

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4809228号
(P4809228)

(45) 発行日 平成23年11月9日 (2011. 11. 9)

(24) 登録日 平成23年8月26日 (2011. 8. 26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 409/10 (2006. 01)

C O 7 D 409/10 C S P

C O 7 D 333/20 (2006. 01)

C O 7 D 333/20

A 6 1 K 31/381 (2006. 01)

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 31/5375 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5375

A 6 1 K 31/4995 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4995

請求項の数 14 (全 389 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-528279 (P2006-528279)
 (86) (22) 出願日 平成16年9月24日 (2004. 9. 24)
 (65) 公表番号 特表2007-506785 (P2007-506785A)
 (43) 公表日 平成19年3月22日 (2007. 3. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/031591
 (87) 国際公開番号 W02005/030705
 (87) 国際公開日 平成17年4月7日 (2005. 4. 7)
 審査請求日 平成19年9月25日 (2007. 9. 25)
 (31) 優先権主張番号 60/505, 884
 (32) 優先日 平成15年9月24日 (2003. 9. 24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/532, 973
 (32) 優先日 平成15年12月29日 (2003. 12. 29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

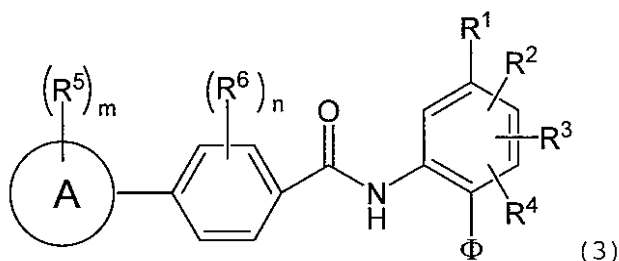
(73) 特許権者 311000498
 メチルジーン インコーポレイテッド
 カナダ ケベック サンローラン フレ
 デリック・バンタン 7 2 1 0
 (74) 代理人 100066692
 弁理士 浅村 皓
 (74) 代理人 100072040
 弁理士 浅村 肇
 (74) 代理人 100088926
 弁理士 長沼 暉夫
 (74) 代理人 100102897
 弁理士 池田 幸弘
 (72) 発明者 モラディー、オスカー
 カナダ国、ケベック、カークランド、ロ
 ーランド — ラニエル 2 7
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒストンデアセチラーゼの阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式の化合物、或いは薬剤として許容されるその塩
 【化 1】



(式中、

Φは、 $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{OH}$ であり、
 環 A は、ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルが $-\text{NH}-$ 部分を含有する場合、その窒素は K から選択される基で置換されていてもよく、

R^5 は、炭素上の置換基であり、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $\text{C}_1 \sim 6$ -アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ -アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ -アルキニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ -アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim 6$ -アルカノイル、 $\text{C}_1 \sim 6$ -アルカノイルオキシ、 $\text{N}-(\text{C}_1$

～₆－アルキル）アミノ、N，N－（C₁～₆－アルキル）₂アミノ、C₁～₆－アルカノイルアミノ、N－（C₁～₆－アルキル）カルバモイル、N，N－（C₁～₆－アルキル）₂カルバモイル、C₁～₆－アルキルS（O）_a（aは0～2である）、C₁～₆－アルコキシカルボニル、N－（C₁～₆－アルキル）スルファモイル、N，N－（C₁～₆－アルキル）₂スルファモイル、アリール、アリールオキシ、アリールC₁～₆－アルキル、複素環基、（複素環基）C₁～₆－アルキル又は基（B－E－）から選択され、基（B－E－）を含むR⁵は、炭素上で1個又は複数のWで置換されていてもよく、前記複素環基が－NH－部分を含む場合、その窒素はJで置換されていてもよく、

Wは、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁～₆－アルキル、C₂～₆－アルケニル、C₂～₆－アルキニル、C₁～₆－アルコキシ、C₁～₆－アルカノイル、C₁～₆－アルカノイルオキシ、N－（C₁～₆－アルキル）アミノ、N，N－（C₁～₆－アルキル）₂アミノ、C₁～₆－アルカノイルアミノ、N－（C₁～₆－アルキル）カルバモイル、N，N－（C₁～₆－アルキル）₂カルバモイル、C₁～₆－アルキルS（O）_a（aは0～2である）、C₁～₆－アルコキシカルボニル、N－（C₁～₆－アルキル）スルファモイル、N，N－（C₁～₆－アルキル）₂スルファモイル又は基（B'－E'－）であり、基（B'－E'－）を含むWは、炭素上で1個又は複数のYで置換されていてもよく、

Y及びZは、独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁～₆－アルキル、C₂～₆－アルケニル、C₂～₆－アルキニル、C₁～₆－アルコキシ、C₁～₆－アルカノイル、C₁～₆－アルカノイルオキシ、N－（C₁～₆－アルキル）アミノ、N，N－（C₁～₆－アルキル）₂アミノ、C₁～₆－アルカノイルアミノ、N－（C₁～₆－アルキル）カルバモイル、N，N－（C₁～₆－アルキル）₂カルバモイル、C₁～₆－アルキルS（O）_a（aは0～2である）、C₁～₆－アルコキシカルボニル、N－（C₁～₆－アルキル）スルファモイル又はN，N－（C₁～₆－アルキル）₂スルファモイルから選択され、

G、J及びKは、独立に、C₁～₈－アルキル、C₁～₈－アルケニル、C₁～₈－アルカノイル、C₁～₈－アルキルスルホニル、C₁～₈－アルコキシカルボニル、カルバモイル、N－（C₁～₈－アルキル）カルバモイル、N，N－（C₁～₈－アルキル）カルバモイル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル、フェニルスルホニル、アリール、アリールC₁～₆－アルキル又は（複素環基）C₁～₆－アルキルから選択され、G、J及びKは、炭素上で1個又は複数のQで置換されていてもよく、前記複素環基が－NH－部分を含む場合、その窒素は水素又はC₁～₆－アルキルで置換されていてもよく、

Qは、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁～₆－アルキル、C₂～₆－アルケニル、C₂～₆－アルキニル、C₁～₆－アルコキシ、C₁～₆－アルカノイル、C₁～₆－アルカノイルオキシ、N－（C₁～₆－アルキル）アミノ、N，N－（C₁～₆－アルキル）₂アミノ、C₁～₆－アルカノイルアミノ、N－（C₁～₆－アルキル）カルバモイル、N，N－（C₁～₆－アルキル）₂カルバモイル、C₁～₆－アルキルS（O）_a（aは0～2である）、C₁～₆－アルコキシカルボニル、C₁～₆－アルコキシカルボニルアミノ、N－（C₁～₆－アルキル）スルファモイル、N，N－（C₁～₆－アルキル）₂スルファモイル、アリール、アリールオキシ、アリールC₁～₆－アルキル、アリールC₁～₆－アルコキシ、複素環基、（複素環基）C₁～₆－アルキル、（複素環基）C₁～₆－アルコキシ又は基（B''－E''－）であり、基（B''－E''－）を含むQは、炭素上で1個又は複数のZで置換されていてもよく、

B、B'及びB''は、独立に、C₁～₆－アルキル、C₂～₆－アルケニル、C₂～₆－アルキニル、C₃～₈－シクロアルキル、C₃～₈－シクロアルキルC₁～₆－アルキル、アリール、アリールC₁～₆－アルキル、複素環基、（複素環基）C₁～₆－アルキル、フェニル又はフェニルC₁～₆－アルキルから選択され、B、B'及びB''は、炭素

10

20

30

40

50

上で1個又は複数のDで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合、その窒素はGから選択される基で置換されていてもよく、

E、E'及びE''は、独立に、-N(R^a)-、-O-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-N(R^a)C(O)-、-N(R^a)C(O)N(R^b)-、-N(R^a)C(O)O-、-OC(O)N(R^a)-、-C(O)N(R^a)-、S(O)_r、-SO₂N(R^a)-、-N(R^a)SO₂-から選択され、R^a及びR^bは、独立に、水素又は1個若しくは複数のFで置換されていてもよいC₁~6-アルキルから選択され、rは0~2であり、

D及びFは、独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁~6-アルキル、C₂~6-アルケニル、C₂~6-アルキニル、C₁~6-アルコキシ、C₁~6-アルカノイル、C₁~6-アルカノイルオキシ、N-(C₁~6-アルキル)アミノ、N、N-(C₁~6-アルキル)₂アミノ、C₁~6-アルカノイルアミノ、N-(C₁~6-アルキル)カルバモイル、N、N-(C₁~6-アルキル)₂カルバモイル、C₁~6-アルキルS(O)_a (aは0~2である)、C₁~6-アルコキシカルボニル、N-(C₁~6-アルキル)スルファモイル又はN、N-(C₁~6-アルキル)₂スルファモイルから選択され、

mは、0、1、2、3又は4であり、R⁵のその値は同じでも異なってもよく、

R⁶はハロであり、

nは、0、1又は2であり、R⁶のその値は同じか異なり、

R²、R³及びR⁴は、独立に、水素、ハロゲン、-NH₂、ニトロ、ヒドロキシ、アリール、ヘテロシクリル、C₃~C₈-シクロアルキル、ヘテロアリール、C₁~C₇-アルキル、ハロアルキル、C₁~C₇-アルケニル、C₁~C₇-アルキニル、C₁~C₇-アシル、C₁~C₇-アルキル-アリールオキシ、C₁~C₇-アルキル-アリールスルファニル、C₁~C₇-アルキル-アリールスルフィニル、C₁~C₇-アルキル-アリールスルホニル、C₁~C₇-アルキル-アリールアミノスルホニル、C₁~C₇-アルキル-アリールアミン、C₁~C₇-アルキニル-C(O)-アミン、C₁~C₇-アルケニル-C(O)-アミン、C₁~C₇-アルキニル-R⁹、C₁~C₇-アルケニル-R⁹からなる群から選択され、R⁹は、水素、ヒドロキシ、アミノ、C₁~C₇-アルキル又はC₁~C₇-アルコキシであり、

R¹は、単環、二環又は三環式アリール又はヘテロアリールであり、そのそれぞれは置換されていてもよい)。

【請求項2】

任意のR⁵置換基を含むAは、キノリン-8-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イルギ酸塩、6-(メトキシ)-1, 2-ピラジン-3-イル、フラン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-4-イル、チアゾール-2-イル、2-アミノピリミジン-6-イル、ピリミジン-6-イル、2-クロロピリミジン-6-イル、2-[3-(1-H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]ピリミジン-4-イル、2-[3-(ピペリジノ)プロピルアミノ]ピリミジン-4-イル、2-[3-(4-メチルピペラジノ)プロピルアミノ]ピリミジン-4-イル、2-[4-(ジエチルアミノ)ブチルアミノ]ピリミジン-4-イル、2-[3-(ピリジル)メチルアミノ]ピリミジン-4-イル、2-[2-(ピペリジノ)エチルアミノ]ピリミジン-4-イル、2-[3-(メトキシ)プロピルアミノ]ピリミジン-4-イル、2-[3-(モルホリノ)プロピルアミノ]ピリミジン-4-イル、2-メチル-5-ピリジル、2-[3-(ピペリジノ)プロピルアミノ]チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル、チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル、2-[3-(ピペリジノ)プロピルアミノ]ピリミジン-5-イル、2-[3-(4-メチルピペラジノ)プロピルアミノ]ピリミジン-5-イル、2-[3-(モルホリノ)プロピルアミノ]ピリミジン-5-イル、2-[2-(ピロリジノ)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル、2-[3-(モルホリノ)プロピルアミノ]チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル、2-[2-(ピペリジノ)エチル

10

20

30

40

50

アミノ] チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル、5- [(シクロヘキシルカルバモイルオキシ) メチル] チアゾール-2-イル、2- [2- (メチルチオ) ピリミド-4-イル] チエノ-5-イル、チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル、2- [3- (モルホリノ) プロピルアミノ] ピリド-4-イル、9-メチル-9-H-プリン-6-イル、2- (ピペラジノ) ピラジン-6-イル、2, 4-ジ (エチルアミノ) -1, 3, 5-トリアジン-6-イル、2- (4-メチルピペラジノ) ピリミジン-4-イル、2- [3- (N, N-メチルフェニルアミノ) プロピルアミノ] ピリミジン-4-イル、2- [2- (N, N-ジブチルアミノ) エチルアミノ] ピリミジン-4-イル又は5- [(フェニルカルバモイルオキシ) メチル] チアゾール-2-イルであり、

nは0である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Aはピリジン-3-イルであり、

mは0であり、

nは1であり、

R⁶は、ピリド-3-イル置換基に対してオルトに位置するフルオロである、

請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Aは4-ピペリジニルであり、4-ピペリジニル基上のNが、3- (t-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル、ベンジル、2-オキソピロリジン-3-イルメチル、2- (o-メトキシフェノキシ) エチル、2-フェノキシエチル、2- (p-アセチルアミノフェノキシ) エチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イルカルボニルメチル、2- (p-クロロフェノキシ) エチル、2-ピリジルメチル、p-シアノフェニルメチル、m-シアノフェニルメチル、m-メトキシフェニルメチル、2- (t-ブトキシカルボニルアミノ) エチル、3- (2- (メトキシ) エトキシ) プロピル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、3- (ベンジルオキシ) プロピル、3- (1-H-ピロール-1-イル) プロピル又は2- (アセチルオキシ) エチルの1つで置換され、

m及びnは、両方0である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

Aは3-ピペリジニルであり、3-ピペリジニル基上のNが、メトキシカルボニルメチル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イルカルボニルメチル、2- (p-ニトロフェノキシ) エチル、2-メチルブチル、ベンジル、4- (ベンジルオキシ) ブチル、p- (ジエチルアミノ) ベンゾイルメチル、2- (p-ヒドロキシフェノキシ) エチル、1, 2, 5-チアジアゾール-3-イルメチル、2-ヒドロキシ-2-ナフチルエチル、4-メチル-3-ペンテニル、2- (p-アセチルアミノフェノキシ) エチル、2-エトキシエチル又はテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチルの1つで置換され、

m及びnは、両方0である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

Aは、ピリジル、キノリル、インドリル、ピリミジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラダジニル、ピラジニル、チアゾリル、チエニル、チエノピリミジニル、チエノピリジニル、プリニル、トリアジニル、オキサゾリル、ピラゾリル、フラニル、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、キノリン-8-イル、ピリミジン-6-イル、ピリミジン-5-イル、ピリミジン-4-イル、モルホリン-4-イル、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-2-イル、ピペラジン-4-イル、ピラダジン-5-イル、ピラジン-6-イル、チアゾール-2-イル

10

20

30

40

50

、チエン-2-イル、チエノ [3, 2 b] ピリミジニル、チエノ [3, 2 b] ピリミジニル、チエノ [3, 2 b] ピリジニル、プリン-6-イル又はトリアジン-6-イルからなる群から選択され、前記環構造のいずれかの上の-NH-部分は、Kから、或いはピラジジン-2-イル又はフラン-3-イルからなる群から選択される基で置換されていてもよく、

R⁵ は、炭素上の置換基であり、ハロ、アミノ、C₁ ~ 6-アルキル、C₁ ~ 6-アルコキシ、N-(C₁ ~ 6-アルキル)アミノ、アリール、アリールオキシ、アリールC₁ ~ 6-アルキル、複素環基、(複素環基) C₁ ~ 6-アルキル又は基(B-E-)から選択され、基(B-E-)を含むR⁵ は、炭素上で1個又は複数のWで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合、その窒素はJで置換されていてもよく、

10

Wは、ヒドロキシ、メルカプト、C₁ ~ 6-アルキル、C₁ ~ 6-アルコキシ、N、N-(C₁ ~ 6-アルキル)₂アミノ又は基(B'-E'-)であり、基(B'-E'-)を含むWは、炭素上で1個又は複数のYで置換されていてもよく、

Y及びZは、独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、C₁ ~ 6-アルコキシ、N、N-(C₁ ~ 6-アルキル)₂アミノ又はC₁ ~ 6-アルカノイルアミノから選択され、

G、J及びKは、独立に、C₁ ~ 8-アルキル、C₂ ~ 8-アルケニル、C₁ ~ 8-アルカノイル、アリール、アリールC₁ ~ 6-アルキル又は(複素環基) C₁ ~ 6-アルキルから選択され、G、J及びKは、炭素上で1個又は複数のQで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合、その窒素は水素又はC₁ ~ 6-アルキルで置換されていてもよく、

20

Qは、シアノ、ヒドロキシ、C₁ ~ 6-アルコキシ、C₁ ~ 6-アルカノイルオキシ、C₁ ~ 6-アルコキシカルボニル、C₁ ~ 6-アルコキシカルボニルアミノ、アリール、アリールオキシ又は基(B"-E"-)であり、基(B"-E"-)を含むQは、炭素上で1個又は複数のZで置換されていてもよく、

B、B'及びB"は、独立に、C₁ ~ 6-アルキル、C₂ ~ 6-アルケニル、C₂ ~ 6-アルキニル、C₃ ~ 8-シクロアルキル、C₃ ~ 8-シクロアルキルC₁ ~ 6-アルキル、アリール、アリールC₁ ~ 6-アルキル、複素環基、(複素環基) C₁ ~ 6-アルキル、フェニル又はフェニルC₁ ~ 6-アルキルから選択され、B、B'及びB"は、炭素上で1個又は複数のDで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合、その窒素はGから選択される基で置換されていてもよく、

30

E、E'及びE"は、独立に、-N(R^a)-、-O-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-N(R^a)C(O)-、-N(R^a)C(O)N(R^b)-、-N(R^a)C(O)O-、-OC(O)N(R^a)-、-C(O)N(R^a)-、-S(O)_r-、-SO₂N(R^a)-、-N(R^a)SO₂-から選択され、R^a及びR^bは、独立に、水素又は1個若しくは複数のFで置換されていてもよいC₁ ~ 6-アルキルから選択され、rは0 ~ 2であり、

D及びFは、独立に、ハロ、C₁ ~ 6-アルコキシ又はN、N-(C₁ ~ 6-アルキル)₂アミノから選択され、

40

mは、0、2、3又は4であり、R⁵の値は同じでも異なってもよく、

R⁶はハロであり、

nは、0、1又は2であり、R⁶の値は同じでも異なってもよい、

請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

Aは、ヘテロシクリルであり、

R⁵ は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁ ~ 6-アルキル、C₂ ~ 6-アルケニル、C₂ ~ 6-アルキニル、C₁ ~ 6-アルコキシ、C₁ ~ 6-アルカノイル、C₁ ~ 6-アルカノイルオキシ、N-(C₁ ~ 6-アルキル)アミノ

50

、N、N-（C₁～6-アルキル）₂アミノ、C₁～6-アルカノイルアミノ、N-（C₁～6-アルキル）カルバモイル、N、N-（C₁～6-アルキル）₂カルバモイル、C₁～6-アルキルS（O）_a（aは0～2である）、C₁～6-アルコキシカルボニル、N-（C₁～6-アルキル）スルファモイル、N、N-（C₁～6-アルキル）₂スルファモイル又は基（B-E-）であり、Bは、C₁～6-アルキル、C₂～6-アルケニル、C₂～6-アルキニル、C₃～8-シクロアルキル、C₃～8-シクロアルキルC₁～6-アルキル、フェニル、ヘテロシクリル、フェニル₁～6-アルキル又はヘテロシクリルC₁～6-アルキルから選択され、Bは、炭素上で1個又は複数のDで置換されていてもよく、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含有する場合、その窒素はGから選択される基で置換されていてもよく、

10

Eは、-N（R^a）-、-O-、-C（O）O-、-OC（O）-、-C（O）-、-N（R^a）C（O）-、-C（O）N（R^a）-、-S（O）_r-、-SO₂N（R^a）-、-N（R^a）SO₂-であり、R^aは、水素又は1個若しくは複数のDで置換されていてもよいC₁～6-アルキルであり、rは0～2であり、

Dは、独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁～6-アルキル、C₂～6-アルケニル、C₂～6-アルキニル、C₁～6-アルコキシ、C₁～6-アルカノイル、C₁～6-アルカノイルオキシ、N-（C₁～6-アルキル）アミノ、N、N-（C₁～6-アルキル）₂アミノ、C₁～6-アルカノイルアミノ、N-（C₁～6-アルキル）カルバモイル、N、N-（C₁～6-アルキル）₂カルバモイル、C₁～6-アルキルS（O）_a（aは0～2である）、C₁～6-アルコキシカルボニル、N-（C₁～6-アルキル）スルファモイル及びN、N-（C₁～6-アルキル）₂スルファモイルから選択され、

