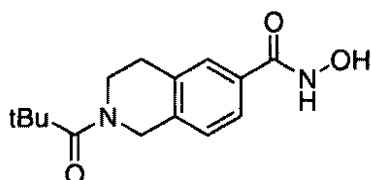
【0294】

40

実施例 2：2-(2,2-ジメチルプロパノイル)-N-ヒドロキシー-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 2) の合成

【0295】

【化 7 2】



50

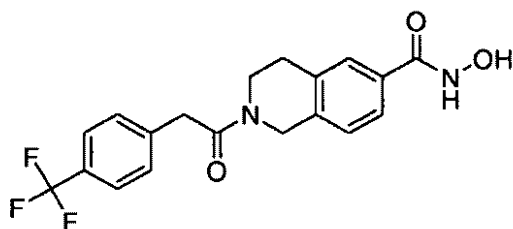
表題の化合物は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例 1 に記載されるものと類似の様式で調製した。収率：3.6%；LCMS：(FA) ES+277；¹H NMR (400 MHz, d₄-Methanol) δ：7.576–7.536 (m, 2H)，7.27 (d, J=5.467 Hz, 1H)，4.81 (s, 2H)，3.91 (t, J=5.716 Hz, 2H)，2.94 (t, J=6.095 Hz, 2H)，1.32 (s, 9H)。

【0296】

実施例 3：N-ヒドロキシ-2-〔〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕アセチル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 3) の合成

【0297】

【化 7 3】



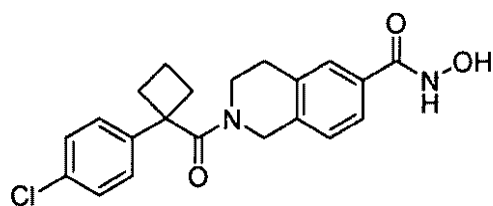
表題の化合物は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例 1 に記載されるものと類似の様式で調製した。収率：7.7%；LCMS：(FA) ES+378；¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ：7.632–7.440 (m, 7H)，4.78 (d, 2H, J=7.058 Hz)，3.97 (s, 2H)，3.845–3.790 (m, 2H)，2.919–2.835 (m, 2H)。

【0298】

実施例 4：2-〔〔1-(4-クロロフェニル)シクロブチル〕カルボニル〕-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 4) の合成

【0299】

【化 7 4】



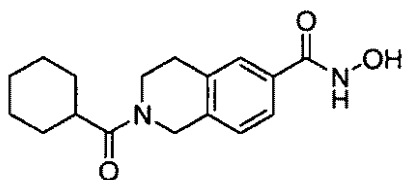
表題の化合物は、DMFをDCEの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して実施例 1 に記載されるものと類似の様式で調製した。収率：22.1%；LCMS：(FA) ES+386。

【0300】

実施例 5：2-(シクロヘキシルカルボニル)-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 5) の合成

【0301】

【化 7 5】



10

20

30

40

50

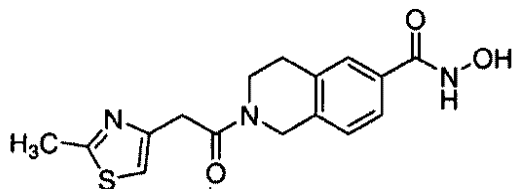
表題の化合物は、DMFをDCEの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して実施例1に記載されるものと類似の様式で調製した。収率：8.6%；LCMS：(FA)ES+246。

【0302】

実施例6：N-ヒドロキシ-2-[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)アセチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド(化合物6)の合成

【0303】

【化76】



10

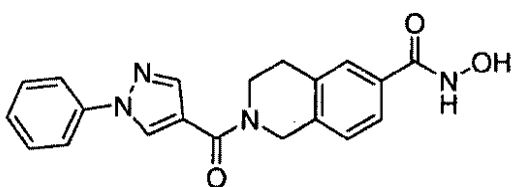
表題の化合物は、DMFをDCEの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して実施例1に記載されるものと類似の様式で調製した。収率：23.2%；LCMS：(FA)ES+332。

【0304】

実施例7：N-ヒドロキシ-2-[(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド(化合物7)の合成

【0305】

【化77】



30

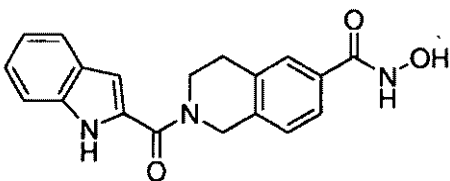
表題の化合物は、DMFをDCEの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して実施例1に記載されるものと類似の様式で調製した。収率：5.2%；LCMS：(FA)ES+363。

【0306】

実施例8：N-ヒドロキシ-2-(1H-インドール-2-イルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド(化合物8)の合成

【0307】

【化78】



40

表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：4.2%；LCMS：(FA)ES+336。

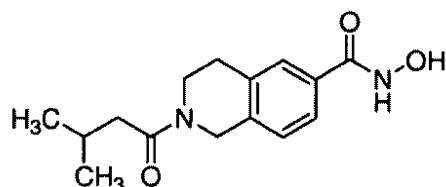
【0308】

実施例9：N-ヒドロキシ-2-(3-メチルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド(化合物9)の合成

50

【0309】

【化79】



表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：3.9%；LCMS：(FA)ES+277。

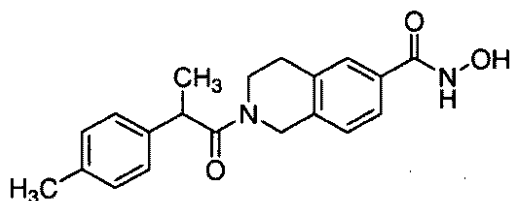
10

【0310】

実施例10：N-ヒドロキシ-2-[2-(4-メチルフェニル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物10）の合成

【0311】

【化80】



20

表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率3.3%；LCMS：(FA)ES+339。

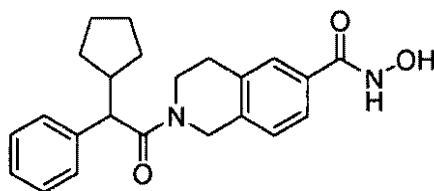
【0312】

実施例11：2-[シクロペンチル(フェニル)アセチル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物11）の合成

30

【0313】

【化81】



表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：0.2%；LCMS：(FA)ES+379。

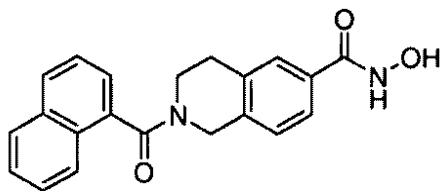
40

【0314】

実施例12：N-ヒドロキシ-2-(1-ナフトイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物12）の合成

【0315】

【化 8 2】



表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：1.5%；LCMS：(FA)ES+346。

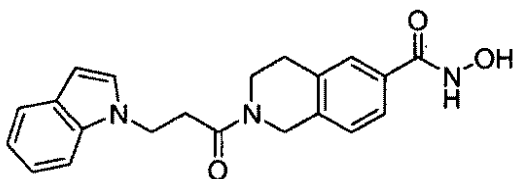
10

【0316】

実施例13：N-ヒドロキシ-2-[3-(1H-インドール-1-イル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物13）の合成

【0317】

【化 8 3】



20

表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：0.2%；LCMS：(FA)ES+364.6。

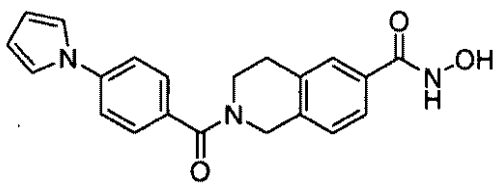
【0318】

実施例14：N-ヒドロキシ-2-[4-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物14）の合成

30

【0319】

【化 8 4】



表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：2.6%；LCMS：(FA)ES+363。

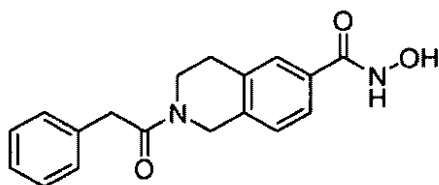
40

【0320】

実施例15：N-ヒドロキシ-2-(フェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物15）の合成

【0321】

【化 8 5】



表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：1.3%；LCMS：(FA)ES+311。

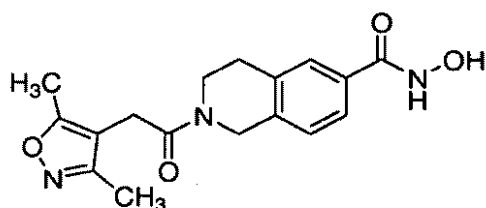
10

【0322】

実施例16：2-[(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)アセチル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物16）の合成

【0323】

【化 8 6】



20

表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：5.3%；LCMS：(FA)ES+330。

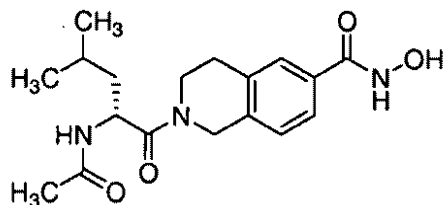
【0324】

実施例17：2-[(2R)-2-(アセチルアミノ)-4-メチルペンタノイル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物17）の合成

30

【0325】

【化 8 7】



40

表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：2.9%；LCMS：(FA)ES+348。

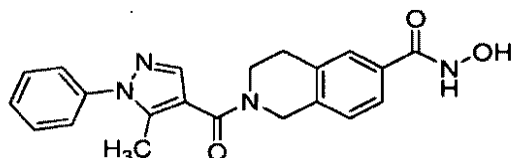
【0326】

実施例18：N-ヒドロキシ-2-[(5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物18）の合成

【0327】

50

【化 8 8】



表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：3.7%；LCMS：(FA)ES+377。

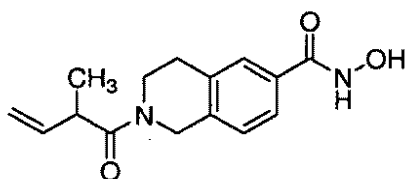
10

【0328】

実施例19：N-ヒドロキシ-2-(2-メチルブタ-3-エノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物19）の合成

【0329】

【化 8 9】



20

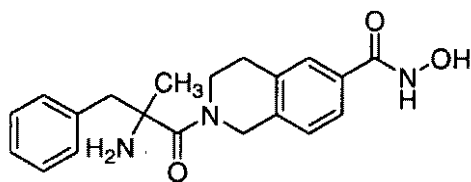
表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：6.1%；LCMS：(FA)ES+275。

【0330】

実施例20：2-(2-アミノ-2-メチル-3-フェニルプロパノイル)-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物20）の合成

【0331】

【化 9 0】



表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：13.6%；LCMS：(FA)ES+354。

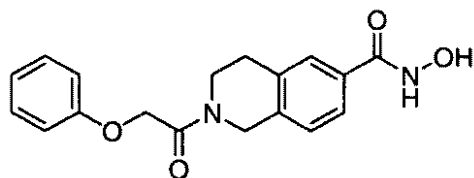
40

【0332】

実施例21：N-ヒドロキシ-2-(フェノキシアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物21）の合成

【0333】

【化 9 1】



表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：5.9%；LCMS：(FA)ES+327。

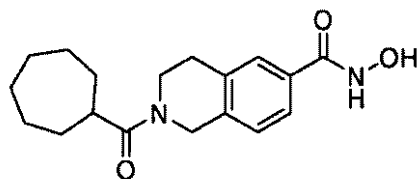
10

【0334】

実施例22：2-(シクロヘプチルカルボニル)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-6-carboxamide (化合物22)の合成

【0335】

【化 9 2】



20

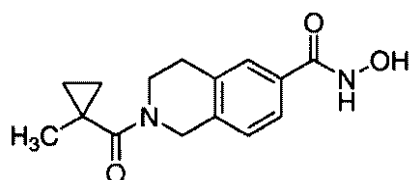
表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：13.3%；LCMS：(FA)ES+317。

【0336】

実施例23：N-(4-hydroxyphenyl)-2-(1-methylcyclopropylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-6-carboxamide (化合物23)の合成

【0337】

【化 9 3】



30

表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：8.7%；LCMS：(FA)ES+275。

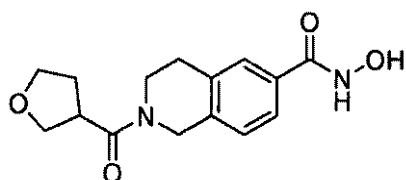
40

【0338】

実施例24：N-(4-hydroxyphenyl)-2-(tetrahydrofuran-3-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-6-carboxamide (化合物24)の合成

【0339】

【化 9 4】



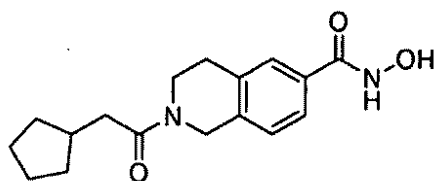
表題の化合物は、90% DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：10.3%；LCMS：(FA)ES+291。

【 0 3 4 0 】

実施例 25：2-（シクロペンチルアセチル）-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物 25）の合成

