

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5670877号
(P5670877)

(45) 発行日 平成27年2月18日 (2015. 2. 18)

(24) 登録日 平成26年12月26日 (2014. 12. 26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 207/337 (2006. 01)

C O 7 D 207/337 C S P

C O 7 D 209/08 (2006. 01)

C O 7 D 209/08

C O 7 D 235/06 (2006. 01)

C O 7 D 235/06

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12

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

C O 7 D 401/06

請求項の数 9 (全 161 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-505181 (P2011-505181)
 (86) (22) 出願日 平成21年4月15日 (2009. 4. 15)
 (65) 公表番号 特表2011-518173 (P2011-518173A)
 (43) 公表日 平成23年6月23日 (2011. 6. 23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/040709
 (87) 国際公開番号 W02009/129335
 (87) 国際公開日 平成21年10月22日 (2009. 10. 22)
 審査請求日 平成24年4月16日 (2012. 4. 16)
 (31) 優先権主張番号 61/045, 198
 (32) 優先日 平成20年4月15日 (2008. 4. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 509181220
 ファーマサイクリックス, インク.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
 085, サニーベイル, イースト アーク
 エス アベニュー 995
 (74) 代理人 100082072
 弁理士 清原 義博
 (72) 発明者 バーナー エリック
 アメリカ合衆国 94002 カリフォル
 ニア州 ベルモント ノートル・ダム・ア
 ベニュー 1521
 (72) 発明者 バラサブラマニアン スリラム
 アメリカ合衆国 94070 カリフォル
 ニア州 サン・カルロス ハワード・アベ
 ニュー 1623

最終頁に続く

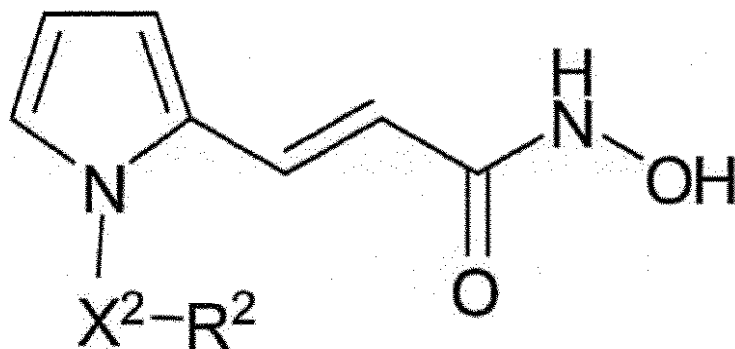
(54) 【発明の名称】 ヒストン脱アセチル化酵素の選択的インヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I I b の化合物もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩又は薬学的に許容可能な N
 - オキシドであって、

【化 1】



式III b

式中、

$X^2 - R^2$ は $-C_1 - C_6$ アルキレン $-R^2$ 、又は $-C_1 - C_6$ アルキレン $-O - R^2$
 であり、

R^2 は置換フェニル又は非置換フェニルであり、もし R^2 が置換フェニルである場合、その時フェニルは、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキルで置換され、

ここで、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキル基は、 $C_1 - C_2$ アルキルが $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキルで置換され、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキルはシクロアルキル基であり、少なくとも1つの骨格環原子が、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であることを特徴とする化合物。

【請求項2】

$X^2 - R^2$ は $-C_1 - C_4$ アルキレン - R^2 又は $-C_1 - C_4$ アルキレン - O - R^2 であることを特徴とする請求項1記載の化合物。

10

【請求項3】

R^2 は、非置換フェニルであることを特徴とする請求項2記載の化合物。

【請求項4】

R^2 はハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルコキシ及び $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキルから選択された1つの基で置換されたフェニルであることを特徴とする請求項2記載の化合物。

【請求項5】

$X^2 - R^2$ は $-C_1 - C_4$ アルキレン - R^2 であることを特徴とする請求項3又は4記載の化合物。

【請求項6】

$X^2 - R^2$ は $C_1 - C_4$ アルキレン - O - R^2 であることを特徴とする請求項3又は4記載の化合物。

20

【請求項7】

請求項1に記載の化合物、もしくは薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、又は薬学的に許容可能なN-オキッド並びに薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤又は担体を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項8】

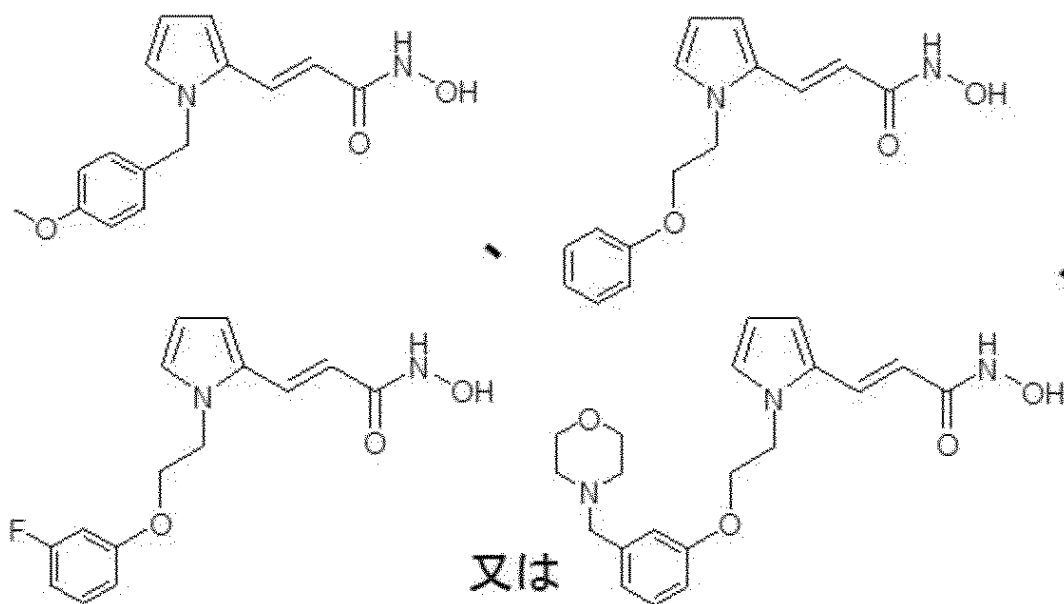
T細胞リンパ腫又は白血病を処置することが必要な哺乳動物中のT細胞リンパ腫又は白血病を処置するための薬物の製造における請求項1に記載の化合物の使用。

【請求項9】

以下の構造を有することを特徴とする、請求項1記載の化合物。

30

【化2】



40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2008年4月15日出願の米国仮特許出願第61/045,198号「ヒストン脱アセチル化酵素の選択的インヒビター」の優先権を主張する出願であり、前記米国仮特許出願は本出願に参照として組み込まれている。

【0002】

本明細書中に記載されるのは化合物、該化合物を含むこのような化合物、医薬組成物、及び薬剤を製造する方法、ヒストン脱アセチル化酵素8の活性を阻害する該化合物の使用方法である。

10

【背景技術】

【0003】

ヒストン脱アセチル化酵素(HDACs)は、ヒストンからアセチル基の除去を触媒し、ヌクレオソームにおけるクロマチンの構造を編成し、調節するタンパク質である。クロマチン結合ヒストンのHDAC媒介脱アセチル化は、ゲノムの至る所の様々な遺伝子の発現を制御する。重要なことは、HDACsが、癌にも、他の健康状態にも関連していることである。今日までに、11の主要なHDACアイソフォームが示されている(HDACs 1-11)。HDACsは、2つのクラスに分類される。クラスIのHDACsは、HDAC 1、HDAC 2、HDAC 3、HDAC 8及びHDAC 11を含んでいる。クラスIIのHDACsは、HDAC 4、HDAC 5、HDAC 6、HDAC 7、HDAC 9及びHDAC 10を含んでいる。アイソフォーム選択的な低分子HDACインヒビターは、減少された毒性の治療剤として有益であると共に、HDACアイソフォームの生物学を調べるためのツールとして有益である。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

一つの態様において、1,2-二置換-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸 ヒドロキシアミド化合物、1,3-二置換-インドール-6-カルボン酸ヒドロキシアミド化合物、1,3-二置換-アザインドール-6-カルボン酸 ヒドロキシアミド化合物、置換-1H-ピロール-2-イル-N-ヒドロキシアクリルアミド化合物、及び他の選択的HDAC 8インヒビター、それらの薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容可能なプロドラッグ及び薬学的に許容可能な溶媒和物が本明細書中で提供され、これらは、選択的にHDAC 8活性を阻害し、HDAC 8活性の阻害が有効性をもたらす哺乳動物を処置するのに使用される。本明細書中に記載される化合物は、選択的HDAC 8インヒビターである。

30

【課題を解決するための手段】

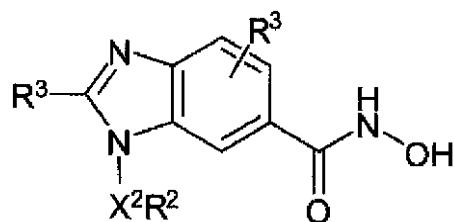
【0005】

一つの態様において、式Iの構造を有する化合物、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグが本明細書中に記載され、

40

【0006】

【化1】



式I

【0007】

50

式中、

X^2 は、単結合、 $-C_1-C_6$ アルキレン-、 $-C_2-C_6$ アルケニレン-、 $-C_2-C_6$ アルキニレン-、 $-C_1-C_6$ ヘテロアルキレン-、 C_1-C_6 フルオロアルキレン、 C_2-C_6 フルオロアルケニレン、 C_1-C_6 ハロアルキレン、 C_2-C_6 ハロアルケニレン、 $-C_1-C_6$ アルキレン-O-、 $-C_1-C_3$ アルキレン-O- C_1-C_3 アルキレン-、 $-C_1-C_6$ アルキレン-NH-、 $-C_1-C_3$ アルキレン-NH- C_1-C_3 アルキレン-、 $-C_1-C_6$ アルキレン-C(=O)NH-、 $-C_1-C_3$ アルキレン-C(=O)NH- C_1-C_3 アルキレン-、 $-C_1-C_6$ アルキレン-NHC(=O)-、 $-C_1-C_3$ アルキレン-NHC(=O)- C_1-C_3 アルキレン-、 $-C_1-C_6$ アルキレン-S-、 $-C_1-C_3$ アルキレン-S- C_1-C_3 アルキレン-、 $-C_1-C_6$ アルキレン-S(=O)-、 $-C_1-C_3$ アルキレン-S(=O)- C_1-C_3 アルキレン、 $-C_1-C_6$ アルキレン-S(=O)₂-、 $-C_1-C_3$ アルキレン-S(=O)₂- C_1-C_3 アルキレン、 $-C(=O)-$ 、又は $-C(=O)-C_1-C_6$ アルキレンであり、

10

R^2 は、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_{10} シクロアルキル、及び C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換又は非置換基であり、もし R^2 が、置換される場合、その時 R^2 は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 フルオロアルコキシ、アミノ C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_3 アルキルアミノ C_1-C_3 アルコキシ、ヒドロキシ C_1-C_3 アルキルアミノ C_1-C_3 アルコキシ、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル C_1-C_3 アルコキシ、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル C_1-C_2 アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1-C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、置換又は非置換 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換アリール、及び置換又は非置換ヘテロアリールの中から選択される1、2、又は3つの基で置換され、

20

R^{10} は、水素、もしくは C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、

R^{11} は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、

夫々の R^3 は、独立して水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 フルオロアルコキシ、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換フェニル、又は C_1-C_6 アミノアルキルである。

30

【0008】

任意の及び全ての実施形態に関して、置換基は、列挙される代替物のサブセットの中から選択される。例えば、いくつかの実施形態において、夫々の R^3 は、水素又は C_1-C_4 アルキルである。いくつかの他の実施形態において、夫々の R^3 は、水素である。

【0009】

いくつかの実施形態において、 X^2 は、 $-C_1-C_4$ アルキレン-、 $-C_1-C_4$ アルキレン-O-、 $-C_1-C_4$ アルキレン-NH-、 $-C_1-C_4$ アルキレン-C(=O)NH-、 $-C_1-C_4$ アルキレン-NHC(=O)-、 $-C_1-C_4$ アルキレン-S-、 $-C_1-C_4$ アルキレン-S(=O)-、 $-C_1-C_4$ アルキレン-S(=O)₂-、 $-C(=O)-$ 、又は $-C(=O)-C_1-C_4$ アルキレンである。

40

【0010】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、フェニル、単環式ヘテロアリール、 C_3-C_6 シクロアルキル、及び C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換又は非置換基である。

【0011】

いくつかの実施形態において、夫々の R^3 は水素であり、 X^2 は $-C_1-C_4$ アルキレン-、 $-C_1-C_4$ アルキレン-O-、 $-C_1-C_4$ アルキレン-NH-、又は $-C_1-C_4$ アルキレン-C(=O)NH-であり、 R^2 は置換又は非置換フェニル又は置換又は非置換単環式ヘテロアリールであり、もし R^2 が置換される場合、その時 R^2 は、ハロゲン、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、(C_3-C_6 ヘテロシクロアルキル) C_1-C_2 アルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-NHC(=O)-R^{11}$ 、 $-C($

50

$=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NHS(=O)_2-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1-C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、及び C_1-C_4 ヘテロアルキルの中から選択される1、又は2つの基で置換される。

【0012】

いくつかの実施形態において、 X^2 は、 $-C_1-C_4$ アルキレン-又は $-C_1-C_4$ アルキレン-O-である。

【0013】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、置換又は非置換フェニル、置換又は非置換ピリジニル、置換又は非置換ピリミジニル、置換又は非置換トリアジニル、置換又は非置換ピロリル、置換又は非置換チオフェニル、又は置換又は非置換フラニルである。

10

【0014】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、置換又は非置換フェニルである。

【0015】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、置換又は非置換フェニルであり、もし R^2 が置換される場合、その時 R^2 は、ハロゲン、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、 $(C_3-C_5$ ヘテロシクロアルキル) C_1-C_2 アルキル、 $-NHC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NHS(=O)_2-R^{11}$ 、 $-C_1-C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、及び C_1-C_4 ヘテロアルキルの中から選択される1、又は2つの基で置換される。

【0016】

いくつかの実施形態において、 X^2 は、 $-C_1-C_3$ アルキレンである。

20

【0017】

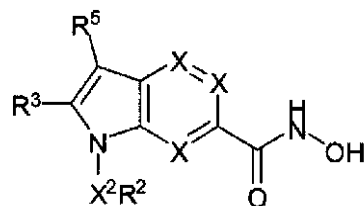
いくつかの実施形態において、 X^2 は、 $-C_1-C_3$ アルキレン-O-である。

【0018】

一つの態様において、式IIの構造を有する化合物、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグは、

【0019】

【化2】



式II

30

【0020】

式中、

夫々のXはCR³又はNであり、この場合、1つのXは、Nであり、

X^2 は、単結合、 $-C_1-C_6$ アルキレン-、 $-C_2-C_6$ アルケニレン-、 $-C_2-C_6$ アルキニレン-、 $-C_1-C_6$ ヘテロアルキレン-、 C_1-C_6 フルオロアルキレン、 C_2-C_6 フルオロアルケニレン、 C_1-C_6 ハロアルキレン、 C_2-C_6 ハロアルケニレン、 $-C_1-C_6$ アルキレン-O-、 $-C_1-C_3$ アルキレン-O-C₁-C₃アルキレン-、 $-C_1-C_6$ アルキレン-NH-、 $-C_1-C_3$ アルキレン-NH-C₁-C₃アルキレン-、 $-C_1-C_6$ アルキレン-C(=O)NH-、 $-C_1-C_3$ アルキレン-C(=O)NH-C₁-C₃アルキレン-、 $-C_1-C_6$ アルキレン-NHC(=O)-、 $-C_1-C_3$ アルキレン-NHC(=O)-C₁-C₃アルキレン-、 $-C_1-C_6$ アルキレン-S-、 $-C_1-C_3$ アルキレン-S-C₁-C₃アルキレン-、 $-C_1-C_6$ アルキレン-S(=O)-、 $-C_1-C_3$ アルキレン-S(=O)-C₁-C₃アルキレン-、 $-C_1-C_6$ アルキレン-S(=O)₂-、 $-C_1-C_3$ アルキレン-S(=O)₂-C₁-C₃アルキレン-、 $-C(=O)-$ 、又は $-C(=O)-C_1-C_6$ アルキレンであり、

40

R^2 は、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_{10} シクロアルキル、及び C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換又は非置換基であり、もし R^2 が置換される場合、その時 R^2 は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 フルオロアルコキシ、アミノ C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_3 アルキルアミノ C_1-C_3 アルコキシ、ヒドロキシ C_1-C_3 アルキルアミノ C_1-C_3 アルコキシ

50

、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル C_1-C_3 アルコキシ、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル C_1-C_2 アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1-C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、置換又は非置換 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリールの中から選択される1、2、又は3つの基で置換され、

R^{10} は、水素、もしくは C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの 10
中から選択される置換又は非置換基であり、

R^{11} は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、

夫々の R^3 は、独立して水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、又は C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^5 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 フルオロアルコキシ、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換フェニル、 C_1-C_6 アミノアルキル、又は $-X^6-R^6$ であり、

X^6 は、 C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 フルオロアルキレン、 C_2-C_6 アルケニレン、又は C_2-C_6 ヘテロアルキレンであり、 20

R^6 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、アミノ、 C_1-C_6 アルキルアミノ、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、置換又は非置換 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換フェニル、置換又は非置換ヘテロアリール、又は $-X^7-R^7$ であり、

X^7 は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^a-$ 、 $-S(=O)_2NR^a-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(=O)NR^a-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NHC(=O)NR^a-$ であり、この場合、 R^a は水素及び C_1-C_4 アルキルの中から選択され、

R^7 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、(C_3-C_8 シクロアルキル) C_1-C_2 アルキレン、置換又は非置換 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、(置換又は非置換 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル) C_1-C_2 アルキレン、置換又は非置換フェニル、(置換又は非置換フェニル) C_1-C_2 アルキレン、置換又は非置換ヘテロアリール、(置換又は非置換ヘテロアリール) C_1-C_2 アルキレンである。 30

【0021】

いくつかの実施形態において、夫々の R^3 は、独立して水素又は C_1-C_4 アルキルである。

【0022】

いくつかの実施形態において、 X^2 は、 $-C_1-C_4$ アルキレン-、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $O-$ 、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $NH-$ 、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $C(=O)NH-$ 、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $NHC(=O)-$ 、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $S-$ 、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $S(=O)-$ 、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、又は $-C(=O)-C_1-C_4$ アルキレンである。 40

【0023】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、フェニル、単環式ヘテロアリール、 C_3-C_6 シクロアルキル、及び C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換又は非置換基であり、もし R^2 が置換される場合、その時 R^2 は、ハロゲン、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル C_1-C_3 アルコキシ、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル C_1-C_2 アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1-C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル 50

、及びC₁-C₄ヘテロアルキルの中から選択される1、又は2つの基で置換される。

【0024】

いくつかの実施形態において、夫々のR³は水素である。

【0025】

いくつかの実施形態において、R⁵は、水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₁-C₆アミノアルキル、又は-X⁶-R⁶であり、X⁶はC₁-C₄アルキレンであり、R⁶はアミノ、C₁-C₄アルキルアミノ、ジ(C₁-C₄アルキル)アミノ、C₁-C₄アルコキシ、C₃-C₆シクロアルキル、C₂-C₆ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換フェニル、置換又は非置換単環式ヘテロアリール、又は-X⁷-R⁷であり、X⁷は、単結合、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-NHC(=O)-、-C(=O)NH-、-S(=O)₂NH-、-NHS(=O)₂-、-OC(=O)NH-、-NHC(=O)O-、-OC(=O)O-、又は-NHC(=O)NH-であり、R⁷は水素、C₁-C₆アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、(C₃-C₈シクロアルキル)C₁-C₂アルキレン、置換又は非置換C₂-C₈ヘテロシクロアルキル、(置換又は非置換C₂-C₈ヘテロシクロアルキル)C₁-C₂アルキレン、置換又は非置換フェニル、(置換又は非置換フェニル)C₁-C₂アルキレン、置換又は非置換単環式ヘテロアリール、又は(置換又は非置換単環式ヘテロアリール)C₁-C₂アルキレンである。

10

【0026】

いくつかの実施形態において、X²は-C₁-C₄アルキレン-、-C₁-C₄アルキレン-O-、-C₁-C₄アルキレン-NH-、又は-C₁-C₄アルキレン-C(=O)NH-である。

【0027】

いくつかの実施形態において、R²は、置換又は非置換フェニルもしくは置換又は非置換単環式ヘテロアリールであり、もしR²が置換される場合、その時R²は、水素、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄フルオロアルコキシ、C₃-C₆ヘテロシクロアルキルC₁-C₂アルキル、-NHC(=O)-R¹¹、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NHS(=O)₂-R¹¹、-N(R¹⁰)₂、-C₁-C₂アルキルN(R¹⁰)₂、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄フルオロアルキル、及びC₁-C₄ヘテロアルキルの中から選択される1、又は2つの基で置換される。

20

【0028】

いくつかの実施形態において、R⁵は、水素、C₁-C₄アルキル、又はC₁-C₄ヘテロアルキルである。

【0029】

いくつかの実施形態において、X²は、-C₁-C₄アルキレン-又は-C₁-C₄アルキレン-O-である。

30

【0030】

いくつかの実施形態において、R²は、置換又は非置換フェニル、置換又は非置換ピリジニル、置換又は非置換ピリミジニル、置換又は非置換トリアジニル、置換又は非置換ピロリル、置換又は非置換チオフェニル、又は置換又は非置換フラニルである。

【0031】

いくつかの実施形態において、R²は、置換又は非置換フェニルである。

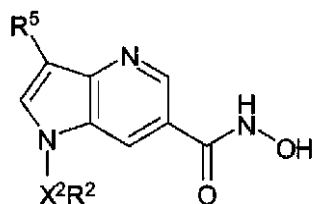
【0032】

いくつかの実施形態において、式IIの化合物は、式IIIdの構造もしくはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグを備える。

40

【0033】

【化3】



式IIId

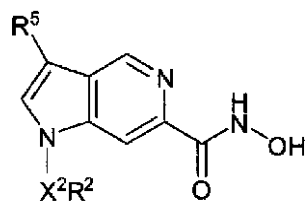
50

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態において、式IIの化合物は、式IIeの構造もしくはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグを備える。

【 0 0 3 5 】

【化4】



式IIe

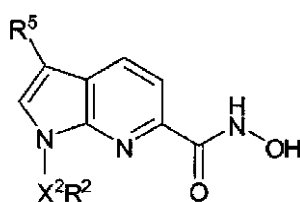
10

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態において、式IIの化合物は、式IIfの構造もしくはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグを備える。

【 0 0 3 7 】

【化5】



式II f

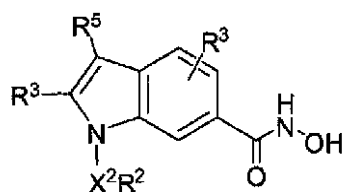
20

【 0 0 3 8 】

一つの態様において、式Vの構造を有する化合物、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグは、

【 0 0 3 9 】

【化6】



式V

30

【 0 0 4 0 】

式中、

X²は、-C₁-C₆アルキレン-O-、-C₁-C₃アルキレン-O-C₁-C₃アルキレン-、-C₁-C₆アルキレン-NH-、-C₁-C₃アルキレン-NH-C₁-C₃アルキレン-、-C₁-C₆アルキレン-C(=O)NH-、-C₁-C₃アルキレン-C(=O)NH-C₁-C₃アルキレン-、-C₁-C₆アルキレン-NHC(=O)-、-C₁-C₃アルキレン-NHC(=O)-C₁-C₃アルキレン-、-C₁-C₆アルキレン-S-、-C₁-C₃アルキレン-S-C₁-C₃アルキレン-、-C₁-C₆アルキレン-S(=O)-、-C₁-C₃アルキレン-S(=O)-C₁-C₃アルキレン、-C₁-C₆アルキレン-S(=O)₂-、又は-C₁-C₃アルキレン-S(=O)₂-C₁-C₃アルキレンであり、

R²は、アリール、ヘテロアリール、C₃-C₁₀シクロアルキル、及びC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換又は非置換基であり、もしR²が置換される場合、その時R²は、ハロゲン、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆フルオロアルコキシ、アミノC₁-C₆アルコキシ、C₁-C₃アルキルアミノC₁-C₃アルコキシ、ヒドロキシC₁-C₃アルキルアミノC₁-C₃アルコキシ

40

50

、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル C_1-C_3 アルコキシ、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル C_1-C_2 アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1-C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、置換又は非置換 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリールの中から選択される1、2、又は3つの基で置換され、

R^{10} は水素、もしくは C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、

10

R^{11} は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、

夫々の R^3 は、独立して水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、又は C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^5 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 フルオロアルコキシ、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換フェニル、 C_1-C_6 アミノアルキル、又は $-X^6-R^6$ であり、

X^6 は、 C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 フルオロアルキレン、 C_2-C_6 アルケニレン、又は C_2-C_6 ヘテロアルキレンであり、

20

R^6 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、アミノ、 C_1-C_6 アルキルアミノ、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、置換又は非置換 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換フェニル、置換又は非置換ヘテロアリール、又は $-X^7-R^7$ であり、

X^7 は、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^a-$ 、 $-S(=O)_2NR^a-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(=O)NR^a-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NHC(=O)NR^a-$ であり、この場合 R^a は、水素及び C_1-C_4 アルキルの中から選択され、

R^7 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、(C_3-C_8 シクロアルキル) C_1-C_2 アルキレン、置換又は非置換 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、(置換又は非置換 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル) C_1-C_2 アルキレン、置換又は非置換フェニル、(置換又は非置換フェニル) C_1-C_2 アルキレン、置換又は非置換ヘテロアリール、(置換又は非置換ヘテロアリール) C_1-C_2 アルキレンである。

30

【0041】

いくつかの実施形態において、 X^2 は、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $O-$ 、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $NH-$ 、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $C(=O)NH-$ 、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $NHC(=O)-$ 、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $S-$ 、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $S(=O)-$ 、又は $-C_1-C_4$ アルキレン- $S(=O)_2-$ である。

【0042】

いくつかの実施形態において、夫々の R^3 は独立して水素又は C_1-C_4 アルキルである。

40

【0043】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、フェニル及び単環式ヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、もし R^2 が置換される場合、その時 R^2 は、ハロゲン、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル C_1-C_3 アルコキシ、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル C_1-C_2 アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1-C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_1-C_4 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、置換又は非置換 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換フェニル、置換又は非置換単環式ヘ

50

テロアリールの中から選択される 1、又は 2 つの基で置換される。

【 0 0 4 4 】

いくつかの実施形態において、 R^5 は水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_1 - C_6 アミノアルキル、又は $-X^6-R^6$ であり、 X^6 は C_1 - C_4 アルキレンであり、 R^6 は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、アミノ、 C_1 - C_4 アルキルアミノ、ジ(C_1 - C_4 アルキル)アミノ、 C_1 - C_4 アルコキシ、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 C_2 - C_6 ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換フェニル、置換又は非置換ヘテロアリール、又は $-X^7-R^7$ であり、 X^7 は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ であり、 R^7 は水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_2 アルキレン、置換又は非置換 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、(置換又は非置換 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル) C_1 - C_2 アルキレン、置換又は非置換フェニル、(置換又は非置換フェニル) C_1 - C_2 アルキレン、置換又は非置換単環式ヘテロアリール、(置換又は非置換単環式ヘテロアリール) C_1 - C_2 アルキレンである。

10

【 0 0 4 5 】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、フェニル及び単環式ヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、もし R^2 が置換される場合、その時 R^2 は、ハロゲン、 C_1 - C_4 アルコキシ、 C_1 - C_4 フルオロアルコキシ、 C_2 - C_6 ヘテロシクロアルキル C_1 - C_3 アルコキシ、 C_2 - C_6 ヘテロシクロアルキル C_1 - C_2 アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-NHC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NHS(=O)_2-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1$ - C_2 アルキル $N(R^{10})_2$ 、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 フルオロアルキル、 C_1 - C_4 ヘテロアルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、置換又は非置換 C_2 - C_6 ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換フェニル、置換又は非置換単環式ヘテロアリールの中から選択される 1、又は 2 つの基で置換される。

20

【 0 0 4 6 】

いくつかの実施形態において、夫々の R^3 は水素である。

【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態において、 R^5 は水素、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 ヘテロアルキル、 C_1 - C_4 アミノアルキル、又は $-X^6-R^6$ である。

【 0 0 4 8 】

X^6 は、 C_1 - C_4 アルキレンであり、 R^6 はヒドロキシ、アミノ、 C_1 - C_4 アルキルアミノ、ジ(C_1 - C_4 アルキル)アミノ、 C_1 - C_4 アルコキシ、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 C_2 - C_6 ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換フェニル、置換又は非置換単環式ヘテロアリール、又は $-X^7-R^7$ であり、 X^7 は単結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ であり、 R^7 は C_1 - C_4 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、(C_3 - C_6 シクロアルキル) C_1 - C_2 アルキレン、置換又は非置換 C_2 - C_6 ヘテロシクロアルキル、(置換又は非置換 C_2 - C_6 ヘテロシクロアルキル) C_1 - C_2 アルキレン、置換又は非置換フェニル、(置換又は非置換フェニル) C_1 - C_2 アルキレン、置換又は非置換単環式ヘテロアリール、(置換又は非置換単環式ヘテロアリール) C_1 - C_2 アルキレンである。

30

【 0 0 4 9 】

いくつかの実施形態において、 X^2 は、 $-C_1$ - C_2 アルキレン- $O-$ 、 $-C_1$ - C_2 アルキレン- $NH-$ 、又は $-C_1$ - C_2 アルキレン- $C(=O)NH-$ である。

40

【 0 0 5 0 】

いくつかの実施形態において、 R^2 はフェニル及び単環式ヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換であり、もし R^2 が置換される場合、その時 R^2 は、ハロゲン、 C_1 - C_4 アルコキシ、 C_1 - C_4 フルオロアルコキシ、 C_2 - C_6 ヘテロシクロアルキル C_1 - C_2 アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-NHC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NHS(=O)_2-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1$ - C_2 アルキル $N(R^{10})_2$ 、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 フルオロアルキル、 C_1 - C_4 ヘテロアルキルの中から選択される 1、又は 2 つの基で置換される。

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態において、 R^2 はフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、トリアジニ

50

ル、ピロリル、チオフェニル、及びフラニルから選択される置換又は非置換基である。

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態において、 R^2 は置換又は非置換フェニルである。

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態において、 R^5 水素又は C_1 - C_4 アルキルである。

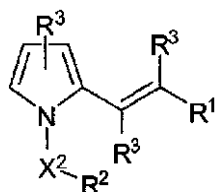
【 0 0 5 4 】

一つの態様において、式Bの化合物もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキッド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグは、

【 0 0 5 5 】

【化 7 】

10



式B

【 0 0 5 6 】

式中、

R^1 は、 $-C(=O)NHOH$ であり、

20

X^2 は単結合、 $-C_1$ - C_6 アルキレン-、 $-C_2$ - C_6 アルケニレン-、 $-C_2$ - C_6 アルキニレン-、 $-C_1$ - C_6 ヘテロアルキレン-、 C_1 - C_6 フルオロアルキレン、 C_2 - C_6 フルオロアルケニレン、 C_1 - C_6 ハロアルキレン、 C_2 - C_6 ハロアルケニレン、 $-C_1$ - C_6 アルキレン-O-、 $-C_1$ - C_3 アルキレン-O- C_1 - C_3 アルキレン-、 $-C_1$ - C_6 アルキレン-NH-、 $-C_1$ - C_3 アルキレン-NH- C_1 - C_3 アルキレン-、 $-C_1$ - C_6 アルキレン- $C(=O)NH$ -、 $-C_1$ - C_3 アルキレン- $C(=O)NH$ - C_1 - C_3 アルキレン-、 $-C_1$ - C_6 アルキレン-NHC(=O)-、 $-C_1$ - C_3 アルキレン-NHC(=O)- C_1 - C_3 アルキレン-、 $-C_1$ - C_6 アルキレン-S-、 $-C_1$ - C_3 アルキレン-S- C_1 - C_3 アルキレン-、 $-C_1$ - C_6 アルキレン-S(=O)-、 $-C_1$ - C_3 アルキレン-S(=O)- C_1 - C_3 アルキレン-、 $-C_1$ - C_6 アルキレン-S(=O) $_2$ -、 $-C_1$ - C_3 アルキレン-S(=O) $_2$ - C_1 - C_3 アルキレン-、 $-C(=O)-$ 、又は $-C(=O)-C_1$ - C_6 アルキレンであり、

R^2 は、アリール、ヘテロアリール、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、及び C_2 - C_{10} ヘテロシクロアルキルから選択される置換又は非置換基であり、もし R^2 が置換される場合、その時 R^2 は、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、アミノ C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_3 アルキルアミノ C_1 - C_3 アルコキシ、ヒドロキシ C_1 - C_3 アルキルアミノ C_1 - C_3 アルコキシ、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル C_1 - C_3 アルコキシ、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル C_1 - C_2 アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1$ - C_2 アルキル $N(R^{10})_2$ 、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、置換又は非置換 C_2 - C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリールの中から選択される1、2、又は3

30

40

つの基で置換され、
 R^{10} は、水素、又は C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、

R^{11} は、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、

夫々の R^3 は独立していて、水素、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルキル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルケニル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルキニル、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルコキシ、置換又は非置換 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、置換又は非置換 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、置換又

50

は非置換フェニル、又は C_1 - C_6 アミノアルキルである。

【0057】

いくつかの実施形態において、夫々の R^3 は独立していて水素又は C_1 - C_4 アルキルである。

【0058】

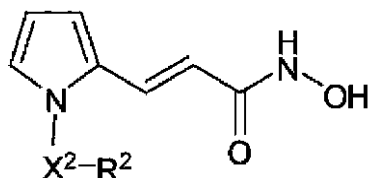
いくつかの実施形態において、夫々の R^3 は水素である。

【0059】

いくつかの実施形態において、式Bの化合物は、式IIIbの構造を有する。

【0060】

【化8】



式IIIb

【0061】

いくつかの実施形態において、 X^2 は単結合、 $-C_1$ - C_6 アルキレン-、 $-C_1$ - C_6 アルキレン-O-、 $-C_1$ - C_3 アルキレン-O- C_1 - C_3 アルキレン-、 $-C_1$ - C_6 アルキレン-NH-、 $-C_1$ - C_3 アルキレン-NH- C_1 - C_3 アルキレン-、 $-C_1$ - C_6 アルキレン-C(=O)NH-、 $-C_1$ - C_3 アルキレン-C(=O)NH- C_1 - C_3 アルキレン-、 $-C_1$ - C_6 アルキレン-NHC(=O)-、 $-C_1$ - C_3 アルキレン-NHC(=O)- C_1 - C_3 アルキレン-、 $-C_1$ - C_6 アルキレン-S-、 $-C_1$ - C_3 アルキレン-S- C_1 - C_3 アルキレン-、 $-C_1$ - C_6 アルキレン-S(=O)-、 $-C_1$ - C_3 アルキレン-S(=O)- C_1 - C_3 アルキレン-、 $-C_1$ - C_6 アルキレン-S(=O)₂-、 $-C_1$ - C_3 アルキレン-S(=O)₂- C_1 - C_3 アルキレン-、 $-C(=O)-$ 、又は $-C(=O)-C_1$ - C_6 アルキレンである。

【0062】

いくつかの実施形態において、 R^2 はフェニル、単環式ヘテロアリール、 C_3 - C_6 シクロアルキル、及び単環式 C_2 - C_6 ヘテロシクロアルキルから選択される置換又は非置換基であり、もし R^2 が置換される場合、その時 R^2 は、ハロゲン、 C_1 - C_4 アルコキシ、 C_1 - C_4 フルオロアルコキシ、 C_3 - C_6 ヘテロシクロアルキル C_1 - C_2 アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NHS(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1$ - C_2 アルキル $N(R^{10})_2$ 、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 フルオロアルキル、 C_1 - C_4 ヘテロアルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、置換又は非置換 C_2 - C_6 ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換フェニル、置換又は非置換単環式ヘテロアリールの中から選択される1、又は2つの基で置換される。

【0063】

いくつかの実施形態において、 X^2 は単結合、 $-C_1$ - C_4 アルキレン-、 $-C_1$ - C_4 アルキレン-O-、 $-C_1$ - C_4 アルキレン-C(=O)NH-、 $-C_1$ - C_4 アルキレン-NHC(=O)-、 $-C_1$ - C_4 アルキレン-S-、 $-C_1$ - C_4 アルキレン-S(=O)-、 $-C_1$ - C_4 アルキレン-S(=O)₂-、 $-C(=O)-$ 、又は $-C(=O)-C_1$ - C_4 アルキレンである。

【0064】

いくつかの実施形態において、 X^2 は $-C_1$ - C_4 アルキレン-又は $-C_1$ - C_4 アルキレン-O-である。

【0065】

いくつかの実施形態において、 R^2 はフェニル及び単環式ヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換である。

【0066】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、置換又は非置換フェニル、又は置換又は非置換5-又は6-員環の単環式ヘテロアリール基であり、もし R^2 が置換される場合、その時 R^2 は、ハ

10

20

30

40

50

ロゲン、 C_1 - C_4 アルコキシ、 C_1 - C_4 フルオロアルコキシ、 C_3 - C_6 ヘテロシクロアルキル C_1 - C_2 アルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-NHC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NHS(=O)_2-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1$ - C_2 アルキル $N(R^{10})_2$ 、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 フルオロアルキル、及び C_1 - C_4 ヘテロアルキルの中から選択される1、又は2つの基で置換される。

【0067】

いくつかの実施形態において、 R^2 はフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、トリアジニル、ピロリル、チオフェニル、及びフラニルから選択される置換又は非置換基である。

【0068】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、置換又は非置換5-又は6-員環の単環式ヘテロアリール基である。

10

【0069】

いくつかの実施形態において、 R^2 は置換又は非置換フェニルである。

【0070】

いくつかの実施形態において、 X^2 は $-C_1$ - C_4 アルキレン-である。

【0071】

いくつかの実施形態において、 X^2 は C_1 - C_4 アルキレン-0-である。

【0072】

さらなる態様は、本明細書に記載されるHDAC8インヒビター化合物、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグ並びに薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤又は担体を含む医薬組成物である。

20

【0073】

1つの態様において、医薬組成物は、静脈内注射、皮下投与、経口投与、吸入、経鼻投与、局所投与、点眼投与、又は、点耳投与のために処方される。

【0074】

1つの態様において、医薬組成物は、錠剤、丸薬、カプセル、液体、吸入剤、鼻腔用散布液、坐薬、懸濁液、ゲル、コロイド、分散液、懸濁液、溶液、エマルション、軟膏、ローション、点眼薬、又は、点耳薬である。

【0075】

1つの態様において、本明細書中で記載されるHDAC8インヒビター化合物は、哺乳動物中のT細胞リンパ腫又は白血病を処置するためのものである。

30

【0076】

1つの態様は、哺乳動物中のT細胞リンパ腫又は白血病を処置するための薬物の製造における本明細書中で記載されるHDAC8インヒビター化合物の使用である。

【0077】

哺乳動物におけるインターロイキン-1ベータ(IL-1 β)又はIL-18により媒介される疾患又は疾病を処置する方法もまた記載され、該方法は本明細書中に記載されるHDAC8インヒビター化合物、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、薬学的に許容可能な活性代謝物、薬学的に許容可能なプロドラッグ、又は薬学的に許容可能な溶媒和物の治療に有効な量を哺乳動物に投与する工程を含む。1つの態様において、疾患又は疾病は、変形性関節症、関節リウマチ、敗血症性関節炎、痛風、偽痛風、若年性関節炎、スチル病、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、乾癬性関節炎、反応性関節炎、(ライター症候群)、ヘモクロマトーシス、肝炎、ウェグナー肉芽腫症、家族性地中海熱(FMF)、HIDS(高IgD血症及び周期性発熱症候群)、TRAPS(TNF-アルファ受容体関連周期性発熱症候群)、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、回帰熱、貧血症、白血球増加症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、及び筋痛症の中から選択される。

40

【0078】

1つの態様において、方法は、さらに哺乳動物に第2の治療薬剤を投与する工程を含み、第2の治療薬材は、タクロリムス、シクロスポリン、ラパマイシン(Rapamycin)

50

n)、メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、メルカプトプリン、ミコフェノレート、又はFTY720、プレドニゾン、コルチゾン酢酸エステル、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、フルドロコルチゾン酢酸エステル、デオキシコルチコステロン酢酸エステル、アルドステロン、アスピリン、サリチル酸、ゲンチジン酸、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カルプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルルビプロフェン(flurobiprofen)、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン(nabutone)、ケトロラック(ketolorac)、ケトロラクトロメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラック、エンドメタシン、スリンダク、トルメチン、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、CS-502、JTE-522、L-745, 337及びNS398、レフルノミド、金チオグルコース、金チオマレート、アウロフィン、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキニーネ、ミノサイクリン、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、アバタセプト、アナキンラ、インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターロイキン-2、アレルギー性ワクチン、抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエン、ベータ-アゴニスト、テオフィリン、及び抗コリン薬の中から選択される。

10

【0079】

20

1つの態様において、本明細書中で記載されるHDAC8インヒビター化合物は、哺乳動物におけるインターロイキン-1ベータ(IL-1 β)又はIL-18により媒介される疾患又は疾病を処置するためのものである。

【0080】

1つの態様は、哺乳動物中のインターロイキン-1ベータ(IL-1 β)又はIL-18により媒介される疾患又は疾病を処置するための薬物の製造における本明細書中で記載されるHDAC8インヒビター化合物の使用である。

【0081】

1つの態様において、哺乳動物はヒトである。

【0082】

30

HDAC8インヒビター化合物での処置に関する上述の任意の実施形態は、HDAC8インヒビター化合物の投与に加えて少なくとも1つの追加の薬剤を投与する工程を含むさらなる実施形態である。夫々の薬剤は、同時を含む任意の順序で、投与される。

【0083】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、ヒトに投与される。

【0084】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、経口投与される。

【0085】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、HDAC8の活性を阻害するために、又はHDAC8の活性の阻害から利益を得る疾患または疾病の処置のために使用される。

40

【0086】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、HDAC8活性の阻害に対する薬物の処方のために使用される。

【0087】

パッキング材を含む製品、パッキング材中の本明細書中に記載されるHDAC8インヒビター化合物、及びラベルが提供される。このラベルは、化合物又は組成物、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、プロドラッグ又は薬学的に許容可能な溶媒和物がHDAC8の活性を阻害するために使用され又はHDAC8の活性の阻害から利益を得る疾患又は疾病の1以上の兆候の処置、予防又は改善のために使

50

用されることを示す。

【0088】

本明細書中に記載される方法、化合物、及び組成物の他の目的、特徴、及び利点は、次に記載される詳細から明らかとなる。しかしながら、本開示の精神および範囲の中に様々な変更及び改良が、この詳細な説明から明らかであるので、発明の詳細な説明及び特定の実施例は、特定の実施形態を指し示す一方、実例としてあげるのみであることを理解されたい。

【図面の簡単な説明】

【0089】

【図1】図1は、ジャーカット細胞での細胞増殖に関するHDAC8選択的インヒビター化合物の効果を示す散布図の例示のパネルである。アポトーシスは、アネキシンVフローサイトメトリーにより測定された。

10

【図2】図2は、ジャーカット細胞での細胞増殖に関するHDAC8選択的インヒビター化合物の効果を示す散布図の例示のパネルである。アポトーシスは、アネキシンVフローサイトメトリーにより測定された。化合物Oは、3-(ベンジルオキシ)-N-ヒドロキシルベنزアミドである。

【図3】図3は、ジャーカット細胞でのカルシウム流に関するセット3HDAC8選択的インヒビターアナログの効果を示す例示の棒グラフである。カルシウム流応答は、アポトーシスの高い割合と相関する。

【図4】図4(A)は、図7におけるカルシウム流を誘導する同じセット3HDAC8選択的インヒビター化合物がより遅い時点でもアポトーシスを誘導することを例示している(薬物添加後72時間)。アポトーシスは、アネキシンVフローサイトメトリーにより測定された。化合物306*は、ラベルされずに提供され、後に化合物306であると決定された。化合物P*は、蛍光の対照物である。4(B)は、薬物添加後48時間の中間時点でのアポトーシスを確認する例示の棒グラフである。

20

【発明を実施するための形態】

【0090】

本明細書中に記載される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、開示のために引用される項目を参照することにより本明細書中に組み込まれる。

【0091】

30

アセチル化及び脱アセチル化を介するヒストンタンパク質の共有結合的修飾は、クロマチン構造及び遺伝子発現の制御の重要な決定因子である。ヒストンタンパク質のアセチル化はこれらタンパク質のN末端近傍のリジン残基で生じる。ヒストンタンパク質及びDNAの他の修飾と連動して、ヒストンのアセチル化状態は、クロマチンが凝縮された転写的に無反応状態であるか、或いは細胞の転写装置に影響を受け易い状態であるかを決定する。一般的に、ヒストンタンパク質の高アセチル化は、遺伝子の転写活性化と関連する。定常状態のヒストンアセチル化レベルは、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ(HAT)及びヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)の反対作用から生じる。

【0092】

ヒストン脱アセチル化酵素(HDACs)は、ヒストンのN末端近傍のリジンアミノ基からアセチル基の除去を触媒する。この反応は、クロマチンの凝縮を促進し、転写の抑制をもたらす。

40

【0093】

HDACインヒビター(Hjs)は、細胞特異的及び遺伝子特異的方法で遺伝子発現をプラスに又はマイナスに変更する。Hjsは、アセチル化ヒストンの蓄積を増やし、このアセチル化ヒストンは直接的にクロマチン構造に影響を与え、これにより、遺伝子プロモータエレメントに対するヌクレオソームの関係に影響を与える。

【0094】

ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)は、ヒストンタンパク質上のアセチル化リジン残基の脱アセチル化を介して遺伝子発現を調節する。それらは、多タンパク質コリプレッ

50

サー複合体の一部として生体系で機能する。ヒストン脱アセチル化酵素は、3つのクラスに分類される。クラスI及びクラスIIのヒストン脱アセチル化酵素(HDACs)は、亜鉛含有ヒドロラーゼ酵素である。クラスI及びクラスII中のタンパク質の区分は、タンパク質の大きさ、配列の相同性、及び蛋白質ドメインの構成に基づいている。

【0095】

クラスIのメンバーは、酵母RPD3遺伝子産物に関連する。クラスIのHDACsは、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC8、HDAC11を含む。

【0096】

HDAC8は、様々な組織の細胞核と同様にいくつかのヒト腫瘍細胞株に局在化する377残基、42 kDaのタンパク質である。HDAC8の完全長の野生型形態は、GenBank受入番号NP060956に記載されている(Buggy、J.J.等、Biochem. J.、350(Pt 1)、199-205(2000))。HDAC8の構造は、4つの異なるヒドロキサマートインヒビター結合で解かれる(Somozza等、Structure、2004、12、1325)。

10

【0097】

クラスIIは、酵母HDA1タンパク質のホモログであり、HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC9、HDAC10を含む。

【0098】

クラスIIのHDACsは、さらにクラスIIa(HDACs 4、5、7、及び9)及びIIb(HDACs 6及び10)に再分割される。

20

【0099】

脱アセチル化酵素の第3のクラスは、Sir2ファミリーの酵素のメンバーからなる。これらの酵素は、ヒストン脱アセチル化酵素活性を有するが、構造的及び進化的に、クラスI及びクラスIIタンパク質と関係していない。脱アセチル化酵素の第3のクラスは、NAD(ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド)依存であるとともにクラスI HDACs及びクラスII HDACsと異なっており、触媒亜鉛部位を有さない。

【0100】

細胞中で、HDACタンパク質は、多成分リプレッサー複合体の一部として動員される。複合体を含むいくつかのHDACが特徴づけられ、その複合体としてはN-COR/SMRT、Sin3、NuRD、及びCOREST複合体を含む。これらの複合体の中で、HDACs1及び2は、概してmSin3、Mi-2、又はCORESTタンパク質と相互作用する。HDAC3及びクラスIIa HDACsは、SMRT及び関連N-CORタンパク質と相互作用することが示されている。多くの転写因子は、転写を制限する手段としてコリプレッサー複合体の1つと結合することが示されている。DNA結合タンパク質によるHDACsの動員は、標的とする転写抑制を促進するために、ヒストンの脱アセチル化をクロマチンの特異的領域に向けることを可能にする。

30

【0101】

HDACタンパク質は、細胞周期の増殖及び制御に関与する遺伝子を制御する場合、HDACタンパク質の関与の理由から有望な治療上の標的である。HDACsの抑制は、p21WAF/CIP1、p27、p53、及びサイクリンEを含む遺伝子を上方に制御し、例えばサイクリンA及びサイクリンDのような遺伝子を下方に制御することが示されている。ガン細胞のいくつかの株における成長阻害は、HDACインヒビターでの処置で観察され、いくつかのこれらのインヒビターが腫瘍増殖を遅くする場合に有効であることがインビボ研究により示された。HDACアイソザイムの夫々の生物活性は、酵素の固有活性と、反応性及び基質認識に拘束される補助因子の効果の組合せにより決定される(Schultz等、Biochemistry、2004、43、11083-11091)。

40

【0102】

非選択的HDACインヒビターは、すべてではないが、大部分の同等の能力を有するHDACsの脱アセチル化活性を阻害する。SAHA、非選択的HDACインヒビターの抗

50

ガン性の効果の機構は、完全には理解されていないが、遺伝子発現の変化並びに細胞増殖経路及び細胞死経路を制御するタンパク質の機能の変化のいずれにも恐らく起因する。例えばS A H A等の非選択的H D A Cインヒビターは、アセチル化ヒストンタンパク質及び非ヒストンタンパク質の蓄積を誘導する。アセチル化される非ヒストンタンパク質としては、限定されるものではないが、B c l - 6 (癌タンパク質)、L E F / T C F (リンパ球エンハンサー因子)、P 5 3 (腫瘍抑制因子)、K u 7 0 (DNA修復を含む多重機能を備える自己抗原)、H 1 F - 1 (血管新生)、G A T A - 1 (転写因子)、W R N (ウェルナーヘリカーゼ)、E 2 F - 1 (転写因子)、S m a d 7 (転写因子)、R b (腫瘍抑制因子)、T F I I F (転写装置)、c - J u n (転写因子)、 α -T u b u l i n (構造タンパク質)、H M G I (Y) (クロマチン構造)、A C T R (核内レセプター転写共役因子)、アンドロゲン受容体 (シグナル伝達)、E K L F (赤血球クルッセル様因子)、Y Y - 1 (転写因子)、N F - κ B (R e l A) (転写因子)、M y o D (転写因子)、I m p o r t i n α 7 (核膜孔タンパク質)、H s p 9 0 (シャペロンタンパク質)、T F I I E (転写装置)、b-カテニン (シグナル伝達)、T F J B (転写因子) が挙げられる。

【0103】

転写がヒストン脱アセチル化酵素により変えられる遺伝子としては、以下の1) 及び2) が挙げられる。

【0104】

1) H D A Cインヒビターにより誘導される遺伝子としての細胞周期 (p 1 及びサイクリンE)、アポトーシス促進性の (B a k、B A X、C D 9 5、及びそのリガンドゲルゾリン、G A D D 4 5 ベータ、p 5 3、A p a f - 1 D F F 4 5 a、B i m、B A D、T R A I L、D R 5、F a s 及びそのリガンド、及びカスパーゼ9、8 及び 3)、R e d o x化合物 (チオレドキシン 結合タンパク質 1、チオレドキシン、グルタレドキシン及びメタロチオネイン1 L)、クロマチン構造 (ヒストンH 2 B)、レチノイン酸経路 (R A R) である。

【0105】

2) H D A Cインヒビターにより抑制される遺伝子としての細胞周期 (サイクリンD 1 及びA、及びチミジル酸合成酵素)、抗アポトーシス性の (B c l - 2、B c l - X L、c - F L I P、サバイビン、X I A P)、血管新生因子 (血管内皮増殖因子及びH I F - 1 α)、リポポリサッカライド 誘導炎症性サイトカイン (T N F - α 、I F N - γ 及びI L - 1 β 及び 6)、シグナル伝達性転写因子及び転写 5' 制御遺伝子 (S T A T 5) の活性化因子である。

【0106】

H D A C酵素又はアイソフォームは、多くの異なるタイプの癌に関与するようである。H D A Cインヒビターを用いたH D A C sの抑制は、多数の及び所望の抗がん効果をもたらし、その抗がん効果としては、例えば、限定するものではないが、(i) ガン細胞増殖の抑制、(i i) ガン細胞のアポトーシス (細胞死) の誘導、(i i i) 細胞周期の制御、(i v) 腫瘍抑制遺伝子の誘導、及び(v) 腫瘍の血管新生 (新しい腫瘍血管の成長) のブロッキングが挙げられる。H D A Cインヒビターにより提供されるこれらの多数の効果は、癌を処置する方法を提供する。

【0107】

医薬開発の標的としてのヒストン脱アセチル化酵素 (H D A C s) における関心は、細胞周期の進行並びに癌の発生及び進行と関連する遺伝子を制御する場合に、H D A C sの役割に重点が置かれることである (K r a m e r 等 T r e n d s E n d o c r i n o l . M e t a b. 1 2, 2 9 4 - 3 0 0, (2001))。いくつかの研究では、H D A Cインヒビターを用いた様々な細胞株の処置により、ヒストンタンパク質の高アセチル化がもたらすとともに、細胞周期のG 1期の終わり又はG 2 / M変遷における停止をもたらすことを示している。H D A Cインヒビターにより上方制御されることが示されている細胞周期に関連する遺伝子としては、p 2 1、p 2 7、p 5 3 及びサイクリンEが挙げられる

10

20

30

40

50

。サイクリンA及びサイクリンDは、HDACインヒビターにより下方制御されることが報告されている。腫瘍細胞株において、いくつかの研究は、HDACインヒビターを用いた処置により、成長抑制、成長停止、最終分化及び/又はアポトーシスがもたらされることを示している。インビボ研究は、HDACインヒビターを用いた処置の結果として腫瘍の増殖抑制及び腫瘍転移の減少を証明した。

【0108】

異常なHDAC活性と癌の間の最も明らかな関係は、急性前骨髄球性白血病で起こる。この疾病において、染色体転座が、前骨髄球性白血病(PML)又は前骨髄球性白血病亜鉛フィンガー(PLZF)タンパク質とレチノイン酸受容体RARの融合をもたらす。PML-RAR及びPLZF-RARのいずれもが、SMRT-mSin3-HDAC複合体の異常な動員を介してレチノイン酸制御遺伝子を抑制することにより白血病の進行を促進する(Lin等Nature 391、811-814(1998))、Grignani等Nature 391、815-818(1998))。PML-RAR型の疾患はレチノイン酸で処置可能であるのに対して、PLZF-RAR型はこの処置に耐性を示す。レチノイン酸耐性型の疾患を有する患者に対して、投与計画へのHDACインヒビター酪酸ナトリウムの添加は、臨床上的緩和及び細胞発生の緩和の達成をもたらす(Warrell等J.Natl.Cancer.Inst.90、1621-1625、(1998)。HDACsは、またハンチントン舞踏病と関連する(Steffan、等、Nature 413:739-744、“Histone deacetylase inhibitors arrest polyglutamine-dependent neurodegeneration in Drosophila”)。

【0109】

一般的に、HDACsを標的とするインヒビターのほとんど全ては、広域スペクトルの化合物であり、同等の能力を有するHDACアイソフォームの全てを抑制する。これらの広域スペクトルHDACインヒビターは、インビトロで多くの腫瘍細胞株において分化、増殖停止及び/又はアポトーシスの誘導を引き起こす。広域スペクトルHDACインヒビター(パンHDACインヒビター)の臨床投与は、多くの容量制限毒性と関係がある。これらは、血小板減少症及び他の血液毒性、QT延長及び他の心毒性、吐き気、発熱、倦怠感、及び食欲不振を含む(例えば、Clinical Cancer Research 2003、9(10)、3578-3588、Clinical Cancer Research 2002、8(7)、2142-2148、及びProceedings of the American Association of Cancer Research 2005、46、Abs 3978を参照)。選択的HDACインヒビターは、パン選択的インヒビターとは対照的にただ一つのHDACアイソフォームを選択的に抑制し、これにより、改善された毒性プロファイルを備える薬物を製造することが期待されている。

【0110】

パンHDACインヒビターを使用するいくつかの臨床試験において、ヒトにおける悪影響が報告されている。腫瘍適用に合わせて最初に設計されたこのような毒性は、それらの治療的効果及び癌の高い死亡率を考慮に入れた場合、それほど重要ではなかった。

【0111】

選択的HDAC8インヒビター化合物が本明細書中に記載される。本明細書中に記載される化合物は、他のHDACアイソフォーム(例えば、HDACs1、2、3、6、10、及び11)を越えてHDAC8を選択的に抑制する。

【0112】

本明細書中に記載されるように、HDAC8は、膵臓のランゲルハンス島のデルタ細胞、小腸上皮細胞、及び神経内分泌細胞で主に発現している。注目すべきは、デルタ細胞は、インスリン及び成長ホルモンの分泌を抑制するペプチドホルモンであるソマトスタチンを発現し分泌していることである。理論に拘束されることなく、HDAC8活性がデルタ細胞中でのソマトスタチンの発現を促進していると考えられる。従って、HDAC8活性を抑制することは、デルタ細胞からのソマトスタチンの発現及び分泌を減少させ、その結果と

して全身のインスリン及び成長ホルモンのレベルを増加させることが期待される。

【 0 1 1 3 】

選択的 H D A C 8 インヒビター化合物を被験体に投与することにより被験体中のソマスタチンの発現を抑制する方法が本明細書中に記載されている。さらに、選択的 H D A C 8 インヒビター化合物を被験体に投与することによりインスリン欠乏又は成長ホルモン欠乏に苦しむ被験体を処置する方法が本明細書中に記載される。

【 0 1 1 4 】

T 細胞リンパ腫又は白血病

H D A C 8 は、例えば、ジャーカット、H u T 7 8、K 5 6 2、P C 3、及び O V C R - 3 等の腫瘍細胞株において異常に高いレベルで発現している。実際、本明細書中に記載されるように、H D A C 8 活性の阻害は、アポトーシスにより T 細胞由来腫瘍細胞（例えば、ジャーカット細胞）の増殖を減少する。その一方、H D A C 8 抑制は、非癌性細胞（例えば、末梢血単核細胞）又は T 細胞由来株以外の腫瘍細胞株のいずれの増殖にも影響を与えない。従って、選択的 H D A C 8 インヒビターは、非癌性細胞に対して減少した毒性又は毒性が無く、T 細胞由来の癌の進行を遅くし、又は停止することに有用である。

【 0 1 1 5 】

本明細書中に記載される選択的 H D A C 8 インヒビター化合物は、インビトロで腫瘍細胞株に対してスクリーニングされ、T 細胞リンパ腫又は白血病由来の細胞株におけるアポトーシスを誘導することが見出された。本明細書中に記載される選択的 H D A C 8 インヒビター化合物は、ジャーカット細胞の成長を抑制し、アポトーシスを誘導する。広域スペクトルインヒビターとは異なり、本明細書中に記載される選択的 H D A C 8 インヒビター化合物は、ヒストン又はチューブリンの検出可能なアセチル化を生じないが、処置細胞内の H D A C 8 タンパク質レベルにおいて投与量に依存した減少をもたらす。本明細書中に記載される選択的 H D A C 8 インヒビター化合物は、カスパーゼ 3、8 及び 9 を活性化し、これにより内因性及び外因性のアポトーシス経路のいずれもが関係することが示された。従って、アポトーシスは、パンカスパーゼインヒビターにより完全に阻止されたが、特異的カスパーゼのインヒビターによっては部分的にのみ阻止された。従って、本明細書中に記載される選択的 H D A C 8 インヒビター化合物は、T 細胞リンパ腫又は白血病の処置に有効である。