20

Gは、C₁～4-アルキル、C₁～4-アルカノイル、C₁～4-アルキルスルホニル、C₁～4-アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-（C₁～4-アルキル）カルバモイル、N、N-（C₁～4-アルキル）カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル及びフェニルスルホニルから選択され、

mは、0、1、2、3又は4であり、R⁵の値は同じか異なり、

R⁶はハロであり、

nは、0、1又は2であり、R⁶の値は同じでも異なってもよい、
請求項1に記載の化合物。

30

【請求項8】

Aは、ピリジル、キノリル、インドリル、ピリミジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラダジニル、ピラジニル、チアゾリル、チエニル、チエノピリミジニル、チエノピリジニル、プリニル、トリアジニル、オキサゾリル、ピラゾリル又はフラニルであり、環Aが-NH-部分を含有する場合、その窒素はKから選択される基で置換されていてもよく、

R⁵は、炭素上の置換基であり、ハロ、アミノ、C₁～6-アルキル、C₁～6-アルコキシ、N-（C₁～6-アルキル）アミノ、アリール、アリールオキシ、アリールC₁～6-アルキル、複素環基、（複素環基）C₁～6-アルキル又は基（B-E-）から選択され、基（B-E-）を含むR⁵は、炭素上で1個又は複数のWで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含有する場合、その窒素はJで置換されていてもよく、

40

Wは、ヒドロキシ、メルカプト、C₁～6-アルキル、C₁～6-アルコキシ、N、N-（C₁～6-アルキル）₂アミノ又は基（B'-E'-）であり、基（B'-E'-）を含むWは、炭素上で1個又は複数のYで置換されていてもよく、

Y及びZは、独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、C₁～6-アルコキシ、N、N-（C₁～6-アルキル）₂アミノ又はC₁～6-アルカノイルアミノから選択され、

G、J及びKは、独立に、C₁～8-アルキル、C₁～8-アルケニル、C₁～8-ア

50

ルカノイル、アリール、アリール $C_1 \sim 6$ -アルキル又は(複素環基) $C_1 \sim 6$ -アルキルから選択され、G、J及びKは、炭素上で1個又は複数のQで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合、その窒素は水素又は $C_1 \sim 6$ -アルキルで置換されていてもよく、

Qは、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ -アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim 6$ -アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ -アルコキシカルボニルアミノ、アリール、アリールオキシ又は基(B'-E'-)であり、基(B'-E'-)を含むQは、炭素上で1個又は複数のZで置換されていてもよく、

B、B'及びB''は、独立に、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ -アルケニル、 $C_2 \sim 6$ -アルキニル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル $C_1 \sim 6$ -アルキル、アリール、アリール $C_1 \sim 6$ -アルキル、複素環基、(複素環基) $C_1 \sim 6$ -アルキル、フェニル又はフェニル $C_1 \sim 6$ -アルキルから選択され、B、B'及びB''は、炭素上で1個又は複数のDで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合、その窒素はGから選択される基で置換されていてもよく、

E、E'及びE''は、独立に、-N(R^a)-、-O-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-N(R^a)C(O)-、-N(R^a)C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)O-、-OC(O)N(R^a)-、-C(O)N(R^a)-、-S(O)_r-、-SO₂N(R^a)-、-N(R^a)SO₂-から選択され、R^a及びR^bは、独立に、水素又は1個若しくは複数のFで置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ -アルキルから選択され、rは0~2であり、

D及びFは、独立に、ハロ、 $C_1 \sim 6$ -アルコキシ又はN、N-($C_1 \sim 6$ -アルキル)₂アミノから選択され、

mは、0、1、2、3又は4であり、R⁵の値は同じか異なり、

R⁶は、フルオロ又はクロロであり、

nは、0、1又は2であり、R⁶の値は同じでも異なってもよい、
請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

Aは、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、キノリン-8-イル、ピリミジン-6-イル、ピリミジン-5-イル、ピリミジン-4-イル、モルホリン-4-イル、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-2-イル、ピペラジン-4-イル、ピリダジン-5-イル、ピラジン-6-イル、チアゾール-2-イル、チエン-2-イル、チエノ[3, 2d]ピリミジニル、チエノ[3, 2b]ピリミジニル、チエノ[3, 2b]ピリジニル、プリン-6-イル又はトリアジン-6-イルであり、環Aが-NH-部分を含む場合、その窒素はKから選択される基で置換されていてもよく、

R⁵は、炭素上の置換基であり、フルオロ、クロロ、アミノ、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-プロピルアミノ、N-ブチルアミノ、フェニル、ナフチルエチル、ピペラジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、2-(チオメチル)-ピリミジン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロピラン-2-イルメチル、1, 2, 5-チアジアゾール-3-イルエチル、ピペリジン-1-イルメチル、ピリジン-2-イルメチル又は基(B-B-)から選択され、基(B-B-)を含むR⁵は、炭素上で1個又は複数のWで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合、その窒素はJで置換されていてもよく、

Wは、ヒドロキシ、メチル、エチル、エトキシ、N、N-(ジエチル)アミノ、N、N-(ジブチル)アミノ又は基(B'-E'-)であり、基(B'-E'-)を含むWは、炭素上で1個又は複数のYで置換されていてもよく、

Y及びZは、独立に、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、N、N-(ジメチル)アミノ又はメチルカルボニルアミノから選択され、

G、J及びKは、独立に、メチル、エチル、プロピル、ペンチル、2-メチルブチル、

ブチル、アセチル、ベンジル、3-(ピロール-1-イル)プロピル又はピロリジン-2-オン-(5S)-メチルから選択され、G、J及びKは、炭素上で1個又は複数のQで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含有する場合、その窒素は水素又はメチルで置換されていてもよく、

Qは、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メチルカルボニルオキシ、メトキシカルボニル、トートキシカルボニルアミノ、フェニル又は基(B'-E')であり、基(B'-E')を含むQは、炭素上で1個又は複数のZで置換されていてもよく、

B、B'及びB''は、独立に、メチル、エチル、プロピル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、3-モルホリノプロピル、2-モルホリノエチル、2-ピロリジン-1-イルエチル、3-モルホリノプロピル、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル、2-ピペリジン-1-イルエチル、3-ピペリジン-1-イルプロピル、ピリジン-3-イルメチル又はイミダゾール-1-イルプロピルから選択され、B、B'及びB''は、炭素上で1個又は複数のDで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含有する場合、その窒素はGから選択される基で置換されていてもよく、

E、E'及びE''は、独立に、-N(R^a)-、-O-、-C(O)-、-NHC(O)-、-N(R^a)C(O)O-から選択され、R^aは、水素又は1個若しくは複数のFで置換されていてもよいメチルであり、

D及びFは、独立に、フルオロ、メトキシ又はエトキシから選択され、

mは、0、1又は2であり、R⁵の値は同じか異なり、

R⁶はフルオロであり、

nは、0又は1である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

R¹は、フェニル、ナフチル、アントラセニル又はフルオレニルから選択される、請求項1、7、8又は9に記載の化合物。

【請求項11】

R¹は、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、ピリミジニル、フェナンスリジニル、フェナンスロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル又はキサンテニルから選択される、請求項1、7、8又は9に記載の化合物。

【請求項12】

R¹ は、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル又はピリジニルから選択される、請求項 1、7、8 又は 9 に記載の化合物。

【請求項 13】

R¹ は、フラニル又はチエニルから選択される、請求項 1、7、8 又は 9 に記載の化合物。

【請求項 14】

R²、R³ 及び R⁴ は、全て H である、請求項 10、11、12 又は 13 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本出願は、2003年9月24日出願の米国仮出願番号第60/505884号、2003年12月29日出願の米国仮出願番号第60/532973号及び2004年4月9日出願の米国仮出願番号第60/561082号の優先権を主張するものである。

【0002】

本発明はヒストンデアセチラーゼの阻害に関する。より詳細には本発明は、ヒストンデアセチラーゼの酵素活性を阻害するための化合物とその方法に関する。

【背景技術】

【0003】

真核細胞内で、核DNAはヒストンと結合してクロマチンと称される緻密複合体を形成する。このヒストンは一般に真核生物種全体にわたって高度に保存されている基礎タンパク質のファミリーを構成する。H2A、H2B、H3、及びH4と呼ばれるコアヒストンは結合してタンパク質コアを形成する。DNAはこのタンパク質コアの周りに巻きつき、ヒストンの塩基性アミノ酸は負に帯電したDNAのリン酸基と相互に作用している。約146個のDNAの塩基対がヒストンコア周りを包み、クロマチンの反復構造モチーフであるヌクレオソーム粒子を形成する。

20

【0004】

Csordas、Biochem. J.、286:23~38頁(1990年)は、ヒストンが、ヒストンアセチル転移酵素(HAT1)を触媒として作用させる反応である、N-末端リジン残基のα、ε-アミノ基の翻訳後アセチル化を受けやすいことを教示している。アセチル化はリジン側鎖の正の電荷を中和し、クロマチン構造に影響を及ぼすと考えられる。実際、Taunton等、Science、272:408~411頁(1996年)は、ヒストン過剰アセチル化によって転写調節因子のクロマチン鑄型へのアクセスが促進されることを教示している。Taunton等はさらに、アセチル化不十分なヒストンH4の濃縮が、転写的にサイレントなゲノムの領域で見出されることを教示している。

30

【0005】

ヒストンアセチル化は、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)と呼ばれる酵素のファミリーで触媒作用される脱アセチル化を用いた可逆的な改変である。Grozinger等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、96:4868~4873頁(1999)は、HDACが2個の部類に分けられ、その第1の部類は酵母Rpd3-様タンパク質で表され、第2の部類は酵母Hda1-様タンパク質で表されることを教示している。Grozinger等は、ヒトHDAC1、HDAC2及びHDAC3タンパク質がHDACの第1の部類のメンバーであることも教示しており、HDACの第2の部類のメンバーであるHDAC4、HDAC5及びHDAC6と称される新規のタンパク質を開示している。Kao等、Genes & Dev.、14:55~66頁(2000年)はHDACの第2の部類の新規のメンバーであるHDAC7を開示している。より最近では、Hu等のJ. Bio. Chem. 275:15254~13264頁(2000年)及びVan den Wyngaert、FEBS、478:77~83頁(2000年)はHDACの第1の部類の新規のメンバーであるHDAC8を開示している。

40

50

【0006】

Richon等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、95:3003～3007頁(1998年)は、HDAC活性が、ストレプトマイセスハイグロスコピカス(*Streptomyces hygroscopicus*)から単離される天然物のトリコスタチンA(TSA)及び合成化合物であるスベロイルアニリドヒドロキサム酸(SAHA)によって阻害されることを開示している。Yoshida及びBeppu、Exper. Cell Res.、177:122～131頁(1988年)は、TSAが、細胞周期のG₁フェーズ及びG₂フェーズでラットの線維芽細胞の停止を引き起こし、HDACを細胞周期制御に関与させることを教示している。実際、Finnin等、Nature、401:188～193頁(1999)は、マウスにおいて、TSA及びSAHAが細胞の成長を阻害し、末端分化を誘発し、腫瘍の生成を阻止することを教示している。Suzuki等のUS6174905、EP0847992、JP258863/96及びJP出願10138957は、細胞分化を誘発し、HDACを阻害するベンズアミド誘導体を開示している。Delorme等、WO01/38322及びPCT/IB01/00683はHDAC阻害剤として働く別の化合物を開示している。

10

【0007】

HDAC活性を有するタンパク質をコード化する遺伝子配列の分子クローニングによって、個別的なHDAC酵素アイソフォームの一組の存在が確認されている。アイソフォームのいくつかは特異な機能を有することが分かっている。例えば、HDAC-6は微小管活性の調節に関与することが分かっている。しかし、他の個々のHDAC酵素の役割はまだ判然としていない。

20

【0008】

これらの知見は、HDAC活性の阻害が細胞周期制御に介在するための新規のアプローチを示しており、HDAC阻害剤が、細胞増殖性疾患又は病態の治療において大きな治療上の可能性を有していることを示唆している。ヒストンデアセチラーゼの新規の阻害剤は、これまで当技術分野でほとんど知られていない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

オルト-アミノベンズアミドは既知のHDAC阻害剤である。アミノ基に対してオルト位又はメタ位での置換は阻害剤の効能に対して有害である。しかし、-CH₃、-F又は-OCCH₃などのいくつかの小さな置換基はある程度許容される。我々はここに、アミノ部分に対してパラ位のフェニル、フリル、チエニル等の、ずっと大きい平面状である芳香族及び複素芳香族置換基を有するo-アミノベンズアミドHDAC阻害剤が、十分許容されるだけでなく、著しいHDAC阻害活性の増大をもたらすことを見出した。

30

【0010】

したがって、本発明は、細胞増殖性疾患を治療するための新規の化合物とその方法を提供する。本発明はヒストンデアセチラーゼ酵素活性の新規の阻害剤を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0011】

第1の態様では、本発明はヒストンデアセチラーゼの阻害剤として有用な化合物を提供する。

40

【0012】

第2の態様では、本発明は、本発明によるヒストンデアセチラーゼ若しくは薬剤として許容されるその塩からなる阻害剤及び薬剤として許容される担体、賦形剤又は希釈剤を含む組成物を提供する。

【0013】

第3の態様では、本発明は、ヒストンデアセチラーゼの阻害が望まれる細胞を本発明のヒストンデアセチラーゼの阻害剤と接触させることを含む、細胞中のヒストンデアセチラーゼを阻害する方法を提供する。

50

【0014】

上記説明は、本発明の特定の態様を要約しただけであって、限定しようとするものではなく、これらの態様並びに他の態様及び実施形態をより詳しく以下に説明する。すべての出版物（特許その他）を参照により本明細書に組み込む。これらの資料と本明細書との間で何らかの不一致がある場合、本明細書が優先するものとする。

【0015】

これらの図は、上記のアッセイ実施例2に記載のように、ヒト腫瘍の異種移植片に対するインビボでの本発明によるヒストンデアセチラーゼ阻害剤の抗腫瘍性の効果を示す。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

本発明は、ヒストンデアセチラーゼ酵素活性を阻害するための化合物及びその方法を提供する。本発明は、細胞増殖性疾患及び病態を治療するための組成物とその方法も提供する。本明細書で参照する特許及び科学的文献では、当分野の技術者が利用できる知見が確立されている。本明細書で参照する発行済み特許、出願及び文献を、それぞれが具体的に且つ個別的に参照により組み込まれているのと同程度に参照により本明細書に組み込む。一致しない場合、本開示が優先するものとする。

【0017】

本発明のために、（別段の指定のない限りにおいて）以下の定義を用いる。

【0018】

本明細書では、「ヒストンデアセチラーゼ」及び「HDAC」という用語は、ヒストンのN-末端のリジン残基のω-アミノ基からアセチル基を取り外す酵素のファミリーのいずれか1個を指すものとする。文脈により別段の指定のない限り、「ヒストン」という用語は、任意の種からのH1、H2A、H2B、H3、H4及びH5を含む任意のヒストンタンパク質を指すものとする。好ましいヒストンデアセチラーゼにはクラスI及びクラスIIの酵素が含まれる。ヒストンデアセチラーゼは、これらに限定されないが、HDAC-1、HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7、HDAC-8、HDAC-9、HDAC-10及びHDAC-11を含むヒトHDACであることが好ましい。他のいくつかの好ましい実施形態では、ヒストンデアセチラーゼは原生動物又は真菌由来のものである。

【0019】

「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」及び「ヒストンデアセチラーゼの阻害剤」という用語は、ヒストンデアセチラーゼと相互作用することができ、その酵素活性を阻害することができる、本明細書で定義の構造を有する化合物を特定するために使用される。「ヒストンデアセチラーゼ酵素活性を阻害する」ということは、ヒストンからアセチル基を取り外すヒストンデアセチラーゼの能力を低減させることを意味する。いくつかの好ましい実施形態では、ヒストンデアセチラーゼ活性の低減率は、少なくとも約50%、より好ましくは少なくとも約75%、さらにより好ましくは少なくとも約90%である。他の好ましい実施形態では、ヒストンデアセチラーゼ活性は、少なくとも95%、より好ましくは少なくとも99%低減される。

【0020】

そうした阻害は特異的であること、即ち、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が、関連のない別の生物学的影響をもたらすのに必要である阻害剤の濃度より低い濃度で、アセチル基をヒストンから取り外すヒストンデアセチラーゼの能力を低下させるが好ましい。ヒストンデアセチラーゼ阻害活性に要する阻害剤の濃度は、関連のない生物学的影響をもたらすのに必要な濃度の少なくとも1/2、より好ましくは少なくとも1/5、さらにより好ましくは少なくとも1/10、最も好ましくは少なくとも1/20であることが好ましい。

【0021】

簡単にするために、化学的部分を、全体を通して主に一価の化学的部分（例えば、アルキル、アリール等）と定義し称することとする。但し、そうした用語は、当分野の技術者に明らかである妥当な構造的状況下において、相当する多価部分を担持することにも用い

10

20

30

40

50

る。例えば、「アルキル」部分は通常一価の基（例えば CH_3-CH_2- ）を指すが、ある場合は、二価の連結部分が「アルキル」であってよい。その場合当分野の技術者は、アルキルが、「アルキレン」という用語と同等の二価の基（例えば $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ）であることを理解されよう（同様に、二価の部分であることが必要であり、「アリール」とあると記述されている場合、当分野の技術者は「アリール」という用語が相当する二価の部分、アリーレンを指すことを理解されよう）。すべての原子は結合生成について正規の原子価数を有するものとする（即ち、炭素は4、Nは3、Oは2、SはSの酸化状態に応じて2、4又は6である）。場合によっては、部分を例えば $(\text{A})_a-\text{B}-$ （aは0又は1である）と定義することができる。そうした場合、aが0のときその部分は $\text{B}-$ であり、aが1のときその部分は $\text{A}-\text{B}-$ である。

10

【0022】

簡単にするために、「 C_n-C_m 」ヘテロシクリル又は「 $\text{C}_n\sim\text{C}_m$ 」ヘテロアリールを用いた場合、「n」個～「m」個の環状の原子（「n」及び「m」は整数である）を有するヘテロシクリル又はヘテロアリールを意味するものとする。したがって、例えば $\text{C}_5\sim\text{C}_6$ ヘテロシクリルは少なくとも1個のヘテロ原子を有する5員環又は6員環であり、それにはピロリジニル（ C_5 ）及びピペリジニル（ C_6 ）が含まれる。 C_6 ヘテロアリールには、例えばピリジル及びピリミジルが含まれる。

【0023】

「ヒドロカルビル」という用語は、それぞれ本明細書での定義では直鎖、分枝若しくは環状のアルキル、アルケニル又はアルキニルを指す。「 C_0 」ヒドロカルビルは共有結合を指すために用いる。したがって、「 $\text{C}_0\sim\text{C}_3$ ヒドロカルビル」には、共有結合、メチル、エチル、エテニル、エチニル、プロピル、プロペニル、プロピニル及びシクロプロピルが含まれる。

20

【0024】

本明細書では、「アルキル」という用語は、1個、2個若しくは3個の置換基で置換されていてもよい1～12個の炭素原子、好ましくは1～8個の炭素原子、より好ましくは1～6個の炭素原子を有する直鎖及び分枝鎖の脂肪族基を指す。好ましいアルキル基には、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル及びヘキシルが含まれる。（「 $\text{C}_0\sim\text{C}_3$ アルキル」のような）「 C_0 」アルキルは（「 C_0 」ヒドロカルビルのような）共有結合である。

30

【0025】

本明細書では「アルケニル」という用語は、1個、2個若しくは3個の置換基で置換されていてもよい2～12個の炭素原子、好ましくは2～8個の炭素原子、より好ましくは2～6個の炭素原子を有する1個又は複数の炭素-炭素の二重結合を有する不飽和の直鎖或いは分枝鎖の脂肪族基を意味する。好ましいアルケニル基には、これらに限定されないが、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル及びヘキセニルが含まれる。

【0026】

本明細書では「アルキニル」という用語は、1個、2個若しくは3個の置換基で置換されていてもよい2～12個の炭素原子、好ましくは2～8個の炭素原子、より好ましくは2～6個の炭素原子を有する1個又は複数の炭素-炭素の三重結合を有する不飽和直鎖或いは分枝鎖の脂肪族基を意味する。好ましいアルキニル基には、これらに限定されないが、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル及びヘキシニルが含まれる。

40

【0027】

「アルキレン」、「アルケニレン」又は「アルキニレン」基は上記で定義のアルキル、アルケニル又はアルキニル基であり、これは他の2個の化学基の間に位置し、これらを連結させる役割を果たす。好ましいアルキレン基には、これらに限定されないが、メチレン、エチレン、プロピレン及びブチレンが含まれる。好ましいアルケニレン基には、これらに限定されないが、エテニレン、プロペニレン及びブテニレンが含まれる。好ましいアルキニレン基には、これらに限定されないが、エチニレン、プロピニレン及びブチニレンが

50

含まれる。

【0028】

本明細書では「シクロアルキル」という用語は、3～12個の炭素、好ましくは3～8個の炭素、より好ましくは3～6個の炭素を有する飽和及び部分不飽和の環状炭化水素基を含む。但し、シクロアルキル基は追加的に置換されていてもよい。好ましいシクロアルキル基には、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル及びシクロオクチルが含まれる。