【 0 3 4 1 】

【化 9 5】



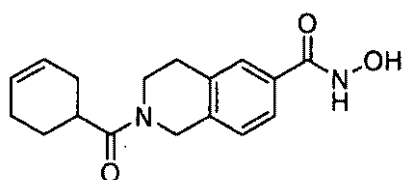
表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：13%；LCMS：(FA)ES+303。

【 0 3 4 2 】

実施例 26：2-（シクロヘキサ-3-エン-1-イルカルボニル）-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物 26）の合成

【 0 3 4 3 】

【化 9 6】



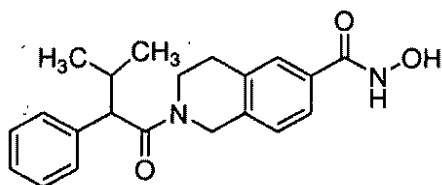
表題の化合物は、90% DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：7.1%；LCMS：(FA)ES+301。

【 0 3 4 4 】

実施例 27: N-ヒドロキシ-2-(3-メチル-2-フェニルブタノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 27) の合成

【 0 3 4 5 】

【化 9 7】



表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：26.3%；LCMS：(FA)ES+353。

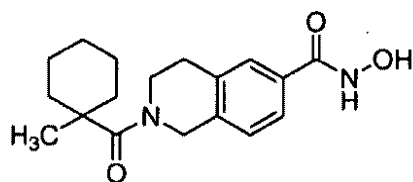
10

【0346】

実施例28：N-ヒドロキシ-2-[(1-メチルシクロヘキシル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド(化合物28)の合成

【0347】

【化 9 8】



20

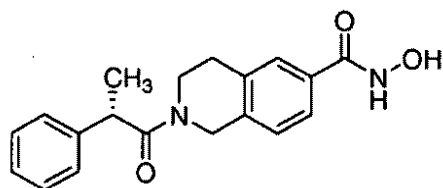
表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：13.3%；LCMS：(FA)ES+317。

【0348】

実施例29：N-ヒドロキシ-2-[(2S)-2-フェニルプロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド(化合物29)の合成

【0349】

【化 9 9】



30

表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：11.9%；LCMS：(FA)ES+325。

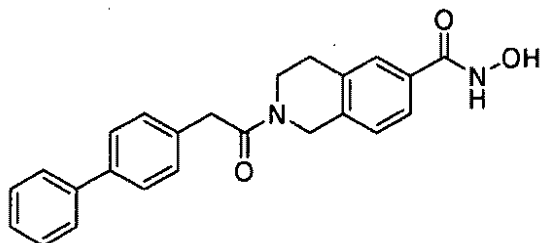
40

【0350】

実施例30：2-(ビフェニル-4-イルアセチル)-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド(化合物30)の合成

【0351】

【化 1 0 0】



表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：2.9%；LCMS：(FA)ES+387。

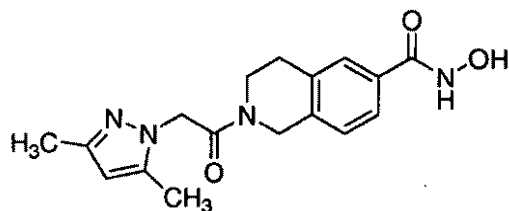
10

【0352】

実施例31：2-[(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)アセチル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物31）の合成

【0353】

【化 1 0 1】



20

表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：11.4%；LCMS：(FA)ES+329。

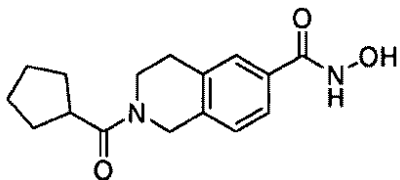
【0354】

30

実施例32：2-(シクロペンチルカルボニル)-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物32）の合成

【0355】

【化 1 0 2】



表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：12.3%；LCMS：(FA)ES+289。

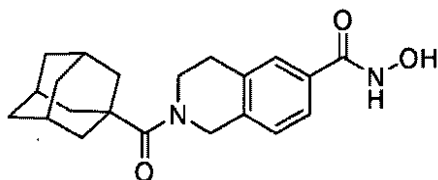
40

【0356】

実施例33：2-[1-アダマンチルカルボニル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物33）の合成

【0357】

【化 1 0 3】



表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：6.8%；LCMS：(FA)ES+355。

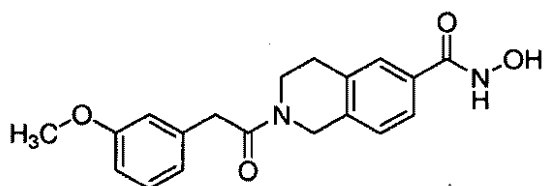
10

【0358】

実施例34：N-ヒドロキシ-2-[(3-メトキシフェニル)アセチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド(化合物34)の合成

【0359】

【化 1 0 4】



20

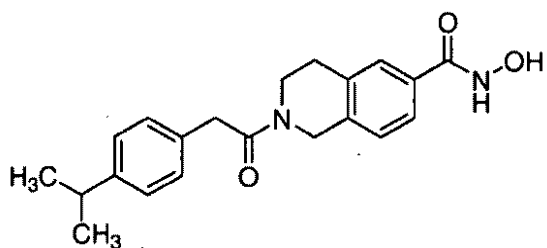
表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：7.2%；LCMS：(FA)ES+341。

【0360】

実施例35：N-ヒドロキシ-2-[(4-イソプロピルフェニル)アセチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド(化合物35)の合成

【0361】

【化 1 0 5】



30

表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：12.5%；LCMS：(FA)ES+353。

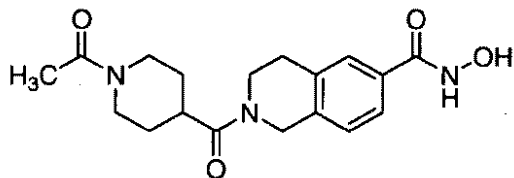
40

【0362】

実施例36：2-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド(化合物36)の合成

【0363】

【化 1 0 6】



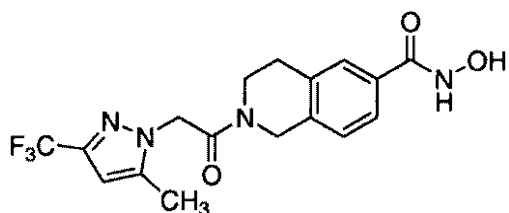
表題の化合物は、90%DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：6%；LCMS：(FA)ES+346。

【 0 3 6 4 】

実施例 37: N-ヒドロキシ-2- { [5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] アセチル } -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 37) の合成

【 0 3 6 5 】

【化 1 0 7】



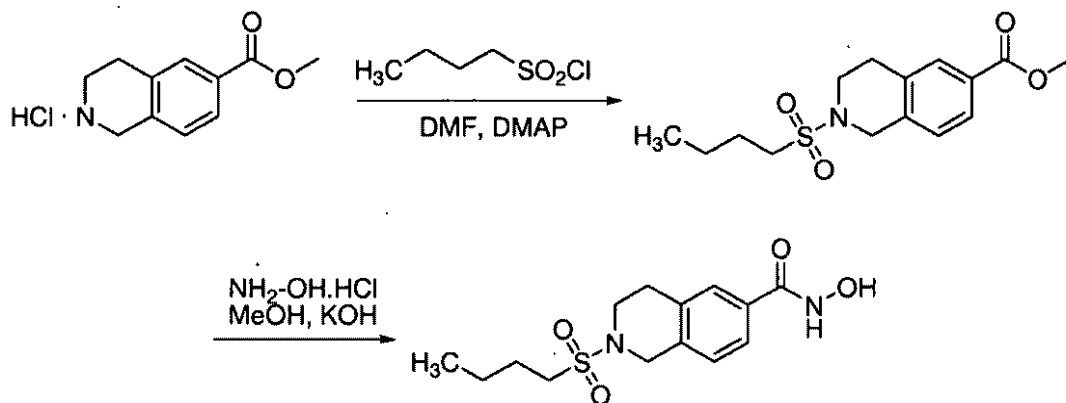
表題の化合物は、90% DMF/H₂OをDCEの代わりに溶媒として使用し、iPr₂NEtをNMMの代わりに使用し、そしてHATUをHBTUの代わりに使用した以外は、適切な酸を出発物質として使用して、実施例1に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：3%；LCMS：(FA)ES+383。

【 0 3 6 6 】

実施例 38：2-(ブチルスルホニル)-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 38) の合成

【 0 3 6 7 】

【化 1 0 8】



工程1：DMF（3.2 mL）中の6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（50 mg、0.22 mmol）およびN, N-ジメチルアミノピリジン（110 mg、0.9 mmol）の混合物に、n-ブタンスルホニルクロリド（34.4 mg、0.22 mmol）を加えた。この反応物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧中で除去し、得られた残渣はDCE（3×5 mL）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（5 mL）の間で分配した。有機層はブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、そして濃縮して、白色固形物を得た。LCMS（FA）ES+405。

【0368】

工程2：メタノール中の工程1で得られたメチル2-[(5-イソオキサゾール-3-イル-2-チエニル)スルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキシレートの溶液(2mL、50mmol)に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(80mg、1mmol)および水酸化カリウム(200mg、4mmol)を加えた。この反応物を80℃で2時間、攪拌したままにした。室温までの冷却の際に、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をDMSO(1mL)に溶解させ、残渣の固形物をろ過により除去し、留去後に得られた残渣を逆相調製用HPLCにより精製し、凍結乾燥後に白色固形物として表題の化合物を得た(収率：6.1%)。LCMS(FA)ES+313; ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ: 0.87(t, J=7.32, 7.46 Hz, 3H), 1.38(q, J=7.545, 7.25, 7.57 Hz, 2H), 1.63(q, J=7.76, 7.55, 7.80 Hz, 2H), 2.91(t, J=5.29, 6.47 Hz, 2H), 4.44(s, J=8.06, 7.81 Hz, 2H), 3.49(t, 2H, 6.03 Hz, J=5.95), 4.44(s, 2H), 7.24(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.56(d, J=8.1 Hz, 1H), および7.58(s, 1H)。

10

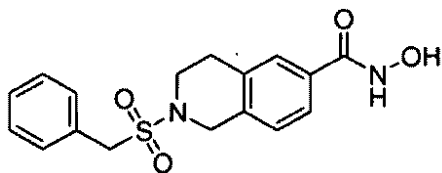
【0369】

実施例39：2-(ベンジルスルホニル)-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド(化合物39)の合成

【0370】

20

【化109】



表題の化合物は、適切な塩化スルホニルを使用して、実施例38に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：1.6%; LCMS: (FA)ES+347。

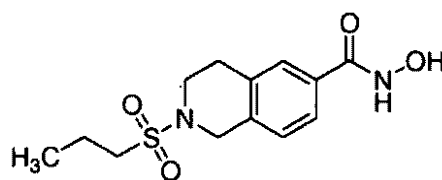
【0371】

実施例40：N-ヒドロキシ-2-(プロピルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド(化合物40)の合成

30

【0372】

【化110】



表題の化合物は、適切な塩化スルホニルを使用して、実施例38に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：2.2%; LCMS: (FA)ES+299。

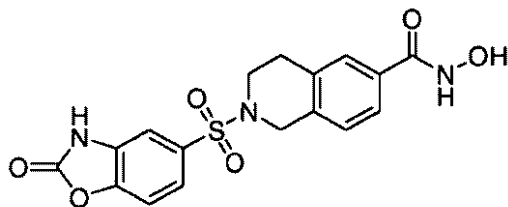
40

【0373】

実施例41：N-ヒドロキシ-2-[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)スルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド(化合物41)の合成

【0374】

【化 1 1 1】



表題の化合物は、適切な塩化スルホニルを使用して、実施例 38 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：0.5%；LCMS：(FA) ES+390。

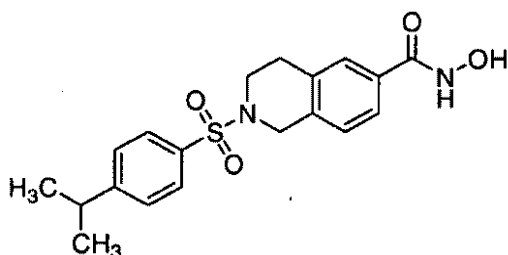
10

【0375】

実施例 42：N-ヒドロキシ-2-[(4-イソプロピルフェニル)スルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 42) の合成

【0376】

【化 1 1 2】



20

表題の化合物は、適切な塩化スルホニルを使用して、実施例 38 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：6.4%；LCMS：(FA) ES+375。

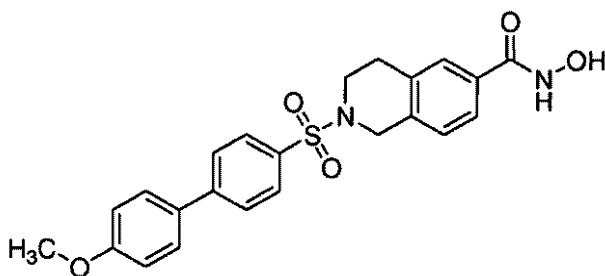
【0377】

実施例 43：N-ヒドロキシ-2-[(4'-メトキシビフェニル-4-イル)スルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 43) の合成