【 0 1 1 6 】

選択的 H D A C 8 インヒビター組成物を被験体に投与することにより、T 細胞リンパ腫に苦しむ被験体を処置する方法が本明細書中に記載される。生体外で選択的 H D A C 8 インヒビター組成物に暴露された自己 T 細胞個体ポピュレーションを被験体に投与することにより T 細胞リンパ腫に苦しむ被験体を処置する方法もまた本明細書中に記載される。

【 0 1 1 7 】

いくつかの実施形態において、選択的 H D A C 8 インヒビター化合物及びその組成物は、T 細胞リンパ腫、例えば、末梢性 T 細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、又は成人 T 細胞リンパ腫等に苦しむ被験体を処置するのに使用される。

【 0 1 1 8 】

いくつかの実施形態において、T 細胞リンパ腫処置法は、治療上有効な量の選択的 H D A C 8 インヒビター医薬組成物を被験体に投与する工程を含む。

【 0 1 1 9 】

他の実施形態において、T 細胞リンパ腫処置は、選択的 H D A C 8 インヒビター医薬組成物に加えて、本明細書中に記載される 1 以上の追加の抗癌剤を任意の組合せで投与する工程を含む。

【 0 1 2 0 】

本明細書中に記載される方法は、治療上有効な量によりインビボで H D A C 8 脱アセチル化酵素活性を減らすに十分な量で選択的 H D A C 8 インヒビターを含む医薬組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、処置されるべき被験体由来の細胞（すなわち自己細胞）は、インビトロで H D A C 8 脱アセチル化酵素活性を減らすに十分な量

10

20

30

40

50

で選択的HDAC8インヒビター組成物を含む医薬組成物に生体外で暴露される。

【0121】

いくつかの実施形態において、T細胞リンパ腫に苦しむドナー被験体からのT細胞を、癌化したT細胞を選択的に殺すのに有効な濃度の選択的HDAC8インヒビターの存在下で、生体外で培養され、そして増殖させた。その後、癌化したT細胞のいない、増殖したT細胞固体ポピュレーションがドナー被験体に導入される。インビトロ増殖でのT細胞培養及びインビボ移植は例えば、Porter等(2006)、Blood、107(4):1325-1331; Rapoport等(2005)、Nat. Med.、1230-1237; Laporat等(2003)、Blood、102(6):2004-2013に記載される。

10

【0122】

サイトカイン変調健康状態

いくつかの実施形態において、治療上有効な量の選択的HDAC8インヒビターが被験体に投与され、1以上の炎症性サイトカイン(例えば、IL-1)の分泌を減少させる。

【0123】

いくつかの実施形態において、選択的HDAC8インヒビター化合物が被験体に投与され、1以上の炎症性サイトカインの全身レベルを減少させる。炎症性サイトカインとしては、例えば、IL-1、IL-6、IL-18、TNF- α 、MCP-1、又はMIP-1 α が挙げられる。

20

【0124】

本明細書中に記載されるように、本明細書中に記載される選択的HDAC8インヒビター化合物は、炎症誘発性サイトカインの分泌を減少させる。この炎症誘発性サイトカインとしては、インターロイキン1(IL-1)が挙げられるが、これに限定されない。従って、HDAC8は、サイトカイン分泌に関係するHDAC酵素である。選択的HDAC8インヒビター化合物の使用は、HDACアイソフォームの選択的抑制により、低減された毒性でサイトカイン分泌を減少させる方法を提供する(HDACアイソフォームの全てを抑制するパンHDACインヒビターの使用と比較して)。

【0125】

本明細書中に記載される選択的HDAC8インヒビター化合物は、精製されたヒト末梢血単核細胞(PBMCs)及び単球細胞株THP-1からのリポポリサッカリド(LPS)及び/又はATP刺激によるIL-1の分泌を、投与量依存方式で、抑制する。いくつかの実施形態において、EC₅₀の抑制範囲は、約0.5マイクロモルから約5マイクロモルまでである。

30

【0126】

IL-1の生成及び分泌は、従来と異なるタンパク質分泌の経路を介する。この経路としては、カリウム流出、プロカスペーゼ1の自己触媒的プロセッシング、IL-1前駆体の活性カスペーゼ1による切断、カルシウムイオンの流入、及びPLA-2を含む特異的ホスホリパーゼの活性化が挙げられる。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される選択的HDAC8インヒビター化合物は、この分泌経路における1以上の段階を抑制する。

40

【0127】

本明細書中に記載されるように、選択的HDAC8インヒビターは、IL-1の分泌及び活性に媒介され又は関連する疾患又は疾病を処置することに使用される。特定の自己免疫疾患又は疾病において、IL-1は、疾患又は疾病のサイン又は兆候の一因となる(この例として、Burger等、Best Practice & Research Clinical Rheumatology、Vol. 20、No. 5、pp. 879-896、2006; Dayer等、Current Opinions in Rheum.、2001、13:170-176; Abramson等、Rheumatology、2002、41:972-980)。選択的HDAC8インヒビター化合物は、こ

50

のような疾患又は疾病を処置するのに使用される。本明細書中に記載されるように、選択的HDA C 8 インヒビターは、IL 1 分泌を抑制するのに使用され、従って、IL 1 分泌及び活性に関連する疾患又は疾病の処置において有用性を見出す。IL 1 分泌及び活性に関連する疾患又は疾病としては、変形性関節症、関節リウマチ、化膿性関節炎、痛風、偽通風、若年性関節炎、スチル病、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、乾癬性関節炎、反応性関節炎(ライター症候群)、ヘモクロマトーシス、肝炎、ウェゲナー肉芽腫症、家族性地中海熱(FMF)、HIDS(高IgD血症及び周期性発熱症候群)、TRAPS(TNF-アルファ受容体関連周期性発熱症候群)、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、回帰熱、貧血症、白血球増加症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、筋痛症、成人スチル病、全身型若年性特発性関節炎、ループス関節炎(Lupus arthritis)、強直性脊椎炎、家族性地中海熱(FMF)、TNF受容体関連周期熱症候群(TRAPS)、周期性発熱症候群を伴う高IgD血症(HIDS)、ブラウ症候群、FCAS、MWS、新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)及びクリオピリン関連周期性症候群(CAPS)、家族性感冒自己炎症性症候群(FCAS)、マッケル・ウェルズ症候群(MWS)、新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)、慢性乳児神経皮膚関節炎症候群(CINCA)、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)、化膿性無菌性関節炎、壊疽性膿皮症、及びアクネ症候群(PAPA)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0128】

さらなる実施形態において、本明細書中に記載される方法は、炎症性疾患を処置するために使用される。この炎症性疾患としては、喘息、炎症性腸疾患、虫垂炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、小腸炎、小腸結腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、化膿性汗腺炎、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、脾炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、間質性肺炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、ブドウ膜炎、膈炎、血管炎、及び外陰炎が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0129】

さらなる他の実施形態において、本明細書中に記載される方法は、炎症性皮膚疾患を処置するために使用される。炎症性皮膚疾患は、皮膚の疾病のことであり、炎症細胞が(例えば、多形核好中球及びリンパ球)皮膚に明白でない又は公知の感染性病因をしみこませることである。炎症性皮膚疾患の兆候は、一般的に、紅斑(赤み)、浮腫(膨張)、疼痛、掻痒症、増加表面温度及び機能喪失が挙げられる。本明細書中に記載されるように、炎症性皮膚疾患は、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹皮膚炎、乾癬、湿疹及び関連疾病、虫刺され、紅皮症、菌状息肉腫及び関連疾病、壊疽性膿皮症、多形性紅斑、酒さ、爪真菌症、及びアクネ症及び関連疾病、乾癬を除いたその関連疾病が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0130】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される方法は、自己免疫疾患を処置するために使用される。自己免疫疾患としては、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、スチル病、若年性関節炎、ループス、糖尿病、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、Ord甲状腺炎、グレーブス病、シェーグレン症候群、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎、アジソン病、眼球クローヌス・ミオクローヌス運動失調、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、セリアック病、グッドパスチャー症候群、特発性血小板減少性紫斑病、視神経炎、強皮症、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、温式自己免疫性溶血性貧血、ウェゲナー肉芽腫症、乾癬、汎発性脱毛症、ベーチェット病、慢性疲労、自律神経障害、子宮内膜症、間質性膀胱炎、神経性筋強直症、強皮症、及び外陰部痛が挙げられるが、これらに限定されない。

40

50

【 0 1 3 1 】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される方法は、異種免疫に関する疾病又は疾患を処置するために使用される。異種免疫に関する疾病又は疾患としては、移植片対宿主病、移植、輸血、アナフィラキシー、アレルギー（例えば、花粉、ラテックス、薬剤、食物、昆虫毒、獣毛、動物のフケ、イエダニ、又はゴキブリ等に対するアレルギー）、I型アレルギー、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、及びアトピー性皮膚炎が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 3 2 】

患者における慢性炎症は、癌発生に関係している（C o u s s e n s 等、N a t u r e、4 2 0、8 6 0 - 8 6 7、2 0 0 2）。慢性炎症に関連する癌としては、肺癌、食道癌、胃癌、膵臓癌、子宮頸癌、膀胱癌、前立腺癌及び結腸直腸癌が挙げられるが、これらに限定されない。癌の原因における原因因子としての炎症性微小環境の役割は、非ステロイド系抗炎症性薬剤（N S A I D s）の常用が結腸直腸癌、乳癌及び胃癌の減少した発生率と関係するという発見でもまた支持されている。炎症誘導性サイトカインは、慢性炎症反応のメディエータであり、悪性プロセスに作用する。

10

【 0 1 3 3 】

炎症誘導性サイトカインは、発癌及び悪性化、腫瘍の増殖、侵襲及び転位に関連している。腫瘍中又はその近傍での炎症誘導性サイトカインの持続的な発現は、限定されないが、悪性細胞の増加成長及び侵襲性、転位、腫瘍形成を含む様々な作用に影響を及ぼし、腫瘍細胞の破壊と腫瘍増殖の抑制をもたらす免疫介在性の機構の活性化の作用に影響する。I L 1 トランスフェクト腫瘍細胞は、有効な抗腫瘍免疫応答を誘導することができないことが報告された。いくつかのヒトの癌において、悪性細胞又は微小環境による局所でのI L 1 の発現は、侵襲性腫瘍増殖及び予後不良と関係する。

20

【 0 1 3 4 】

I L 1 トランスフェクト線維肉腫細胞における侵襲性に関連するM M P 2 遺伝子及びM M P 9 遺伝子及びT G F 遺伝子の遮断とは対照的に、I L 1 トランスフェクト線維肉腫細胞では、これら遺伝子の上方制御が観察された。I L 1 は、血管新生の作動や、例えばM M P s、ヘパラーゼ、悪性細胞又は血管内皮細胞におけるケモカイン又はインテグリン等の炎症分子の誘導により、既に存在している腫瘍細胞の侵襲性もまた促進し、これにより腫瘍の多発性及び転位をもたらすと考えられている。I L 1 は、増殖因子及び侵襲性促進因子、例えばマトリックスメタロプロテアーゼ及び血管新生因子（すなわち、V E G F 及びb F G F 及びE L R - ポジティブC X C ケモカイン、すなわちI L - 8 及びM C P - 1）の分泌を誘導する（A p t e 等、s e m i n a r s i n C a n c e r B i o l o g y、v o l. 1 2、2 0 0 2、2 7 7 - 2 9 0）。

30

【 0 1 3 5 】

分泌I L 1 は、腫瘍の増殖及び侵襲に関係している。悪性細胞又は腫瘍微小環境におけるI L 1 分泌の抑制（例えば、選択的H D A C 8 化合物の使用による）は、癌治療の方法を提供する。

【 0 1 3 6 】

従って、1つの実施形態において、本明細書中に記載される選択的H D A C 8 化合物は、癌治療の処置に用いられる。1つの実施形態において、本明細書中に記載される選択的H D A C 8 化合物は、肉腫の処置に用いられる。もう1つ別の実施形態において、本明細書中に記載される選択的H D A C 8 化合物は、肉腫の処置に用いられ、その肉腫としては、胞状軟部肉腫、血管肉腫、皮膚線維肉腫、類腱腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、骨外性軟骨肉腫、骨外性骨肉腫、線維肉腫、血管外皮腫、血管肉腫、カポジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、悪性線維性組織球腫、神経線維肉腫、横紋筋肉腫、滑膜肉腫、アスキ腫瘍、ユーイング腫瘍、悪性血管内皮腫、悪性神経鞘腫、骨肉腫、軟骨肉腫の中から選択される。

40

【 0 1 3 7 】

上述の疾病の夫々の兆候、診断検査及び予後検査は、既知である。例えば、“H a r r

50

ison's Principles of Internal Medicine (著作権)
16th ed., 2004, The McGraw-Hill Companies
、Inc. 参照。

【0138】

本明細書中に記載される様々な実施形態において、被験体は、選択的HDAC8インヒビター組成物の治療上有効な量の投与により処置される1より多い疾病に苦しむ。従って、本明細書中に記載される方法は、選択的HDAC8インヒビター組成物の投与による処置に影響を受け易い健康障害の任意の組合せに苦しむ被験体を処置するのに有効であると理解される。例えば、いくつかの実施形態において、T細胞リンパ腫に苦しむ被験体は、炎症疾病にも苦しみ、また逆も同様である。

10

【0139】

化合物

本明細書中に記載される化合物、それらの薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容可能なプロドラッグ、又は薬学的に許容可能な溶媒和物は、HDAC8の活性を抑制し、HDAC8活性の抑制が利益をもたらす患者を処置するために使用される。本明細書中に記載される化合物は、選択的HDAC8インヒビター化合物である。

【0140】

本明細書中に記載される方法のいくつかの実施形態において、選択的HDAC8インヒビターは、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6、HDAC10、又はHDAC11に対する IC_{50} よりも少なくとも約10倍低いHDAC8に対する IC_{50} を備える。本明細書中に記載される任意の方法のいくつかの実施形態において、選択的HDAC8インヒビターは、約100nM未満であるHDAC8に対する IC_{50} を備えるとともに、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6、HDAC10、又はHDAC11に対する IC_{50} よりも少なくとも約10倍低いHDAC8に対する IC_{50} を備える。本明細書中に記載される任意の方法のいくつかの実施形態において、選択的HDAC8インヒビターは、約50nM未満であるHDAC8に対する IC_{50} を備えるとともに、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6、HDAC10、又はHDAC11に対する IC_{50} よりも少なくとも約10倍低いHDAC8に対する IC_{50} を備える。

20

30

【0141】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される選択的HDAC8インヒビターは、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6、及びHDAC10に対する IC_{50} よりも少なくとも約15倍低いHDAC8に対する IC_{50} を備える。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される選択的HDAC8インヒビターは、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6、及びHDAC10に対する IC_{50} よりも少なくとも約20倍低いHDAC8に対する IC_{50} を備える。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される選択的HDAC8インヒビターは、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6、及びHDAC10に対する IC_{50} よりも少なくとも約100倍低いHDAC8に対する IC_{50} を備える。加えて、本明細書中に記載される選択的HDAC8インヒビターは、約100nM未満であるHDAC8に対する IC_{50} を備える一方、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6、及びHDAC10に対する IC_{50} は、約100nMよりも大きい。

40

【0142】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される選択的HDAC8インヒビターは、HDAC1に対する IC_{50} よりも少なくとも約10倍低いHDAC8に対する IC_{50} を備える。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される選択的HDAC8インヒビターは、HDAC1に対する IC_{50} よりも少なくとも約20倍低いHDAC8に対する IC_{50} を備える。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される選択的HDAC8インヒビターは、HDAC1に対する IC_{50} よりも少なくとも約40倍低

50

いHDAC 8に対するIC₅₀を備える。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される選択的HDAC 8インヒビターは、HDAC 1に対するIC₅₀よりも少なくとも約100倍低いHDAC 8に対するIC₅₀を備える。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される選択的HDAC 8インヒビターは、HDAC 1に対するIC₅₀よりも少なくとも約150倍低いHDAC 8に対するIC₅₀を備える。さらなる他の実施形態において、本明細書中に記載される選択的HDAC 8インヒビターは、HDAC 1に対するIC₅₀よりも少なくとも約200倍低いHDAC 8に対するIC₅₀を備える。

【0143】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される選択的HDAC 8インヒビターは、約100 nM未満であるHDAC 8に対するIC₅₀を備えるとともに、他のHDACアイソフォーム(HDAC 1、HDAC 2、HDAC 3、HDAC 6、HDAC 10)に対するIC₅₀よりも少なくとも約20倍低いHDAC 8に対するIC₅₀を備え、他のHDACアイソフォームに対するIC₅₀は、約100 nMよりも大きい。

【0144】

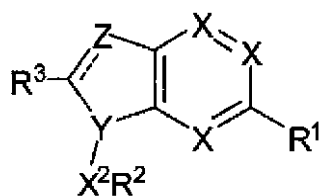
1つの実施形態において、選択的HDAC 8インヒビターである置換ベンズイミダゾール-6-カルボン酸ヒドロキシアミド化合物、置換アザインドール-6-カルボン酸ヒドロキシアミド化合物、置換-1H-ピロール-2-イル-N-ヒドロキシアクリルアミド化合物、及び置換ベンゾフラン、ベンゾチオフェン及びインドール化合物が、本明細書中に記載されている。本明細書中に記載される化合物は、選択的ヒストン脱アセチル化酵素8(HDAC 8)インヒビターである。1つの実施形態において、選択的HDAC 8インヒビターは、ヒストン脱アセチル化酵素1、ヒストン脱アセチル化酵素2、ヒストン脱アセチル化酵素3、ヒストン脱アセチル化酵素6、ヒストン脱アセチル化酵素10、又はヒストン脱アセチル化酵素11の活性に対する選択的HDAC 8インヒビターのIC₅₀よりも少なくとも約10倍低いヒストン脱アセチル化酵素8に対するIC₅₀を備える。

【0145】

1つの態様において、式Aの化合物、もしくはそれらの活性な代謝物、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグは、

【0146】

【化9】



式A

【0147】

式中、

R¹は、C(O)NHOHであり、

Xは、CR³又はN、この場合少なくとも2つのXはCR³であり、

Zは、CR⁵、N、O又はSであり、この場合、もし1つのXのみがNである場合、その時のZはCR⁵であり、

YはCR³又はNであり、

【0148】

【化 10】



【0149】

は、二重結合を示し、この時ZはCR⁵又はNであり、もしくは単結合であり、この時ZはO又はSであり、

X²は単結合、又はC₁-C₆アルキレン、C₂-C₆アルケニレン、C₂-C₆アルキニレン、C₁-C₆ヘテロアルキレン、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アミン、C₁-C₆アミド、C₁-C₆スルフィド、C₁-C₆スルホキシド、C₁-C₆スルホニル、C₁-C₆フルオロアルキレン、C₂-C₆フルオロアルケニレン、C₁-C₆ハロアルキレン、C₂-C₆ハロアルケニレン、-C(=O)-、及び-C(=O)-C₁-C₆アルキレンの中から選択される置換又は非置換であり、

R²は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルの中から選択される置換又は非置換であり、

この場合、もしR²が、置換される場合、その時R²上の夫々の置換基は、ハロゲン、スルホニル、チオール、置換又は非置換C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆フルオロアルコキシ、C₁-C₆アミノアルコキシ、C₁-C₆アルキルアミノアルコキシ、C₁-C₆アルコキシアミノアルコキシ、C₁-C₆ヒドロキシアルキルアミノアルコキシ、C₁-C₆ヘテロシクロアルキルアルコキシ、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換ヘテロアリール、-CN、-NO₂、-CO₂R¹⁰、-C(=O)R¹¹、-S-R¹¹、-S(=O)-R¹¹、-S(=O)₂-R¹¹、-NR¹⁰C(=O)-R¹¹、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰S(=O)₂-R¹¹、-OC(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)O-R¹¹、-OC(=O)O-R¹¹、-NHC(=O)NH-R¹¹、-OC(=O)-R¹¹、-N(R¹⁰)₂、置換又は非置換C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、置換又は非置換C₂-C₆アルケニル、置換又は非置換C₂-C₆アルキニル、置換又は非置換C₁-C₆ヘテロアルキル、置換又は非置換C₃-C₈シクロアルキル、及び置換又は非置換アリールの中から選択され、

R¹⁰は、水素、又はC₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、

R¹¹は、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換であり、

夫々のR³は、独立して水素、置換又は非置換C₁-C₆アルキル、置換又は非置換C₂-C₆アルケニル、置換又は非置換C₂-C₆アルキニル、置換又は非置換C₁-C₆アルコキシ、置換又は非置換C₁-C₆フルオロアルコキシ、置換又は非置換C₁-C₆ヘテロアルキル、置換又は非置換フェニル、又はC₁-C₆アミノアルキルであり、

R⁵は、水素、置換又は非置換C₁-C₆アルキル、置換又は非置換C₂-C₆アルケニル、置換又は非置換C₂-C₆アルキニル、置換又は非置換C₁-C₆アルコキシ、置換又は非置換C₁-C₆フルオロアルコキシ、置換又は非置換C₁-C₆ヘテロアルキル、置換又は非置換フェニル、C₁-C₆アミノアルキル、又はX⁶-R⁶であり、

X⁶は、C₁-C₆アルキレン、C₁-C₆フルオロアルキレン、C₂-C₆アルケニレン、C₂-C₆ヘテロアルキレンであり、

R⁶は、水素、ハロゲン、-CN、ヒドロキシ、アミノ、C₁-C₆アルキルアミノ、ジ(C₁-C₆アルキル)アミノ、C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、又は-X⁷-R⁷であり、

X⁷は、単結合、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NR^a-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-NHC(=O)-、-C(=O)NR^a-、-S(=O)₂NR^a-、-NHS(=O)₂-、-OC(=O)NR^a-、-NHC(=O)O-、-OC(=O)O-、-NHC(=O)NR^a-であり、この場合R^aは、水素、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、ヒドロキシ、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆フルオロアルコキシ、C₁-C₆ヘテロアルキルの中から選択され、

R^7 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルである。

【0150】

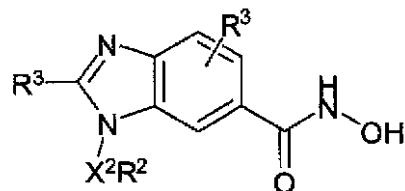
ベンズイミダゾール化合物

1つの実施形態において、式Iの構造を有する化合物、もしくはそれらの活性な代謝物、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグは、

【0151】

10

【化11】



式I

【0152】

式中、

20

X^2 は単結合、又は C_1 - C_6 アルキレン、 C_2 - C_6 アルケニレン、 C_2 - C_6 アルキニレン、 C_1 - C_6 ヘテロアルキレン、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 アミン、 C_1 - C_6 アミド、 C_1 - C_6 スルフィド、 C_1 - C_6 スルホキシド、 C_1 - C_6 スルホニル、 C_1 - C_6 フルオロアルキレン、 C_2 - C_6 フルオロアルケニレン、 C_1 - C_6 ハロアルキレン、 C_2 - C_6 ハロアルケニレン、 $-C(=O)-$ 、及び $-C(=O)-C_1$ - C_6 アルキレンの中から選択される置換又は非置換であり、

R^2 は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルの中から選択される置換又は非置換基であり、

この場合、もし R^2 が、置換される場合、その時 R^2 上の夫々の置換基は、ハロゲン、スルホニル、チオール、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、 C_1 - C_6 アミノアルコキシ、 C_1 - C_6 アルキルアミノアルコキシ、 C_1 - C_6 アルコキシアミノアルコキシ、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキルアミノアルコキシ、 C_1 - C_6 ヘテロシクロアルキルアルコキシ、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルケニル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルキニル、置換又は非置換 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換 C_3 - C_8 シクロアルキル、及び置換又は非置換アリールの中から選択され、

30

R^{10} は、水素、又は C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、

40

R^{11} は、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、

夫々の R^3 は、独立して、水素、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルキル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルケニル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルキニル、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルコキシ、置換又は非置換 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、置換又は非置換 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換フェニル、又は C_1 - C_6 アミノアルキルである。

【0153】

1つの実施形態において、1,2-二置換-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸ヒドロキ

50

シアミド化合物、もしくはそれらの活性な代謝物、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグは、この場合、1位の置換基は、 $-X^2-R^2$ であるとともに2位の置換基は R^3 であり、

式中、

X^2 は単結合、又は C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレン、 C_2-C_6 アルキニレン、 C_1-C_6 ヘテロアルキレン、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アミン、 C_1-C_6 アミド、 C_1-C_6 スルフィド、 C_1-C_6 スルホキシド、 C_1-C_6 スルホニル、 C_1-C_6 フルオロアルキレン、 C_2-C_6 フルオロアルケニレン、 C_1-C_6 ハロアルキレン、 C_2-C_6 ハロアルケニレン、 $-C(=O)-$ 、及び $-C(=O)-C_1-C_6$ アルキレンの中から選択される置換又は非置換基であり、

R^2 は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルの中から選択される置換又は非置換基であり、

この場合、もし R^2 が、置換される場合、その時 R^2 上の夫々の置換基は、ハロゲン、スルホニル、チオール、置換又は非置換 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 フルオロアルコキシ、 C_1-C_6 アミノアルコキシ、 C_1-C_6 アルキルアミノアルコキシ、 C_1-C_6 アルコキシアミノアルコキシ、 C_1-C_6 ヒドロキシアアルキルアミノアルコキシ、 C_1-C_6 ヘテロシクロアルキルアルコキシ、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、置換又は非置換 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換又は非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換又は非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換又は非置換 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換 C_3-C_8 シクロアルキル、及び置換又は非置換アリールの中から選択され、

R^{10} は、水素、又は C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、

R^{11} は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、

R^3 は、水素、置換又は非置換 C_1-C_6 アルキル、置換又は非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換又は非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換又は非置換 C_1-C_6 アルコキシ、置換又は非置換 C_1-C_6 フルオロアルコキシ、置換又は非置換 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換フェニル、又は C_1-C_6 アミノアルキルである。

【0154】

任意の及び全ての実施形態において、置換基は、列挙された代替物のサブセットの中から選択される。例えば、いくつかの実施形態において、 X^2 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレン、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 フルオロアルキレン、 C_2-C_6 フルオロアルケニレン、及び C_1-C_6 ヘテロアルキレンの中から選択される置換又は非置換基である。他の実施形態において、 X^2 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキレン、及び C_1-C_6 アルコキシの中から選択される置換又は非置換基である。いくつかの実施形態において、 X^2 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O(CH_2)-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ 又は $-O(CH_2)_3-$ である。いくつかの実施形態において、 X^2 は、 $-CH_2-$ である。

【0155】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、フェニル、ナフチル、単環式ヘテロアリール、二環式ヘテロアリール、 C_3-C_8 シクロアルキル、単環式ヘテロシクロアルキル、及び二環式ヘテロシクロアルキルの中から選択される任意で置換された基である。他の実施形態において、 R^2 は、フェニル、ナフチル、(0-2N原子、0-10原子、及び0-1S原子を含有する単環式ヘテロアリール)、(0-2N原子、0-10原子、及び0-1S原子を含有する二環式ヘテロアリール)、 C_3-C_8 シクロアルキル、0-2N原子を含有する単環式ヘテロシクロアルキル、及び0-2N原子を含有する二環式ヘテロシクロアルキルの中から選択される任意に置換された基であり、この場合もし R^2 が、置換される場合、その時 R^2 上の夫々の置換基は、ハロゲン

10

20

30

40

50

、スルホニル、チオール、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ ； $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルケニル、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、置換又は非置換 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換 C_3 - C_8 シクロアルキル、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換アリール、及び置換又は非置換ヘテロアリールの中から選択される任意に置換される基であり、 R^{10} は、水素、又は C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、フェニル、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、 R^{11} は、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、フェニル、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基である。

【0156】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、フェニル、ナフチル、(0-2N原子、0-10原子、及び0-1S原子を含有する単環式ヘテロアリール)、(0-2N原子、0-10原子、及び0-1S原子を含有する二環式ヘテロアリール)、 C_3 - C_8 シクロアルキルから選択される任意に置換される基であり、この場合もし R^2 が、置換される場合、その時 R^2 上の夫々の置換基は、ハロゲン、スルホニル、チオール、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ ； $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルケニル、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、置換又は非置換 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換 C_3 - C_8 シクロアルキル、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換アリール、及び置換又は非置換ヘテロアリールの中から選択される任意に置換される基であり、 R^{10} は、水素、又は C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、及びフェニールの中から選択される置換又は非置換基であり、 R^{11} は、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、及びフェニールの中から選択される置換又は非置換基である。

【0157】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、ナフス-2-イル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、2-(トリフルオロメチル)-フェニル、3-(トリフルオロメチル)-フェニル、4-(トリフルオロメチル)-フェニル、2-(トリフルオロメトキシ)-フェニル、3-(トリフルオロメトキシ)-フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、3-フルオロ-4-クロロフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3-メトキシ-4-フルオロフェニル、3-メトキシ-5-フルオロフェニル、3-メトキシ-4-クロロフェニル、3-(メチルスルホニル)フェニル、4-(メチルスルホニル)フェニル、2-チオフェニル、3-チオフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾル-5-イル、3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル、2-(ジフルオロメトキシ)-フェニル、3-(ジフルオロメトキシ)-フェニル、4-(ジフルオロメトキシ)-フェニル、N-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジニル-4-イル、ピペリジン-4-イル、N-メチルスルホニル-2-アミノフェニル、N-メチルスルホニル-3-アミノフェニル、N-メチルスルホニル-4-アミノフェニル、N-フェニルスルホニル-2-アミノフェニル、N-フェニルスルホニル-3-アミノフェニル、N-フェニルスルホニル-4-アミノフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、2-ジメチルアミノフェニル、3-ジメチルアミノフェニル、4-ジメチルアミノフ

フェニル、N-アセチル-2-アミノフェニル、N-アセチル-3-アミノフェニル、N-アセチル-4-アミノフェニル、N-ベンゾイル-2-アミノフェニル、N-ベンゾイル-3-アミノフェニル、及びN-ベンゾイル-4-アミノフェニルの中から選択される。

【0158】

他の実施形態において、 R^2 は、フェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル、3,4-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、3-フルオロ-4-クロロフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3-メトキシ-4-フルオロフェニル、3-メトキシ-5-フルオロフェニル、3-メトキシ-4-クロロフェニル、3-(メチルスルホニル)フェニル、4-(メチルスルホニル)フェニル、2-チオフェニル、3-チオフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニルの中から選択される。

【0159】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、水素、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルキル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルケニル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルキニル、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルコキシ、置換又は非置換 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、置換又は非置換 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換フェニル、又は C_1 - C_6 アミノアルキルである。

【0160】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、水素、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ジメチルアミノメチル、N-モルホリノメチル、N-ピロリジノメチル、N-ピペリジノメチル、及びN-ベンジルアミノメチルの中から選択される。いくつかの実施形態において、 R^3 は、水素、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ジメチルアミノメチル、N-モルホリノメチル、N-ピロリジノメチル、及びN-ベンジルアミノメチルの中から選択される。

【0161】

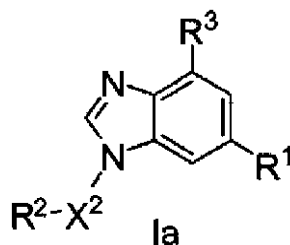
様々な可変に対する上述の基の任意の組合せは、本明細書中で考慮される。

【0162】

もう1つ別の実施形態において、式(Ia)の中から選択される構造を有する化合物、もしくはそれらの活性な代謝物、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグは、

【0163】

【化12】



【0164】

式中、

R^1 は、 $-C(O)NHOH$ であり、

X^2 は、単結合、アルキレン、アルケニレン、又はアルコキシであり、

R^2 は、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルは、1つ、2つ、又は3つのアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル

、任意に置換されたアリールアミノカルボニル、任意に置換されたヘテロアリールアミノカルボニル、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、又はニトロで任意に置換され、

R^3 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、又はハロアルコキシである。

【0165】

もう1つ別の実施形態において、式(I a)の中から選択される構造を有する化合物、もしくはそれらの活性な代謝物、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグは、

式中、

R^1 は、 $-C(O)NHOH$ であり、

X^2 は、単結合、アルキレン、又はアルコキシであり、

R^2 は、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリールは1つ、2つ、又は3つのアシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又はハロアルコキシで置換され、シクロアルキルは1つ、2つ、又は3つのアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、又はニトロで任意に置換され、そして、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは1つ、2つ、又は3つのアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロアルコキシ、又はニトロで任意に置換され、

R^3 は、水素、アルケニル、置換アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、又は $-X^6-R^6$ であり、この場合、 X^6 は、アルキレン又はアルケニレンであり、そして X^6 は、追加的に、任意で5つのハロの内1つ、2つ、3つ、4つと置換され、そして R^6 は、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、任意に置換されたシクロアルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、シアノアルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、ヒドロキシアルコキシ、ハロ、アルキルカルボニルアミノ、アルキル- $S(O)_{0-2}$ -、アルケニル- $S(O)_{0-2}$ -、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニル- NR^c - (この場合、 R^c は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、又はアルケニルオキシである。)、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアミノアルキルオキシ、ジアルキルアミノアルキルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、ジアルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシアルキルオキシ、又は $-C(O)NR^aR^b$ (この場合、 R^a 及び R^b は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、又はアルケニルオキシである。)である。

【0166】

1つの実施形態は、式(I a)の化合物である。

【0167】

任意の及び全ての実施形態に関して、置換基は、列挙される代替物のサブセットの中から選択される。例えば、いくつかの実施形態において、 X^2 が、単結合、アルキレン、アルコキシ、又はアルケニレンであり、この場合、アルキレン又はアルケニレンは、1つ、2つ、3つ、4つ、又は5つのハロゲンで任意に置換される。もう1つ別の実施形態において、 X^2 は、アルキレン又はアルケニレンである。他の実施形態において、 X^2 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、又は $-CH_2CH=CH-$ である。いくつかの実施形態において、 X^2 は、 $-CH_2-$ である。他の実施形態において、 X^2 は、 $-OCH_2CH_2-$ である。

【0168】

いくつかの実施形態において、 R^2 が、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルは、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、任意に置換されたアリールアミノカルボニル、任意に置換されたヘテロアリールアミノカルボニル、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で任意に置換される。他の実施形態において、 R^2 が、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン、及びハロアルコキシの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で任意に置換される。いくつかの他の実施形態において、 R^2 が、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリールは、アルキル、アルコキシ、ハロ、及びハロアルコキシの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基と任意に置換されるとともにヘテロシクロアルキルは、アルコキシカルボニルで任意に置換される。さらなる実施形態において、 R^2 が、シクロヘキシル、ベンゾオキサジアゾリル、ナフス-2-イル、フェニル、又はピペリジニルであり、この場合、フェニルは、メチル、メトキシ、クロロ、フルオロ、トリフルオロメトキシ、及びジフルオロメトキシの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で任意に置換されるとともに、ピペリジニルは、*t*-ブトキシカルボニルで任意に置換される。さらなる他の実施形態において、 R^2 は、シクロヘキシル、ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾル-5-イル、フェニル、ナフス-2-イル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-(ジフルオロメトキシ)-フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル、3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル、ピペリジン-4-イル、又はN-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルである。

【0169】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾル-5-イル、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、4-(ジフルオロメトキシ)-フェニル、又は3-フルオロ-4-メトキシ-フェニルである。

【0170】

他の実施形態において、 R^2 は、3,4-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、3-フルオロ-4-クロロフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3-メトキシ-4-フルオロフェニル、3-メトキシ-5-フルオロフェニル、3-メトキシ-4-クロロフェニル、3-(メチルスルホニル)フェニル、4-(メチルスルホニル)フェニル、2-チオフェニル、3-チオフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニルである。

【0171】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、又はハロアルコキシである。他の実施形態において、 R^3 は、水素である。

【0172】

いくつかの実施形態において、 R^2 が、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリールは、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、及びハロアルコキシの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で置換され、シクロアルキ

ルは、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で任意に置換され、そしてヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で任意に置換される。他の実施形態において、 R^2 が、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリールは、アルキル及びハロアルコキシの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で置換されるとともにヘテロシクロアルキルは、アルコキシカルボニルで任意に置換される。さらなる他の実施形態において、 R^2 は、シクロヘキシル、ベンゾオキサジアゾリル、フェニル又はt-ブトキシカルボニルで任意に置換されるピペリジニルであり、該フェニルはメチル、トリフルオロメトキシ、又はジフルオロメトキシの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で置換される。

【0173】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、シクロヘキシル、ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾル-5-イル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-(ジフルオロメトキシ)-フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル、N-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル、又はピペリジン-4-イルである。さらなる他の実施形態において、 R^2 は、ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾル-5-イル又は4-(ジフルオロメトキシ)-フェニルである。

【0174】

いくつかの実施形態において、 R^3 が、水素、アルケニル、置換アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、又は $-X^6-R^6$ であり、この場合、 X^6 は、アルキレン又はアルケニレンであるとともに、 X^6 は、1つ、2つ、3つ、4つ、又は5つのハロゲンで追加的に任意に置換され、そして R^6 は、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、任意に置換されたシクロアルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、シアノアルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、ヒドロキシアルコキシ、ハロ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキル-S(O)₀₋₂-、アルケニル-S(O)₀₋₂-、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニル-NR^c- (この場合 R^c は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、又はアルケニルオキシである)、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアミノアルキルオキシ、ジアルキルアミノアルキルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、ジアルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシアルキルオキシ、又は-C(O)NR^aR^b (この場合、 R^a 及び R^b は、独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、又はアルケニルオキシである)である。いくつかの実施形態において、 R^3 は、水素である。

【0175】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、水素であり、 X^2 は、アルキレン又はアルケニレンであり、そして R^2 が、アリール、シクロアルキル、又はヘテロアリールであり、この場合、アリール、シクロアルキル、及びヘテロアリールは、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン、及びハロアルコキシの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で任意に置換される。他の実施形態において、 R^3 は水素であり、 X^2 はアルキレン又はアルケニレンであり、そして R^2 はナフスイル、フェニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロシクロアルキルは、メチル、メトキシ、t-ブトキシカルボニル、クロロ、フルオロ、トリフルオロメトキシ、又はジフルオロメトキシで任意に置換される。いくつかの他の実施形態において、 R^3 は、水素であり、 X^2 は、アルキレン又はアルケニレンであるとともに R^2 が、フェニルであり、この場合、該フ

10

20

30

40

50

エニルは、メチル、メトキシ、クロロ、フルオロ、トリフルオロメトキシ、及びジフルオロメトキシの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で任意に置換され、もしくは R^2 は、ベンゾオキサジアゾリルである。

【0176】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、水素であり、 X^2 は、アルキレン又はアルケニレンであり、そして R^2 がシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、シクロアルキルは、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で任意に置換され、アリールは、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、及びハロアルコキシの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で置換され、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基と任意に置換される。

【0177】

いくつかの実施形態において、 R^3 は水素であり、 X^2 はアルキレン又はアルケニレンであり、及び R^2 は、シクロアルキル、1つ、2つ、又は3つのアルキル又はハロアルコキシで置換されたフェニル、ベンゾオキサジアゾリル、もしくはアルコキシカルボニルで任意に置換されたピペリジニルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、水素であり、 X^2 はアルキレン又はアルケニレンであり、そして R^2 が、ベンゾオキサジアゾリル又はフェニルであり、この場合、フェニルは、メチル、クロロ、フルオロ、トリフルオロメトキシ、又はジフルオロメトキシの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で置換される。

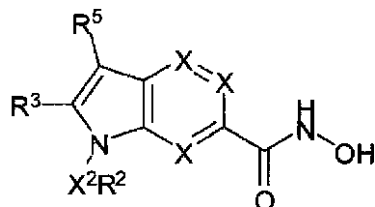
【0178】

アザインドール化合物

もう1つ別の実施形態において、式IIの構造を有する化合物もしくはそれらの活性な代謝物、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグは、

【0179】

【化13】



式II

【0180】

式中、

X は、 CR^3 又は N であり、この場合少なくとも2つの X は、 CR^3 であり、

X^2 は単結合、又は C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレン、 C_2-C_6 アルキニレン、 C_1-C_6 ヘテロアルキレン、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アミン、 C_1-C_6 アミド、 C_1-C_6 スルフィド、 C_1-C_6 スルホキシド、 C_1-C_6 スルホニル、 C_1-C_6 フルオロアルキレン、 C_2-C_6 フルオロアルケニレン、 C_1-C_6 ハロアルキレン、 C_2-C_6 ハロアルケニレン、 $-C(=O)-$ 、及び $-C(=O)-C_1-C_6$ アルキレンの中から選択される置換又は非置換基であり、

R^2 は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルの中から選択される置換又は非置換基であり、

もし R^2 が、置換される場合、その時 R^2 上の夫々の置換基は、ハロゲン、スルホニル、チオール、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、 C_1 - C_6 アミノアルコキシ、 C_1 - C_6 アルキルアミノアルコキシ、 C_1 - C_6 アルコシミアミノアルコキシ、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキルアミノアルコキシ、 C_1 - C_6 ヘテロシクロアルキルアルコキシ、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルケニル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルキニル、置換又は非置換 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換 C_3 - C_8 シクロアルキル、及び置換又は非置換 アリールの中から選択され、

10

R^{10} は、水素、又は C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、

R^{11} は、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、

R^5 は、水素、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルキル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルケニル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルキニル、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルコキシ、置換又は非置換 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、置換又は非置換 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換 フェニル、 C_1 - C_6 アミノアルキル、又は $-X^6-R^6$ であり、

20

X^6 は、 C_1 - C_6 アルキレン、 C_1 - C_6 フルオロアルキレン、 C_2 - C_6 アルケニレン、 C_2 - C_6 ヘテロアルキレンであり、

R^6 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、アミノ、 C_1 - C_6 アルキルアミノ、ジ(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、又は $-X^7-R^7$ であり、

X^7 は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^a-$ 、 $-S(=O)_2NR^a-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(=O)NR^a-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NHC(=O)NR^a-$ であり、この場合 R^a は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、ヒドロキシ、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、 C_1 - C_6 ヘテロアルキルの中から選択され、

30

R^7 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルである。

【 0 1 8 1 】

1つの実施形態において、1,3-二置換-アザインドール-6-カルボン酸ヒドロキシアミド化合物、もしくはそれらの活性な代謝物、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグは、この場合、1位の置換基は、 $-X^2-R^2$ であるとともに3位の置換基は R^5 であり、

40

式中、

X^2 は単結合、又は C_1 - C_6 アルキレン、 C_2 - C_6 アルケニレン、 C_2 - C_6 アルキニレン、 C_1 - C_6 ヘテロアルキレン、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 アミン、 C_1 - C_6 アミド、 C_1 - C_6 スルフィド、 C_1 - C_6 スルホキシド、 C_1 - C_6 スルホニル、 C_1 - C_6 フルオロアルキレン、 C_2 - C_6 フルオロアルケニレン、 C_1 - C_6 ハロアルキレン、 C_2 - C_6 ハロアルケニレン、 C_1 - C_6 ヘテロアルキレン； $-C(=O)-$ 、及び $-C(=O)-C_1$ - C_6 アルキレンの中から選択される置換又は非置換基であり、

R^2 は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルの中から選択される置換又は非置換基であり

もし R^2 が置換される場合、その時 R^2 上の夫々の置換基は、ハロゲン、スルホニル、チオール、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、 C_1 - C_6 アミノアルコキ

50

シ、 C_1 - C_6 アルキルアミノアルコキシ、 C_1 - C_6 アルコシアミノアルコキシ、 C_1 - C_6 ヒドロキシアアルキルアミノアルコキシ、 C_1 - C_6 ヘテロシクロアルキルアルコキシ、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換ヘテロアリール、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルケニル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルキニル、置換又は非置換 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換 C_3 - C_8 シクロアルキル、及び置換又は非置換アリールの中から選択され、

R^{10} は、水素、又は C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、

R^{11} は、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、

R^5 は、水素、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルキル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルケニル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルキニル、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルコキシ、置換又は非置換 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、置換又は非置換 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換フェニル、 C_1 - C_6 アミノアルキル、又は $-\text{X}^6-\text{R}^6$ であり、

X^6 は、 C_1 - C_6 アルキレン、 C_1 - C_6 フルオロアルキレン、 C_2 - C_6 アルケニレン、 C_2 - C_6 ヘテロアルキレンであり、

R^6 は、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、ヒドロキシ、アミノ、 C_1 - C_6 アルキルアミノ、ジ(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、又は $-\text{X}^7-\text{R}^7$ であり、

X^7 は、単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^a-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a-$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^a-$ であり、

R^7 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルであり、

R^a は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、ヒドロキシ、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、 C_1 - C_6 ヘテロアルキルの中から選択され、又は

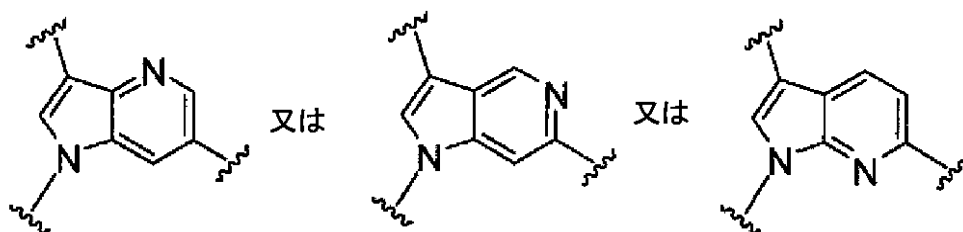
R^a 及び R^7 は、それらが付いているN原子と共に5-、6-、又は7-員環ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0182】

いくつかの実施形態において、アザインドール部分は、以下の式から選択される。他の実施形態に置いて、アザインドール部分は、4-アザインドール、5-アザインドール、又は7-アザインドールの中から選択される。

【0183】

【化14】



【0184】

任意の及び全ての実施形態に関して、置換基は、列挙される代替物のサブセットの中か

10

20

30

40

50

ら選択される。例えば、いくつかの実施形態において、 X^2 は、 C_1 - C_6 アルキレン、 C_2 - C_6 アルケニレン、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 フルオロアルキレン、 C_2 - C_6 フルオロアルケニレン、及び C_1 - C_6 ヘテロアルキレンの中から選択される置換又は非置換基である。他の実施形態において、 X^2 は、 C_1 - C_6 アルキレン、及び C_1 - C_6 アルコキシの中から選択される置換又は非置換基である。いくつかの実施形態において、 X^2 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 又は $-\text{O}(\text{CH}_2)_3-$ である。いくつかの実施形態において、 X^2 は、 $-\text{CH}_2-$ である。

【0185】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、フェニル、ナフチル、単環式ヘテロアリール、二環式ヘテロアリール、 C_3 - C_8 シクロアルキル、単環式ヘテロシクロアルキル、及び二環式ヘテロシクロアルキルの中から選択される任意に置換される基である。他の実施形態において、 R^2 は、フェニル、ナフチル、(0-2N原子、0-1 O原子、及び0-1 S原子を含有する単環式ヘテロアリール)、(0-2N原子、0-10原子、及び0-1S原子を含有する二環式ヘテロアリール)、 C_3 - C_8 シクロアルキル、0-2 N 原子、及び二環式ヘテロシクロアルキル 0-2 N 原子を含有する単環式ヘテロシクロアルキルの中から選択される任意に置換される基であり、もし R^2 が置換される場合、その時 R^2 上の夫々の置換基は、ハロゲン、スルホニル、チオール、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルケニル、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、置換又は非置換 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換 C_3 - C_8 シクロアルキル、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換アリール、及び置換又は非置換ヘテロアリールの中から選択され、 R^{10} は、水素、又は C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、フェニル、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、 R^{11} は、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、フェニル、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基である。

【0186】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、フェニル、ナフチル、(0-2N原子、0-1 O原子、及び0-1S原子を含有する単環式ヘテロアリール)、(0-2N原子、0-10原子、及び0-1S原子を含有する二環式ヘテロアリール)、 C_3 - C_8 シクロアルキルの中から選択される任意に置換される基であり、もし R^2 が置換される場合、その時 R^2 上の夫々の置換基は、ハロゲン、スルホニル、チオール、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルケニル、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、置換又は非置換 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換 C_3 - C_8 シクロアルキル、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換アリール、及び置換又は非置換ヘテロアリールの中から選択され、 R^{10} は、水素、又は C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、及びフェニルの中から選択される置換又は非置換基であり、 R^{11} は、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、及びフェニルの中から選択される置換又は非置換基である。

【0187】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、ナフス-2-イル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、2-(トリフルオロメチル)-フェニル、3-(トリフルオロメチル)-フェニル、4-(トリフルオロ

メチル)-フェニル、2-(トリフルオロメトキシ)-フェニル、3-(トリフルオロメトキシ)-フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、3-フルオロ-4-クロロフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3-メトキシ-4-フルオロフェニル、3-メトキシ-5-フルオロフェニル、3-メトキシ-4-クロロフェニル、3-(メチルスルホニル)フェニル、4-(メチルスルホニル)フェニル、2-チオフェニル、3-チオフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾール-5-イル、3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル、2-(ジフルオロメトキシ)-フェニル、3-(ジフルオロメトキシ)-フェニル、4-(ジフルオロメトキシ)-フェニル、N-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル、ピペリジン-4-イル、N-メチルスルホニル-2-アミノフェニル、N-メチルスルホニル-3-アミノフェニル、N-メチルスルホニル-4-アミノフェニル、N-フェニルスルホニル-2-アミノフェニル、N-フェニルスルホニル-3-アミノフェニル、N-フェニルスルホニル-4-アミノフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、2-ジメチルアミノフェニル、3-ジメチルアミノフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、N-アセチル-2-アミノフェニル、N-アセチル-3-アミノフェニル、N-アセチル-4-アミノフェニル、N-ベンゾイル-2-アミノフェニル、N-ベンゾイル-3-アミノフェニル、及びN-ベンゾイル-4-アミノフェニルの中から選択される。

10

【0188】

他の実施形態において、 R^2 は、フェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル、3,4-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、3-フルオロ-4-クロロフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3-メトキシ-4-フルオロフェニル、3-メトキシ-5-フルオロフェニル、3-メトキシ-4-クロロフェニル、3-(メチルスルホニル)フェニル、4-(メチルスルホニル)フェニル、2-チオフェニル、3-チオフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニルの中から選択される。

20

30

【0189】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、水素、ハロゲン、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルキル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルケニル、置換又は非置換 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換フェニル、又は $-X^6-R^6$ であり、 X^6 は、 C_1 - C_6 アルキレン、 C_1 - C_6 フルオロアルキレン、 C_2 - C_6 アルケニレン、又は C_2 - C_6 ヘテロアルキレンであり、 R^6 は、水素、ハロゲン、-CN、ヒドロキシ、アミノ、 C_1 - C_6 アルキルアミノ、ジ(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、又は $-X^7-R^7$ であり、 X^7 は、単結合、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NR^a-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-NHC(=O)-、-C(=O)NR^a-、-S(=O)₂NR^a-、-NHS(=O)₂-、-OC(=O)NR^a-、-NHC(=O)O-、-OC(=O)O-、-NHC(=O)NR^a-であり、 R^7 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルであり、 R^a は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、ヒドロキシ、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、 C_1 - C_6 ヘテロアルキルの中から選択され、もしくは R^a 及び R^7 は、それらが付いているN原子と共に5-、6-、又は7-員環ヘテロシクロアルキルを形成する。

40

【0190】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、水素、ハロゲン、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルキル、又は $-X^6-R^6$ である。

【0191】

50

いくつかの実施形態において、 X^6 は、 C_1 - C_6 アルキレンであり、 R^6 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、ヒドロキシ、アミノ、 C_1 - C_6 アルキルアミノ、ジ(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_3 - C_8 シクロアルキル、0-2 N 原子含有 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、フェニル、0-2 N 原子含有ヘテロアリール、又は $-X^7-R^7$ であり、 X^7 は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^a-$ 、 $-S(=O)_2NR^a-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ であり、 R^7 は水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルであり、 R^a は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、ヒドロキシ、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、 C_1 - C_6 ヘテロアルキルの中から選択され、もしくは R^a 及び R^7 は、それらが付いているN原子と共に5-、6-、又は7-員環ヘテロシクロアルキルを形成する。

10

【0192】

いくつかの実施形態において、 R^6 は、 $-X^7-R^7$ である。

【0193】

いくつかの実施形態において、 X^7 は、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR^a-$ 、又は $-C(=O)-$ である。

【0194】

いくつかの実施形態において、 R^7 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、フェニル、フェニル C_1 - C_4 アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_1 - C_4 アルキルであり、 R^a は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、ヒドロキシ、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、 C_1 - C_6 ヘテロアルキルの中から選択され、もしくは R^a 及び R^7 は、それらが付いているN原子と共に5-、又は6-員環ヘテロシクロアルキルを形成する。

20

【0195】

いくつかの実施形態において、 X^7 は単結合、 $-O-$ 、又は $-NR^a-$ である。いくつかの実施形態において、 X^7 は単結合、又は $-NR^a-$ である。

【0196】

いくつかの実施形態において、 R^a は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、ヒドロキシ、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ヘテロアルキルの中から選択される。他の実施形態において、 R^a は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、及び C_1 - C_6 ヘテロアルキルの中から選択される。

30

【0197】

いくつかの実施形態において、 R^7 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、フェニル、フェニル C_1 - C_4 アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_1 - C_4 アルキルであり、 R^a は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、ヒドロキシ、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ヘテロアルキルの中から選択され、もしくは R^a 及び R^7 は、それらが付いているN原子と共に5-、又は6-員環ヘテロシクロアルキルを形成する。

40

【0198】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、水素、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ジメチルアミノメチル、N-モルホリノメチル、N-ピロリジノメチル、N-ピペリジノメチル、及びN-ベンジルアミノメチルの中から選択される。いくつかの実施形態において、 R^5 は、水素、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ジメチルアミノメチル、N-モルホリノメチル、N-ピロリジノメチル、及びN-ベンジルアミノメチルの中から選択される。

【0199】

様々な可変に対する上述の基の任意の組合せは、本明細書中で考慮される。本明細書中で提供される化合物上の置換基及び置換の様式は、化学的に安定であると共に本明細書中で説明される技術により合成される化合物を提供するために選択されることを理解された

50

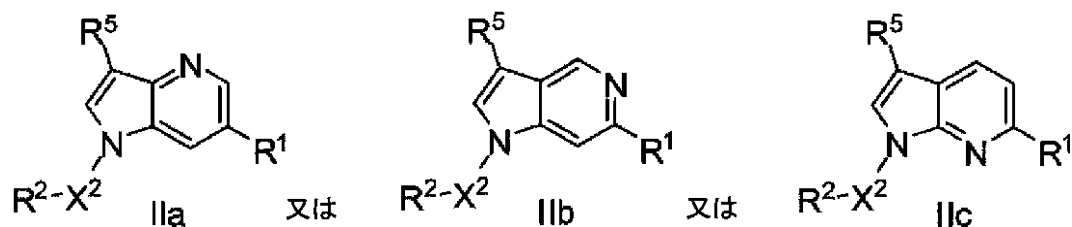
い。

【 0 2 0 0 】

もう1つ別の実施形態において、式 I I a、I I b、及び I I c の中から選択される構造を有する化合物、もしくはそれらの活性な代謝物、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグは、

【 0 2 0 1 】

【 化 1 5 】



10

【 0 2 0 2 】

式中、

R¹は、-C(O)NHOHであり、

R⁵は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、又は任意に置換されたフェニルであり、

20

X²は単結合、アルキレン、又はアルケニレンであり、この場合、アルキレン又はアルケニレンは、ハロゲンで任意に置換され、そして

R²が、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルは、1つ、2つ、又は3つのアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、任意に置換されたアリールアミノカルボニル、任意に置換されたヘテロアリールアミノカルボニル、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、又はニトロで任意に置換される。

30

【 0 2 0 3 】

もう1つ別の実施形態において、式 I I a、I I b、及び I I c の中から選択される構造を有する化合物、もしくはそれらの活性な代謝物、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグは、

式中、

R¹は、-C(O)NHOHであり、

R⁵は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、又は任意に置換されたフェニルであり、そして

X²は、単結合であり、そしてR²はフェニル、3-から8-員環の単環式シクロアルキル、5-又は6-員環の単環式ヘテロアリール、或いは3-から8-員環の単環式ヘテロシクロアルキルであり、この場合、3-から8-員環の単環式シクロアルキル、5-又は6-員環の単環式ヘテロアリール、及び3-から8-員環の単環式ヘテロシクロアルキルは、1つ、2つ、又は3つのアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、任意に置換されたアリールアミノカルボニル、任意に置換されたヘテロアリールアミノカルボニル、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、又はニトロで任意に置換され、並びにフェニルは、1つ、2つ、又は3つのアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキ

40

50

ルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、任意に置換されたアリールアミノカルボニル、任意に置換されたヘテロアリールアミノカルボニル、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、又はニトロで任意に置換され、ただし、 R^2 は、任意に置換されたピロール又は任意に置換された2,5-ジオキソ-ピロールで任意に置換されないという条件であり、或いは、

X^2 は、アルキレン又はアルケニレンであり、この場合、アルキレン又はアルケニレンは、ハロで任意に置換され、そして R^2 は、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルは、1つ、2つ、又は3つのアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、任意に置換されたアリールアミノカルボニル、任意に置換されたヘテロアリールアミノカルボニル、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、又はニトロで任意に置換され、並びにアリールは、1つ、2つ、又は3つのアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、任意に置換されたアリールアミノカルボニル、任意に置換されたヘテロアリールアミノカルボニル、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、又はニトロで任意に置換される。

【0204】

さらにもう1つ別の実施形態は、式IIaの化合物である。

【0205】

さらなる実施形態は、式IIbの化合物である。

【0206】

さらにもう1つ別の実施形態は、式IIcの化合物である。

【0207】

さらなる実施形態は、式IIdの化合物である。

【0208】

さらにもう1つ別の実施形態は、式IIeの化合物である。

【0209】

さらなる実施形態は、式IIfの化合物である。

【0210】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、又は任意に置換されたフェニルである。さらなる他の実施形態において、 R^2 は、アルキル又は任意に置換されたフェニルである。いくつかの他の実施形態において、 R^2 は、メチル、エチル、イソプロピル、又はフェニルである。いくつかの実施形態において、 R^2 はメチル、エチル、又はイソプロピルである。

【0211】

いくつかの実施形態において、 X^2 は単結合、アルキレン、アルコキシ、又はアルケニレンであり、この場合、アルキレン又はアルケニレンは、ハロで任意に置換される。他の実施形態において、 X^2 は、アルキレンである。さらなる他の実施形態において、 X^5 は、 $-CH_2-$ である。

【0212】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルは、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、任意に置換されたアリールアミノカルボニル、任意に置換されたヘテロアリール

アミノカルボニル、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で任意に置換される。

【0213】

さらなる他の実施形態において、 R^2 は、アルコキシカルボニルで任意に置換されたヘテロシクロアルキルであり、又は R^2 は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で任意に置換されたアリールである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、*t*-ブトキシカルボニルで任意に置換されたピペラジニルであり、又は R^2 は、アシルアミノ、アミノ、ハロゲン、及びニトロの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で任意に置換されたフェニルである。いくつかの他の実施形態において、 R^2 は、4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル、フェニル、4-アミノフェニル、4-(フェニルカルボニルアミノ)-フェニル、4-フルオロフェニル、又は4-ニトロフェニルである。さらなる他の実施形態において、 R^2 は、フェニル、4-アミノフェニル、4-(フェニルカルボニルアミノ)-フェニル、4-フルオロフェニル、又は4-ニトロフェニルである。他の実施形態において、 R^2 は、3,4-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、3-フルオロ-4-クロロフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3-メトキシ-4-フルオロフェニル、3-メトキシ-5-フルオロフェニル、3-メトキシ-4-クロロフェニル、3-(メチルスルホニル)フェニル、4-(メチルスルホニル)フェニル、2-チオフェニル、3-チオフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニルである。