【0029】

「ヘテロアルキル」という用語は、上記に定義のアルキル基を指す。但し、その鎖中の1個又は複数の炭素原子は、O、S及びNからなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられている。

10

【0030】

「アリール」基は置換されていてもよい1個から3個の芳香族環を含む $C_6 \sim C_{14}$ 芳香族部分である。アリール基は $C_6 \sim C_{10}$ アリール基であることが好ましい。好ましいアリール基には、これらに限定されないが、フェニル、ナフチル、アントラセニル及びフルオレニルが含まれる。「アラルキル」又は「アリールアルキル」基はアルキル基に共有結合で結合したアリール基を含み、そのいずれかは独立に置換されていてもいなくてもよい。アラルキル基は、これらに限定されないが、ベンジル、フェネチル及びナフチルメチルを含む($C_1 \sim C_6$)アルク($C_6 \sim C_{10}$)アリールであることが好ましい。

20

【0031】

「複素環」基(又は「ヘテロシクリル」)は、1個若しくは複数の原子がN、O、及びSからなる群から選択される約3～約14個の原子を有する置換されていてもよい非芳香族の単環、二環又は三環構造体である。インダン及び9,10-ジヒドロアントラセンのように、二環複素環の1個の環又は三環複素環の2個の環は芳香族であってよい。複素環基は炭素上で、オキソ又は上記の置換基の1個で置換されていてもよい。複素環基はまた、窒素上でアルキル、アリール、アラルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニル、アリールスルホニル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニルで独立に置換されていてもよく、或いは、イオウ上でオキソ又は低級アルキルで独立に置換されていてもよい。好ましい複素環基には、これらに限定されないが、エポキシ、アジリジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル及びモルホリノが含まれる。いくつかの好ましい実施形態では、複素環基はアリール、ヘテロアリール又はシクロアルキル基と縮合している。縮合複素環の例には、これらに限定されないが、テトラヒドロキノリン及びジヒドロベンゾフランが含まれる。この用語の範囲から特に除外されるものは、環状のO又はS原子が別のO又はS原子と互いに隣接している化合物である。

30

【0032】

いくつかの好ましい実施形態では、複素環基はヘテロアリール基である。本明細書では「ヘテロアリール」という用語は、環状配列の中に6、10又は14個の π 電子を有し、炭素原子に加えて、N、O及びSからなる群から選択される1個若しくは複数のヘテロ原子を間に有する5～14個の環原子、好ましくは5、6、9又は10個の環原子を有する置換されていてもよい基を指す。例えば、ヘテロアリール基はピリミジニル、ピリジニル、ベンズイミダゾリル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル及びインドリニルであってよい。好ましいヘテロアリール基には、これらに限定されないが、チエニル、ベンゾチエニル、フリル、ベンゾフリル、ジベンゾフリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル及びイソキサゾリルが含まれる。

40

【0033】

「ヘテロアラルキル」又は「ヘテロアリールアルキル」基はアルキル基に共有結合で結

50

合したヘテロアリール基を含み、そのいずれかは独立に置換されていてもよいが置換されていない。好ましいヘテロアルキル基はC₁～C₆アルキル基及び5、6、9又は10個の環原子を有するヘテロアリール基を含む。この用語の範囲から特に除外されるものは、隣接する環状のO及び／又はS原子を有する化合物である。好ましいヘテロアルキル基の例には、ピリジルメチル、ピリジリエチル、ピロールイルメチル、ピロールイルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリリエチル、チアゾリルメチル及びチアゾリリエチルが含まれる。

【0034】

「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」又は「ヘテロシクリレン」基は他の2個の化学基に間に位置し、これらを連結させる役割を果たす上記に定義のアリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリル基である。

【0035】

好ましいヘテロシクリル及びヘテロアリールには、これらに限定されないが、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シノリニル、デカヒドロキノリニル、2H-, 6H-, 1-, 5-, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1-, 2-, 3-オキサジアゾリル、1-, 2-, 4-オキサジアゾリル、1-, 2-, 5-オキサジアゾリル、1-, 3-, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル (phenoxathiinyl)、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-, 1-, 2-, 5-チアジニル、1-, 2-, 3-チアジニル、1-, 2-, 4-チアジニル、1-, 2-, 5-チアジニル、1-, 3-, 4-チアジニル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1-, 2-, 3-トリアゾリル、1-, 2-, 4-トリアゾリル、1-, 2-, 5-トリアゾリル、1-, 3-, 4-トリアゾリル及びキサンテニルが含まれる。

【0036】

本明細書で用いるように、ある部分（例えば、シクロアルキル、ヒドロカルビル、アリール、ヘテロアリール、複素環、尿素等）を、「置換されていてもよい」と記した場合、それはその基が1～4個、好ましくは1～3個、より好ましくは1又は2個の非水素置換基を任意選択で有することを意味するものとする。適切な置換基には、これらに限定されないが、ハロ、ヒドロキシ、オキソ（例えばオキソで置換されている環状の-C(H)-は-C(O)-である）ニトロ、ハロヒドロカルビル、ヒドロカルビル、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アシルアミノ、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、アミノアルキル、アシル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、アルカンシルホニル、アレンスルホニル、アルカンシルホアミド、アレンスルホアミド、アラルキルスルホアミド、アルキルカルボニル、アシルオキシ、シアノ及びウレイド基が含まれ

る。それら自体が（別段の指定のない限り）さらには置換されていない好ましい置換基は：

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

（b） $C_1 \sim C_5$ アルキル又はアルケニル若しくはアリールアルキルイミノ、カルバモイル、アジド、カルボキサミド、メルカプト、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルケニル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、 $C_2 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ アシルアミノ、 $C_1 \sim C_8$ アルキルチオ、アリールアルキルチオ、アリールチオ、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルフィニル、アリールアルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $C_0 \sim C_6$ N-アルキルカルバモイル、 $C_2 \sim C_{15}$ N, N-ジアルキルカルバモイル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、アロイル、アリールオキシ、アリールアルキルエーテル、アリール、シクロアルキル若しくは複素環又は他のアリール環と縮合したアリール、 $C_3 \sim C_7$ 複素環、 $C_5 \sim C_{15}$ ヘテロアリール、又はシクロアルキル、ヘテロシクリル若しくはアリールと縮合するか又はスピロ縮合したこれらの環のいずれか（上記のそれぞれは上記（a）で挙げた1個又は複数の部分で置換されていてもよい）、並びに、

（c） $-(CH_2)_s-NR^{30}R^{31}$ （式中、sは0（その場合、窒素は置換されている部分に直接結合している）から6であり、 R^{30} 及び R^{31} はそれぞれ独立に、水素、シアノ、オキソ、カルボキサミド、アミジノ、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキルアリール、アリール- $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルケニル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリール- $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim C_8$ アシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールスルホニル、アロイル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、上記のそれぞれは上記（a）で挙げた1個又は複数の部分でさらに置換されていてもよい、或いは、

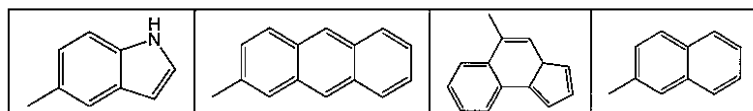
R^{30} 及び R^{31} はそれらが結合しているNと一緒にヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、そのそれぞれは上記（a）からの1～3個の置換基で置換されていてもよい）

である。

【0037】

さらに、環状部分（即ち、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール）上の置換基には、親環状部分と縮合して二環若しくは三環の縮合環系を形成する5員～6員の単環部分及び9員～14員の二環部分が含まれる。例えば、置換されていてもよいフェニルには、これらに限定されないが、以下のものが含まれる。

【化1】



【0038】

「ハロヒドロカルビル」は、1個の水素からすべての水素が1個又は複数のハロで置換されているヒドロカルビル部分である。

【0039】

本明細書では「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、塩素、臭素、フッ素又はヨウ素を指す。本明細書では「アシル」という用語は、アルキルカルボニル又はアリールカルボニル置換基を指す。「アシルアミノ」という用語は、窒素原子と結合したアミド基（即ち $R-CO-NH-$ ）を指す。「カルバモイル」という用語は、カルボニル炭素原子に結合

10

20

30

40

50

したアミド基（即ち $\text{NH}_2-\text{CO}-$ ）を指す。アシルアミノ又はカルバモイル置換基の窒素原子はさらに置換されている。「スルホンアミド」という用語は、イオウ又は窒素原子のいずれかが結合しているスルホンアミド置換基を指す。「アミノ」という用語は、 NH_2 、アルキルアミノ、アリールアミノ及び環状アミノ基を含むことを意味する。本明細書では「ウレイド」という用語は、置換又は非置換の尿素部分を指す。

【0040】

本明細書では「基（radical）」という用語は、1個又は複数の不対電子を含む化学的部分を意味する。

【0041】

置換されている部分は、その中で、1個又は複数の水素が、別の化学的置換基で独立に置き換えられている部分である。非限定的な例として、置換されているフェニルには、2-フルロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-3-プロピルフェニルが含まれる。他の非限定的な例として置換されているN-オクチルには、2,4ジメチル-5-エチル-オクチル及び3-シクロペンチル-オクチルが含まれる。この定義には酸素で置換されてカルボニル- $\text{CO}-$ ）を形成するメチレン（ $-\text{CH}_2-$ ）が含まれる。

【0042】

上記に定義の「非置換」部分（例えば非置換シクロアルキル、非置換ヘテロアリール等）は、上記定義の部分が、別途その部分（上記）の定義が提供される任意選択の置換基のいずれをも有していないことを意味する。したがって、例えば「アリール」はフェニル及びハロで置換されているフェニルを含むが、「非置換アリール」はハロで置換されているフェニルを含まない。

【0043】

本明細書を通して、1個又は複数の化学的置換基の好ましい実施形態を特定する。好ましい実施形態の組合せも好ましい。例えば、段落【0055】（【0056】）では、式（1）の化合物の Cy^2 の好ましい実施形態を説明し、段落【0071】（【0072】）では、式（1）の化合物の $\text{R}^2 \sim \text{R}^4$ の好ましい実施形態を説明する。したがって、 Cy^2 が段落【0055】（【0056】）で説明され、 Ay^2 及び $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ が段落【0071】（【0072】）で説明される式（1）の化合物も本発明の範囲とする。

【0044】

本発明のいくつかの化合物は不斉中心及び／又は幾何学的異性体中心（E-及びZ-異性体）を有することができ、本発明はそうしたすべての光学異性体、ジアステレオ異性体及び幾何学的異性体を包含するものと理解されたい。本発明は、本明細書で開示の化合物のすべての互変異性型も含む。

【0045】

本発明の化合物はインビボで加水分解可能なエステル又はインビボで加水分解可能なアミドの形態で投与することができる。カルボキシ基又はヒドロキシ基を含む本発明の化合物のインビボで加水分解可能なエステルは、例えば、ヒト又は動物の体内で加水分解して親の酸又はアルコールを生成する薬剤として許容されるエステルである。適切な薬剤として許容されるカルボキシでのエステルには、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ -アルコキシメチルエステル（例えばメトキシメチル）、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ -アルカノイルオキシメチルエステル（例えばピバロイルオキシメチル）、フタリジルエステル、 $\text{C}_{3 \sim 8}$ -シクロアルコキシカルボニルオキシ $\text{C}_{1 \sim 6}$ -アルキルエステ（例えば1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル）；1,3-ジオキソレン-2-オニルメチルエステル（例えば5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オニルメチル；及び $\text{C}_{1 \sim 6}$ -アルコキシカルボニルオキシエチルエステル（例えば1-メトキシカルボニルオキシエチル）が含まれ、それは本発明の化合物中のいずれのカルボキシ基において形成されていてもよい。

【0046】

ヒドロキシ基を含む本発明の化合物のインビボで加水分解可能なエステルには、リン酸エステルなどの無機エステル、並びにインビボでのエステルの加水分解の結果として、分

10

20

30

40

50

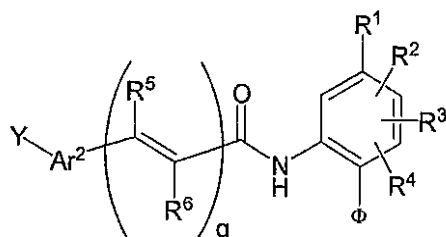
解して親のヒドロキシ基となる α -アシルオキシアルキルエーテル及び関連化合物が含まれる。 α -アシルオキシアルキルエーテルの例には、アセトキシメトキシ及び2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメトキシが含まれる。ヒドロキシの基を生成するインビボで加水分解可能なエステルを選択するには、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチル及び置換されているベンゾイルやフェニルアセチル、アルコキシカルボニル（アルキルカーボネートエステルをもたらず）、ジアルキルカルバモイル及びN-（N, N-ジアルキルアミノエチル）-N-アルキルカルバモイル（カーバメートをもたらず）、N, N-ジアルキルアミノアセチル並びにカルボキシアセチルが含まれる。ベンゾイル上の置換基の例には、メチレン基を介して環窒素原子からベンゾイル環の3位又は4位に結合しているモルホリノ及びピペラジノが含まれる。カルボキシ基を含む本発明の化合物のインビボで加水分解可能なアミドに適した値は、例えば、N-メチル、N-エチル、N-プロピル、N, N-ジメチル、N-エチル-N-メチル若しくはN, N-ジエチルアミドなどのN-C₁~₆-アルキル又はN, N-ジ-C₁~₆-アルキルアミドである。

【0047】

化合物

第1の態様では、本発明は、式(1)のヒストンデアセチラーゼ阻害剤又は薬剤として許容されるその塩を含む。

【化2】



(1)

(式中、

Ar²はC₁~C₇-アルキル、ヒドロキシ、C₁~C₇-アルコキシ、ハロ及びアミノから選択される1個若しくは複数の基で置換されていてもよい環当たり1個、2個、3個若しくは4個の環ヘテロ原子を含んでいてもよい飽和又はモノ又はポリ不飽和のC₅~C₁₄-モノ若しくは縮合ポリ環状ヒドロカルビルであり、

但し、環のO又はSは別の環のO若しくはSと隣接しておらず、

R⁵及びR⁶は独立に、水素、C₁~C₇-アルキル、アリール及びアラルキルからなる群から選択され、

R²、R³及びR⁴は独立に、水素、ハロゲン、-NH₂、ニトロ、ヒドロキシ、アリール、ヘテロシクリル、C₃~C₈-シクロアルキル、ヘテロアリール、C₁~C₇-アルキル、ハロアルキル、C₁~C₇-アルケニル、C₁~C₇-アルキニル、C₁~C₇-アシル、C₁~C₇-アルキル-アリールオキシ、C₁~C₇-アルキル-アリールスルファニル、C₁~C₇-アルキル-アリールスルフィニル、C₁~C₇-アルキル-アリールスルホニル、C₁~C₇-アルキル-アリールアミノスルホニル、C₁~C₇-アルキル-アリールアミン、C₁~C₇-アルキニル-C(O)-アミン、C₁~C₇-アルケニル-C(O)-アミン、C₁~C₇-アルキニル-R⁹、C₁~C₇-アルケニル-R⁹（式中、R⁹は水素、ヒドロキシ、アミノ、C₁~C₇-アルキル又はC₁~C₇-アルコキシである）からなる群から選択され、

qは0又は1であり、

R¹は単環、二環又は三環式アリール又はヘテロアリールであり、そのそれぞれは置換されていてもよく、

Phiは-NH₂又は-OHであり、

Yは任意の薬剤として許容される化学部分であり、1個~50個の原子からなり、

但し、

R^1 が N-イミダゾリルである場合、 $R^2 \sim R^4$ は H であり、 q は 0 であり、 Ar^2 はピリジンであり、 Y は Cl ではなく、

R^1 が p-アミノフェニルである場合、 $R^2 \sim R^4$ は H であり、 q は 0 であり、 Ar^2 はフェニルであり、 Y は H でない）。

【0048】

Y 部分を含む原子は、好ましくは、これらに限定されないが、H、C、N、O、S、F、Cl、Br、I 及び P を含む薬剤で見られるものである。多くの Y の代表例が段落 [0050] ([0051]) $\sim$ [0088] ([0089])、[0098] ([0099]) $\sim$ [0110] ([0111]) 及び [0115] ([0116]) $\sim$ [0207] ([0208]) に示されている。本発明の化合物の Y 部分は以下の文献にも見ることができる（それ自体か又は開示分子の一部として）：WO 03/024448、US 6174905、JP 11-269146 (1999)、JP 11-302173 (1999)、JP 2001-131130、EP 0847992、JP 10-152462、JP 2002-332267、JP 11-302173 及び JP 2003-137866。例えば、これらの文献では、多くの異なる Y 部分は、構造 $Y-Ar^2-(CH=CH)_a-C(O)-NH-Z$ （式中、 Ar^2 は本明細書での定義により、 a は 0 又は 1 であり、 Z は $-OH$ 又はアリールであり、 Ar^2 、 $-CH=CH-$ 及びアリール部分は、文献で示唆されているように、置換されていてもよい）の分子中に容易に確認される。

【0049】

段落 [0046] ([0047]) による化合物の好ましい実施形態では、 R^1 はフェニル、ナフチル、アントラセニル及びフルオレニルから選択されるアリールである。別の好ましい実施形態では、 R^1 は段落 [0034] ([0035]) に挙げられているものから選択されるヘテロアリールである。他の好ましい R^1 部分には、アゾリル（例えばチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル等）、ピリジル及びピリジニルが含まれる。 R^1 はフラニル又はチエニルであることがより好ましい。

【0050】

本発明のすべての化合物の好ましい実施形態では、 R^2 、 R^3 及び R^4 はすべて水素である。 Φ が $-NH_2$ 又は $-OH$ である化合物も好ましい。

【0051】

段落 [0046] ([0047])、[0048] ([0049]) 及び [0049] ([0050]) の化合物の好ましい実施形態では、 Y は Cy^2-X^1- である。但し、 Cy^2 が水素、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リルであり、そのそれぞれが置換されていてもよく、

そのそれぞれが 1 個又は 2 個のアリール又はヘテロアリール環と縮合していてもよく、或いは 1 個又は 2 個の飽和又は部分不飽和のシクロアルキル又は複素環と縮合していてもよく、上記環のいずれかは置換されていてもよく、

X^1 が共有結合、 $M^1-L^2-M^1$ 及び $L^2-M^2-L^2$ からなる群から選択され、（式中、

L^2 は出現ごとに独立に、化学結合、 $C_0 \sim C_4$ -ヒドロカルビル、 $C_0 \sim C_4$ -ヒドロカルビル- $(NH)-C_0 \sim C_4$ -ヒドロカルビル、 $C_0 \sim C_4$ -ヒドロカルビル- $(S)-C_0 \sim C_4$ -ヒドロカルビル及び $C_0 \sim C_4$ -ヒドロカルビル- $(O)-C_0 \sim C_4$ -ヒドロカルビルからなる群から選択され（但し、 X^1 が $M^1-L^2-M^1$ である場合、 L^2 は化学結合ではない）、

M^1 は出現ごとに独立に、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-O-$ 及び $-O-C(O)-NH-$ 、 $-NH-C(O)-NH-$ からなる群から選択され、

R^7 は水素、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロカルビル、アリール、アラルキル、アシル、 $C_0 \sim C_6$ -ヒドロカルビル-ヘテロシクリル及び $C_0 \sim C_6$ -ヒドロカルビル-ヘテロアリール

からなる群から選択され、前記ヒドロカルビル部分は $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 又はハロで置換されていてもよく、

M^2 は M^1 、ヘテロアリーレン及びヘテロシクリレンからなる群から選択され、その環のいずれかは置換されていてもよい。

【0052】

段落【0050】（【0051】）によるいくつかの好ましい実施形態では、 Cy^2 の任意選択の置換基は $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルコキシ、ハロ、ジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキルアミノ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルコキシ及びヘテロアリアルから選択される。

【0053】

段落【0050】（【0051】）によるいくつかの好ましい実施形態では、 X^1 は $\text{N}(\text{Z})-\text{C}_0 \sim \text{C}_7$ -アルキル-、 $-\text{O}-\text{C}_0 \sim \text{C}_7$ -アルキル-、 $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}-\text{C}_0 \sim \text{C}_7$ -アルキル-、 $-\text{S}-\text{C}_0 \sim \text{C}_7$ -アルキル-又は $-\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル-（ Z は $-\text{H}$ 又は $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 若しくはハロで置換されていてもよい $-\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル-である）からなる群から選択される。