【0378】

【化 1 1 3】

30



表題の化合物は、適切な塩化スルホニルを使用して、実施例 38 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：2.3%；LCMS：(FA) ES+440。

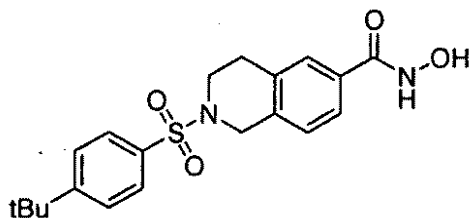
40

【0379】

実施例 44：2-[(4-tert-ブチルフェニル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 44) の合成

【0380】

【化 1 1 4】



表題の化合物は、適切な塩化スルホニルを使用して、実施例 38 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：7.7%；LCMS：(FA) ES+389。

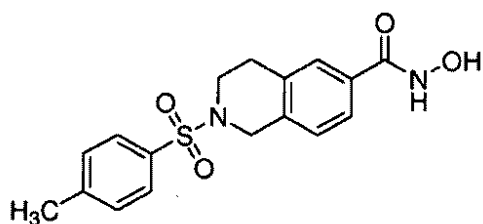
10

【0381】

実施例 45：N-ヒドロキシ-2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 45) の合成

【0382】

【化 1 1 5】



20

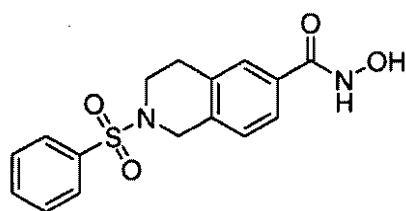
表題の化合物は、適切な塩化スルホニルを使用して、実施例 38 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：5.8%；LCMS：(FA) ES+347。

【0383】

実施例 46：N-ヒドロキシ-2-(フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 46) の合成

【0384】

【化 1 1 6】



30

表題の化合物は、適切な塩化スルホニルを使用して、実施例 38 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：0.6%；LCMS：(FA) ES+333。

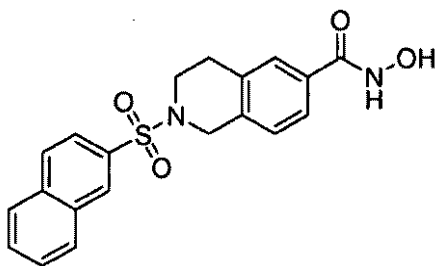
【0385】

実施例 47：N-ヒドロキシ-2-(2-ナフチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 47) の合成

40

【0386】

【化 1 1 7】



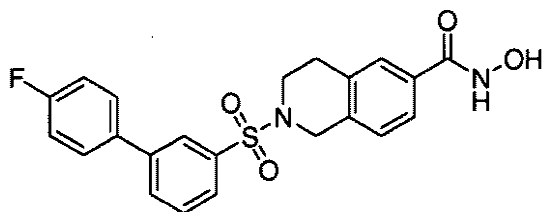
表題の化合物は、適切な塩化スルホニルを使用して、実施例 38 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：4.7%；LCMS：(FA) ES+383。

【0387】

実施例 48：2-[(4'-フルオロビフェニル-3-イル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 48) の合成

【0388】

【化 1 1 8】



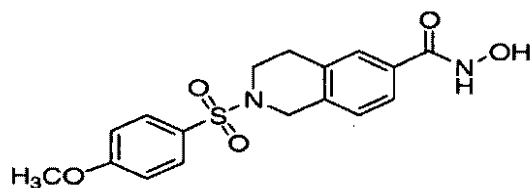
表題の化合物は、適切な塩化スルホニルを使用して、実施例 38 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：5.3%；LCMS：(FA) ES+427。

【0389】

実施例 49：N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 49) の合成

【0390】

【化 1 1 9】



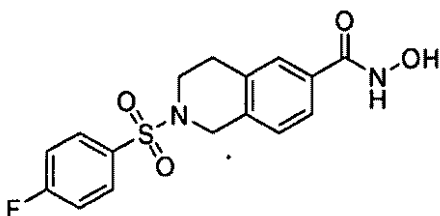
表題の化合物は、適切な塩化スルホニルを使用して、実施例 38 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：2.0%；LCMS：(FA) ES+363。

【0391】

実施例 50：2-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 50) の合成

【0392】

【化 1 2 0】



10

20

30

40

50

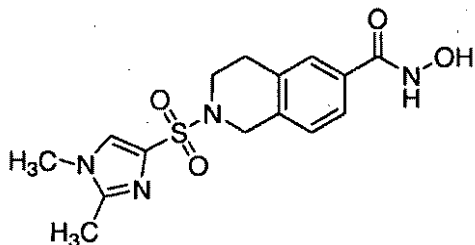
表題の化合物は、適切な塩化スルホニルを使用して、実施例 38 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：4.2%；LCMS：(FA) ES+351。

【0393】

実施例 51：2-[(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 51) の合成

【0394】

【化121】



10

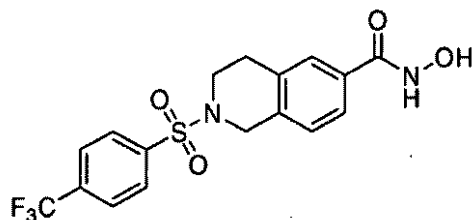
表題の化合物は、適切な塩化スルホニルを使用して、実施例 38 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：1.9%；LCMS：(FA) ES+351。

【0395】

実施例 52：N-ヒドロキシ-2-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 52) の合成

【0396】

【化122】



30

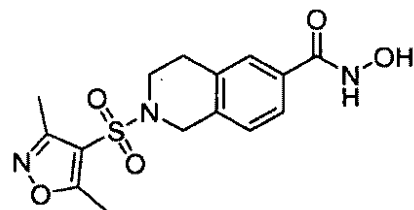
表題の化合物は、適切な塩化スルホニルを使用して、実施例 38 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：3.3%；LCMS：(FA) ES+401。

【0397】

実施例 53：2-[(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 53) の合成

【0398】

【化123】



40

表題の化合物は、適切な塩化スルホニルを使用して、実施例 38 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：7.8%；LCMS：(FA) ES+352。

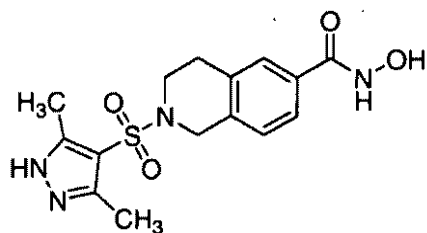
【0399】

実施例 54：2-[(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 54) の合成

50

【0400】

【化124】



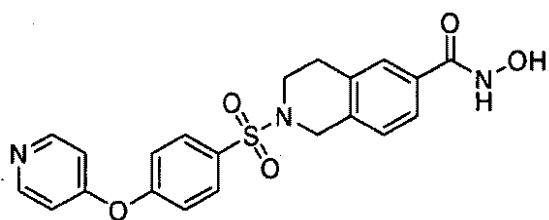
表題の化合物は、適切な塩化スルホニルを使用して、実施例38に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：5.5%；LCMS：(FA) ES+351。 10

【0401】

実施例55：N-ヒドロキシ-2-〔[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物55）の合成

【0402】

【化125】



20

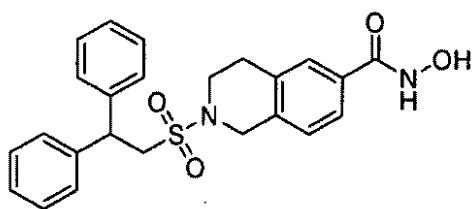
表題の化合物は、適切な塩化スルホニルを使用して、実施例38に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：3.0%；LCMS：(FA) ES+426。

【0403】

実施例56：2-〔(2,2-ジフェニルエチル)スルホニル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物56）の合成

【0404】

【化126】



表題の化合物は、適切な塩化スルホニルを使用して、実施例38に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：2.6%；LCMS：(FA) ES+438。

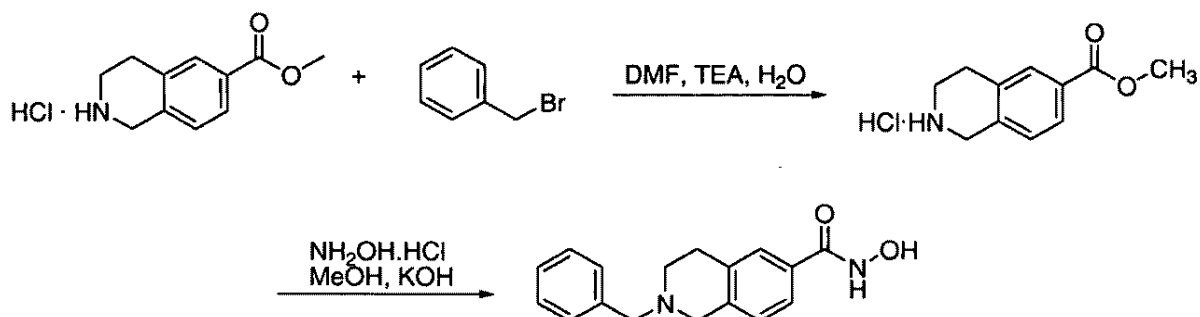
【0405】

実施例57：2-ベンジル-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物57）の合成

【0406】

40

【化 1 2 7】



工程 1：N，N－ジメチルホルムアミド（1 mL、13 mmol）および水（25 μ L、1.39 mmol）中の 6－メトキシカルボニル－1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（34.2 mg、0.15 mmol）およびトリエチルアミン（83.6 μ L、0.6 mmol）の溶液に、臭化ベンジル（16 μ L、0.135 mmol）を加えた。この反応物を室温で一晩撹拌させた。溶媒を減圧中で除去し、得られた残渣を DCE（3 $\times$ 5 mL）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（5 mL）の間で分配した。有機層はブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、そして濃縮した。LCMS は中間体の形成を確認した〔（FA）ES + 282〕。

【0407】

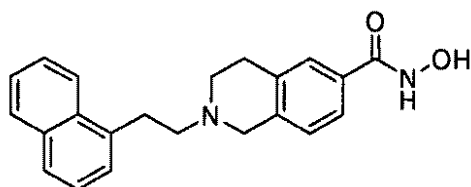
工程 2：メタノールに溶解させた工程 1 において得られた中間体の溶液（1.5 mL、36 mmol）に、ヒドロキシルアミン塩酸塩（40 mg、0.5 mmol）および水酸化カリウム（70 mg、1 mmol）を加えた。すべての固形物が溶解するまで、容器を超音波処理した。この反応物を 80 $^{\circ}$ C で 2 時間撹拌したままにした。この反応物を室温まで冷却させて濃縮した。この物質を DMSO に溶解させ、残渣の固形物をろ過によって除き、そして逆相調製用 HPLC により精製して、表題の化合物を白色固形物として得た（7.7 mg；収率：19.8%）。LC/MS：（FA）ES + 347； ^{1} H NMR（400 MHz， d_6 DMSO） δ 7.515–7.066（m，8H），3.65（s，2H），3.56（s，2H），2.84（t，2H， J = 11.368 Hz），2.68（t，2H， J = 11.611 Hz）。

【0408】

実施例 58：N－ヒドロキシ－2－〔2－（1－ナフチル）エチル〕－1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－6－カルボキサミド（化合物 58）の合成

【0409】

【化 1 2 8】



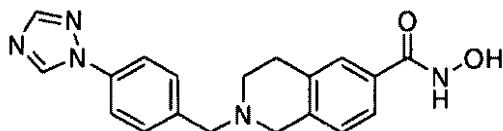
表題の化合物は、適切なハロゲン化アルキルを使用して、実施例 57 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：3.6%；LCMS：（FA）ES + 347。

【0410】

実施例 59：N－ヒドロキシ－2－〔4－（1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）ベンジル〕－1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－6－カルボキサミド（化合物 59）の合成

【0411】

【化 1 2 9】



表題の化合物は、適切なハロゲン化アルキルを使用して、実施例 57 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：19.8%；LCMS：(FA) ES+350；¹H NMR (400 MHz, d₆ DMSO) δ：2.72 (t, 2H, J=11.2 Hz), 2.86 (t, 2H, J=12.025 Hz), 3.60 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 7.877–7.085 (m, 7H), 8.16 (s, 1H), および 8.24 (s, 1H)。

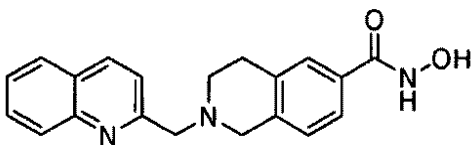
10

【0 4 1 2】

実施例 60：N-ヒドロキシ-2-（キノリン-2-イルメチル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物 60）の合成

【0 4 1 3】

【化 1 3 0】



20

表題の化合物は、適切なハロゲン化アルキルを使用して、実施例 57 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：10.8%；LCMS：(FA) ES+334；¹H NMR (400 MHz, d₆ DMSO) δ：2.80 (d, 2H, J=5.191 Hz), 2.87 (d, 2H, J=5.372 Hz), 3.67 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), および 8.350–7.075 (m, 9H)。