【0214】

いくつかの実施形態において、 X^2 は単結合、又はアルコキシであり、そして R^2 は、フェニル、3-から8-員環の単環式シクロアルキル、5-または6-員環の単環式ヘテロアリール、或いは3-から8-員環の単環式ヘテロシクロアルキルであり、この場合、3-から8-員環の単環式シクロアルキル、5-又は6-員環の単環式ヘテロアリール、及び3-から8-員環の単環式ヘテロシクロアルキルは、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、任意に置換されたアリールアミノカルボニル、任意に置換されたヘテロアリールアミノカルボニル、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ハロアルコキシ、又はニトロの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で任意に置換され、そしてフェニルは、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、任意に置換されたアリールアミノカルボニル、任意に置換されたヘテロアリールアミノカルボニル、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で任意に置換され、ただし、 R^2 は、任意に置換されたピロール又は任意に置換された2,5-ジオキソ-ピロールで任意に置換されないという条件であり、あるいは X^2 は、アルキレン又はアルケニレンであり、この場合、アルキレン又はアルケニレンは、ハロゲンで任意に置換され、そして R^2 は、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルは、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、任意に置換されたアリールアミノカルボニル、任意に置換されたヘテロアリールアミノカルボニル、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で任意に置換され、そしてアリールは、アシル、アシルアミノ、アシ

ルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、任意に置換されたアリールアミノカルボニル、任意に置換されたヘテロアリールアミノカルボニル、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で置換される。

【0215】

いくつかの実施形態において、 X^2 は、アルキレン又はアルケニレンであり、そして R^2 は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で置換されるアリールである。他の実施形態において、 R^2 は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で置換されるフェニルである。いくつかの他の実施形態において、 R^2 は、アリールカルボニルアミノ、アミノ、ハロ、及びニトロの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で置換されるフェニルである。さらなる他の実施形態において、 R^2 は、4-(フェニルカルボニルアミノ)-フェニル、4-アミノフェニル、4-フルオロフェニル、又は4-ニトロフェニルである。

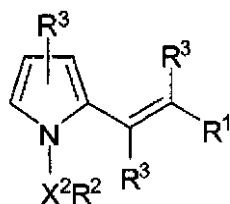
【0216】

ピロールアルケン化合物

1つの態様において、式Bの化合物、もしくはそれらの活性な代謝物、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグは、

【0217】

【化16】



式B

【0218】

式中、

R^1 は、 $C(O)NHOH$ であり、

X^2 は単結合、又は C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレン、 C_2-C_6 アルキニレン、 C_1-C_6 ヘテロアルキレン、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アミン、 C_1-C_6 アミド、 C_1-C_6 スルフィド、 C_1-C_6 スルホキシド、 C_1-C_6 スルホニル、 C_1-C_6 フルオロアルキレン、 C_2-C_6 フルオロアルケニレン、 C_1-C_6 ハロアルキレン、 C_2-C_6 ハロアルケニレン、 $-C(=O)-$ 、及び $-C(=O)-C_1-C_6$ アルキレンの中から選択される置換又は非置換であり、

R^2 は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルの中から選択される置換又は非置換であり、

この場合、もし R^2 が、置換される場合、その時 R^2 上の夫々の置換基は、ハロゲン、スルホニル、チオール、置換又は非置換 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 フルオロアルコキシ、 C_1-C_6 アミノアルコキシ、 C_1-C_6 アルキルアミノアルコキシ、 C_1-C_6 アルコキシアミノアルコキシ、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキルアミノアルコキシ、 C_1-C_6 ヘテロシクロアルキルアルコキシ、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、-

NHC(=O)NH-R¹¹、-OC(=O)-R¹¹、-N(R¹⁰)₂、置換又は非置換C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、置換又は非置換C₂-C₆アルケニル、置換又は非置換C₂-C₆アルキニル、置換又は非置換C₁-C₆ヘテロアルキル、置換又は非置換C₃-C₈シクロアルキル、及び置換又は非置換アリールの中から選択され、

R¹⁰は、水素、又はC₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、

R¹¹は、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、

各々のR³は独立して、水素、置換又は非置換C₁-C₆アルキル、置換又は非置換C₂-C₆アルケニル、置換又は非置換C₂-C₆アルキニル、置換又は非置換C₁-C₆アルコキシ、置換又は非置換C₁-C₆フルオロアルコキシ、置換又は非置換C₁-C₆ヘテロアルキル、置換又は非置換フェニル、又はC₁-C₆アミノアルキルである。

【0219】

1つの実施形態において、置換-1H-ピロール-2-イル-N-ヒドロキシアクリルアミド化合物は、この場合、1位の置換基は、-X²-R²であり、

式中、

X²は単結合、又はC₁-C₆アルキレン、C₂-C₆アルケニレン、C₂-C₆アルキニレン、C₁-C₆ヘテロアルキレン、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アミン、C₁-C₆アミド、C₁-C₆スルフィド、C₁-C₆スルホキシド、C₁-C₆スルホニル、C₁-C₆フルオロアルキレン、C₂-C₆フルオロアルケニレン、C₁-C₆ハロアルキレン、C₂-C₆ハロアルケニレン、-C(=O)-、及び-C(=O)-C₁-C₆アルキレンの中から選択される置換又は非置換であり、

R²は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルの中から選択される置換又は非置換基であり、

この場合、もしR²が、置換される場合、その時R²上の夫々の置換基は、ハロゲン、スルホニル、チオール、置換又は非置換C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆フルオロアルコキシ、C₁-C₆アミノアルコキシ、C₁-C₆アルキルアミノアルコキシ、C₁-C₆アルコキシアミノアルコキシ、C₁-C₆ヒドロキシアリールアミノアルコキシ、C₁-C₆ヘテロシクロアルキルアルコキシ、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換ヘテロアリール、-CN、-NO₂、-CO₂R¹⁰、-C(=O)R¹¹、-S-R¹¹、-S(=O)-R¹¹、-S(=O)₂-R¹¹、-NR¹⁰C(=O)-R¹¹、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰S(=O)₂-R¹¹、-OC(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)O-R¹¹、-OC(=O)O-R¹¹、-NHC(=O)NH-R¹¹、-OC(=O)-R¹¹、-N(R¹⁰)₂、置換又は非置換C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、置換又は非置換C₂-C₆アルケニル、置換又は非置換C₂-C₆アルキニル、置換又は非置換C₁-C₆ヘテロアルキル、置換又は非置換C₃-C₈シクロアルキル、及び置換又は非置換アリールの中から選択され、

R¹⁰は、水素、又はC₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、

R¹¹は、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基である。

【0220】

任意の及び全ての実施形態において、置換基は、列挙された代替物のサブセットの中から選択される。例えば、いくつかの実施形態において、X²は、C₁-C₆アルキレン、C₂-C₆アルケニレン、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆フルオロアルキレン、C₂-C₆フルオロアルケニレン、及びC₁-C₆ヘテロアルキレンの中から選択される置換又は非置換基である。他の実施形態において、X²は、C₁-C₆アルキレン、及びC₁-C₆アルコキシの中から選択される置換又は非置換基である。いくつかの実施形態において、X²は、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-(CH₂)₃-、-O(CH₂)₂-、-O(CH₂)₃-又は-O(CH₂)₃-である。いくつかの実施形態において、X²は、-CH₂-であ

10

20

30

40

50

る。

【 0 2 2 1 】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、フェニル、ナフチル、単環式ヘテロアリール、二環式ヘテロアリール、 C_3 - C_8 シクロアルキル、単環式ヘテロシクロアルキル、及び二環式ヘテロシクロアルキルの中から選択される任意に置換される基である。他の実施形態において、 R^2 は、フェニル、ナフチル、(0-2N原子、0-1 O原子、及び0-1S原子を含有する単環式ヘテロアリール)、(0-2N原子、0-10原子、及び0-1S原子を含有する二環式ヘテロアリール)、 C_3 - C_8 シクロアルキル、0-2N原子を含有する単環式ヘテロシクロアルキル、及び0-2N原子を含有する二環式ヘテロシクロアルキルの中から選択される任意に置換される基であり、もし R^2 が置換される場合、その時 R^2 上の夫々の置換基は、ハロゲン、スルホニル、チオール、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルケニル、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、置換又は非置換 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換 C_3 - C_8 シクロアルキル、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換アリール、及び置換又は非置換ヘテロアリールの中から選択され、 R^{10} は、水素、又は C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、フェニル、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、 R^{11} は、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、フェニル、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基である。

【 0 2 2 2 】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、フェニル、ナフチル、(0-2N原子、0-1 O原子、及び0-1S原子を含有する単環式ヘテロアリール)、(0-2N原子、0-10原子、及び0-1S原子を含有する二環式ヘテロアリール)、 C_3 - C_8 シクロアルキルの中から選択される任意に置換される基であり、もし R^2 が置換される場合、その時 R^2 上の夫々の置換基は、水素、ハロゲン、スルホニル、チオール、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルケニル、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、置換又は非置換 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換 C_3 - C_8 シクロアルキル、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換アリール、及び置換又は非置換ヘテロアリールの中から選択され、 R^{10} は、水素、又は C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、及びフェニルの中から選択される置換又は非置換基であり、 R^{11} は、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、及びフェニルの中から選択される置換又は非置換基である。

【 0 2 2 3 】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、ナフス-2-イル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、2-(トリフルオロメチル)-フェニル、3-(トリフルオロメチル)-フェニル、4-(トリフルオロメチル)-フェニル、2-(トリフルオロメトキシ)-フェニル、3-(トリフルオロメトキシ)-フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、3-フルオロ-4-クロロフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3-メトキシ-4-フルオロフェニル、3-メトキシ-5-フルオロフェニル、3-メトキシ-4-クロロフェニル、3-(メチルスルホニル)フェニル、4-(メチルスルホニル)フェニル、2-チオフェニル、3-チオフェニル、2-ピ

リジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾル-5-イル、3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル、2-(ジフルオロメトキシ)-フェニル、3-(ジフルオロメトキシ)-フェニル、4-(ジフルオロメトキシ)-フェニル、N-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル、ピペリジン-4-イル、N-メチルスルホニル-2-アミノフェニル、N-メチルスルホニル-3-アミノフェニル、N-メチルスルホニル-4-アミノフェニル、N-フェニルスルホニル-2-アミノフェニル、N-フェニルスルホニル-3-アミノフェニル、N-フェニルスルホニル-4-アミノフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、2-ジメチルアミノフェニル、3-ジメチルアミノフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、N-アセチル-2-アミノフェニル、N-アセチル-3-アミノフェニル、N-アセチル-4-アミノフェニル、N-ベンゾイル-2-アミノフェニル、N-ベンゾイル-3-アミノフェニル、及びN-ベンゾイル-4-アミノフェニルの中から選択される。

【0224】

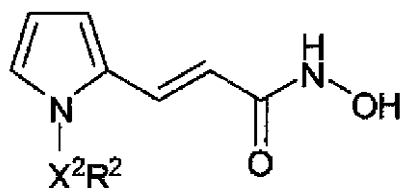
他の実施形態において、 R^2 は、フェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル、3,4-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、3-フルオロ-4-クロロフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3-メトキシ-4-フルオロフェニル、3-メトキシ-5-フルオロフェニル、3-メトキシ-4-クロロフェニル、3-(メチルスルホニル)フェニル、4-(メチルスルホニル)フェニル、2-チオフェニル、3-チオフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニルの中から選択される。

【0225】

1つの実施形態において、式IIIbの構造を有する化合物、もしくはそれらの活性な代謝物、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグは、

【0226】

【化17】



式IIIb

【0227】

式中、

X^2 は単結合、又は C_1 - C_6 アルキレン、 C_2 - C_6 アルケニレン、 C_2 - C_6 アルキニレン、 C_1 - C_6 ヘテロアルキレン、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 アミン、 C_1 - C_6 アミド、 C_1 - C_6 スルフィド、 C_1 - C_6 スルホキシド、 C_1 - C_6 スルホニル、 C_1 - C_6 フルオロアルキレン、 C_2 - C_6 フルオロアルケニレン、 C_1 - C_6 ハロアルキレン、 C_2 - C_6 ハロアルケニレン、 $-C(=O)-$ 、及び $-C(=O)-C_1$ - C_6 アルキレンの中から選択される置換又は非置換基であり、

R^2 は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルの中から選択される置換又は非置換基であり、

この場合、もし R^2 が、置換される場合、その時 R^2 上の夫々の置換基は、ハロゲン、スルホニル、チオール、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、 C_1 - C_6 アミノアルコキシ、 C_1 - C_6 アルキルアミノアルコキシ、 C_1 - C_6 アルコキシアミノアルコキシ、 C_1 - C_6 ヒドロキシアリルアミノアルコキシ、 C_1 - C_6 ヘテロシクロアルキルアルコキシ、置

換又は非置換ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換ヘテロアリール、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルケニル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルキニル、置換又は非置換 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換 C_3 - C_8 シクロアルキル、及び置換又は非置換アリールの中から選択され、

R^{10} は、水素、又は C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基であり、

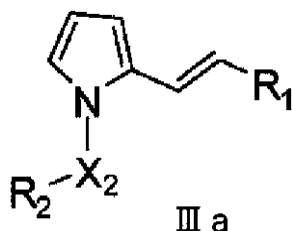
R^{11} は、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールの中から選択される置換又は非置換基である。

【0228】

もう1つ別の実施形態において、式III aの中から選択される構造を有する化合物、もしくはそれらの活性な代謝物、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグは、

【0229】

【化18】



【0230】

R^1 は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ であり、

X^2 は単結合、アルキレン、アルケニレン、又はアルコキシであり、

R^2 は、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルは、1つ、2つ、又は3つのアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、任意に置換されたアリールアミノカルボニル、任意に置換されたヘテロアリールアミノカルボニル、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、又はニトロで任意に置換される。

【0231】

もう1つ別の実施形態において、式III aの中から選択される構造を有する化合物、もしくはそれらの活性な代謝物、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグは、

式中、

R^1 は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ であり、

X^2 は単結合、アルキレン、又はアルコキシであり、

R^2 は、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリールは1つ、2つ、又は3つのアシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又はハロアルコキシで置換され、シクロアルキルは1つ、2つ、又は3つのアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロ

、ハロアルコキシ、又はニトロで任意に置換され、並びにヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは1つ、2つ、又は3つのアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロアルコキシ、又はニトロで任意に置換される。

【0232】

1つの実施形態は、式IIIaの化合物である。

【0233】

もう1つ別の実施形態は、式IIIbの化合物である。

【0234】

任意の及び全ての実施形態において、置換基は、列挙された代替物のサブセットの中から選択される。例えば、いくつかの実施形態において、 X^2 は、単結合、アルキレン、アルコキシ、又はアルケニレンであり、この場合、アルキレン又はアルケニレンは、1つ、2つ、3つ、4つ、又は5つのハロゲンで任意に置換される。もう1つ別の実施形態は、 X^2 は、アルキレン又はアルケニレンである。他の実施形態において、 X^2 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ である。いくつかの実施形態において、 X^2 は、 $-\text{CH}_2-$ である。他の実施形態において、 X^2 は、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ である。

【0235】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルは、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、任意に置換されたアリールアミノカルボニル、任意に置換されたヘテロアリールアミノカルボニル、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される1つ、2つ、または3つの置換基で任意に置換される。他の実施形態において、 R^2 は、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン、及びハロアルコキシの中から選択される1つ、2つ、または3つの置換基で任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^2 は、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリールは、アルキル、アルコキシ、ハロ、及びハロアルコキシの中から選択される1つ、2つ、または3つの置換基で任意に置換されるとともに、ヘテロシクロアルキルは、アルコキシカルボニルで任意に置換される。さらなる実施形態において、 R^2 は、シクロヘキシル、ベンゾオキサジアゾール、ナフス-2-イル、フェニル、又はピペリジニルであり、この場合、フェニルは、メチル、メトキシ、クロロ、フルオロ、トリフルオロメトキシ、及びジフルオロメトキシの中から選択される1つ、2つ、または3つの置換基で任意に置換されるとともに、ピペリジニルは、*t*-ブトキシカルボニルで任意に置換される。さらなる他の実施形態において、 R^2 は、シクロヘキシル、ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾール-5-イル、フェニル、ナフス-2-イル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-(ジフルオロメトキシ)-フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、ピペリジン-4-イル、又はN-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルである。

【0236】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾール-5-イル、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、4-(ジフルオロメトキシ)-フェニル、又は3-フルオロ-4-メトキシフェニルである。

【0237】

他の実施形態において、 R^2 は、3,4-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、3-フルオロ-4-クロロフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3-メトキシ-4-フルオロフェニル、3-メトキシ-5-フルオロフェニル、3-メトキシ-4-クロロフェニル、3-(メチルスルホニル)フェニル、4-(メチルスルホニル)フェニル、2-チオフェニル、3-チオフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニルである。

【0238】

いくつかの実施形態において、 R^2 が、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリールは、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、及びハロアルコキシの中から選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換され、シクロアルキルは、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換され、そしてヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換される。他の実施形態において、 R^2 が、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリールは、アルキル及びハロアルコキシの中から選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換されるとともにヘテロシクロアルキルは、アルコキシカルボニルで任意に置換される。さらなる他の実施形態において、 R^2 は、シクロヘキシル、ベンゾオキサジアゾリル、フェニル、又はt-ブトキシカルボニルで任意に置換されるピペリジニルであり、この場合、フェニルはメチル、トリフルオロメトキシ、又はジフルオロメトキシの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で置換される。

【0239】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、シクロヘキシル、ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾル-5-イル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-(ジフルオロメトキシ)-フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル、N-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル、又はピペリジン-4-イルである。さらなる他の実施形態において、 R^2 は、ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾル-5-イル又は4-(ジフルオロメトキシ)-フェニルである。

【0240】

いくつかの実施形態において、 X^2 は、アルキレン又はアルケニレンであるとともに R^2 は、アリール、シクロアルキル、又はヘテロアリールであり、この場合、アリール、シクロアルキル、及びヘテロアリールは、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン、及びハロアルコキシの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で任意に置換される。他の実施形態において、 X^2 は、アルキレン又はアルケニレンであるとともに R^2 は、ナフチル、フェニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、もしくはメチル、メトキシ、t-ブトキシカルボニル、クロロ、フルオロ、トリフルオロメトキシ、又はジフルオロメトキシで任意に置換されるヘテロシクロアルキルである。いくつかの他の実施形態において、 X^2 は、アルキレン又はアルケニレンであるとともに R^2 は、フェニルであり、この場合、フェニルは、メチル、メトキシ、クロロ、フルオロ、トリフルオロメトキシ、及びジフルオロメトキシの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で任意に置換され、又は R^2 は、ベンゾオキサジアゾリルである。

【0241】

いくつかの実施形態において、 X^2 は、アルキレン又はアルケニレンであるとともに R^2 が、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この

場合、シクロアルキルは、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で任意に置換され、アリールは、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、及びハロアルコキシの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で任意に置換され、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で任意に置換される。

10

【0242】

いくつかの実施形態において、 X^2 は、アルキレン又はアルケニレンであり、そして R^2 は、シクロアルキル、フェニル、ベンゾオキサジアゾリル、又はアルコキシカルボニルで任意に置換されたピペリジニルであり、このフェニルは1つ、2つ、又は3つのアルキル又はハロアルコキシで置換される。いくつかの他の実施形態において、 X^2 は、アルキレン又はアルケニレンであり、そして R^2 は、ベンゾオキサジアゾリル又はフェニルであり、この場合、フェニルは、メチル、クロロ、フルオロ、トリフルオロメトキシ、又はジフルオロメトキシの中から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で置換される。

20

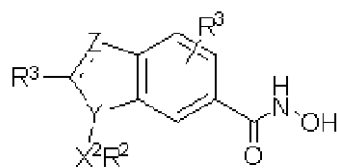
【0243】

選択的HDAC8の様々な化合物

ある実施形態において、式IVの構造を有する化合物、又は、これらの活性代謝物、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグは、

【0244】

【化19】



式IV;

30

【0245】

式中、

Zは CR^5 、N、O又はSであり、

Yは CR^3 又はNであり、

【0246】

【化20】



40

【0247】

は、二重結合を示し、この時Zは CR^5 又はNであり、もしくは単結合であり、この時ZはO又はSであり、

X^2 は単結合であり、又は C_1 - C_6 アルキレン、 C_2 - C_6 アルケニレン、 C_2 - C_6 アルキニレン、 C_1 - C_6 ヘテロアルキレン、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 アミン、 C_1 - C_6 アミド、 C_1 - C_6 スルフィド、 C_1 - C_6 スルホキシド、 C_1 - C_6 スルホニル、 C_1 - C_6 フルオロアルキレン、 C_2 - C_6 フルオロアル

50

ケニレン、 C_1 - C_6 ハロアルキレン、 C_2 - C_6 ハロアルケニレン、 $-C(=O)-$ 及び $-C(=O)-C_1-C_6$ アルキレンの中から選択される置換基又は非置換基であり、

R^2 は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルの中から選択される置換基又は非置換基であり、

この場合、 R^2 が置換されると、 R^2 上の各置換基はハロゲン、スルホニル、チオール、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、 C_1 - C_6 アミノアルコキシ、 C_1 - C_6 アルキルアミノアルコキシ、 C_1 - C_6 アルコキシアミノアルコキシ、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキルアミノアルコキシ、 C_1 - C_6 ヘテロシクロアルキルアルコキシ、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルケニル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルキニル、置換又は非置換 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換 C_3 - C_8 シクロアルキル、及び置換又は非置換アリールの中から選択され、

R^{10} は水素であり、又は C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールの中から選択される置換基又は非置換基であり、

R^{11} は C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールの中から選択される置換基又は非置換基であり、

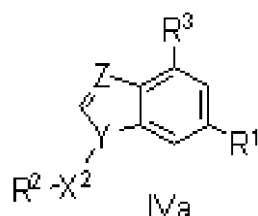
R^3 のそれぞれは、独立していて、水素であり、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルキル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルケニル、置換又は非置換 C_2 - C_6 アルキニル、置換又は非置換 C_1 - C_6 アルコキシ、置換又は非置換 C_1 - C_6 フルオロアルコキシ、置換又は非置換 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、置換又は非置換フェニル又は C_1 - C_6 アミノアルキルである。

【0248】

もう1つ別の実施形態において、式(IVa)の中から選択される構造を有する化合物、又は、これらの活性代謝物、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグは、

【0249】

【化21】



【0250】

式中、

Yは CR^3 又はNであり、

Zは CR^3 であり、

R^1 は $-C(O)NHOH$ であり、

X^2 は単結合であり、アルキレン、アルケニレン又はアルコキシであり、

R^2 はアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、1、2又は3のアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、任意で置換されたアリールアミノカルボニル、任意で置換されたヘテロアリールアミノカルボニル、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、又はニトロに任意で置換され、

R^3 は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、又はハロアルコキシである。

【 0 2 5 1 】

もう1つ別の実施形態において、式 (I V a) の中から選択される構造を有する化合物、又は活性代謝物、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な N-オキシド、又は薬学的に許容可能なプロドラッグは、

式中、

Y は CR^3 又は N であり、

Z は CR^3 であり、

R^1 は $-C(O)NHOH$ であり、

X^2 は単結合、アルキレン、又はアルコキシであり、

R^2 はアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリールは、1、2、又は3のアシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又はハロアルコキシに置換され、シクロアルキルは1、2、又は3のアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、又はニトロに任意で置換され、そして、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、1、2、又は3のアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロアルコキシ、又はニトロに任意で置換され、

R^3 は水素、アルケニル、置換アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、又は $-X^6-R^6$ であり、この場合、 X^6 はアルキレン又はアルケニレンであり、 X^6 は5のうち1、2、3、4のハロに追加的に任意で置換され、 R^6 はアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、任意で置換されたシクロアルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、シアノアルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、ヒドロキシアルコキシ、ハロ、アルキルカルボニルアミノ、アルキル $-S(O)_{0-2}-$ 、アルケニル $-S(O)_{0-2}-$ 、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニル $-NR^c-$ (この場合、 R^c は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、又はアルケニルオキシである)、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアミノアルキルオキシ、ジアルキルアミノアルキルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、ジアルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシアルキルオキシ、又は $-C(O)NR^aR^b$ (この場合、 R^a 及び R^b は独立していて、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルケニル、置換アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、又はアルケニルオキシである)である。

【 0 2 5 2 】

ある実施形態は、式 (I V a) の化合物である。

【 0 2 5 3 】

任意の及び全ての実施形態において、置換基は、列挙された代替物のサブセットの中から選択される。例えば、いくつかの実施形態において、 X^2 は単結合、アルキレン、アルコキシ、又はアルケニレンであり、この場合、アルキレン又はアルケニレンは、1、2、3、4、又は5のハロゲンに任意で置換される。もう1つ別の実施形態において、 X^2 はアルキレン又はアルケニレンである。他の実施形態において、 X^2 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、又は $-CH_2CH=CH-$ である。いくつかの実施形態において、 X^2 は $-CH_2-$ である。他の実施形態において、 X^2 は $-OCH_2CH_2-$ である。

【 0 2 5 4 】

いくつかの実施形態において、 R^2 はアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又は

ヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルは、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、任意で置換されたアリールアミノカルボニル、任意で置換されたヘテロアリールアミノカルボニル、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される1、2、又は3の置換基に任意で置換される。他の実施形態において、 R^2 はアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルは、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン、及びハロアルコキシの中から選択される1、2、又は3の置換基に任意で置換される。いくつかの他の実施形態において、 R^2 はアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリールはアルキル、アルコキシ、ハロ、及びハロアルコキシの中から選択される1、2、又は3の置換基に任意で置換される。そして、ヘテロシクロアルキルはアルコキシカルボニルに任意で置換される。さらなる実施形態において、 R^2 はシクロヘキシル、ベンゾオキサジアゾリル、ナフス-2-イル、フェニル、又はピペリジニルであり、この場合、フェニルは、メチル、メトキシ、クロロ、フルオロ、トリフルオロメトキシ、及びジフルオロメトキシの中から選択される1、2、又は3の置換基に任意で置換され、ピペリジニルは、*t*-ブトキシカルボニルに任意で置換される。さらなる他の実施形態において、 R^2 はシクロヘキシル、ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾル-5-イル、フェニル、ナフス-2-イル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-(ジフルオロメトキシ)-フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル、3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル、ピペリジン-4-イル、又はN-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルである。

【0255】

いくつかの実施形態において、 R^2 はベンゾ[2,1,3]オキサジアゾル-5-イル、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、4-(ジフルオロメトキシ)-フェニル、又は3-フルオロ-4-メトキシ-フェニルである。

【0256】

他の実施形態において、 R^2 は3,4-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、3-フルオロ-4-クロロフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3-メトキシ-4-フルオロフェニル、3-メトキシ-5-フルオロフェニル、3-メトキシ-4-クロロフェニル、3-(メチルスルホニル)フェニル、4-(メチルスルホニル)フェニル、2-チオフェニル、3-チオフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニルである。

【0257】

いくつかの実施形態において、 R^3 は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、又はハロアルコキシである。他の実施形態において、 R^3 は水素である。

【0258】

いくつかの実施形態において、 R^2 はアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリールは、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、及びハロアルコキシの中から選択される1、2、又は3の置換基に任意で置換され、シクロアルキルは、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択され

る 1、2、又は 3 の置換基に任意で置換され、そしてヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルはアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される 1、2、又は 3 の置換基に任意で置換される。他の実施形態において、 R^2 はアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、アリールは、アルキル及びハロアルコキシの中から選択される 1、2、又は 3 の置換基に置換され、そして、ヘテロシクロアルキルは、アルコキシカルボニルに任意で置換される。さらなる他の実施形態において、 R^2 は、シクロヘキシル、ベンゾオキサジアゾリル、メチル、トリフルオロメトキシ又はジフルオロメトキシの中から選択される 1、2、又は 3 の置換基に置換されるフェニル、あるいは *t*-ブトキシカルボニルに任意で置換されるピペリジニルである。

10

【0259】

いくつかの実施形態において、 R^2 はシクロヘキシル、ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾル-5-イル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-(ジフルオロメトキシ)-フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル、*N*-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル、又はピペリジン-4-イルである。さらなる他の実施形態において、 R^2 はベンゾ[2,1,3]オキサジアゾル-5-イル又は 4-(ジフルオロメトキシ)-フェニルである。

【0260】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、水素、アルケニル、置換アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、又は $-X^6-R^6$ であり、この場合、 X^6 はアルキレン又はアルケニレンであり、 X^6 は 1、2、3、4、又は 5 のハロゲンに追加的に任意で置換される。そして、 R^6 はアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、任意で置換されるシクロアルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、シアノアルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、ヒドロキシアルコキシ、ハロ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキル-S(O)₀₋₂-、アルケニル-S(O)₀₋₂-、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニル-NR^c- (この場合、 R^c は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、又はアルケニルオキシである)、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアミノアルキルオキシ、ジアルキルアミノアルキルオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、ジアルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシアルキルオキシ、又は $-C(O)NR^aR^b$ (この場合、 R^a 及び R^b は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、置換アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、又はアルケニルオキシである)である。いくつかの実施形態において、 R^3 は水素である。

20

30

【0261】

いくつかの実施形態において、 R^3 は水素であり、 X^2 はアルキレン又はアルケニレンであり、 R^2 はアリール、シクロアルキル、又はヘテロアリールであり、この場合、アリール、シクロアルキル、及びヘテロアリールは、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン、及びハロアルコキシの中から選択される 1、2、又は 3 の置換基に任意で置換される。他の実施形態において、 R^3 は水素であり、 X^2 はアルキレン又はアルケニレンであり、 R^2 はナフチル、フェニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はメチル、メトキシ、*t*-ブトキシカルボニル、クロロ、フルオロ、トリフルオロメトキシ、又はジフルオロメトキシに任意で置換されるヘテロシクロアルキルである。いくつかの他の実施形態において、 R^3 は水素であり、 X^2 はアルキレン又はアルケニレンであり、 R^2 はフェニルであり、この場合、フェニルは、メチル、メトキシ、クロロ、フルオロ、トリフルオロメトキシ、及びジフルオロメトキシの中から選択される 1、2、又は 3 の置換基に任意で置換され、又は R^2 はベンゾオキサジアゾリルである。

40

【0262】

50

いくつかの実施形態において、 R^3 は水素であり、 X^2 はアルキレン又はアルケニレンであり、 R^2 はシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、この場合、シクロアルキルは、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される1、2、又は3の置換基に任意で置換され、アリールは、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、及びハロアルコキシの中から選択される1、2、又は3の置換基に置換され、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロアルコキシ、及びニトロの中から選択される1、2、又は3の置換基に任意で置換される。

10

【0263】

いくつかの実施形態において、 R^3 は水素であり、 X^2 はアルキレン又はアルケニレンであり、 R^2 はシクロアルキル、1、2、又は3のアルキル又はハロアルコキシで置換されるフェニルであり、ベンゾオキサジアゾリル、又はアルコキシカルボニルに任意で置換されるピペリジニルである。いくつかの他の実施形態において、 R^3 は水素であり、 X^2 はアルキレン又はアルケニレンであり、 R^2 はベンゾオキサジアゾリル又はフェニルであり、この場合、フェニルは、メチル、クロロ、フルオロ、トリフルオロメトキシ、又はジフルオロメトキシの中から選択される1、2、又は3の置換基に置換される。

20

【0264】

いくつかの実施形態において R^2 は置換アリールである。いくつかの実施形態において、酸化を減少させるため、ハロゲンに置換されたアリールである。ある実施形態において、 X^2 は単結合である。もう1つ別の実施形態において、 R^2 はフェニルである。さらなる実施形態において、フェニルは、ハロゲンに置換される。さらなる実施形態において、ハロゲンは、フッ素である。

【0265】

いくつかの実施形態において、 R^2 は置換又は非置換アリールである。いくつかの実施形態において、 X^2 は C_1 - C_6 アルキレンである。他の実施形態において、 X^2 は $-CH_2CH_2-$ である。いくつかの実施形態において、 X^2 はメチレン又はエチレンから選択される。さらなる実施形態において、 X^2 は、ベンジルの酸化を減少させるため、メチレン又はエチレンである。もう1つ別の実施形態において、 R^2 はフェニルである。

30

【0266】

いくつかの実施形態において、 R^2 は複素環である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、組成物の効能及び代謝に影響を及ぼす複素環である。ある実施形態において、 X^2 は単結合である。もう1つ別の実施形態において、 R^2 は芳香族複素環である。

【0267】

いくつかの実施形態において、 R^2 は置換アリールであり、 R^3 はアミンである。ある実施形態において、 X^2 は単結合である。もう1つ別の実施形態において、 R^2 は置換フェニルである。さらなる実施形態において、フェニルはアルコキシと置換される。さらなる実施形態において、 R^3 はアミンである。さらなる実施形態において、 R^3 は組成物の選択性に影響を及ぼすアミンである。

40

【0268】

上述の基の任意の組み合わせのさまざまな可変は、本明細書で考慮に入れられる。本明細書に提供される置換基及び化合物の置換パターンが選択されることで、化学的に安定し、本明細書で説明される技術により合成される化合物を提供することを理解されたい。

【0269】

ある態様において、本明細書に記載されるHDAC8インヒビタ化合物は、表1、2、

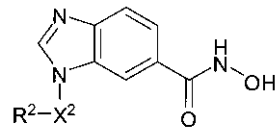
50

3、4、5、6及び7における化合物を含むがこれらに限定されない。

【0270】

【表1 - 1】

表1. 1,2-置換-1*H*-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸ヒドロキシアミド



化合物番号	R ²	X ²
1	フェニル	-CH ₂ -
2	3-メトキシフェニル	-CH ₂ -
3	4-メトキシフェニル	-CH ₂ -
4	2-メチルフェニル	-CH ₂ -
5	3-メチルフェニル	-CH ₂ -
6	4-メチルフェニル	-CH ₂ -
7	2-フルオロフェニル	-CH ₂ -
8	3-フルオロフェニル	-CH ₂ -
9	4-フルオロフェニル	-CH ₂ -
10	2-クロロフェニル	-CH ₂ -
11	3-クロロフェニル	-CH ₂ -
12	4-クロロフェニル	-CH ₂ -
13	3-フルオロ-4-メトキシフェニル	-CH ₂ -
14	4-(トリフルオロメトキシ)フェニル	-CH ₂ -
15	3,4-ジクロロフェニル	-CH ₂ -
16	2,4-ジクロロフェニル	-CH ₂ -
17	2-クロロ-4-フルオロフェニル	-CH ₂ -
18	2-クロロ-4-メトキシフェニル	-CH ₂ -
19	2,3-ジクロロフェニル	-CH ₂ -
20	3-メトキシ-4-フルオロフェニル	-CH ₂ -
21	3-メトキシ-5-フルオロフェニル	-CH ₂ -
22	3-メトキシ-4-クロロフェニル	-CH ₂ -
23	3-(メチルスルホニル)フェニル	-CH ₂ -
24	4-(メチルスルホニル)フェニル	-CH ₂ -
25	2-チオフェニル	-CH ₂ -
26	3-チオフェニル	-CH ₂ -
27	2-ピリジル	-CH ₂ -

【0271】

【表 1 - 2】

化合物番号	R ²	X ²
28	3-ピリジル	-CH ₂ -
29	4-ピリジル	-CH ₂ -
30	フェニル	-(CH ₂) ₂ -
31	フェニル	-(CH ₂) ₃ -
32	フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
33	2-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
34	3-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
35	4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
36	2-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
37	3-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
38	4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
39	2-クロロ-4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
40	3-クロロ-4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
41	2-フルオロ-4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
42	3-フルオロ-4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
43	2,3-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
44	2,4-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
45	3,4-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
46	3-(メチルスルホニル)フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
47	4-(メチルスルホニル)フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
48	2-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -
49	3-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -
50	4-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -

10

20

30

【0272】

表 1 におけるベンゾイミダゾル化合物は、以下のように命名される。(化合物1) 3-ベンジル-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾル-5-カルボキサミド、(化合物2) 3-(3-メトキシベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾル-5-カルボキサミド、(化合物3) 3-(4-メトキシベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾル-5-カルボキサミド、(化合物4) 3-(2-メチルベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾル-5-カルボキサミド、(化合物5) 3-(3-メチルベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾル-5-カルボキサミド、(化合物6) 3-(4-メチルベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾル-5-カルボキサミド、(化合物7) 3-(2-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾル-5-カルボキサミド、(化合物8) 3-(3-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾル-5-カルボキサミド、(化合物9) 3-(4-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾル-5-カルボキサミド、(化合物10) 3-(2-クロロベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾル-5-カルボキサミド、(化合物11) 3-(3-クロロベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾル-5-カルボキサミド、(化合物12) 3-(4-クロロベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾル-5-カルボキサミド、(化合物13) 3-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾル-5-カルボキサミド、(化合物14) 3-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾル-5-カルボキサミド、(化合物15) 3-(3,4-ジクロロベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベ

40

50

ンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 16) 3-(2,4-ジクロロベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 17) 3-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 18) 3-(2-クロロ-4-メトキシベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 19) 3-(2,3-クロロベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 20) 3-(3-メトキシ-4-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 21) 3-(3-メトキシ-5-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 22) 3-(3-メトキシ-4-クロロベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 23) 3-(3-(メチルスルホニル)ベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 24) 3-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 25) N-ヒドロキシ-3-((チオフェン-2-イル)メチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 26) N-ヒドロキシ-3-((チオフェン-3-イル)メチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 27) N-ヒドロキシ-3-((ピリジン-2-イル)メチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 28) N-ヒドロキシ-3-((ピリジン-3-イル)メチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 29) N-ヒドロキシ-3-((ピリジン-4-イル)メチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 30) N-ヒドロキシ-3-フェニルエチル-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 31) N-ヒドロキシ-3-(3-フェニルプロピル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 32) N-ヒドロキシ-3-(3-フェノキシエチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 33) 3-(2-(2-フルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 34) 3-(2-(3-フルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 35) 3-(2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 36) 3-(2-(2-クロロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 37) 3-(2-(3-クロロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 38) 3-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 39) 3-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 40) 3-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 41) 3-(2-(2-フルオロ-4-クロロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 42) 3-(2-(3-フルオロ-4-クロロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 43) 3-(2-(2,3-ジフルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 44) 3-(2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 45) 3-(2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 46) 3-(2-(3-(メチルスルホニル)フェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 47) 3-(2-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 48) N-ヒドロキシ-3-(2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、(化合物 49) N-ヒドロキシ-3-(2-(ピリジン-3-イルオキシ)エチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、及び(化合物 50) N-ヒドロキシ-3-(2-(ピリジン-4-イルオキシ)エチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【 0 2 7 3 】

10

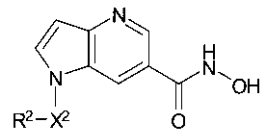
20

30

40

【表 2 - 1】

表 2 1,3-ニ置換-アザインドール-6-カルボン酸ヒドロキシアミド



化合物番号	R ²	X ²
51	フェニル	-CH ₂ -
52	3-メトキシフェニル	-CH ₂ -
53	4-メトキシフェニル	-CH ₂ -
54	2-メチルフェニル	-CH ₂ -
55	3-メチルフェニル	-CH ₂ -
56	4-メチルフェニル	-CH ₂ -
57	2-フルオロフェニル	-CH ₂ -
58	3-フルオロフェニル	-CH ₂ -
59	4-フルオロフェニル	-CH ₂ -
60	2-クロロフェニル	-CH ₂ -
61	3-クロロフェニル	-CH ₂ -
62	4-クロロフェニル	-CH ₂ -
63	3-フルオロ-4-メトキシフェニル	-CH ₂ -
64	4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル	-CH ₂ -
65	3,4-ジクロロフェニル	-CH ₂ -
66	2,4-ジクロロフェニル	-CH ₂ -
67	2-クロロ-4-フルオロフェニル	-CH ₂ -
68	2-クロロ-4-メトキシフェニル	-CH ₂ -
69	2,3-ジクロロフェニル	-CH ₂ -
70	3-メトキシ-4-フルオロフェニル	-CH ₂ -
71	3-メトキシ-5-フルオロフェニル	-CH ₂ -
72	3-メトキシ-4-クロロフェニル	-CH ₂ -
73	3-(メチルスルホニル)フェニル	-CH ₂ -
74	4-(メチルスルホニル)フェニル	-CH ₂ -
75	2-チオフェニル	-CH ₂ -
76	3-チオフェニル	-CH ₂ -
77	2-ピリジル	-CH ₂ -
78	3-ピリジル	-CH ₂ -

10

20

30

【 0 2 7 4 】

【表 2 - 2】

化合物番号	R ²	X ²
79	4-ピリジル	-CH ₂ -
80	フェニル	-(CH ₂) ₂ -
81	フェニル	-(CH ₂) ₃ -
82	フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
83	2-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
84	3-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
85	4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
86	2-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
87	3-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
88	4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
89	2-クロロ-4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
90	3-クロロ-4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
91	2-フルオロ-4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
92	3-フルオロ-4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
93	2,3-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
94	2,4-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
95	3,4-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
96	3-(メチルスルホニル)フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
97	4-(メチルスルホニル)フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
98	2-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -
99	3-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -
100	4-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -

【 0 2 7 5 】

表 2 における 4-アザインドール化合物は以下のように命名される。(化合物 51) 1-ベンジル-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 52) 1-(3-メトキシベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 53) 1-(4-メトキシベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 54) 1-(2-メチルベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 55) 1-(3-メチルベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 56) 1-(4-メチルベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 57) 1-(2-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 58) 1-(3-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 59) 1-(4-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 60) 1-(2-クロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 61) 1-(3-クロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 62) 1-(4-クロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 63) 1-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 64) 1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 65) 1-(3,4-ジクロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 66) 1-(2,4-ジクロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキ

サミド、(化合物 67) 1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 68) 1-(2-クロロ-4-メトキシベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 69) 1-(2,3-ジクロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 70) 1-(3-メトキシ-4-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 71) 1-(3-メトキシ-5-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 72) 1-(3-メトキシ-4-クロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 73) 1-(3-(メチルスルホニル)ベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 74) 1-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 75) N-ヒドロキシ-1-((チオフェン-2-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 76) N-ヒドロキシ-1-((チオフェン-3-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 77) N-ヒドロキシ-1-((ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 78) N-ヒドロキシ-1-((ピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 79) N-ヒドロキシ-1-((ピリジン-4-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 80) N-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 81) N-ヒドロキシ-1-(3-フェニルプロピル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 82) N-ヒドロキシ-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 83) 1-(2-フルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 84) 1-(3-フルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 85) 1-(4-フルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 86) 1-(2-クロロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 87) 1-(3-クロロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 88) 1-(4-クロロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 89) 1-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 90) 1-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 91) 1-(2-(2-フルオロ-4-クロロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 92) 1-(2-(3-フルオロ-4-クロロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 93) 1-(2-(2,3-ジフルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 94) 1-(2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 95) 1-(2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 96) 1-(2-(3-(メチルスルホニル)フェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 97) 1-(2-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 98) N-ヒドロキシ-1-(2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 99) N-ヒドロキシ-1-(2-(ピリジン-3-イルオキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド、及び(化合物 100) N-ヒドロキシ-1-(2-(ピリジン-4-イルオキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミド

【 0 2 7 6 】

10

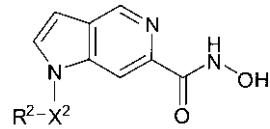
20

30

40

【表 3 - 1】

表 3 1,3-...置換-アザインドール-6-カルボン酸ヒドロキシアミド



化合物番号	R ²	X ²
101	フェニル	-CH ₂ -
102	3-メトキシフェニル	-CH ₂ -
103	4-メトキシフェニル	-CH ₂ -
104	2-メチルフェニル	-CH ₂ -
105	3-メチルフェニル	-CH ₂ -
106	4-メチルフェニル	-CH ₂ -
107	2-フルオロフェニル	-CH ₂ -
108	3-フルオロフェニル	-CH ₂ -
109	4-フルオロフェニル	-CH ₂ -
110	2-クロロフェニル	-CH ₂ -
111	3-クロロフェニル	-CH ₂ -
112	4-クロロフェニル	-CH ₂ -
113	3-フルオロ-4-メトキシフェニル	-CH ₂ -
114	4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル	-CH ₂ -
115	3,4-ジクロロフェニル	-CH ₂ -
116	2,4-ジクロロフェニル	-CH ₂ -
117	2-クロロ-4-フルオロフェニル	-CH ₂ -
118	2-クロロ-4-メトキシフェニル	-CH ₂ -
119	2,3-ジクロロフェニル	-CH ₂ -
120	3-メトキシ-4-フルオロフェニル	-CH ₂ -
121	3-メトキシ-5-フルオロフェニル	-CH ₂ -
122	3-メトキシ-4-クロロフェニル	-CH ₂ -
123	3-(メチルスルホニル)フェニル	-CH ₂ -
124	4-(メチルスルホニル)フェニル	-CH ₂ -
125	2-チオフェニル	-CH ₂ -
126	3-チオフェニル	-CH ₂ -
127	2-ピリジル	-CH ₂ -

10

20

30

【 0 2 7 7 】

【表 3 - 2】

化合物番号	R ²	X ²
128	3-ピリジル	-CH ₂ -
129	4-ピリジル	-CH ₂ -
130	フェニル	-(CH ₂) ₂ -
131	フェニル	-(CH ₂) ₃ -
132	フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
133	2-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
134	3-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
135	4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
136	2-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
137	3-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
138	4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
139	2-クロロ-4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
140	3-クロロ-4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
141	2-フルオロ-4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
142	3-フルオロ-4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
143	2,3-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
144	2,4-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
145	3,4-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
146	3-(メチルスルホニル)フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
147	4-(メチルスルホニル)フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
148	2-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -
149	3-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -
150	4-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -

【0278】

表3における5-アザインドール化合物は以下のように命名される。(化合物 101) 1-ベンジル-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 102) 1-(3-メトキシベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 103) 1-(4-メトキシベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 104) 1-(2-メチルベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 105) 1-(3-メチルベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 106) 1-(4-メチルベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 107) 1-(2-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 108) 1-(3-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 109) 1-(4-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 110) 1-(2-クロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 111) 1-(3-クロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 112) 1-(4-クロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 113) 1-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 114) 1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化

合物 115) 1-(3,4-ジクロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カル
 ボキサミド、(化合物 116) 1-(2,4-ジクロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]
 ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 117) 1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-N-ヒドロ
 キシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 118) 1-(2-クロロ-4-メト
 キシベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 11
 9) 1-(2,3-ジクロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミ
 ド、(化合物 120) 1-(3-メトキシ-4-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]
 ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 121) 1-(3-メトキシ-5-フルオロベンジル)-N-ヒド
 ロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 122) 1-(3-メトキシ-4-
 クロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物
 123) 1-(3-(メチルスルホニル)ベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カル
 ボキサミド、(化合物 124) 1-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロ
 ロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 125) N-ヒドロキシ-1-((チオフェン-2-
 イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 126) N-ヒドロキ
 シ-1-((チオフェン-3-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化
 合物 127) N-ヒドロキシ-1-((ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カル
 ボキサミド、(化合物 128) N-ヒドロキシ-1-((ピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,
 2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 129) N-ヒドロキシ-1-((ピリジン-4-イル)メ
 チル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 130) N-ヒドロキシ-1-フ
 ェネチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 131) N-ヒドロキシ-1-
 (3-フェニルプロピル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 132) N-
 ヒドロキシ-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化
 合物 133) 1-(2-フルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-
 カルボキサミド、(化合物 134) 1-(3-フルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピ
 ロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 135) 1-(4-フルオロフェノキシ)エチ
 ル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 136) 1-(2-ク
 ロロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(
 化合物 137) 1-(3-クロロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-
 6-カルボキサミド、(化合物 138) 1-(4-クロロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピ
 ロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 139) 1-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェ
 ノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 1
 40) 1-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピ
 リジン-6-カルボキサミド、(化合物 141) 1-(2-(2-フルオロ-4-クロロフェノキシ)エチル
)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 142) 1-(2-(3-
 フルオロ-4-クロロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カル
 ボキサミド、(化合物 143) 1-(2-(2,3-ジフルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-
 ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 144) 1-(2-(2,4-ジフルオロフェノ
 キシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 145
) 1-(2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6
 -カルボキサミド、(化合物 146) 1-(2-(3-(メチルスルホニル)フェノキシ)エチル)-N-ヒ
 ドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 147) 1-(2-(4-(メチル
 スルホニル)フェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサ
 ミド、(化合物 148) N-ヒドロキシ-1-(2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)-N-ヒドロキシ
 -1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 149) N-ヒドロキシ-1-(2-(ピリ
 ジン-3-イルオキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド
 、及び(化合物 150) N-ヒドロキシ-1-(2-(ピリジン-4-イルオキシ)エチル)-N-ヒドロキシ
 -1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボキサミド

【 0 2 7 9 】

10

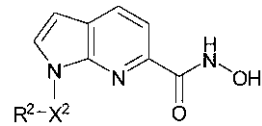
20

30

40

【表 4 - 1】

表 4 1,3-二置換-アザインドール-6-カルボン酸ヒドロキシアミド



化合物番号	R ²	X ²
151	フェニル	-CH ₂ -
152	3-メトキシフェニル	-CH ₂ -
153	4-メトキシフェニル	-CH ₂ -
154	2-メチルフェニル	-CH ₂ -
155	3-メチルフェニル	-CH ₂ -
156	4-メチルフェニル	-CH ₂ -
157	2-フルオロフェニル	-CH ₂ -
158	3-フルオロフェニル	-CH ₂ -
159	4-フルオロフェニル	-CH ₂ -
160	2-クロロフェニル	-CH ₂ -
161	3-クロロフェニル	-CH ₂ -
162	4-クロロフェニル	-CH ₂ -
163	3-フルオロ-4-メトキシフェニル	-CH ₂ -
164	4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル	-CH ₂ -
165	3,4-ジクロロフェニル	-CH ₂ -
166	2,4-ジクロロフェニル	-CH ₂ -
167	2-クロロ-4-フルオロフェニル	-CH ₂ -
168	2-クロロ-4-メトキシフェニル	-CH ₂ -
169	2,3-ジクロロフェニル	-CH ₂ -
170	3-メトキシ-4-フルオロフェニル	-CH ₂ -
171	3-メトキシ-5-フルオロフェニル	-CH ₂ -
172	3-メトキシ-4-クロロフェニル	-CH ₂ -
173	3-(メチルスルホニル)フェニル	-CH ₂ -
174	4-(メチルスルホニル)フェニル	-CH ₂ -
175	2-チオフェニル	-CH ₂ -
176	3-チオフェニル	-CH ₂ -
177	2-ピリジル	-CH ₂ -

【 0 2 8 0 】

【表 4 - 2】

化合物番号	R ²	X ²
178	3-ピリジル	-CH ₂ -
179	4-ピリジル	-CH ₂ -
180	フェニル	-(CH ₂) ₂ -
181	フェニル	-(CH ₂) ₃ -
182	フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
183	2-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
184	3-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
185	4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
186	2-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
187	3-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
188	4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
189	2-クロロ-4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
190	3-クロロ-4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
191	2-フルオロ-4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
192	3-フルオロ-4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
193	2,3-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
194	2,4-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
195	3,4-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
196	3-(メチルスルホニル)フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
197	4-(メチルスルホニル)フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
198	2-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -
199	3-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -
200	4-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -

10

20

30

【0281】

表 4 における、7-アザインドール化合物は以下のように命名される。(化合物 151) 1-ベンジル-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 152) 1-(3-メトキシベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 153) 1-(4-メトキシベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 154) 1-(2-メチルベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 155) 1-(3-メチルベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 156) 1-(4-メチルベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 157) 1-(2-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 158) 1-(3-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 159) 1-(4-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 160) 1-(2-クロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 161) 1-(3-クロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 162) 1-(4-クロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 163) 1-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 164) 1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド

40

50

、(化合物 165) 1-(3,4-ジクロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 166) 1-(2,4-ジクロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 167) 1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 168) 1-(2-クロロ-4-メトキシベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 169) 1-(2,3-ジクロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 170) 1-(3-メトキシ-4-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 171) 1-(3-メトキシ-5-フルオロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 172) 1-(3-メトキシ-4-クロロベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 173) 1-(3-(メチルスルホニル)ベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 174) 1-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 175) N-ヒドロキシ-1-((チオフェン-2-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 176) N-ヒドロキシ-1-((チオフェン-3-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 177) N-ヒドロキシ-1-((ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 178) N-ヒドロキシ-1-((ピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 179) N-ヒドロキシ-1-((ピリジン-4-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 180) N-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 181) N-ヒドロキシ-1-(3-フェニルプロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 182) N-ヒドロキシ-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 183) 1-(2-フルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 184) 1-(3-フルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 185) 1-(4-フルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 186) 1-(2-クロロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 187) 1-(3-クロロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 188) 1-(4-クロロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 189) 1-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 190) 1-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 191) 1-(2-(2-フルオロ-4-クロロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 192) 1-(2-(3-フルオロ-4-クロロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 193) 1-(2-(2,3-ジフルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 194) 1-(2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 195) 1-(2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 196) 1-(2-(3-(メチルスルホニル)フェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 197) 1-(2-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 198) N-ヒドロキシ-1-(2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、(化合物 199) N-ヒドロキシ-1-(2-(ピリジン-3-イルオキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド、及び(化合物 200) N-ヒドロキシ-1-(2-(ピリジン-4-イルオキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド

【 0 2 8 2 】

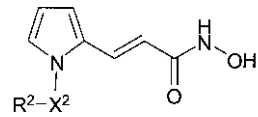
10

20

30

40

【表 5 - 1】

表 5 置換-1*H*ピロール-2-イル-*N*-ヒドロキシアクリルアミド化合物

化合物番号	R ²	X ²
201	フェニル	-CH ₂ -
202	3-メトキシフェニル	-CH ₂ -
203	4-メトキシフェニル	-CH ₂ -
204	2-メチルフェニル	-CH ₂ -
205	3-メチルフェニル	-CH ₂ -
206	4-メチルフェニル	-CH ₂ -
207	2-フルオロフェニル	-CH ₂ -
208	3-フルオロフェニル	-CH ₂ -
209	4-フルオロフェニル	-CH ₂ -
210	2-クロロフェニル	-CH ₂ -
211	3-クロロフェニル	-CH ₂ -
212	4-クロロフェニル	-CH ₂ -
213	3-フルオロ-4-メトキシフェニル	-CH ₂ -
214	4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル	-CH ₂ -
215	3,4-ジクロロフェニル	-CH ₂ -
216	2,4-ジクロロフェニル	-CH ₂ -
217	2-クロロ-4-フルオロフェニル	-CH ₂ -
218	2-クロロ-4-メトキシフェニル	-CH ₂ -
219	2,3-ジクロロフェニル	-CH ₂ -
220	3-メトキシ-4-フルオロフェニル	-CH ₂ -
221	3-メトキシ-5-フルオロフェニル	-CH ₂ -
222	3-メトキシ-4-クロロフェニル	-CH ₂ -
223	3-(メチルスルホニル)フェニル	-CH ₂ -
224	4-(メチルスルホニル)フェニル	-CH ₂ -
225	2-チオフェニル	-CH ₂ -
226	3-チオフェニル	-CH ₂ -
227	2-ピリジル	-CH ₂ -

【 0 2 8 3 】

【表 5 - 2】

化合物番号	R ²	X ²
228	3-ピリジル	-CH ₂ -
229	4-ピリジル	-CH ₂ -
230	フェニル	-(CH ₂) ₂ -
231	フェニル	-(CH ₂) ₃ -
232	フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
233	2-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
234	3-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
235	4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
236	2-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
237	3-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
238	4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
239	2-クロロ-4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
240	3-クロロ-4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
241	2-フルオロ-4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
242	3-フルオロ-4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
243	2,3-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
244	2,4-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
245	3,4-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
246	3-(メチルスルホニル)フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
247	4-(メチルスルホニル)フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
248	2-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -
249	3-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -
250	4-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -
251	2-(ジメチルアミノメチル)フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
252	3-(ジメチルアミノメチル)フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
253	4-(ジメチルアミノメチル)フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
254	2-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
255	3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
256	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	-O(CH ₂) ₂ -

【0284】

表 5 におけるピロールアルケン化合物は以下のように命名される。(化合物 201) (E)-3-(1-ベンジル-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド、(化合物 202) (E)-3-(1-(3-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド、(化合物 203) (E)-3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド、(化合物 204) (E)-3-(1-(2-メチルベンジル)-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド、(化合物 205) (E)-3-(1-(3-メチルベンジル)-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド、(化合物 206) (E)-3-(1-(4-メチルベンジル)-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド、(化合物 207) (E)-3-(1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド、(化合物 208) (E)-3-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド、(化合物 209) (E)-3-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド、(化合物 210) (E)-3-(1-(2-クロロベンジル)-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド、(化合物 211) (E)-3-(1-(3-クロロベンジル)-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド、(化合物 212) (E)-3-(1-(4-クロロベンジル)-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシ

50

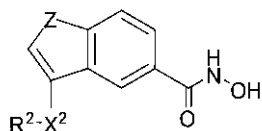
化合物 251) (E)-3-(1-(2-(2-(ジメチルアミノメチル)フェノキシ)エチル)-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド、(化合物 252) (E)-3-(1-(2-(3-(ジメチルアミノメチル)フェノキシ)エチル)-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド、(化合物 253) (E)-3-(1-(2-(4-(ジメチルアミノメチル)フェノキシ)エチル)-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド、(化合物 254) (E)-3-(1-(2-(2-(モルホリン-4-イルメチル)フェノキシ)エチル)-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド、(化合物 255) (E)-3-(1-(2-(3-(モルホリン-4-イルメチル)フェノキシ)エチル)-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド、(化合物 256) (E)-3-(1-(2-(4-(モルホリン-4-イルメチル)フェノキシ)エチル)-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド

【 0 2 8 5 】

10

【表 6 - 1】

表 6 置換ベンゾフラン、ベンゾチオフェン化合物



ZはSである、又はOである。

化合物番号	R ²	X ²
251	フェニル	-CH ₂ -
252	3-メトキシフェニル	-CH ₂ -
253	4-メトキシフェニル	-CH ₂ -
254	2-メチルフェニル	-CH ₂ -
255	3-メチルフェニル	-CH ₂ -
256	4-メチルフェニル	-CH ₂ -
257	2-フルオロフェニル	-CH ₂ -
258	3-フルオロフェニル	-CH ₂ -
259	4-フルオロフェニル	-CH ₂ -
260	2-クロロフェニル	-CH ₂ -
261	3-クロロフェニル	-CH ₂ -
262	4-クロロフェニル	-CH ₂ -
263	3-フルオロ-4-メトキシフェニル	-CH ₂ -
264	4-(トリフルオロメトキシ)フェニル	-CH ₂ -
265	3,4-ジクロロフェニル	-CH ₂ -
266	2,4-ジクロロフェニル	-CH ₂ -
267	2-クロロ-4-フルオロフェニル	-CH ₂ -
268	2-クロロ-4-メトキシフェニル	-CH ₂ -
269	2,3-ジクロロフェニル	-CH ₂ -
270	3-メトキシ-4-フルオロフェニル	-CH ₂ -
271	3-メトキシ-5-フルオロフェニル	-CH ₂ -
272	3-メトキシ-4-クロロフェニル	-CH ₂ -
273	3-(メチルスルホニル)フェニル	-CH ₂ -
274	4-(メチルスルホニル)フェニル	-CH ₂ -
275	2-チオフェニル	-CH ₂ -
276	3-チオフェニル	-CH ₂ -

20

30

40

【 0 2 8 6 】

【表 6 - 2】

化合物番号	R ²	X ²
277	2-ピリジル	-CH ₂ -
278	3-ピリジル	-CH ₂ -
279	4-ピリジル	-CH ₂ -
280	フェニル	-(CH ₂) ₂ -
281	フェニル	-(CH ₂) ₃ -
282	フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
283	2-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
284	3-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
285	4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
286	2-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
287	3-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
288	4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
289	2-クロロ-4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
290	3-クロロ-4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
291	2-フルオロ-4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
292	3-フルオロ-4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
293	2,3-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
294	2,4-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
295	3,4-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -
296	3-(メチルスルホニル)フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
297	4-(メチルスルホニル)フェニル	-O(CH ₂) ₂ -
298	2-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -
299	3-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -
300	4-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -