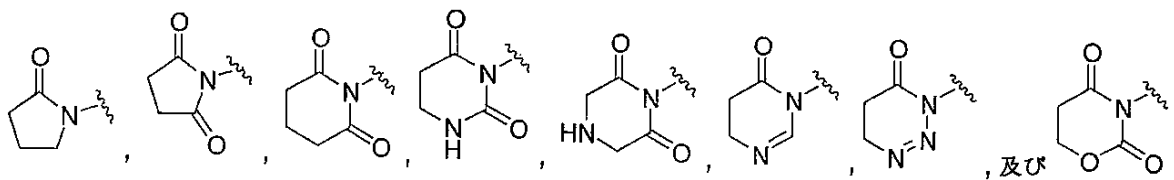
【0054】

段落【0050】（【0051】）によるいくつかの好ましい実施形態では、 X^1 は化学結合である。いくつかの実施形態では、 X^1 は $\text{L}^2-\text{M}^2-\text{L}^2$ であり、 M^2 は $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$ 及び $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$ からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 X^1 は $\text{L}^2-\text{M}^2-\text{L}^2$ （出現する L^2 の少なくとも1個は化学結合である）である。他の実施形態では、 X^1 は $\text{L}^2-\text{M}^2-\text{L}^2$ （出現する L^2 の少なくとも1個はアルキレン、好ましくはメチレンである）である。さらに他の実施形態では、 X^1 は $\text{L}^2-\text{M}^2-\text{L}^2$ （出現する L^2 の少なくとも1個はアルケニレンである）である。いくつかの実施形態では、 X^1 は $\text{M}^1-\text{L}^2-\text{M}^1$ であり、 M^1 は $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{S}-$ 及び $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$ からなる群から選択される。好ましい X^1 はメチレン、アミノメチル及びチオメチルから選択される。

【0055】

段落【0050】（【0051】）による化合物のいくつかの実施形態では、 Cy^2 はアリアル又はヘテロアリアル、例えばフェニル、ピリジル、イミダゾリル又はキノリルであり、そのそれぞれは置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 Cy^2 はヘテロシクリル、例えば

【化3】



そのそれぞれは、置換されていてもよく、1個又は複数のアリアル環と縮合していてもよい。いくつかの実施形態では、 Cy^2 は、アルキル、アルコキシ、アミノ、ニトロ、ハロ、ハロアルキル及びハロアルコキシからなる群から独立に選択される1個から3個の置換基を有する。好ましい置換基の例には、メチル、メトキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、アミノメチル及びヒドロキシメチルが含まれる。

【0056】

段落【0050】（【0051】）による化合物のいくつかの好ましい実施形態では、 Cy^2 はフェニル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル又はベンゾチアゾリルであり、そのそれぞれは、1個から3個の $\text{CH}_3\text{O}-$ 、ジメチルアミノ-エトキシ、クロロ、フルオロ及びピリジニルで置換されていてもよい。より好ましい実施形態では、 Cy^2 はフェニ

ルが1個から3個のCH₃O-で置換されている。

【0057】

段落[0046]（[0047]）によるいくつかの実施形態では、Yは（V'-L⁴）_t-V-L³-である。但し、

L³が直接結合、-C₁~C₆-ヒドロカルビル、-（C₁~C₃-ヒドロカルビル）_{m1}-X'-（C₁~C₃-ヒドロカルビル）_{m2}、-NH-（C₀~C₃-ヒドロカルビル）、（C₁~C₃-ヒドロカルビル）-NH-又は-NH-（C₁~C₃-ヒドロカルビル）-NH-であり、

m₁及びm₂が独立に0又は1であり、

X'が-N（R²¹）-、-C（O）N（R²¹）-、N（R²¹）C（O）-、-O-又は-S-であり、

R²¹が-H、V''-（C₁~C₆-ヒドロカルビル）_aであり、

L⁴が（C₁~C₆-ヒドロカルビル）_a-M-（C₁~C₆-ヒドロカルビル）_bであり、

a及びbが独立に0又は1であり、

Mが-NH-、-NHC（O）-、-C（O）NH-、-C（O）-、-SO₂-、-NH₂SO₂-又は-SO₂NH-であり、

V、V'及びV''が独立にシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択され、

tが0又は1である。

【0058】

段落[0056]（[0057]）によるある実施形態では、YはV-L³であり、

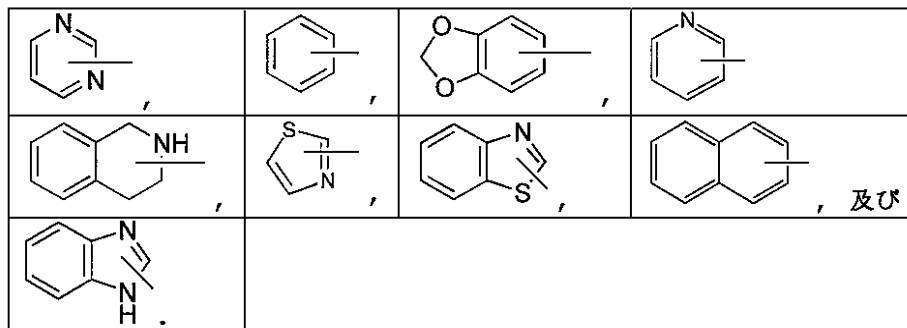
L³が-NH-CH-又は-CH-NH-であり、

Vがハロ、ヒドロキシ、C₁~C₆-ヒドロカルビル、C₁~C₆-ヒドロカルビル-オキシ又は-チオ（特にメトキシ又はメチルチオ）から独立に選択される1個から3個の部分で置換されていてもよいフェニルであり、前記ヒドロカルビル部分のそれぞれはハロ、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、アセチル、アミノ、スルホンアミド及びシアノから独立に選択される1個若しくは複数の部分で置換されていてもよい。

【0059】

段落[0056]（[0057]）による化合物のいくつかの好ましい実施形態では、Vは

【化4】



から選択される置換されていてもよい環部分である。

【0060】

段落[0046]（[0047]）による化合物の他の好ましい実施形態では、Yは、

20

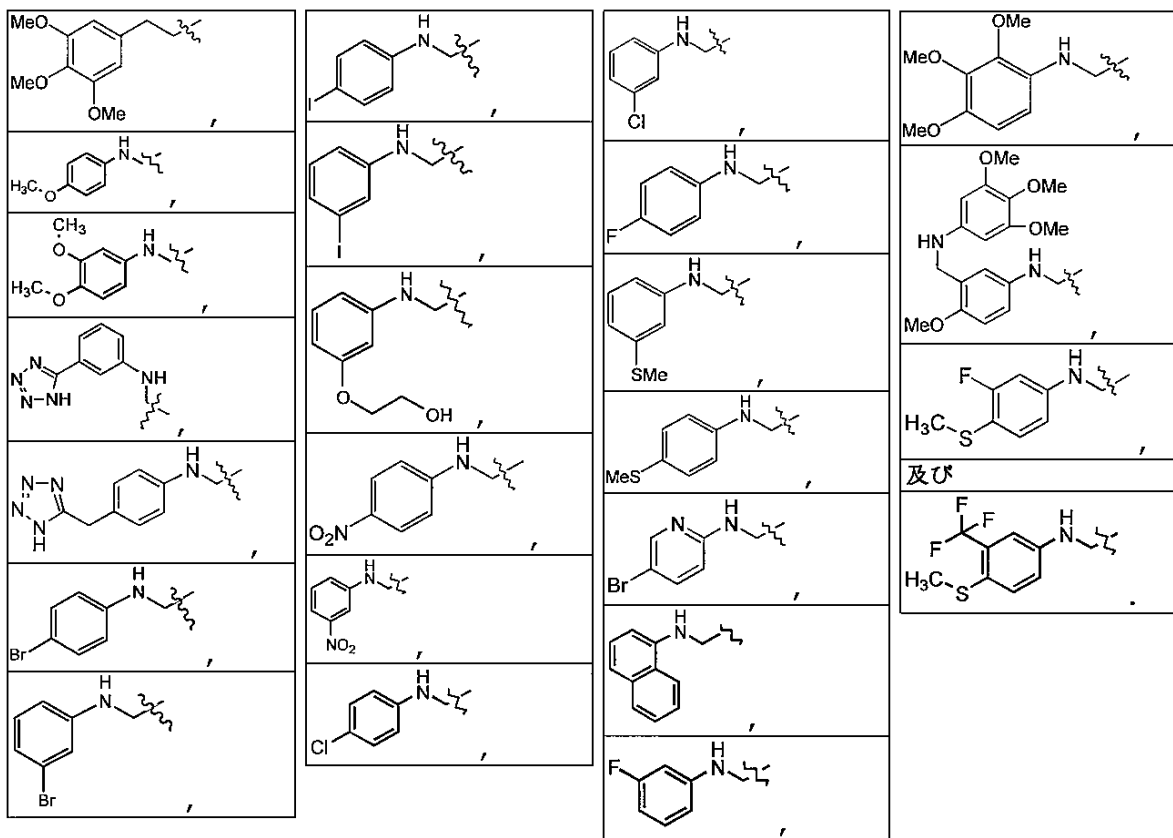
30

40

【化 5 - 1】

		<	

【化 5 - 2】



10

20

から選択される。

【0061】

段落【0046】（【0047】）による化合物の他の実施形態では、

X^1 は $-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 及び $-S-CH_2-$ から選択され、

Cy^2 は、 CH_3- 、 CH_3O- 、1 個から 3 個の CH_3O- で置換されていてもよいフェニル、モルフィリニル、モルフィリニル- $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、シアノ及び $CH_3C(O)NH-$ から選択される 1 個から 3 個の置換基で置換されていてもよい単環式若しくは縮合二環式のアリール又はヘテロアリールである。

30

【0062】

段落【0046】（【0047】）による化合物の他の実施形態では、

X^1 は $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2-NH_2-$ 及び $-CH_2S-$ から選択され、

Cy^2 は、 CH_3- 、 CH_3O- 、1 個から 3 個の CH_3O- で置換されていてもよいフェニル、モルフィリニル、モルフィリニル- $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、シアノ及び $CH_3C(O)NH-$ から選択される 1 個から 3 個の置換基で置換されていてもよい単環式若しくは縮合二環式のアリール又はヘテロアリールである。

40

【0063】

段落【0060】（【0061】）による一実施形態では、 Cy^2 はフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、チエニル、テトラヒドロキノゾリニル又は 1, 3-ジヒドロキナゾリン-2, 4-ジオンであり、そのそれぞれは、1 個から 3 個の CH_3O- で置換されていてもよい。 Cy^2 は 1 個から 3 個の CH_3O- で置換されているフェニルであることがより好ましい。

【0064】

段落【0046】（【0047】）による化合物のさらに他の実施形態では、 Cy^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リルであり、そのそれぞれは

50

置換されていてもよく、1個若しくは複数のアリール又はヘテロアリール環或いは飽和若しくは部分不飽和のシクロアルキル又は複素環と任意選択で縮合しており、その環のそれぞれは置換されていてもよく、但し、 Cy^2 が環中に $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を有する環部分である場合、 Cy^2 はアリール又はヘテロアリール環を含む基で追加的に置換されておらず、

X^1 は化学結合、 L^3 、 W^1-L^3 、 L^3-W^1 、 $W^1-L^3-W^1$ 及び $L^3-W^1-L^3$ からなる群から選択され、式中、

W^1 は出現ごとに、S、O又は $N(R^9)$ (R^9 は水素、アルキル、アリール及びアラルキルからなる群から選択される)であり、

L^3 は C_1-C_4 アルキレン、 C_2-C_4 アルケニレン又は C_2-C_4 アルキニレンである。 10

【0065】

段落【0063】(【0064】)による化合物では、 X^2 は L^3 、 W^1-L^3 、 L^3-W^1 、 $W^1-L^3-W^1$ 及び $L^3-W^1-L^3$ からなる群から選択されることが好ましい。

【0066】

段落【0063】(【0064】)による化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は化学結合である。他の実施形態では、 X^1 は非環状ヒドロカルビルである。そうしたいくつかの実施形態では、 X^1 はアルキレン、好ましくはメチレン又はエチレンである。他のそうした実施形態では、 X^1 はアルケニレンである。そうしたさらに他の実施形態では、1 20
個の炭素は、ヒドロカルビル鎖において $-NH-$ 又は $-S-$ で置換されており、その他においては $-O-$ で置換されている。いくつかの好ましい実施形態では、 X^1 は $W^1-L^3-W^1$ であり、 W^1 は $-NH-$ 又は $-N(CH_3)-$ である。

【0067】

段落【0063】(【0064】)による化合物のいくつかの実施形態では、 Cy^2 はシクロアルキル、好ましくはシクロヘキシルである。他の実施形態では、 Cy^2 はアリール又はヘテロアリール、例えばフェニル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、キノリル又はフルオレニルであり、そのそれぞれは、置換されていてもよく、1個又は複数のアリール環と縮合していてもよい。いくつかの実施形態では、 Cy^2 の環状部分はベンゼン環と縮合している。いくつかの実施形態では、 Cy^2 は 30
アルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、アミノ、ハロ、ハロアルキル及びヒドロキシアルキルからなる群から独立に選択される1個から3個の置換基を有する。好ましい置換基の例には、メチル、メトキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、アミノ、ニトロ、アミノメチル、ヒドロキシメチル及びフェニルが含まれる。いくつかの他の好ましい置換基は式 $-K^1-N(H)(R^{10})$ を有する。式中、

K^1 は化学結合又は C_1-C_4 アルキレンであり、

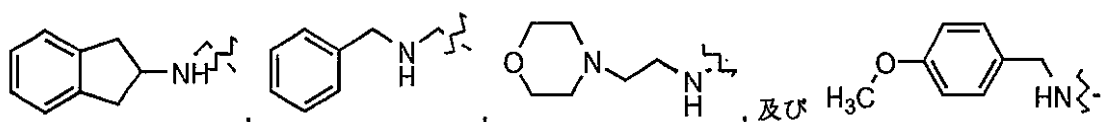
R^{10} は Z' 及び $-Ak^2-Z'$ (Ak^2 は C_1-C_4 アルキレンである)からなる群から選択され、

Z' 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リルであり、そのそれぞれは、置換されていてもよく、1個若しくは複数のアリール又はヘテロアリール環、 40
或いは1個若しくは複数の飽和若しくは部分不飽和のシクロアルキル又は複素環と縮合していてもよい。

【0068】

段落【0066】(【0067】)によるそうした好ましい置換基の例には、

【化6】

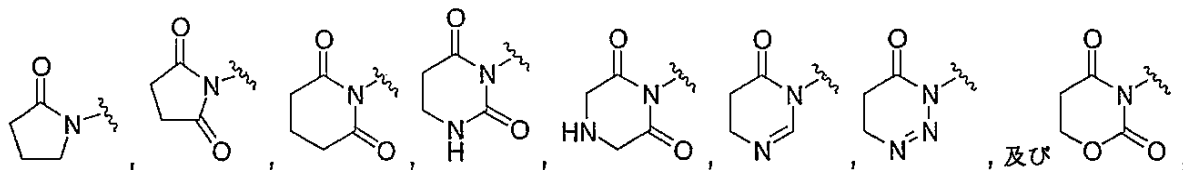


が含まれる。

【0069】

段落〔0063〕（〔0064〕）による化合物のいくつかの実施形態では、 Cy^2 はヘテロシクリル、例えば、

【化7】



10

であり、そのそれぞれは置換されていてもよく、1個又は複数のアリール環と縮合している。いくつかの実施形態では、 Cy^2 の複素環はベンゼン環と縮合している。

【0070】

段落〔0046〕（〔0047〕）による化合物のいくつかの好ましい実施形態では、 Cy^2-X^1- はまとめて

a) $A_1-L_1-B_1-$ (式中、 A_1 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであり、 L_1 は $-(CH_2)_{0\sim1}NH(CH_2)_{0\sim1}-$ 、 $-NHC(O)-$ 又は $-NHCH_2-$ であり、 B_1 はフェニル又は共有結合である)、

20

b) $A_2-L_2-B_2-$ (式中、 A_2 は CH_3 ($C=CH_2$)、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルキル又は置換されていてもよいアリールであり、 L_2 は $-C\equiv C-$ であり、 B_2 は共有結合である)、

c) $A_3-L_3-B_3-$ (式中、 A_3 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであり、 L_3 は共有結合であり、 B_3 は $-CH_2NH-$ である)、

d) $A_4-L_4-B_4-$ (式中、 A_4 は置換されていてもよいアリールであり、 L_4 は $-NHCH_2-$ であり、 B_4 はチエニル基である)、

30

e) $A_5-L_5-B_5-$ (式中、 A_5 は置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであり、 L_5 は共有結合であり、 B_5 は $-SCH_2-$ である)、

f) モルホリニル $-CH_2-$ 、

g) 置換されていてもよいアリール、

h) $A_6-L_6-B_6-$ (式中、 A_6 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであり、 L_6 は共有結合であり、 B_6 は $-NHCH_2-$ である)、

i) $A_7-L_7-B_7-$ (式中、 A_7 は置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであり、 L_7 は共有結合であり、 B_7 は $-CH_2-$ である)、

40

j) 置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリル、

k) $A_8-L_8-B_8-$ (式中、 A_8 は置換されていてもよいフェニルであり、 L_8 は共有結合であり、 B_8 は $-O-$ である)、

l) $A_9-L_9-B_9-$ (式中、 A_9 は置換されていてもよいアリールであり、 L_9 は共有結合であり、 B_9 はフラン基である)、

m) $A_{10}-L_{10}-B_{10}-$ (式中、 A_{10} は置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであり、 L_{10} は $-CH(CH_2CH_3)-$ であり、 B_{10} は $-NHCH_2-$ である)、

n) $A_{11}-L_{11}-B_{11}-$ (式中、 A_{11} は置換されていてもよいヘテロアリール

50

又は置換されていてもよいヘテロシクリルであり、 L_{11} は共有結合であり、 B_{11} は $-OCH_2-$ である）、

o) $A_{12}-L_{12}-B_{12}-$ （式中、 A_{12} は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであり、 L_{12} は $-NHC(O)-$ であり、 B_{12} は $-N$ （置換されていてもよいアリール） CH_2- である）、

p) $A_{13}-L_{13}-B_{13}-$ （式中、 A_{13} は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであり、 L_{13} は共有結合であり、 B_{13} は $-NHC(O)-$ である）、

q) $A_{14}-L_{14}-B_{14}-$ （式中、 A_{14} は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであり、 L_{14} は $-NHC(O)-$ （置換されていてもよいヘテロアリール）であり、 B_{14} は $-S-S-$ である）、

r) $F_3CC(O)NH-$ 、

s) $A_{15}-L_{15}-B_{15}-$ （式中、 A_{15} は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであり、 L_{15} は $-(CH_2)_{0\sim1}NH$ （置換されていてもよいヘテロアリール）であり、 B_{15} は $-NHCH_2-$ である）、

t) $A_{16}-L_{16}-B_{16}-$ （式中、 A_{16} は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであり、 L_{16} は共有結合であり、 B_{16} は $-N$ （置換されていてもよいアルキル） CH_2- である）、及び

u) $A_{17}-L_{17}-B_{17}-$ （式中、 A_{17} は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであり、 L_{17} は共有結合であり、 B_{17} は $-(置換されていてもよいアリール- CH_2)_2-N-$ ）からなる群から選択される。

【0071】

段落[0046]（[0047]）による化合物の他の好ましい実施形態では、 Cy^2-X^1- はまとめて

a) $D_1-E_1-F_1-$ （式中、 D_1 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであり、 E_1 は $-CH_2-$ 又は共有結合であり、 F_1 は共有結合である）、

b) $D_2-E_2-F_2-$ （式中、 D_2 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであり、 E_2 は $-NH(CH_2)_{0\sim2}-$ であり、 F_2 は共有結合である）、

c) $D_3-E_3-F_3-$ （式中、 D_3 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであり、 E_3 は $-(CH_2)_{0\sim2}NH-$ であり、 F_3 は共有結合である）、

d) $D_4-E_4-F_4-$ （式中、 D_4 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであり、 E_4 は $-S(CH_2)_{0\sim2}-$ であり、 F_4 は共有結合である）、

e) $D_5-E_5-F_5-$ （式中、 D_5 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであり、 E_5 は $-(CH_2)_{0\sim2}S-$ であり、 F_5 は共有結合である）及び

f) $D_6-E_6-F_6-$ （式中、 D_6 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであり、 E_6 は $-NH(CH_2)_{0\sim2}NH-$ であり、 F_6 は共有結合である）

からなる群から選択される。

【0072】

段落[0046]（[0047]）及び[0048]（[0049]）～[0063]

10

20

30

40

50

([0064]) によるいくつかの実施形態では、 $R^2 \sim R^4$ は独立に水素、 $-NH_2$ 、ニトロ、フラニル、クロロ、フルオロ、ブチル、トリフルオロメチル、ブromo、チエニル、フェニル、 $-CHCHC(O)-NH_2$ 、 $-C \equiv CCH_2-R^9$ (R^9 は水素、 $C_1 \sim C_7$ -アルキル、ヒドロキシ、アミノ又は $C_1 \sim C_7$ -アルコキシである) から選択される。