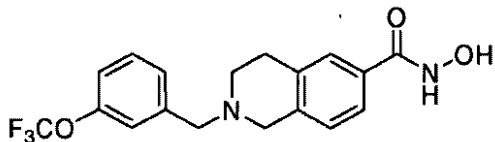
【0 4 1 4】

実施例 61：N-ヒドロキシ-2-〔4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物 61）の合成

30

【0 4 1 5】

【化 1 3 1】



表題の化合物は、適切なハロゲン化アルキルを使用して、実施例 57 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：4.3%；LCMS：(FA) ES+367。

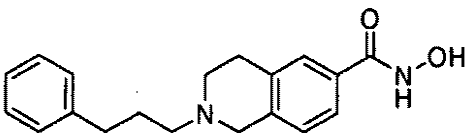
【0 4 1 6】

40

実施例 62：N-ヒドロキシ-2-（3-フェニルプロピル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物 62）の合成

【0 4 1 7】

【化 1 3 2】



表題の化合物は、適切なハロゲン化アルキルを使用して、実施例 57 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：1.3%；LCMS：(FA) ES+311。

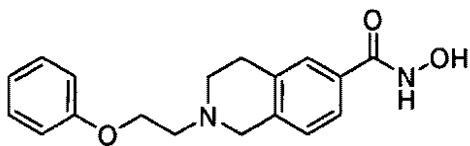
50

【0418】

実施例63：N-ヒドロキシ-2-（2-フェノキシエチル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物63）の合成

【0419】

【化133】



10

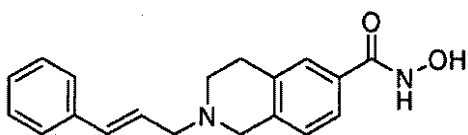
表題の化合物は、適切なハロゲン化アルキルを使用して、実施例57に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：2.6%；LCMS：(FA)ES+313。

【0420】

実施例64：N-ヒドロキシ-2-[(2E)-3-フェニルプロパー2-エン-1-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物64）の合成

【0421】

【化134】



20

表題の化合物は、適切なハロゲン化アルキルを使用して、実施例57に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：4.7%；LCMS：(FA)ES+309。

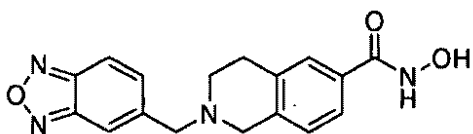
【0422】

実施例65：2-（2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イルメチル）-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物65）の合成

【0423】

【化135】

30



表題の化合物は、適切なハロゲン化アルキルを使用して、実施例57に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：3.4%；LCMS：(FA)ES+325。

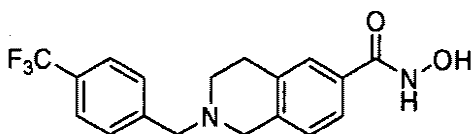
【0424】

実施例66：N-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物66）の合成

【0425】

【化136】

40



表題の化合物は、適切なハロゲン化アルキルを使用して、実施例57に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：10.1%；LCMS：(FA)ES+351。

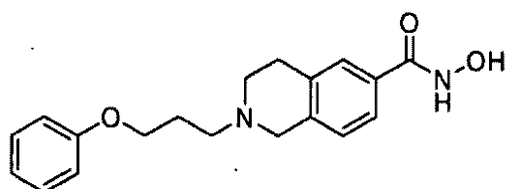
【0426】

実施例67：N-ヒドロキシ-2-（3-フェノキシプロピル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（化合物67）の合成

50

【0427】

【化137】



表題の化合物は、適切なハロゲン化アルキルを使用して、実施例57に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：2.2%；LCMS：(FA) ES+327。

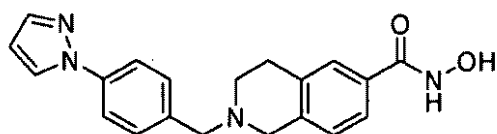
10

【0428】

実施例68：N-ヒドロキシ-2-[[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]carbamate (化合物68)の合成

【0429】

【化138】



20

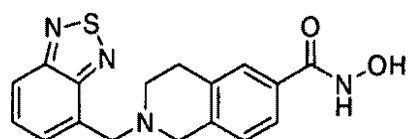
表題の化合物は、適切なハロゲン化アルキルを使用して、実施例57に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：4.2%；LCMS：(FA) ES+349。

【0430】

実施例69：2-((2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)methyl)-N-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ylcarbamate (化合物69)の合成

【0431】

【化139】



30

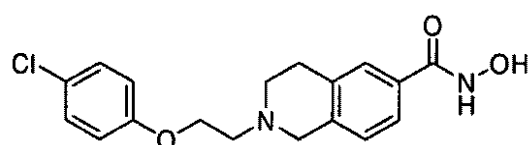
表題の化合物は、適切なハロゲン化アルキルを使用して、実施例57に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：8.5%；LCMS：(FA) ES+341。

【0432】

実施例70：2-[[2-(4-chlorophenoxy)ethyl]-N-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]carbamate (化合物111)の合成

【0433】

【化140】



40

表題の化合物は、適切なハロゲン化アルキルを使用して、実施例57に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：11.8%；LCMS：(FA) ES+348。

【0434】

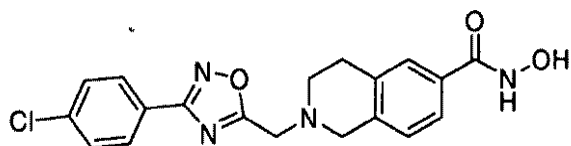
実施例71：2-[[3-(4-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl]-N-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ylcarbamate (化合物112)の合成

50

5-イル]メチル}-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド(化合物71)の合成

【0435】

【化141】



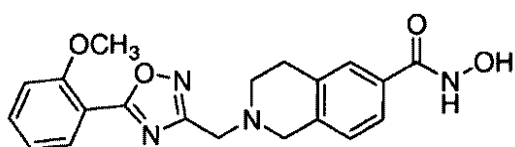
表題の化合物は、適切なハロゲン化アルキルを使用して、実施例57に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：1.2%；LCMS：(FA)ES+385。

【0436】

実施例72：N-ヒドロキシ-2-{[5-(2-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド(化合物72)の合成

【0437】

【化142】



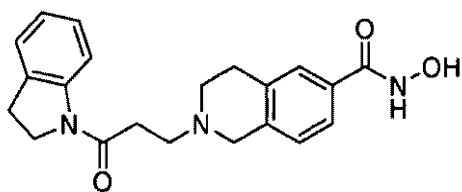
表題の化合物は、適切なハロゲン化アルキルを使用して、実施例57に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：1.8%；LCMS：(FA)ES+381。

【0438】

実施例73：2-[3-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-3-オキソプロピル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド(化合物73)の合成

【0439】

【化143】



表題の化合物は、適切なハロゲン化アルキルを使用して、実施例57に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：2.4%；LCMS：(FA)ES+381。

【0440】

実施例74：2-[(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド(化合物74)の合成

【0441】

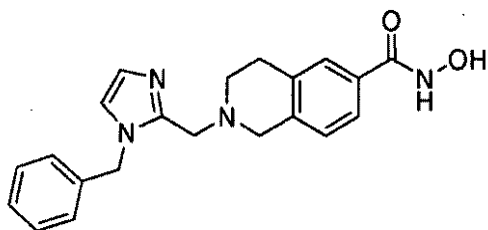
10

20

30

40

【化 1 4 4】



表題の化合物は、適切なハロゲン化アルキルを使用して、実施例 57 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：1.1%；LCMS：(FA) ES+363。

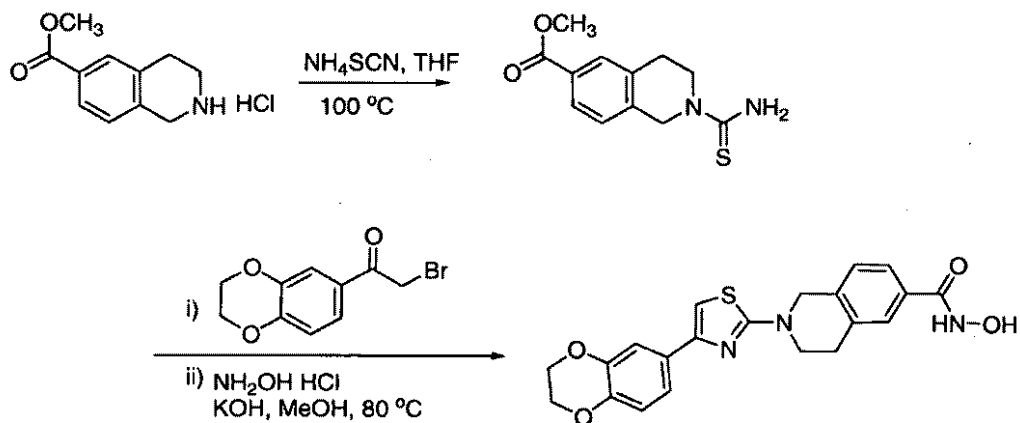
10

【0 4 4 2】

実施例 75：2-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 75) の合成

【0 4 4 3】

【化 1 4 5】



20

工程 1：チオシアン酸アンモニウム (0.105 g、1.384 mmol)、6-メトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (0.3 g、1.3176 mmol) および THF (2 mL) の混合物を、CEM マイクロ波反応器の中で、100 °C で 1 時間加熱した。室温までの冷却の際に、この反応混合物を EtOAc で希釈し、H₂O、1 N HCl、飽和 NaHCO₃ 水溶液、ブラインでそれぞれ洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、そして減圧下で濃縮し、メチル 2-(アミノカルボノチオイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキシレート (0.33 g、47%) を白色固形物として得た。LCMS：(FA) ES+251。

30

【0 4 4 4】

工程 2：1,4-ジオキサン (1 mL) 中の 1,4-ベンゾジオキサン-6-イルプロモメチル (methy) ケトン (0.051 g、0.2 mmol)、メチル 2-(アミノカルボノチオイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキシレート (0.05 g、0.2 mmol) の溶液を、40 °C で 2 時間加熱した。室温までの冷却の際に、溶媒を減圧下で除去して固形物残渣を得た。この固形物残渣に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.056 g、0.8 mmol)、水酸化カリウム (0.09 g、1.6 mmol)、およびメタノール (2 mL) を加えた。この混合物を 80 °C で 2 時間加熱した。次いで、室温までの冷却の際に、溶媒を減圧下で除去し、残渣を DMSO (1 mL) に溶解させ、そして Gilson 調製用 HPLC [236 nm、rt=7.54 分 (12 分)、30~70% のグラジエントをかけた MeCN-H₂O] で精製して、28.6 mg (35%) の表題の化合物を白色固形物として得た。LCMS：(FA) ES+410；¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 6.82 (s, 2H), 4.74 (m, 2H), 4.

40

50

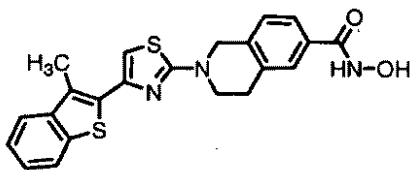
2.5 (m, 4H), 3.84 (m, 2H), 3.08 (m, 2H)。

【0445】

実施例76：N-ヒドロキシ-2-[4-(3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド(化合物76)の合成

【0446】

【化146】



10

表題の化合物は、実施例75に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：20.4%；Gilson調製用HPLC[240nm、rt=9.83分(12分)、50~90%のグラジエントをかけたMeCN-H₂O]を使用して精製；LCMS：(FA)ES+422；¹H NMR(CD₃CN, 400 MHz) δ 7.89 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.86 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H)。

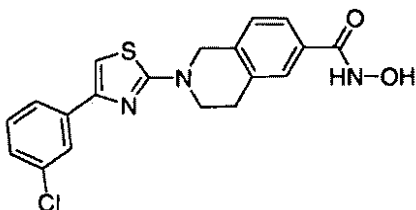
20

【0447】

実施例77：2-[4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド(化合物77)の合成

【0448】

【化147】



30

表題の化合物は、実施例75に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：44.0%；Gilson調製用HPLC[240nm、rt=8.64(12分)、40~80%のグラジエントをかけたMeCN-H₂O]を使用して精製；¹H NMR(d₆-DMSO, 400 MHz) δ 9.4 (br, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.85 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.59 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.44-7.33 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 3.78 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.00 (t, J=5.8 Hz, 2H)。