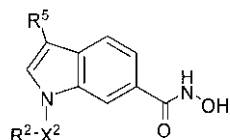
10

20

30

【 0 2 8 7 】

【表 7 - 1】

表7 1*H*-インドール-6-カルボン酸ヒドロキシアミド

化合物 番号	R ²	X ²	R ⁵
301	フェニル	-CH ₂ -	H
302	フェニル	-CH ₂ CH ₂ -	H
303	フェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H
304	2-メトキシフェニル	-CH ₂ -	H
305	3-メトキシフェニル	-CH ₂ -	H
306	4-メトキシフェニル	-CH ₂ -	H
307	4-メトキシフェニル	-CH ₂ -	ジメチルアミノメチル
308	4-メトキシフェニル	-CH ₂ -	フェニル -CH ₂ -NH-CH ₂ -
309	4-メトキシフェニル	-CH ₂ -	(ピリジン i-2-イ ル)-CH ₂ -NCH ₃ -CH ₂ -
310	2-メトキシピリジン-5-イル	-CH ₂ -	H
311	4-(メトキシエトキシ)フェニル	-CH ₂ -	H
312	2-(フェニルスルホンアミド)フ ェニル	-CH ₂ -	H
313	3-(フェニルスルホンアミド)フ ェニル	-CH ₂ -	H
314	4-(フェニルスルホンアミド)フ ェニル	-CH ₂ -	H
315	ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イ ル	-CH ₂ -	H
316	フェニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
317	2-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
318	3-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
319	4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
320	2-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
321	3-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -	H

【 0 2 8 8 】

【表 7 - 2】

化合物 番号	R ²	X ²	R ⁵
322	4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
323	2-(ジメチルアミノメチル)フェ ニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
324	3-(ジメチルアミノメチル)フェ ニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
325	4-(ジメチルアミノメチル)フェ ニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
326	2-(モルホリン-4-イルメチル)フ ェニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
327	3-(モルホリン-4-イルメチル)フ ェニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
328	4-(モルホリン-4-イルメチル)フ ェニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
329	フェニル	-NHC(=O)CH ₂ -	H
330	3-フルオロ-4-メトキシフェニル	-CH ₂ -	H
331	2-メチルフェニル	-CH ₂ -	H
332	3-メチルフェニル	-CH ₂ -	H
333	4-メチルフェニル	-CH ₂ -	H
334	2-フルオロフェニル	-CH ₂ -	H
335	3-フルオロフェニル	-CH ₂ -	H
336	4-フルオロフェニル	-CH ₂ -	H
337	2-クロロフェニル	-CH ₂ -	H
338	3-クロロフェニル	-CH ₂ -	H
339	4-クロロフェニル	-CH ₂ -	H
340	3-フルオロ-4-メトキシフェニル	-CH ₂ -	H
341	4-(トリフルオロメトキシ)フェ ニル	-CH ₂ -	H
342	3,4-ジクロロフェニル	-CH ₂ -	H
343	2,4-ジクロロフェニル	-CH ₂ -	H
344	2-クロロ-4-フルオロフェニル	-CH ₂ -	H
345	2-クロロ-4-メトキシフェニル	-CH ₂ -	H
346	2,3-ジクロロフェニル	-CH ₂ -	H
347	3-メトキシ-4-フルオロフェニル	-CH ₂ -	H

【 0 2 8 9 】

10

20

30

【表 7 - 3】

化合物 番号	R ²	X ²	R ⁵
348	3-メトキシ-5-フルオロフェニル	-CH ₂ -	H
349	3-メトキシ-4-クロロフェニル	-CH ₂ -	H
350	3-(メチルスルホニル)フェニル	-CH ₂ -	H
351	4-(メチルスルホニル)フェニル	-CH ₂ -	H
352	2-チオフェニル	-CH ₂ -	H
353	3-チオフェニル	-CH ₂ -	H
354	2-ピリジル	-CH ₂ -	H
355	3-ピリジル	-CH ₂ -	H
356	4-ピリジル	-CH ₂ -	H
357	2-クロロ-4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
358	3-クロロ-4-フルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
359	2-フルオロ-4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
360	3-フルオロ-4-クロロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
361	2,3-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
362	2,4-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
363	3,4-ジフルオロフェニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
364	3-(メチルスルホニル)フェニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
365	4-(メチルスルホニル)フェニル	-O(CH ₂) ₂ -	H
366	2-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -	H
367	3-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -	H
368	4-ピリジル	-O(CH ₂) ₂ -	H

【 0 2 9 0 】

表 7 における 1H-インドール-6-カルボン酸ヒドロキシアミドは以下のように命名される。

(化合物 301) N-ヒドロキシ-1-ベンジル-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 302) N-ヒドロキシ-1-(2-フェニル-エチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 303) N-ヒドロキシ-1-(3-フェニル-プロピル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 304) N-ヒドロキシ-1-(2-メトキシベンジル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 305) N-ヒドロキシ-1-(3-メトキシベンジル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 306) N-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 307) N-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(ジメチルアミノメチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 308) N-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-((メチル(2-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)メチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 309) 3-((ベンジルアミノ)メチル)-N-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 310) N-ヒドロキシ-1-(2-メトキシピリジン-5-イルメチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 311) N-ヒドロキシ-1-(4-(メトキシエトキシ)ベンジル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 312) N-ヒドロキシ-1-(2-(フェニルスルホンアミド)ベンジル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 313) N-ヒドロキシ-1-(3-(フェニルスルホンアミド)ベンジル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 314) N-ヒドロキシ-1-(4-(フェニルスルホンアミド)ベンジル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 315) N-ヒドロキシ-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イルメチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 316) N-ヒドロキシ-1-(2-フェノキシエチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 317) N-ヒドロキシ-1-(2-(2-フルオロフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 318) N-ヒドロキシ-1-(2-(3-フルオロフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物

50

363) N-ヒドロキシ-1-(3,4-ジフルオロフェノキシエチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 364) N-ヒドロキシ-1-(3-(メチルスルホニル)フェノキシエチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 365) N-ヒドロキシ-1-(4-(メチルスルホニル)フェノキシエチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 356) N-ヒドロキシ-1-(2-ピリジルオキシエチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 357) N-ヒドロキシ-1-(3-ピリジルオキシエチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 358) N-ヒドロキシ-1-(4-ピリジルオキシエチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、(化合物 365) N-ヒドロキシ-1-(2,4-ジフルオロフェノキシエチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド

【0291】

本明細書を通して、これらの基及び置換基が選択されることで、安定した部分及び化合物を提供する。

【0292】

さらなる化合物の形態

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、1以上の立体中心を有し、各中心は、R又はS配置において存在する。本明細書に提示される化合物は、全てのジアステレオマー、エナンチオマー及びエピマーの形態の他に、これらの適切な混合物も含む。いくつかの実施形態において、ステレオイソマーの分離は、クロマトグラフィにより実行される。他の実施形態において、個々のステレオイソマーは、化合物のラセミ混合物を、光学的活性分解剤と反応させることで獲得され、ジアステレオマー化合物(diastereoisomeric compounds)の対を形成し、ジアステレオマー化合物を分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収する。ある実施形態において、エナンチオマーの分解は、本明細書に記載される化合物の共有結合性のジアステレオマー誘導体を用いて実行され、分離できる複合体もまた可能である(例えば、結晶性のジアステレオマー塩)。ジアステレオは、明確な物理的特性(例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など)を有し、これらの相違を活用することで、即座に分離される。いくつかの実施形態において、ジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィーにより、又は溶解度における相違に基づいた分離/分解技術により、分離される。光学的に純粋なエナンチオマーは、その後、分解剤とともに、ラセミ化を引き起こさない任意の実用的な手段により、回収される。化合物のラセミ混合物から化合物のステレオイソマーの分解に適用可能な技術のさらに詳細な記載は、Jean Jacques、Andre Collet、Samuel H. Wilen、「Enantiomers, Racemates and Resolutions」、John Wiley And Sons、Inc.、1981に見出され、このような開示は参照として本明細書に組み込まれる。さらなる実施形態において、ステレオイソマーは、立体選択的合成により獲得される。

【0293】

いくつかの状況において、化合物は互変異性体として存在する。全ての互変異性体は、本明細書に記載される式に含まれる。

【0294】

本明細書に記載される方法及び式は、N-オキシド、結晶性の形態(多形体としても知られる)又は本明細書に記載される化合物の薬学的に許容可能な塩の他に、同種の活性を有するこれらの化合物の活性代謝物の使用を含む。いくつかの状況において、化合物は、互変異性体として存在する。全ての互変異性体は、本明細書に提示される化合物の範囲内に含まれる。さらに、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和の形態であるだけでなく、水、エタノールおよびこれらと同類のものなどの薬学的に許容可能な、溶媒和の形態である。本明細書に提示される化合物の溶媒和の形態もまた、本明細書に開示される。

【0295】

いくつかの実施形態において、酸化されていない形態の本明細書に記載される化合物は、0 から 80 で、限定することではないが、アセトニトリル、エタノール、含水ジオキサン又はこれらと同類のものなどの適切な不活性の有機溶媒において、限定することではないが、硫黄、二酸化硫黄、トリフェニルホスフィン、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、三塩化リン、三臭化リン又はこれらと同類のものなどの還元剤で処理

10

20

30

40

50

することで、対応するN-オキシド化合物から調製される。

【0296】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、プロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」は、インビボで親薬物へと変換される薬剤を示す。プロドラッグは、しばしば有益である、なぜなら、いくつかの状況において、プロドラッグは、親薬物よりも投与するのに容易であるからである。いくつかの実施形態において、プロドラッグは、経口投与で生物学的に利用可能であり、その一方で、親薬物はそうではない。他の実施形態において、プロドラッグは、親薬物よりも薬学的組成物の改善された溶解性を有する。プロドラッグの例は、制限ないが、本明細書に記載される化合物であり、該プロドラッグが細胞膜をこえて透過することを促進するため、エステル（「プロドラッグ」）として投与され、この場合プロドラッグの水溶性が移動度に対して影響を及ぼし、水溶性が有益である場合、一度活性体が細胞内に取り込まれると、プロドラッグはカルボン酸へと代謝的に加水分解される。プロドラッグの更なる例は、酸性基に結合される短ペプチド（ポリアミノ酸）であり、この場合、ペプチドが代謝されることで活性部分を出現する。特定の実施形態において、インビボ投与されるとすぐに、プロドラッグは、化合物の生物学的に、薬学的に又は治療的に活性を有する化学的形態に変換される。特定の実施形態において、プロドラッグは、1以上の段階又はプロセスにより、酵素的に代謝され、化合物の生物学的に、薬学的に又は治療的に活性を有する形態になる。

10

【0297】

プロドラッグを生成するために、薬学的に活性を有する化合物が修飾されることで、活性化合物は、インビボ投与後すぐに、再生される。いくつかの実施形態において、プロドラッグは、薬物の代謝的安定性又は輸送特性を変更するように設計され、副作用又は毒性を遮蔽し、薬物の風味を改善し、又は薬物の他の特徴又は特性を変更する。いくつかの実施形態において、薬学的に活性を有する化合物が知られると、インビボにおける薬力学的なプロセス及び薬物代謝の知識が、化合物のプロドラッグの設計に役立つ（例えば、Nogady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392; Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352-401, Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985; Rooseboom et al., Pharmacological Reviews, 56:53-102, 2004; Miller et al., J. Med. Chem. Vol.46, no. 24, 5097-5116, 2003; Aesop Cho, 「Recent Advances in Oral Prodrug Discovery」、Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 41, 395-407, 2006を参照）。

20

30

【0298】

化合物について記載される本明細書のプロドラッグの形態は、特許請求の範囲に含まれ、該プロドラッグは、インビボで代謝されることで、本明細書で説明される誘導体を生成する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物のいくつかは、もう1つ別の誘導体又は活性化合物のプロドラッグである。

【0299】

いくつかの実施形態において、プロドラッグは、親薬物よりも投与が容易である。いくつかの実施形態において、プロドラッグは、経口投与により、生物学的に利用可能であり、その一方で、親薬物はそうでない。他の実施形態において、プロドラッグは、医薬組成物において、親薬物よりも溶解性が改善される。更なる実施形態において、プロドラッグは、修飾因子として使用するため、可逆の薬物誘導体として設計され、部位特異的な組織への薬物輸送を促進させる。いくつかの実施形態において、プロドラッグの設計により、有効な水溶性を増大させる。例えば、Fedorak et al., Am. J. Physiol., 269:G210-218 (1995); McLoed et al., Gastroenterol., 106:405-413 (1994); Hochhaus et al., Biomed. Chrom., 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988); Sinkula et al., J. Pharm. Sci., 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs a

40

50

s Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; and Edward B. Roche, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987を参照。これらの文献は、上述のような開示から本明細書に全て組み込まれる。

【0300】

本明細書に記載される化合物の芳香環部分の部位は、さまざまな代謝反応に対して影響を受けやすく、これにより、例えば、ほんの一例として、ハロゲンがこの代謝経路を減少、最小化、又は除去する等のようにして、芳香環構造上の適切な置換基を組み入れる。

【0301】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、同位体的に（例えば、放射線同位体）又は他の手段により標識化され、該他の手段は、限定することではないが、発色団又は蛍光部分、生物発光ラベル又は化学発光ラベルの使用を含む。

【0302】

本明細書に記載される化合物は、同位体として標識化された化合物を含み、そして該化合物は本明細書に提示される様々な式及び構造において、挙げられる化合物と同一であるが、1以上の原子は、通常実際に見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子により、置き換えられる。本化合物に組み込まれる同位体の例は、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl のそれぞれ等のような、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素及び塩素の同位体を含む。本明細書に含まれる特定の同位体として標識化された化合物、例えば、 ^3H 及び ^{14}C が組み込まれる化合物は、薬物及び/又は組織基質の分配アッセイにおいて有益である。さらに、重水素、即ち ^2H などの同位体との置換は、より大きな代謝的安定性に起因する特定の治療的有利性を与える、例えば、インビボでの半減期の増大、又は投与量の減少があげられる。

【0303】

追加的な、又は更なる実施形態において、本明細書に記載される化合物は、代謝産物を生成することを必要とする有機体に対して投与後すぐに代謝され、その後、該代謝産物はその後用いられることで、所望の治療的効果を含む所望の効果を生成する。

【0304】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩として形成される、及び/又は使用される。薬学的に許容可能な塩の種類は、限定することではないが、以下のものを含む。（1）化合物の遊離塩基形を、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタリン酸等のこれらと同類のものの薬学的に許容可能な無機酸と反応させることで形成される酸付加塩、又は、例えば酢酸、プロピオン酸、ヘキサノ酸、シクロペンチルプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2-ナフタリンスルホン酸、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクタマー-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第3級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、フェニル酢酸、フェニル酪酸、バルプロ酸、及びこれらと同類のものの有機酸と反応させることで形成される酸付加塩。（2）親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム）、アルカリ土類金属イオン（例えば、マグネシウム又はカルシウム）か、アルミニウムイオンのいずれかにより置換される場合に形成される塩。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、有機塩基との配位を形成し、該有機塩基は、限定することではないが、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン等である。他の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、ア

ミノ酸を用いて塩を形成し、該アミノ酸は、限定することではないが、アルギニン、リジン、及びこれらと同類のものである。酸性プロトンを含む化合物を用いて塩を形成するのに使われる許容可能な無機塩基は、限定することではないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム及びこれらと同類のものを含む。

【0305】

薬学的に許容可能な塩についての言及は、これらの溶媒付加形態又は結晶形態、特に、溶媒和物又は多形体を含むことを理解されたい。いくつかの実施形態において、溶媒和物は、化学量論量か化学量論量ではない溶媒和物を含み、水、エタノール及びこれらと同類のものなどの薬学的に許容可能な溶媒和物を用いて結晶化させるプロセスの間に形成される。水和物は、溶媒和物が水である際に形成され、または、アルコールは、溶媒和物がアルコールである場合に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセスの間、都合よく調製される、または形成される。さらに、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和の形態として存在するだけでなく、溶媒和の形態として存在する。一般的に、溶媒和の形態は、本明細書に記載される化合物及び方法の目的に際しては、非溶媒和の形態と同等であると考えられる。

【0306】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物はさまざまな形態であり、該形態は、限定することではないが、非結晶形態、ミルにかけた形態、及びナノ粒子の形態を含む。さらに、本明細書に記載される化合物は、多形体としても知られる結晶形態を含む。多形体は、化合物の同じ元素組成物の異なる結晶充填配列 (crystal packing arrangement) を含む。多形体は、大抵異なるX線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形態、光学及び電気特性、安定性及び溶解度を有する。いくつかの実施形態において、再結晶溶媒、晶析速度及び保存温度等のさまざまな要因は、単結晶形態を支配する。

【0307】

他の実施形態において、薬学的に許容可能な塩、多形体及び/または溶媒のスクリーニング及び特性評価は、限定することではないが、熱解析、X線回折、分光測定、蒸気吸着及び顕微鏡法を含むさまざまな技術を用いて達成される。熱解析法は、限定することではないが、多形体転移を含む熱化学分解又は熱物理プロセスを対処し、このような方法は、多形相の間の関係を分析する、重量減少を決定する、ガラス転移点を見出す、又は賦形剤を研究するのに用いられる。このような方法は、限定することではないが、示差走査熱量測定 (DSC)、変調示差走査熱量測定 (MDCS)、熱重量分析 (TGA) 及び熱重量分析及び赤外分析 (TG/IR) を含む。X線回折法は、限定することではないが、単結晶及び粉末回折計及びシンクロトロン放射源を含む。用いられる様々な分光測定技術は、限定することではないが、ラマン、FTIR、UV-VIS 及び NMR (液体及び固体の状態) を含む。様々な顕微鏡技術は、限定することではないが、偏光顕微鏡法、エネルギー分散型のX線解析 (EDX) を用いた走査型電子顕微鏡法 (SEM)、EDX (ガス又は水蒸気雰囲気において) を用いた環境制御型走査電子顕微鏡法、IR顕微鏡法及びラマン顕微鏡法を含む。

【0308】

明細書全体で、これらの基及び置換基が選択されることで、安定した部分及び化合物を提供する。

【0309】

化合物の合成

本明細書に記載される化合物の合成は、化学文献に記載される手段を用いて、本明細書に記載される方法を用いて、又はこれらの組み合わせにより達成される。加えて、本明細書に記載される溶媒、温度及び他の反応条件は、化学文献に記載される手段、本明細書に記載される方法を用いた手段、又はこれらの組み合わせによって、変動する。

【0310】

本明細書に記載された化合物の合成に用いられる出発物質及び試薬は、限定することではないが、SigmaAldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, Bachem及びこれらと同類のもの等の商業的供給源から合成又は獲得される。

【0311】

本明細書に記載される化合物及び異なる置換基を有する他の関連した化合物は、本明細書に記載される技術および物質、及び、例えばFieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), and Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) (これらの全ては、このような開示により参照として組み込まれる) に記載される技術及び物質を用いて合成される。本明細書に記載される化合物の調製の一般的な方法は、本明細書にて提供される式に見出される様々な部分を取り込むために、適切な試薬及び条件を使用することで、変更される。参考のため、以下の合成方法が使用される。

10

【0312】

本明細書に記載される化合物は、商業的供給源から利用可能な化合物、又は本明細書に概要が述べられる方法を用いて調製される化合物を開始として、合成される。

20

【0313】

本明細書に記載される反応条件を用いて、本明細書に記載される1,2-二置換-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸ヒドロキシアミド、1,3-二置換-アザインドール-6-カルボン酸ヒドロキシアミド、置換1H-ピロール-2-イル-N-ヒドロキシアクリルアミド及び置換ベンゾフラン、チオフェン及びインドール組成物が、高収率及び高純度で獲得される。本明細書に記載される方法により調製される化合物は、ろ過、再結晶、クロマトグラフィ、蒸留及びこれらの組み合わせ等といった従来の手段により精製される。

【0314】

本明細書に提示される図式は、本明細書に記載される化合物が合成されるいくつかの方法を単に図示しているものであり、これらの図式に対する様々な変更は、本開示に基づきなされている。

30

【0315】

求電子試薬を求核試薬で反応させることによる共有結合の形成

本明細書に記載される化合物は、様々な求電子試薬及び/又は求核試薬を用いて修飾することで、新しい官能基又は置換基を形成する。「共有結合及びこれらの前駆体の例」というタイトルが付された表Aは、選択された制限されない共有結合及び共有結合をもたらす前駆体の官能基を列挙する。図7は、共有結合を提供する利用可能な様々な求電子試薬及び求核試薬の組み合わせに対する参考として用いられる。前駆体の官能基は、求電子性の基及び求核性の基として示される。

【0316】

40

【表 8】

表A：共有結合とこれらの前駆体の例

共有結合の生成物	求電子試薬	求核試薬
カルボキサミド	活性エステル	アミン/アニリン
カルボキサミド	アシルアジド	アミン/アニリン
カルボキサミド	アシルハライド	アミン/アニリン
エステル	アシルハライド	アルコール/フェノール
エステル	アシルニトリル	アルコール/フェノール
カルボキサミド	アシルニトリル	アミン/アニリン
イミン	アルデヒド	アミン/アニリン
ヒドラゾン	アルデヒド又はケトン	ヒドラジン
オキシム	アルデヒド又はケトン	ヒドロキシシラミン
アルキルアミン	アルキルハライド	アミン/アニリン
エステル	アルキルハライド	カルボン酸
チオエーテル	アルキルハライド	チオール
エーテル	アルキルハライド	アルコール/フェノール
チオエーテル	スルホン酸アルキル	チオール
エステル	スルホン酸アルキル	カルボン酸
エーテル	スルホン酸アルキル	アルコール/フェノール
エステル	無水物	アルコール/フェノール
カルボキサミド	無水物	アミン/アニリン
チオフェノール	アリールハライド	チオール
アリールアミン	アリールハライド	アミン
チオエーテル	アジンジン(Azindines)	チオール
ボロン酸エステル	ボロン酸	グリコール
カルボキサミド	カルボン酸	アミン/アニリン
エステル	カルボン酸	アルコール
ヒドラジン	ヒドラジド	カルボン酸
N-アシル尿素又は無水物	カルボジイミド	カルボン酸
エステル	ジアゾアルカン	カルボン酸
チオエーテル	エポキシド	チオール
チオエーテル	ハロアセトアミド	チオール
アンモトリアジン	ハロトリアジン	アミン/アニリン
トリアジニルエーテル	ハロトリアジン	アルコール/フェノール
アミジン	イミドエステル	アミン/アニリン
尿素	イソシアン酸	アミン/アニリン
ウレタン	イソシアン酸	アルコール/フェノール
チオ尿素	イソチオシアン酸	アミン/アニリン
チオエーテル	マレイミド	チオール
亜リン酸エステル	ホスホラミダイト	アルコール
シリルエーテル	シリルハライド	アルコール
アルキルアミン	スルホン酸エステル	アミン/アニリン
チオエーテル	スルホン酸エステル	チオール
エステル	スルホン酸エステル	カルボン酸
エーテル	スルホン酸エステル	アルコール
スルホンアミド	スルホニルハライド	アミン/アニリン
スルホン酸エステル	スルホニルハライド	フェノール/アルコール

【0317】

記載される反応において、反応中に不要な関与を避けるために、最終生成物において、これらが必要とする場合、ある特定の事例では例えば、ヒドロキシ基、アミノ基、イミノ基、チオ基又はカルボン基といった反応性官能基を保護する必要がある。保護基は、いくつかの又は全ての反応部分を遮断し、このような基が、保護基が除去されるまで、化学反応に関与することを避けるのに用いられる。ある実施形態において、保護基のそれぞれが、異なる手段により除去される。保護基に加え、保護基の生成及び保護基の除去に適用する技術の詳細な記載は、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999、及びKocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994に記されていて、このような開示で参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【0318】

一般的な合成

ベンズイミダゾール化合物：

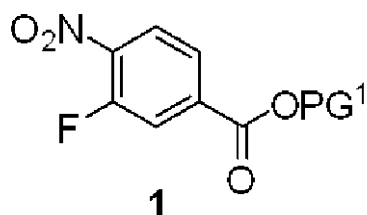
本明細書に記載されるベンズイミダゾール化合物は、市販の物質から調製される。

【0319】

ある実施形態において、構造1の化合物は、本明細書に記載される化合物の合成の出発物質として用いられる。

【0320】

【化22】



10

【0321】

PG¹は、カルボン酸保護基を示す。ある実施形態において、PG¹は、限定することではないが、メチル、エチル、プロピル、ベンジル及びp-メトキシベンジル等の置換された又は非置換アルキル基である。

【0322】

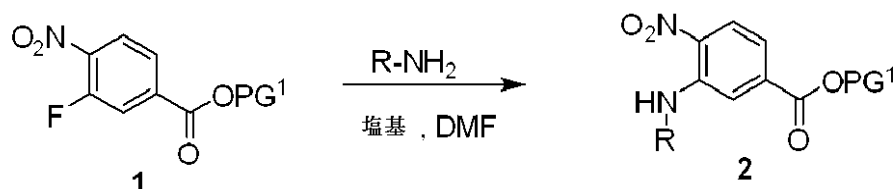
もう1つ別の実施形態において、本明細書に記載される3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸の3-位は、図式1に概要が述べられるように、官能性を有している。

20

【0323】

【化23】

図式1



【0324】

30

一般的な構造2（この場合、 $R=X^2-R^2$ ）の3-アミノ-4-ニトロ安息香酸は、構造1の3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸と、例えば、テトラヒドロフラン(THF)等の溶媒における芳香族アミン（例えば、ベンジルアミン又はフェネチルアミン）又は、例えば、NaH又は炭酸カリウムあるいは炭酸ナトリウム、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下におけるジメチルホルムアミド(DMF)との芳香族求核置換反応により獲得される。

【0325】

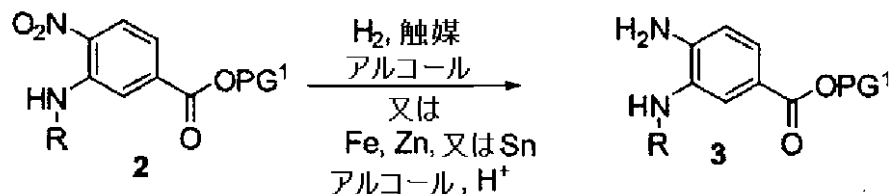
別の実施形態において、本明細書に記載の3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸の4-位は、図式2で概要を示すように還元される。

【0326】

40

【化24】

図式2



【0327】

一般構造2の3-アミノ-4-ニトロ安息香酸は、メタノール、エタノール、イソプロパノ

50

ールなどのアルコール溶媒中の水素ガス、触媒（例えば、Pd-C、Pd(OH)₂、ラネーニッケル、又は、PtO₂）を用いる接触水素化によって、一般構造 3 の3,4-ジアミノ安息香酸に還元される。別の実施形態において、還元は、メタノール、エタノール、または、イソプロパノールなどのアルコール溶媒中の金属（例えば、Zn、Fe、またはSn）と、適切な酸源（例えば、HCl、酢酸、または、プロピオン酸）とで、構造 2 を処理することによって行われる。

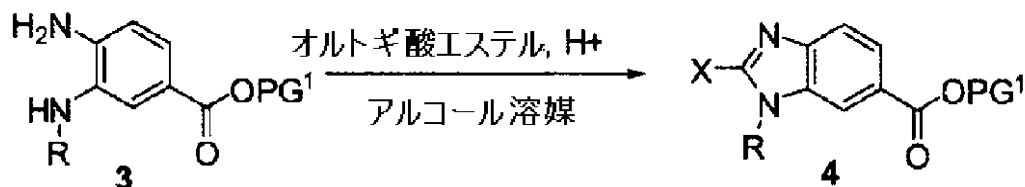
【0328】

別の実施形態において、ベンズイミダゾールは、図式 3 で概要を示すように合成される。

【0329】

【化25】

図式3



【0330】

構造 4 のベンズイミダゾールは、3,4-ジアミノ安息香酸 3 を、アルコール溶媒中のオルトギ酸エステル（例えば、オルトギ酸トリエチル、または、オルト酢酸トリメチル）、および、酸（例えば、HCl）で処理することによって、合成される。

【0331】

別の実施形態において、構造 4 のベンズイミダゾールは、図式 4 で概要を示すように合成される。

【0332】

【化26】

図式4



【0333】

構造 4 のベンズイミダゾールは、カルボン酸とカップリング剤を用いるアミド結合を最初に形成することによって合成される。このカップリング剤には、DMFおよびTHFなど（但し、これらに限定されない）の溶媒中のジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンなど（但し、これらに限定されない）の塩基存在下における、2-(7-アザ-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イト(HATU)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などが挙げられるが、これらに限定されない。アミド結合は、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下において、および、THFなどの溶媒中で、酸塩化物または無水物（塩化アセチルまたは酢酸無水物）を用いて形成される。その結果生じる中間体のアミドを、エタノールなどの溶媒中で加熱によって適切な酸で処理することで、ベンズイミダゾール 4 を生成する。

【0334】

一般構造 4（式中、R=X²-R²）のベンズイミダゾールの、対応するN-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミドへの変換が、図式 5 に示される。

【0335】

10

20

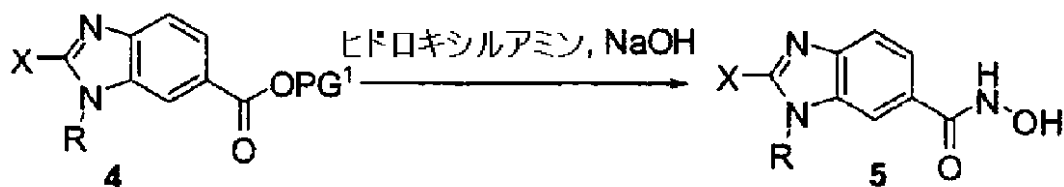
30

40

50

【化 2 7】

図式5



【 0 3 3 6】

構造 4 のベンズイミダゾールについて、式中、PG¹は、メチル、または、エチルなどのアルキル基であるが、このベンズイミダゾールは、水酸化ナトリウムと、ヒドロキシラミンの水溶液とで処理されることで、対応するN-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミドを生成する。PG¹が構造 4 中のHである実施形態において、カルボン酸を、カップリング剤を用いて、塩酸ヒドロキシラミン塩と反応させる。このカップリング剤には、DMF、THFなど（但し、これらに限定されない）の溶媒中のN,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンなど（但し、これらに限定されない）の塩基の存在下における、2-(7-アザ-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イト(HATU)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などが挙げられるが、これらに限定されない。式中、PG¹が構造 4 中のHである別の実施形態において、カルボン酸を、塩化チオニルまたは塩化オキサリルと反応させることで、酸塩化物を生成し、この酸化物は、ヒドロキシラミンで処理されることで、ヒドロキサム酸インドール化合物（インドールヒドロキサム酸化合物）を提供する。

【 0 3 3 7】

4-アザインドール化合物：

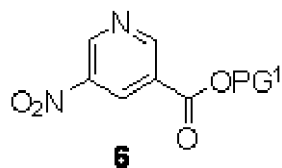
本明細書に記載の1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン化合物は、市販の材料から調製される。

【 0 3 3 8】

1つの実施形態において、構造 6 の化合物は、本明細書に記載の化合物の合成用の出発物質として用いられる。

【 0 3 3 9】

【化 2 8】



【 0 3 4 0】

PG¹は、カルボン酸保護基を表す。1つの実施形態において、PG¹は、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、および、p-メトキシベンジルなど（但し、これらに限定されない）の、置換又は非置換アルキル基を表す。

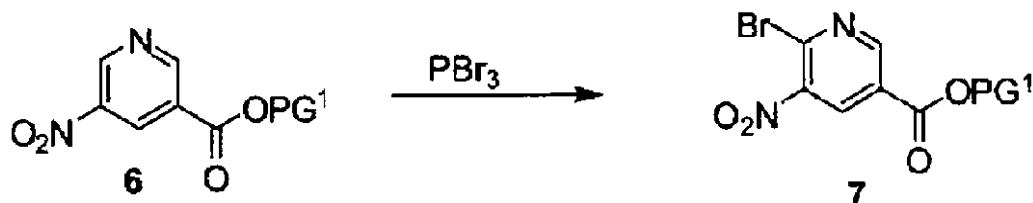
【 0 3 4 1】

別の実施形態において、本明細書に記載の 5-ニトロピリジン-3-カルボン酸塩の 6-位は、図式 6 で概要を示すように官能化される。

【 0 3 4 2】

【化29】

図式6



【0343】

10

一般構造7の6-ブロモ-5-ニトロピリジン-3-カルボン酸塩は、文献「Berrie, J. Chem. Soc., 1951, p.2590」に記載される、構造6の5-ニトロピリジン-3-カルボン酸塩の臭素化より得られる。

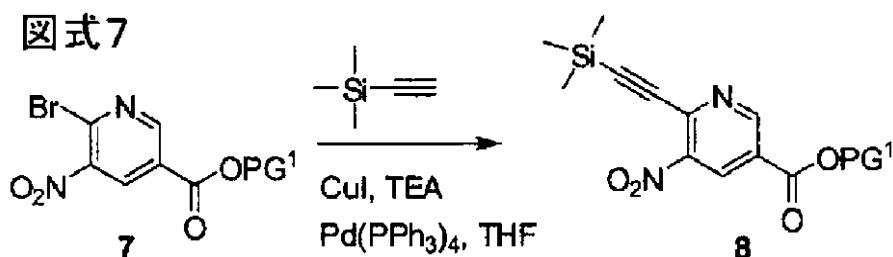
【0344】

別の実施形態において、6-ブロモ-5-ニトロピリジン-3-カルボン酸塩7は、図式7で概要を示すように官能化される。

【0345】

【化30】

図式7



20

【0346】

一般構造7の6-ブロモ-5-ニトロピリジン-3-カルボン酸塩は、(トリメチルシリル)アセチレン、ヨウ化銅(I)、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの適切な塩基、および、THF、CH₂Cl₂、または、DMFなどの溶媒中の触媒（例えば、Pd(PPh₃)₄、Pd(OAc)₂、または、PdCl₂(PPh₃)₂）を用いる菌頭反応により、一般構造8の化合物を形成するために、6-位上で官能化される。

30

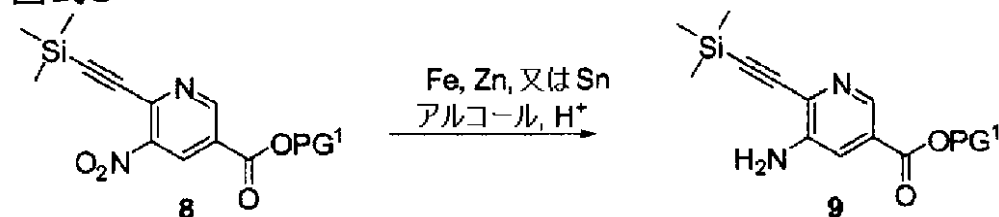
【0347】

別の実施形態において、本明細書に記載の一般構造8の化合物の5-位は、図式8で概要を示すように還元される。

【0348】

【化31】

図式8



40

【0349】

一般構造8の6-エチニル-5-ニトロピリジン-3-カルボン酸塩は、メタノール、エタノール、または、イソプロパノールなどのアルコール溶媒中の金属（例えば、Zn、Fe、または、Sn）と、適切な酸源（例えば、HCl、酢酸、または、プロピオン酸）とで、構造8を処理することによって、一般構造9の5-アミノ-6-エチニルピリジン-3-カルボン酸塩に還元される。

50

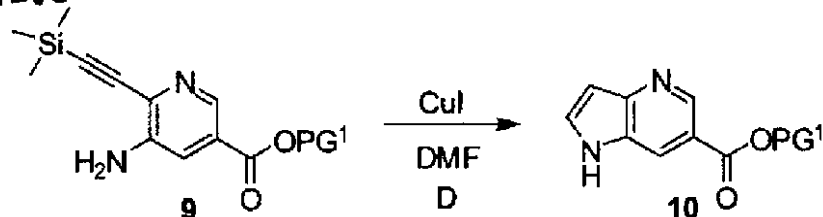
【0350】

別の実施形態において、一般構造 9 の5-アミノ-6-エチニルピリジン-3-カルボン酸塩は、図式 9 で概要を示すように環化される。

【0351】

【化32】

図式9



10

【0352】

一般構造 9 の5-アミノ-6-エチニルピリジン-3-カルボン酸塩は、CuI、または、Cu(OAc)₂などの触媒で処理し、DMF、THF、または、1,2-ジクロロエタンなどの適切な溶媒中で加熱することによって、一般構造 10 の1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボン酸塩に環化される。

【0353】

別の実施形態において、一般構造 10 の1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボン酸塩は、図式 10 で概要を示すように、N-アルキル化される。

20

【0354】

【化33】

図式10



【0355】

構造 11 (Rまたは-X²-R²)の1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボン酸塩は、例えば、塩基（例えば、NaHまたは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、または、ジイソプロピルエチルアミンなど）の存在下における、溶媒（テトラヒドロフラン(THF)またはジメチルホルムアミド(DMF)など）中の、例えば、ハロゲン化アルキル（または、ハロゲン化ベンジル、または、トシレート(OTs)またはメシレート(OMs)）を用いた、構造 10 の1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボン酸塩のN-アルキル化により得られる。

30

【0356】

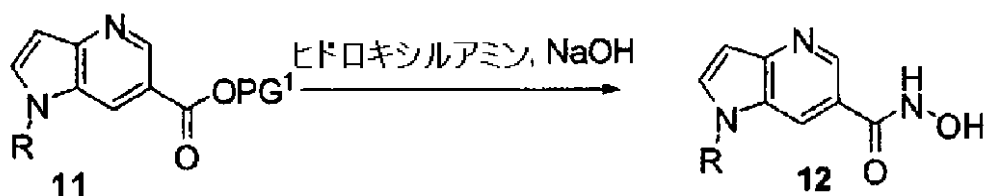
一般構造 11 の1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボン酸塩の、対応する一般構造 12 のN-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミドへの変換が、図式 11 に示される。

40

【0357】

【化34】

図式11



50

【 0 3 5 8 】

構造 1 1 の1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボン酸塩については、式中、PG¹は、メチル、または、エチルなどのアルキル基であり、この1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボン酸塩は、ヒドロキシルアミン水溶液と水酸化ナトリウムとで処理されることで、対応するN-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキサミドを生成する。式中、PG¹が構造 1 1 のHである実施形態において、カルボン酸を、カップリング剤を用いて、ヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させる。このカップリング剤には、DMF、THFなど（但し、これらに限定されない）の溶媒中のN,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンなど（但し、これらに限定されない）の塩基の存在下における、2-(7-アザ-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イト(HATU)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などが挙げられるが、これらに限定されない。式中、PG¹が構造 1 1 のHである別の実施形態において、カルボン酸を、塩化チオニルまたは塩化オキサリルと反応させることで、酸塩化物を生成し、この酸塩化物は、ヒドロキシルアミンで処理されることで、ヒドロキサム酸インドール化合物を提供する。

【 0 3 5 9 】

ピロール化合物

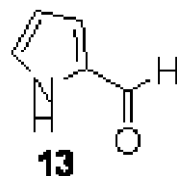
本明細書に記載のピロール化合物は、市販の材料から調製される。

【 0 3 6 0 】

1つの実施形態において、構造 1 3 の化合物は、本明細書に記載の化合物の合成用の出発物質として用いられる。

【 0 3 6 1 】

【 化 3 5 】



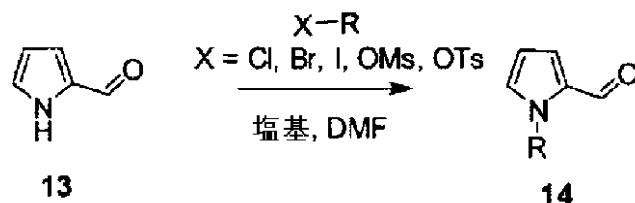
【 0 3 6 2 】

別の実施形態において、本明細書に記載の1H-ピロール-2-カルバルデヒドの1-位は、図式 1 2 で概要を示すように、官能化される。

【 0 3 6 3 】

【 化 3 6 】

図式12



【 0 3 6 4 】

構造 1 4 (Rまたは-X²-R²)の1H-ピロール-2-カルバルデヒドは、塩基（例えば、NaH、または、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、または、ジイソプロピルエチルアミンなど）の存在下における、テトラヒドロフラン(THF)またはジメチルホルムアミド(DMF)などの溶媒中の、ハロゲン化アルキル（または、ハロゲン化ベンジル、または、トシレート(OTs)、または、メシレート(OMs)）を用いた、構造 1 3 の1H-ピロール-2-カルバルデヒドのN-アルキル化により得られる。

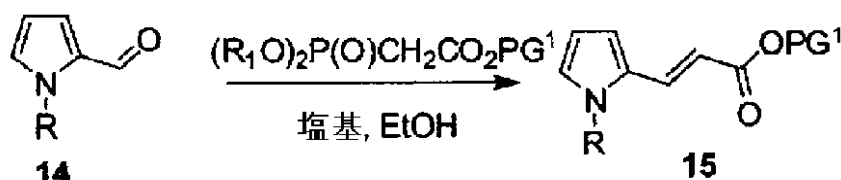
【 0 3 6 5 】

別の実施形態において、本明細書に記載の1H-ピロール-2-カルバルデヒドの2-カルバルデヒドは、図式 1 3 で概要を示すように、官能化される。

【 0 3 6 6 】

【化 3 7】

図式13



【0367】

一般構造 14 の 1H-ピロール-2-カルバルデヒドは、ホスホノ酢酸トリアルキル（例えば、ホスホノ酢酸トリエチル、 $\text{R}_1 = \text{エチル}$ ）と、エタノール、メタノール、THFまたはDMFなどの適切な溶媒中の、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、または、水素化ナトリウムなどの適切な塩基とを用いる、ウィッティヒ反応によって、一般構造 15 の (E)-3-(1H-ピロール-2-イル) アクリル酸に官能化される。PG¹ は、置換又は非置換アルキル基を表し、この置換又は非置換アルキル基には、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、及び、p-メトキシベンジルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0368】

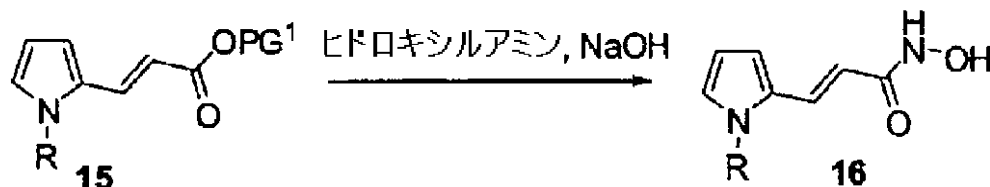
一般構造 15 のピロールの、一般構造 16 の対応する (E)-3-(1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシヒドロシアクリルアミドへの変換が、図式 14 に示される。

【0369】

20

【化 3 8】

図式14



【0370】

30

式中、PG¹ がメチルまたはエチルなどのアルキル基である、構造 15 のピロールは、水酸化ナトリウム及びヒドロキシラミン水溶液で処理されることで、対応する N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミドを生成する。式中、PG¹ が構造 15 の H である実施形態において、カルボン酸を、カップリング剤を用いて、ヒドロキシラミン塩酸塩と反応させる。このカップリング剤には、DMF、THF など（但し、これらに限定されない）の溶媒中の、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンなど（但し、これらに限定されない）の塩基の存在下における、2-(7-アザ-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イト (HATU)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) などが挙げられるが、これらに限定されない。式中、PG¹ が構造 15 の H である別の実施形態において、カルボン酸を、塩化チオニルまたは塩化オキサリルと反応させることで、酸塩化物を生成し、この酸塩化物は、ヒドロキシラミンで処理されることで、ヒドロキサム酸インドール化合物を提供する。

40

【0371】

明細書全体にわたって、本明細書の基および置換基は、安定的な成分および化合物を提供するために選択される。

【0372】

特定の専門用語：

先の一般的な記載および以下の詳細な記載は、例示および説明のためのものでしかなく、主張するいずれの主題も限定するものではないということを理解されたい。本出願では、具体的にそれ以外に記載されていない限り、単数を用いることは複数を兼ねるものであ

50

る。本明細書および添付の特許請求の範囲で使用されるように、単数形（「a」「an」「the」）は、文脈でそれ以外に明記されない限り、複数の指示対象を包含するものであることに注視されたい。本出願では、「または（or）」という用語は、それ以外に記載のない限りは、「および/または（and/or）」を意味する。さらに、「含んでいる（including）」という用語を用いることは、「含む（include）、（includes）、及び、含まれる（included）」などの他の形でも同様に、なんら限定するものではない。

【0373】

標準的な化学用語の定義は、CareyおよびSundbergらによる文献「Advanced Organic Chemistry 4th Ed.」 Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York」を含む、参照文献にみられる。それ以外に指示されていない限り、質量分析法、NMR、HPLC、タンパク質化学、生物化学、組み換えDNA技術、および、薬理学の従来の方法が採用される。その上、HDAC8の核酸およびアミノ酸配列が、例えば、米国特許第6,875,598号に開示されている。具体的な定義が与えられていなければ、本明細書に記載の分析化学、有機合成化学、および、医薬品化学ならびに薬化学に関連して使用される命名法と、本明細書に記載の分析化学、有機合成化学、および、医薬品化学ならびに薬化学の検査法および検査技術とは、当該技術分野では知られているものである。標準的な技術は、化学合成、化学分析、医薬品、製剤、送達、および、患者の処置のために用いられる。標準的な技術は、組み換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、および、組織培養ならびに組織変形（例えば、電気穿孔法、リポフェクション）のために用いられる。反応および精製技術は、例えば、製造業者の仕様書のキットまたは本明細書に記載のキットを用いて行われる。前述の技術および手順は、従来の方法、および、本明細書にわたって引用および議論される様々な一般的ならびに特異的な参照文献によって、行われる。

【0374】

本明細書に記載の方法および組成物は、本明細書に記載の特別な方法論、プロトコル、細胞株、構築物、および、試薬に限定されることなく、それ自体は変化することを理解されたい。同様に、本明細書で用いられる専門用語は、具体的な実施形態のみを記載するためのものであり、本明細書に記載の方法、化合物、組成物の範囲を限定するよう意図されたものではないことも理解されたい。本明細書で用いられるように、 C_1 - C_x は、 C_1 - C_2 , C_1 - C_3 . . . C_1 - C_x を含む。 C_1 - C_x は、炭素原子がその成分を構成する炭素原子の数を指し、この成分に対して、それが割り当てられる。（任意の置換基を除く）。

【0375】

「アルキル基」は、脂肪族炭化水素基を指す。幾つかの実施形態において、アルキル部分は、「飽和アルキル」基であり、任意のアルケンまたはアルキン部分を含まないことを意味する。他の実施形態において、アルキル部分は、「不飽和アルキル」部分であり、少なくとも1つのアルケンまたはアルキン部分を含むことを意味する。「アルケン」部分は、少なくとも2つの炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素二重結合からなる基を指し、「アルキン」部分は、少なくとも2つの炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素三重結合からなる基を指す。アルキル部分は、飽和であれ不飽和であれ、分岐鎖、直鎖、または、環状である。

【0376】

「アルキル」部分は、1乃至10の炭素原子（本明細書のどこで現れても、「1乃至10」などの数値範囲は、与えられた範囲内の各整数であることを指す。例えば、「1乃至10の炭素原子」とは、本定義がいかなる数値も付されていない「アルキル」という用語の存在も同様に包含するが、アルキル基が1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子などから10の炭素原子までからなるとともに10の炭素原子を含むことを意味する）を有する。本明細書に記載の化合物のアルキル基は、「 C_1 - C_6 アルキル」または類似名称として指定される。ほんの一例として、「 C_1 - C_6 アルキル」は、アルキル鎖中に1乃至6の炭素原子が存在すること、すなわち、アルキル鎖が、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル、および、ヘキシルからなる基から選択されることを示唆する。典型

的なアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、三級ブチル、ペンチル、ヘキシル、エテニル、プロペニル、ブテニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを含むが、これらに全く限定されない。幾つかの実施形態において、アルキル基は、置換又は非置換である。アルキル基はその構造に依存しているため、モノラジカルまたはジラジカル(すなわち、アルキレン基)のいずれかである。

【0377】

「アルコキシ」基は、(アルキル)O-基を指し、アルキルは本明細書で定義されるとおりである。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブチルオキシ、シクロプロピルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0378】

「ヒドロキシアルキル」は、ヒドロキシ基で置換されたアルキル基を指す。

【0379】

「ヒドロキシアルコキシ」は、ヒドロキシ基で置換されたアルコキシを指す。

【0380】

「ヒドロキシアルキルアミノアルコキシ」は、本明細書で定義されるヒドロキシアルキル基で置換されたアミノ基を有するアミノ基で置換されたアルコキシを指す。

【0381】

「アルコキシアルキル」は、アルコキシ基で置換されたアルキル基を指す。

20

【0382】

「アルコキシアルキルオキシ」は、本明細書で定義されるアルコキシ基で置換された、本明細書で定義されるアルコキシ基を指す。

【0383】

「アルコキシカルボニル」は、 $-C(=O)O-$ (アルキル)基を指し、アルキルは本明細書で定義される。非限定的なアルコキシカルボニル基の例としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどが挙げられる。

【0384】

「アルコキシカルボニルアミノ」は、 $-NR(C=O)-O-$ (アルキル)を指し、アルキルは、本明細書で定義され、RはH、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキルなどである。

30

【0385】

「アルケニル」という用語は、アルキル基の1つのタイプを指し、このアルキル基では、アルキル基の最初の2つの原子が、芳香族基の一部ではない二重結合を形成する。すなわち、アルケニル基は、原子 $-C(R)=CR_2$ で始まり、式中、Rは、アルケニル基の残りの部分を指し、この部分は同じことも異なることもある。アルケニル基の非限定的な例は、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、および、 $-C(CH_3)=CHCH_3$ を含む。アルケニル部分は、分岐鎖、直鎖、または、環状である(いずれの場合も、「シクロアルケニル」基としても知られる)。アルケニル基は、2乃至6の炭素を有する。幾つかの実施形態において、アルケニル基は、置換又は非置換である。アルケニル基はその構造に依存しているため、モノラジカルまたはジラジカルのいずれかである(すなわち、アルケニレン基)。

40

【0386】

「アルケニルカルボニル」は $-C(O)-$ (アルケニル)基を指し、アルケニルは本明細書で定義される。

【0387】

「アルケニルカルボニルオキシ」は、 $-OC(O)-$ (アルケニル)基を指し、アルケニルは本明細書で定義される。

【0388】

「アルケニルオキシ」は、 $-O-$ (アルケニル)基を指し、アルケニルは本明細書で定義される。

【0389】

50

「アルキニル」という用語は、アルキル基の1つのタイプを指し、このアルキル基では、アルキル基の最初の2つの原子が、三重結合を形成する。すなわち、アルキニル基は、原子-C≡C-Rで始まり、Rは、アルキニル基の残りの部分を指す。アルキニル基の非限定的な例は、-C≡CH、-C≡CCH₃、-C≡CCH₂CH₃、および、-C≡CCH₂CH₂CH₃を含む。アルキニル部分の「R」部分は、分岐鎖、直鎖、または、環状である。幾つかの実施形態において、アルキニル基は、2乃至6の炭素を有する。他の実施形態において、アルキニル基は、置換又は非置換である。アルキニル基はその構造に依存しているため、モノラジカルまたはジラジカルのいずれかである（すなわち、アルキニレン基）。

【0390】

「アミノ」または「アミン」は、-NH₂基、N-オキシド誘導体、脂肪族アミン、又は、芳香族アミンを指す。脂肪族アミンは、水素原子の1つが有機置換基によって置き換えられる第1アミン；水素原子の2つが2つの有機置換基に置き換えられる第2アミン；および、N原子上の3つの置換基すべてが有機置換基である三級アミンを含む。

【0391】

「アルキルアミン」または「アルキルアミノ」は、-N(アルキル)_xH_y基を指し、アルキルは本明細書で定義され、xおよびyは、x=1、y=1、および、x=2、y=0の基から選択される。x=2の際、アルキル基は、それらが付いている窒素とともに、任意で環式環系を形成する。「アルキルアミン」という用語は、同様に、アルキル基で置換されたアミノ基を指す。「ジアルキルアミノ」は-N(アルキル)₂基を指し、アルキルは本明細書で定義される。

【0392】

「アミノアルキル」は、アミノ基で置換された、本明細書で定義されるアルキル基を指す。

【0393】

「アミノアルコキシ」は、アミノ基で置換されたアルコキシ基を指す。

【0394】

「アミノカルボニル」は、-CONH₂基を指す。

【0395】

「アミノスルホニル」は、-S(O)₂NH₂ラジカルを意味する。

【0396】

「アルキルアミノアルキル」という用語は、本明細書で定義されるアルキルアミンで置換された、本明細書で定義されるアルキル基を指す。「ジアルキルアミノアルキル」は、ジアルキルアミノ基で置換されたアルキル基を指す。

【0397】

「アルキルアミノアルコキシ」は、アルキルアミンで置換されたアルコキシを指す。

【0398】

「アルキルアミノカルボニル」は、-C(O)Rラジカルを意味し、Rは本明細書で定義されるアルキルアミノである。

【0399】

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

【0400】

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

【0401】

「アルキルアミノスルホニル」は、-S(=O)₂NHRラジカルを指し、Rは本明細書で定義されるアルキルである。

【0402】

「アルキルカルボニル」は、-C(=O)Rラジカルを意味し、Rは本明細書で定義されるアルキルである。

【0403】

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

【0404】

「アルキルカルボニルオキシ」は、 -OC(=O)R ラジカルを意味し、Rは本明細書で定義されるアルキルである。

【0405】

「ジアルキルアミノアルキルオキシ」は、ジアルキルアミノで置換されたアルコキシを指す。

【0406】

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

【0407】

「ジアルキルアミノカルボニルアミノ」は、 $\text{-NR}'\text{-C(=O)-}$ (ジアルキルアミノ)を指し、R'は、本明細書で定義される、水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、および、ジアルキルアミノカルボニルである。 10

【0408】

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

【0409】

「ジアルキルアミノスルホニル」は、 $\text{-S(O)}_2\text{NR}_2$ を指し、Rは本明細書で定義されるアルキルである。

【0410】

本明細書で用いられるように、「環」という用語は、任意の共役結合構造を指す。環には、例えば、炭素環（例えば、アリールおよびシクロアルキル）、複素環（例えば、ヘテロアリールおよび非芳香族複素環）、芳香族（例えば、アリールおよびヘテロアリール）、および、非芳香族（例えば、シクロアルキルおよび非芳香族複素環）が挙げられる。幾つかの実施形態において、環は任意で置換される。他の実施形態において、環は単環式または多環式である。 20

【0411】

「員環」という用語は、任意の環状構造を指す。「員」という用語は、環を構成する骨格原子の数を表すことを意味する。したがって、例えば、シクロヘキシル、フェニル、ピリジン、ペリジン、モルホリン、ピペラジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピラン、および、チオピランは、6-員環であり、シクロペンチル、ピロリジン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピロール、フラン、および、チオフェンは、5-員環である。 30

【0412】

「炭素環式」または「炭素環」という用語は、環を形成する原子の各々が炭素原子である環を指す。炭素環は、アリールおよびシクロアルキルを含む。したがって、この用語は、環の骨格（backbone）が炭素とは異なる少なくとも1つの原子を含む（すなわち、ヘテロ原子）複素環（「複素環式」）から炭素環を区別する。複素環は、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルを含む。幾つかの実施形態において、炭素環および複素環は、任意で置換される。

【0413】

「芳香族」という用語は、 $4n+2$ 電子を含む非局在化 π -電子系を有する平面環を指し、nは整数である。幾つかの実施形態において、芳香族環は、5、6、7、8、9、または9以上の原子で形成される。他の実施形態において、芳香族は任意で置換される。 40

「芳香族」という用語は、炭素環式アリール（「アリール」、例えば、フェニル）と、複素環式アリール（または、「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」）基（例えば、ピリジン）の双方を含む。この用語は、単環式または結合環の多環式（すなわち、隣接する対の炭素原子を共有する環）基を含む。

【0414】

本明細書で用いられるように、「アリール」という用語は、その環を形成する各々の原子が炭素原子である芳香族環を指す。幾つかの実施形態において、アリール環は、5、6 50

【 0 4 1 5 】

【 0 4 1 6 】

【 0 4 1 7 】

【 0 4 1 8 】

【 0 4 1 9 】

【 0 4 2 0 】

【 0 4 2 1 】

【 0 4 2 2 】

「複素環」という用語は、O、S、および、Nから各々選択される1乃至4つの環ヘテロ原子を含有するヘテロ芳香族およびヘテロ脂環式基を指し、前記基の環が2つの隣接するOまたはS原子を含んでいないという条件で、複素環式基の各々はその環系に4乃至10の原子を有する。非芳香族複素環式基は、その環系に3つの原子を有する基を含むが、芳香族複素環式基は、その環系に少なくとも5つの原子を有していなければならない。複素環式基は、ベンゾ融合環系を含む。3員複素環式基の一例は、アジリジニル（アジリジン由来）である。4員複素環式基の一例は、アゼチジニル（アゼチジニン由来）である。5員複素環式基の一例はチアゾリルである。6員複素環式基の一例はピリジルであり、10員複素環式基の一例はキノリニルである。非芳香族複素環式基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、イ

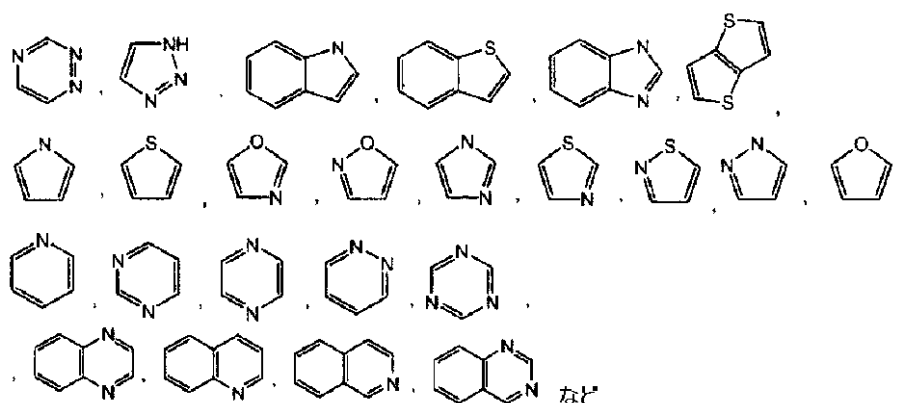
ンドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザピシクロ [3.1.0] ヘキサニル、3-アザピシクロ [4.1.0] ヘプタニル、3H-インドリル、および、キノリジニルである。芳香族複素環式基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、および、フロピリジニルである。前述の基は、このようなことが可能なC-結合またはN-結合型である。例えば、ピロール由来の基は、ピロール-1 イル (N-結合) またはピロール-3 イル (C-結合) と呼ばれる。さらに、イミダゾール由来の基は、イミダゾール-1 イルまたはイミダゾール-3 イル (ともにN-結合) またはイミダゾール-2 イル、イミダゾール-4 イル、または、イミダゾール-5 イル (すべてC-結合) と呼ばれる。複素環式基は、ベンゾ-結合環系、および、ピロリジン-2-オンなどの1または2の (=O) 部分で置換された環系を含む。

【0423】

「ヘテロアリール」または、代替的に「ヘテロ芳香族」という用語は、窒素、酸素、および、硫黄から選択される1以上の環ヘテロ原子を含むアリール基を指す。N-含有「ヘテロ芳香族」または「ヘテロアリール」部分は、環の骨格原子の少なくとも1つが窒素原子である芳香族基を指す。多環式ヘテロアリール基は、融合または非融合である。ヘテロアリール基の代表的な実施例は、以下の部分を含む：