【0073】

段落 [0046] ([0047]) 及び [0048] ([0049]) $\sim$ [0071] ([0072]) による化合物のいくつかの好ましい実施形態では、 q は 0 であり、 X^1 は $-NH-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 及び $-CH_2-$ からなる群から独立に選択される。

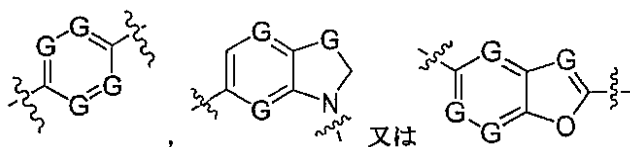
【0074】

段落 [0046] ([0047]) 及び [0048] ([0049]) $\sim$ [0071] ([0072]) による化合物のいくつかの好ましい実施形態では、 q は 0 であり、 X^1 は $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2-NH_2-$ 及び $-CH_2S-$ からなる群から独立に選択される。

【0075】

段落 [0046] ([0047]) 及び [0048] ([0049]) $\sim$ [0072] ([0073]) による化合物のいくつかの実施形態では、その化合物は次式の Ar^2 を有する。

【化 8】



但し、 G は出現ごとに独立に N 又は C であり、 C は置換されていてもよい。

【0076】

段落 [0074] ([0075]) による化合物のいくつかの実施形態では、 G は出現ごとに $C(R^8)$ (R^8 は水素及び $C_1 \sim C_7$ -アルキルからなる群から選択される) である。いくつかのより好ましい実施形態では、 G は $-CH-$ である。

【0077】

いくつかの好ましい実施形態では、段落 [0074] ([0075]) による化合物は、 Ar^2 がフェニレン、ベンゾフラニレン及びインドリニレンからなる群から選択されるものである。

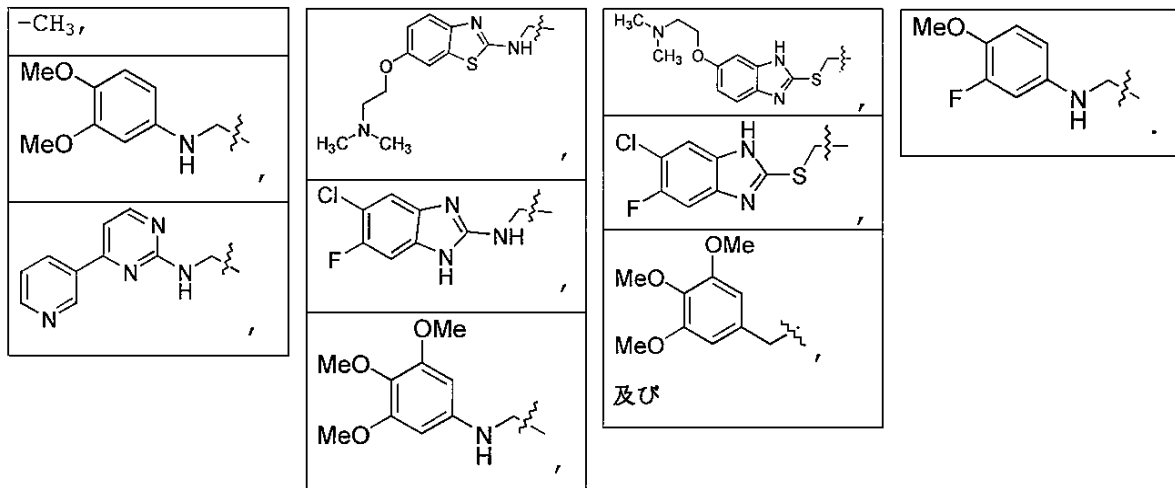
【0078】

いくつかの好ましい実施形態では、 Cy^2 はアリール又はヘテロアリールであり、そのそれぞれは置換されていてもよい。 Cy^2 がフェニル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル又はベンゾチアゾリルであり、そのそれぞれが置換されていてもよいものがより好ましい。 Cy^2 の好ましい置換基は、 $C_1 \sim C_7$ -アルキル、 $C_1 \sim C_7$ -アルコキシ、ハロ、 $ジ-C_1 \sim C_7$ -アルキルアミノ- $C_1 \sim C_7$ -アルコキシ及びヘテロアリールからなる群から独立に選択される 1 個から 3 個の置換基である。 Cy^2 の置換基がメチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、ピリジニル及びジメチルアミノ-エトキシから選択されることがより好ましい。

【0079】

いくつかの好ましい実施形態では、 Cy^2-X^1 によって形成される部分は以下の

【化 9】



10

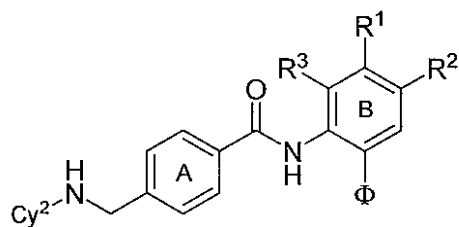
から選択される。

【0080】

好ましい実施形態では、段落【0050】（【0051】）の化合物は一般式（2）

20

【化10】



(2)

30

又は薬剤として許容されるその塩で表される。

但し、

R² 及び R³ は水素、トリフルオロメチル、ブチル、-(CH₂)₃-OH、クロロ、フルオロ、アミノ、フェニル、チエニル、フラニル、-CH=CHC(O)NH₂、-C≡CCH₂-OH、-C≡CCH₂-OCH₃ からなる群から独立に選択され、

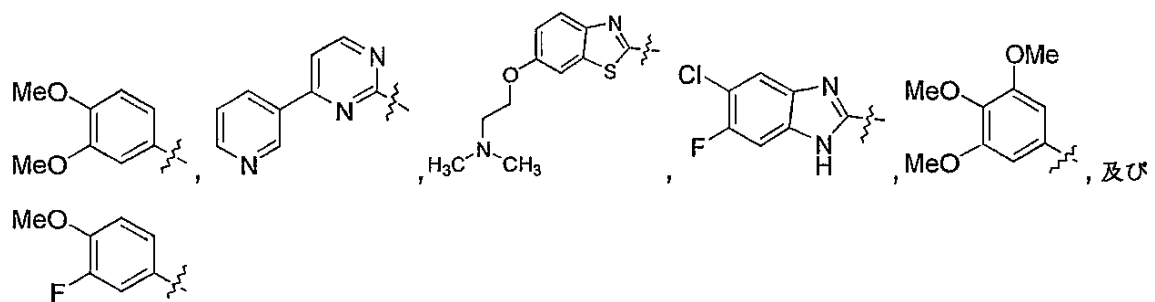
A 環はメチル、ヒドロキシ、メトキシ、ハロ及びアミノから独立に選択される 1～3 個の置換基でさらに置換されていてもよい。

【0081】

いくつかの好ましい実施形態では、段落【0079】（【0080】）による化合物は、Cy² が

40

【化11】



50

から選択されるものである。

【0082】

段落[0079]([0080])及び[0080]([0081])による化合物の他の好ましい実施形態では、A環はそれ以上置換されていない。

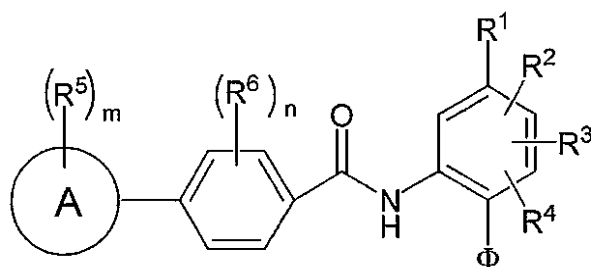
【0083】

段落[0079]([0080])～[0081]([0082])による化合物の別の好ましい実施形態では、 R^2 と R^3 はどちらも-Hである。

【0084】

この態様の別の実施形態では、本発明は一般式(3)化合物又は薬剤として許容されるその塩或いはインビボで加水分解可能なそのエステル又はアミドを含む。

【化12】



(3)

(式中、

Φ は $-NH_2$ 又は $-OH$ であり、

環Aはヘテロシクリルであり、但し、前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含む場合、その窒素はKから選択される基で置換されていてもよく、

R^5 は炭素上の置換基であり、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1\sim6}$ -アルキル、 $C_{2\sim6}$ -アルケニル、 $C_{2\sim6}$ -アルキニル、 $C_{1\sim6}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ -アルカノイル、 $C_{1\sim6}$ -アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1\sim6}$ -アルキル)アミノ、 N 、 $N-(C_{1\sim6}$ -アルキル) $_2$ アミノ、 $C_{1\sim6}$ -アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1\sim6}$ -アルキル)カルバモイル、 N 、 $N-(C_{1\sim6}$ -アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_{1\sim6}$ -アルキル $S(O)_a$ (a は0～2である)、 $C_{1\sim6}$ -アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1\sim6}$ -アルキル)スルファモイル、 N 、 $N-(C_{1\sim6}$ -アルキル) $_2$ スルファモイル、アリール、アリールオキシ、アリール $C_{1\sim6}$ -アルキル、複素環基、(複素環基) $C_{1\sim6}$ -アルキル又は基(B-E)から選択され、基(B-E)を含む R^5 は炭素上で1個又は複数のWで置換されていてもよく、前記複素環基が $-NH-$ 部分を含む場合、その窒素はJで置換されていてもよく、

Wはハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1\sim6}$ -アルキル、 $C_{2\sim6}$ -アルケニル、 $C_{2\sim6}$ -アルキニル、 $C_{1\sim6}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ -アルカノイル、 $C_{1\sim6}$ -アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1\sim6}$ -アルキル)アミノ、 N 、 $N-(C_{1\sim6}$ -アルキル) $_2$ アミノ、 $C_{1\sim6}$ -アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1\sim6}$ -アルキル)カルバモイル、 N 、 $N-(C_{1\sim6}$ -アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_{1\sim6}$ -アルキル $S(O)_a$ (a は0～2である)、 $C_{1\sim6}$ -アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1\sim6}$ -アルキル)スルファモイル、 N 、 $N-(C_{1\sim6}$ -アルキル) $_2$ スルファモイル又は基(B'-E')であり、基(B'-E')を含むWは炭素上で1個又は複数のYで置換されていてもよく、

Y及びZは独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1\sim6}$ -アルキル、 $C_{2\sim6}$ -アルケニル、 $C_{2\sim6}$ -アルキニル、 $C_{1\sim6}$ -アルコキ

シ、 $C_1 \sim 6$ －アルカノイル、 $C_1 \sim 6$ －アルカノイルオキシ、 $N-(C_1 \sim 6$ －アルキル)アミノ、 $N, N-(C_1 \sim 6$ －アルキル)₂アミノ、 $C_1 \sim 6$ －アルカノイルアミノ、 $N-(C_1 \sim 6$ －アルキル)カルバモイル、 $N, N-(C_1 \sim 6$ －アルキル)₂カルバモイル、 $C_1 \sim 6$ －アルキル $S(O)_a$ (a は0～2である)、 $C_1 \sim 6$ －アルコキシカルボニル、 $N-(C_1 \sim 6$ －アルキル)スルファモイル又は $N, N-(C_1 \sim 6$ －アルキル)₂スルファモイルから選択され、

G、J及びKは独立に、 $C_1 \sim 8$ －アルキル、 $C_1 \sim 8$ －アルケニル、 $C_1 \sim 8$ －アルカノイル、 $C_1 \sim 8$ －アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 8$ －アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_1 \sim 8$ －アルキル)カルバモイル、 $N, N-(C_1 \sim 8$ －アルキル)カルバモイル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル、フェニルスルホニル、アリール、アリール $C_1 \sim 6$ －アルキル又は(複素環基) $C_1 \sim 6$ －アルキルから選択され、G、J及びKは炭素上で1個又は複数のQで置換されていてもよく、前記複素環基が－NH－部分を含む場合、その窒素は水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよく、

Qはハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_1 \sim 6$ －アルキル、 $C_2 \sim 6$ －アルケニル、 $C_2 \sim 6$ －アルキニル、 $C_1 \sim 6$ －アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ －アルカノイル、 $C_1 \sim 6$ －アルカノイルオキシ、 $N-(C_1 \sim 6$ －アルキル)アミノ、 $N, N-(C_1 \sim 6$ －アルキル)₂アミノ、 $C_1 \sim 6$ －アルカノイルアミノ、 $N-(C_1 \sim 6$ －アルキル)カルバモイル、 $N, N-(C_1 \sim 6$ －アルキル)₂カルバモイル、 $C_1 \sim 6$ －アルキル $S(O)_a$ (a は0～2である)、 $C_1 \sim 6$ －アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ －アルコキシカルボニルアミノ、 $N-(C_1 \sim 6$ －アルキル)スルファモイル、 $N, N-(C_1 \sim 6$ －アルキル)₂スルファモイル、アリール、アリールオキシ、アリール $C_1 \sim 6$ －アルキル、アリール $C_1 \sim 6$ －アルコキシ、複素環基、(複素環基) $C_1 \sim 6$ －アルキル、(複素環基) $C_1 \sim 6$ －アルコキシ又は基(B'－E')であり、基(B'－E')を含むQは炭素上で1個又は複数のZで置換されていてもよく、

B、B'及びB''は独立に、 $C_1 \sim 6$ －アルキル、 $C_2 \sim 6$ －アルケニル、 $C_2 \sim 6$ －アルキニル、 $C_3 \sim 8$ －シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ －シクロアルキル $C_1 \sim 6$ －アルキル、アリール、アリール $C_1 \sim 6$ －アルキル、複素環基、(複素環基) $C_1 \sim 6$ －アルキル、フェニル又はフェニル $C_1 \sim 6$ －アルキルから選択され、B、B'及びB''は炭素上で1個又は複数のDで置換されていてもよく、前記複素環基が－NH－部分を含む場合、その窒素はGから選択される基で置換されていてもよく、

E、E'及びE''は独立に、 $-N(R^a)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-$ 、 $-N(R^a)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $S(O)_r$ 、 $-SO_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)SO_2-$ から選択され、 R^a 及び R^b は独立に、水素又は1個若しくは複数のFで置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ －アルキルから選択され、 r は0～2であり、

D及びFは独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_1 \sim 6$ －アルキル、 $C_2 \sim 6$ －アルケニル、 $C_2 \sim 6$ －アルキニル、 $C_1 \sim 6$ －アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ －アルカノイル、 $C_1 \sim 6$ －アルカノイルオキシ、 $N-(C_1 \sim 6$ －アルキル)アミノ、 $N, N-(C_1 \sim 6$ －アルキル)₂アミノ、 $C_1 \sim 6$ －アルカノイルアミノ、 $N-(C_1 \sim 6$ －アルキル)カルバモイル、 $N, N-(C_1 \sim 6$ －アルキル)₂カルバモイル、 $C_1 \sim 6$ －アルキル $S(O)_a$ (a は0～2である)、 $C_1 \sim 6$ －アルコキシカルボニル、 $N-(C_1 \sim 6$ －アルキル)スルファモイル又は $N, N-(C_1 \sim 6$ －アルキル)₂スルファモイルから選択され、

m は0、1、2、3又は4であり、 R^5 のその値は同一であっても異なってもよく、

R^6 はハロであり、

n は0、1又は2であり、 R^6 のその値は同一であるか又は異なってもよく、

10

20

30

40

50

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046] ([0047]) で定義の通りである。

【0085】

環A、 R^5 、 R^6 、m及びnの具体的な値は以下のものを含む。

環Aは：

(a) ピリジル、キノリル、インドリル、ピリミジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラダジニル、ピラジニル、チアゾリル、チエニル、チエノピリミジニル、チエノピリジニル、プリニル、トリアジニル、オキサゾリル、ピラゾリル又はフラニル；但し、環Aが-NH-部分を含む場合その窒素はKから選択される基で置換されていてもよい；

(b) ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、キノリン-8-イル、ピリミジン-6-イル、ピリミジン-5-イル、ピリミジン-4-イル、モルホリン-4-イル、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-3-イル、ピペルジン-2-イル、ピペラジン-4-イル、ピラダジン-5-イル、ピラジン-6-イル、チアゾール-2-イル、チエン-2-イル、チエノ [3, 2b] ピリミジニル、チエノ [3, 2b] ピリミジニル、チエノ [3, 2b] ピリジニル、プリン-6-イル又はトリアジン-6-イル；但し、環Aが-NH-部分を含む場合その窒素はKから選択される基で置換されていてもよい；

(c) ピリジル、キノリル、ピリミジル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラダジニル、ピラジニル、チアジル又はフラニル；

(d) ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、キノリン-8-イル、ピラジジン-2-イル、フラン-3-イル、モルホリニル、チアゾール-2-イル、ピリミジン-6-イル、ピペリジン-4-イル又はピペラジン-4-イル；及び

(e) ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、キノリン-8-イル、ピペリジン-4-イル又はピペラジン-4-イルである。

R^5 は：

(a) 炭素上の置換基であり、ハロ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、N- ($C_1 \sim 6$ -アルキル) アミノ、アリール、アリールオキシ、アリール $C_1 \sim 6$ -アルキル、複素環基、(複素環基) $C_1 \sim 6$ -アルキル又は基 (B-E-) から選択され、基 (B-E-) を含む R^5 は炭素上で1個又は複数のWで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合その窒素はJで置換されていてもよく、

Wはヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、N、N- ($C_1 \sim 6$ -アルキル) ₂アミノ又は基 (B'-E'-) であり、基 (B'-E'-) を含むWは炭素上で1個又は複数のYで置換されていてもよく、

Y及びZはハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、N、N- ($C_1 \sim 6$ -アルキル) ₂アミノ又は $C_1 \sim 6$ -アルカノイルアミノから独立に選択され、

G、J及びKは $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_2 \sim 8$ -アルケニル、 $C_1 \sim 8$ -アルカノイル、アリール、アリール $C_1 \sim 6$ -アルキル又は(複素環基) $C_1 \sim 6$ -アルキルから独立に選択され、G、J及びKは炭素上で1個又は複数のQで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合その窒素は水素又は $C_1 \sim 6$ -アルキルで置換されていてもよく、

Qはシアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ -アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim 6$ -アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ -アルコキシカルボニルアミノ、アリール、アリールオキシ又は基 (B''-E''-) であり、基 (B''-E''-) を含むQは炭素上で1個又は複数のZで置換されていてもよく、

B、B'及びB''は $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ -アルケニル、 $C_2 \sim 6$ -アルキニル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル $C_1 \sim 6$ -アルキル、アリール、アリール $C_1 \sim 6$ -アルキル、複素環基、(複素環基) $C_1 \sim 6$ -アルキル、フェニル又はフェニル $C_1 \sim 6$ -アルキルから独立に選択され、B、B'及びB''は炭素上で1

10

20

30

40

50

個又は複数のDで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合その窒素はGから選択される基で置換されていてもよく、

E、E'及びE''は-N(R^a)-、-O-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-N(R^a)C(O)-、-N(R^a)C(O)N(R^b)-、-N(R^a)C(O)O-、-OC(O)N(R^a)-、-C(O)N(R^a)-、-S(O)_r-、-SO₂N(R^a)-、-N(R^a)SO₂-から独立に選択され、R^a及びR^bは水素又は1個若しくは複数のFで置換されていてもよいC₁~6-アルキルから独立に選択され、rは0~2であり、

D及びFはハロ、C₁~6-アルコキシ又はN、N-(C₁~6-アルキル)₂アミノから独立に選択される。

10

(b)炭素上の置換基であり、フルオロ、クロロ、アミノ、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-プロピルアミノ、N-ブチルアミノ、フェニル、ナフチルエチル、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、2-(チオメチル)-ピリミジン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロピラン-2-イルメチル、1,2,5-チアジアゾール-3-イルエチル、ピペリジン-1-イルメチル、ピリジン-2-イルメチル又は基(B-B-)から選択され、基(B-E-)を含むR⁵は炭素上で1個又は複数のWで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合その窒素はJで置換されていてもよく、

Wはヒドロキシ、メチル、エチル、エトキシ、N、N-(ジエチル)アミノ、N、N-(ジブチル)アミノ又は基(B'-E'-)であり、基(B'-E'-)を含むWは1個又は複数のYで置換されていてもよく、

20

Y及びZはフルオロ、クロロ、プロモ、ニトロ、シアノヒドロキシ、メトキシ、N、N-(ジメチル)アミノ又はメチルカルボニルアミノから独立に選択され、

G、J及びKはメチル、エチル、プロピル、ペンチル、2-メチルブチル、ブチル、アセチル、ベンジル、3-(ピロール-1-イル)プロピル又はピロリジン-2-オン-(5S)-メチルから独立に選択され、G、J及びKは炭素上で1個又は複数のQで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合その窒素は水素又はメチルで置換されていてもよく、

Qはシアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メチルカルボニルオキシ、メトキシカルボニル、 α -ブトキシカルボニルアミノ、フェニル又は基(B''-E''-)であり、基(B''-E''-)を含むQは炭素上で1個又は複数のZで置換されていてもよく、