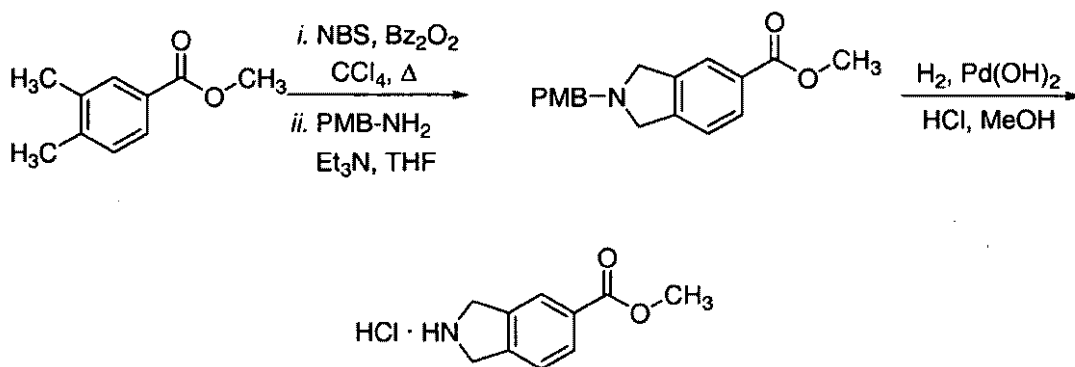
40

【0449】

実施例78：メチル2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボキシレート塩酸塩の合成

【0450】

【化 1 4 8】



10

工程 1：メチル 2-（4-メトキシベンジル）イソインドリン-5-カルボキシレート
の合成

四塩化炭素（5 mL）中のメチル 3, 4-ジメチルベンゾエート（1. 334 g、8. 13 mmol）、N-ブロモスクシンイミド（3. 173 g、17. 83 mmol）および過酸化ベンゾイル（0. 143 g、0. 592 mmol）の混合物を、1. 5 時間加熱して還流した。室温までの冷却の際に、存在する固形物を減圧ろ過によって除去し、得られた溶液は減圧中で濃縮した。得られた残渣は THF（30 mL）に再溶解させた。この溶液に、トリエチルアミン（2. 265 mL、16. 25 mmol）および THF（20 mL）中の 4-メトキシベンジルアミン（1. 05 mL、8. 13 mmol）の溶液を加えた。得られる反応混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿物をろ過によって除き、得られた溶液を減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（15～30% EtOAc／ヘキサン）を通して精製して、明黄色油状物を得た（1. 185 g）。LCMS：（FA）ES+298；¹H NMR（CDCl₃, 400 MHz） δ 7. 89（dd, J=7. 8, 1. 5 Hz, 1H），7. 84（s, 1H），8. 74（d, J=8. 7 Hz, 2H），7. 313（d, J=8. 7 Hz, 2H），7. 22（d, J=7. 2 Hz, 2H），6. 89（d, J=8. 7 Hz, 2H），3. 93（s, 4H），3. 89（s, 3H），3. 85（s, 2H），3. 82（s, 3H）。

20

【0 4 5 1】

工程 2：メチル 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボキシレート塩酸
塩の合成

メタノール（25 mL）中のメチル 2-（4-メトキシベンジル）イソインドリン-5-カルボキシレート（0. 82 g、2. 76 mmol）および炭素上 20%の水酸化パラジウム（0. 194 g、0. 276 mmol）の混合物に、濃 HCl（0. 41 mL、0. 11 mmol）を加えた。この混合物を脱気し、H₂ のバルーン雰囲気下で 2 日間攪拌した。次いで、さらなる炭素上 20%の水酸化パラジウム（0. 08 g、0. 11 mmol）を加え、反応をさらに 1 日継続した。不溶物を、セライト（Clite）を通すろ過によって除去し、溶液を濃縮した。減圧下でのさらなる乾燥により白色粉末を得た（0. 527 g、91%）。LCMS：（FA）ES+179。¹H NMR（d₆-DMSO, 400 MHz） δ 9. 71（br s, 2H），8. 01（s, 1H），7. 96（d, J=8. 0 Hz, 1H），7. 55（d, J=7. 7 Hz, 2H），4. 56（d, J=6. 0 Hz, 4H），3. 87（s, 3H）。

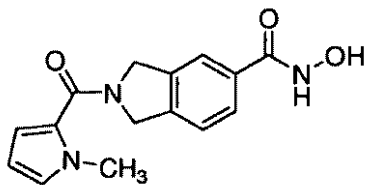
40

【0 4 5 2】

実施例 79：N-ヒドロキシ-2-〔（1-メチル-1H-ピロール-2-イル）カルボニル〕イソインドリン-5-カルボキサミド（化合物 78）の合成

【0 4 5 3】

【化 1 4 9】



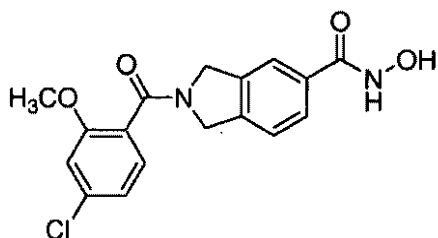
DCM中のN-メチルピロール-2-カルボン酸(25.7mg、0.21mmol)およびメチル2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボキシレート塩酸塩(40mg、0.19mmol)の混合物に、HATU(78.2mg、0.21mmol)およびN-メチルモルホリン(0.1mL、0.91mmol)を加えた。この不均一な混合物を室温で一晩攪拌し、この時間の間にこの混合物は均一な溶液になった。この反応溶液を飽和NaHCO₃水溶液(2mL)で洗浄し、層は分離した。水層はさらなる塩化メチレン(3mL)で洗浄し、合わせた有機層は濃縮した。得られた残渣はメタノールに溶解させ、この溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩(39mg、0.56mmol)および水酸化カリウム(0.1g、1.8mmol)を加えた。得られた混合物を80℃で30分間加熱した。室温までの冷却の際に、溶媒を減圧中で除去した。残渣をDMSO(1mL)に溶解させ、不溶物はろ過により除去し、逆相調製用HPLCによって精製して、表題の化合物を白色固形物として得た(27.1mg、50%)。LCMS:(FA)ES+286;¹H NMR(d₆-DMSO, 400 MHz) δ 7.80-7.71(m, 1H), 7.84(s, 1H), 7.62(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.43(br d, J=10.2 Hz, 1H), 6.95(t, J=2.1 Hz, 1H), 6.76(dd, J=3.8, 1.6 Hz, 1H), 6.10(dd, J=3.8, 2.5 Hz, 1H), 5.05(br s, 2H), 4.87(br s, 2H), 3.77(s, 3H)。

【0454】

実施例80:2-(4-クロロ-2-メトキシベンゾイル)-N-ヒドロキシイソインドリン-5-カルボキサミド(化合物79)の合成

【0455】

【化 1 5 0】



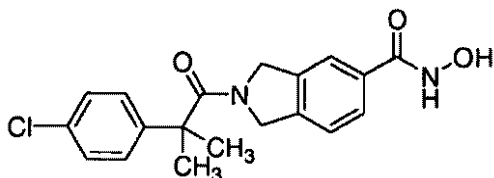
表題の化合物は、実施例79に記載されたものと類似の様式で調製した。収率:29%;LCMS:(FA)ES+345。

【0456】

実施例81:2-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-N-ヒドロキシイソインドリン-5-カルボキサミド(化合物80)の合成

【0457】

【化 1 5 1】



10

20

30

40

50

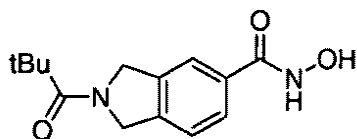
表題の化合物は、実施例 79 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：41%
; LCMS: (FA) ES+359。

【0458】

実施例 82: 2-(2,2-ジメチルプロパノイル)-N-ヒドロキシインドリン-5-カルボキサミド (化合物 81) の合成

【0459】

【化152】



10

表題の化合物は、実施例 79 に記載されるものと類似の様式で調製して、白色固形物を得た (13.3 mg, 27%)。LCMS: (FA) ES+263。

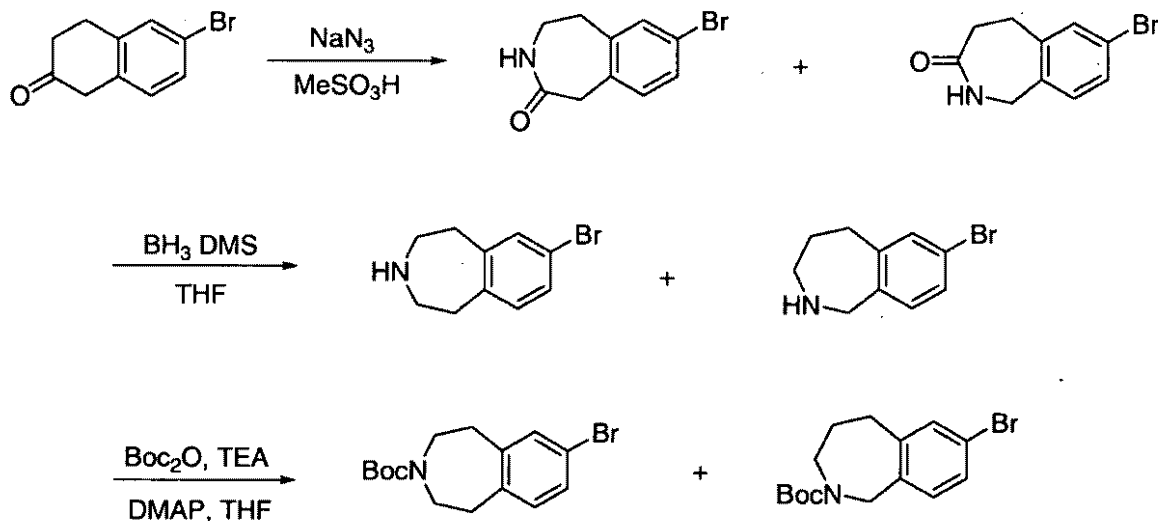
【0460】

実施例 83: tert-ブチル 7-ブロモ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-カルボキシレートおよび tert-ブチル 7-ブロモ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンゾアゼピン-2-カルボキシレートの合成

【0461】

【化153】

20



30

500 mL 丸底フラスコに、6-ブロモ-2-テトラロン (10 g, 44.43 mmol) およびメタンスルホン酸 (47 mL, 72 mmol) を 0℃ で加えた。この溶液にアジ化ナトリウム (3.61 g, 55.5 mmol) をゆっくりと加え、この反応物を室温で 2 時間攪拌した。この反応混合物を、水 (800 mL) 中に水酸化カリウム (49.8 g, 888 mmol) を含む 2000 mL ビーカーに、激しく攪拌しながらゆっくりと注いだ。酸を完全にクエンチした後、水溶液は EtOAc (3×500 mL) で抽出した。合わせた有機層は、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) およびブライン (100 mL) でそれぞれ洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮して、7-ブロモ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンゾアゼピン-2-オンおよび 7-ブロモ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-2-ベンゾアゼピン-3-オンの混合物を褐色固形物として得て、これを精製なしで使用した。LCMS: (FA) ES+240 および 242。

40

【0462】

1000 mL 丸底フラスコに、7-ブロモ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-3-ベンゾアゼピン-2-オンおよび 7-ブロモ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-2-ベンゾアゼピン-3-オンの混合物を褐色固形物として得て、これを精製なしで使用した。LCMS: (FA) ES+240 および 242。

50

2-ベンゾアゼピン-3-オン (12.6 g、52.4 mmol) およびテトラヒドロフラン (260 mL) の混合物を加えた。この溶液を 0℃まで冷却し、ボラン-メチルスルフィド錯体 (12.4 mL、210 mmol) をゆっくりと加えた。この反応混合物を 0℃で 10 分間攪拌し、室温まで温め、そして 3 時間攪拌し、次いで 4 時間加熱して還流した。室温までの冷却の際に、この混合物を MeOH (50 mL) でクエンチして過剰のボランを除去した。次いで、溶媒を留去して、7-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンおよび 7-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンを粘性性油状物として得た。LCMS: (FA) ES+ 226 および 228。

【0463】

1000 mL 丸底フラスコに、THF (260 mL)、N, N-ジメチルアミノピリジン (0.641 g、5.25 mmol)、トリエチルアミン (21.9 mL、157 mmol)、および *tert*-ブチルジカーボネート (17.2 g、78.7 mmol) を加えた。この混合物を室温で 24 時間攪拌した。次いで、溶媒を留去し、得られた残渣を EtOAc (1000 mL) と水 (100 mL) の間で分配した。水相はさらに EtOAc (3×200 mL) で抽出し、合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮して、固形物残渣を得た。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン、0~10%) を通しての精製により、*tert*-ブチル 7-ブロモ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-カルボキシレート (3.38 g、20%);

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.24 (m, 2H), 6.99 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.54 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 1.48 (s, 9H);

および *tert*-ブチル 7-ブロモ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンゾアゼピン-2-カルボキシレート (3.50 g、21%):

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30-7.24 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 4.34 (br, 0.7H), 4.31 (br, 1.3H), 3.66 (br, 2H), 2.90 (br, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

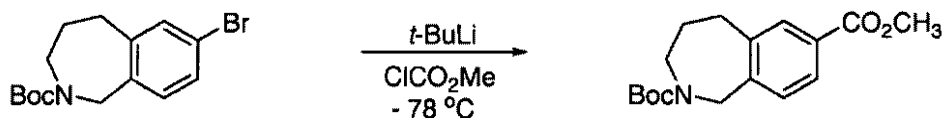
を得た。

【0464】

実施例 84: 2-*tert*-ブチル 7-メチル 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンゾアゼピン-2, 7-ジカルボキシレートの合成