【0424】

【化40】



【0425】

1つの態様において、ヘテロアリールは、0乃至3のN原子を含む。1つの態様において、ヘテロアリールは、1乃至3のN原子を含む。1つの態様において、ヘテロアリールは、0乃至3のN原子、0乃至1のO原子、および、0乃至1のS原子を含む。1つの態様において、ヘテロアリールは、単環式または二環式ヘテロアリールである。1つの態様において、ヘテロアリールは、単環式ヘテロアリールである。1つの態様において、ヘテロアリールは、 C_1 - C_{10} ヘテロアリールである。別の態様において、ヘテロアリールは、 C_2 - C_9 ヘテロアリールである。1つの態様において、単環式ヘテロアリールは、 C_1 - C_5 ヘテロアリールである。1つの態様において、二環式ヘテロアリールは、 C_5 - C_{10} ヘテロアリールである。ヘテロアリール基はその構造に依存しているため、モノラジカルまたはジラジカルのいずれかであってもよい (すなわち、ヘテロアリーレン基) である。

【0426】

幾つかの実施形態において、置換又は非置換ヘテロアリール基は、ピリジニル、イミダ

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

10

【0427】

20

「ヘテロアルキル」または「ヘテロアリールアルキル」は、本明細書で定義されるヘテロアリールで置換された、本明細書で定義されるアルキルを指す。

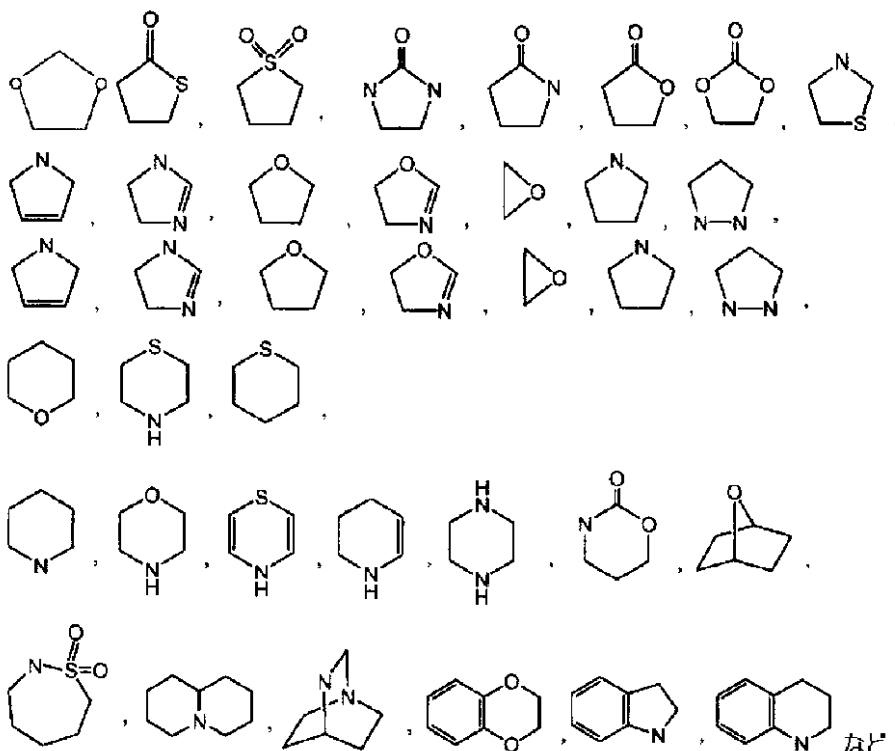
【0428】

「ヘテロ脂環式」基または「ヘテロシクロアルキル」基は、シクロアルキル基を指し、少なくとも1つの骨格環原子は、窒素、酸素、および、硫黄から選択されるヘテロ原子である。ラジカルはアリールまたはヘテロアリールと結合する。ヘテロシクロアルキル基の代表的な例は、同様に、非芳香族複素環と呼ばれ、以下を含む：

【0429】

【化41】

30



40

【0430】

50

ヘテロ脂環式という用語は、単糖、二糖、および、オリゴ糖を含む（但し、これらに限定されない）炭水化物のすべての環形状を同様に含む。他に明記されない限り、ヘテロシクロアルキルは、環系に2乃至10の炭素原子を含む。ヘテロシクロアルキルの炭素原子の数について言及する際、ヘテロシクロアルキルの炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキル（すなわち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）を構成する原子（ヘテロ原子を含む）の総数とは同一ではないということを理解されたい。1つの態様において、ヘテロシクロアルキルは、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキルである。別の態様において、ヘテロシクロアルキルは、 C_4-C_{10} ヘテロシクロアルキルである。

【0431】

幾つかの実施形態において、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基は、キノリジニル、ジオキシニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、オキサジナノニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロオキサゾリル、オキシラニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ジヒドロチエニル、イミダゾリジノニル、ピロリジノニル、ジヒドロフラノニル、ジオキサラノニル、チアゾリジニル、ピペリジノニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、および、テトラヒドロチエニルのなかから選択される。他の実施形態において、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基は、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロオキサゾリル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ジヒドロチエニル、イミダゾリジノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、および、テトラヒドロチエニルのなかから選択される。さらに他の実施形態において、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基は、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、および、テトラヒドロチエニルのなかから選択される。幾つかの実施形態において、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基は、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、および、ピロリジニルのなかから選択される。

【0432】

「ヘテロシクロアルキルアルキル」は、本明細書で定義されるヘテロシクロアルキルで置換された、本明細書で定義されるアルキルを指す。

【0433】

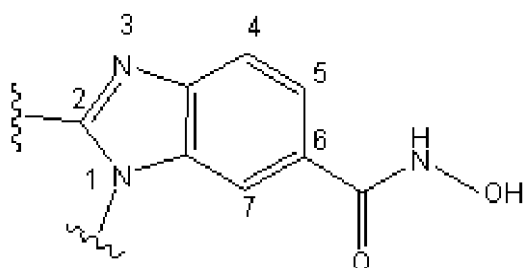
「ヘテロシクロアルキルアルコキシ」は、本明細書で定義されるヘテロシクロアルキルで置換された、本明細書で定義されるアルコキシを指し、ヘテロシクロアルキルはアルキル置換基を含む。

【0434】

「1,2-置換-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸ヒドロキシアミン」または「1,2-置換-1H-ベンズイミダゾール-6-ヒドロキサム酸」は、以下を指す。

【0435】

【化42】

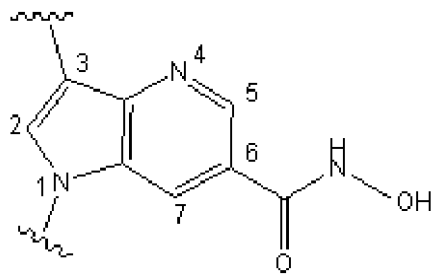


【0436】

「1,3-置換-4-アザインドール-6-カルボン酸ヒドロキシアミド」または「1,3-置換-4-アザインドール-6-ヒドロキサム酸」は、以下を指す。

【 0 4 3 7 】

【 化 4 3 】



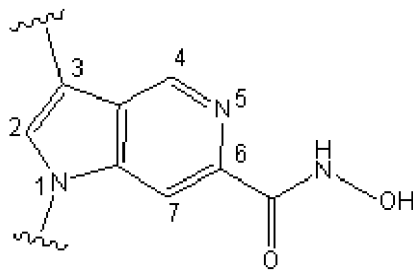
10

【 0 4 3 8 】

「1,3-置換-5-アザインドール-6-カルボン酸ヒドロキシアミド」は、以下を指す。

【 0 4 3 9 】

【 化 4 4 】



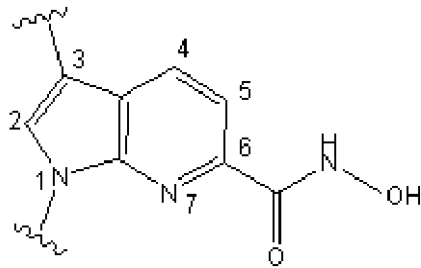
20

【 0 4 4 0 】

「1,3-置換-7-アザインドール-6-カルボン酸ヒドロキシアミド」は、以下を指す。

【 0 4 4 1 】

【 化 4 5 】



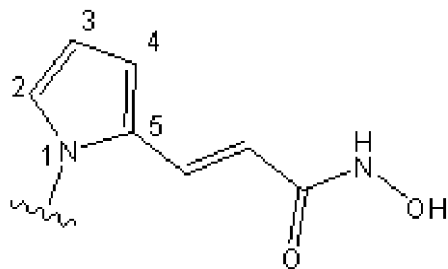
30

【 0 4 4 2 】

本明細書で用いられるように、「置換-1H-ピロール-2-イル-N-ヒドロキシアクリルアミド」は、以下を指す。

【 0 4 4 3 】

【 化 4 6 】



40

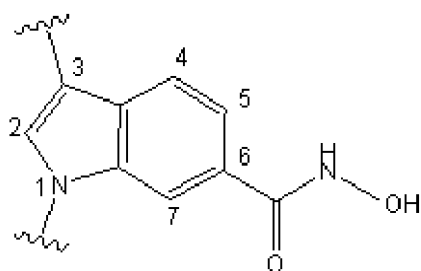
【 0 4 4 4 】

本明細書で用いられるように、「1,3-置換-1H-インドール-6-カルボン酸ヒドロキシアミド」または「1,3-置換-1H-インドール-6-ヒドロキサム酸」は、以下を指す。

50

【 0 4 4 5 】

【化 4 7】



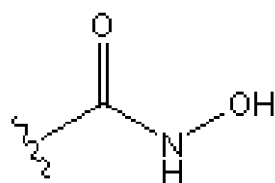
10

【 0 4 4 6 】

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

【 0 4 4 7 】

【化 4 8】



20

【 0 4 4 8 】

「ハロ」または、代替的に、「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、および、ヨードを意味する。

【 0 4 4 9 】

「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロアルキニル」、および、「ハロアルコキシ」という用語は、1以上のハロゲンで置換された、アルキル、アルケニル、アルキニル、および、アルコキシ構造を含む。幾つかの実施形態において、ハロゲンは同じこともあれば、異なることもある。「フルオロアルキル」および「フルオロアルコキシ」は、ハロがフッ素であるハロアルキルおよびハロアルコキシ基をそれぞれ含む。ハロアルキルの非限定的な例としては、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ などが挙げられる。フルオロアルキルの非限定的な例としては、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ などが挙げられる。ハロアルコキシ基の非限定的な例としては、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_3$ などが挙げられる。

30

【 0 4 5 0 】

「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、および、「ヘテロアルキニル」という用語は、任意で置換されたアルキル、アルケニル、および、アルキニルのラジカルを含み、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素、硫黄、リン、ケイ素、またはこれらの組み合わせから選択された1以上の骨格鎖原子を有する。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の任意の位置に配される。幾つかの実施形態において、最大で2までのヘテロ原子が、例えば、ほんの一例として、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ および $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ などのように連続している。ヘテロ原子の数を除外すると、「ヘテロアルキル」は1乃至6の炭素原子を含み、「ヘテロアルケニル」は2乃至6の炭素原子を含み、「ヘテロアルキニル」は2乃至6の炭素原子を含む。

40

【 0 4 5 1 】

「部分」という用語は、分子の特定のセグメントまたは官能基を指す。化学的な部分はしばしば分子に埋め込まれたまたは付随する化学的な部分とみなされる。

【 0 4 5 2 】

「シアノアルキルアミノカルボニル」は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'$ (シアノアルキル) 基を指し、 R' は、本明細書で定義される水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキルであり、シアノ

50

アルキルは本明細書で定義される。

【0453】

「イソチオシアナト」基は、-NCS基を指す。

【0454】

「アルキルチオ」は、-SRラジカルを意味し、Rは本明細書で定義されるアルキルである。

【0455】

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

【0456】

「アルキルスルフィニル」は、-S(O)Rラジカルを意味し、Rは本明細書で定義されるアルキルである。

【0457】

「アルキルスルホニル」は、-SO₂Rラジカルを意味し、Rは本明細書で定義されるアルキルである。

【0458】

「アルキルスルホニルアミノ」は、-N(R')SO₂R基を意味し、 R' は、本明細書で定義される水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキルであり、Rは本明細書で定義されるアルキルである。

【0459】

「フェニルスルホニル」は、-S(=O)₂-フェニル部分を指す。

【0460】

「フェニルスルホニルアミノ」は、-NR'SO₂-(フェニル)を指し、 R' は、本明細書で定義される水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキルである。

【0461】

「ヘテロアリールアミノカルボニル」は、-C(=O)NR'(ヘテロアリール)基を指し、 R' は、本明細書で定義される水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキルであり、ヘテロアリールは本明細書で定義される。

【0462】

「アリールアミノカルボニル」は、-C(=O)NR'(アリール)基を指し、 R' は、本明細書で定義される水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキルであり、アリールは本明細書で定義される。

【0463】

「アリールカルボニルアミノ」は、-NR'C(=O)-(アリール)基を指し、 R' は、本明細書で定義される水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキルであり、アリールは本明細書で定義される。

【0464】

本明細書で用いられるように、数の指定を伴わず、単独で現れる置換基「R」は、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール（環炭素を介して結合）、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、および、ヘテロシクロアルキルアルキルから選択される置換基を指す。

【0465】

「任意で置換される」または「置換される」という用語は、関連する基が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、シアノ、ハロ、アシル、アシルオキシ、イソシアナート、チオシアネート、イソチオシアナト、ニトロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、および、モノ-置換ならびにジ-置換されたアミノ基（例えば、-NH₂、-NHR、-N(R)₂）を含むアミノ、および、これらの保護誘導体から個別におよび独立的に選

10

20

30

40

50

置かれた 1 以上の追加の基で置換されるということを意味する。一例として、任意の置換基は $L^s R^s$ であり、各々の L^s は、単結合、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-$ 、または、 $-(C_2-C_6 \text{ アルケニル})-$ から独立的に選択され、各々の R^s は、 H 、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $(C_3-C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、および、 C_1-C_6 ヘテロアルキルのなかから独立的に選択される。1 つの態様において、置換基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OC_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、 $C_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、 $C_1-C_4 \text{ ヘテロアルキル}$ 、 $C_1-C_4 \text{ フルオロアルキル}$ 、および、 $-OC_1-C_4 \text{ フルオロアルキル}$ から選択された 1 以上の置換基で置換される。さらに他の態様において、置換基は、 F 、 Cl 、 Br 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、および、 $-CF_3$ から選択された 1 以上の置換基で置換される。さらに他の実施形態において、置換基は、 F 、 Cl 、および、 Br から選択された 1 以上の置換基で置換される。1 つの態様において、置換基は、前述の基の 1 つで置換される。上記置換基の保護誘導体を形成する保護基は、先の Greene と Wuts による文献のような参考文献で見出される。

10

【0466】

本明細書で提供される化合物は、1 以上の立体中心を有し、各々の中心は R または S 配置に存在する。本明細書で提供される化合物は、全てのジアステレオマー、エナンチオマー、および、エピマー形態だけでなく、これらの適切な混合物を含む。立体異性体は、必要に応じて、キラル・クロマトグラフィーカラムによる立体異性体の分離によって得られる。

【0467】

20

本明細書に記載の方法および製剤は、 N -オキシドと、結晶形態（多形体としても知られる）と、または、式 (A) の構造を有する化合物だけでなく、同じタイプの活性を有するこのような化合物の活性代謝物の薬学的に許容可能な塩の使用を含む。状況によっては、化合物は互変異性体として存在する。すべての互変異性体は、本明細書で提供される化合物の範囲内に含まれる。その上、本明細書に記載の化合物は、非溶媒和形態だけでなく、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒による溶媒和形態で存在する。本明細書で提供される化合物の溶媒和形態もまた、本明細書で開示されるものとみなす。

【0468】

「キット」および「製品」という用語は同義語として用いられる。

【0469】

30

「被検体」または「患者」という用語は、哺乳動物および非哺乳動物を包含する。哺乳動物の例としては、任意の数の哺乳類の分類：ヒト、チンパンジーおよび他の類人猿ならびにサルの種類などの非ヒト；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜動物；ウサギ、イヌ、およびネコなどの飼育動物；ラット、マウス、モルモットなどのげっ歯動物を含む実験動物を含むが、これらに限定されない。非哺乳動物の例としては、鳥、魚などを含むが、これらに限定されない。本明細書で提供される方法および組成物の 1 つの実施形態において、哺乳動物はヒトである。

【0470】

「処置 (treat、treating、または、treatment)」は、本明細書で用いられるように、疾患または疾病の症状を緩和、軽減、または、改善すること、さらなる症状を予防すること、症状の根本的な原因を改善または予防すること、疾患または疾病を抑制すること、例えば、疾患又は疾病の進行を阻止させること、疾患又は疾病を取り除くこと、疾患又は疾病の退行を引き起こすこと、疾患又は疾病によって引き起こされた状態を取り除くこと、または、予防的および/または治療的に、疾患又は疾病の症状を止めることを含む。

40

【0471】

「選択的 HDAC8 インヒビター」は、本明細書で用いられるように、別の HDAC の脱アセチル化酵素活性を抑制するための IC_{50} よりも、少なくとも約 5 倍から約 500 倍以上も低い、HDAC8 脱アセチル化酵素活性を抑制するための IC_{50} を有する化合物を指す。幾つかの実施形態において、選択的 HDAC8 インヒビターは、別の HDAC 脱アセチル化酵素活性を抑制するための IC_{50} よりも、約 5、約 10、約 50、約 100、約 150、約 200、約 250、約 300、約 350、

50

約400、約450、または約 500倍以上も低い、HDAC8脱アセチル化酵素活性を抑制するための IC_{50} を有する。1つの実施形態において、選択的 HDAC8インヒビターは、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6、HDAC10、および、HDAC11の少なくとも1つの脱アセチル化酵素活性を抑制するための IC_{50} よりも、少なくとも約10倍低い、HDAC8脱アセチル化酵素活性を抑制するための IC_{50} を有し、別の実施形態では、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6、HDAC10、および、HDAC11の少なくとも2つの脱アセチル化酵素活性を抑制するための IC_{50} よりも、少なくとも約10倍低い、HDAC8脱アセチル化酵素活性を抑制するための IC_{50} を有し、別の実施形態では、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6、HDAC10、および、HDAC11の全ての脱アセチル化酵素活性を抑制するための IC_{50} よりも、少なくとも約10倍低い、HDAC8脱アセチル化酵素活性を抑制するための IC_{50} を有する。別の実施形態において、選択的HDAC8インヒビターは、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6、HDAC10、 および、HDAC11の少なくとも1つの脱アセチル化酵素活性を抑制するための IC_{50} よりも、少なくとも 約 20 倍低い、HDAC8脱アセチル化酵素活性のための IC_{50} を有し、別の実施形態では、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6、HDAC10、 および、HDAC11の少なくとも2つの脱アセチル化酵素活性を抑制するための IC_{50} よりも、少なくとも 約 20 倍低い、HDAC8脱アセチル化酵素活性のための IC_{50} を有し、別の実施形態では、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6、HDAC10、 および、HDAC11の全ての脱アセチル化酵素活性を抑制するための IC_{50} よりも、少なくとも 約 20 倍低い、HDAC8脱アセチル化酵素活性のための IC_{50} を有する。

10

【0472】

本明細書で用いられるように、「標的タンパク質」という用語は、選択的化合物によって結合可能なタンパク質又はタンパク質の一部を指す。特定の実施形態において、標的タンパク質はHDAC8である。

20

【0473】

本明細書で用いられるように、「選択的結合化合物」という用語は、1以上の標的タンパク質の任意の部分に選択的に結合する化合物を指す。

【0474】

本明細書で用いられるように、「選択的に結合する」という用語は、非標的タンパク質と結合するよりも強い親和性で標的タンパク質（例えば、HDAC8）と結合する、選択的化合物の能力のことを指す。特定の実施形態において、具体的な結合とは、非標的に対する親和性よりも、少なくとも約10、約50、約100、約250、約500、約1000、または、それ以上の大きな親和性で標的と結合することを指す。

30

【0475】

本明細書で用いられるように、特定の化合物または医薬組成物の投与による、特定の疾患、障害、または、疾病の症状の改善は、永久的であれ一時的であれ、持続的であれ一過性であれ、化合物または組成物に起因または関連する、重症度の軽減、発症の遅延、進行の抑制、または、期間の短縮のいずれかを指す。

【0476】

「調節する」という用語は、本明細書で用いられるように、標的の活性を変化させる（ほんの一例として、標的の活性を高めること、標的の活性を抑制すること、標的の活性を制限すること、または、標的の活性を拡大することを含む）ために、直接的または間接的のいずれかで、標的と相互作用することを意味する。

40

【0477】

本明細書で用いられるように、「モジュレータ」という用語は標的の活性を変化させる化合物を指す。例えば、モジュレータは、モジュレータの不在下での活性の大きさと比較して、標的の特定の活性の大きさを増加または減少させる。特定の実施形態において、モジュレータは、標的の1以上の活性の大きさを減少させるインヒビターである。特定の実施形態において、インヒビターは、標的の1以上の活性を完全に妨げる。特定の実施形態において、モジュレータは、標的の少なくとも1つの活性の大きさを増加させるアクチベーターである。特定の実施形態において、モジュレータの存在は、モジュレータの不在下では生じない活性を引き起こす。

50

【0478】

本明細書で用いられるように、「標的活性」という用語は、選択的モジュレータによって調節可能な生物学的活性を指す。特定の典型的な標的活性としては、結合親和性、シグナル伝達、酵素活性、腫瘍増殖、炎症または炎症に関連するプロセス、および、疾患または疾病に関連する1以上の症状の改善が挙げられるが、これらに限定されない。

【0479】

「抑制する (inhibits、inhibiting)」、またはHDACの「インヒビター」という用語は、本明細書で用いられるように、ヒストン脱アセチル化酵素活性を抑制すること指す。

【0480】

本明細書で用いられる、製剤、化合物、または、成分に関する「許容可能な」という用語は、処置される被検体の全体的な健康に持続的な有害な影響を与えないことを意味する。

10

【0481】

本明細書で用いられる「薬学的に許容可能な」という単語は、化合物の生物学的活性または特性に抑止しない、担体又は希釈剤などの物質のことを指す。これらは比較的、無毒性であり、すなわち、望ましくない生物学的作用を引き起こすことなく、または、それが含まれる組成物の成分のいずれかと有害に相互作用することなく、物質は個体に投与される。

【0482】

本明細書で用いられる「薬学的な組み合わせ」という用語は、1以上の活性成分を混合または組み合わせたことに由来する生成物のことを意味し、その活性成分の定型的なおよび非定型的な組み合わせの双方を含む。「定型的な組み合わせ」という用語は、活性成分（例えば、本明細書に記載のインドール化合物）と共薬剤 (co-agent) の双方が、単一体または単一容量の形態で同時に患者に投与されることを意味する。「非定型的な組み合わせ」という用語は、活性成分（例えば、本明細書に記載の化合物）と共薬剤とが、具体的な介在時間の制限を制限することなく、同時に、共に、または、別々にのいずれかで、別々の実体物として患者に投与されることを意味し、このような投与は患者の体内で効果的なレベルの2つの化合物をもたらす。後者は、カクテル療法、例えば、3以上の活性成分の投与にも適用される。

20

【0483】

「医薬組成物」という用語は、本明細書に記載の化合物と、他の化学成分、例えば、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、および/または、賦形剤との混合物を指す。医薬組成物は、化合物の有機体への投与を容易にする。化合物を投与する多重的な技術には、静脈内、経口、エアロゾル、非経口、肺、および、局所的な投与が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0484】

本明細書で用いられる「有効な量」または「治療上有効な量」という用語は、処置される疾患または疾病の1以上の症状をある程度和らげる、投与される薬剤または化合物の十分な量を指す。その結果は、疾患の兆候、症状、または、原因の減少、および/または、改善、または、生物系の任意の他の所望の変化である。例えば、治療用途の「有効な量」は、疾患の症状を臨床的に著しく減少させるために必要な本明細書に開示されるHDAC8抑制化合物を含む、組成物の量である。個々のケースにおける適切な「有効な」量は、用量増加研究などの技術を用いて決定される。

40

【0485】

本明細書で用いられる「高める (enhanceまたはenhancing)」という用語は、効能または持続期間のいずれかにおいて、所望の効果を増加または延長させることを意味する。したがって、治療薬の効果を高めることに関して、「高める」という用語は、効能または持続期間のいずれかにおいて、系上での他の治療薬の効果を増加させるまたは延長する能力を指す。本明細書で用いられる「高める有効な量」は、所望の系における別の治療薬の効果を高める適切な量を指す。

50

【 0 4 8 6 】

本明細書で用いられる「同時投与」などの用語は、選択された治療薬の1人の患者への投与を包含することを意味するとともに、薬剤が同じ時間または異なる時間に、あるいは、同じ投与経路または異なる投与経路によって、投与される処置レジメンを含むよう意図される。

【 0 4 8 7 】

本明細書で用いられる「担体」という用語は、化合物を細胞または組織に取り込むことを容易にする、比較的無毒性の化合物または薬剤を指す。

【 0 4 8 8 】

「希釈剤」という用語は、送達の前に、所望の化合物を希釈するために用いられる化合物を指す。希釈剤は、同様に、化合物を安定させるためにも用いられ、これは、希釈剤がさらに安定した環境をもたらすためである。緩衝液（同様にpHを制御または維持する）に溶解した塩には、リン酸緩衝生理食塩水が挙げられるが、これに限定されない。

【 0 4 8 9 】

本明細書で用いられる「酵素的に開裂可能なリンカー」という言葉は、1以上の酵素によって分解される不安定な連鎖または分解可能な連鎖を指す。

【 0 4 9 0 】

本明細書で開示される化合物の「代謝物」は、化合物が代謝する際に形成される、その化合物の誘導体である。「活性代謝物」という用語は、化合物が代謝する際に形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。本明細書で用いられる「代謝する」という用語は、特定の物質が有機体によって変えられるプロセス（加水分解反応および酵素により触媒される反応を含むが、これらに限定されない）の総和を指す。したがって、酵素は、具体的な構造変化を化合物にもたらす。例えば、チトクロムP450は、様々な酸化反応および還元反応を触媒し、その一方で、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素は、活性化したグルクロン酸分子の、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミンおよび遊離スルフヒドリル基への転移を触媒する。さらに、代謝に関する情報は、文献「The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996)」から得られる。本明細書で開示される化合物の代謝物は、宿主への化合物の投与とその宿主の組織サンプルの分析とで、または、インビトロでの肝細胞を有する化合物のインキュベーションとその結果生じる化合物の分析とのいずれかで同定される。

【 0 4 9 1 】

「バイオアベイラビリティ」は、研究対象の動物またはヒトの全身循環に送達される、本明細書で開示される化合物の重量パーセントを指す。静脈内投与される際の薬物の総曝露（AUC（0 - ））は、通常、100%生物が利用可能である（F%）として定義される。「経口バイオアベイラビリティ」とは、医薬組成物が静脈内注射と比較して経口摂取される際に、本明細書で開示される化合物が全身循環に吸収される程度のことを指す。

【 0 4 9 2 】

「血漿濃度」は、被検体の血液の血漿成分中における、本明細書で開示される化合物の濃度を指す。本明細書に記載の化合物の血漿濃度は、他の治療薬による代謝および/または可能な相互作用によって、被検体間で著しく変化することを理解されたい。本明細書で開示される1つの実施形態にしたがって、本明細書で開示される化合物の血漿濃度は、被検体同士で変化する。同様に、最大血漿濃度（Cmax）または最大血漿濃度に到達する時間（Tmax）などの値、または血漿濃度時間曲線下総面積（AUC（0 - ））は、被検体同士で変化する。このような変動によって、化合物の「治療上有効な量」を構成するのに必要な量は、被検体同士で変化する。

【 0 4 9 3 】

「薬物吸収」または「吸収」とは、典型的には、薬物の投与部位から障壁を通して血管または作用部位へと至る薬物の移動工程（例えば、胃腸管から門脈またはリンパ系へと移動する薬物）を指す。

【 0 4 9 4 】

10

20

30

40

50

「測定可能な血清中濃度」または「測定可能な血漿濃度」は、血清中濃度または血漿濃度のことを述べ、典型的には、投与後に血流に吸収される、血清のミリリットル (ml)、デシリットル (dl)、またはリットル (l) 当たりの治療薬のミリグラム (mg)、マイクログラム (μg)、または、ナノグラム (ng) で測定される。本明細書で用いられるように、測定可能な血漿濃度は、典型的には、ng/ml または $\mu\text{g/ml}$ で測定される。

【0495】

「薬物動力学」は、作用部位における薬物の濃度に関連して観察される生物学的反応を決定する因子を指す。

【0496】

「薬物動態学」は、作用部位における薬物の適切な濃度の獲得および維持を決定する因子を指す。

10

【0497】

本明細書で用いられるように、「被検体」という用語は、動物を意味するために用いられ、幾つかの実施形態においては、ヒトまたは非ヒトを含む哺乳動物を意味するために用いられる。患者および被検体という用語は、交互に用いられる。

【0498】

(医薬組成物、および、投与方法の例)

投与の適切な経路には、経口、静脈内、直腸、エアロゾル、非経口、点眼、肺、経粘膜、経皮、膺、耳、経鼻、筋肉注射、皮下注射、および、局所投与が挙げられるが、これらに限定されない。加えて、ほんの一例として、非経口送達は、筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射だけでなく、髄腔内、直接的な脳室内、腹腔内、リンパ内、および、鼻腔内注射を含む。

20

【0499】

本明細書に記載の医薬製剤には、水溶液分散剤、自己乳化分散剤、固溶体、リポソーム分散剤、エアロゾル、固形剤形、粉末、即時放出製剤、制御放出製剤、即溶性製剤、錠剤、カプセル、丸剤、遅延放出製剤、徐放製剤、パルス放出製剤、多重粒子状製剤、および、混合した即時並びに制御放出製剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0500】

特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、全身よりもむしろ局所に投与される。他の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、高速放出製剤の形態、徐放製剤の形態、または、中間放出 (intermediate release) 製剤の形態で与えられる。さらに他の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、局所的に投与される。

30

【0501】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、医薬組成物に処方される。具体的な実施形態において、医薬組成物は、活性化合物を薬学的に使用可能な調製剤へと処理するのを促進する賦形剤および助剤を含む 1 以上の生理的に許容可能な担体を用いて、従来通り処方される。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。任意の薬学的に許容可能な技術、担体、および、賦形剤は、本明細書に記載の医薬組成物を処方するために適切に用いられる (「Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)」、Hoover, John E., による文献「Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975、Lieberman, H.A. と Lachman, L., Eds., による文献「Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980」、および、「Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)」)。

40

【0502】

医薬組成物は、本明細書に記載の HDAC8 インヒビター化合物と、他の化学成分、例えば、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、および/または、賦形剤などとの混合物を指す。特定の実施形態において、医薬組成物は、化合物の哺乳動物への投与を促進する。

【0503】

50

1つの実施形態において、本明細書に記載のHDAC8インヒビター化合物は、水溶液中で処方される。具体的な実施形態において、水溶液はほんの一例として、ハanks液、リンガー液などの生理的に適合する緩衝剤、または、生理食塩緩衝液から選択される。他の実施形態において、本明細書に記載のHDAC8インヒビター化合物は、経粘膜投与のために処方される。具体的な実施形態において、経粘膜製剤は、透過する障壁に対して適切な浸透剤を含む。さらに他の実施形態において、本明細書に記載の化合物が他の非経口注射用に処方される場合、適切な製剤は、水溶液または非水溶液を含む。

【0504】

別の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、経口投与用に処方される。本明細書に記載の化合物は、経口剤形で処方され、この経口剤形は、ほんの一例として、錠剤、粉末、丸剤、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、エリキシル剤、スラリー、懸濁液などを含む。

【0505】

特定の実施形態において、経口使用のための医薬品は、1以上の固形賦形剤を本明細書に記載の1以上の化合物と混合することによって、その結果生じる混合物を任意で粉砕することによって、および、錠剤または丸剤を得るために必要に応じて適切な助剤を加えた後に、顆粒の混合物を処理することによって、得られる。適切な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、または、ソルビトールを含む糖などのフィラー；例えば、とうもろこしデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカント・ゴム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース調製剤 (cellulose preparations)；または、ポリビニルピロリドン (PVPまたはポビドン) またはリン酸カルシウムなどのそれ以外のものである。具体的な実施形態において、崩壊剤が任意で加えられる。崩壊剤には、ほんの一例として、架橋クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸、または、アルギン酸ナトリウムとしてのこれらの塩が挙げられる。

【0506】

経口剤形は同様に、ゼラチンおよび可塑剤 (グリセロールまたはソルビトールなど) でできたソフトな密閉型カプセルだけでなく、ゼラチンでできた押し込み型のカプセルも含む。具体的な実施形態において、押し込み型カプセルは、1以上のフィラーを有する混合物中に活性成分を含む。フィラーは、ほんの一例として、ラクトース、デンプンなどの結合剤、および/または、タルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および、任意で安定剤を含む。他の実施形態において、ソフトカプセルは、適切な液体中に溶解または懸濁する1以上の活性化合物を含む。適切な液体は、ほんの一例として、1以上の脂肪油、流動パラフィン、または、液体ポリエチレングリコールを含む。加えて、安定剤が任意に加えられる。

【0507】

さらに他の実施形態において、本明細書に記載のHDAC8インヒビター化合物は、局所的に投与される。局所投与可能な組成物は、溶液、懸濁液、ローション、ゲル、ペースト、薬用スティック、バルム (balms)、クリーム、または、軟膏を含む。

【0508】

他の実施形態において、本明細書に記載のHDAC8インヒビター化合物は、吸入による投与のために処方される。吸入による投与に適切な様々な形態には、エアロゾル、噴霧、または、粉末が挙げられるが、これらに限定されない。

【0509】

医薬組成物中の活性成分は、遊離酸または遊離塩基形態、あるいは、薬学的に許容可能な塩の形態である。その上、本明細書に記載の方法および医薬組成物は、N-オキシド、結晶形状 (同様に、多形体として知られている) だけでなく、同じタイプの活性を有するこのような化合物の活性代謝物の使用を含む。本明細書に記載の化合物のすべての互変異性体は、本明細書で提供される化合物の範囲内に含まれる。さらに、本明細書に記載の化合

10

20

30

40

50

物は、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を有する溶媒和形態だけでなく、非溶媒和形態を包含する。本明細書で提供される化合物の溶媒和形態は、同様に、本明細書で開示されるものとみなされる。加えて、医薬組成物は、任意で、他の薬剤または医薬品と、担体と、保存剤、安定剤、湿潤剤、または、乳化剤などのアジュバントと、溶液プロモータと、浸透圧を調節する塩と、緩衝剤と、および/または他の治療上重要な物質とを含む。

【0510】

特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物を含む組成物は、予防的および/または治療的処置のために投与される。特定の治療用途において、組成物は、すでに疾患または疾病に苦しんでいる患者に、その疾患または疾病の症状を治癒するまたは少なくとも部分的に阻止するのに十分な量、投与される。この用途に有効な量は、疾患または疾病の重篤度および経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、および、薬物への反応、および、処置する執刀医の判断に依存する。治療上有効な量は、任意で投与量増加臨床試験を含む方法によって決定されるが、これに限定されない。

10

【0511】

予防的用途において、本明細書に記載の化合物を含む組成物は、特別な疾患、障害、または、疾病にかかりやすいか、または、そうでなければ、特別な疾患、障害、または、疾病にかかる危険のある患者に投与される。この用途において、正確な量は、同様に患者の健康状態、体重などに依存する。

20

【0512】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、活性化合物を薬学的に用いられる調製剤へと処理するのを促進する賦形剤および助剤を含む、1以上の生理的に許容可能な担体を用いて、従来通り処方される。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。

【0513】

(投薬方法および処置レジメンの例)

本明細書に記載の化合物は、HDAC8を抑制するための薬物の調製に用いられるか、または、少なくとも部分的にHDAC8の抑制から利益を得る、疾患または疾病の処置のために用いられる。その上、そのような処置を必要とする検体の、本明細書に記載の疾患または疾病のいずれかを処置する方法は、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキンド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容可能なプロドラッグ、または、薬学的に許容可能な溶媒和物を含む医薬組成物を、前記被検体に治療上有効な量投与することを含む。

30

【0514】

本明細書に記載の化合物を含む組成物は、予防的処置および/または治療的処置のために投与される。治療用途において、組成物は、すでに疾患または疾病に苦しんでいる患者に、その疾患または疾病の症状を阻止するまたは少なくとも部分的に阻止するのに十分な量、投与される。この用途に有効な量は、疾患または疾病の重篤度および経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、および、薬物への反応、および、処置する執刀医の判断に依存する。当業者が、例えば、投与量増加臨床試験によって、このような治療上有効な量を決定する。

40

【0515】

予防的用途において、本明細書に記載の化合物を含む組成物は、特別な疾患、障害、または、疾病にかかっている患者、または、そうでなければ、特別な疾患、障害、または、疾病にかかる危険のある患者に投与される。このような量は、「予防的に有効な量または投与量」とであると定義される。この用途において、正確な量は、同様に、患者の健康状態、体重などに依存する。当業者は、例えば、投与量増加臨床試験によって、このような予防的に有効な量を決定する。患者に用いられる際、この用途に有効な量は、疾患、障害、または疾病の重篤度および経過、以前の治療、患者の健康状態、および、薬物への反応、および、処置する執刀医の判断に依存する。

【0516】

50

患者の状態が改善しない場合、医師の裁量で、化合物の投与は、患者の疾患または疾病の症状を改善またはそれ以外に制御または制限するために、慢性的に、すなわち、長期間（患者の寿命期間中も含む）行われる。

【0517】

患者の状態が改善しない場合、医師の裁量で、化合物の投与は、継続して与えられ、あるいは、投与される薬物の量は、一定期間、一時的に減らされるか、または、一時的に中断される（すなわち、休薬日）。休薬日の長さは、2日から1年の間で変化し、ほんの一例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、または、365日を含む。幾つかの実施形態において、休薬日の間の投与量の減少は、約10%乃至約100%であり、ほんの一例として、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または、約100%を含む。

10

【0518】

患者の状態が改善するとすぐに、必要に応じて維持用量が投与される。その後、投与用量または投与頻度、あるいはその両方を、症状の1つの機能として、改善した疾患、障害、または、疾病が維持されるレベルまで減少させる。患者のなかには、症状が任意で再発生するとすぐに長期的な観点での間欠式処置を必要とする者もいる。

【0519】

与えられる薬剤の量は、特定の化合物、疾患または疾病およびその重篤度、処置を必要とする被検体または宿主の独自性（例えば、体重）などの因子に依存して変化するが、例えば、投与される特定の薬剤、投与経路、処置される疾病、および処置される被検体または宿主などを含む、この場合の周辺的な環境によって決定される。しかしながら、一般的に、成人のヒトの処置に用いられる用量は、典型的には、一日当たり約0.02乃至約5000mgの範囲内であり、他の実施形態においては、一日当たり約1乃至約1500mgである。幾つかの実施形態において、所望の用量は、単回投与で与えられるか、または、同時に（または、短時間にわたって）または適切な間隔（例えば、一日当たり2度、3度、4度以上の下位用量）を開けて投与される分割投与で与えられる。

20

【0520】

本明細書に記載の医薬組成物は、正確な用量の単回投与に適切な単位剤形である。単位剤形において、製剤は、1以上の化合物を適切な量含む単位剤形に分割される。単位剤形は、個別の量の製剤を含有するパッケージの形態である。非限定的な例は、バイアルまたはアンプル中でパッケージ化された錠剤、または、カプセル、および粉末である。水性懸濁組成物は、単回投与用の再密閉不可能な容器にパッケージされる。代替的に、複数回投与用の再密閉可能な容器は、典型的には組成物中に保存料を含む場合に用いられる。ほんの一例として、非経口注射用の製剤は単位剤形で与えられ、さらなる保存料を有するアンプルまたは複数回投与用の容器を含むが、これらに限定されない。

30

【0521】

本明細書に記載の化合物に適切な一日の投与量は、体重1kg当たり約0.01乃至約2.5 mgである。大型哺乳動物（ヒトを含むがこれに限定されない）における指定された一日の投与量は、約0.5 mg乃至約100mgの範囲内であり、分割投与で従来投与されるか（一日に最大四度までの投与を含むが、これに限定されない）、または徐放形態で投与される。経口投与に適切な単位剤形は、約1乃至約50mgの活性成分を含む。個別の処置レジメンに関する変数の数が大きく、および、このような推奨される値からの相当の逸脱はまれではないため、前述の範囲は単なる示唆的なものにすぎない。このような投与量は、多くの変数に依存して変化し、この変数としては、用いられる化合物の活性、処置される疾患または疾病、投与形態、個々の被検体の必要要件、処置される疾患または疾病の重症度、および、専門家の判断が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0522】

このような治療レジメンの毒性作用および治療上の効果は、細胞培養または実験動物に

50

おける標準的な薬学的手順によって決定され、LD50（ポピュレーションの50%に致命的な用量）、および、ED50（ポピュレーションの50%に治療上有効な量）を決定することを含むが、これらに限定されない。毒性作用と治療効果との間の用量比率が治療指数であり、LD50とED50との間の比率として表される。高い治療指数を示す化合物が本明細書で検討される。細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータは、ヒトで使用される広範な投与量を処方する際に用いられる。幾つかの実施形態において、このような化合物の投与量は、最低限の毒性を有するED50を含む、広範な血中濃度の範囲内にある。投与量は、用いられる剤形および利用する投与経路に依存して、この範囲内で変化する。

【0523】

（併用療法）

本明細書に記載の化合物および組成物は、同様に、処置される疾病に対する治療的価値が選択される他の治療薬と組み合わせて用いられる。一般的に、併用治療が用いられる実施形態において、本明細書に記載の組成物および他の薬剤は、同じ医薬組成物中には投与されず、物理的および化学的特性が異なるため、異なる経路で投与される。初回投与は、確立されたプロトコルに従って、観察された効果、投与量、投与モード、および、投与時間に基づいて行われる。

【0524】

特定の例において、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物を、別の治療薬と組み合わせて投与することは適切である。ほんの一例として、本明細書に記載の化合物（本明細書に記載のヒドロキサム酸化合物）の1つを与えられてすぐに患者が経験する副作用の1つが吐き気である場合、初回の治療薬と組み合わせて制嘔吐剤を投与することが適切である。あるいは、ほんの一例として、本明細書に記載の化合物の1つの治療上の有効性は、アジュバントの投与によって高められる（すなわち、アジュバントそれ自体は最小限の治療上の有用性しか有していないが、別の治療薬と組み合わせて、患者に対する全体的な治療上の有用性が高められる）。あるいは、ほんの一例として、患者が経験する有用性は、本明細書に記載の化合物の1つを、治療上の有用性も含む別の治療薬（同様に治療レジメンも含む）とともに投与することによって増加する。いずれの場合でも、処置される疾患、障害、または、疾病にかかわらず、患者が経験する全体的な有用性は、2つの治療薬の相加的なものであるか、または、患者は相乗的な有用性を経験する。

【0525】

用いられる化合物の特定の選択は、担当する医師の診断、および、患者の状態に関する医師の判断、および、適切な処置プロトコルに依存するであろう。化合物は、疾患、障害、または、疾病の性質、患者の状態、および、用いられる化合物の実際の選択に依存して、同時に（例えば、同時、ほぼ同時、または、同じ処置プロトコル内で）、または、別々に投与される。投与順、および、処置プロトコル間の各々の治療薬の繰り返し投与回数の決定は、処置される疾患および患者の状態の評価後に決まる。

【0526】

本明細書に記載の併用療法に関して、同時投与される化合物の投与量は、用いられる同時投与薬のタイプ、用いられる特定の薬物、処置される疾患または疾病などに依存して変化するであろう。その上、1以上の生物学的に活性な薬剤と同時投与する際は、本明細書で提供される化合物を、生物学的に活性な薬剤と、同時にまたは別々に投与するかのいずれかである。続けて投与する際は、担当の医師が、生物学的に活性な薬剤と組み合わせた、タンパク質の適切な連続投与を決定する。

【0527】

いずれの場合でも、複合治療薬（本明細書に記載のHDAC8選択的化合物の1つ）が、任意の順序または同時でも投与される。同時に投与される場合、複合治療薬は、単数回用の統一した形態（unified form）、または、複数回用の形態（ほんの一例として、単一丸剤または2つの別の丸剤のいずれかとして）で提供される。幾つかの実施形態において、治療薬は複数回投与で与えられ、または、両方とも複数回投与として与えられる。同時投与でなければ、複数回投与間のタイミングは、0週間以上から4週間未満まで変化する。そ

10

20

30

40

50

の上、併用方法、組成物、および、製剤は、2つの薬剤のみを使用することには限定されず、複数の治療的な組み合わせを用いることも同様に想定される。

【0528】

軽減されることが求められている疾病を処置、予防、または、改善する投与量レジメンは、様々な因子に従って修正されるということを理解されたい。このような因子は、被検体の年齢、体重、性別、食事、および、病状だけでなく、被検体が苦しんでいる疾患または疾病を含む。したがって、実際に用いられる投与量レジメンは広範に変化し、それゆえに、本明細書で説明する投与量レジメンから逸脱する。

【0529】

本明細書で開示される併用療法を構成する医薬品は、組み合わせた剤形であるか、または、ほぼ同時に投与することを意図した別の剤形である。併用療法を構成する医薬品は別々に投与され、いずれかの治療用化合物は、二段階投与を必要とするレジメンによって投与される。二段階投与レジメンは、活性薬剤の連続投与、または、別の活性薬剤の間隔を開けた投与を必要とする。複数回投与工程の間の時間は、各医薬品の効能、溶解度、バイオアベイラビリティ、血中濃度半減期などの特徴、および、医薬品の動力学的プロファイルに依存して、数分から数時間と様々である。標的分子濃度の日内変動は、同様に最適な投与間隔を決定する。

【0530】

加えて、本明細書に記載の化合物は、患者に追加的なまたは相乗的な有用性を与える手順と組み合わせで用いられる。ほんの一例として、患者は、本明細書に記載の方法で治療的および/または予防的有用性を見出すことを期待し、本明細書で開示される化合物の医薬組成物、および/または、他の治療との組み合わせを、遺伝子検査と組み合わせることで、その個体が、特定の疾患または疾病に関与することが知られている突然変異遺伝子のキャリアであるかどうかを決定する。

【0531】

本明細書に記載の化合物の投与および併用療法は、疾患または疾病の再発前後またはその最中に実施され、化合物を含有する組成物の投与タイミングは変化する。したがって、例えば、化合物は予防的に用いられるとともに、疾患または疾患を進行させる傾向を有する被検体に連続的に投与されることで、疾患または疾病の再発を抑える。化合物および組成物は、症状の発現中にまたは症状の発現後可能な限り迅速に被検体に投与される。化合物の投与は、症状の発現後、最初の48時間以内に行われ、他の実施形態において、症状の発現後、最初の48時間以内に行われ、さらなる実施形態において、症状の発現後、最初の6時間以内に行われ、および、さらなる実施形態において、症状の発現後3時間以内に行われる。初回投与は、例えば、静脈内注射、ボラス注射、5分乃至約5時間にわたる点滴、丸剤、カプセル、経皮パッチ、頬側送達など、または、これらの組み合わせなどの任意の実用的な経路を介する。幾つかの実施形態において、化合物は、疾患または疾病の発現が検知された後または疑われた後、投与可能になるとすぐに投与され、疾患の処置に必要な期間は、例えば、約1カ月乃至約3カ月である。処置の長さは被検体ごとに変化し、その長さは、知られている基準を用いて決定される。例えば、化合物またはこの化合物を含有する製剤は、少なくとも2週間投与され、幾つかの実施形態において、約1カ月乃至約5年、および、他の実施形態において、約1カ月乃至約3年間投与される。

【0532】

(抗癌剤)

本明細書に記載の選択的HDAC8インヒビターと、抗癌剤または化学療法剤との組み合わせが本明細書に記載される。このような抗癌剤または化学療法剤の例は、文献「Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita」、および、「S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers」に見出される。薬剤の組み合わせは、薬物および関与する癌の特別な特性に基づいて決定される。

【0533】

1つの態様において、本明細書で開示されるHDACインヒビターは、アンスロサイクリン (anthrocyclins)、フルダラビン、フラボピリドール、イマチニブ、ボルテゾミブ、抗血管新生薬、および、オールトランスレチノイン酸および腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘発リガンドなどの核内受容体リガンドから選択される薬剤と組み合わせて投与される。

【0534】

抗癌剤および/または化学療法に用いられる薬剤には、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：エストロゲン受容体モジュレータ、アンドロゲン受容体モジュレータ、レチノイド受容体モジュレータ、細胞毒性薬/細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター、ナイトロジェンマスタード、ニトロソ尿素、血管新生インヒビター、細胞増殖および生存シグナル伝達経路のインヒビター、アポトーシス誘発剤、細胞周期チェックポイントに干渉する薬剤、受容体チロシンキナーゼ (RTK) に干渉する薬剤、インテグリン遮断薬、NSAID、固有の多剤耐性 (MDR) インヒビター、抗嘔吐薬、貧血の処置に役に立つ薬剤、好中球減少症の処置に役立つ薬剤、免疫増強薬、ビスホスホネート (biphosphonates)、アロマターゼインヒビター、腫瘍細胞の最終分化を誘発する薬剤、セクレターゼインヒビター、癌ワクチン、および、これらの任意の組み合わせ。

【0535】

被検体が癌に苦しんでいる時 (例えば、T細胞リンパ腫)、選択的HDAC8インヒビターは、1以上の他の抗癌剤と任意で組み合わせて用いられる。抗癌剤の例としては、以下のもののいずれかである：5-アザ-2'-デオキシシチジン、オールトランスレチノイン酸、ドキソルピシン、ピンクリスチン、エトポシド、ゲムシタピン、イマチニブ、17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン (17-AAG)、フラボピリドール、LY294002、ボルテゾミブ、トラスツズマブ、BAY11-7082、PKC412、または、PD184352が挙げられるが、これらに限定されない。

【0536】

タキソール (商標) は「バクリタキセル」とも呼ばれている。これは、微小管形成を高めるとともに安定させることによって作用する、よく知られている抗癌剤であり、タキソテル (商標) などのタキソール (商標) のアナログである。共通の構造特徴として基本的なタキサン骨格を有する化合物は、その安定化した微小管ゆえに、G2-M遷移における細胞を阻止する能力を有することがすでに示されており、本明細書に記載の化合物と組み合わせて癌を処置するのに有用である。

【0537】

選択的HDAC8インヒビターと組み合わせて用いられる他の抗癌剤としては、アドリアマイシン、ダクチノマイシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、アシピシン；アクリラルピシン；塩酸アコダゾール (acodazole hydrochloride)；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトメタリン；アンボマイシン；酢酸アメタントロン；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデバ；ピカルタミド；塩酸ビスアントレン；ビスナフィドジメシレート；バイゼレシン；ブレオマイシン硫酸塩；ブレキナールナトリウム；プロピリミン；プスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチン；カルマステイン；塩酸カルピシン；カルゼレシン；セデフィンゴール；クロラムブシル；シロレマイシン；クラドリピン；クリスナトールメシレート；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；塩酸ダウノルピシン；デシタピン；デキソルマブラチン；デザグアニン；デザグアニンメシレート；ジアジクオン；塩酸ドキソルピシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；デュアゾマイシ；エダトレキサート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロマート；エピプロビジン；塩酸エピルピシン；エルプロゾール；塩酸エソルピシン；エストラムスチン；エストラムスチンリン酸ナトリウム；エタニダゾール；エトポシドリル酸塩；エトプリン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸

10

20

30

40

50

フルダラビン；フルオロウラシル；フルロシタピン；ホスキドン；ホストリエシンナトリウム；塩酸ゲムシタピン；ヒドロキシウレア；塩酸イダルピシン；イホスファミド；イルモホシン；インターロキンⅠⅠ（組み換えインターロキンⅠⅠ、またはrⅠⅠⅡを含む）、インターフェロン・アルファ-2a；インターフェロン・アルファ-2b；インターフェロン・アルファ-n1；インターフェロン・アルファ-n3；インターフェロン・ベータ-1a；インターフェロン・ガンマ-1b；イプロプラチン；イリノテカン塩酸；ランレオチドアセテート；レトロゾール；ロイプロリドアセテート；リアロゾール塩酸；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；マイタニンシン；塩酸メクロレタミン；メゲストロールアセテート；メレンゲストロールアセテート；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトジリン；ミトマルシン；マイトマイシン；ミトスベル；ミトタン；塩酸ミトザントロン；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマブラチン；オキシスラン；ペガスバルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；硫酸ペプロマイシン；ベルホスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；塩酸ピロキサントロン；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；塩酸プロカルバジン；ピューロマイシン；塩酸ピューロマイシン；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチニド；サフィンゴール；塩酸サフィンゴール；セムスチン；シムトラゼン；スパルフォセートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピログエルマニウム；スピロムスチン；スピロブラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タリソマイシン；テコガラナトリウム；テガフル；塩酸テロキサントロン；テモボルフィン；テニボシド；テロキシシン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チオゾフリン；チラパザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシリピン；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツプロゾール；ウラシルマスタード；ウレデパ；バブレオチド；ベルテボルフィン；硫酸ビンブラスチン塩；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネピジン；硫酸ビングリシネート；硫酸ビンレウロシン；酒石酸ピノレルピン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾリジン；ボロゾール；ゼニブラチン；ジノスタチン；塩酸ゾルピシンが挙げられる。

【0538】

選択的HDAC8インヒビターと組み合わせて用いられる他の抗癌剤としては、20-エピ-1、25ジヒドロキシビタミンD3；5-エチニルウラシル；アビラテロン；アクラルピシン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ALL-TKアンタゴニスト；アルトメタリン；アンバムスチン；アミドックス；アミフォスチン；アミノレブリン酸；アムルピシン；アムサクリン；アナグレライド；アナストロゾール；アンドログラフィド；血管新生インヒビター；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリックス；抗背方化形態形成タンパク質-1；抗アンドロゲン剤、前立腺癌；抗エストロゲン剤；抗新生物薬；アンチセンスオリゴヌクレオチド；アフィディコリングリシネート；アポトシス遺伝子制御剤；アポトシス調節剤；アプリン酸；ara-CDP-DL-PTBA；アルギニン脱アミノ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン1；アキシナスタチン2；アキシナスタチン3；アザセトロン；アザトキシシン；アザチロシン；バッカチンⅠⅠⅠ誘導体；バラノール；バチマスタット；BCR/ABLアンタゴニスト；ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；ベータラクタム誘導体；ベータアレチン；ベータクラミシンB；ベツリン酸；bFGFインヒビター；ピカルタミド；ビスアントレン；ピサジリジニルスペルミン；ビスナフィド；ビストラテンA；ビゼレシン；ブレフレート；プロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カルシボトリオール；カルホスチンC；カンプトテシン誘導体；カナリア痘ⅠⅠⅠ-2；カベシタピン；カルボキサミドアミノトリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；CaRestM3；CARN700；軟骨由来インヒビター；カルゼレシン；カゼインキナーゼインヒビター（ICOS）；カスタノスペルミン；セクロピンB；セトロレリクス；クロリン；クロロキノリンスルホアミド；シカプロスト；シス-ボルフィリン；クラドリ

10

20

30

40

50

ビン；クロミフェンアナログ；クロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB
 ；コンプレタスタチンA4；コンプレタスタチンアナログ；コナゲニン；クラムベシジン
 816；クリスナトール；クリプトフィシン8；クリプトフィシンA誘導体；クラシンA
 ；シクロペンタンセラキノン；シクロプラタム；シペマイシン；シタラピンオクホスファ
 ート；細胞溶解因子；サイトスタチン；ダクリキシマブ；デシタピン；デヒドロダイデム
 ニンB；デスロレリン；デキサメタゾン；デキシホスファミド；デクスラゾキサン；デク
 スベラパミル；ジアジクオン；ジデムニンB；ダイドックス；ジエチルノルスベルミン；
 ジヒドロ-5-アザシチジン；9-ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドコ
 サノール；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；デュ
 オカルマイシンSA；エブセレン；エコムスチン；エデルフォシン；エドレコロマブ；エ
 フロルニチン；エレメン；エミテフル；エピルピシン；エプリステリド；エストラムス
 チンアナログ；エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール
 ；リン酸エトボシド；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド
 ；フィルグラスチム；フィナステリド；フレゼラスチン；フルアステロン；フルダラビン
 ；塩酸フルオロダウノルピシン；ホルフェニメクス；ホルメスタン；ホストリエシン；フ
 オテムスチン；ガドリニウムテキサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタピン；ガニレリク
 ス；ゼラチナーゼインヒビター；ゲムシタピン；グルタチオンインヒビター；ヘプスル
 ファム；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセタミド；ヒペリシン；イバンドロン酸；イダ
 ルピシン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモホシン；イロマスタット；イミダゾ
 アクリドン；イミキモド；免疫刺激ペプチド；インスリン様成長因子-1受容体インヒビ
 ター；インターフェロンアゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；イオベンゲ
 アン；ヨードドキソルピシン；イボメアノール，4-；イロプラクト；イルソグラジン；
 イソベンガゾール；イソホモハリコンドリンB；イタセトロン；ジャスプラキノイド；カ
 ハラリドF；ラメラリン-Nトリアセテート；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラ
 スチム；硫酸レンチナン；レプトールスタチン；レトロゾール；白血球抑制因子；白血球
 アルファインターフェロン；ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン；ロイプロレ
 リン；レバミゾール；リアロゾール；直鎖ポリアミンアナログ；脂溶性二糖ペプチド；脂
 溶性プラチナ化合物；リソクリンアミド7；ロバプラチン；ロンブリシン；ロメトレキソ
 ール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロバスタチン；ロクソリピン；ルルトテカン；ル
 テチウムテクサフィリン；リソフィリン；細胞溶解性ペプチド；マイタンシン；マンノス
 タチンA；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；マトリリシンインヒビター；マ
 トリクスメタロプロテアーゼインヒビター；メノガリル；メルパロン；メテレリン；メチ
 オニナーゼ；メトクロプラミド；MIFインヒビター；ミフェプリストン；ミルテホシン
 ；ミリモスチム；不適合二重鎖RNA；ミトグアゾン；ミトラクトール；マイトマイシン
 アナログ；ミトナフィド；ミトトキシン線維芽細胞成長因子サポリン；ミトザントロン；
 モファロテン；モルグラモスチム；モノクローナル抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピン；モ
 ノホスホリルリピドA+ミオバクテリア細胞壁sk；モピダモール；多剤耐性遺伝子イン
 ヒビター；多発性腫瘍サプレッサ1系治療；マスタード抗癌剤；マイカペルオキシドB；
 マイコバクテリア細胞壁抽出物；ミリアポロン；N-アセチルジナリン；N-置換ベンズ
 アミド；ナファレン；ナグレスチップ；ナロキソン+ペンタゾシン；ナパピン；ナフテル
 ピン；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルピシン；ネリドロロン酸；中性エンドペプ
 チダーゼ；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素調節剤；窒素酸化防止剤；ニトルリン
 ；O6-ベンジルグアニン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナブ
 リストン；オンドанセトロン；オンドанセトロン；オラシン；経口サイトカイン誘導体；
 オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オキザウノマイシン；パラウアミン；
 パルミトイルリゾキシシン；パミドロロン酸；パナキシトリオル；パノミフェン；パラバクチ
 ン；パゼリブチン；ペガスパルガーゼ；ベルデシン；ペントサンポリサルフェートナトリ
 ウム；ペントスタチン；ペントロゾール；ベルフルブロン；ベルホスファミド；ベリリル
 アルコール；フェナジノマイシン；フェニルアセテート；ホスファターゼインヒビター；
 ピシバニール；塩酸ピロカルピン；ピラルピシン；ピリトレキシム；ブラセチンA；ブラ