30

B、B'及びB''はメチル、エチル、プロピル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、3-モルホリノプロピル、2-モルホリノエチル、2-ピロリジン-1-イルエチル、3-モルホリノプロピル、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル、2-ピペリジン-1-イルエチル、3-ピペリジン-1-イルプロピル、ピリジン-3-イルメチル又はイミダゾール-1-イルプロピルから独立に選択され、B、B'及びB''は炭素上で1個又は複数のDで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合その窒素はGから選択される基で置換されていてもよく、

40

E、E'及びE''は-N(R^a)-、-O-、-C(O)-、-NHC(O)-、-N(R^a)C(O)O-から独立に選択され、R^aは水素又は1個若しくは複数のFで置換されていてもよいメチルであり、

D及びFはフルオロ、メトキシ又はエトキシから独立に選択され、

(c)フルオロ、クロロ、アミノ、メチル、メトキシ、3-モルホリン-4-イルプロピルアミノ、(3-モルホリン-4-イル)エチルアミノ、アセチル、ベンジル、メトキシカルボニルメチル、2-ピロリジン-1-イルエトキシ、3-モルホリノプロポキシ、N-(2-フルオロフェニル)プロパンアミド、4-(ジエチルアミノ)フェニルカルボニルメチル、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ、2-ピペリジン-1-イルエチルアミノ、2-[N、N-(ジエチル)アミノ-エチルアミノ、ピリジン

50

- 3-イルメチルアミノ、3-ピペリジン-1-イルプロピルアミノ、イミダゾール-1-イルプロピルアミノ、3-メトキシプロピルアミノ、3-モルホリノプロピルアミノ、
 ピペラジン-1-イル、N-エチルアミノ、4-メチルピペラジン-1-イル、1-(3-
 フェノキシ)プロピル、1-(3-シアノフェニル)メチル、1-(4-シアノフェニル)メチル、
 テトラヒドロフラン-2-イルメチル、1-(3-ベンジルオキシ)プロピル、3-メトキシベンジル、
 2, 3-ジヒドロキシプロピル、2-(メチルカルボニルオキシ)エチル、3-(ピロール-1-イル)プロピル、
 1-[3-(2-メトキシエトキシ)]プロピル、2-(4-アセトアミドフェニオキシ (acetamidophenox-
 y))エチル、2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル、2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル、
 2-[(2-メトキシフェニル)オキシ]エチル、(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)アセチル、
 2-[N-(2-フルオロフェニル)イルアセトアミド]エチル、メトキシカルボニルメチル、
 2-(エトキシ)エチル、4-メチルペンター-3-エニル、テトラヒドロピラン-2-イルメチル、
 1-(2S)-2-メチルブチル、4-(ベンジルオキシ)ブチル、2-[4-(ニトロ)フェノキシ]エチル、
 2-[N, N-(ジブチル)アミノ]エチルアミノ、3-[(N-メチル-N-フェニル)アミノ]プロピルアミノ、
 N-3-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]プロピルアミノ、2-[4-(アセトアミド)フェノキシ]エチル、
 2-[4-(ヒドロキシフェノキシ)]エチル、1, 2, 5-チアジアゾール-3-イルエチル、
 ピペルジン-1-イルメチル、2-[4-(クロロ)フェノキシ]エチル、ピロリジン-2-オン-
 (5S)-メチル、フェニルアミノカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルアミノカルボニルオキシメチル、
 2-(チオメチル)-ピリミジン-4-イル又はピリジン-2-イルメチル；

10

20

(d) ハロ、アミノ、 $C_{1 \sim 6}$ -アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ -アルコキシ、 $C_{1 \sim 3}$ -アルカノイルオキシ、
 N-($C_{1 \sim 3}$ -アルキル)アミノ、N, N-($C_{1 \sim 3}$ -アルキル)₂アキシニノ(axnino)、
 $C_{1 \sim 3}$ -アルカノイルアミノ、N-($C_{1 \sim 3}$ -アルキル)カルバモイル、N, N-($C_{1 \sim 3}$ -アルキル)₂カルバモイル；

(e) ハロ、アミノ、 $C_{1 \sim 6}$ -アルキル又は $C_{1 \sim 6}$ -アルコキシ並びに

(f) ハロ、アミノ、メチル又はメトキシ

である。

mは：

30

(a) 0、1、2、3又は4（但し R^5 の値は同一であっても異なってもよい）、

(b) 0、1又は2（但し R^5 の値は同一であっても異なってもよい）、

(c) 0又は1、

(d) 0、及び

(e) 1

である。

R^6 は：

(a) ハロ、

(b) フルオロ又はクロロ、及び

(c) フルオロ

40

である。

nは：

(a) 0、1又は2（但し R^6 の値は同一であっても異なってもよい）、

(b) 0又は1、

(c) 0、及び

(d) 1

である。

【0086】

段落【0083】（【0084】）による化合物の他の実施形態は、

環Aがヘテロシクリルであり、

50

R⁵がハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁～6-アルキル、C₂～6-アルケニル、C₂～6-アルキニル、C₁～6-アルコキシ、C₁～6-アルカノイル、C₁～6-アルカノイルオキシ、N-(C₁～6-アルキル)アミノ、N, N-(C₁～6-アルキル)₂アミノ、C₁～6-アルカノイルアミノ、N-(C₁～6-アルキル)カルバモイル、N, N-(C₁～6-アルキル)₂カルバモイル、C₁～6-アルキルS(O)_a(aは0～2である)、C₁～6-アルコキシカルボニル、N-(C₁～6-アルキル)スルファモイル、N, N-(C₁～6-アルキル)₂スルファモイル又は基(B-E)であり、BはC₁～6-アルキル、C₂～6-アルケニル、C₂～6-アルキニル、C₃～8-シクロアルキル、C₃～8-シクロアルキルC₁～6-アルキル、フェニル、ヘテロシクリル、フェニル₁～6-アルキル又はヘテロシクリルC₁～6-アルキルから選択され、但しBは炭素上で1個又は複数のDで置換されていてもよく、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、その窒素はGから選択される基で置換されていてもよく、

10

Eが-N(R^a)-、-O-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-N(R^a)C(O)-、-C(O)N(R^a)-、-S(O)_r-、-SO₂N(R^a)-、-N(R^a)SO₂-であり、但しR^aは水素又は1個若しくは複数のDで置換されていてもよいC₁～6-アルキルであり、rは0～2であり、

Dが独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁～6-アルキル、C₂～6-アルケニル、C₂～6-アルキニル、C₁～6-アルコキシ、C₁～6-アルカノイル、C₁～6-アルカノイルオキシ、N-(C₁～6-アルキル)アミノ、N, N-(C₁～6-アルキル)₂アミノ、C₁～6-アルカノイルアミノ、N-(C₁～6-アルキル)カルバモイル、N, N-(C₁～6-アルキル)₂カルバモイル、C₁～6-アルキルS(O)_a(aは0～2である)、C₁～6-アルコキシカルボニル、N-(C₁～6-アルキル)スルファモイル及びN, N-(C₁～6-アルキル)₂スルファモイルから選択され、

20

GがC₁～4-アルキル、C₁～4-アルカノイル、C₁～4-アルキルスルホニル、C₁～4-アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁～4-アルキル)カルバモイル、N, N-(C₁～4-アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル及びフェニルスルホニルから選択され、

30

mが0、1、2、3又は4であり、R⁵のその値は同一であるか又は異なっており、

R⁶がハロであり、

nが0、1又は2であり、但しR⁶のその値は同一であるか又は異なっているもよい。

【0087】

段落[0083]([0084])による別の実施形態では、

環Aがピリジル、キノリル、インドリル、ピリミジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラダジニル、ピラジニル、チアゾリル、チエニル、チエノピリミジニル、チエノピリジニル、プリニル、トリアジニル、オキサゾリル、ピラゾリル又はフラニルであり、環Aが-NH-部分を含む場合、その窒素がKから選択される基で置換されていてもよく、

40

R⁵が炭素上の置換基であり、ハロ、アミノ、C₁～6-アルキル、C₁～6-アルコキシ、N-(C₁～6-アルキル)アミノ、アリール、アリールオキシ、アリールC₁～6-アルキル、複素環基、(複素環基)C₁～6-アルキル又は基(B-E)から選択され、基(B-E)を含むR⁵が炭素上で1個又は複数のWで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合、その窒素はJで置換されていてもよく、

Wがヒドロキシ、メルカプト、C₁～6-アルキル、C₁～6-アルコキシ、N, N-(C₁～6-アルキル)₂アミノ又は基(B'-E')であり、基(B'-E')を含むWは炭素上で1個又は複数のYで置換されていてもよく、

Y及びZが独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、C₁～6-アルコキシ、N,

50

N- (C₁ ~ 6-アルキル)₂ アミノ又はC₁ ~ 6-アルカノイルアミノから選択され、
G、J及びKが独立に、C₁ ~ 8-アルキル、C₂ ~ 8-アルケニル、C₁ ~ 8-アルカノイル、アリール、アリールC₁ ~ 6-アルキル又は(複素環基) C₁ ~ 6-アルキルから選択され、G、J及びKは炭素上で1個又は複数のQで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合、その窒素は水素又はC₁ ~ 6-アルキルで置換されていてもよく、

Qがシアノ、ヒドロキシ、C₁ ~ 6-アルコキシ、C₁ ~ 6-アルカノイルオキシ、C₁ ~ 6-アルコキシカルボニル、C₁ ~ 6-アルコキシカルボニルアミノ、アリール、アリールオキシ又は基(B'-E'-)であり、基(B'-E'-)を含むQが炭素上で1個又は複数のZで置換されていてもよく、

10

B、B'及びB''が独立に、C₁ ~ 6-アルキル、C₂ ~ 6-アルケニル、C₂ ~ 6-アルキニル、C₃ ~ 8-シクロアルキル、C₃ ~ 8-シクロアルキルC₁ ~ 6-アルキル、アリール、アリールC₁ ~ 6-アルキル、複素環基、(複素環基) C₁ ~ 6-アルキル、フェニル又はフェニルC₁ ~ 6-アルキルから選択され、B、B'及びB''が炭素上で1個又は複数のDで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合、その窒素はGから選択される基で置換されていてもよく、

E、E'及びE''が独立に、-N(R^a)-、-O-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-N(R^a)C(O)-、-N(R^a)C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)O-、-OC(O)N(R^a)-、-C(O)N(R^a)-、-S(O)_r-、-SO₂N(R^a)-、-N(R^a)SO₂-から選択され、R^a及びR^bは独立に、水素又は1個若しくは複数のFで置換されていてもよいC₁ ~ 6-アルキルから選択され、rが0~2であり、

20

D及びFが独立に、ハロ、C₁ ~ 6-アルコキシ又はN、N-(C₁ ~ 6-アルキル)₂アミノから選択され、

mが0、1、2、3又は4であり、R⁵のその値は同一であるか又は異なっており、

R⁶がフルオロ又はクロロであり、

nが0、1又は2であり、R⁶のその値は同一であるか又は異なっている。

【0088】

段落[0083] ([0084]) による化合物の別の実施形態では、

環Aがピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、キノリン-8-イル、ピリミジン-6-イル、ピリミジン-5-イル、ピリミジン-4-イル、モルホリン-4-イル、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-2-イル、ピペラジン-4-イル、ピリダジン-5-イル、ピラジン-6-イル、チアゾール-2-イル、チエン-2-イル、チエノ[3, 2d]ピリミジニル、チエノ[3, 2b]ピリミジニル、チエノ[3, 2b]ピリジニル、プリン-6-イル又はトリアジン-6-イルであり、環Aが-NH-部分を含む場合、その窒素はKから選択される基で置換されていてもよく、

30

R⁵が炭素上の置換基であり、フルオロ、クロロ、アミノ、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-プロピルアミノ、N-ブチルアミノ、フェニル、ナフチルエチル、ピペラジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、2-(チオメチル)-ピリミジン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロピラン-2-イルメチル、1, 2, 5-チアジアゾール-3-イルエチル、ピペリジン-1-イルメチル、ピリジン-2-イルメチル又は基(B-B-)から選択され、基(B-B-)を含むR⁵が炭素上で1個又は複数のWで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合、その窒素はJで置換されていてもよく、

40

Wがヒドロキシ、メチル、エチル、エトキシ、N、N-(ジエチル)アミノ、N、N-(ジブチル)アミノ又は基(B'-E'-)であり、基(B'-E'-)を含むWは炭素上で1個又は複数のYで置換されていてもよく、

Y及びZが独立に、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキ

50

シ、N、N-（ジメチル）アミノ又はメチルカルボニルアミノから選択され、

G、J及びKが独立に、メチル、エチル、プロピル、ペンチル、2-メチルブチル、ブチル、アセチル、ベンジル、3-（ピロール-1-イル）プロピル又はピロリジン-2-オン-（5S）-メチルから選択され、G、J及びKは炭素上で1個又は複数のQで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合、その窒素は水素又はメチルで置換されていてもよく、

Qがシアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メチルカルボニルオキシ、メトキシカルボニル、 α -ブトキシカルボニルアミノ、フェニル又は基（B'-E'）であり、基（B'-E'）を含むQは炭素上で1個又は複数のZで置換されていてもよく、

B、B'及びB''が独立に、メチル、エチル、プロピル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、3-モルホリノプロピル、2-モルホリノエチル、2-ピロリジン-1-イルエチル、3-モルホリノプロピル、3-（4-メチルペラジン-1-イル）プロピル、2-ペラジン-1-イルエチル、3-ペラジン-1-イルプロピル、ピリジン-3-イルメチル又はイミダゾール-1-イルプロピルから選択され、B、B'及びB''は炭素上で1個又は複数のDで置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合、その窒素はGから選択される基で置換されていてもよく、

E、E'及びE''が独立に、-N(R^a)-、-O-、-C(O)-、-NHC(O)-、-N(R^a)C(O)O-から選択され、R^aが水素又は1個若しくは複数のFで置換されていてもよいメチルであり、

D及びFが独立に、フルオロ、メトキシ又はエトキシから選択され、

mが0、1又は2であり、R⁵のその値は同一であるか又は異なっており、

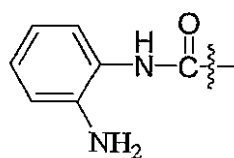
R⁶がフルオロであり、

nが0又は1である。

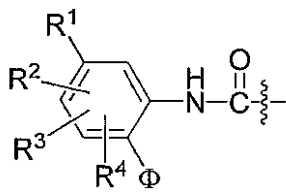
【0089】

段落【0083】（【0084】）及び【0085】（【0086】）～【0087】（【0088】）による化合物の実施形態では、R¹、R²、R³及びR⁴は段落【0048】（【0049】）及び【0049】（【0050】）で定義の通りである。他の好ましい実施形態では、段落【0083】（【0084】）による化合物は、WO 03/087057の表1～8及び13の化合物を、末端部分の

【化13】



で



（式中、Φ、R¹、R²、R³及びR⁴は段落【0046】（【0047】）、好ましくは【0048】（【0049】）及び【0049】（【0050】）の定義と同様である）

置き換えて改変したものである。

【0090】

段落【0090】（【0091】）～【0097】（【0098】）での定義は、段落

[0083] ([0084]) ~ [0088] ([0089]) での R⁵ 及び R⁶ に適用され、段落 [0020] ([0021]) ~ [0042] ([0043]) での定義を補足する。段落 [0020] ([0021]) ~ [0042] ([0043]) での定義と段落 [0090] ([0091]) ~ [0097] ([0098]) での定義とにおいて、ある程度不一致があるが、段落 [0083] ([0084]) ~ [0088] ([0089]) の化合物に限って段落 [0090] ([0091]) ~ [0097] ([0098]) での定義が優先するものとする。

【0091】

「アルキル」は直鎖アルキル基と分枝鎖アルキル基の両方を含む。例えば、「C₁ ~ 8-アルキル」及び「C₁ ~ 6-アルキル」には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル及びノブチルが含まれる。しかし、「プロピル」などの個々のアルキル基への言及は、直鎖型だけに特定されるものであり、「イソプロピル」などの個々の分枝鎖アルキル基への言及は分枝型だけに特定されるものである。

【0092】

「ハロ」という用語はフルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを指す。

【0093】

任意選択の置換基が「1個又は複数の」基から選択される場合、この定義には、特定の基の1個から選択されるすべての置換基、又は特定の基の2個以上から選択される置換基を含むものと理解されたい。

【0094】

「ヘテロシクリル」は、その少なくとも1個の原子が窒素、イオウ又は酸素から選択される3~12個の原子（別段の指定のない限りそれらは炭素又は窒素に連結されていてよい）を含む飽和、部分的に飽和又は不飽和の単環又は二環状の環である。但し、環イオウ原子は任意選択で酸化されてS-オキシドを形成している。「ヘテロシクリル」は、その少なくとも1個の原子が窒素、イオウ又は酸素から選択される5個若しくは6個の原子を含む飽和、部分的に飽和又は不飽和の単環、或いは別段の指定のない限り、炭素又は窒素に連結されていてよい8~10員の二環が好ましい（環イオウ原子は任意選択で酸化されてS-オキシドを形成している）。「ヘテロシクリル」という用語の例及び適切な値は、チアゾリジニル、ピロリジニル、1, 3-ベンゾジオキソリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、2-アザピシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、フラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、1, 3-ジオキサソラニル、ホモピペラジニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チエノピリミジニル、チエノピリジニル、チエノ {3, 2d} ピリミジニル、1, 3, 5-トリアジニル、プリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズチエニル、ベンゾフラニル、インダゾリル、キナゾリニル、シノリニル、フタラジニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ベンゾトリアゾリル、ピロロチエニル、イミダゾチエニル、イソキサゾリル、イミダゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、ピラニル、インドリル、ピリミジル、チアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジル、キノリル、キナゾリニル及び1-イソキノリニルである。

【0095】

「複素環基」は、そのうちの少なくとも1個の原子が窒素、イオウ又は酸素から選択される3~12個の原子（別段の指定のない限りそれらは炭素又は窒素に連結されていてよい）を含む飽和、部分的に飽和又は不飽和、単環又は二環である。但し、CH₂基はC(O)で任意選択で置き換えられており、環イオウ原子は任意選択で酸化されてS-オキシドを形成している。「複素環基」は、そのうちの少なくとも1個の原子が窒素、イオウ又は酸素から選択される5個若しくは6個の原子を含む飽和、部分的に飽和又は不飽和、単環、又は別段の指定のない限り炭素又は窒素に連結されていてよい9員若しくは10員の二環であることが好ましい。但し、CH₂基はC(O)によって任意選択で置き換えられ

10

20

30

40

50

ており、環イオウ原子は任意選択で酸化されてS-オキシドを形成している。「複素環基」という用語の例及び適切な値は、ピロリジニル、2-ピロリドニル、2, 5-ジオキソピロリジニル、2, 4-ジオキソイミダゾリジニル、2-オキソ-1, 3, 4-トリアゾリニル、オキサゾリジニル、2-オキサゾリドニル、5, 6-ジヒドロ-ウラシル、1, 3-ベンゾジオキソリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、モルホリニル、2-オキソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、フラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、1, 3-ジオキソラニル、ホモピペラジニル、チオフェニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、チエノ [3, 2 d] ピリミジニル、1, 3, 5-トリアジニル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、インダゾリル、キナゾリニル、シノリニル、フタラジニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、ピラニル、インドリル、イソインドリル、ピリミジニル、チアゾリル、ピラゾリル、3-ピロリニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリドニル、ピリミドニル及び1-イソキノリニルである。

【0096】

「アリール」基は、例えばフェニル、インデニル、インダニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル又はフルオレニル、好ましくはフェニルである。