【0465】

【化154】



-78℃に冷却した THF (15 mL) を仕込んだ 50 mL 丸底フラスコに、*tert*-ブチルリチウム (0.922 mL、1.474 mmol、ペンタン中 1.6 M) を N₂ 雰囲気下でゆっくりと加えた。この温度において、THF (4 mL) 中の *tert*-ブチル 7-ブロモ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンゾアゼピン-2-カルボキシレート (0.37 g、1.134 mmol) を加えた。得られた溶液を -78℃で 10 分間攪拌した。この反応フラスコに、クロロギ酸メチル (1.75 mL、22.68 mmol) を素早く加え、得られた混合物を -78℃で 30 分間攪拌し、次いで、10 分間室温に温めた。溶媒を減圧下で留去し、残渣を水 (10 mL) と EtOAc (50 mL) の間で分配した。分離後、水相は EtOAc (2×15 mL) で抽出し、合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、そして濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン、0~10%) により、2-*tert*-ブチル 7-メチル 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンゾアゼピン-2,

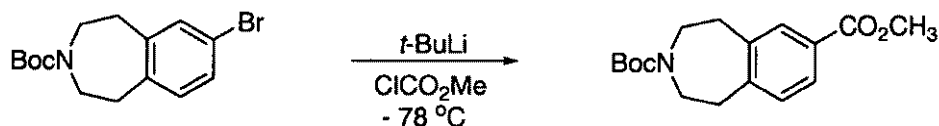
7-ジカルボキシレート (0.142 g、41%) をわずかに黄色がかった固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.83–7.80 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.45 (br, 0.7H), 4.40 (br, 1.3H), 3.90 (s, 3H), 3.68 (br, 2H), 3.00 (br, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

【0466】

実施例85：2-tert-ブチル7-メチル1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンゾアゼピン-2, 7-ジカルボキシレートの合成

【0467】

【化155】



表題の化合物は、実施例84に記載されているのと同様の手順を使用して調製した。

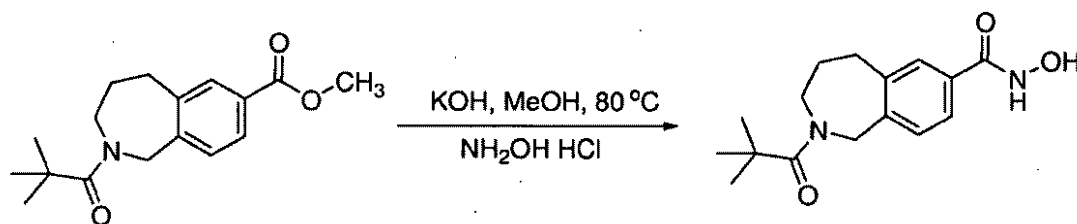
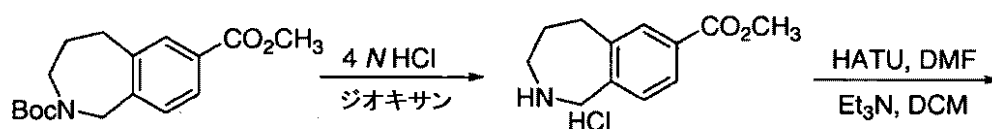
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.82–7.79 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.55 (br, 4H), 2.95 (br, 4H), 1.48 (s, 9H)。

【0468】

実施例86：2-(2,2-ジメチルプロパノイル)-N-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド (化合物82) の合成

【0469】

【化156】



0 °Cに冷却した2-tert-ブチル7-メチル1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンゾアゼピン-2, 7-ジカルボキシレート (0.443 g、0.145 mmol) およびDCM (1.5 mL) を仕込んだバイアルに、1, 4-ジオキサン (1.5 mL) 中の4.0 M HClをゆっくりと加えた。次いで、この反応物を室温まで温め、1時間攪拌した。溶媒を除去してメチル2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン-7-カルボキシレート塩酸塩 (0.035 g、99%) を白色固形物として得、これをさらなる精製なしで次の工程に使用した。LCMS: (FA) ES+206。

【0470】

トリメチル酢酸 (0.016 g、0.152 mmol)、HATU (0.058 g、0.152 mmol)、DCM (2 mL) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.2 mL) を仕込んだバイアルに、トリエチルアミン (0.06 mL、0.434 mmol) を加えた。この溶液は15分間室温で振盪され、そこにN, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 中にメチル2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-

10

20

30

40

50

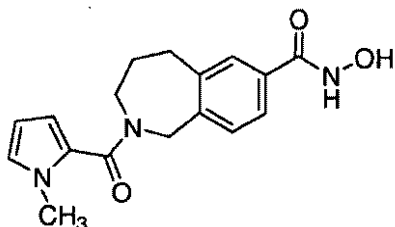
カルボキシレート塩酸塩 (0.035 g、0.145 mmol) およびトリエチルアミン (0.06 mL、0.434 mmol) をあらかじめ混合した溶液を加えた。この反応混合物を室温で6時間攪拌した。この溶液に、ジクロロエタン (1 mL) および飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えた。分離に際して、水相はDCE (2×2 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水MgSO₄ で乾燥させ、濃縮して固形物残渣を得た。得られた物質に水酸化カリウム (0.049 g、0.869 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.03 g、0.434 mmol) およびMeOH (2 mL) を加えた。得られた混合物を、激しく攪拌しながら、80℃で1時間加熱した。室温までの冷却の際に、酢酸 (65.9 μL、1.16 mmol) (MeOH中50% v/v) を加え、この溶液はさらに10分間室温で振盪した。次いで、溶媒を完全に留去し、固形物残渣をDMSO (1.3 mL) に溶解させ、調製用HPLC分離 [238 nm、rt=5.59分 (12分)、20~45% MeCN-H₂Oでのグラジエント] に供して、表題の化合物 (0.0188 g、44.7%) を白色固形物として得た。LCMS: (FA) ES+291. ¹H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 7.55 (m, 1H), 7.49 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.57 (br, 2H), 4.01 (br, 2H), 3.08 (br, 2H), 1.86 (br, 2H), 1.21 (s, 9H)。

【0471】

実施例87: N-ヒドロキシ-2-[(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)カルボニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド (化合物83) の合成

【0472】

【化157】



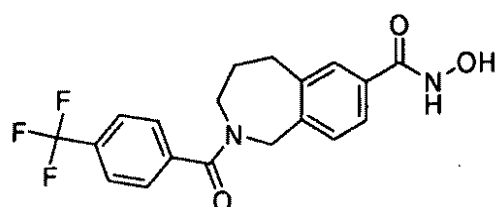
表題の化合物は、実施例86に記載されるものと類似の様式で調製した。収率: 41.0%; Gilson調製用HPLC [228 nm、rt=5.36 (12分)、20~40%のグラジエントをかけたMeCN-H₂O] を用いる精製; LCMS: (FA) ES+314; ¹H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.06 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.00 (br, 2H), 3.11 (br, 2H), 1.88 (br, 2H)。

【0473】

実施例88: N-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド (化合物84) の合成

【0474】

【化158】



表題の化合物は、実施例86に記載されるものと類似の様式で調製した。収率: 35.

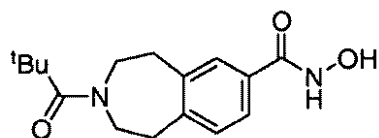
8% ; G i l s o n 調製用HPLC [234nm、rt=6.77(12分)、25~58%のグラジエントをかけたMeCN-H₂O]を用いる精製 ; LCMS : (FA) ES +379 ; ¹H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 7.77-7.34 (m, 7H), 4.81 (s, 1.4H), 4.51 (s, 0.6H), 4.05 (m, 0.6H), 3.68 (m, 1.4H), 3.08 (m, 2H), 1.96 (m, 0.6H), 1.74 (m, 1.4H)。

【0475】

実施例89 : 3-(2,2-ジメチルプロパノイル)-N-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド (化合物85) の合成

【0476】

【化159】



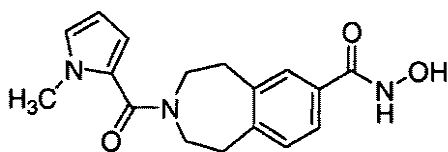
表題の化合物は、実施例86に記載されるものと類似の様式で調製した。収率 : 18.0% ; G i l s o n 調製用HPLC [216nm、rt=5.46(12分)、20~40%のグラジエントをかけたMeCN-H₂O]を用いる精製 ; LCMS : (FA) ES +291 ; ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.23 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 1.25 (s, 9H)。

【0477】

実施例90 : N-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)カルボニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド (化合物86) の合成

【0478】

【化160】



表題の化合物は、実施例86に記載されるものと類似の様式で調製した。収率 : 18.0% ; G i l s o n 調製用HPLC [208nm、rt=5.24(12分)、18~38%のグラジエントをかけたMeCN-H₂O]を用いる精製 ; LCMS : (FA) ES +314 ; ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.06 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.25 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.07 (m, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.06 (m, 4H)。

【0479】

実施例91 : N-ヒドロキシ-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド (化合物87) の合成

【0480】

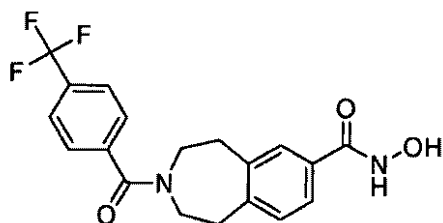
10

20

30

40

【化 1 6 1】



表題の化合物は、実施例 86 に記載されるものと類似の様式で調製した。収率：20.0%；G i l s o n 調製用 H P L C [218nm、rt=6.62(12分)、25~58%のグラジエントをかけた MeCN-H₂O] を用いる精製；LCMS：(FA) ES+379。

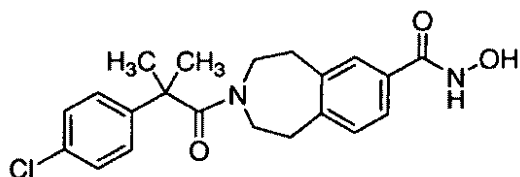
10

【0481】

実施例 92：3-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-N-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-カルボキサミド (化合物 88) の合成

【0482】

【化 1 6 2】



20

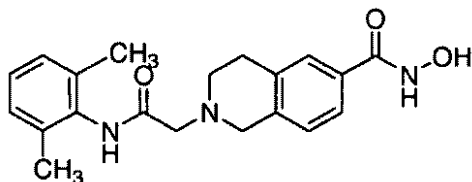
表題の化合物は、実施例 86 に記載されるものと類似の様式で調製した。収率：18.4%；G i l s o n 調製用 H P L C [222nm、rt=7.23(12分)、30~60%のグラジエントをかけた MeCN-H₂O] を用いる精製；LCMS：(FA) ES+388；¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.10 (s, 1H), 7.50-6.99 (m, 7H), 3.70 (br, 2H), 3.25 (br, 2H), 3.01 (br, 2H), 2.52 (br, 2H), 1.49 (s, 6H)。

【0483】

実施例 93：2-{2-[(2,6-ジメチルフェニル) アミノ] -2-オキソエチル}-N-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (化合物 116) の合成

【0484】

【化 1 6 3】



40

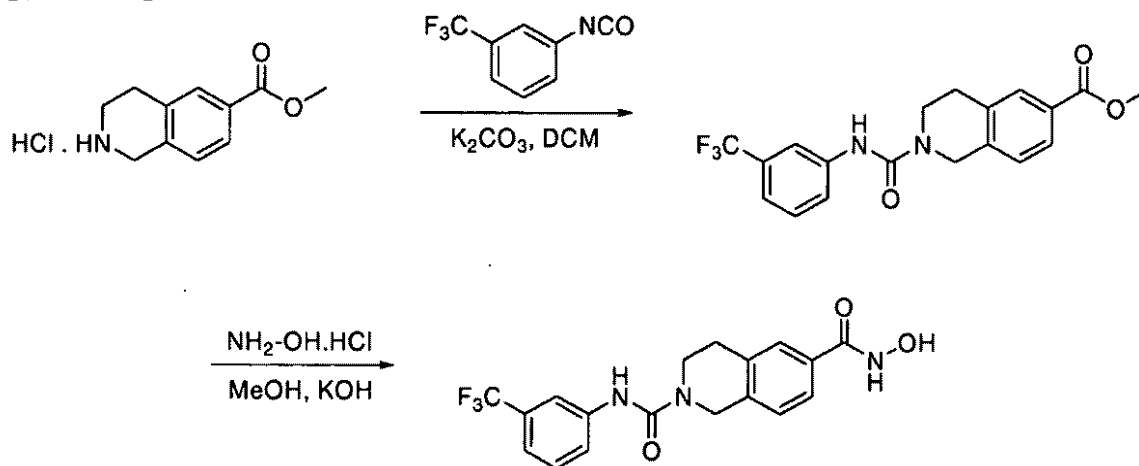
表題の化合物は、実施例 57 に記載されたものと類似の様式で調製した。収率：12.3%；LCMS：(FA) ES+354。

【0485】

実施例 94：N⁶-ヒドロキシ-N²-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2,6-(1H)-ジカルボキサミド (化合物 98) の合成

【0486】

【化 1 6 4】



10

工程 1：6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (22.8 mg、0.1 mmol)、DCM (1 mL) および 1.0 M 炭酸カリウム水溶液 (1 mL、1 mmol) の混合物に、(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート (47 mg、0.25 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。0.5 mL の 1:1 の MeOH: 水の添加によるクエンチの際に、この混合物を、さらに 30 分間撹拌し、次いで乾固するまで留去した。得られた残渣を DCE (3 × 5 mL) と半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、濃縮して白色固形物を得た。LCMS (FA) ES+ 379。