10

20

30

40

50

セチン B ; プラスミノゲンアクチベータインヒビター ; 白金錯体 ; プラチナ化合物 ; プラチナトリウム錯体 ; ポルフィマナトリウム ; ポルフィロマイシン ; プレドニゾン ; プロピルビス - アクリドン ; プロスタグランジン J 2 ; プロテアソームインヒビター ; タンパク質 A 系免疫変調成分 ; タンパク質キナーゼ C インヒビター ; タンパク質キナーゼ C インヒビター、微細藻類 ; タンパク質チロシンホスファターゼインヒビター ; プリン・ヌクレオシド・ホスホリラーゼインヒビター ; プルプリン ; ピラゾロアクリジン ; 定化ヘモグロビンポリキシエチレン複合体 ; R A F アンタゴニスト ; ラルチトレキセド ; ラモセトロン ; R A S ファルネシルタンパク質転移酵素インヒビター ; R A S インヒビター ; R A S - G A P インヒビター ; 脱メチルレテリプチン ; レニウム R e 1 8 6 エチドロネート ; リゾキシシン ; リボザイム ; R I I レチンアミド ; ログレチニド ; ロヒツキン ; ロムルチド ; ロキニメックス ; ルビジノン B 1 ; ルボキシル ; サフィンゴール ; サイントピン ; S a r C N U ; サルコフィトール A ; サルグラモスチム ; S d i 1 模倣剤 ; セムスチン ; 老化由来インヒビター 1 ; センスオリゴヌクレオチド ; シグナル伝達インヒビター ; シグナル伝達モジュレーター ; 単鎖抗原結合性タンパク質 ; シゾフィラン ; ソブゾキサシン ; ナトリウムボロカプテイト ; ナトリウムフェニルアセテート ; ソルビロール ; ソマトメジン結合タンパク質 ; ソネルミン ; スパルホス酸 ; スピカマイシン D ; スピロムスチン ; スプレノベンチン ; スポンジスタチン 1 ; スクアラミン ; 幹細胞インヒビター ; 幹細胞分裂インヒビター ; スチピアミド ; ストロメラシニンインヒビター ; スルフィノシン ; 超活性血管活性腸管ペプチドアンタゴニスト ; スラジスタ ; スラミン ; スワインソニン ; 合成グリコサミノグリカン ; タリムスチン ; タモキシフェンメチオジド ; タウロムスチン ; タザロテン ; テコガランナトリウム ; テガフル ; テルラピリリウム ; テロメラーゼインヒビター ; テモボルフィン ; テモゾロマイド ; テニボシド ; テトラクロロデカオキサイド ; テトラゾミン ; タリプラスチン ; チオコラリン ; トロンボポエチン ; トロンボポエチン模倣剤 ; チマルファシン ; チモポイエチン受容体アゴニスト ; チモトリナン ; 甲状腺刺激ホルモン ; スズエチルエチオプルプリン ; チラパザミン ; 二塩化チタノセン ; トプセンチン ; トレミフェン ; 全能性幹細胞因子 ; 翻訳インヒビター ; トレチノイン ; トリアセチルウリジン ; トリシリピン ; トリメトレキサート ; トリプトレリン ; トロピセトロン ; ツロステリド ; チロシンキナーゼインヒビター ; チルホスチン ; U B C インヒビター ; ウベニメクス ; 尿生殖洞由来成長阻害因子 ; ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト ; バブレオチド ; バリオリン B ; ベクター系、赤血球遺伝子治療 ; ベラレソール ; ベラミン ; ベルジン ; ベルテボルフィン ; ビノレルピン ; ピンキサルチン ; バイタクシン ; ボロゾール ; ザノテロン ; ゼニブラチン ; ジラスコルブ ; およびジノスタチンスチマラーが挙げられる。

【 0 5 3 9 】

選択的HDAC8インヒビターと組み合わせて用いられるさらなる他の抗癌剤は、アルキル化剤、代謝拮抗薬、天然物、または、ホルモン、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシルなど）、スルホン酸アルキル（例えば、ブスルファン）、ニトロソ尿素（例えば、カルムスチン、ロムスチンなど）、または、トリアゼン（デカルバジンなど）を含む。代謝拮抗薬の例としては、葉酸アナログ（例えば、メトトレキサート）、または、ピリミジンアナログ（例えば、シタラビン）、プリンアナログ（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 5 4 0 】

選択的HDAC8インヒビターと組み合わせると有用な天然物の例としては、ピンカアルカロイド（例えば、ピンブラスチン、ピンクリスチン）、エピポドフィロトキシシン（例えば、エトボシド）、抗生物質（例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン）、酵素（例えば、L-アスパラギナーゼ）、または、生体応答修飾物質（例えば、インターフェロンアルファ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 5 4 1 】

選択的HDAC8インヒビターと組み合わせて用いられるアルキル化剤の例としては、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシ

10

20

30

40

50

ル、メルファランなど)、エチレンイミンおよびメチルメラミン(例えば、ヘキサメチルメラミン、チオテパ)、スルホン酸アルキル(例えば、ブスルファン)、ニトロソ尿素(例えば、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシンなど)、または、トリアゼン(デカルバジンなど)が挙げられるが、これらに限定されない。代謝拮抗薬の例としては、葉酸アナログ(例えば、メトトレキサート)、または、ピリミジンアナログ(例えば、フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン)、プリンアナログ(例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0542】

選択的 HDAC8インヒビターと組み合わせると有用なホルモンおよびアンタゴニストの例としては、副腎皮質ステロイド(例えば、プレドニゾン)、プロゲステロン(例えば、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸メドロキシプロゲステロン)、エストロゲン(例えば、ジエチルスチルベストロール、エチニルエストラジオール)、抗エストロゲン(例えば、タモキシフェン)、アンドロゲン(例えば、プロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロン)、抗アンドロゲン(例えば、フルタミド)、ゴナドトロピン放出ホルモンアナログ(例えば、ロイプロリド、SPD-424)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0543】

別の実施形態において、Dynepo遺伝子で活性化したエリスロポエチン(抗貧血; ヒトエリスロポエチン)は、選択的HDAC8インヒビター化合物と組み合わせて投与される。

【0544】

「エストロゲン受容体モジュレータ」は、機構の如何にかかわらず、エストロゲンの受容体との結合を干渉または抑制する化合物を指す。エストロゲン受容体モジュレータの例としては、タモキシフェン、ラロキシフェン、イドキシフェン、LY353381、LY117081、トレミフェン、フルベストラント、4-[7-(2,2-ジメチル-1-オキソプロボキシ-4-メチル-2-[4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル]-2H-1-ベンゾピラン-3-イル]-フェニル-2,2-ジメチルプロピオネート、4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン-2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン、および、SH646が挙げられるが、これらに限定されない。幾つかの実施形態において、エストロゲン受容体モジュレータは、タモキシフェンおよびラロキシフェンである。

【0545】

「アンドロゲン受容体モジュレータ」は、機構の如何にかかわらず、アンドロゲンの受容体との結合を干渉または抑制する化合物を指す。アンドロゲン受容体モジュレータの例は、フィナステリドおよび他の5 α -還元酵素インヒビター、ニルタミド、フルタミド、ピカルタミド、リアロゾール、および、酢酸アピラテロンを含む。

【0546】

「レチノイド受容体モジュレータ」は、機構の如何にかかわらず、レチノイドの受容体との結合を干渉または抑制する化合物を指す。このようなレチノイド受容体モジュレータの例は、ベキサロテン、トレチノイン、13-シス-レチノイン酸、9-シス-レチノイン酸、-ジフルオロメチルオルニチン、ILX23-7553、トランス-N-(4'-ヒドロキシフェニル)レチンアミド、および、N-4-カルボキシフェニルレチンアミドを含む。

【0547】

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

【0548】

その安定化した微小管ゆえに、G2-M遷移における細胞を阻止することによって作用するとともに、選択的HDAC8インヒビターと組み合わせて用いられる、抗癌剤の例は、限定す

10

20

30

40

50

ることなく、以下の発売中の薬物および開発中の薬物を含む：エルプロゾール（R-55104としても知られている）、ドラスタチン10（DLS-10およびNSC-376128としても知られている）、イセチオン酸ミボプリン（CI-980としても知られている）、ピンクリスチン、NSC-639829、ディスコデルモリド（NVP-XX-A-296としても知られている）、ABT-751（Abbott。E-7010としても知られている）、アルトリルチン（Altorhyrtins）（アルトリルチンAおよびアルトリルチンCなど）、スポンジスタチン（スポンジスタチン1、スポンジスタチン2、スポンジスタチン3、スポンジスタチン4、スポンジスタチン5、スポンジスタチン6、スポンジスタチン7、スポンジスタチン8、および、スポンジスタチン9）、塩酸セマドチン（LU-103793およびNSC-D-669356としても知られている）、エポチロン（エポチロンA、エポチロンB、エポチロンCなど（デソキシエポチロンAまたはdEpoAとしても知られている）、エポチロンD（KOS-862、dEpoB、および デソキシエポチロンBとも呼ばれる）、エポチロンE、エポチロンF、エポチロンBN-オキシド、エポチロンA N-オキシド、16-アザ-エポチロンB、21-アミノエポチロンB（BMS-310705としても知られている）、21-ヒドロキシエポチロンD（デソキシエポチロンFおよびdEpoFとしても知られている）、26-フルオロエポチロン）、アウリスタチンPE（NSC-654663としても知られている）、ソブリドチン（TZT-1027としても知られている）、LS-4559-P（ファルマシア。LS-4577としても知られている）、LS-4578（ファルマシア。LS-477-Pとしても知られている）、LS-4477（ファルマシア）、LS-4559（ファルマシア）、RPR-112378（Aventis）、硫酸ピンクリスチン、DZ-3358（第一）、FR-182877（藤沢。WS-9885Bとしても知られている）、GS-164（武田）、GS-198（武田）、KAR-2（Hungarian Academy of Sciences）、BSF-223651（BASF。ILX-651および LU-223651としても知られている）、SAH-49960（Lilly/Novartis）、SDZ-268970（Lilly/Novartis）、AM-97（Armad/協和発酵）、AM-132（Armad）、AM-138（Armad/協和発酵）、IDN-5005（Indena）、クリプトフィシン52（LY-355703としても知られている）、AC-7739（味の素。AVE-8063AおよびCS-39.HClとしても知られている）、AC-7700（味の素。AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl、および、RPR-258062Aとしても知られている）、ピチレブアミド、ツブリシンA、カナデンソール（Canadensol）、センタウレイジン（NSC-106969としても知られている）、T-138067（Tularik。T-67、TL-138067、および、TI-138067としても知られている）、COBRA-1（Parker Hughes Institute。DDE-261、および、WHI-261としても知られている）、H10（カンザス州立大学）、H16（カンザス州立大学）、オンコシジン（Oncocidin）A1（BT0-956、および、DIMEとしても知られている）、DDE-313（Parker Hughes Institute）、フィジアノライド（Fijianolide）B、ラウリマライド、SPA-2（Parker Hughes Institute）、SPA-1（Parker Hughes Institute。SPIKET-Pとしても知られている）、3-IAABU（細胞骨格/Mt. Sinai School of Medicine。MF-569としても知られている）、ナルコシン（NSC-5366としても知られている）、ナスカピン（Nascapine）、D-24851（Asta Medica）、A-105972（Abbott）、ヘミアステリン、3-BAABU（細胞骨格/Mt. Sinai School of Medicine。MF-191としても知られている）、TMPN（アリゾナ州立大学）、バナドセンアセチルアセトナート（Vanadocene acetylacetonate）、T-138026（Tularik）、モンサトロール（Monsatrol）、イナノシン（Inanocine）（NSC-698666としても知られている）、3-IAABE（細胞骨格/Mt. Sinai School of Medicine）、A-204197（Abbott）、T-607（Tularik。T-900607としても知られている）、RPR-115781（Aventis）、エロイテロピン（デスメチルエロイテロピン）（Desmethyleleutherobin）、デスアセチルエロイテロピン（Desaetyleleutherobin）、イソエロイテロピンA、およびZ-エロイテロピンなど）、カリベオシド、カリベオリン、ハリコンドリルB、D-64131（Asta Medica）、D-68144（Asta Medica）、ジアゾナミドA、A-293620（Abbott）、NPI-2350（Nereus）、タッカロノリドA、TUB-245（Aventis）、A-259754（Abbott）、ジオゾスタチン（Diozostatin）、(-)-フェニルアヒスチン（NSCL-96F037としても知られている）、D-68838（Asta Medica）、D-68836（Asta Medica）、ミオセベリンB、D-43411（Zentaris。D-81862としても知られている）、A-289099（Abbott）、A-318315（Abbott）、HTI-286（SPA-110トリフルオロ酢酸塩としても知られている）（Wyeth）、D-82317（Zentaris）、D-82318（Zentaris）、SC-12983（NCI）、リン酸レスベラスタチンナトリウム（Resverastatin phos

10

20

30

40

50

phate sodium)、BPR-0Y-007(国立保健研究所(National Health Research Institutes))、およびSSR-250411(Sanofi)。

【0549】

「細胞毒性薬/細胞増殖抑制剤」は、主に細胞の機能に直接的に干渉することによって細胞死をもたらすか、または、細胞増殖を抑制する化合物、あるいは、細胞の有糸分裂を抑制または干渉する化合物を指し、以下のものを含む。すなわち、アルキル化剤、腫瘍壊死因子、干渉物質(intercalators)、低酸素活性化化合物、微小管インヒビター/微小管安定剤、有糸分裂キネシンインヒビター、ヒストン脱アセチル化酵素インヒビター、有糸分裂の進行に関与するキナーゼインヒビター、代謝拮抗薬；生体応答修飾物質；ホルモン治療薬/抗ホルモン治療薬、造血細胞増殖因子、モノクローナル抗体、標的治療薬、トポイソメラーゼインヒビター、プロテアソームインヒビター、および、ユビキチンリガーゼインヒビターである。

【0550】

細胞毒性薬の例としては、チラパジミン、セルテネフ、カケクチン、イホスファミド、タソネルミン、ロニダミン、カルボプラチン、アルトレタミン、プレドニムスチン、ジブロモダルシトル、ラニムスチン、フォテムスチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、テモゾロミド、ヘプタプラチン、エストラムスチン、トシル酸イムブロスルファン、トロホスファミド、ニムスチン、塩化ジブロスピリジウム、プミテパ、ロバプラチン、サトラプラチン、プロフィロマイシン、シスプラチン、イロフルベン、デキシホスファミド、シス-アミンジクロロ(2-メチルピリジン)白金、ベンジルグアニン、グルフォスファミド、GPX100、(トランス,トランス,トランス)-ビス-mu-(ヘキサン-1,6-ジアミン)-mu-[ジアミン-白金(II)]ビス[ジアミン(クロロ)白金(II)]テトラクロリド、ジアリジニルスベルミン、三酸化砒素、1-(11-ドデシルアミノ-10-ヒドロキシウンデシル)-3,7-ジメチルキサンチン、ゾルピシン、イダルピシン、ダウノルピシン、ピサントレン、ミトキサントロン、ピラルピシン、ピナフィド、バルルピシン、アンルピシン、アンチネオブラストン、3'-デアミノ-3'-モルホリノ-13-デオキシ-10-ヒドロキシカルミノマイシン、アンナマイシン、ガラルピシン、エリナフィド、MEN10755、および、4-デメトキシ-3-デアミノ-3-アジリジニル-4-メチルスルホニルダウノルピシンが挙げられるが、これらに限定されない(国際公開公報第00/50032号を参照)。

【0551】

マイクロチューブリンインヒビターの例は、パクリタキセル、硫酸ビンデシン、3',4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-8'-ノルピンカロイコブラスチン、ドセタキセル、リゾキシ、ドラスタチン、イセチオン酸ミボブリン、アウリスタチン、セマドチン、RPR109881、BMS184476、ピンフルニン、クリプトフィシン、2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-N-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ベンゼンスルホンアミド、アンヒドロピンブラスチン、N,N-ジメチル-L-バリル-L-バリル-N-メチル-L-バリル-L-プロリル-L-プロリン-t-ブチルアミド、TDX258、および、BMS188797を含む。

【0552】

トポイソメラーゼインヒビターの幾つかの例としては、トポテカン、ハイカプタミン、イリノテカン、ルピテカン、6-エトキシプロピオニル-3',4'-O-エキソベンジリデンチャートリュウシン、9-メトキシ-N,N-ジメチル-5-ニトロピラゾロ[3,4,5-k1]アクリジン-2-(6H)プロパンアミン、1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H、12H-ベンゾ[デ]ピラノ[3',4':b,7]インドリジノ[1,2b]キノリン-10,13(9H,15H)ジオン、ルルトテカン、7-[2-(N-イソプロピルアミノ)エチル]-(20S)カンプトテシン、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、リン酸エトポシド、テニポシド、ソブゾキサン、2'-ジメチルアミノ-2'-デオキシエトポシド、GL331、N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-9-ヒドロキシ-5,6-ジメチル-6H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-1-カルボ

10

20

30

40

50

キサミド、アスラクリン、(5a, 5aB, 8aa, 9b) - 9 - [2 - [N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - メチルアミノ]エチル] - 5 - [4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル] - 5, 5a, 6, 8, 8a, 9 - ヘキソヒドロフロ(3', 4' : 6, 7)コルクック(c o l c h i c)(2, 3 - d) - 1, 3 - ジオキソール - 6 - オン、2, 3 - (メチレンジオキシ) - 5 - メチル - 7 - ヒドロキシ - 8 - メトキシベンゾ[c]フェナントリジニウム、6, 9 - ビス[(2 - アミノエチル)アミノ]ベンゾ[g]イソキノリン - 5, 10 - ジオン、5 - (3 - アミノプロピルアミノ) - 7, 10 - ジヒドロキシ - 2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノメチル) - 6H - ピラゾロ「4, 5, 1 - デ」 - アクリジン - 6 - オン、N - [1 - [2 (ジエチルアミノ)エチルアミノ] - 7 - メトキシ - 9 - オキソ - 9H - チオキサテン - 4 - イルメチル]ホルムアミド、N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル)アクリジン - 4 - カルボキサミド、6 - [[2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ] - 3 - ヒドロキシ - 7H - インデノ[2, 1 - c] - キノリン - 7 - オンおよびジメスナを含む。

【0553】

「抗増殖剤」としては、G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231 およびINX3001などのアンチセンスRNAおよびDNAオリゴヌクレオチド、および、エノシタピン、カルモフル、テガフル、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキセート、フルダラビン、カペシタビン、ガロシタビン、シタラビンオクホスフェート、ホステアピンナトリウム水和物、ラルチトレキセド、パルチトレキシド、エミテフル、チアゾフリン、デシタビン、ノルアトレキセド、ペメトレキセド、ネルザラビン、2' - デオキシ - 2' - メチリデンシチジン、2' - フルオロメチレン - 2' - デオキシシチジン、N - [5 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフリル)スルホニル] - N' - (3, 4 - ジクロロフェニル)尿素、N6 - [4 - デオキシ - 4 - [N2 - [2(E), 4(E) - テトラデカジエノイル]グリシルアミノ] - L - グリセロ - B - L - マンノヘプトピラノシル]アデニン、アプリジン、エクテイナシジン、トロキサシタビン、4 - [2 - アミノ - 4 - オキソ - 4, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 3H - ピリミジノ[5, 4 - b] - 1, 4 - チアジン - 6 - イル - (S) - エチル]2, 5 - チエノイル - L - グルタミン酸、アミノプテリン、5 - フルオロウラシル、アラノシン、11 - アセチル - 8 - (カルバモイルオキシメチル) - 4 - ホルミル - 6 - メトキシ - 14 - オキサ - 1, 11 - ジアザテトラシクロ - (7.4.1.0.0)テトラデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 9 - イル酢酸エステル、スワインソニン、ロメトレキソール、デクスラゾキサン、メチオニナーゼ、2' - シアノ - 2' - デオキシ - N4 - パルミトイル - 1 - B - D - アラビノフラノシルシトシン、および、3 - アミノピリジン - 2 - カルボキサリデヒドチオセミカルバゾンなどの抗代謝剤が挙げられる。「抗増殖剤」としては、トラツズマブなどの、「血管新生インヒビター」に関して列記されたもの以外の成長因子に対するモノクローナル抗体、および、組換えウィルス媒介遺伝子転移を介して送達される、p53などの腫瘍抑制遺伝子(例えば、米国特許第6, 069, 134号を参照されたい)も挙げられる。

【0554】

「プレニル タンパク質トランスフェラーゼインヒビター」は、プレニル タンパク質トランスフェラーゼ酵素の1以上の任意の組み合わせを抑制する化合物を指し、ファルネシル タンパク質トランスフェラーゼ(FPTアーゼ)、ゲラニルゲラニル タンパク質トランスフェラーゼI型(GGPTアーゼI)、および、ゲラニルゲラニル タンパク質トランスフェラーゼII型(GGPTアーゼII、RabGGPTアーゼとも呼ばれる)を含む。プレニル タンパク質トランスフェラーゼ抑制化合物の例としては、(±)-6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン、(-)-6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン、(+)-6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン、5(S)-n-ブチル-1-(2,3-ジメチル-フェニル)-4-[1-(4-シアノベンジル)-5-イミダゾリルメチル]-2-ピペラジンオン、(S)-1-(3-クロロフェ

10

20

30

40

50

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

【0555】

プレニル タンパク質トランスフェラーゼインヒビターの血管新生での役割の一例としては、文献「J. Of Cancer、Vol. 35、No. 9、pp.1394-1401 (1999)」を参照されたい。

【0556】

HIVプロテアーゼインヒビターの例としては、アンブレナビル、アバカビル、CGP-73547、CGP-61755、DMP-450、インジナビル、ネルフィナビル、チプラナビル、リトナビル、サキナビル、ABT-378、AG 1776、および、BMS-232、632が挙げられる。逆転写酵素インヒビターの例としては、デラビリジン、エファビレンツ、GS-840、HB Y097、ラミブジン、ネビラビン、AZT、3TC、ddC、および ddIが挙げられる。インジナビルまたはサキナビルなどのHIVプロテアーゼインヒビターが強力な抗血管新生活性を有するとともにカボジ肉腫の退行を促進することが報告されている(Nat. Med.;8(3):225-32、2002)。

【0557】

「血管新生インヒビター」は、その機構如何にかかわらず、新しい血管形成を抑制する化合物を指す。血管新生インヒビターの例としては、チロシンキナーゼ受容体Flt-1(VEGFR1)およびFlk-1/KDR(VEGFR20)のインヒビターなどのチロシンキナーゼインヒビター、表皮由来、線維芽細胞由来、または、血小板由来の成長因子のインヒビター、MMP(マトリクスメタロプロテアーゼ)インヒビター、インテグリン遮断薬、インターフェロン、インターロイキン 12、多流酸ペントサン、セレコキシブとパレコキシブとロフェコキシブなどの選択的シクロオキシゲナーゼ-2インヒビターと同じように、アスピリンとイブプロフェンのような非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)を含むシクロオキシゲナーゼインヒビター、カルボキシアミドトリアゾール、コンプレタスタチンA-4、スクアラミン、6-O-クロロアセチル カルボニル)-フマギロール、サリドマイド、アンジオスタチン、トロボニン-1、アンジオテンシンIIアンタゴニスト(Fernandez らによる文献「J. Lab. Clin. Med. 105: 141-145 (1985)」を参照)、および、VEGFに対する抗体(文献「Nature Biotechnology、Vol. 17、pp.963-968 (October 1999)」、Kimらによる文献「Nature、362、841-844 (1993)」、国際公開公報第00/44777号、および、国際公開公報第00/61186号を参照)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0558】

10

20

30

40

50

血管新生インヒビターの他の例としては、エンドスタチン、ウクライン、ランビルナーゼ、IM862、5-メトキシ-4-[2-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)オキシラニル]-1-オキサスピロ[2,5]オクト-6-イル(クロロアセチル)カルバメート、アセチルジナナリン、5-アミノ-1-[[3,5-ジクロロ-4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]-メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、CM101、スクアラミン、コンブレタスタチン、RP14610、NX31838、硫酸化マンノペントースリン酸(sulfated mannopentose phosphate)、7,7-(カルボニル-ビス[イミノ-N-メチル-4,2-ピロロカルボニル-イミノ[N-メチル-4,2-ピロール]-カルボニルイミノ]-ビス-(1,3-ナフタレンジスルホン酸)、および 3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン(SU5416)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0559】

「細胞増殖および生存シグナル伝達経路インヒビター」は、細胞表面受容体およびこのような表面受容体の下流シグナル伝達カスケードを抑制する医薬品を指す。このような医薬品は、EGFR(例えば、ゲフィチニブおよびエルロチニブ)インヒビターのインヒビター、ERB-2(例えば、トラスツズマブ)インヒビターのインヒビター、IGFRインヒビターのインヒビター、CD20(リツキシマブ)インヒビターのインヒビター、サイトカイン受容体インヒビターのインヒビター、METインヒビターのインヒビター、PDK(例えば、LY294002)インヒビターのインヒビター、セリンキナーゼ/スレオニンキナーゼのインヒビター、Rafキナーゼ(例えば、BAY-43-9006)インヒビターのインヒビター、MEK(例えば、CI-1040およびPD-098059)インヒビターのインヒビター、および、mTOR(例えば、Wyeth CCI-779およびAriad AP23573)インヒビターのインヒビターを含む。このような医薬品は、小分子インヒビター化合物および抗体アンタゴニストを含む。

【0560】

「アポトーシス誘発剤」は、TNF受容体ファミリーメンバー(TRAIL受容体を含む)の活性化剤を含むが、これらに限定されない。

【0561】

「細胞周期チェックポイントに干渉する薬剤」は、細胞周期チェックポイントシグナルを伝達するタンパク質キナーゼを抑制し、それによって癌細胞をDNA損傷剤に対して感作させる化合物を指す。このような薬剤は、ATR、ATM、Chk1、および、Chk2キナーゼのインヒビター、および、cdk並びにcdcキナーゼのインヒビターを含み、特に、7-ヒドロキシスタウロスポリン、フラボピリドール、CYC202(Cyclacel)、および、BMS-387032によって典型的に示される。

【0562】

「受容体チロシンキナーゼ(RTK)に干渉する薬剤」は、RTKを抑制し、したがって、腫瘍形成および腫瘍の進行に關与する機構を抑制する化合物を指す。このような薬剤は、c-Kit、Eph、PDGF、Flt3、Lck、Btk、および c-Metのインヒビターなどのチロシンキナーゼインヒビターを含むが、これらに限定されない。さらなる薬剤は、Bume-Jensen と Hunter による文献「2001、Nature 411: 355-365」で示されるRTKインヒビターを含む。「チロシンキナーゼインヒビター」の例としてはN-(トリフルオロメチルフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド、3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチルイデニル]インドリン-2-オン、17-(アリルアミノ)-17-デメトキシゲルダナマイシン、4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-[3-(4-モルホリニル)プロポキシル]-キナゾリン、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-キナゾリンアミン、BI BX1382、2,3,9,10,11,12-ヘキサヒドロ-10-(ヒドロキシメチル)-10-ヒドロキシ-9-メチル-9,12-エポキシ-1H-ジインドロ[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]ピロロ[3,4-i][1,6]ベンゾジアゾシン-1-オン、SH268、ゲニステイン、ST1571、CEP2563、4-(3-クロロフェニルアミノ)-5,6-ジメチル-7-H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンメタンスルホン酸、4-(3-プロモ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ-6,7-ジメトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシフェニル)アミノ-6,7-ジメトキシキナゾリン、SU6668、SU11248、ST1571A、N-4-クロロフェニル4-(4-ピリジルメチル)-1-フタラジンアミン、および、EMD121974が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【 0 5 6 3 】

HDACインヒビターは、癌性細胞の転移を抑制するために、チロフィバンなどの血小板フィブリノゲン受容体（G P I i b / I I I a）アンタゴニストと組み合わせると有用である。腫瘍細胞は、トロンピン生成を介して血小板を著しく活性化する。この活性化はVEGFの放出に関連している。VEGFの放出は、血管内皮への接着部位で血管外漏出を増加させることによって転移を増加させる（Amirkhosravi, 1999, Platelets 10: 285-292）。したがって、HDACインヒビターは、（G P I i b / I I I a）アンタゴニストと組み合わせる転移を抑制するよう機能する。他のフィブリノゲン受容体アンタゴニストの例は、アブシキシマブ、エプチフィパチド、シブラフィバン、ラミフィバン、ロトラフィバン、クロモフィバン、および、CT50352を含む。

10

【 0 5 6 4 】

上記で用いられるように、「インテグリン遮断薬」は、生理的リガンドの $\alpha_v \beta_3$ インテグリンとの結合を、選択的に拮抗、抑制、または、妨げる化合物と、生理的リガンドの $\alpha_v \beta_5$ インテグリンとの結合を選択的に拮抗、抑制、または、妨げる化合物と、生理的リガンドの $\alpha_v \beta_3$ インテグリンおよび $\alpha_v \beta_5$ インテグリン双方との結合を拮抗、抑制、または、妨げる化合物と、および、毛細血管内皮細胞上で発現する特定のインテグリンの活性を拮抗、抑制、または、妨げる化合物とを指す。この用語は、同様に、 $\alpha_v \beta_6$; $\alpha_v \beta_8$ 、 $\alpha_1 \beta_1$ 、 $\alpha_2 \beta_1$ 、 $\alpha_5 \beta_1$ 、 $\alpha_6 \beta_1$ 、および、 $\alpha_6 \beta_4$ インテグリンのアンタゴニストを指す。この用語は同様に、 $\alpha_v \beta_3$ 、 $\alpha_v \beta_5$ 、 $\alpha_v \beta_6$ 、 $\alpha_v \beta_8$ 、 $\alpha_1 \beta_1$ 、 $\alpha_2 \beta_1$ 、 $\alpha_5 \beta_1$ 、 $\alpha_6 \beta_1$ 、および、 $\alpha_6 \beta_4$ インテグリンの任意の組み合わせのアンタゴニストを指す。

20

【 0 5 6 5 】

市販の抗癌剤は、本明細書で開示されるHDAC8選択的薬剤と組み合わせる用いられ、アバレリックス（プレナキシスデボー（登録商標））；アルデスロイキン（プロカイン（登録商標））；アルデスロイキン（プロロイキン（登録商標））；アレムツズマブ（カムパス（Campath）（登録商標））；アリトレチノイン（パンレチン（Panretin）（登録商標））；アロプリノール（ジロプリム（Zyloprim）（登録商標））；アルトレタミン（ヘキサレン（Hexalen）（登録商標））；アミホスチン（エチオール（Ethyol）（登録商標））；アナストロゾール（アリミデックス（登録商標））；三酸化二砒素（トリセノックス（登録商標））；アスパラギナーゼ（エルスパー（Elspar）（登録商標））；アザシチジン（ビダザ（登録商標））；ベバシズマブ（bevacuzimab）（アバスチン（登録商標））；ベキサロテンカプセル剤（ターグレチン（登録商標））；ベキサロテングル（ターグレチン（登録商標））；ブレオマイシン（ブレノキサン（登録商標））；ボルテゾミブ（ベルケード（登録商標））；ブスルファン（ブスルフエックス（登録商標））；ブスルファン（ミレルラン（Myleran）（登録商標））；カルステロン（メトサーブ（登録商標））；カペシタビン（ゼローダ（登録商標））；カルボプラチン（パラプラチン（登録商標））；カルムスチン（BCNU、BiCNU）；カルムスチン（グリアデル（登録商標））；セレコキシブ（セレブレックス（登録商標））；セツキシマブ（エルビタックス（登録商標））；クロラムブシル（ロイケラン（Leukeran）（登録商標））；シスプラチン（プラチノール（登録商標））；クラドリピン（ロイスタチン（登録商標））；クロファラビン（クロラル（登録商標））；シクロホスファミド（シトキサン（登録商標））；シタラビン（シトサル-U（登録商標））；シタラビンリポソーム（DepoCyt）；ダカルバジン（DTIC-Dome）；ダクチノマイシン、アクチノマイシンD（コスメゲン（登録商標））；ダルベポエチン（アラネスブ（登録商標））；ダサチニブ（Sprycel（登録商標））；ダウノルピシンリポソーム（ダウノゾーム（Danuoxome）（登録商標））；ダウノルピシン（ダウノマイシン、ダウノルピシン（登録商標））；ダウノルピシン（ダウノマイシン、セルビジン（Cerubidine）（登録商標））；デシタビン（Dacogen）（登録商標））；デニロイキン（オンタック（登録商標））；デクスラゾキサン（Zinecard（登録商標））；ドセタキセル（タキソテール（登録商標））

30

40

50

; ドキソルピシン (アドリアマイシン (登録商標)) ; ドキソルピシンリポソーム (ドキ
 シル (登録商標)) ; プロピオン酸ドロモスタノロン ; エピルピシン (エレンス (E l l
 e n c e) (登録商標)) ; エピルピシン ; エポエチン (エポゲン (e p o g e n) (登
 録商標)) ; エルロチニブ (タルセバ (登録商標)) ; エストラムスチン (E m c y t
 (登録商標)) ; リン酸エトボシド (エトボホス (登録商標)) ; エトボシド (V P - 1
 6 ; ペプシド (V e p e s i d) (登録商標)) ; エキセメスタン (アロマシン (登録商
 標)) ; クエン酸フェンタニル (F e n t o r a (登録商標)) ; フィルグラスチム (ニ
 ユーボジェン (N e u p o g e n) (登録商標)) ; フロクスウリジン (F U D R (登録
 商標)) ; フルダラピン (フルダラ (登録商標)) ; フルオロウラシル、5 - F U (アド
 ルシル (A d r u c i l) (登録商標)) ; フルベストラント (ファスロデックス (登録
 商標)) ; ゲフィチニブ (イレッサ (登録商標)) ; ゲムシタピン (ジェムザール (登録
 商標)) ; ゲムツズマブオゾガマイシン (マイロターゲット (登録商標)) ; 酢酸ゴセレリン
 (ゾラデックス (登録商標)) ; 酢酸ヒストレリン (ヒストレリン (登録商標)) ; ヒド
 ロキシウレア (ヒドレア (登録商標)) ; イブリツモマブチウキセタン (ゼバリン (登録
 商標)) ; イダルピシン (イダマイシン (登録商標)) ; イホスファミド (I F E X (登
 録商標)) ; イマチニブメシレート (グリベック (登録商標)) ; インターフェロン 2
 a (ロフェロン A (登録商標)) ; インターフェロン - 2 b (イントロン A (登録商標
)) ; イリノテカン (カンプトサル (登録商標)) ; レナリドミド (レプリミド (登録
 商標)) ; レトロゾール (フェマーラ (登録商標)) ; ロイコボリン (ロイコボリン (登
 録商標)) ; 酢酸ロイプロリド (エリガード (登録商標)) ; レバミソール (エルガミゾ
 ール (登録商標)) ; ロムスチン、C C N U (C e e B U (登録商標)) ; メクロレタミ
 ン (ナイトロジェンマスタード、マスタージェン (登録商標)) ; 酢酸メゲストロール (メ
 ゲース (登録商標)) ; メルファラン (アルケラン (登録商標)) ; メルカプトプリン
 (6 - M P、プリントール (登録商標)) ; メスナ (メスネックス (登録商標)) ; メト
 トレキサート (リウマトレックス (登録商標)、トレキサール (T r e x a l l) (登録商
 標)) ; メトキサレン (ウバデックス (U v a d e x) (登録商標)) ; マイトマイシン
 C (ムタマイシン (M u t a m y c i n) ; マイトマイシン C (M i t o z y t r e x (登
 録商標)) ; ミトータン (リソドレン (L y s o d r e n) (登録商標)) ; ミトキサ
 ントロン (ノバントロン (登録商標)) ; フェンプロピオン酸ナンドロロン (デュラボリ
 ン - 5 0 (登録商標)) ; ネララピン (アラノン (登録商標)) ; ノフェツモマブ (ベル
 ルマ (V e r l u m a) (登録商標)) ; オブレルベキン (ニューメガ (N e u m e g a
)) (登録商標)) ; オキサリプラチン (エロキサチン (登録商標)) ; パクリタキセル (パ
 キセン (P a x e n e) (登録商標)) ; パクリタキセル (タキソール (登録商標))
 ; パクリタキセルタンパク質結合粒子 (アブラキサン (登録商標)) ; パリフェルミン (ケ
 ビパンス (登録商標)) ; パミドロネート (アレディア (登録商標)) ; パニツムマブ
 (ベクチビックス (登録商標)) ; ペガデマーズ (アダジェン (A d a g e n) (ウシペ
 ガデマーズ) (登録商標)) ; ペガスパルガーゼ (オンカスパール (O n c a s p a r)
 (登録商標)) ; ペグフィルグラスチム (ニューラスト (登録商標)) ; ペメトレキセド
 ・ニナトリウム (アリムタ (登録商標)) ; ペントスタチン (N i p e n t (登録商標))
 ; ピボプロマン (バーサイト (V e r c y t e) (登録商標)) ; プリカマイシン、ミ
 トラマイシン (ミトラシン (登録商標)) ; ポルフィマーナトリウム (フォトフリン (登
 録商標)) ; プロカルバジン (マチュラン (M a t u l a n e) (登録商標)) ; キナク
 リン (アタプリン (登録商標)) ; ラスブリカーゼ (エリテック (登録商標)) ; リツキ
 シマブ (リツキサン (登録商標)) ; サルグラモスチム (ロイキン (登録商標)) ; サル
 グラモスチム (プロカイン (登録商標)) ; ソラフェニブ (ネクサパール (登録商標))
 ; ストレプトゾシン (ザノサル (登録商標)) ; スニチニブマレエート (スーテント (S u t e n t)
 (登録商標)) ; タルク (スクレロゾール (S c l e r o s o l) (登録
 商標)) ; タモキシフェン (ノルバデックス (登録商標)) ; テモゾロミド (テモダール
 (登録商標)) ; テニボシド (V M - 2 6、ブモン (V u m o n) (登録商標)) ; テス
 トラクトン (テスラック (登録商標)) ; サリドマイド (サロミド (登録商標)) ; チオ

10

20

30

40

50

グアニン、6-TG (チオグアニン (登録商標)) ; チオテパ (チオプレックス (登録商標)) ; トポテカン (ハイカムチン (登録商標)) ; トレミフェン (フェアストン (登録商標)) ; トシツモマブ (ベキサール (登録商標)) ; トシツモマブ/ E - 131 トシツモマブ (ベキサール (登録商標)) ; トラスツズマブ (ハーセプチン (登録商標)) ; トレチノイン、ATRA (ベサノイド (登録商標)) ; ウラシルマスタード ; バルルビシン (バルスター (登録商標)) ; ビンブラスチン (ベルバン (登録商標)) ; ピンクリスチン (オンコピン (登録商標)) ; ビノレルビン (ナベルピン (登録商標)) ; ポリノスタット (ゾリンザ (登録商標)) ; ゴレドロネート (ゾメタ (登録商標)) および、ゾレドロン酸 (ゾメタ (登録商標)) を含むが、これらに限定されない。

【0566】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載のHDAC8選択的化合物は、癌の処置のための遺伝子治療と組み合わせて用いられる。癌を処置する遺伝学的な概略に関しては、Hall による文献「(Am J Hum Genet 61:785-789, 1997)」、および、Kufe による文献「(Cancer Medicine, 5th Ed, pp 876-889, BC Decker, Hamilton 2000)」を参照されたい。遺伝子治療は任意の腫瘍抑制遺伝子を送達するために用いられる。このような遺伝子の例としては、組み換えウイルス媒介性の遺伝子導入を介して送達されるp53、Duc-4、NF-1、NF-2、RB、WT1、BRCA1、BRCA2、uPA/uPARアンタゴニスト (「Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice,」 Gene Therapy, August 1998, 5(8): 1105-13)、および、インターフェロン (J. Immunol. 2000; 164:217- 222) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0567】

他の実施形態において、本明細書に記載のHDAC8選択的化合物は、固有の多剤耐性 (MDR) 、特に、輸送タンパク質の多量発現と関連しているMDRのインヒビターと組み合わせて投与される。このようなMDRインヒビターは、LY335979、XR9576、OC144-093、R101922、VX853、および、PSC833 (バルスポダール) などのp - 糖タンパク質 (P-gp) のインヒビターを含む。

【0568】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載のHDAC8選択的化合物は、本明細書に記載のHDAC8選択的化合物のみの使用、または、放射線療法との併用に由来する、吐き気または嘔吐 (急性嘔吐、遅発性嘔吐、晩期嘔吐、および、予期嘔吐を含む) を処置するために、抗嘔吐薬と併せて用いられる。嘔吐の予防または処置のために、本明細書に記載のHDAC8選択的化合物は、ニューロキニン 1 受容体アンタゴニスト、5HT3受容体アンタゴニスト (オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、パロノセトロン、および、ザチセトロン) など、GABA_B受容体アゴニスト (バクロフェンなど)、副腎皮質ステロイド (デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロンなど)、ドーパミンアンタゴニスト (ドンペリドン、ドロペリドール、ハロペリドール、クロルプロマジン、プロメタジン、プロクロラペラジン、メトクロプラミドなどだが、これらに限定されない)、抗ヒスタミン剤 (H1 ヒスタミン受容体アンタゴニスト (シクリジン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート、メクリジン、プロメタジン、ヒドロキシジンなどだが、これらに限定されない))、カンナビノイド (カンナビス、マリノール、ドロナビノールなどだが、これらに限定されない)、および、それ以外のもの (トリメトベンズアミド ; ショウガ、エメトロール、プロボフォルなどだが、これらに限定されない) など (但し、これらに限定されない) の抗嘔吐薬と併せて用いられる。

【0569】

1つの実施形態において、ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、5HT3受容体アンタゴニスト、および、副腎皮質ステロイドのなかから選択された抗嘔吐薬は、即効性化合物の投与後すぐに生じる嘔吐の処置または予防のためのアジュバントとして投与される。

【0570】

他の実施形態において、本明細書に記載のHDAC8選択的化合物は、貧血の処置に役立つ

10

20

30

40

50

薬剤とともに投与される。このような貧血処置薬剤は、例えば、持続性エリスロポエチン受容体活性化剤（エポエチン ）である。

【 0 5 7 1 】

他の実施形態において、本明細書に記載のHDAC8選択的化合物は、好中球減少症の処置に役立つ薬剤とともに投与される。好中球減少症の処置に役立つ薬剤の例としては、ヒト顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）などの、好中球の産生および機能を制御する造血成長因子が挙げられるが、これらに限定されない。G-CSFの例は、フィルグラスチムを含む。

【 0 5 7 2 】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載のHDAC8選択的化合物は、レバミソール、カルメット・ゲラン菌、オクトレオチド、イソプリノシン、および、ザダキシンなどの免疫増強薬とともに投与される。

10

【 0 5 7 3 】

他の実施形態において、本明細書に記載のHDAC8選択的化合物は、ビスホスホネート（ビスホスホネート、ジホスホネート、ビスホスホン酸、および、ジホスホン酸を含むと理解される）と組み合わせて、骨癌を含む癌を処置または予防するのに有用である。ビスホスホネートの例としては、その薬学的に許容可能な塩、誘導体、水和物、および、混合物のすべて又はいずれかを含む、エチドロネート（ダイドロネル（登録商標））、パミドロネート（アレディア（登録商標））、アレンドロネート（フォサマックス（登録商標））、リセドロネート（アクトネル（登録商標））、ゾレドロネート（ゾメタ（登録商標））、イバンドロネート（ボニバ（登録商標））、インカドロネートまたはシマドロネート、クロドロネート、EB-1053、ミノドロネート、ネリドロネート、ピリドロネート、および、チルドロネートが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【 0 5 7 4 】

他の実施形態において、本明細書に記載のHDAC8選択的化合物は、アロマターゼインヒビターと組み合わせて、乳癌を処置するのに有用である。アロマターゼインヒビターの例としては、アナストロゾール、レトロゾール、および、エキセメスタンが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 5 7 5 】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載のHDAC8選択的化合物は、s i R N AまたはR N A i治療薬と組み合わせて、癌を処置または予防するのに有用である。

30

【 0 5 7 6 】

「DNAメチルトランスフェラーゼインヒビター」は、DNAメチルトランスフェラーゼ酵素によって、その塩基のC - 5の位置でDNA塩基シトシンのメチル化を抑制する化合物を指す。幾つかの実施形態において、DNAメチルトランスフェラーゼインヒビターは、5 - アザシトシン、および、ゼブラリン（登録商標）を含む。

【 0 5 7 7 】

（放射線療法）

放射線療法とも呼ばれる放射線治療は、癌および他の疾患を、電離放射線を用いて処置することである。電離放射線は、遺伝物質を損傷することによって、処置される領域（標的組織）中の細胞を損傷または破壊するエネルギーを貯蓄し、このような細胞が成長し続けるのを困難にする。放射線は癌細胞と健常細胞の双方を損傷するが、後者の健常細胞の方がより良く自己修復するとともに適切に機能することができる。放射線療法は、局所的な固形腫瘍（皮膚、舌、喉頭、脳、胸、前立腺、結腸、子宮、および/または、頸部の癌など）を処置するために用いられる。放射線療法は、同様に、白血病およびリンパ腫（それぞれ、造血細胞およびリンパ系の癌）を処置するために用いられる。

40

【 0 5 7 8 】

放射線を癌細胞に送達するための技術は、腫瘍または体腔内に放射性挿入管を直接的に配することである。これは、体内放射線療法（近接照射療法、組織内照射、および、腔内照射は、体内放射線療法のタイプ）である。体内放射線療法を用いて、放射線量は、小さな領域に集中し、患者は、数日間入院する。体内放射線療法は、舌、子宮、前立腺、結腸

50

、および、頸部の癌に対して頻繁に用いられる。

【0579】

「放射線療法」または「電離放射線」という用語はすべての形態の放射線を含み、すべての形態の放射線としては、
、および、の放射線および紫外線が挙げられるが、これらに限定されない。化学療法を同時にまたは順次に用いる／用いない放射線療法は、頭および首、胸、皮膚、肛門生殖器の癌、および、特定の非悪性疾患（ケロイド、類腱腫、血管腫、動静脈奇形、および、組織球増殖症Xなど）に対する効果的な様式である。

【0580】

少なくとも1つ他の治療的処置（放射線誘発性の通常の組織の線維化または化学療法誘発性の組織壊死など）によって引き起こされる副作用を減らすために、少なくとも1つの
10
ヒストン脱アセチル化酵素インヒビターを用いる方法が提供され、本明細書で提供される方法は、同様に、放射線療法および他の抗癌剤を用いて、腫瘍細胞の増殖を相乗的に抑制する。

【0581】

（成長ホルモン分泌促進因子）

幾つかの実施形態において、HDAC8の選択的インヒビターは、1以上の成長ホルモン分泌促進因子と組み合わせて用いられ、成長ホルモン分泌促進因子には、アルギニン、L-3, 4-ジヒドロキシフェニルアラニン（1 - ドーパ）、グルカゴン、パソプレシン、PACAP（下垂体アデニリルシクラーゼ活性化ペプチド）、ムスカリン受容体アゴニストおよび合成ヘキサペプチド、GHRP（成長ホルモン放出ペプチド）が挙げられるが、これらに限定され
20
ない。

【0582】

（自己免疫疾患、炎症性疾患、または、アレルギー性疾患を処置するための薬剤）

1つの実施形態において、被検体が、自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー性疾患に苦しんでいるか、または、自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー性疾患に苦しむ危険がある場合、選択的HDAC8インヒビター化合物は、以下の治療薬の1以上と任意に組み合わせて投与される。以下の治療薬とは、免疫抑制剤（例えば、タクロリムス、シクロスポリン、ラパマイシン、メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、メルカプトプリン、ミコフェノレート、または、FTY720）、グルココルチコイド（例えば、プレドニゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベ
30
タメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、アルドステロン）、非ステロイド性抗炎症薬（例えば、サリチル酸塩、アリールアルカン酸、2-アリールプロピオン酸、N-アリールアントラニル酸、オキシカム、コキシブ、または、スルホンアニリド）、Cox-2-特異的インヒビター（例えば、バルデコキシブ、セレコキシブ、または、ロフェコキシブ）、レフルノミド、金チオグルコース、金チオマレート、アウロフィン（aurofin）、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキニン（hidroxychloroquine）、ミノサイクリン、TNF-結合タンパク質（例えば、インフリキシマブ、エタネルセプト、または、アダリムマブ）、アバタセプト、アナキンラ、インターフェロン、インターフェロン、インターロイキン-2、アレルギーワクチン、抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエン、-アゴニスト、テオフィリン、または
40
、抗コリン薬である。

【0583】

1つの実施形態において、本明細書に記載の選択的HDAC8インヒビター化合物、または、本明細書に記載の選択的HDAC8インヒビター化合物を含む組成物および薬物は、抗炎症薬（非ステロイド性抗炎症薬（NSAID））および副腎皮質ステロイド（グルココルチコイド）を含むが、これらに限定されない）と組み合わせて、患者に投与される。

【0584】

NSAIDとしては、アスピリン、サリチル酸、ゲンチシン酸、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カプロフェン、フェノプロフェ
50

ン、フェノプロフェンカルシウム、フルロビプロフェン (flurobiprofen)、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブトン (nabutone)、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリダク、トルメチン、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、COX-2特異的インヒビター (セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、CS-502、JTE-522、L-745,337、および、NS398などだが、これらに限定されない) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0585】

選択的COX-2インヒビターであるNSAIDの組み合わせが、本明細書で検討される。

【0586】

選択的COX-2インヒビターとして記載され、それゆえに、本明細書に記載の方法または医薬組成物に有用な化合物は、セレコキシブ、ロフェコキシブ、ルミラコキシブ、エトリコキシブ、バルデコキシブ、および、パレコキシブ、または、それらの薬学的に許容可能な塩を含むが、これらに限定されない。

【0587】

副腎皮質ステロイドとしては、ベタメタゾン、プレドニゾン、アルクロメタゾン、アルドステロン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デオキシコルチコステロン、デソニド、デスオキシメタゾン、デスオキシコルトロン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドネート、フルクロロロン、フルドロコルチゾン、フルドロキシコルチド、フルメタゾン、フルニゾリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルプレドニデン、フルチカゾン、ホルモコルタル、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン/コルチゾール、アセポン酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンブテプレート (hydrocortisone buteptrate)、酪酸ヒドロコルチゾン、ロテプレドノール、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、アセポン酸メチルプレドニゾロン、フロ酸モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾン/プレドニゾロン、リメキソロン、チキソコルトール、トリアムシノロン、および、ウロベタゾールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0588】

1つの実施形態において、HDAC8選択的インヒビターは、ロイコトリエン受容体アンタゴニストと組み合わせて投与され、このロイコトリエン受容体アンタゴニストは、BAY u9773、Cuthbert らによる欧州特許第00791576号 (1997年8月27日公開)、文献「DUO-LT (Tsuji et al, Org. Biomol. Chem., 1, 3139-3141, 2003)」、ザフィルルカスト (アコレート (登録商標))、モンテルカスト (シングレア (登録商標))、プラシルカスト (オノン (登録商標))、および、これらの誘導体またはアナログらが挙げられるが、これらに限定されない。

【0589】

(キット/製造品)

本明細書に記載の治療的用途における使用に関して、キット/製造品が同様に本明細書に記載される。このようなキットは、バイアル、管などの1以上の容器を収容するよう区分化されている、担体、パッケージ、または、容器を含み、容器の各々は、本明細書に記載の方法で用いられる別の要素の1つを含む。適切な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、および、試験管を含む。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成される。

【0590】

本明細書で提供される製造品は、パッケージ材料を含む。薬学的なパッケージ材料の例としては、ブリスター包装、ボトル、管、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ、ボトル、および、選択された製剤、および、所望の投与および処置の形態に適切な任意のパッケージ材料が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で提供される

10

20

30

40

50

化合物および組成物の幅広い製剤は、HDAC活性の阻害によって利益を得る任意の疾患、障害、または、疾病、あるいは、HDACがその症状または原因の媒介物または寄与体である任意の疾患、障害、または、疾病に関する多様な処置として検討される。

【0591】

例えば、容器は、本明細書に記載の1以上の化合物を、任意で組成物中で、または、本明細書で開示される別の薬剤と組み合わせ、含む。容器は、任意で無菌のアクセスポート (access port) を有する (例えば、皮下注射針によって貫通可能なストッパを有する、静脈注射用溶液用のバッグまたはバイアルである容器)。このようなキットは、本明細書に記載の方法における使用に関する、識別用の記載、ラベル、または説明書とともに、化合物を任意で含む。

10

【0592】

キットは、1以上のさらなる容器を含み、その容器の各々は、本明細書に記載の化合物の使用に関する商業上の観点およびユーザーの観点から望ましい、1以上の様々な材料 (任意で濃縮形態の試薬および/または装置) を有する。このような材料の非限定的な例としては、緩衝剤、希釈剤、フィルター、針、シリンジ; 担体、パッケージ、容器、バイアル、および/または、内容物および/または使用に関する説明書を列記した管ラベル、および、使用に関する説明書を備える添付文書が挙げられるが、これらに限定されない。説明書のセットも同様に含まれる。

【0593】

ラベルは、容器上に取り付けられるか、または、容器に付随する。ラベルを形成する文字や数字、他の表示が、容器自体に取り付けられるか、成形されるか、または、刻まれている場合、ラベルは容器上に取り付けられる。ラベルが容器を同様に保持するレセプタクルまたは担体内部にある場合 (例えば、添付文書として)、ラベルは容器に付随している。ラベルは、内容物が特定の治療用途に用いられるべきものであるということを示すために用いられる。ラベルは、同様に、本明細書に記載の方法などのように、内容物の使用に関しての方向性を示すものである。

20

【0594】

特定の実施形態において、医薬組成物は、本明細書で提供される化合物を含む1以上の単位剤形を含む、パックまたはディスペンサー装置で与えられる。パックは、例えば、ブリスター包装などの金属またはプラスチックホイルを含む。パックまたはディスペンサー装置には、投与の説明書が添付してある。パックまたはディスペンサー装置には、医薬品の製造、使用、または、販売を規制する政府機関によって規定された形態の容器に付随する通知書が添付してあり、この通知書は、ヒトまたは動物の投与に関する薬物の形態についての、政府機関の承認を反映するものである。このような通知書は、例えば、処方薬または承認された生成物の挿入に関する、米国食品医薬品局により承認されたラベルである。適合する医薬担体で処方された、本明細書で提供される化合物を含む組成物は、同様に、示された疾病の処置のために、調製され、適切な容器に配され、ラベル付けされる。

30

【0595】

(例)

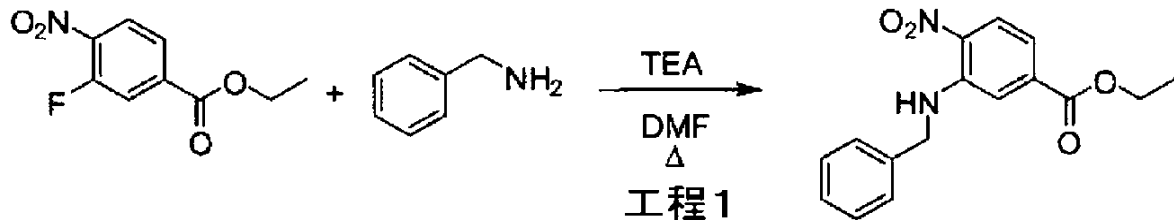
このような例は、例示目的のためだけに、および、ここで提供される請求の範囲を制限しないように提供される。本明細書に記載の化合物の合成のために用いられる出発物質および試薬は、合成されるか、または、Sigma-Aldrich、Fluka、Acros Organics、Alfa Aesar、Bachemなどの商業的供給源から得られる。

40

例1：化合物1の合成

【0596】

【化 4 9】



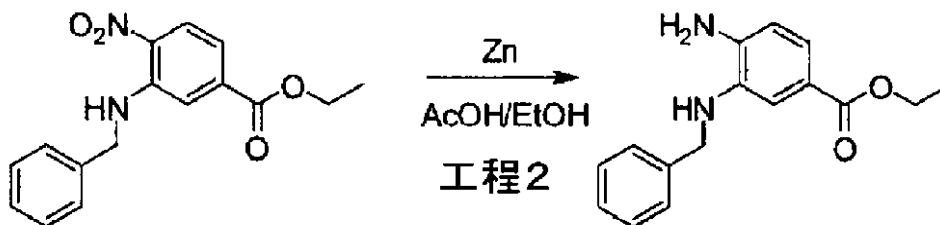
【 0 5 9 7】

工程 1

ベンジルアミン (0.77 mL、7.0 mmol)、エチル3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸 (1.0 g、4.7 mmol)、および、TEA (2 mL) の溶液を、70℃で18時間、DMF (10 mL) 中で加熱した。この溶液を室温まで冷却し、酢酸エチル (200 mL) で希釈し、H₂O (2 X 100 mL) で、その後、1N HCl (2 X 100 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、さらにその後、濃縮することによって、オレンジ色の固形物として、1.52g (~100%) の未精製のエチル3-(ベンジルアミノ)-4-ニトロ安息香酸を生成した。この材料はさらなる精製を行うことなく用いられた。

【 0 5 9 8】

【化 5 0】



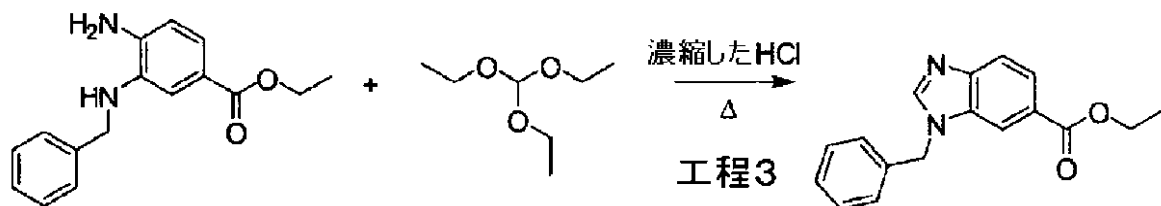
【 0 5 9 9】

工程 2

エタノール (50 mL) および酢酸 (7 mL) 中のエチル3-(ベンジルアミノ)-4-ニトロ安息香酸 (1.52 g、5 mmol) 溶液を攪拌するために、亜鉛末 (2.3 g、35 mmol) が加えられた。室温下で1時間後、固形物をろ過し、残りの溶液を濃縮した。残りの残留物は酢酸エチル (200 mL) で希釈し、希薄な定量のNaHCO₃ (1 X 100 mL) で洗浄した。その後、有機層を乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、その後、濃縮することによって、オレンジ油 / 褐色油として、1.44 g (~100%) の未精製のエチル4-アミノ-3-(ベンジルアミノ)安息香酸を生成した。この材料はさらなる精製を行うことなく用いられた。

【 0 6 0 0】

【化 5 1】



【 0 6 0 1】

工程 3

エタノール (10 mL) および濃縮されたHCl (7液滴) 中の、エチル4-アミノ-3-(ベンジルアミノ)安息香酸 (0.24 g、0.89 mmol)、および、オルトギ酸トリエチル (0.8 mL、4.8 mmol) の溶液を、24時間、加熱還流した。溶液を室温まで冷却し、濃縮し、その後、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、希薄な定量のNaHCO₃ (1 X 100 mL) で洗浄した。その後、

10

20

30

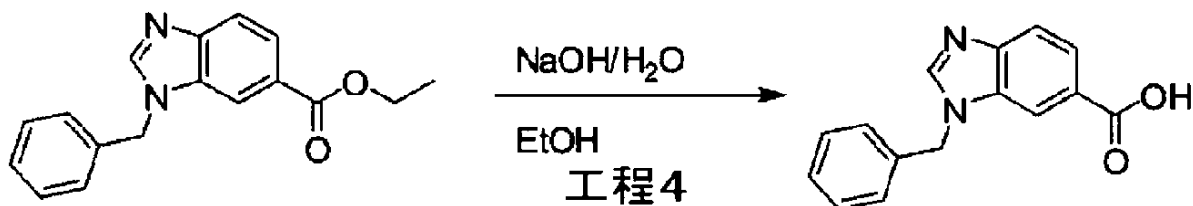
40

50

有機層を乾燥させ (MgSO_4)、ろ過し、その後、濃縮した。結果として生じた残留物をフラッシュ・クロマトグラフィー (50% 酢酸エチル / ヘキサン、その後、酢酸エチル) で精製することによって、灰色がかった白色の固形物として、0.12 g (48 %) のエチル3-ベンジル-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸塩を生成した。

【0602】

【化52】



10

【0603】

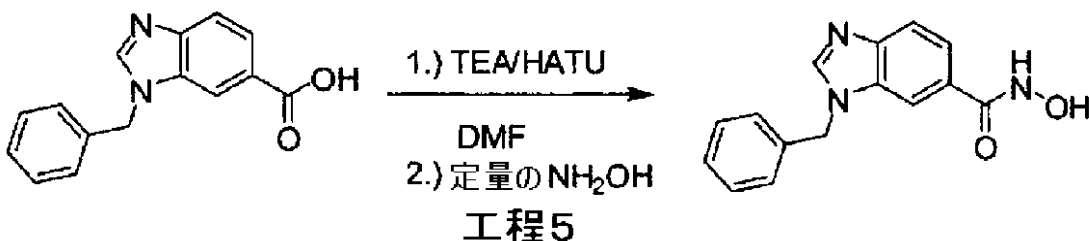
工程4

エタノール (10 mL) 中のエチル3-ベンジル-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸塩 (0.12 g、0.43 mmol) の攪拌溶液に、NaOH (2 mLのH₂O中で0.12 g) を加え、その後、溶液を室温下で24時間攪拌した。混合溶液をその後、濃縮して、水 (10 mL) で希釈した。pHは1N HClを用いて~5まで調節した。水層をその後、NaClで飽和し、酢酸エチル (2 X 50 mL) で抽出した。その後、有機層を乾燥させ (MgSO_4)、ろ過し、その後、濃縮することによって、灰色がかった白色の固形物として、0.1 g (93%) の3-ベンジル-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸を生成した。

20

【0604】

【化53】



30

【0605】

工程5

DMF (7 mL) およびTEA (0.16 mL、1.2 mmol) 中の3-ベンジル-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸 (0.1 g、0.4 mmol) の溶液に、HATU (0.15 g、0.4 mmol) を加えた。室温下で30分間溶液を攪拌後、定量のNH₂OH (50% wt/wt: 1 mL) を加えた。室温下でさらに1時間攪拌後、溶液を酢酸エチル (75 mL) で希釈し、その後、水 (2 X 50 mL) で洗浄した。水層をNaClで飽和し、酢酸エチル (2 X 50 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過し、その後、濃縮することによって、0.14 g の無色の残留物を生成した。残留物を酢酸エチル (2 mL) で粉砕し、室温で一晩中寝かせておく。その結果生じた固形物をろ過によって採取することによって、白色固形物として、37 mg (35 %) の3-ベンジル-N-ヒドロキシ-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミドを生成した。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.17 (s, 1H)、8.97 (s, 1H)、8.54 (s, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.68 (d, 1H, J = 8.2 Hz)、7.59 (d, 1H, J = 8.2 Hz)、7.37-7.27 (m, 5H)、5.53 (s, 2H). E M (calc.): 267.1; MS (M+1H): 267.88.