【0097】

「C₁ ~ 6-アルカノイルオキシ」の例はアセトキシである。「C₁ ~ 8-アルコキシカルボニル」、「C₁ ~ 6-アルコキシカルボニル」及びC₁ ~ 4-アルコキシカルボニルの例には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-及びtert-ブトキシカルボニルが含まれる。C₂ ~ 6-アルキニルの例はエチニル及び2-プロピニルである。「C₁ ~ 6-アルコキシ」の例には、メトキシ、エトキシ及びプロポキシが含まれる。「C₁ ~ 6-アルカノイルアミノ」及びC₁ ~ 3-アルカノイルアミノの例には、ホルムアミド、アセトアミド及びプロピオニルアミノが含まれる。「C₁ ~ 6-アルキルS(O)_a (aは0~2である)」の例には、C₁ ~ 6-アルキルスルホニル、C₁ ~ 3-アルキルS(O)_a、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニルエチルスルフィニル、メシル及びエチルスルホニルが含まれる。「C₁ ~ 8-アルカノイル」、「C₁ ~ 6-アルカノイル」及びC₁ ~ 4-アルカノイルの例には、C₁ ~ 3-アルカノイル、プロピオニル及びアセチルが含まれる。「N-C₁ ~ 6-アルキルアミノ」及びN-(C₁ ~ 3-アルキル)アミノの例には、メチルアミノ及びエチルアミノが含まれる。「N, N-(C₁ ~ 6-アルキル)₂アミノ」及びN, N-(C₁ ~ 2-アルキル)₂アミノの例には、ジ-N-メチルアミノ、ジ-(N-エチル)アミノ、ジ-(N-ブチル)アミノ及びN-エチル-N-メチルアミノが含まれる。「C₂ ~ 8-アルケニル」の例はC₁ ~ 6-アルケニル及びC₂ ~ 3-アルケニルであり、ビニル、アリル及び1-プロペニルが含まれる。「N-(C₁ ~ 3-アルキル)スルファモイル」及び「N-(C₁ ~ 5-アルキル)スルファモイル」の例はN-(C₁ ~ 3-アルキル)スルファモイル、N-(メチル)スルファモイル及びN-(エチル)スルファモイルである。「N-(C₁ ~ 6-アルキル)₂スルファモイル」の例はN, N-(C₁ ~ 3-アルキル)₂スルファモイル、N, N-(ジメチル)スルファモイル及びN-(メチル)-N-(エチル)スルファモイルである。「N-(C₁ ~ 8-アルキル)カルバモイル」及び「N-(C₁ ~ 6-アルキル)カルバモイル」の例はN-(C₁ ~ 4-アルキル)カルバモイル、N-(C₁ ~ 3-アルキル)カルバモイル、メチルアミノカルボニル及びエチルアミノカルボニルである。「N, N-(C₁ ~ 8-アルキル)₂カルバモイル」及び「N, N-(C₁ ~ 6-アルキル)₂カルバモイル」の例はN, N-(C₁ ~ 4-アルキル)₂カルバモイル、N, N-(C₁ ~ 2-アルキル)₂カルバモイル、ジメチルアミノカルボニル及びメチルエチルアミノカルボニルである。

「(複素環基) $C_1 \sim 6$ -アルキル」の例には、ピペリジン-1-イルメチル、ピペリジン-1-イルエチル、ピペリジン-1-イルプロピル、ピリジルメチル、3-モルホリノプロピル、2-モルホリノエチル及び2-ピリミジン-2-イルエチルが含まれる。「(複素環基) $C_1 \sim 6$ -アルコキシ」の例には、(複素環基)メトキシ、(複素環基)エトキシ及び(複素環基)プロポキシが含まれる。「アリール $C_1 \sim 6$ -アルキル」の例には、ベンジル、2-フェニルエチル、2-フェニルプロピル及び3-フェニルプロピルが含まれる。「アリールオキシ」の例には、フェノキシ及びナフチルオキシが含まれる。「 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル」の例には、シクロプロピル及びシクロヘキシルが含まれる。「 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル $C_1 \sim 6$ -アルキル」の例には、シクロプロピルメチル及び2-シクロヘキシルプロピルが含まれる。「 $C_1 \sim 6$ -アルコキシカルボニルアミノ」の例には、メトキシカルボニルアミノ及びt-ブトキシカルボニルアミノが含まれる。

10

【0098】

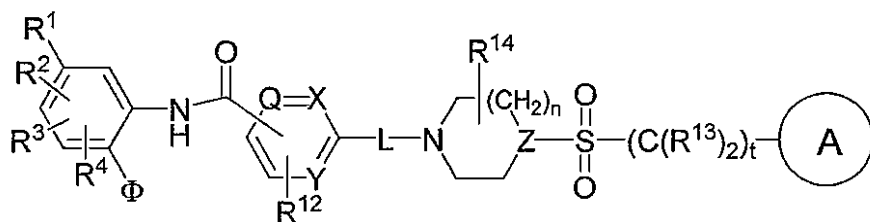
アリール $C_1 \sim 4$ -アルキルなどの2個以上の官能基を含む基を述べるために複合用語を用いる。そうした用語は当分野の技術者によって理解されるように解釈するものとする。例えば、アリール $C_1 \sim 6$ -アルキルはアリールで置換されている $C_1 \sim 6$ -アルキルを含み、そうした基にはベンジル、2-フェニルエチル、2-フェニルプロピル及び3-フェニルプロピルが含まれる。

【0099】

この態様の別の実施形態では、本発明は以下の一般式(4)の化合物を含む。

【化14】

20



(4)

そのN-オキシドの形態、薬剤として許容されるその付加塩又は立体化学的異性体
(式中、

30

Φ は $-NH_2$ 又は $-OH$ であり、

n は0、1、2又は3であり、 n が0である場合、直接結合であるものとし、

t は0、1、2、3又は4であり、 t が0である場合、直接結合であるものとし、

Q 、 X 、 Y 及び Z は独立にN又はCHであり、

R^1 はH又は段落[0046]([0047])で定義の通りであり、 R^2 、 R^3 及び
 R^4 は[0046]([0047])で定義の通りであり、

R^{12} は水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_1 \sim 6$ -
アルキルオキシ、トリフルオロメチル、ジ($C_1 \sim 6$ -アルキル)アミノ、ヒドロキシア
ミノ及びナフタレニルスルホニルピラジニルであり、

40

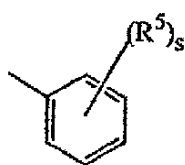
-L-は直接結合又は $C_1 \sim 6$ -アルカンジイル、アミノ、カルボニル及びアミノカル
ボニルから選択された二価の基であり、

各 R^{13} は水素原子であり、 t が2、3又は4である場合、 R^{13} の1個はアリールで
あってもよく、

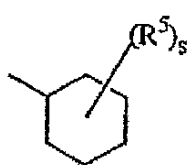
R^{14} は水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_1 \sim 6$ -アル
キル、 $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシ、アリール $C_1 \sim 6$ -アルキル、アミノカルボニル、ヒ
ドロキシカルボニル、アミノ $C_1 \sim 6$ -アルキル、アミノカルボニル $C_1 \sim 6$ -アルキル
、ヒドロキシカルボニル $C_1 \sim 6$ -アルキル、ヒドロキシアミノカルボニル、 $C_1 \sim 6$ -
アルキルオキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ -アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ -アルキル又はジ(C_1
 ~ 6 -アルキル)アミノ $C_1 \sim 6$ -アルキルであり、

50

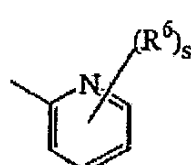
環 A は次式
【化 15-1】



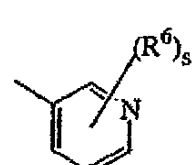
(a-1)



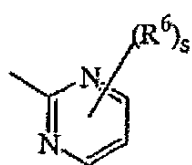
(a-2)



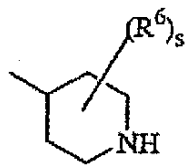
(a-3)



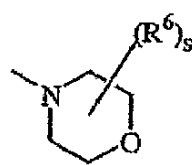
(a-4)



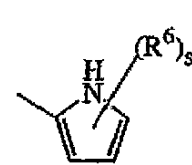
(a-5)



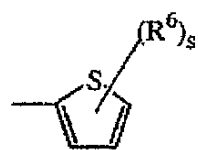
(a-6)



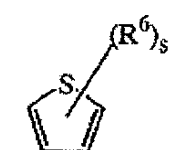
(a-7)



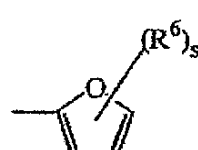
(a-8)



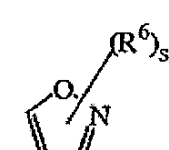
(a-9)



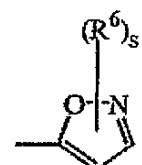
(a-10)



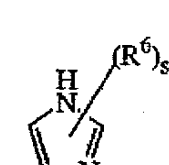
(a-11)



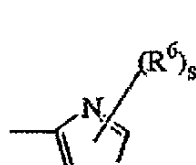
(a-12)



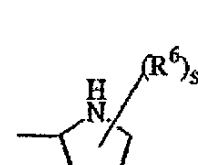
(a-13)



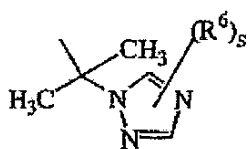
(a-14)



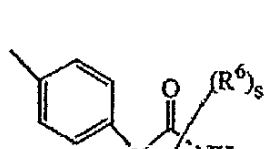
(a-15)



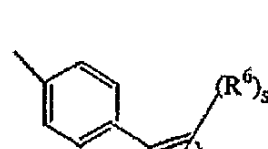
(a-16)



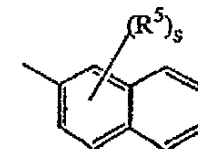
(a-17)



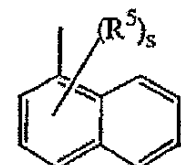
(a-18)



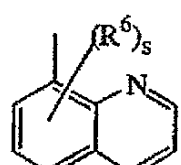
(a-19)



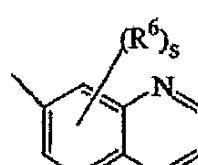
(a-20)



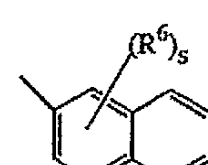
(a-21)



(a-22)



(a-23)



(a-24)

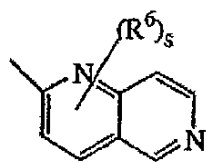
10

20

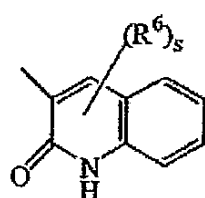
30

40

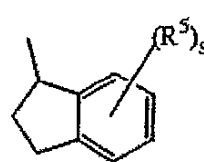
【化 15 - 2】



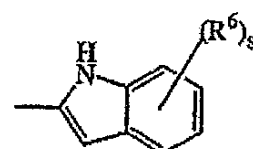
(a-25)



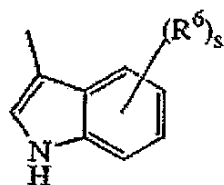
(a-26)



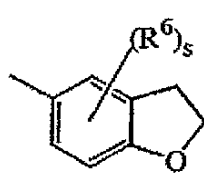
(a-27)



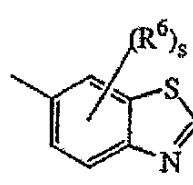
(a-28)



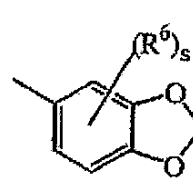
(a-29)



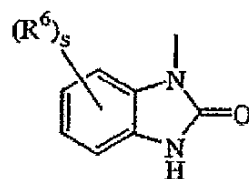
(a-30)



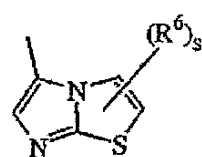
(a-31)



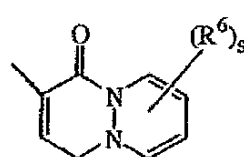
(a-32)



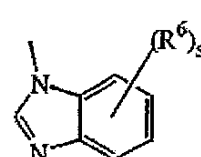
(a-33)



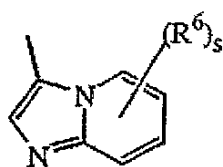
(a-34)



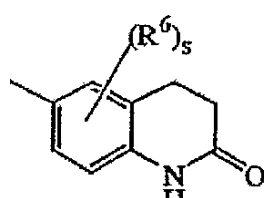
(a-35)



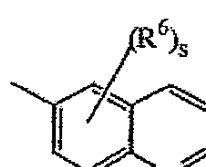
(a-36)



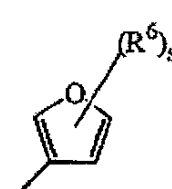
(a-37)



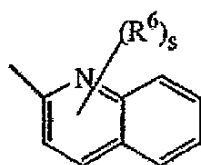
(a-38)



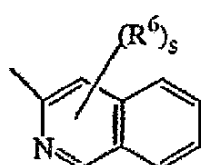
(a-39)



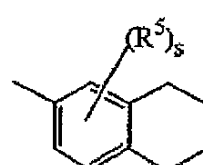
(a-40)



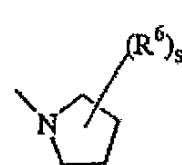
(a-41)



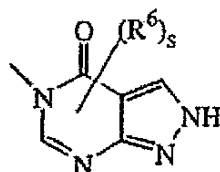
(a-42)



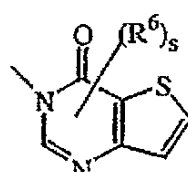
(a-43)



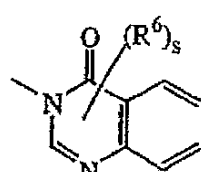
(a-44)



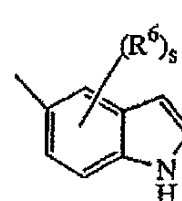
(a-45)



(a-46)



(a-47)



(a-48)

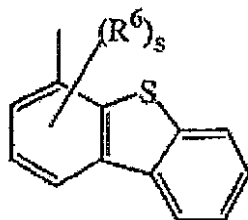
10

20

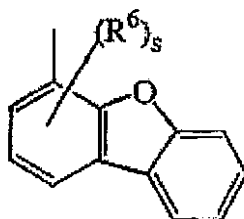
30

40

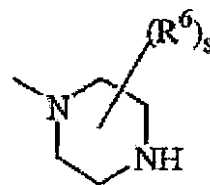
【化 15-3】



(a-49)



(a-50)



(a-51)

10

(式中、各 s は独立に 0、1、2、3、4 又は 5 であり、

R^5 及び R^6 は水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_{1\sim6}$ -アルキル；トリハロ $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ -アルキル；アリール及び $C_{3\sim10}$ -シクロアルキルで置換されている $C_{1\sim6}$ -アルキル； $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシ $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ -アルキルカルボニル； $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシカルボニル； $C_{1\sim6}$ -アルキルスルホニル；シアノ $C_{1\sim6}$ -アルキル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ -アルキル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシ；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ -アルキルアミノ；アミノ $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシ；ジ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノカルボニル；ジ (ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ；(アリール) ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ；ジ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシ；ジ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ -アルキルアミノ；ジ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ -アルキルアミノ $C_{1\sim6}$ -アルキル；アリールスルホニル；アリールスルホニルアミノ；アリールオキシ；アリールオキシ $C_{1\sim6}$ -アルキル；アリール $C_{2\sim6}$ -アルケンジイル；ジ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ；ジ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ -アルキル；ジ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ；ジ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ -アルキル；ジ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ -アルキル ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ；ジ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ -アルキル ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ -アルキル；アミノスルホニルアミノ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ；アミノスルホニルアミノ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ -アルキル；ジ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノスルホニルアミノ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ；ジ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノスルホニルアミノ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ -アルキル；シアノ；チオフェニル；ジ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ -アルキル ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ -アルキル、ジ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ -アルキル、 $C_{1\sim6}$ -アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ -アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ -アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ -アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシ $C_{1\sim6}$ -アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ -アルキル、ジ ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノスルホニルピペラジニル $C_{1\sim6}$ -アルキル、 $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシピペリジニル、 $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシピペリジニル $C_{1\sim6}$ -アルキル、モルホリニル $C_{1\sim6}$ -アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ -アルキル ($C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ -アルキル又はジ (ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ -アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ -アルキルで置換されているチオフェニル；フラニル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ -アルキルで置換されているフラニル；ベンゾフラニル；イミダゾリル；オキサゾリル；アリール及び $C_{1\sim6}$ -アルキルで置換されているオキサゾリル； $C_{1\sim6}$ -アルキルトリアゾリル；テトラゾリル；ピロリジニル；ピロリル；ピペリジニル $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシ；モルホリニル； $C_{1\sim6}$ -アルキルモルホリニル；モルホリニル $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシ；モルホリニル $C_{1\sim6}$ -アルキル；モルホリニル $C_{1\sim6}$ -アルキルアミノ；モルホリニル $C_{1\sim6}$ -アルキルアミノ $C_{1\sim6}$ -アルキル；ピペラジニル； $C_{1\sim6}$ -アルキルピペラジニル； $C_{1\sim6}$ -アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシ；ピペラジニル $C_{1\sim6}$ -アルキル；ナフタレニルスルホニル

20

30

40

50

ピペラジニル；ナフタレニルスルホニルピペリジニル；ナフタレニルスルホニル； $C_1 \sim 6$ -アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ -アルキル； $C_1 \sim 6$ -アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ -アルキルアミノ； $C_1 \sim 6$ -アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ -アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ -アルキル； $C_1 \sim 6$ -アルキルピペラジニルスルホニル；アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシ；アミノスルホニルピペラジニル；アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ -アルキル；ジ（ $C_1 \sim 6$ -アルキル）アミノスルホニルピペラジニル；ジ（ $C_1 \sim 6$ -アルキル）アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ -アルキル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ -アルキルピペラジニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ -アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ -アルキル； $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシピペラジニル； $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシピペリジニル $C_1 \sim 6$ -アルキル；ピペリジニルアミノ $C_1 \sim 6$ -アルキルアミノ；ピペリジニルアミノ $C_1 \sim 6$ -アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ -アルキル；（ $C_1 \sim 6$ -アルキルピペリジニル）（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ -アルキルアミノ；（ $C_1 \sim 6$ -アルキルピペリジニル）（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ -アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ -アルキル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ -アルキルピペラジニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ -アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ -アルキル；（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ -アルキル）（ $C_1 \sim 6$ -アルキル）アミノ；（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ -アルキル）（ $C_1 \sim 6$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ -アルキル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ -アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ -アルキル；ジ（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ -アルキル；ピロリジニル $C_1 \sim 6$ -アルキル；ピロリジニル $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシ；ピラゾリル；チオピラゾリル； $C_1 \sim 6$ -アルキル及びトリハロ $C_1 \sim 6$ -アルキルから選択される2個の置換基で置換されているピラゾリル；ピリジニル； $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシ、アリールオキシ又はアリールで置換されているピリジニル；ピリミジニル；テトラヒドロピリミジニルピペラジニル；テトラヒドロピリミジニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ -アルキル；キノリニル；インドリル；フェニル；ハロ、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキルオキシ、 $C_1 \sim 4$ -アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ -アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ -アルキルオキシ、 $C_1 \sim 4$ -アルキルオキシカルボニル、アミノ $C_1 \sim 4$ -アルキルオキシ、ジ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ -アルキルオキシ、ジ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ、ジ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノカルボニル、ジ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ -アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ -アルキルアミノ $C_1 \sim 4$ -アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ、ジ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ -アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ -アルキル（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ、ジ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ -アルキル（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ -アルキル、アミノスルホニルアミノ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ、アミノスルホニルアミノ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ -アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノスルホニルアミノ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ、ジ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノスルホニルアミノ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ -アルキル、シアノ、ピペリジニル $C_1 \sim 4$ -アルキルオキシ、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ -アルキルオキシ、アミノスルホニルピペラジニル、アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ -アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノスルホニルピペラジニル、ジ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ -アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキルピペラジニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ -アルキル、 $C_1 \sim 4$ -アルキルオキシピペリジニル、 $C_1 \sim 4$ -アルキルオキシピペルジニル $C_1 \sim 4$ -アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ -アルキルピペラジニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ -アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ -アルキル、（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキル）（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ、（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキル）（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ -アルキル、ジ（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ、ジ（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ -アルキル、フラニル、 $-CH=CH-C$

10

20

30

40

50

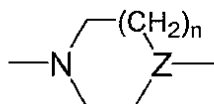
H=CH-で置換されているフラニル、ピロリジニルC₁~4-アルキル、ピロリジニルC₁~4-アルキルオキシ、モルホリニル、モルホリニルC₁~4-アルキルオキシ、モルホリニルC₁~4-アルキル、モルホリニルC₁~4-アルキルアミノ、モルホリニルC₁~4-アルキルアミノC₁~4-アルキル、ピペラジニル、C₁~4-アルキルピペラジニル、C₁~4-アルキルピペラジニルC₁~4-アルキルオキシ、ピペラジニルC₁~4-アルキル、C₁~4-アルキルピペラジニルC₁~4-アルキル、C₁~4-アルキルピペラジニルC₁~4-アルキルアミノ、C₁~4-アルキルピペラジニルC₁~4-アルキルアミノC₁~6-アルキル、テトラヒドロピリミジニルピペラジニル、テトラヒドロピリミジニルピペラジニルC₁~4-アルキル、ピペリジニルアミノC₁~4-アルキルアミノ、ピペリジニル