20

【0487】

工程 2：メタノール (1 mL) 中のメチル 2-(3-(トリフルオロメチル)フェニルカルバモイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキシレート (工程 1 において得られる) の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (40 mg、0.5 mmol) および水酸化カリウム (100 mg、2 mmol) を加えた。この反応物を 80 °C で 2 時間撹拌したままにした。室温までの冷却の際に、この反応物をギ酸 (75 μL、2 mmol) の添加によりクエンチし、溶媒を留去し乾固させた。得られた残渣を DMSO (1 mL) に溶解させ、残渣の固形物をろ過によって除去し、溶液を Gilson 調製用 HPLC を通して精製して、白色固形物を得た (4.2 mg、2 つの工程に対して 11%)。LCMS (FA) ES+ 380。

30

【0488】

実施例 95

以下の化合物は、上に記載されたように調製された中間体および対応するカルボン酸から出発して、実施例 94 に記載されたものと類似の様式で調製した。

【0489】

【化 1 6 5】

化合物	構造	LC-MS (FA)
103		ES+ 390
99		ES+ 402
92		ES+ 396
93		ES+ 291

実施例 9 6

以下の化合物は、対応するカルボン酸を利用して、実施例 1 に記載されたものと類似の様式で調製した。

【 0 4 9 0 】

【化 1 6 6】

化合物	構造	LC-MS (FA)
		ES+ 371
		ES+ 391

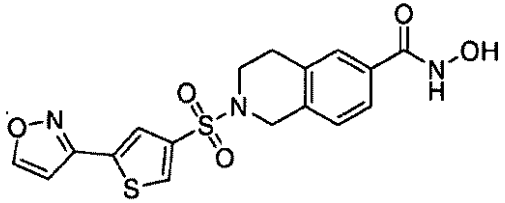
実施例 9 7

以下の化合物は、対応する塩化スルホニルを利用して、実施例 3 8 に記載されたものと

類似の様式で調製した。

【0491】

【化167】

化合物	構造	LC-MS (FA)
112		ES+ 406

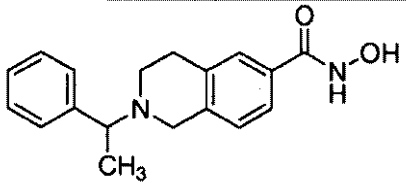
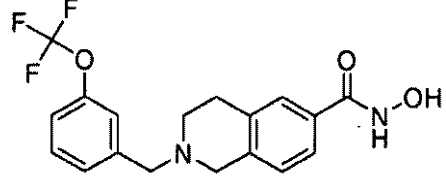
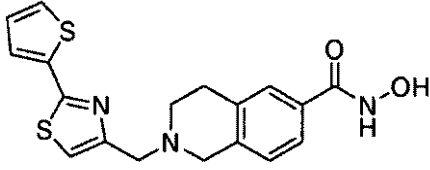
10

実施例 9 8

以下の化合物は、上に記載されるように調製された中間体および対応する臭化アルキルから出発して、実施例 3 8 に記載されたものと類似の様式で調製した。

【0492】

【化168】

化合物	構造	LC-MS (FA)
110		ES+ 297
109		ES+ 367
108		ES+ 372

20

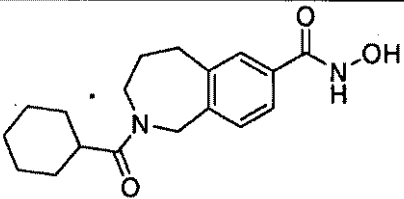
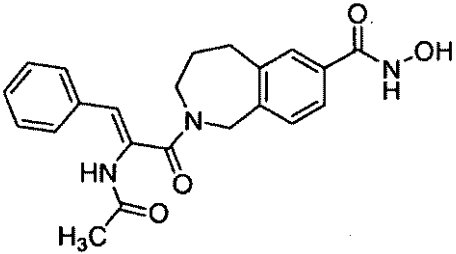
30

実施例 9 9

以下の化合物は、上に記載されるように調製された中間体および対応するカルボン酸から出発して、実施例 8 6 に記載されたものと類似の様式で調製した。

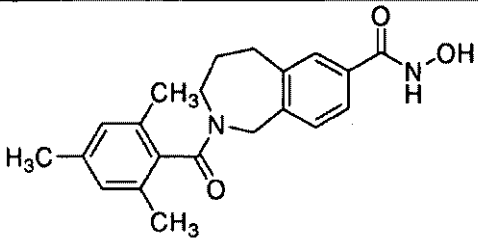
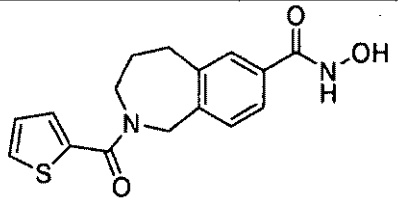
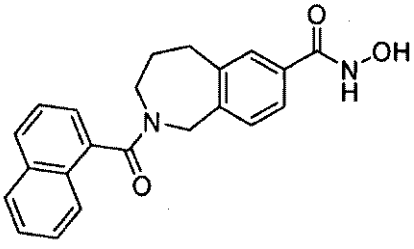
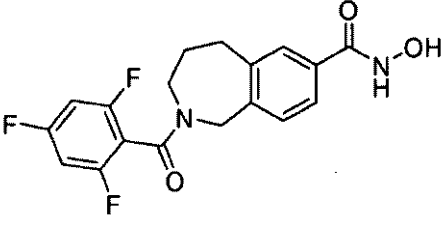
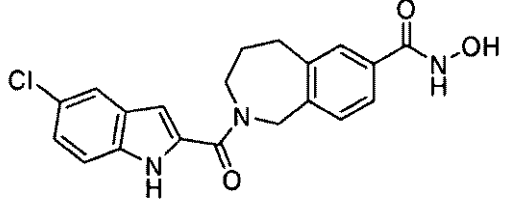
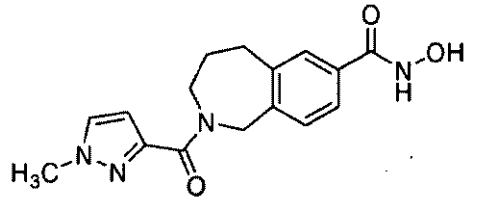
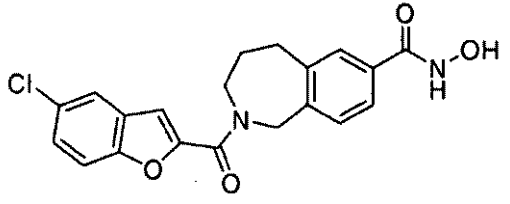
【0493】

【化 1 6 9】

化合物	構造	LC-MS (FA)
247		ES+ 317
254		ES+ 394

【 0 4 9 4 】

【化 1 7 0】

259		ES+ 353
260		ES+ 317
234		ES+ 361
241		ES+ 365
240		ES+ 384
233		ES+ 315
257		ES+ 385

【0 4 9 5】

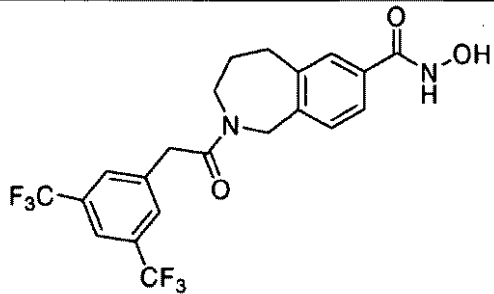
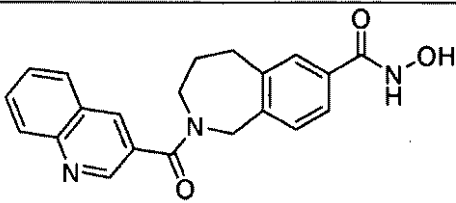
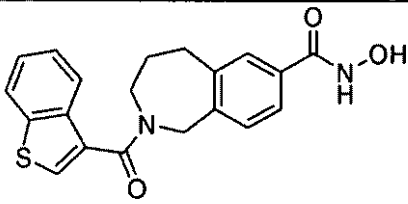
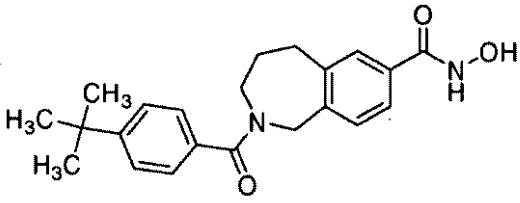
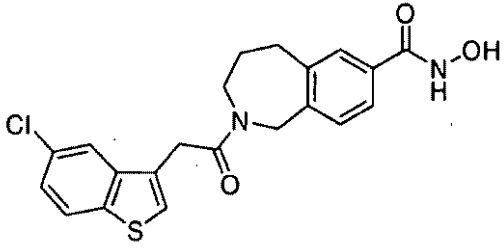
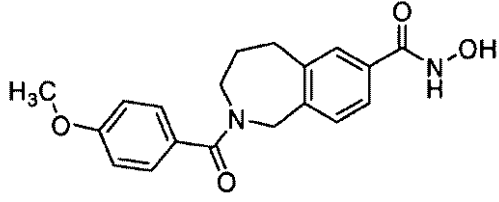
10

20

30

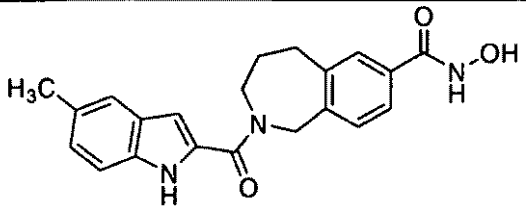
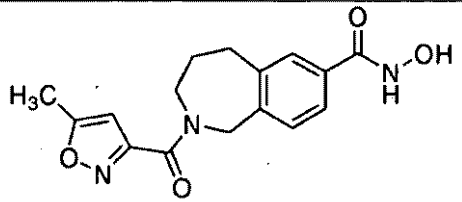
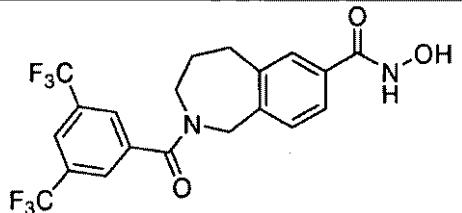
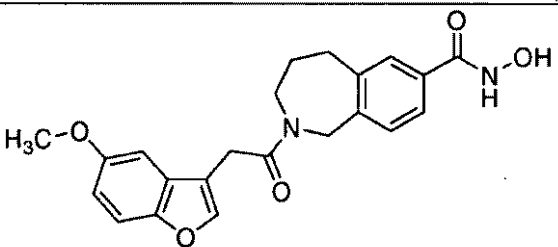
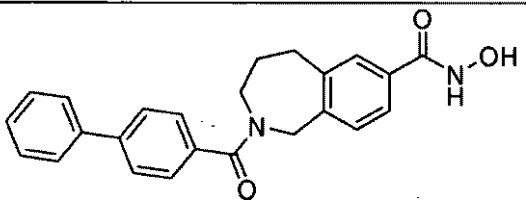
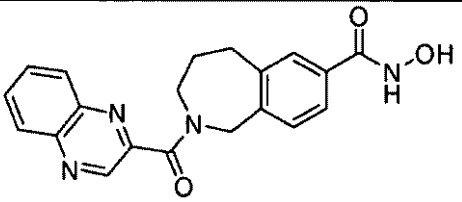
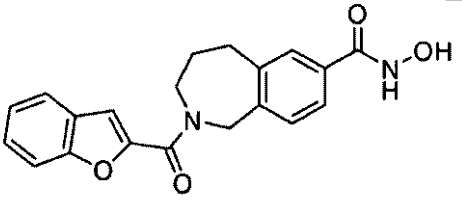
40