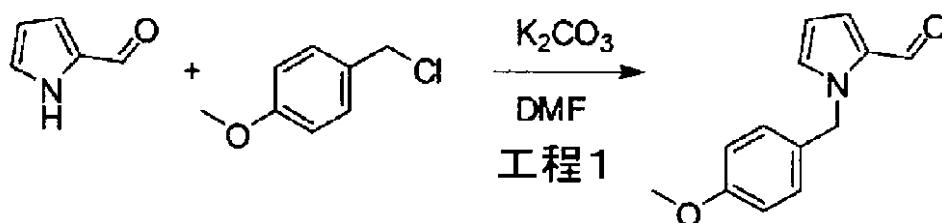
40

【0606】

例2: 化合物203の合成

【0607】

【化54】



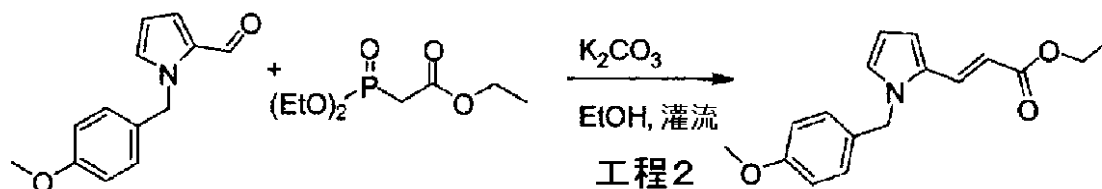
【0608】

工程1

DMF (15 mL)中の1H-ピロール-2-カルバルデヒド(0.58 g、6.1 mmol)および1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (1.0 mL、7.3 mmol)の溶液に、 K_2CO_3 (3.4 g、24.5 mmol)を加えた。室温下で16時間攪拌後、混合物を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、 H_2O (2 X 100 mL)で、その後、ブライン(100 mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ ($MgSO_4$)、ろ過し、その後、濃縮することによって、1.45 g (~100%)の未精製の1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-カルバルデヒドを生成した。この材料はさらなる精製を行うことなく用いられた。

【0609】

【化55】



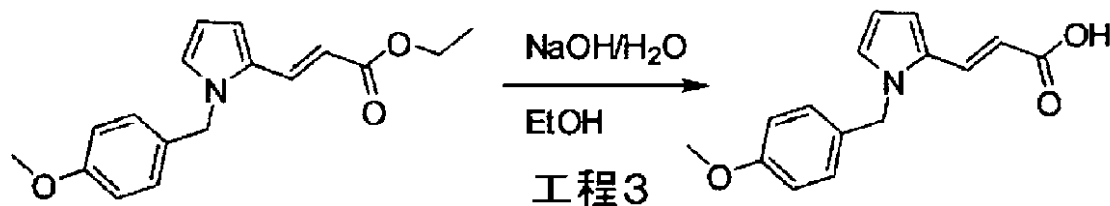
【0610】

工程2

1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-カルバルデヒド(1.44 g、6.7 mmol)ホスホノ酢酸トリエチル(1.5 mL、7.4 mmol)と K_2CO_3 (4.6 g、33 mmol)との混合物を、24時間、エタノール (30 mL)中で加熱還流した。混合物を室温まで冷却し、ろ過し、濃縮した。残留物を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、水(100 mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ ($MgSO_4$)、ろ過し、その後、濃縮することによって、1.54 gの淡黄色油を生成した。 1H NMRは、生成物、(E)-エチル 3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-イル) アクリレートと、出発物質1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-カルバルデヒドとを、~2:1の割合で有することを示した。この材料はさらなる精製を行うことなく用いられた。

【0611】

【化56】



【0612】

工程3

エタノール (50 mL)中の未精製の(E)-エチル 3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-イル)アクリレートの溶液に、NaOH (5 mLの H_2O 中に1 g)を加えた。室温下で4時間攪拌後、溶液を濃縮し、その後、 H_2O (100 mL)で希釈し、TBME (2 X 75 mL)で洗浄した。塩基水層を1N HClで酸性化し、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。その後、有機層を乾燥さ

10

20

30

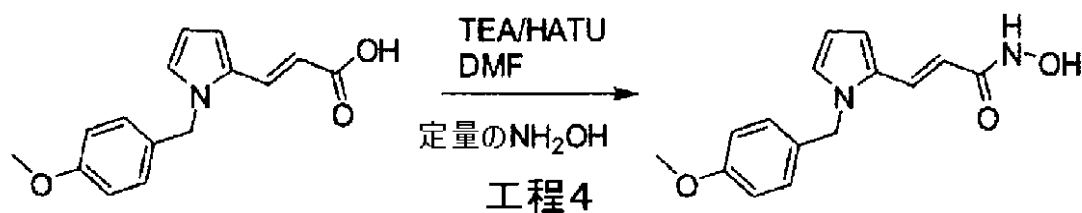
40

50

せ(MgSO₄)、ろ過し、その後、濃縮することによって、淡黄色の固形物として、0.92 g (3工程で59 %)の(E)-3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸を生成した。

【0613】

【化57】



10

【0614】

工程4

DMF (30 mL)中の(E)-3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸 (0.92 g、3.4 mmol)およびTEA (1.5 mL、10.7 mmol)の溶液に、HATU (1.36 g、3.58 mmol)を加えた。室温下で30分、溶液を撹拌後、定量のNH₂OH (50% wt/wt: 3 mL)を加えた。室温下でさらに2時間撹拌後、溶液を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、その後、1N HCl (3 X 100 mL)で、その後、希薄な定量のNaHCO₃ (100 mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、その後、濃縮することによって、0.84 gの淡黄色の固形物を生成した。固形物を酢酸エチル (~150 mL)中で加熱還流し、体積を~20 mLまで減少させた。混濁した溶液を室温まで冷却可能とし、一晩中寝かせておく。その結果生じた淡黄色の結晶性固形物をろ過によって採取することによって、0.68 g(35 %)の(E)-3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミドを生成した。¹H NMR (300 MHz、DMSO) 10.49 (s、1H)、8.83 (s、1H)、7.30 (d、1H、J = 15.2 Hz)、7.05 (m、1H)、6.98 (d、2H、J = 8.5 Hz)、6.87 (d、2H、J = 8.5 Hz)、6.53 (m、1H)、6.13 (m、1H)、6.06 (d、1H、J = 15.2 Hz)、5.20 (s、2H)、3.70 (s、3H)。EM (calc.): 272.21; MS (2 M+Na): 566.78.

20

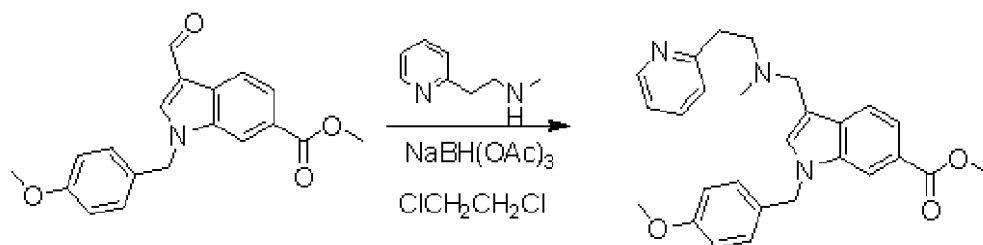
【0615】

例4：化合物309の合成

【0616】

30

【化58】



【0617】

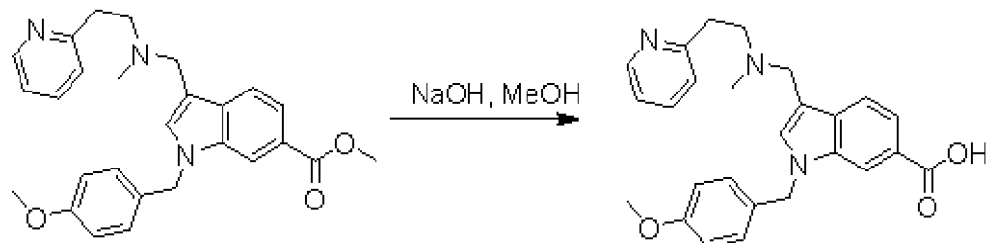
工程1

40

1,2-ジクロロエタン(20 mL)中の未精製のメチル1-(4-メトキシベンジル)-3-ホルミル-1H-インドール-6-カルボン酸塩 (0.50 g、1.6 mmol)およびN-メチル-2-(ピリジン-2-イル)エチルアミン(0.24 mL、1.7 mmol)の溶液に、NaBH(OAc)₃ (0.66 g、3.1 mmol)を加えた。室温下で24時間、溶液を撹拌後、溶液を濃縮し、その後、酢酸エチル(100 mL)で希釈し、H₂O (100 mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、その後、濃縮することによって、オレンジ油として、0.77 g (100%)のメチル1-(4-メトキシベンジル)-3-(2-(ピリジン-2-イル)エチルアミノ)-N-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸塩を生成した。

【0618】

【化59】



【0619】

10

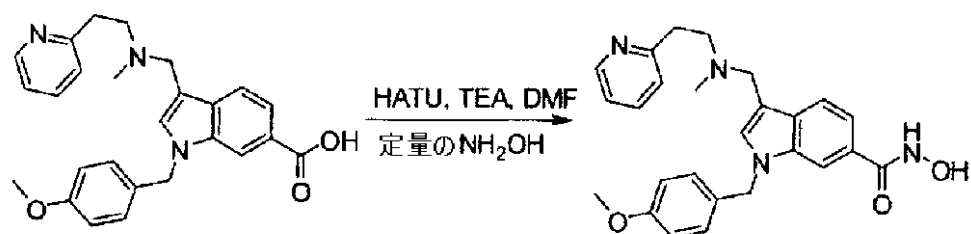
工程2

メタノール (15 mL) 中のメチル1-(4-メトキシベンジル)-3-(2-(ピリジン-2-イル)エチルアミノ)N-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸塩(0.69 g, 1.55 mmol) の溶液に、NaOH (2 mLのH₂O中、0.5 g)を加え、6時間、60℃まで加熱した。溶液をその後、冷却し、濃縮し、その後、メタノール (10 mL)中で攪拌し、4.0M HCl/ジオキサン(5 mL)を加え、その後、固形物(NaCl)をろ過し、溶液を再度濃縮し、その後、酢酸エチル (200 mL)中でスラリーにし、24時間攪拌した。その結果生じた沈殿物をろ過によって採取することによって、2 X HCl塩として、0.66 g (85%)の1-(4-メトキシベンジル)-3-(2-(ピリジン-2-イル)エチルアミノ)N-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸塩を生成した。

【0620】

20

【化60】



【0621】

工程3

30

1-(4-メトキシベンジル)-3-(2-(ピリジン-2-イル)エチルアミノ)N-メチル-1H-インドール-6-カルボキシレート(0.66g, 1.31mmol)及びTEA(0.92mL, 6.6mmol)のDMF(10mL)における溶液にHATU(0.52g, 1.37mmol)を添加した。当該溶液を40分間室温で攪拌し、ついで、NH₂OH(H₂Oにおいて、50% wt/wt, 3mL)を添加し、当該溶液を20分攪拌した。ついで、反応液を酢酸エチル(100mL)により希釈し、H₂O(2 X 100mL)で洗浄した。ついで、有機層を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、然る後、濃縮して0.62gの黄褐色固体を得た。これを塩化メチレン(7mL)中で24時間攪拌し、ついで、ろ過し、黄褐色固体として0.23g(39%)の1-(4-メトキシベンジル)-3-(2-(ピリジン-2-塩基)エチルアミノ)N-メチル-N-ヒドロキシ-1H-インドール-6-カルボキサミドを収集した。

【0622】

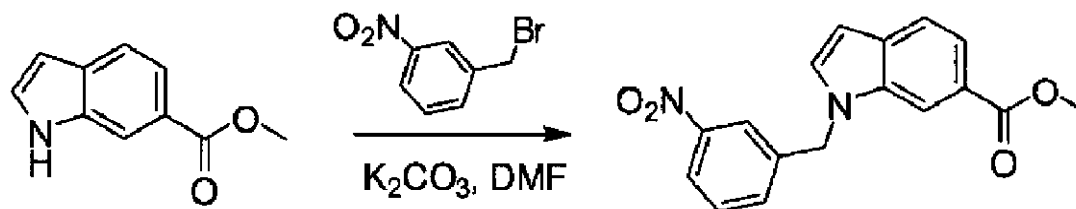
40

¹H NMR(300MHz, DMSO) 11.07 (s, 1H)、8.90 (s, 1H)、8.43 (d, 1H, J = 4.6Hz)、7.87(s, 1H)、7.64 (dd, 1H, J= 7.3 Hz, J=1.5Hz)、7.47 (m, 2H)、7.35 (m, 1H)、7.25-7.18 (m, 2H)、7.14(d, 1H, J= 8.5 Hz)、6.84 (d, 1H, J= 8.5 Hz)、5.31 (s, 2H)、3.68 (s, 3H)、3.65 (s, 2H)、2.90 (m, 2H)、2.71 (m, 2H)、2.16 (s, 3H) . E M (calc): 444.22; MS (M+H): 444.89であった。

例5 - 化合物313の合成

【0623】

【化 6 1】



【 0 6 2 4 】

工程 1

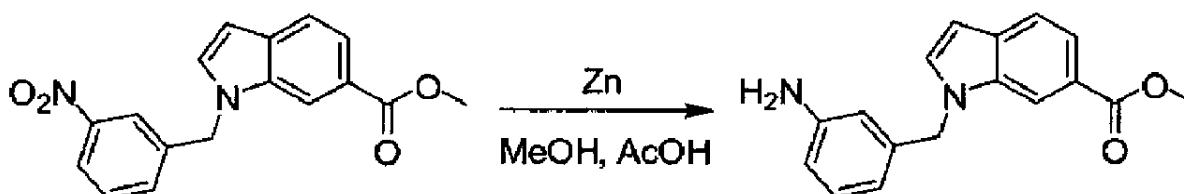
1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(1.0 g、5.7mmol)及び3-ニトロベンジルブロマイド(1.48g、6.8mmol)のDMF(15mL)における溶液に K_2CO_3 (1.6g、11.4mmol)を添加した。室温で16時間攪拌後、当該溶液を酢酸エチル(100ml)で希釈し、水(3 X 50 ml)で洗浄した。有機層を乾燥し($MgSO_4$)、ろ過し、そして濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶化し、1.34g(76%収率)の淡赤褐色の結晶として、1-(3-ニトロベンジル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルを得た。

【 0 6 2 5 】

1H NMR (300 MHz、DMSO) 8.13 (m、2H)、8.03 (s、1H)、7.81 (d、1H、 $J=3.0Hz$)、7.67-7.54 (m、4H、 $J=9.0Hz$)、6.65(d、1H、 $J=3.0Hz$)、5.73(s、2H)、3.81(s、3H)であった。

【 0 6 2 6 】

【化 6 2】



【 0 6 2 7 】

工程 2

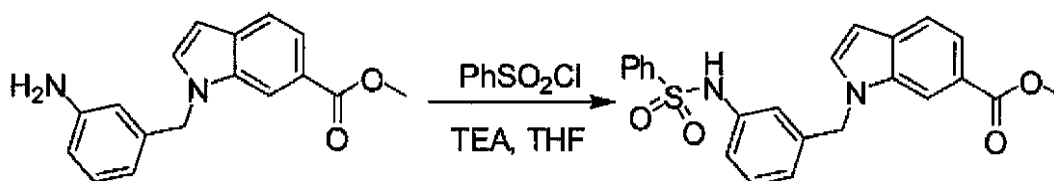
1-(3-ニトロベンジル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(1.3 g、4.2mmol)のMeOH(40mL)及びAcOH(3ml)における溶液に亜鉛末(1.9 g、29 mmol)を添加した。室温で3時間攪拌後、当該固体をろ過し、ろ液を酢酸エチル(150 ml)で希釈し、 $NaHCO_3$ (200 ml)の飽和溶液で洗浄した、有機層を乾燥し($MgSO_4$)、ろ過し、濃縮して1.24 g(100% 収率)の1-(3-アミノベンジル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルを収集した。

【 0 6 2 8 】

1H NMR(300MHz、DMSO) 8.02(s、1H)、7.64 (m、3H)、6.92(t、1H、 $J=7.6Hz$)、6.58(d、1H、 $J=3.0Hz$)、6.40 (d、1H、 $J=7.6Hz$)、6.27(m、2H)、5.36 (s、2H)、5.07(s、2H)、3.81 (s、3H)であった。

【 0 6 2 9 】

【化 6 3】



【 0 6 3 0 】

工程 3

10

20

30

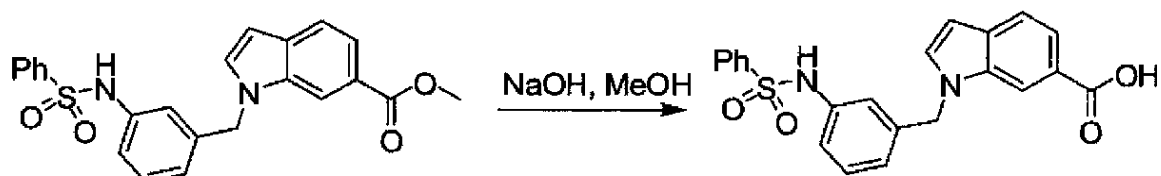
40

50

1-(3-アミノベンジル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(0.50g、1.78mmol)及び塩化ベンゼンスルホン酸(0.25 ml、2.0mmol)のTHF(15mL)における溶液にTEA(1.2 mL)を添加した。室温で20時間攪拌後、当該混合物を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、1N HCl(150mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、濃縮して、1.93gの未精製の褐色油として1-(3-フェニルスルホンアミド-ベンジル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルを収集した。

【0631】

【化64】



10

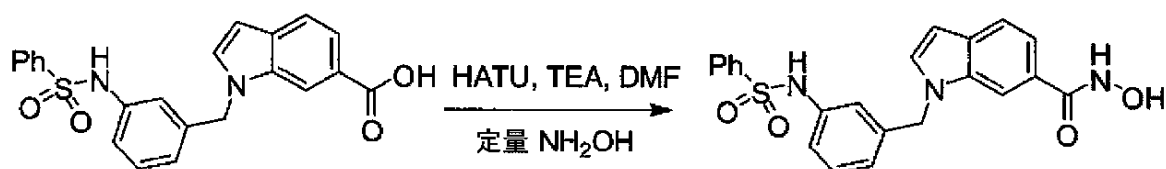
【0632】

工程4

1-(3-フェニルスルホンアミド-ベンジル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルを例4の工程に記載されたとおりに加水分解して、1-(3-フェニルスルホンアミド-ベンジル)-1H-インドール-6-カルボン酸を得た。

【0633】

【化65】



20

【0634】

工程5

1-(3-フェニルスルホンアミド-ベンジル)-1H-インドール-6-カルボン酸が活性化して、例4の工程3に記載されたとおりとNH₂OHと結合し、褐色固体として1-(3-フェニルスルホンアミド-ベンジル)-1H-インドール-6-カルボン酸ヒドロキシアミドを得た。

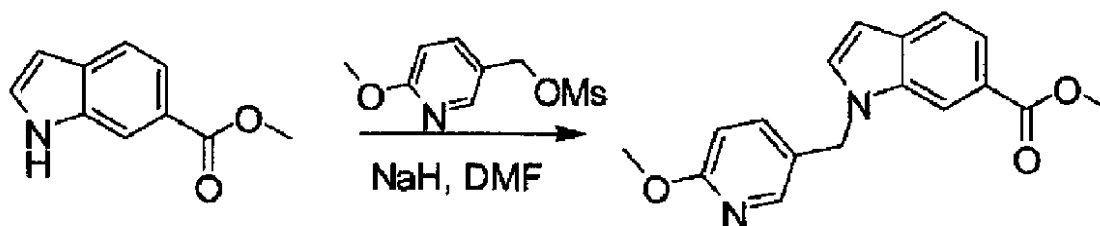
【0635】

¹H NMR(300MHz) DMSO) 11.07(s、1H)、10.26(s、1H)、8.91(s、2H)、7.84(s、1H)、7.61-7.36(m、8H)、7.12(t、2H、J=7.9Hz)、6.90-6.83(m、3H)、6.54(d、1H、J=3.1Hz)、5.38(s、2H)であった。

例6 - 化合物310の合成

【0636】

【化66】



40

【0637】

工程1

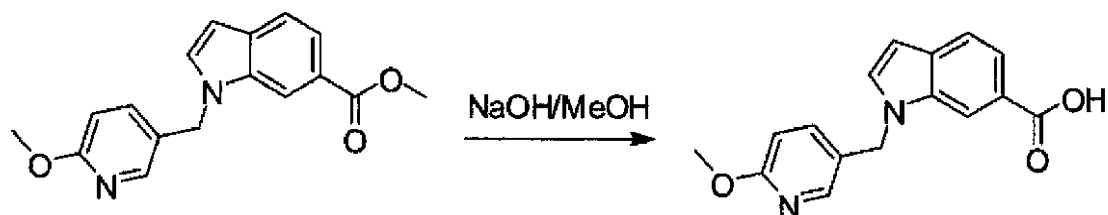
H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(0.54g、3.1mmol)及び(6-メトキシピリジン-3-イル)メチルメタンサルホン酸(0.73g、3.4mmol)のDMF(15 mL)における溶液にNaH(0.9g

50

、3.7mmol)を添加した。室温で1時間攪拌後、当該溶液を酢酸エチル(100 ml)で希釈し、水(100 ml)で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、濃縮した。残渣にフラッシュクロマトグラフィー処理を施し(40%エチルアセート/ヘキサン)、無色油として0.68g(75%)のメチル1-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-6-カルボン酸を得た。

【0638】

【化67】



10

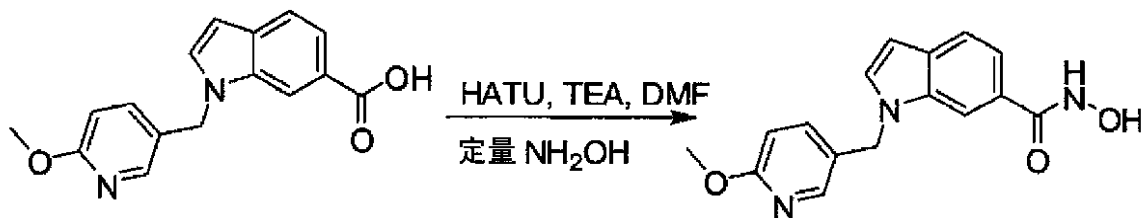
【0639】

工程2

例4工程2に記載のとおり、メチル1-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を加水分解して、淡黄色固体として1-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-6-カルボン酸を得た。

【0640】

【化68】



20

【0641】

工程3

1-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-6カルボン酸を活性化して、例4工程3に記載されたとおり、NH₂OHと結合し、褐色固体としてN-ヒドロキシ-1-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1Hインドール-6-カルボキサミドを得た。

30

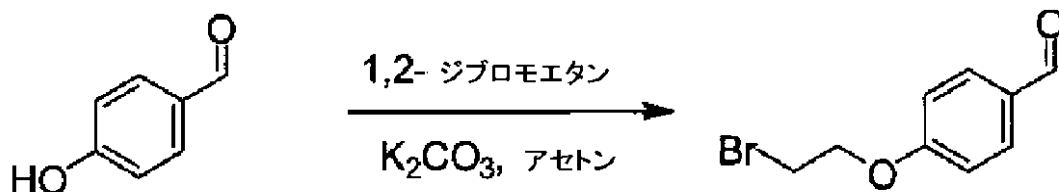
【0642】

¹H NMR 500 MHz、DMSO) 11.12 (s, 1H)、8.93 (s, 1H)、8.18 (s, 1H、J=2.1Hz)、7.99 (s, 1H)、7.67 (d, 1H、J= 3.1Hz)、7.59-7.55(m, 2H)、7.44(dd, 1H、J=8.2Hz、J=1.0 Hz)、6.75 (d, 1H、J= 8.6 Hz)、6.51 (d, 1H、J=2.7Hz)、5.39(s, 2H)、3.78(2, 3H). EM (calc):297.11;MS (M+H):297.92であった。

例7 - 化合物328の合成

【0643】

【化69】



40

【0644】

工程1

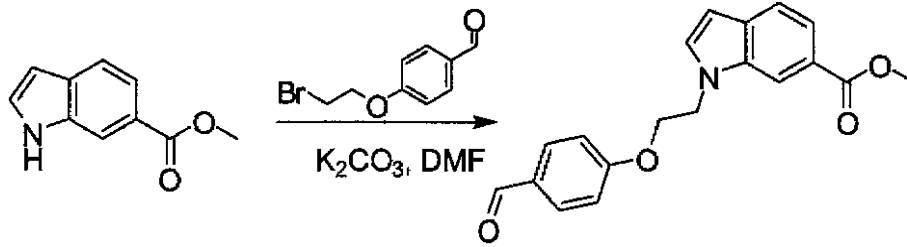
1、2-ジブromoエタン(3.9mL、45 mmol)、4-ヒドロキシベンズアルデヒド(1.8 g、15 mmol)及びK₂CO₃(10.4 g、75 mmol)のアセトン(40 mL)における混合物を加熱し、18時間還流した。当該混合物を冷却し、酢酸エチル(200 mL)で希釈し、ブライン(200 mL)で洗浄

50

した。ついで、有機層を乾燥し(MgSO_4)、ろ過し、然る後に濃縮した。残渣にフラッシュクロマトグラフィー処理を施し(25% エチルアセート/ヘキサン)、1.51g(44%) の4-(2-ブロモエトキシ)ベンズアルデヒドを得た。

【0645】

【化70】



10

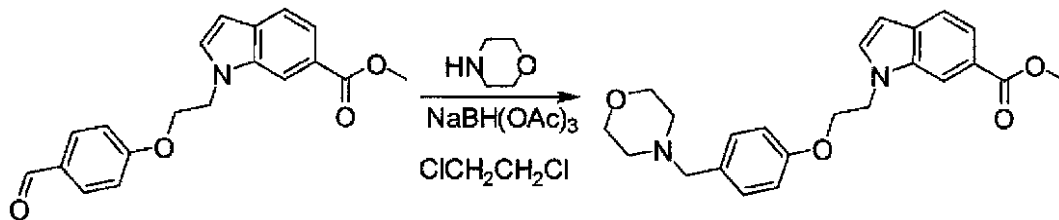
【0646】

工程 2

メチル1H-インドール-6-カルボン酸塩を、実施例3工程1に記載のとおり4-(2-ブロモエトキシ)ベンズアルデヒドでアルキル化して、メチル1-(2-(4-ホルミルフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を得た。

【0647】

【化71】



20

【0648】

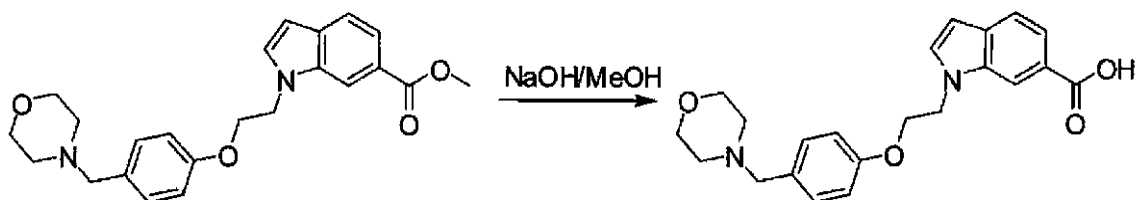
工程 3

メチル1-(2-(4-(ホルミルフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩に、例4工程1に記載されたとおりの還元的アミノ化処理を施し、メチル1-(2-(4-(モルホリノメチル)フェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を得た。

30

【0649】

【化72】



【0650】

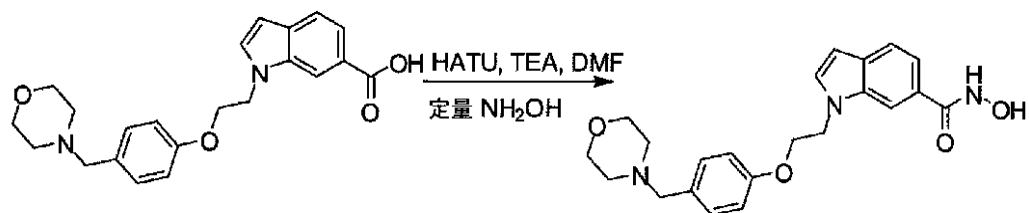
工程 4

メチル1-(2-(4-(モルホリノメチル)フェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を、例4工程2に記載のとおり加水分解して、1-(2-(4-(モルホリノメチル)フェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を得た。

40

【0651】

【化 7 3】



【 0 6 5 2 】

工程 5

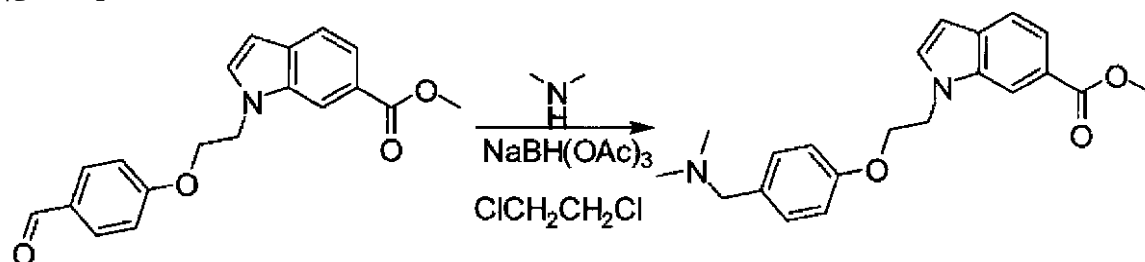
1-(2-(4-(モルホリノメチル)フェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を活性化し、例 4 工程 3 に記載のとおり NH₂OH と結合して、褐色固体として 1-(2-(4-(モルホリノメチル)フェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-インドール-6-カルボキサミドを得た。

10

例 8 - 化合物 3 2 5 の合成

【 0 6 5 3 】

【化 7 4】



20

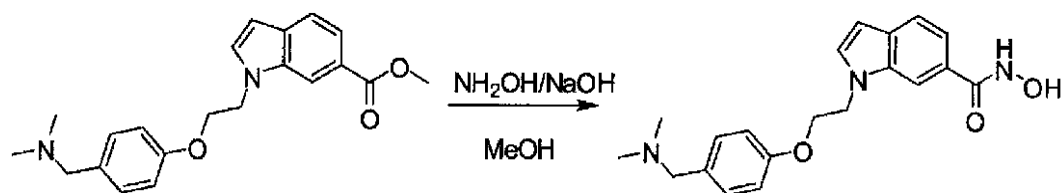
【 0 6 5 4 】

工程 1

メチル 1-(2-(4-(ホルミルフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩に、例 4 工程 1 に記載のとおり還元アミノ化処理を施し、メチル 1-(2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を得た。

【 0 6 5 5 】

【化 7 5】



30

【 0 6 5 6 】

工程 2

メチル 1-(2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩に例 3 工程 3 に記載されたとおりの条件を課し、1-(2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-インドール-6-カルボキサミドを得た。

40

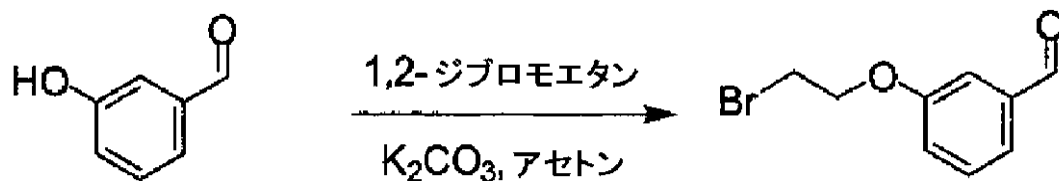
【 0 6 5 7 】

¹H NMR (300MHz, DMSO) 8.05 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=1.0Hz), 7.12 (d, 2H, J=8.5Hz), 6.80 (d, 2H, J=8.5Hz), 6.48 (d, 1H, J=3.1Hz), 4.60 (t, 2H, J=4.9Hz), 4.28 (t, 1H, J=4.9 Hz), 3.24 (s, 2H), 2.05 (s, 6H). を得た。

例 9 - 化合物 3 2 7 の合成

【 0 6 5 8 】

【化 7 6】



【 0 6 5 9 】

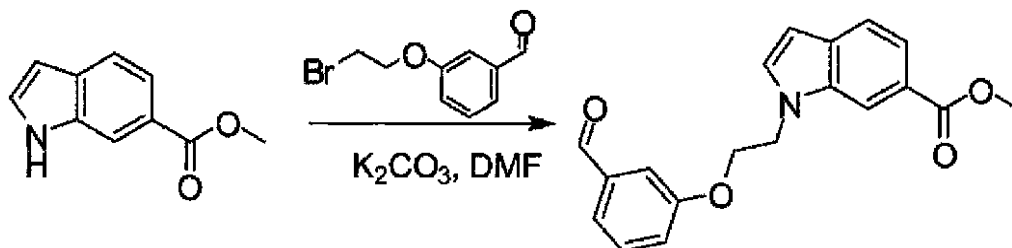
工程 1

3-ヒドロキシベンズアルデヒドに例 7 工程 1 に記載のとおり条件を課して、3-(2-ブ
ロモエトキシ)ベンズアルデヒドを得た。

10

【 0 6 6 0 】

【化 7 7】



20

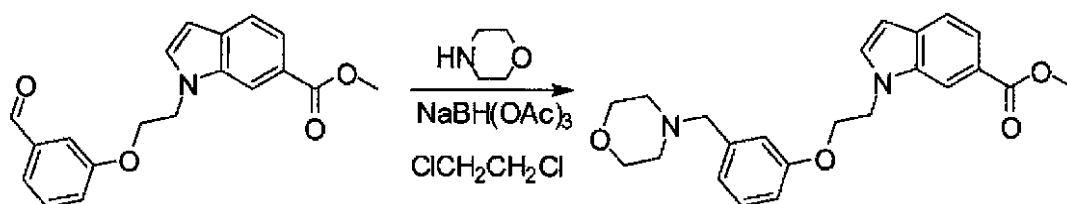
【 0 6 6 1 】

工程 2

メチル 1H-インドール-6-カルボン酸塩を、例 5 工程 1 に記載されたとおりの 3-(2-ブ
ロモエトキシ)ベンズアルデヒドによりアルキル化され、メチル 1-(2-(3-ホルミルフェノ
キシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を得た。

【 0 6 6 2 】

【化 7 8】



30

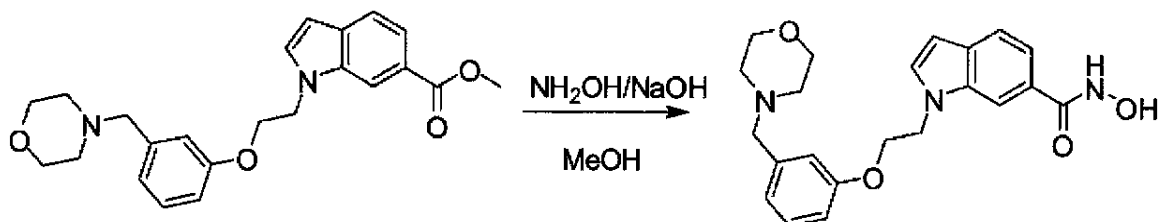
【 0 6 6 3 】

工程 3

メチル 1-(2-(3-ホルミルフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩に、例 4
工程 1 に記載のとおり、還元アミノ化処理を施し、メチル 1-(2-(3-(ホルホリノメチル
)フェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を得た。

【 0 6 6 4 】

【化 7 9】



40

【 0 6 6 5 】

工程 4

メチル 1-(2-(3-(ホルホリノメチル)フェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸

50

塩に例4工程3に記載のとおり条件を課して、1-(2-(3-(モルホリノメチル)フェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-インドール-6-カルボキサミドを得た。

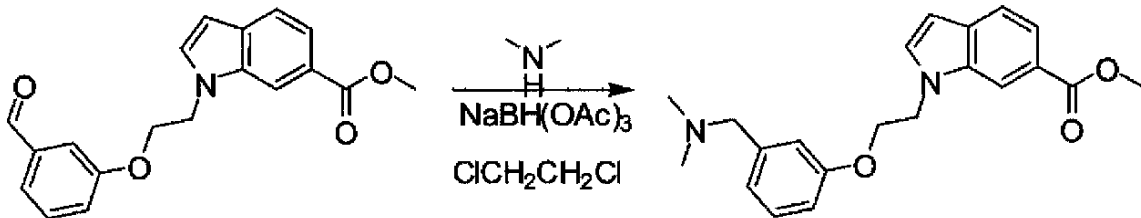
【0666】

^1H NMR(300MHz 5DMSO) 11.11(s, 1H)、8.95(s, 1H)、8.05(s, 1H)、7.56 (m, 2H)、7.44(dd, 1H, J= 8.2Hz、J=1.2Hz)、7.17 (t, 1H, J=7.9Hz)、6.78(m, 3H)、6.48(d, 1H, J=3.1Hz)、4.60 (t, 2H, J=5.2Hz)、4.29(t, 1H, J=5.2Hz)、3.52(m, 4H)、3.35(s, 2H)、2.29 (m, 4H)であった。

例10 - 化合物324の合成

【0667】

【化80】



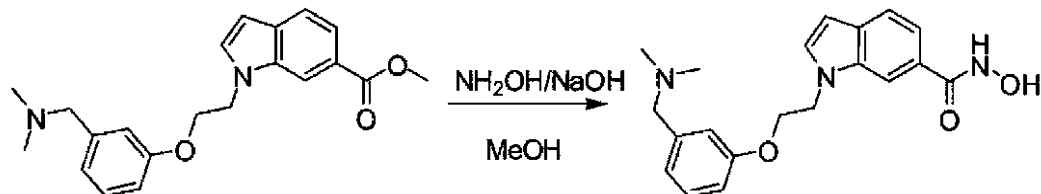
【0668】

工程1

メチル1-(2-(3-ホルミルフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩に、例4工程1に記載のとおり還元アミノ化処理を施し、メチル1-(2-(3-((ジメチルアミノ)メチル)フェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を得た。

【0669】

【化81】



【0670】

工程2

メチル1-(2-(3-((ジメチルアミノ)メチル)フェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩に、例3工程3に記載のとおり条件を課し、1-(2-(3-((ジメチルアミノ)メチル)フェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-インドール-6-カルボン酸塩を得た。

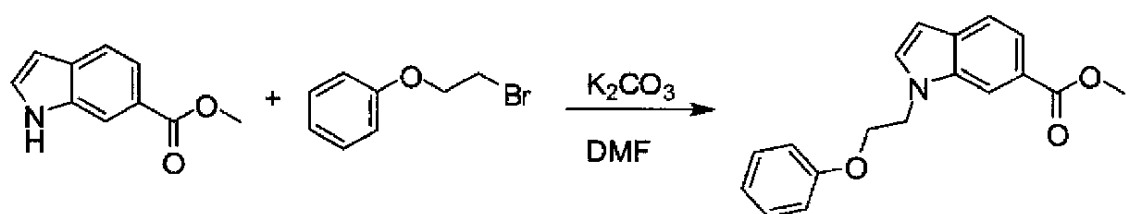
【0671】

^1H NMR(300MHz、DMSO) 11.10(s, 1H)、8.95 (s, 1H)、8.05 (s, 1H)、7.56 (m, 2H)、7.44(dd, 1H, J=8.5Hz、J=1.5 Hz)、7.16(t, 1H, J=7.6Hz)、6.77(m, 3H)、6.48(d, 1H, J=2.7Hz)、4.60(t, 2H, J= 4.9 Hz)、4.28 (t, 1H, J= 4.9Hz)、3.28(s, 2H)、2.08(s, 6H)であった。

例11 - 化合物316の合成

【0672】

【化82】



10

20

30

40

50

【 0 6 7 3 】

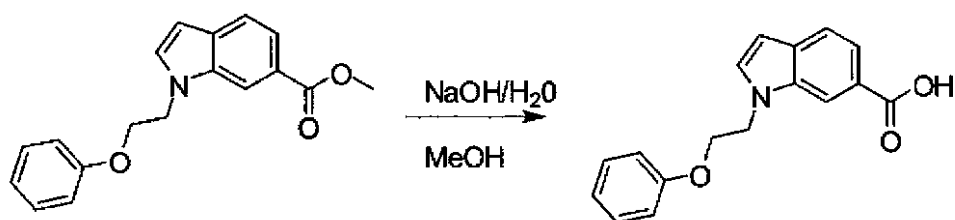
工程 1

1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(0.5g、2.9mmol)及び1-(2-ブモエトキシ)ベンゼン(0.74g、3.7mmol)のDMF (15 mL)における溶液に、K₂CO₃(1.2g、8.6mmol)を添加した。室温で16時間攪拌後、当該混合物を55℃にまで5時間加熱し、ついで室温まで冷却し、然る後、酢酸エチル(100 mL)で希釈し、水(3X50mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、濃縮した。残渣に、フラッシュクロマトグラフィー処理を施し(20%エチルアセート/ヘキサン、それからエチルアセート)、0.63g(75%)のメチル1-(2-フェノキシエチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を得た。¹H NMR(300MHz、DMSO) 8.26 (d、1H、J= 1.0 Hz)、7.67-7.62 (m、3H)、7.23(td、2H、J= 7.6 Hz、J=1.0Hz)、6.92-6.84(m、3H)、6.55(dd、1H、J=3.0 Hz、J= 0.6 Hz)、4.66(t、2H、J=4.9 Hz)、4.28 (t、2H、J= 4.9Hz)、3.86 (s、3H)であった。

10

【 0 6 7 4 】

【化 8 3】



20

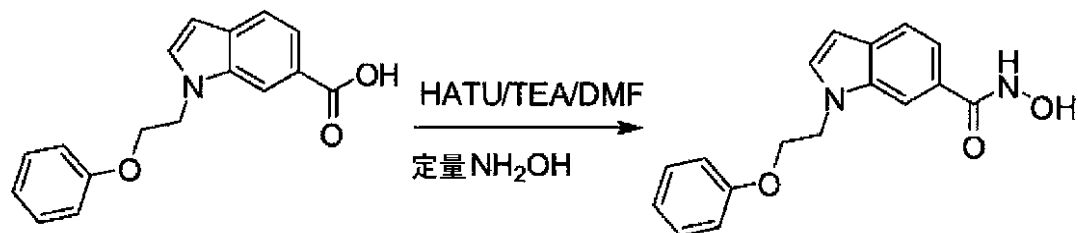
【 0 6 7 5 】

工程 2

メチル1-(2-フェノキシエチル)-1H-インドール-6-カルボン酸(0.63g、2.1mmol)のメタノール(15 mL)における溶液にNaOH(5mLのH₂O中0.6 g)を添加し、60℃まで16時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル(100mL)と1N HCl(100 mL)との間に配した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、濃縮して、淡黄色の固体として0.58(97%)の1-(2-フェノキシエチル)-1H-インドール-6-カルボン酸を収集した。

【 0 6 7 6 】

【化 8 4】



30

【 0 6 7 7 】

工程 3

1-(2-フェノキシエチル)-1H-インドール-6-カルボン酸(0.66g、1.31mmol)及びTEA(0.92 mL、6.6 mmol)のDMF(10 mL)における溶液に、HATU(0.52g、1.37mmol)を添加した。当該溶液を室温で1時間攪拌し、ついでNH₂OH(H₂O中で50wt/wt、2mL)を添加して、当該溶液を1時間攪拌した。ついで反応液を酢酸エチル(150 mL)で希釈し、1N HCl(100 mL)で洗浄し、ついでNaHCO₃(100mL)の水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、ついで濃縮して、淡黄色の0.57g(93%)のN-ヒドロキシ-1-(2-フェノキシエチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を得た。¹H NMR(300MHz、DMSO) 11.11(s、1H)、8.94(s、1H)、8.06(s、1H)、7.56(m、2H)、7.66(dd、1H、J=8.5Hz、J=1.5Hz)、7.24(m、2H)、6.88(m、3H)、6.48(d、1H、J=3.0Hz)、4.61(t、2H、J=5.2Hz)、4.30(t、2H、J= 5.2 Hz)。EM(calcd):296.12; MS (M+H): 297.06であった。

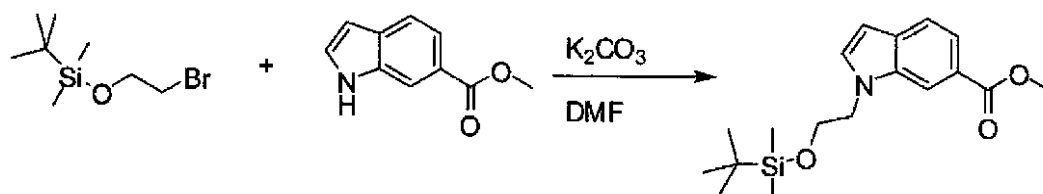
40

例 1 2 - 化合物 3 1 8 の合成

50

【 0 6 7 8 】

【 化 8 5 】



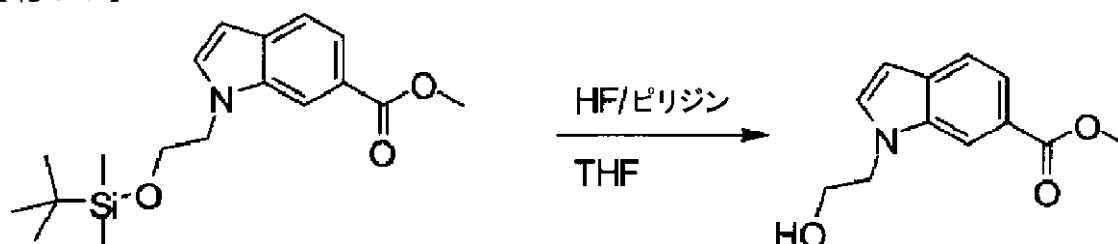
【 0 6 7 9 】

工程 1

1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(3.7g、21.2mmol)及び(2-ブロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(5.6 g、23.3mmol)のDMF(40mL)における溶液に、 K_2CO_3 (14.6 g、106 mmol)を添加した。当該混合物を室温で60℃まで24時間加熱し、ついで室温まで冷却し、酢酸エチル(300 ml)で希釈し、 H_2O (2X200ml)で洗浄した。有機層を乾燥し($MgSO_4$)、ろ過し、ついで濃縮し、淡い褐色の油として8.2gの未精製のメチル1-(2-エトキシ-tert-ブチルジメチルシラン)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を得た。

【 0 6 8 0 】

【 化 8 6 】



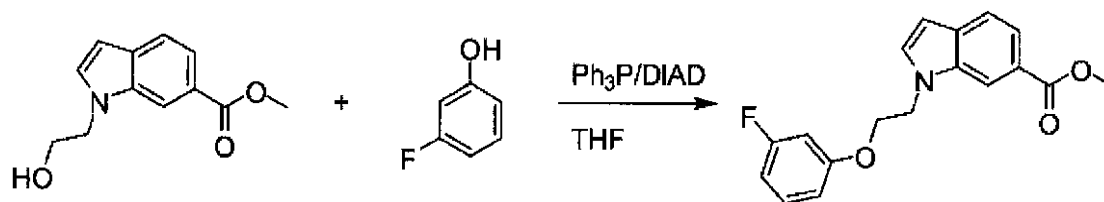
【 0 6 8 1 】

工程 2

メチル1-(2-エトキシ-tert-ブチルジメチルシラン)-1H-インドール-6-カルボン酸塩(21.2mmol)のアイスバスで冷却されたTHF(50mL)における溶液に、HF/ピリジン(70% wt、~2 mL)を添加した、当該溶液をアイス冷却しつつ1時間攪拌し、ついで室温で4時間攪拌した。減圧下で、溶媒を除去し、ついで残渣を酢酸エチル(200 mL)で溶解し、 H_2O (2X200mL)で洗浄した。有機層を乾燥し($MgSO_4$)、ろ過し、ついで濃縮して、オレンジ色の固体として4.67 g (~100%)の未精製のメチル1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を得た。1H NMR(300MHz、DMSO) 8.14(s、1H)、7.60(m、3H)、6.52(d、1H、 $J=3.0$ Hz)、4.29 (t、2H、 $J=5.5$ Hz)、3.85(s、3H)、3.71 (t、2H、 $J=5.5$ Hz)であった。

【 0 6 8 2 】

【 化 8 7 】



【 0 6 8 3 】

工程 3

メチル1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩(0.14g、0.64mmol)と Ph_3P (0.25 mL、0.96mmol)と3-フルオロフェノール(0.11 g、0.96mmol)のTHF(10mL)における溶液にDLAD(0.19 mL、0.96 mmol)を添加した。当該溶液を室温で1時間攪拌し、ついで濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー処理を施し(25%エチルアセレート/ヘキサン)、無色の油として0.22g (~100%)のメチル1-(2-(3-フルオロフェノキシ)エチル)-1H-インドール

10

20

30

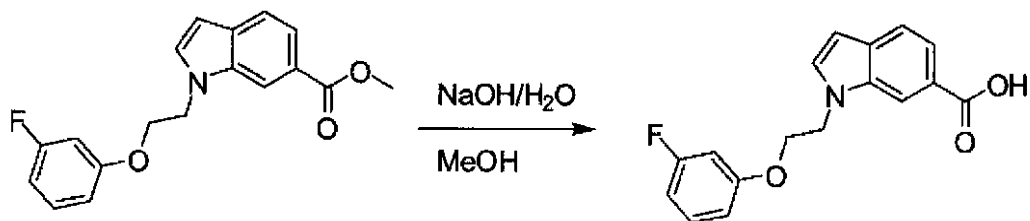
40

50

ル-6-カルボン酸塩を得た。

【 0 6 8 4 】

【 化 8 8 】



10

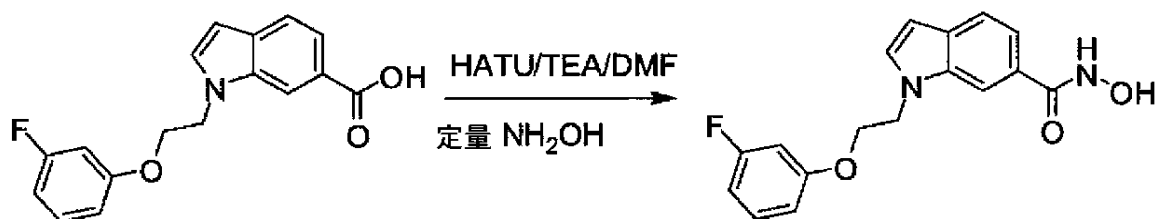
【 0 6 8 5 】

工程 4

メチル1-(2-(3-フルオロフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を、例 1 1 工程 2 に記載のとおりに加水分解して、白色の固体として1-(2-(3-フルオロフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボキサミドを得た。

【 0 6 8 6 】

【 化 8 9 】



20

【 0 6 8 7 】

工程 5

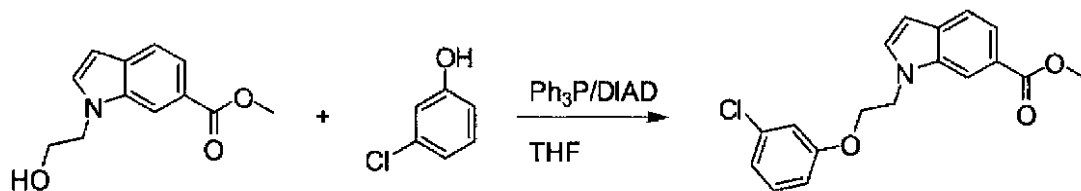
1-(2-(3-フルオロフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸を、例 1 1 工程 3 に記載のとおりヒドロキサム酸に変換して、1-(2-(3-フルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-インドール-6-カルボキサミドを得た。1H NMR(300MHz, DMSO) 11.09(s、1H)、8.94 (s、1H)、8.05 (s、1H)、7.56 (m、2H)、7.44(m、1H)、7.27 (m、1H)、6.76(m、3H)、6.49 (d、1H、J= 2.7 Hz)、4.60 (t、2H、J= 5.2 Hz)、4.33 (t、2H、J= 5.2 Hz)。EM (cal) : 314.1; MS(M+H):314.95であった。

30

例 1 3 - 化合物 3 2 1 の合成

【 0 6 8 8 】

【 化 9 0 】



40

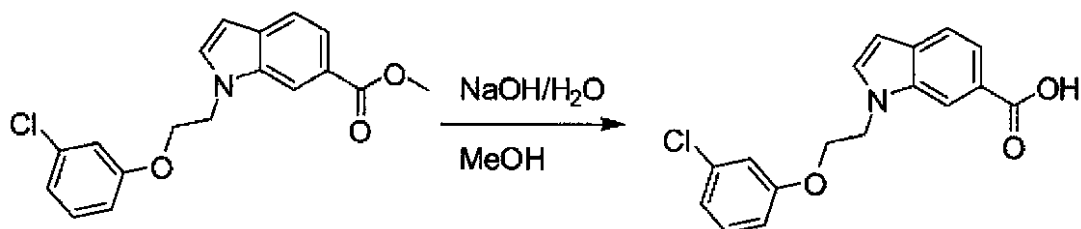
【 0 6 8 9 】

工程 1

メチル1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-6カルボン酸塩に、例 1 2 工程 3 に記載のとおりミツノブ反応条件を課し、無色の油としてメチル1-(2-(3-クロロフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を得た。

【 0 6 9 0 】

【化 9 1】



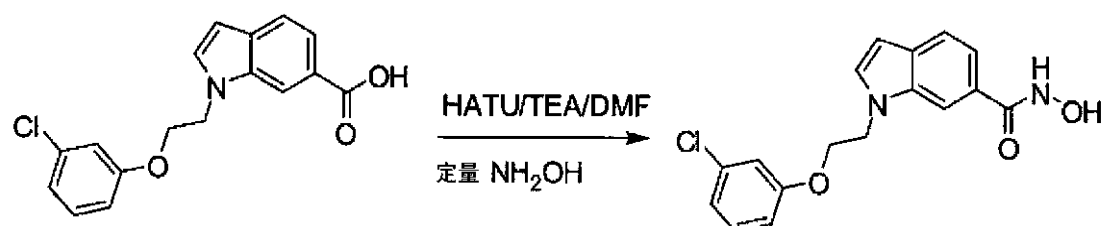
【 0 6 9 1】

工程 2

メチル1-(2-(3-クロロフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を、例 1 1 工程 2 に記載のとおりに加水分解して、白色の固体として1-(2-(3-クロロフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸を得た。

【 0 6 9 2】

【化 9 2】



【 0 6 9 3】

工程 3

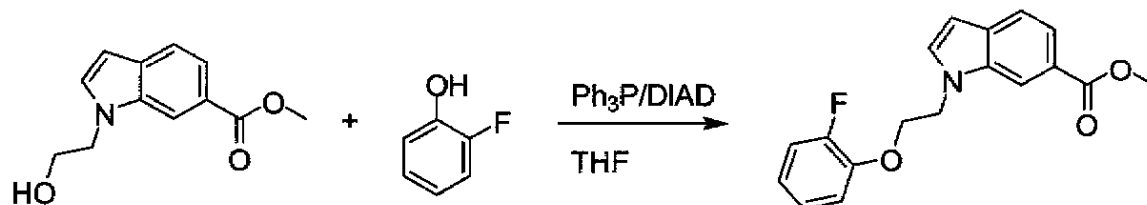
1-(2-(3-クロロフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸を、例 1 1 工程 3 に記載のとおりに、ヒドロキシ酸に変換して、褐色固体として1-(2-(3-クロロフェノキシ)エチル)-N- ヒドロキシ-1H-インドール-6-カルボキサミドを得た。¹H NMR(300MHz、DMSO)

11.09 (s、1H)、8.93(s、1H)、8.04 (s、1H)、7.55 (m、2H)、7.44 (m、1H)、7.25 (m、1H)、6.96 (m、2H)、6.86 (m、1H)、6.49 (d、1H、J = 3.0Hz) 5 4.60 (t、2H、J= 5.5 Hz)、4.34 (t、2H、J= 5.5 Hz)。EM (calc):330.08;MS (M+H):330.94であった。

例 1 4 - 化合物 3 1 7 の合成

【 0 6 9 4】

【化 9 3】



【 0 6 9 5】

工程 1

メチル1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩に、例 1 2 工程 3 に記載のとおりミツノブ反応条件を課し、無色の油としてメチル1-(2-(2-フルオロフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を得た。

【 0 6 9 6】

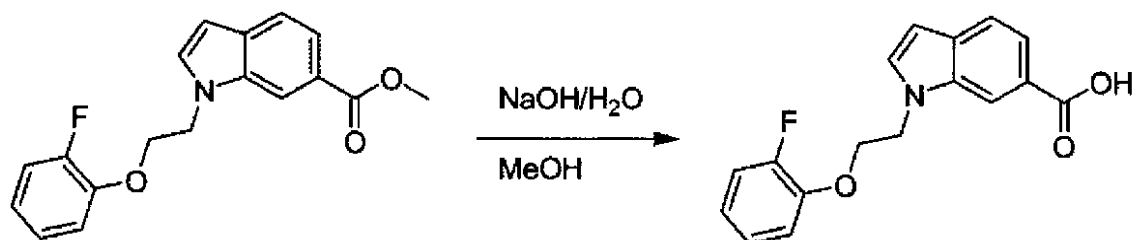
10

20

30

40

【化 9 4】



【 0 6 9 7 】

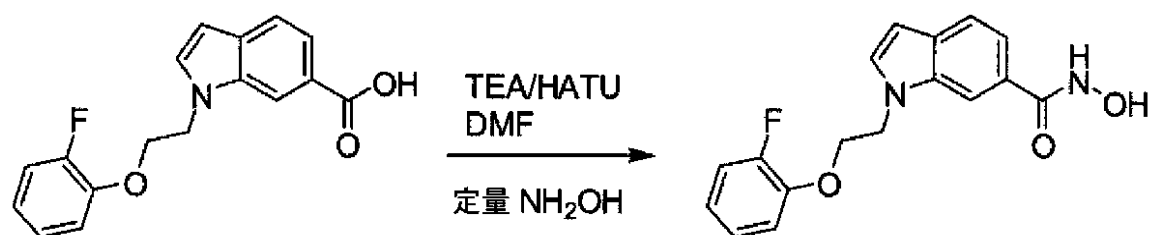
10

工程 2

メチル1-(2-(2-フルオロフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を、例 1 1 工程 2 に記載のとおりに加水分解して、白色の固体として1-(2-(2-フルオロフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸を得た。