【化 1 7 1】

236		ES+ 461
255		ES+ 362
258		ES+ 367
238		ES+ 367
251		ES+ 415
235		ES+ 341

【0 4 9 6】

【化 1 7 2】

253		ES+ 364
245		ES+ 316
261		ES+ 447
249		ES+ 395
244		ES+ 387
243		ES+ 363
250		ES+ 351

【0 4 9 7】

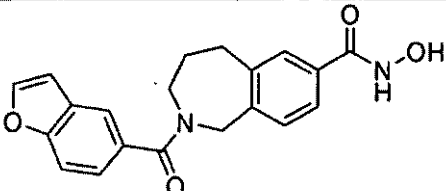
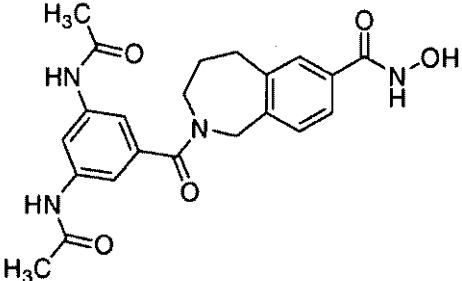
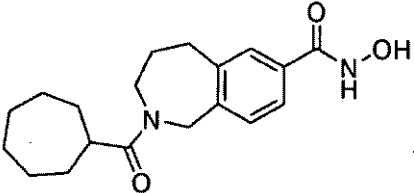
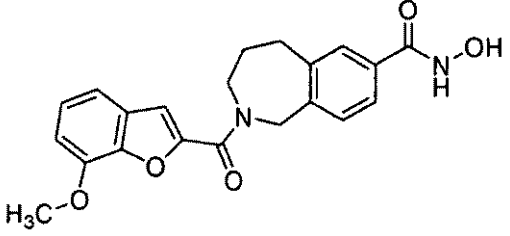
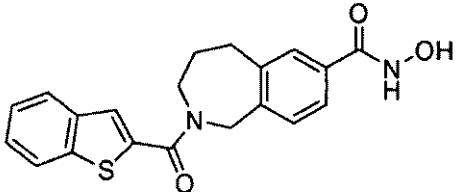
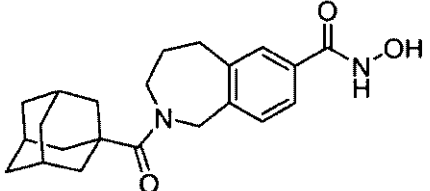
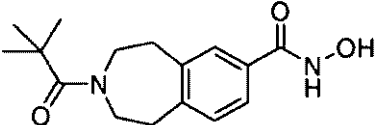
10

20

30

40

【化 1 7 3】

252		ES+ 351
256		ES+ 425
246		ES+ 331
242		ES+ 382
239		ES+ 368
232		ES+ 369
85		ES+ 291

【0 4 9 8】

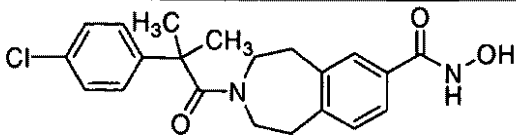
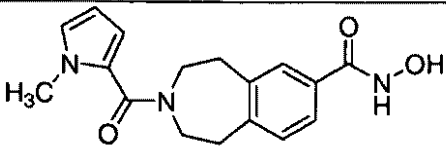
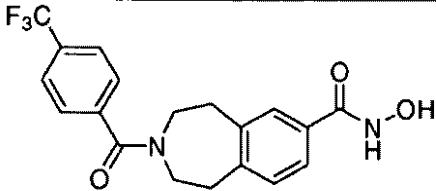
10

20

30

40

【化 1 7 4】

88		ES+ 387
86		ES+ 314
87		ES+ 379

実施例 100：HDAC6 酵素アッセイ

HDAC6 活性の阻害を測定するために、精製ヒトHDAC6 (BPS Bioscience; カタログ番号 5006) を、試験化合物またはビヒクルである DMSO 対照の存在下で、基質 Ac-Arg-Gly-Lys (Ac)-AMC ペプチド (Bachem Biosciences; カタログ番号 I-1925) とともに 30℃ で 1 時間インキュベートする。反応は、HDAC 阻害剤トリコスタチン A (Sigma; カタログ番号 T8552) を用いて停止し、生成する Arg-Gly-Lys-AMC の量は、トリプシン (Sigma; カタログ番号 T1426) を用いる消化および引き続く Ex 340 nm および Em 460 nm に設定された蛍光プレートリーダー (Pherastar; BMG Technologies) を使用する遊離した AMC の量の測定によって定量する。濃度応答曲線を、DMSO 処理対照に対する試験化合物処理サンプルにおける蛍光増加を計算することによって作成し、酵素阻害 (IC₅₀) 値はこれらの曲線から決定する。

【0499】

実施例 101：核抽出物 HDAC アッセイ

クラス I HDAC 酵素に対するスクリーニングとして、HeLa 核抽出物 (BIOMOL; カタログ番号 KI-140) を、試験化合物またはビヒクルである DMSO 対照の存在下で、Ac-Arg-Gly-Lys (Ac)-AMC ペプチド (Bachem Biosciences; カタログ番号 I-1925) とともにインキュベートする。HeLa 核抽出物は、クラス I 酵素 HDAC1、HDAC2 および HDAC3 が豊富である。反応は、HDAC 阻害剤トリコスタチン A (Sigma; カタログ番号 T8552) を用いて停止し、生成する Arg-Gly-Lys-AMC の量は、トリプシン (Sigma; カタログ番号 T1426) を用いる消化および引き続く Ex 340 nm および Em 460 nm に設定された蛍光プレートリーダー (Pherastar; BMG Technologies) を使用する遊離した AMC の量の測定によって定量する。濃度応答曲線を、DMSO 処理対照に対する試験化合物処理サンプルにおける蛍光増加を計算することによって作成し、酵素阻害 (IC₅₀) 値はこれらの曲線から決定する。

【0500】

実施例 102：ウェスタンブロットおよび免疫蛍光アッセイ

細胞の効力および化合物の選択性は公開されたアッセイ (Haggarty ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003、100 (8): 4389-4394) を使用して、10% FBS を補足した MEM 培地 (Invitrogen) 中に維持されている HeLa 細胞 (ATCC カタログ番号 CCL-2 (商標)) を用いて、または 10% FBS を補足した RPMI 1640 培地 (Invitrogen) 中に維持されて

10

20

30

40

50

いる多発性骨髄腫細胞RPMI-8226(ATCCカタログ番号CCL-155(商標))を用いて決定する。手短に述べると、細胞は、6時間または24時間、阻害剤で処理され、ウェスタンブロッティングのために溶解させるか、または免疫蛍光分析のために固定される。HDAC6の効力は、IC50実験において、アセチル化選択的モノクローナル抗体(Sigmaカタログ番号T7451)を用いて、 α チューブリンのK40過剰アセチル化を測定することによって決定される。クラスI HDAC活性に対する選択性は、ウェスタンブロッティングアッセイにおいてヒストンH4(Upstateカタログ番号06-866)の過剰アセチル化、または免疫蛍光アッセイにおいて核アセチル化(Abcamカタログ番号ab21623)を認識する抗体を同様に使用して決定される。

【0501】

実施例103:インビボ腫瘍効力モデル

雌性NCr-ヌードマウス(6~8週齢、Charles River Labs)に、 $1.0 \sim 5.0 \times 10^6$ 細胞(SKOV-3、HCT-116、BxPC3)で、100 μ Lの比率1:1の無血清培養培地(Sigma Aldrich)およびBD Matrigel(商標)(BD Biosciences)を、1mL 26 3/8ゲージ針(Becton Dickinson Ref#309625)を使用して右背側横腹における皮下腔に無菌注射する。あるいは、ある異種移植片モデルは、CB-17SCID(Charles River Labs)またはNOD-SCID(Jackson Laboratory)などのより免疫不全のマウス系統の使用を必要とする。さらに、ある異種移植片モデルは腫瘍断片の連続継代を必要とし、ここで、腫瘍組織の小さな断片(およそ1mm³)が、13ゲージのトロカル針(Popper & Sons、7927)を介して、麻酔(3~5%イソフルラン(isoflourane)/酸素混合物)したNCr-ヌード、CB-17SCIDまたはNOD-SCIDマウス(5~8週齢、Charles River LabsまたはJackson Laboratory)の右背側横腹に皮下移植される。腫瘍体積は、Vernierキャリパーを用いて1週間に2回モニターする。平均腫瘍体積は、式 $V = W^2 \times L / 2$ を使用して計算する。平均腫瘍体積がおよそ200mm³であるとき、動物はそれぞれ10匹の動物の処理群にランダム化される。薬物処理は、典型的には、単一の薬剤として試験化合物を含み、試験化合物および他の抗がん剤の組み合わせを含んでもよい。投薬およびスケジュールは、薬物動態学/薬力学研究および最大耐容用量研究から得られた以前の結果に基づいて各々の実験について決定する。対照群はいかなる薬物も有さないビヒクルを受容する。典型的には、試験化合物(100~200 μ L)は、静脈内(27ゲージの針)、経口(20ゲージの強制飼養針)または皮下(27ゲージの針)の経路を経由して、様々な用量およびスケジュールで投与される。腫瘍サイズおよび体重は1週間に2回測定され、対照腫瘍がおよそ2000mm³に達したとき、および/または腫瘍体積が動物体重の10%を超えた場合、もしくは体重減少が20%を超えた場合に、研究を終了する。

【0502】

対の処理群の間での経時的な腫瘍増殖の傾向の違いは、線形混合効果回帰モデルを使用して評価する。これらのモデルは、各動物が複数の時点で測定されるという事実からなる。別個のモデルが各比較について適合され、各処理群についての曲線下領域(AUC)をモデルから予測された値を使用して計算する。次いで、参照群と比較したAUCの減少パーセント(dAUC)を計算する。統計学的に有意なP値は、2つの処理群について経時的な傾向が異なることを示唆する。

【0503】

研究者によってあらかじめ特定された日付(典型的には、処理の最終日)に観察された腫瘍測定は、腫瘍増殖阻害を評価するために分析する。この分析のために、所定の動物についての腫瘍測定値を、すべての対照動物の平均腫瘍測定値によって除算することによって、T/C比を各動物について計算する。ある処理群のT/C比は、Welchの両側t検定を使用して、対照群のT/C比と比較する。多重度を調整するために、BenjamininiおよびHochbergによって記載されたアプローチ(J. R. Stat. So

10

20

30

40

50

c. B 1995、57:289-300)を使用して、誤発見率(False Discovery Rate)(FDR)を各比較について計算する。

【0504】

上に詳述したように、本発明の化合物はHDAC6を阻害する。特定の実施形態において、本発明の化合物は、50nM未満のIC50値でHDAC6を阻害し、この化合物には、化合物1、4、7、8、25、27、30、32、33、47、49、72、75、77、78、79、80、88、89、90、91、92、93、94、95、96、98、99、100、101、102、103、104、105、239、240、242、248、250、253が含まれる。

【0505】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、50nMより大きくかつ100nM未満のIC50値でHDAC6を阻害し、この化合物には、化合物2、3、5、9、10、12、14、15、16、18、19、21、22、23、29、34、38、39、43、44、45、48、52、54、57、58、60、71、73、76、81、97、116、237、257が含まれる。

【0506】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、100nMより大きくかつ500nM未満のIC50値でHDAC6を阻害し、この化合物には、化合物6、17、20、24、26、28、31、35、36、37、40、42、50、51、53、55、56、59、61、62、63、64、65、66、67、68、69、82、83、85、86、87、106、109、110、111、112、232、234、235、238、241、243、244、245、246、247、249、251、252、254、255、256、258、260が含まれる。

【0507】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、500nMより大きいIC50値でHDAC6を阻害し、この化合物には、化合物13、74、84、233、236、259、261が含まれる。

【0508】

上記に詳述されるように、本発明の化合物は、他のクラスI HDAC酵素よりもHDAC6に対して選択的である。ある実施形態において、HDAC IC50(上記の核抽出物アッセイにおいて得られる)対HDAC6 IC50の比は10:1である。特定の実施形態において、HDAC IC50対HDAC6 IC50の比は100:1である。特定の実施形態において、HDAC IC50対HDAC6 IC50の比は1000:1である。

【0509】

本発明者らは本発明の多くの実施形態を説明してきたが、本発明者らの基本的な実施例が、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供するために変更されてもよいことは明白である。従って、本発明の範囲は、例として提示された特定の実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって規定されることが理解される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 405/06	(2006.01)	C 0 7 D 405/06	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 403/06	(2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 223/16	(2006.01)	C 0 7 D 223/16	B
C 0 7 D 217/04	(2006.01)	C 0 7 D 223/16	Z
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 217/04	
C 0 7 D 409/06	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	C 0 7 D 409/06	
A 6 1 K 31/472	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/4035	(2006.01)	A 6 1 K 31/472	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/4035	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 7/02	
		A 6 1 P 9/12	
		A 6 1 P 9/00	
		A 6 1 P 9/04	

- (72)発明者 ブラックバーン, クリストファー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01760, ナティック, ウェスタン アベニュー 2
5
- (72)発明者 シャバーリ, ジェフリー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01867, リーディング, ウィンスロップ アベニュー
30
- (72)発明者 ギグスタッド, ケネス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01886, ウェストフォード, ブライアーウッド ド
ライブ 18
- (72)発明者 ス, ヒ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01760, ナティック, ウォルデン ドライブ 2
ナンバー9

審査官 瀬下 浩一

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2006/0004041 (US, A1)
特表2010-513318 (JP, A)
国際公開第2005/040161 (WO, A1)

国際公開第2008/076954 (WO, A1)
特表2011-513468 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 209/44
C07D 217/04
C07D 217/06
C07D 223/16
C07D 401/06
C07D 401/12
C07D 403/06
C07D 405/06
C07D 409/06
C07D 413/06
C07D 413/12
C07D 413/14
C07D 417/04
C07D 417/06
C07D 417/14
A61K 31/4035
A61K 31/472
A61K 31/4725
A61K 31/55
A61P 7/02
A61P 9/00
A61P 9/04
A61P 9/12
A61P 19/02
A61P 29/00
A61P 35/00
A61P 35/02
A61P 37/06
A61P 37/08
A61P 43/00
CAplus/REGISTRY (STN)