【 0 6 9 8 】

【化 9 5】



20

【 0 6 9 9 】

工程 3

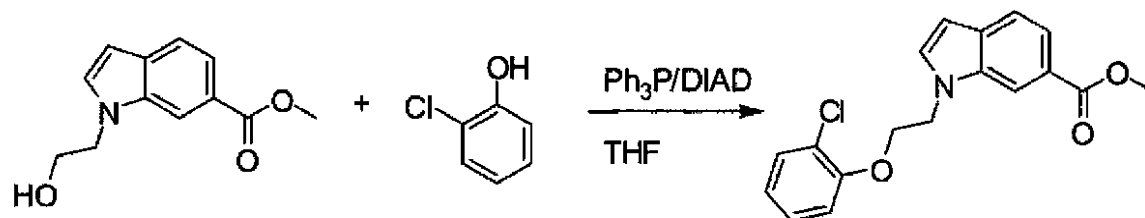
1-(2-(2-フルオロフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸を、例 1 1 工程 3 に記載のとおり、ヒドロキサム酸に変換して、褐色の固体として1-(2-(2-フルオロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-インドール-6-カルボキサミドを得た。¹H NMR(300MHz, DM SO) 11.07 (s, 1H)、8.92(s, 1H)、8.03(s, 1H)、7.55(m, 2H)、7.43 (m, 1H)、7.16-7.06(m, 3H)、6.90(m, 1H)、6.49(d, 1H, J=3.0Hz)、4.63(t, 2H, J=4.9 Hz)、4.38 (t, 2 H, J= 4.9 Hz). EM (calc): 314.11; MS (M+H): 315.03であった。

30

例 1 5 - 化合物 3 2 0 の合成

【 0 7 0 0 】

【化 9 6】



40

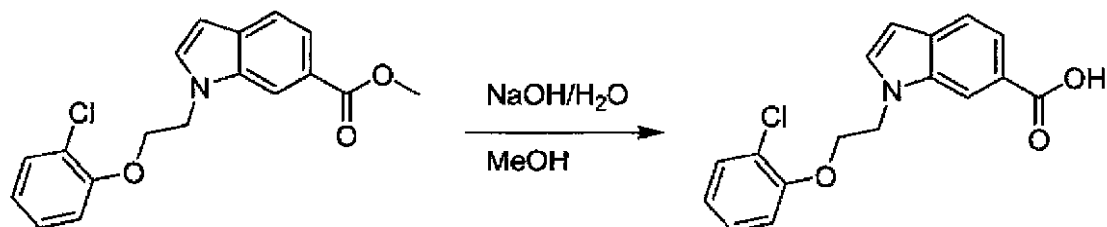
【 0 7 0 1 】

工程 1

メチル1-(2ヒドロキシエチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩に、例 1 2 工程 3 に記載のとおりミツノブ反応条件を課し、メチル1-(2-(2-クロロフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を得た。

【 0 7 0 2 】

【化 9 7】



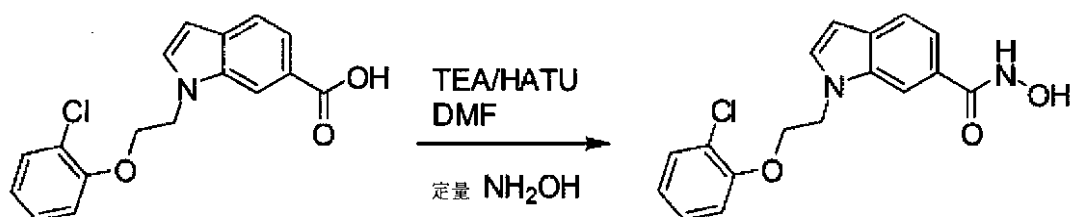
【0703】

工程 2

メチル1-(2-(2-クロロフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を、例 1 1 工程 2 に記載のとおりに加水分解して、白色の1-(2-(2-クロロフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸を得た。

【0704】

【化 9 8】



【0705】

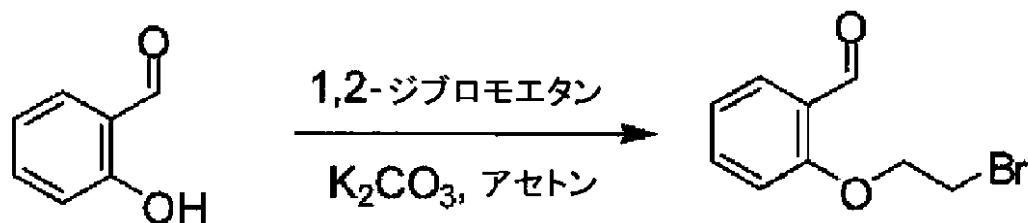
工程 3

1-(2-(2-クロロフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸を、例 1 1 工程 3 に記載のとおりヒドロキサム酸に変換して、褐色の固体として1-(2-(2-クロロフェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-インドール-6-カルボキサミドを得た。1H (300MHz, DMSO) 11.06 (s, 1H)、8.91(s, 1H)、8.06(s, 1H)、7.57(m, 2H)、7.43 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=1.5Hz)、7.36(dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.5Hz)、7.23(td, 1H, J=7.3Hz, J=1.8Hz)、7.07(dd, 1H, J=8.2Hz, J=1.5 Hz)、6.92 (t, 1H, J=7.3Hz)、6.49(d, 1H, J=2.4Hz)、4.66(t, 2H, J=5.2 Hz)、4.37(t, 2H, J=5.2Hz). EM (calc): 330.08; MS (M+H):330.96であった。

例 1 6 - 化合物 3 2 6 の合成

【0706】

【化 9 9】



【0707】

工程 1

1, 2-ジブロモエタン(6.4 mL、45 mmol)と、サリカルデヒド(3.0 g、24.6mmol)と、 K₂CO₃(17g、123mmol)とのアセトン(150mL)における混合物を 1 8 時間加熱して還流した。当該混合物を冷却し、酢酸塩(200 mL)で希釈し、ブライン(200 mL)で洗浄した。ついで、有機層を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、ついで濃縮した。その結果生じた残渣に、フラッシュクロマトグラフィー処理を施し(20%エチルアセトン/ヘキサン)、0.77g(14%)の淡黄色の油として2-(2-ブロモエトキシ)ベンズアルデヒドを得た。

【0708】

10

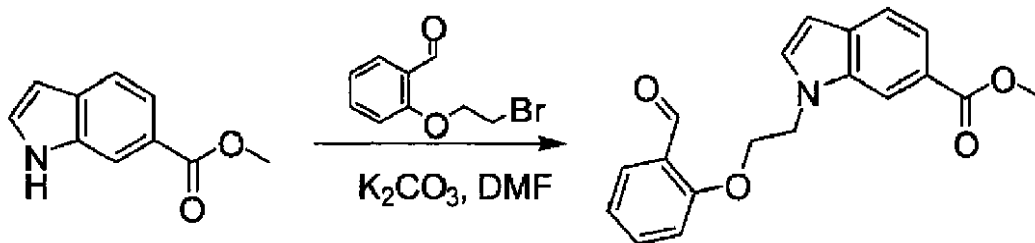
20

30

40

50

【化100】



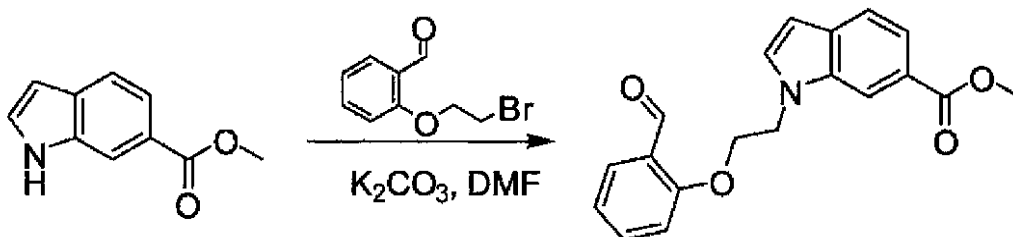
【0709】

工程 2

1H-インドール-6-カルボン酸メチルに、例11工程1に記載のとおりアルキル化処理を施し、淡黄色の油としてメチル1-(2-(2-(2-ホルミルフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を得た。¹H NMR(300MHz、DMSO) 10.17 (s、1H)、8.23(s、1H)、7.75 (d、1H、J=3.0 Hz)、7.63-7.56(m、4H)、7.17(d、1H、J=8.2 Hz)、7.03(t、2H、J=7.6Hz)、6.56(d、1H、J=3.0Hz)、4.77(t、2H、J=4.9 Hz)、4.44(t、2H、J=4.9 Hz)、3.85(s、3H)であった。

【0710】

【化101】



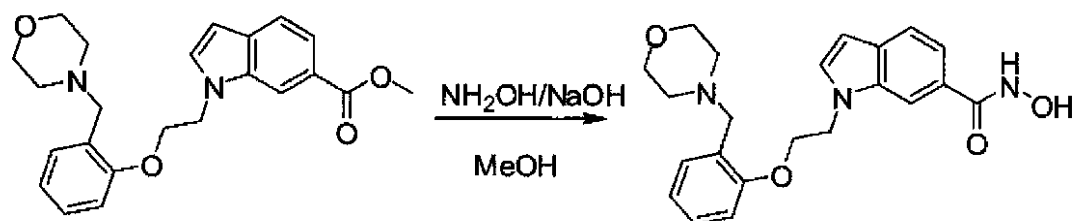
【0711】

工程 3

メチル1-(2-(2-(2-ホルミルフェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩(0.27g、0.84mmol)及びモルフォリン(0.22mL、2.5mmol)の1、2-ジクロロエタン(20mL)における溶液に、NaBH(OAc)₃(0.35g、1.7mmol)を添加した。当該溶液を室温で4時間攪拌後、当該溶液を濃縮し、ついで酢酸エチル(100 mL)で希釈し、H₂O(100mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、ついで濃縮して0.33g(～100%)のオレンジ色のメチル1-(2-(2-(2-ホルミノメチル)フェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩を得た。

【0712】

【化102】



【0713】

工程 4

メチル1-(2-(2-(2-(2-ホルミノメチル)フェノキシ)エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸塩(0.3 g、0.83mmol)のメタノール(25mL)における溶液に、NaOH(0.24g、6mmol)とNH₂OH(H₂O中で50% wt/wt、1 mL)とH₂O(2 mL)とを予混合した(5分)溶液を添加した。室温で5時間攪拌後、当該溶液を濃縮し、ついでH₂O(30 mL)で希釈し、然る後、1N HClでpHを9にまで調整した。ついで当該混合物を、酢酸エチル(100 mL)で抽出し、3mLにまで濃縮し、室温で16時間放置した。結果として生じた固体をろ過によって分離し、96mg(29%)の褐色の

10

20

30

40

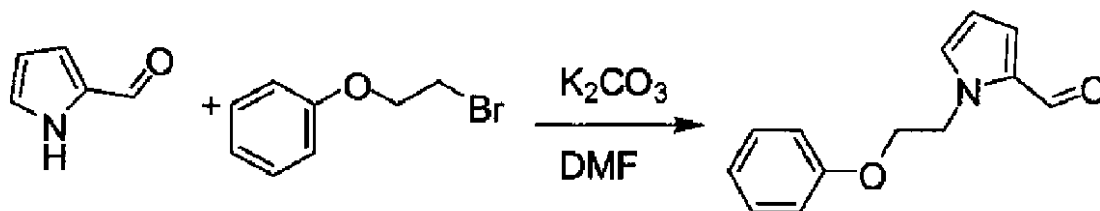
50

固体として1-(2-(2-(モルホリノメチル)フェノキシ)エチル)-N-ヒドロキシ-1H-インドール-6-カルボキサミドを得た。¹H NMR(300MHz、DMSO) 11.11(s、1H)、8.90(s、1H)、8.03(s、1H)、7.62-7.55(m、2H)、7.44(d、1H、J=8.2Hz)、7.19(m、2H)、6.90(m、2H)、6.50(d、1H、J=3.0Hz)、4.63(t、2H、J=5.2Hz)、4.30(t、2H、J=5.2Hz)、3.43(m、4H)、3.18(s、2H)、2.12(m、4H)。EM (calc): 395.18; MS (M+H): 396.04であった。

例 17 : 化合物 232 の合成

【0714】

【化103】



10

【0715】

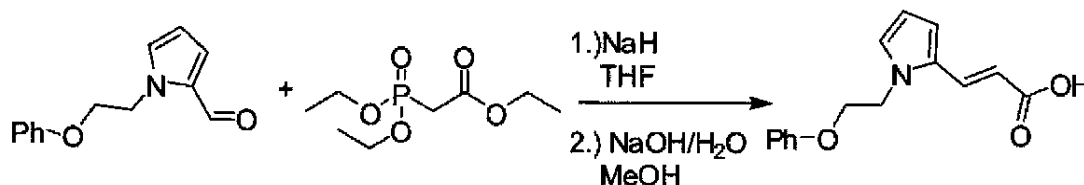
工程 1

1H-ピロール-2-カルバルデヒド(0.45g、4.8mmol)及び1-(2-ブromoエトキシ)ベンゼン(1.1g、5.3mmol)のDMF(20 mL)における溶液に、K₂CO₃(3.3g、24mmol)を添加した。室温で16時間攪拌後、当該混合物を酢酸エチル(200mL)で希釈し、H₂O(2 X100mL)で洗浄し、ついで
 プライン(100mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、然る後に濃縮して、淡黄色の油として1.1g(~100%)の未精製の1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロール-2-カルバルデヒドを得た。

20

【0716】

【化104】



30

【0717】

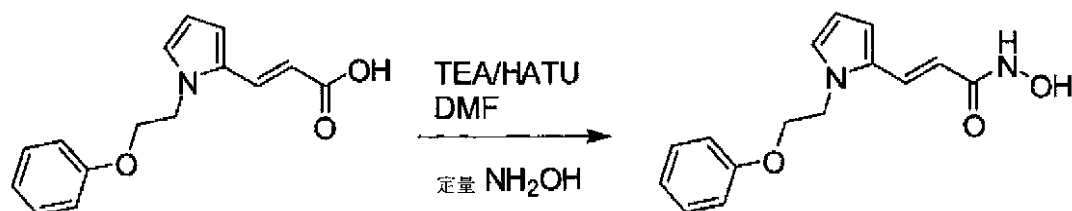
工程 2

1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロール-2-カルバルデヒド(0.68g、3.2mmol)とホスホノ酢酸トリエチル(0.76mL、3.8mmol)のTHF(20mL)における溶液にNaH(91mg、3.8mmol、60%wt.)を添加した。当該混合物を室温で2時間攪拌後、ついで酢酸エチル(100mL)で希釈し、水(100mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、ついで濃縮した。未精製のエチルエステルをMeOH(20mL)中で攪拌し、NaOH(0.9g、22mmol/10mLのH₂O中で溶解)を添加した。室温で24時間攪拌後、当該溶液を濃縮し、ついでH₂O(50mL)で希釈し、エステル(2X100mL)で抽出した。水溶性層を(1N HCl)により、pH=2-3にまで酸性化し、ついで酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、ついで濃縮し、0.47g(58%)の淡黄色の固体として(E)-3-(1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸を得た。

40

【0718】

【化 1 0 5】



【 0 7 1 9】

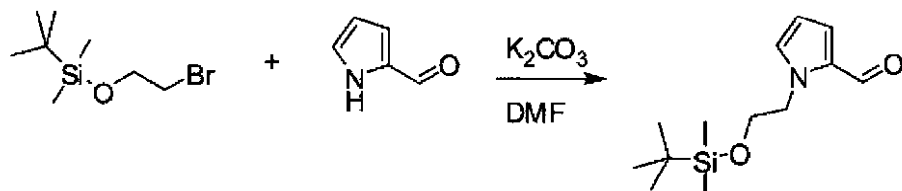
工程 3

(E)-3-(1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロール-2-イル)アクリルを、例 1 1 工程 3 に記載されたとおりに、(E)-N-ヒドロキシ-3-(1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロール-2-イル)アクリルアミドヒドロキサム酸に変換して、淡黄色の固体を得た。¹H NMR(300MHz、DMSO) 10.55(s、1H)、8.90(s、1H)、7.54(d、1H、J=15.3Hz)、7.24(t、2H、J=7.9Hz)、7.01(s、1H)、6.93-6.84(m、3H)、6.50(d、1H、J=1.8Hz)、6.10(m、2H)、4.41(t、2H、J=4.9Hz)、4.14(t、2H、J=4.9Hz)であった。

例 1 8 - 化合物 2 3 4 の合成

【 0 7 2 0】

【化 1 0 6】



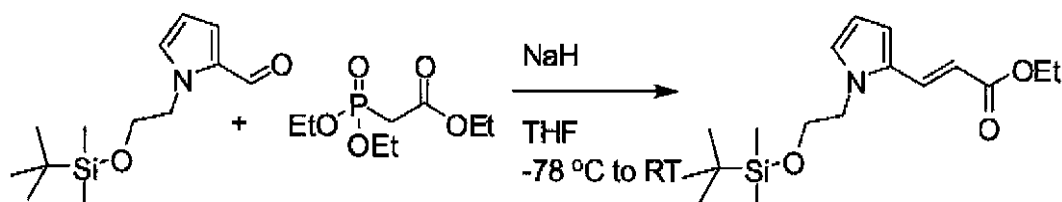
【 0 7 2 1】

工程 1

1H-ピロール-2-カルバルデヒドを、例 1 2 工程 1 に記載のとおり、(2-ブromoエトキシ)(テルトブチル)ジメチルシランをアルキル化し、淡黄色の油として1-(2-エトキシ-テルト-ブチルジメチルシラン)-1H-ピロール-2-カルバルデヒドを得た。

【 0 7 2 2】

【化 1 0 7】



【 0 7 2 3】

工程 2

1-(2-エトキシ-テルト-ブチルジメチルシラン)-1H-ピロール-2-カルバルデヒド(0.87g、3.4mmol)、トリエチルホスホノリン酸(0.76 mL、3.8 mmol)の78 °Cまで冷却したTHF(15mL)における溶液に、NaH(91mg、3.8mmol、60% wt.)を添加した。当該混合物を-78 °Cで5分間貯蔵し、ついで冷却バスを取り除き、反応液を室温で16時間攪拌した。当該溶液を酢酸エチル(9100mL)で希釈し、1N HCl(100 mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、ついで濃縮した。残渣にフラッシュクロマトグラフィー処理を施し(5%酢酸エチル/ヘキサン)、0.72g(65%)の(E)-エチル-3-(1-(2-エトキシ-テルト-ブチルジメチルシラン)-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸塩を得た。

【 0 7 2 4】

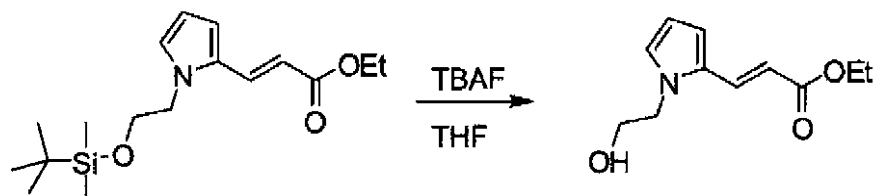
10

20

30

40

【化 1 0 8】



【 0 7 2 5】

工程 3

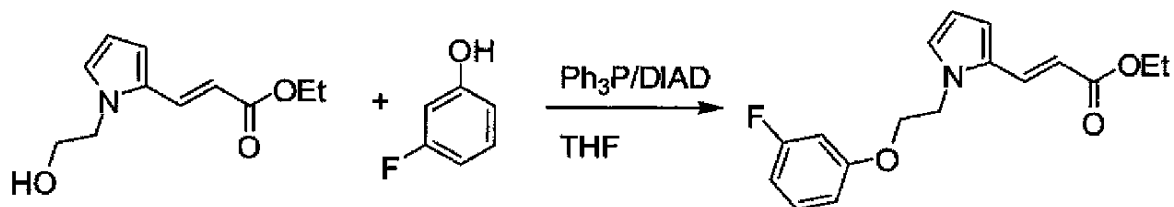
10

(E)-エチル3-(1-(2-tert-ブチルジメチルシラン)-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸塩(0.72 g、2.2mmol)のTHF(15mL)溶液にTBAF(THF中の1.0M溶液、2.2mL、2.2mmol)を添加し、当該溶液を室温で2時間攪拌し、ついで濃縮し、酢酸エチル(75mL)で希釈し、1N HCl(75mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、ついで濃縮して、0.48 g(～100%)の(E)-エチル3-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸塩を得た。1H NMR(300MHz、DMSO) 67.56(d、1H、J=15.6Hz)、7.02(t、1H、J=1.5 Hz)、6.78(dd、1H、J=4.0Hz、J=1.5 Hz)、6.19(d、1H、J=15.6 Hz)、6.11 (m、1H)、4.94(t、1H、J=6.0Hz)、4.13(q、2H、J=6.0Hz)、4.06 (t、2H、J=6.0Hz)、4.14(t、2H、J=4.9Hz)、3.58(q、2H、J=7.0Hz)、1.22 (t、3H、J=7.0Hz)であった。

【 0 7 2 6】

20

【化 1 0 9】



【 0 7 2 7】

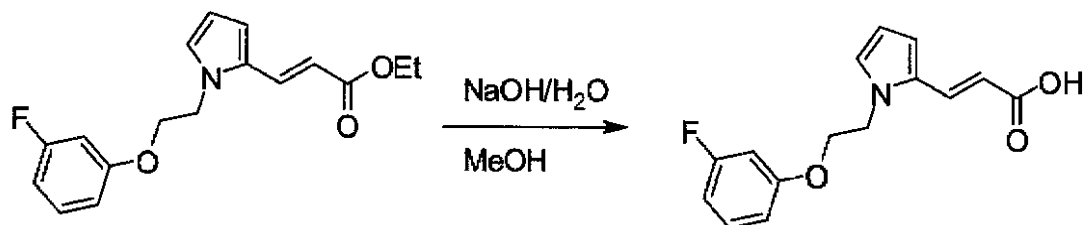
工程 4

30

(E)-エチル3-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸塩に、例 1 2 工程3に記載されたとおりのミツノブ反応条件を課して、(E)-エチル3-(1-(2-(3-フルオロフェノキシ)エチル)-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸塩を得た。

【 0 7 2 8】

【化 1 1 0】



40

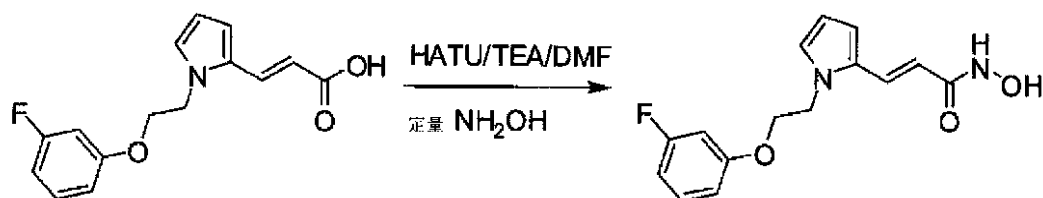
【 0 7 2 9】

工程 5

(E)-エチル3-(1-(2-(3-フルオロフェノキシ)エチル)-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸塩を、例 1 1 工程 2 に記載されたとおりに加水分解して、黄色の油ノ固体として(E)-3-(1-(2-(3-フルオロフェノキシ)エチル)-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸塩を得た。

【 0 7 3 0】

【化 1 1 1】



【 0 7 3 1】

工程 6

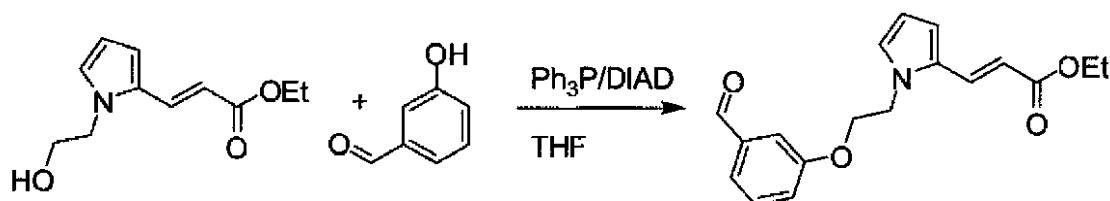
(E)-3-(1-(2-(3-フルオロフェノキシ)エチル)-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸を、例 1 1 工程 3 に記載のとおりヒドロキサム酸に変換して、淡黄色の(E)-3-(1-(2-(3-フルオロフェノキシ)エチル)-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミドを得た。 ^1H NMR(300MHz, DMSO) 10.54(s, 1H)、8.89(s, 1H)、7.53 (d, 1H, $J=15.6\text{Hz}$)、7.27(q, 1H, $J=5.5\text{ Hz}$)、7.44(m, 1H)、7.00(s, 1H)、6.77-6.69(m, 3H)、6.50(d, 1H, $J=2.4\text{ Hz}$)、6.15-6.09(m, 2H)、4.41(t, 2H, $J=4.9\text{Hz}$)、4.17(t, 2H, $J=4.9\text{Hz}$)であった。

10

例 1 9 - 化合物 2 5 5 の合成

【 0 7 3 2】

【化 1 1 2】



20

【 0 7 3 3】

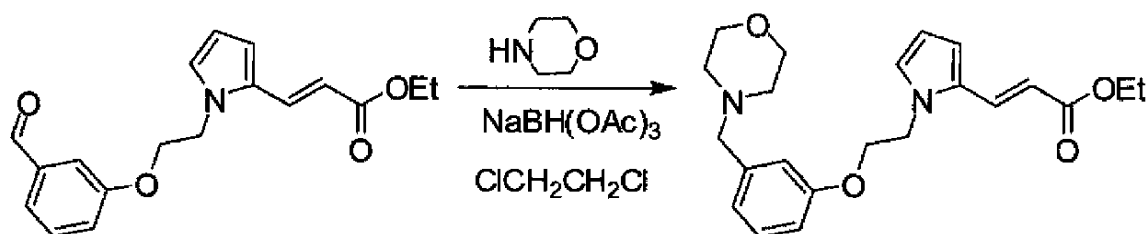
工程 1

(E)-エチル3-(1-(2-(3-ホルミルフェノキシ)エチル)-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸に、例 1 2 工程 3 に記載のとおりミツノブ反応条件を課し、(E)-エチル3-(1-(2-(3-ホルミルフェノキシ)エチル)-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸塩を得た。 ^1H NMR(300MHz, DMSO) 9.93(s, 1H)、7.71 (d, 1H, $J=15.6\text{ Hz}$)、7.49 (d, 2H, $J=4.9\text{ Hz}$)、7.34 (d, 1H, $J=2.8\text{ Hz}$)、7.18 (m, 1H)、7.11 (t, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$)、6.81 (dd, 1H, $J=3.7\text{ Hz}$, $J=1.2\text{ Hz}$)、6.22 (d, 1H, $J=15.6\text{ Hz}$)、6.14 (dd, 1H, $J=3.7\text{ Hz}$, $J=2.8\text{ Hz}$)、4.47 (t, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)、4.14 (q, 2H, $J=7.0\text{ Hz}$)、1.23(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)であった。

30

【 0 7 3 4】

【化 1 1 3】



40

【 0 7 3 5】

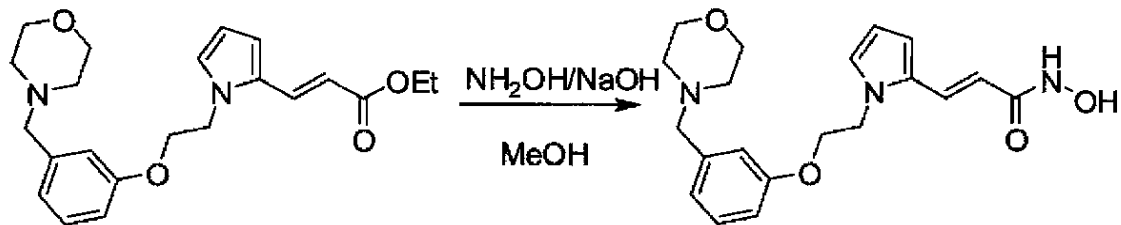
工程 2

(E)-エチル3-(1-(2-(3-ホルミルフェノキシ)エチル)-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸塩を得た。アクリル酸塩に、例 1 6 工程 3 に記載のとおり還元アミン化条件を課し、(E)-エチル3-(1-(2-(3-(モルホリノメチル)フェノキシ)エチル)-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸塩を得た。

【 0 7 3 6】

50

【化 1 1 4】



【 0 7 3 7】

工程 3

(E)-エチル3-(1-(2-(3-(モルホリノメチル)フェノキシ)エチル)-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸塩に、例 1 6 工程 4 に記載のとおりに加水分解条件を課し、淡黄色の固体として(E)-3-(1-(2-(3-(モルホリノメチル)フェノキシ)エチル)-1H-ピロール-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミドを得た。¹H NMR(300MHz、DMSO) 10.54(s、1H)、8.90(s、1H)、7.52(d、1H、J=15.6Hz)、7.18(t、1H、J=7.6Hz)、7.01(s、1H)、6.85(d、1H、J=7.6Hz)、6.75(m、2H)、6.50(d、1H、J=2.5Hz)、6.10(m、2H)、4.40(t、2H、J=4.9Hz)、4.13(t、2H、J=4.9Hz)、3.55(m、4H)、3.38(s、2H)、2.30(m、4H)であった。

【 0 7 3 8】

生物学的な例

細胞株及び試薬

細胞株はDSMZ(ドイツ連邦共和国、ブラウシュバイク)又はATCC(ヴァージニア州、マナッサ)から入手した。細胞は、37℃の5% CO₂/空気インキュベータ中で10%のウシ胎児血清とともにRPMI 1640において成長させた。サブシガルジン及びBAPTA-AMは、キヤルバイオケム社(カリフォルニア州、サンディエゴ)から入手した。3-((ジメチルアミノ)メチル)-N-(2-(4-(ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ)エチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドは、広域スペクトルのHDACインヒビタであり、以前に記載されたとおり合成された。HDACアイソフォームに向かう特異性の程度を変更している他の類似物は、本明細書に記載されたとおり合成された。

【 0 7 3 9】

例 2 0 - ヒストン脱アセチル化酵素活性

HDACの活性は、以前に詳細に記載された連続的トリプシン結合アッセイ(シュルツらの米国特許出願公開第20070281934号;「バイオケミストリー」(2004年)43(34)、11083-11091頁;キムらの「Methods Mol Biol.」(2006)、325号、273-283頁)を用いて測定した。インヒビタの特徴に対して、蛍光プレートリーダーの96ウェル・アッセイを用いて100 μLの反応容積で行った。各イソ酵素に対して、反応緩衝液(50 mM HEPES、100 mM KCl、0.001% Tween-20、5% DMSO、pH 7.4、濃度0-0.05%)で、胎児血清アルブミンで強化され、種々の濃度でインヒビタを混合して、15分間インキュベート処理をせしめた。トリプシンを最終的な濃度50 nMに達するまで添加し、アセチル-Gly-Ala-(N-アセチル-リジン)-AMCを最終的な濃度25-100 μMに達するまで添加して反応を開始した。30分の遅延時間後に、30分のタイムフレームに亘り励起波長355 nmかつ検知波長460 nmを用いて蛍光反応を測定した。経時的な蛍光反応の増加を反応速度の計測に用いた。プログラムBatchKi(ワシントン州、プルマンのBiokin社)を用いて、阻害定数*K_i*(app)を得た。その結果を以下の表 8 に要約する。

【 0 7 4 0】

【表 9】

表8. 代表的なHDAC8選択的インヒビタHDAC IC₅₀値の比較

化合物 No.	HDAC1 IC ₅₀	HDAC2 IC ₅₀	HDAC3 IC ₅₀	HDAC6 IC ₅₀	HDAC8 IC ₅₀	HDAC10 IC ₅₀
307	ND	C	ND	ND	A	ND
311	ND	C	ND	ND	A	ND
315	ND	C	ND	ND	A	ND
309	ND	C	ND	ND	A	ND
310	ND	C	ND	ND	A	ND
313	ND	B	ND	ND	A	ND
316	C	ND	ND	C	A	ND
325	C	C	C	B	A	C

化合物 No.	HDAC1 IC ₅₀	HDAC2 IC ₅₀	HDAC3 IC ₅₀	HDAC6 IC ₅₀	HDAC8 IC ₅₀	HDAC10 IC ₅₀
327	C	C	C	B	A	C
324	C	C	C	B	A	C
329	C	C	C	C	A	C
326	C	ND	ND	C	A	C
318	C	ND	ND	B	A	ND
321	C	ND	ND	B	A	ND
317	C	ND	ND	B	A	ND
320	C	ND	ND	B	A	ND
1	C	ND	ND	B	A	ND
203	C	ND	ND	B	A	ND
232	C	ND	ND	B	A	ND
255	C	ND	ND	B	A	ND
234	B	ND	ND	B	A	ND

ND = 決定されず

A = 1 μ M未満B = 1 μ M以上10 μ M未満C = 10 μ M以上

【0741】

上述のデータは、本明細書に記載された化合物がHDAC8の選択的なインヒビタであることを示している。

【0742】

例21 - 細胞増殖アッセイ

ガン細胞株及びヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を二つの倍加時間の間で培養し、成長を、製造者によって推奨されたとおりに、Alamar Blue (登録商標) (カリフォルニア州、キャマリロのバイオソース社)の蛍光定量的細胞増殖アッセイを用いて化合物の露光の終点でモニターした。化合物を96ウェルのプレート内の三組のウェル中でアッセイした。細胞増殖を50% (GI50) 及び95%信頼区間まで阻害するために要求される濃度を4パラメータの論理式を用いた非線形回帰から評価した。ジャーカット細胞における細胞増殖についてのHDAC8選択的インヒビタ化合物の効果を測定した。アポトーシスをアネキシンVフローサイトメトリ法によって測定した。成長阻害を、アラマー・ブルーアッセイによって測定した。アラマー・ブルーアッセイによって即されたジャーカット細胞の成長阻害を表9に示す。細胞は、化合物によって三日間処理した。

【0743】

10

20

30

40

【表 10】

表9. アラマーブルーアッセイにより測定したジャーカット細胞の成長阻害

化合物	GI50 (μM)
316	2.8
306	3.6
232	4.98
255	20.46
234	4.3
329	20.7
328	12.5
327	4.95
325	13.4
324	7.4

308	5.2
313	5.2
310	16
309	19.2
303	3.5
330	4.7
302	25.2

【0744】

例22 - ウェスタンブロッティング

細胞をPBSによって洗浄し、10分間氷の上に置いたトリプル界面活性剤の溶解緩衝液 [50 mM トリス-Cl (pH8.0)、150mM NaCl、0.1%SDS、0.5% デオキシコール酸、1.0%NP-40 を、1mM EDTA、1 mM PMSF、1mM Na₃VO₄、2mM -グリセロリン酸及びCOMPLETEプロテアーゼインヒビターカクテル(インディアナ州、インディアナポリスのロッシュ モレキュラー バイオケミカルズ)によって補った]中で再懸濁した。遠心分離後、同等量のプロテインを、SDS-ポリアクリラミドゲル(商品名)(カリフォルニア州、ハーキュルズのバイオ・レイド・ラボラトリーズ)で分離した。ゲルはSemi-Dry Transfer Cell(カリフォルニア州、ハーキュルズのBio-Rad Laboratories)を用いて、ポリビニリデンジフルオイド膜に転写され、そして、ウェスタンは、充填及び転写を制御するために、Hsc70抗体を用いてプロットした。オデュッセイ インフラレッド イメージング システム社(ネブラスカ州、リンコンのLICOR社)を用いて、バンド(Bands)を撮像し、線形的な範囲で量子化し、Hsc70に正規化した。

【0745】

例23 - アプトーシス アッセイ

化合物Gだけによる治療及びqVD、BAPTA-AM、サブシガルジン並びにホスホリパーゼCインヒビタ(図中に記載したとおり)と組み合わせた治療の2又は3日後に、アネクシンVを用いて細胞毒性を評価した。製造者の方法に従って、BioVision(カリフォルニア州のマウンテンビュー社)の試薬を用いて、FACSCalibur器具(カリフォルニア州サンノゼのベクトン・ディッキンソン社)によりアネクシンVをアッセイした。

【0746】

例24 - カスパーゼ活性アッセイ

カスパーゼ酵素活性を、アポターゲット・カラリメトリック・プロテアーゼ・アッセイ

(カリフォルニア州キャマリロのバイオソースインターナショナル社)を用いて、化合物Gによる処置に続いて、製造者の方法に従って、ジャーカット細胞中で測定した。

【 0 7 4 7 】

例 2 5 - 細胞内のカルシウム測定

分光蛍光測定のために、細胞(1×10^6 細胞/mL)を、夜間37 °Cで、10 %のウシ胎児血清と5 μ M のIndo1-AM(Invitrogen社)を含んだHanks' Balanced Salt Solution (HBSS) (Invitrogen社)中で1時間培養した。ついで、細胞を回収し、遠心分離し(200 X g for 5 分)、HBSSにより3度洗浄して、細胞外のインドールを除去し、HBSSで 1×10^6 細胞/mLに再調整した。蛍光プレートリーダー(Fluoroskan Ascent FL) (Thermo Scientific社)により各実験において37 °Cで蛍光をモニターした。温度が同等の期間である5分後、サンプルを338 nmで励起し、1分の期間に亘って、6秒間隔で発光が405及び485 nmで収集され、それぞれ Ca^{2+} 結合したインドールと Ca^{2+} 結合していないインドールに相当する。医薬(又は対照)が、ついで追加され、収集が5分間継続された。最大比率が測定の終了点で10 μ Mのイオノマイシンを添加することによって決定された。細胞の $[\text{Ca}^{2+}]$ 変化は、 Ca^{2+} 結合と Ca^{2+} と結合していないインドールの比率の変化として示される。本明細書において開示された典型的な化合物についての結果を図3に示す。

10

【 0 7 4 8 】

例 2 6 - HDACインヒビタの化合物の薬物力学的分析

メスのラットにおいてテスト化合物(化合物303及び化合物316)によって行なったこの研究は、薬物力学に関する予備的情報を得るために設計された。テスト化合物を、経口投与による組み合わせで投与した。

20

【 0 7 4 9 】

この研究に使用されたラットについての仕様はつぎのとおりである。

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

供給源: チャールズリバー・ラボラトリー

経口投与のための外科的変更: 一つの門脈カニューレ及び一つの頸静脈カニューレ

投与時の体重範囲は350~375 g

【 0 7 5 0 】

投与前少なくとも24時間、ラットを研究室の条件に気候順応させた。投与前の夕刻には、ラットに餌を与えず、3時間の採血後に直ちに回復させた。水は自由に摂取させた。ラットは、半透明のポリカーボネート製のケージに独立して収容した。

30

【 0 7 5 1 】

テスト化合物を、3.0 mg/ml溶液(WFI中、1% MC/0.4% Cr EL)で調製した。

【 0 7 5 2 】

ラットには、経口投与により、テスト化合物の1回の投与を組み合わせで投与した。投与直前に採取された体重のデータに基づいて投与量を調節した。

【 0 7 5 3 】

投与量は1 ml/kgであり、名目投与量3 mg/kgであった。

【 0 7 5 4 】

血液サンプルは、経口投与されたラットから、投与後5分、20分、1時間、3時間、6時間、9時間、及び24時間に採取した。サンプルは、抗凝固体(リチウムヘパリン)と共に血漿分離マイクロテナーチューブ内に採取した。血漿サンプルは、遠心分離(5000 x gで5分)によって調製され、少なくとも100 μ Lを貯蔵チューブに移送し、ドライアイスで凍結した。分析用に調製されるまでに、サンプルを約-75 °Cで維持した。

40

【 0 7 5 5 】

血漿サンプルを解かして、75 μ Lの一定分量を遠心チューブに移送し、これに10 μ Lの一定分量の国際標準溶液(0.5 μ g/mL)を添加した。当該サンプルは、さらなる処理前には未使用の血漿で希釈しなかった。可溶性プロテインを、300 μ Lのメタノールの添加によって沈殿させ、ついで、遠心分離(16,000 x gで20分)した。サンプルを蒸発させて乾燥し、0.2 %のギ酸と10 %のメタノールを含む100 μ Lの水に戻した。すべてのサン

50

プルをオートサンプラーに入れ、6 に維持し、LC-MS/MSを用いてテスト化合物の濃度を評価した。プラズマの濃度データは、コンピュータプログラムWinNonlin(ファースイトコーポレーションのプロフェッショナルエディション、バージョン5.01)を用いて評価した。分析は、名目サンプル時間と一定重量による非コンパートメント法を用いて行った。薬物力学的パラメータは、最終の半寿命、定常状態における搬送体積及び濃度時間曲線下の面積 (AUC) を評価する。

【0756】

Pan HDAC インヒビタ3-((ジメチルアミノ)メチル)-N-(2-(4-(ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ)エチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドの薬物力学が以前ラットで決定されているので、標準として機能するために、このPan HDAC インヒビタ3-((ジメチルアミノ)メチル)-N-(2-(4-(ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ)エチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドをカセットに添加した。経口で3 mg/kg投与されたラットについて決定された UC は、それぞれ1.42、及び5.36 $\mu\text{g h/ml}$ であった。化合物 303 及び化合物 316 についてのCmaxは、それぞれ0.310及び0.828 $\mu\text{g/ml}$ であった。ヘテロアルキル基をもつインドールHDACインヒビタ化合物は、ヘテロアルキル基のないインドールHDACインヒビタ化合物より良好な p k を提供するようである。

【0757】

例 27a - 非経口組成物

注射による投与に適した非経口的医薬組成物を調整するために、本明細書に記載された選択的HDAC8インヒビタ化合物100 mg の水溶性の塩がDMSO中で溶解し、ついで10 mLの0.9%無菌食塩水と混合した。混合物を注射による投与に適した形態の投与ユニット内に組み込んだ。

【0758】

他の実施形態において、つぎの成分が混合されて注射可能な製剤を形成する。

【0759】

【表 11】

成分	
本明細書に記載された選択的HDAC8 インヒビタ化合物	1.2 g
酢酸	2.0 mL
HCl (1 N)又はNaOH (1 M)	適切なpHに足りる量
water (蒸留、無菌)	20mLの足りる量

【0760】

水を除くすべての上記成分は、組み合わせられ、攪拌しつつ60-70 まで加熱される。しっかりと攪拌しつつ60 における水の充分な量を加えて、成分をエマルジョン化し、ついで水を100 gに足りる量の水を加える。

【0761】

例 27b - 経口組成物

経口送達のための医薬組成物を調製するために、本明細書に記載された100 mgの選択的HDAC8 インヒビタ化合物を750 mgのスターチと混合した。混合物を、経口投与に適した硬いゼラチンのカプセルなどのための経口投与ユニットに組み込んだ。

【0762】

他の実施形態において、つぎの成分が充分に混合され、一分割錠剤に固められる。

【0763】

【表 1 2】

成分	錠剤毎の量, mg
本明細書に記載された選択的HDAC8 インヒビタ化合物	400
コーンスターチ	50
クロスカルメロースナトリウム	25
ラクトース	120
ステアリン酸ナトリウム	5

10

【0 7 6 4】

さらに他の実施形態において、つぎの成分が十分に混合され、硬いシェルのゼラチンのカプセルに入れられる。

【0 7 6 5】

【表 1 3】

成分	錠剤毎の量, mg	, mg
本明細書に記載された選択的HDAC8 インヒビタ化合物	200	
スプレードライ処理されたラクトース	148	
ステアリン酸マグネシウム	2	

20

【0 7 6 6】

さらに他の実施形態において、つぎの成分を混合して、経口投与のために懸濁液を形成する。

【0 7 6 7】

【表 1 4】

成分	量
本明細書に記載された選択的HDAC8 インヒビタ化合物	1.0 g
ギ酸	0.5 g
塩化ナトリウム	2.0 g
メチルパラベン	0.15 g
プロピルパラベン	0.05 g
グラニュー糖	25.5 g
ソルビトール(70%溶液)	12.85 g
Veegum K (ヴァンダービルトカンパニー)	1.0 g
香料	0.035 mL
着色料	0.5 mg
蒸留水	100mLに足りる量

30

40

【0 7 6 8】

例 2 7 c - 舌下 (硬い錠剤) 組成物

硬い錠剤などの頬内の送達のための医薬組成物を調製するために、本明細書に記載された100mgの選択的HDAC8 インヒビタ化合物をパウダー状に混ぜられた砂糖420 mg、1.6 mLのライトコーンシロップ、2.4 mLの蒸留水、及び 0.42 mLの抽出ミントと混合した。混合物はゆっくりと混合され、頬側投与に適した錠剤を形成するために型に注ぎ込まれる。

【0 7 6 9】

例 2 7 d - 吸入組成物

吸入送達用の医薬組成物を調製するために、本明細書に記載された20 mgの選択的HDAC8 インヒビタ化合物を、50 mgの無水クエン酸と、100 mLの0.9%塩化ナトリウム溶液とを混合

50

した。当該混合物は、吸入投与に適した噴霧器などの吸入送達ユニットに組み込まれる。

【 0 7 7 0 】

例 2 7 e - 直腸ゲル組成物

直腸送達のための医薬を調製するために、本明細書に記載された100mgの選択的HDAC8インヒビタ化合物を、2.5gのメチルセルロース(1500mPa)と、100mgのメチルパラペンと、5gのグリセリンと、100 mLの精製水とを混合した。結果物であるゲル混合物を、直腸投与に適した注射器などの直腸送達ユニットに組み込んだ。

【 0 7 7 1 】

例 2 7 f - 坐薬製剤

全重量2.5gの坐薬が、本明細書に記載された選択的HDAC8インヒビタ化合物をWitepsol (商標) H-15(ニューヨークのライチェス・ネルソン・インクの植物性飽和脂肪酸のトリグリセリド)と混合することによって調製され、つぎの組成物を有している。

【 0 7 7 2 】

【表 1 5】

成分	坐薬毎の量 (mg)
本明細書に記載された選択的HDAC8インヒビタ化合物	500
Witepsol (登録商標) H-15	バランス

10

20

【 0 7 7 3 】

例 2 7 g - 局所ゲル組成物

医薬局所ゲル組成物を調製するために、本明細書に記載された100mgの選択的HDAC8インヒビタ化合物を、1.75gのヒドロキシプロピルセルロースと、10mLのプロピレングリコールと、10 mLのイソプロピルミリスチン酸エステルと、100 mLの精製アルコールU S Pとを混合した。結果物であるゲル混合物を、ついで局所投与に適したチューブなどの容器に組み込んだ。

【 0 7 7 4 】

例 2 7 h - 眼用組成物

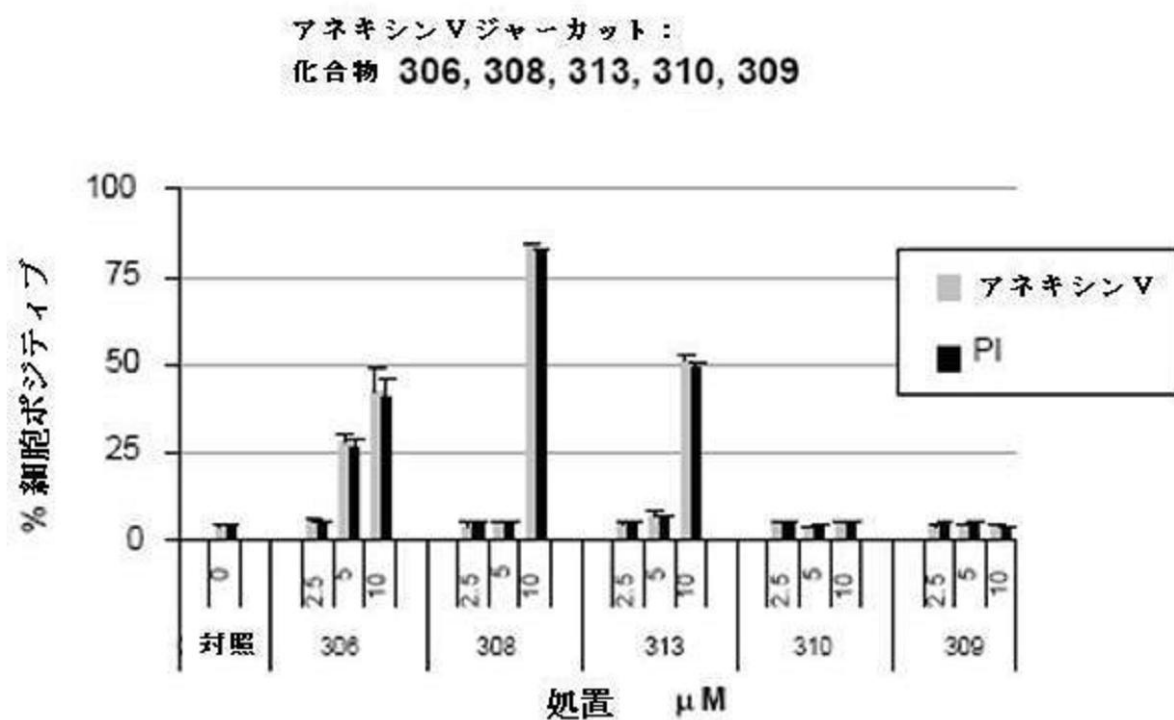
医薬眼用組成物を調製するために、本明細書に記載された100mgの選択的HDAC8インヒビタ化合物を、精製水 1 0 0 m L 中の0.9 gのNaCとを混合し、0.2ミクロンのフィルターを用いてろ過した。結果物である等張性の溶液を、ついでアイドロップ容器などの眼用送達ユニットに組み込んだ。

【 0 7 7 5 】

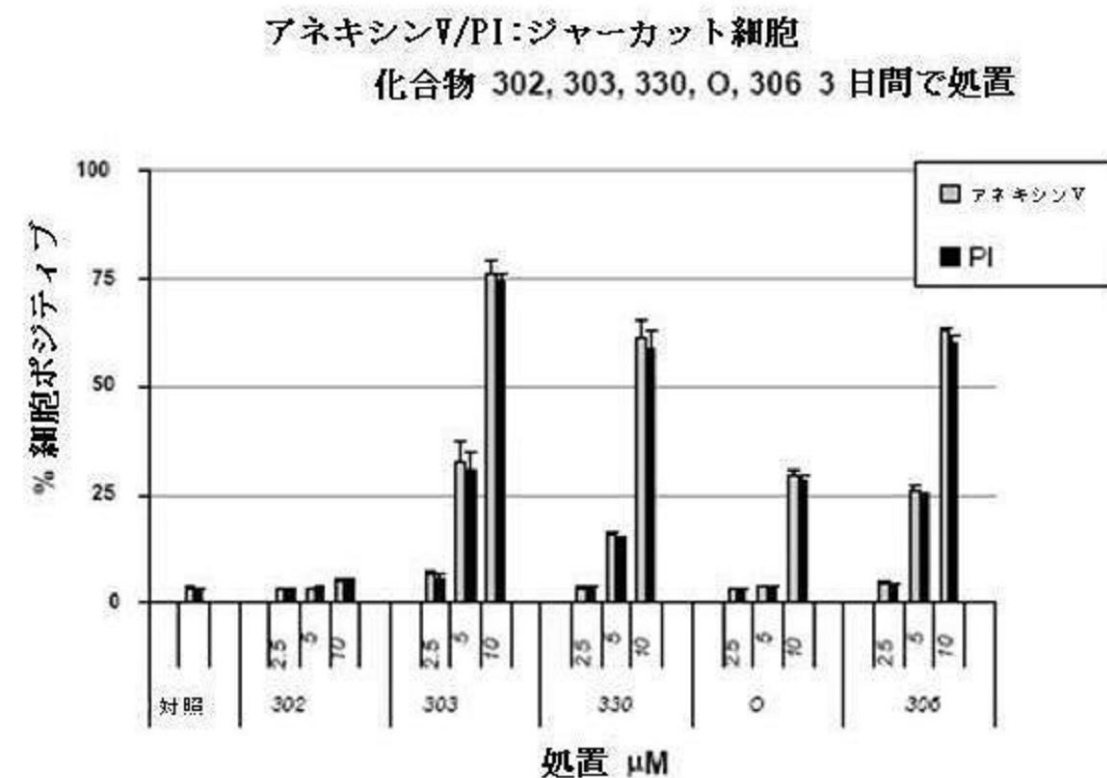
本明細書に記載された例及び実施形態は、ただ説明の目的のためであり、種々の修正、変形、又は変更が、開示の精神及び範囲並びに添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれるべきである。

30

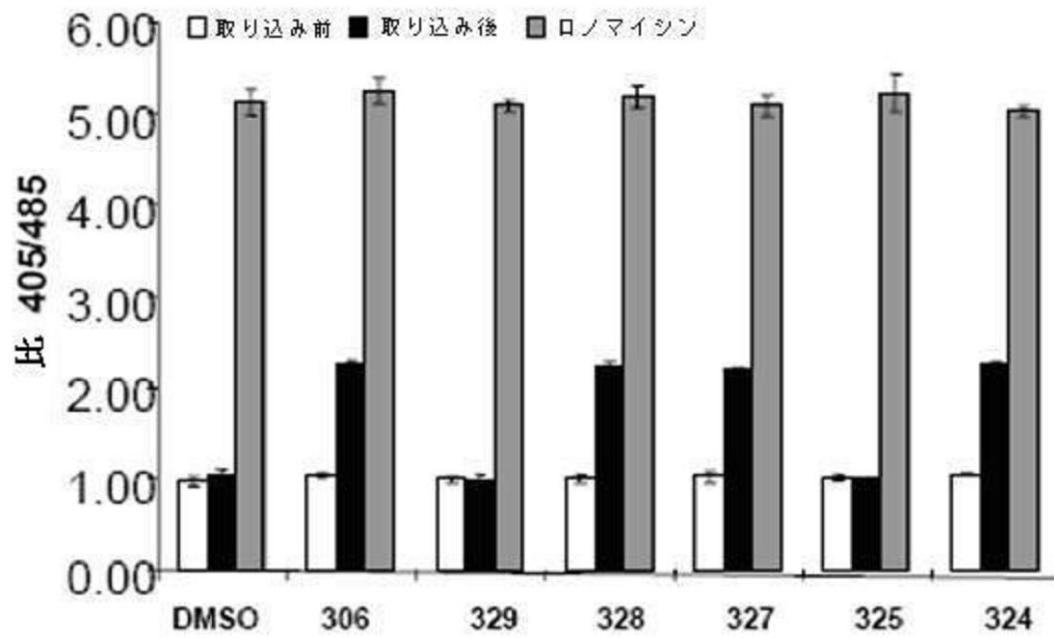
【図 1】



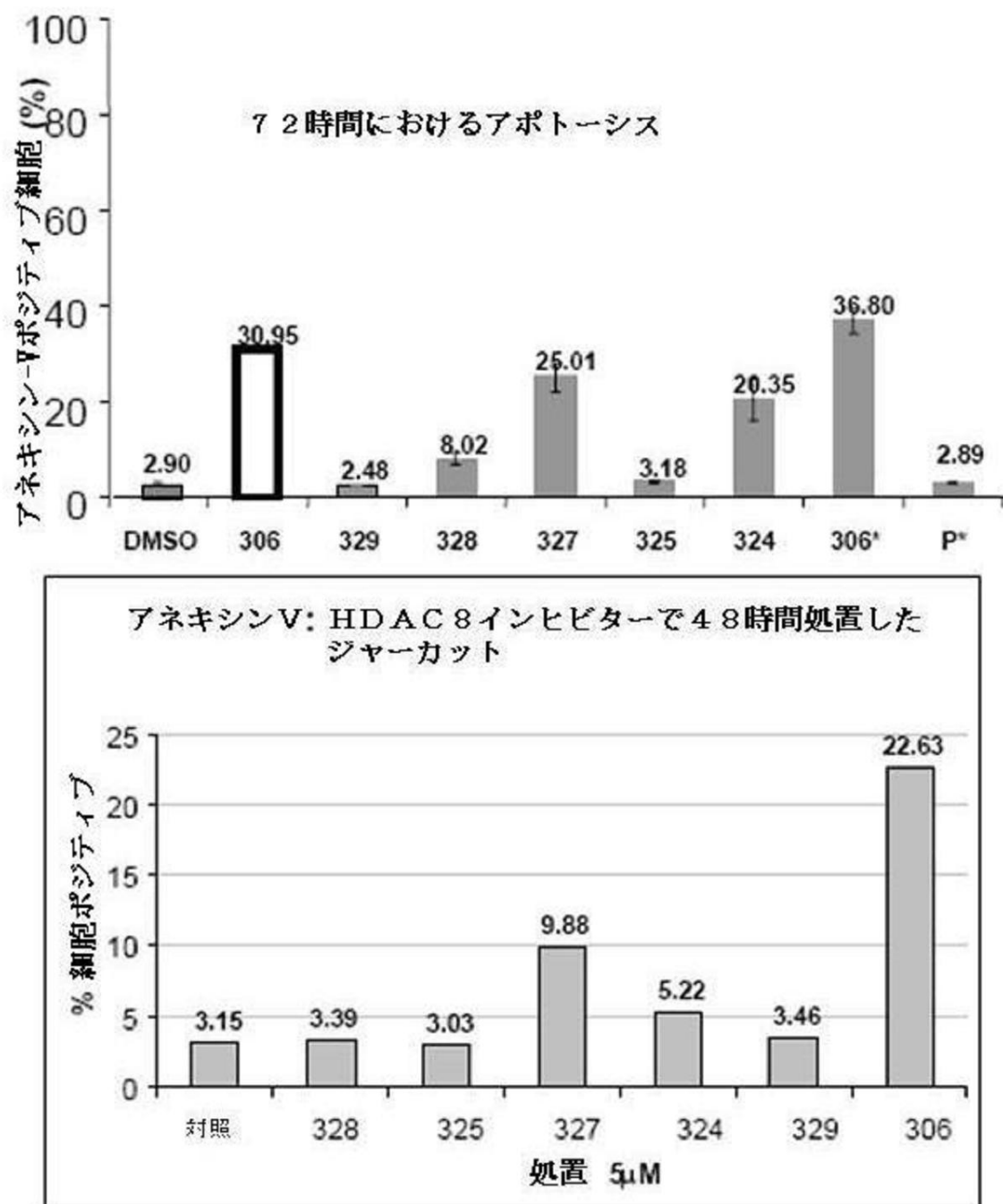
【図 2】



【図3】



【図 4】



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	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/404	(2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 9/72	(2006.01)	A 6 1 K 9/72	
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/12	(2006.01)	A 6 1 K 9/12	
A 6 1 K 9/02	(2006.01)	A 6 1 K 9/02	
A 6 1 K 9/10	(2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 9/06	(2006.01)	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 9/107	(2006.01)	A 6 1 K 9/107	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 19/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/06	(2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 7/06	(2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 13/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/14	(2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/02

(72)発明者 バギー ジョセフ ジェー .

アメリカ合衆国 9 4 0 4 0 カリフォルニア州 マウンテン・ビュー クエスタ・ドライブ 8
5 8

審査官 井上 典之

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 7 / 1 0 9 1 7 8 (W O , A 1)

米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 1 3 7 2 3 4 (U S , A 1)

特表 2 0 0 7 - 5 0 5 9 4 2 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 2 8 1 9 3 4 (U S , A 1)

RAGNO, Rino, ET AL. , "3-D QSAR Studies on Histone Deacetylase Inhibitors. A GOLPE/GRID Approach on Different Series of Compounds" , JOURNAL OF CHEMICAL INFORMATION AND MODELING , 2 0 0 6 年 , VOL.46 , NO.3 , PP.1420-1430

MAI , Antonello, ET AL. , "3-(4-Aroyl-1-methyl-1H-2-pyrrolyl)-N-hydroxy-2-propenamides as a New Class of Synthetic Histone Deacetylase Inhibitors. 2. Effect of Pyrrole-C2 and/or -C4 Substitutions on Biological Activity" , JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 2 0 0 4 年 , VOL.47 , NO.5 , PP.1098-1109

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K 3 1 /

C A / R E G I S T R Y (S T N)