10

アミノC₁~4-アルキルアミノC₁~4-アルキル、(C₁~4-アルキルピペリジニル)(ヒドロキシC₁~4-アルキル)アミノC₁~4-アルキルアミノ、(C₁~4-アルキルピペリジニル)(ヒドロキシC₁~4-アルキル)アミノC₁~4-アルキルアミノC₁~4-アルキル、ピリジニルC₁~4-アルキルオキシ、ヒドロキシC₁~4-アルキルアミノ、ヒドロキシC₁~4-アルキルアミノC₁~4-アルキル、ジ(C₁~4-アルキル)アミノC₁~4-アルキルアミノ、アミノチアジアゾリル、アミノスルホニルピペラジニルC₁~4-アルキルオキシ及びチオフェニルC₁~4-アルキルアミノから独立に選択される1個、2個又は3個の置換基で置換されているフェニルから独立に選択され、その中央部分の

【化16】

20



はメチレン、エチレン又はプロピレン架橋で橋かけされて(即ち、二環部分を形成して)いてもよく、

各R⁵及びR⁶は前記水素に代わってその窒素上に置き換わっていてもよく、

上記のアリールはフェニル又はハロ、C₁~6-アルキル、C₁~6-アルキルオキシ、トリフルオロメチル、シアノ及びヒドロキシカルボニルからそれぞれ独立に選択される1個若しくは複数の置換基で置換されているフェニルである)

30

である)。

【0100】

段落[0098]([0099])による化合物の一実施形態では、以下のうちの1個又は複数が適用される。

a) nが1又は2であり、

b) tが0、1又は2であり、

c) 各Zが窒素であり、

d) R^{1 2}が水素、ニトロ、C₁~6-アルキルオキシ、トリフルオロメチル、ジ(C₁~6-アルキル)アミノ、ヒドロキシアミノ又はナフタレニルスルホニルピラジニルであり、

40

e) -L-が直接結合又はC₁~6-アルカンジイル、カルボニル及びアミノカルボニルから選択される二価の基であり、

f) 各R^{1 3}が水素であり、

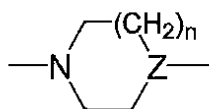
g) R^{1 4}が水素、ヒドロキシC₁~6-アルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシアミノカルボニル又はジ(C₁~6-アルキル)アミノC₁~6-アルキルであり、

h) 前記A環が(a-1)、(a-7)、(a-9)、(a-10)、(a-12)、(a-14)、(a-19)、(a-20)、(a-21)、(a-22)、(a-23)、(a-30)、(a-34)、(a-49)及び(a-50)から選択される基であり、

50

- i) 各sが独立に0、1、2又は5であり、
- j) 各R⁵及びR⁶が独立に、水素；ハロ；ニトロ；トリハロC₁～6－アルキル；トリハロC₁～6－アルキルオキシ；C₁～6－アルキル；C₁～6－アルキルオキシ；C₁～6－アルキルスルホニル；（アリール）（C₁～6－アルキル）アミノ；アリールスルホニル；アリールオキシ；アリールC₂～6－アルケンジイル；ジ（C₁～6－アルキル）アミノ；チオフエニル；ジ（C₁～6－アルキル）アミノC₁～6－アルキル（C₁～6－アルキル）アミノC₁～6－アルキル、ジ（C₁～6－アルキル）アミノC₁～6－アルキル、C₁～6－アルキルピペラジニルC₁～6－アルキル、ヒドロキシC₁～6－アルキルピペラジニルC₁～6－アルキル、ヒドロキシC₁～6－アルキルオキシC₁～6－アルキルピペラジニルC₁～6－アルキル、ジ（C₁～6－アルキル）アミノスルホニルピペラジニルC₁～6－アルキル、C₁～6－アルキルオキシピペリジニルC₁～6－アルキル、モルホリニルC₁～6－アルキル、ヒドロキシC₁～6－アルキル（C₁～6－アルキル）アミノC₁～6－アルキル又はジ（ヒドロキシC₁～6－アルキル）アミノC₁～6－アルキルで置換されているチオフエニル；フラニル；オキサゾリル；ピロリル；ピラゾリル；ピリジニル；C₁～6－アルキルオキシで置換されているピリジニル；キノリニル；インドリル；フェニル；並びにハロ、アミノ、C₁～6－アルキル、C₁～6－アルキルオキシ、ヒドロキシC₁～4アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ジ（C₁～4－アルキル）アミノC₁～4－アルキルオキシ、ジ（C₁～4－アルキル）アミノ、ジ（C₁～4－アルキル）アミノC₁～4－アルキル、ジ（C₁～4－アルキル）アミノC₁～4－アルキル（C₁～4－アルキル）アミノ、ジ（C₁～4－アルキル）アミノC₁～4－アルキル（C₁～4－アルキル）アミノC₁～4－アルキル、ヒドロキシC₁～4－アルキルピペラジニルC₁～4－アルキル、ヒドロキシC₁～4－アルキルオキシC₁～4－アルキルピペラジニルC₁～4－アルキル、ジ（ヒドロキシC₁～4－アルキル）アミノC₁～4－アルキル、ピロリジニルC₁～4－アルキル、ピロリジニルC₁～4－アルキルオキシ、モルホリニルC₁～4－アルキルオキシ、モルホリニルC₁～4－アルキル及びC₁～4－アルキルピペラジニルC₁～4－アルキルから選択される1個、2個又は3個の置換基で置換されているフェニルから選択され、
- k) その中央部分

【化17】



がメチレン架橋で橋かけされて（即ち、二環部分を形成して）いてもよい。

【0101】

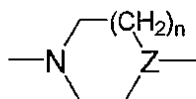
段落〔0098〕（〔0099〕）による化合物の別の実施形態では、以下のうちの1個又は複数が適用される。

- l) nが1又は2であり、
- m) tが0又は2であり、
- n) 各Zが窒素であり、
- o) R^{1 2}が水素であり、
- p) －L－が直接結合であり、
- q) 各R^{1 3}が水素であり、
- r) R^{1 4}が水素であり、
- s) 前記A環が（a-1）、（a-9）、（a-19）、（a-20）、（a-21）、（a-22）、（a-23）、（a-49）及び（a-50）から選択される基であり、
- t) 各sが独立に0、1、2又は5であり、

u) 各 R^5 及び R^6 が独立に、水素；ハロ；トリハロ $C_{1 \sim 6}$ -アルキル；トリハロ $C_{1 \sim 6}$ -アルキルオキシ； $C_{1 \sim 6}$ -アルキル； $C_{1 \sim 6}$ -アルキルオキシ；アリール $C_{2 \sim 6}$ -アルケンジイル；ジ ($C_{1 \sim 6}$ -アルキル) アミノ；チオフェニル；ジ ($C_{1 \sim 6}$ -アルキル) アミノ $C_{1 \sim 6}$ -アルキル ($C_{1 \sim 6}$ -アルキル) アミノ $C_{1 \sim 6}$ -アルキル、ジ ($C_{1 \sim 6}$ -アルキル) アミノ $C_{1 \sim 6}$ -アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ -アルキルピペラジニル $C_{1 \sim 6}$ -アルキル、ヒドロキシ $C_{1 \sim 6}$ -アルキルピペラジニル $C_{1 \sim 6}$ -アルキル、ヒドロキシ $C_{1 \sim 6}$ -アルキルオキシ $C_{1 \sim 6}$ -アルキルピペラジニル $C_{1 \sim 6}$ -アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ -アルキルオキシピペリジニル $C_{1 \sim 6}$ -アルキル、モルホリニル $C_{1 \sim 6}$ -アルキル、ヒドロキシ $C_{1 \sim 6}$ -アルキル ($C_{1 \sim 6}$ -アルキル) アミノ $C_{1 \sim 6}$ -アルキル又はジ (ヒドロキシ $C_{1 \sim 6}$ -アルキル) アミノ $C_{1 \sim 6}$ -アルキルで置換されているチオフェニル；フラニル；オキサゾリル；ピラゾリル；ピリジニル； $C_{1 \sim 6}$ -アルキルオキシで置換されているピリジニル；キノリニル；インドリル；フェニル；並びにハロ、アミノ、 $C_{1 \sim 6}$ -アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ -アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_{1 \sim 4}$ -アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ジ ($C_{1 \sim 4}$ -アルキル) アミノ $C_{1 \sim 4}$ -アルキルオキシ、ジ ($C_{1 \sim 4}$ -アルキル) アミノ、ジ ($C_{1 \sim 4}$ -アルキル) アミノ $C_{1 \sim 4}$ -アルキル、ジ ($C_{1 \sim 4}$ -アルキル) アミノ $C_{1 \sim 4}$ -アルキル ($C_{1 \sim 4}$ -アルキル) アミノ $C_{1 \sim 4}$ -アルキル、ヒドロキシ $C_{1 \sim 4}$ -アルキルピペラジニル $C_{1 \sim 4}$ -アルキル、ヒドロキシ $C_{1 \sim 4}$ -アルキルオキシ $C_{1 \sim 4}$ -アルキルピペラジニル $C_{1 \sim 4}$ -アルキル、ジ (ヒドロキシ $C_{1 \sim 4}$ -アルキル) アミノ $C_{1 \sim 4}$ -アルキル、ピロリジニル $C_{1 \sim 4}$ -アルキルピロリジニル $C_{1 \sim 4}$ -アルキルオキシ、モルホリニル $C_{1 \sim 4}$ -アルキルオキシ、モルホリニル $C_{1 \sim 4}$ -アルキル及び $C_{1 \sim 4}$ -アルキルピペラジニル $C_{1 \sim 4}$ -アルキルから独立に選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されているフェニルから選択され、

v) その中央部分

【化 18】



はメチレン架橋で任意選択で橋かけされている（即ち二環部分を形成する）。

【0102】

段落 [0098] ([0099]) による化合物の別の実施形態では、以下のうちの 1 個又は複数が適用される。

w) n が 1 であり、

x) t が 0 であり、

y) 各 Z が窒素であり、

z) R^{12} が水素であり、

a a) -L- が直接結合であり、

b b) 各 R^{13} が水素であり、

c c) R^{14} が水素であり、

d d) 前記 A 環が (a-1) 及び (a-20) から選択される基であり、

e e) 各 s が独立に 0 又は 1 であり、

f f) 各 R^5 及び R^6 が独立に、水素；チオフェニル；ジ ($C_{1 \sim 6}$ -アルキル) アミノ $C_{1 \sim 6}$ -アルキル又は $C_{1 \sim 6}$ -アルキルピペラジニル $C_{1 \sim 6}$ -アルキルで置換されているチオフェニル；フラニル；フェニル；並びにジ ($C_{1 \sim 4}$ -アルキル) アミノ $C_{1 \sim 4}$ -アルキルオキシ、ジ ($C_{1 \sim 4}$ -アルキル) アミノ、ジ ($C_{1 \sim 4}$ -アルキル) アミノ $C_{1 \sim 4}$ -アルキル、ジ ($C_{1 \sim 4}$ -アルキル) アミノ $C_{1 \sim 4}$ -アルキル ($C_{1 \sim 4}$ -アルキル) アミノ $C_{1 \sim 4}$ -アルキル、ヒドロキシ $C_{1 \sim 4}$ -アルキルピペラジニル $C_{1 \sim 4}$ -アルキル、ヒドロキシ $C_{1 \sim 4}$ -アルキルオキシ $C_{1 \sim 4}$ -アルキルピペラジニル $C_{1 \sim 4}$ -アルキル、ジ (ヒドロキシ $C_{1 \sim 4}$ -アルキル) アミノ $C_{1 \sim 4}$ -アルキル、ピロリジニル $C_{1 \sim 4}$ -アルキル、ピロリジニル $C_{1 \sim 4}$ -アルキルオキシ及び $C_{1 \sim 4}$ -アルキルピペラジニル $C_{1 \sim 4}$ -アルキル

ルから独立に選択される1個の置換基で置換されているフェニルから選択される。

【0103】

段落[0098] ([0099]) による化合物の別の実施形態では、Lは直接の結合であり、及び／又は $R^{1,2}$ はHである。

【0104】

段落[0098] ([0099]) による化合物の別の実施形態では、以下のうちの1個又は複数が適用される。

- a) tが0であり、
- b) $R^{1,2}$ が水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 $C_{1\sim6}$ -アルキル、 $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシ、トリフルオロメチル又はジ($C_{1\sim6}$ -アルキル)アミノであり、
- c) -L-が直接結合又は $C_{1\sim6}$ -アルカンジイル、アミノ及びカルボニルから選択される二価の基であり、
- d) $R^{1,4}$ が水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ -アルキル、 $C_{1\sim6}$ -アルキル、 $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシ、アリール $C_{1\sim6}$ -アルキル、アミノカルボニル、アミノ $C_{1\sim6}$ -アルキル、 $C_{1\sim6}$ -アルキルアミノ $C_{1\sim6}$ -アルキル又はジ($C_{1\sim6}$ -アルキル)アミノ $C_{1\sim6}$ -アルキルであり、
- e) 前記A環が、

【化19】

(a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10),
(a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22),
(a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35),
(a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-44), (a-45), (a-46), (a-47), (a-48)
及び(a-51);

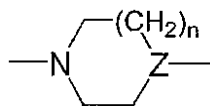
から選択される基であり、

- f) 各sが独立に0、1、2、3又は4であり、
- g) R^5 が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_{1\sim6}$ -アルキル；トリハロ $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ -アルキル； $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ -アルキルカルボニル； $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシカルボニル； $C_{1\sim6}$ -アルキルスルホニル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ -アルキル；アリールオキシ；ジ($C_{1\sim6}$ -アルキル)アミノ；シアノ；チオフェニル；フラニル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ -アルキルで置換されているフラニル；ベンゾフラニル；イミダゾリル；オキサゾリル；アリール及び $C_{1\sim6}$ -アルキルで置換されているオキサゾリル； $C_{1\sim6}$ -アルキルトリアゾリル；テトラゾリル；ピロリジニル；ピロリル；モルホリニル； $C_{1\sim6}$ -アルキルモルホリニル；ピペラジニル； $C_{1\sim6}$ -アルキルピペラジニル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ -アルキルピペラジニル； $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシピペリジニル；ピラゾリル； $C_{1\sim6}$ -アルキ及びトリハロ $C_{1\sim6}$ -アルキル；ピリジニルから選択される1個又は2個の置換基で置換されているピラゾリル； $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシ、アリールオキシ又はアリールで置換されているピリジニル；ピリミジニル；キノリニル；インドール；フェニル；或いはハロ、 $C_{1\sim6}$ -アルキル、 $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される1個又は2個の置換基で置換されているフェニルであり、
- h) R^6 が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_{1\sim6}$ -アルキル；トリハロ $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ -アルキル； $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ -アルキルカルボニル； $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシカルボニル； $C_{1\sim6}$ -アルキルスルホニル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ -アルキル；アリールオキシ；ジ($C_{1\sim6}$ -アルキル)アミノ；シアノ；ピリジニル；フェニル；又はハロ、 $C_{1\sim6}$ -アルキル、 $C_{1\sim6}$ -アルキルオキシ及びトリフルオロメチルから独立に選択される1個又は2個の置換基

で置換されているフェニルであり、

i) その中央部分

【化 2 0】



がエチレン架橋で橋かけされて（即ち、二環部分を形成して）いてもよい。

【0105】

10

段落 [0098]（[0099]）による化合物の別の実施形態では、以下のうちの 1 個又は複数が適用される。

a) $R^{1,2}$ が水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 $C_{1\sim6}$ －アルキル、 $C_{1\sim6}$ －アルキルオキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシアミノ又はナフタレニルスルホニルピラジニルであり、

b) $R^{1,4}$ が水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ －アルキル、 $C_{1\sim6}$ －アルキルオキシ、アリール $C_{1\sim6}$ －アルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシカルボニル、アミノ $C_{1\sim6}$ －アルキル、アミノカルボニル $C_{1\sim6}$ －アルキル、ヒドロキシカルボニル $C_{1\sim6}$ －アルキル、ヒドロキシアミノカルボニル、 $C_{1\sim6}$ －アルキルオキシカルボニル、 $C_{1\sim6}$ －アルキルアミノ $C_{1\sim6}$ －アルキル又はジ ($C_{1\sim6}$ －アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ －アルキルであり、

20

c) 前記 A 環が、

【化 2 1】

(a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-

10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-

22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-27), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-

34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-43) 及び (a-44);

30

から選択される基であり、

d) 各 R^5 及び R^6 が独立に、水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_{1\sim6}$ －アルキル；トリハロ $C_{1\sim6}$ －アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ －アルキル； $C_{1\sim6}$ －アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ －アルキルオキシ $C_{1\sim6}$ －アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ －アルキルカルボニル； $C_{1\sim6}$ －アルキルスルホニル；シアノ $C_{1\sim6}$ －アルキル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ －アルキル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ －アルキルオキシ；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ －アルキルアミノ；アミノ $C_{1\sim6}$ －アルキルオキシ；ジ ($C_{1\sim6}$ －アルキル) アミノカルボニル；ジ (ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ －アルキル) アミノ；ジ ($C_{1\sim6}$ －アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ －アルキルオキシ；ジ ($C_{1\sim6}$ －アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ －アルキルアミノ；アリールスルホニル；アリールスルホニルアミノ；アリーロキシ；アリール $C_{2\sim6}$ －アルケンジイル；ジ ($C_{1\sim6}$ －アルキル) アミノ；シアノ；チオフエニル；ジ ($C_{1\sim6}$ －アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ －アルキル ($C_{1\sim6}$ －アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ －アルキル、ジ ($C_{1\sim6}$ －アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ －アルキル、 $C_{1\sim6}$ －アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ －アルキル又はジ (ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ －アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ －アルキルで置換されているチオフエニル；フラニル；イミダゾリル； $C_{1\sim6}$ －アルキルトリアゾリル；テトラゾリル；ピペリジニル $C_{1\sim6}$ －アルキルオキシ；モルホリニル； $C_{1\sim6}$ －アルキルモルホリニル；モルホリニル $C_{1\sim6}$ －アルキルオキシ；モルホリニル $C_{1\sim6}$ －アルキル； $C_{1\sim6}$ －アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ －アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ －アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ －アルキル； $C_{1\sim6}$ －アルキルピペラジニル

40

50

スルホニル；アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ －アルキルオキシ；アミノスルホニルピペラジニル；アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ －アルキル；ジ（ $C_1 \sim 6$ －アルキル）アミノスルホニルピペラジニル；ジ（ $C_1 \sim 6$ －アルキル）アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ －アルキル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ －アルキルピペラジニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ －アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ －アルキル； $C_1 \sim 6$ －アルキルオキシピペリジニル； $C_1 \sim 6$ －アルキルオキシピペリジニル $C_1 \sim 6$ －アルキル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ －アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ －アルキルピペラジニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ －アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ －アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ －アルキル；（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ －アルキル）（ $C_1 \sim 6$ －アルキル）アミノ；（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ －アルキル）（ $C_1 \sim 6$ －アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ －アルキル；ピロリジニル $C_1 \sim 6$ －アルキルオキシ；ピラゾリル；チオピラゾリル； $C_1 \sim 6$ －アルキル又はトリハロ $C_1 \sim 6$ －アルキルから選択される2個の置換基で置換されているピラゾリル；ピリジニル； $C_1 \sim 6$ －アルキルオキシ又はアリールで置換されているピリジニル；ピリミジニル；キノリニル；フェニル；並びにハロ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ －アルキル、 $C_1 \sim 6$ －アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ －アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ －アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ －アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ －アルコキシ、アミノ $C_1 \sim 4$ －アルキルオキシ、ジ（ $C_1 \sim 4$ －アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ －アルキルオキシ、ジ（ $C_1 \sim 4$ －アルキル）アミノ、ピペリジニル $C_1 \sim 4$ －アルキルオキシ、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ －アルキルオキシ、アミノスルホニルピペラジニル、アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ －アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ －アルキル）アミノスルホニルピペラジニル、ジ（ $C_1 \sim 4$ －アルキル）アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ －アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ －アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ －アルキル、 $C_1 \sim 4$ －アルキルオキシピペリジニル、 $C_1 \sim 4$ －アルコキシピペリジニル $C_1 \sim 4$ －アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ －アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ －アルキルピペラジニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ －アルコキシ $C_1 \sim 4$ －アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ －アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ －アルキル）（ $C_1 \sim 4$ －アルキル）アミノ、（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ －アルキル）（ $C_1 \sim 4$ －アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ －アルキル、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ －アルコキシ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ －アルキルオキシ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ －アルキル、 $C_1 \sim 4$ －アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ －アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ －アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ －アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ －アルキルアミノ、ジ（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ －アルキル）アミノ、ジ（ $C_1 \sim 4$ －アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ －アルキルアミノ、アミノチアジアゾリル、アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ －アルキルオキシ及びチオフェニル $C_1 \sim 4$ －アルキルアミノから独立に選択される1個、2個又は3個の置換基で置換されているフェニルから選択される。

【0106】

段落〔0098〕（〔0099〕）による化合物の別の実施形態は、

R^{12} が水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ －アルキル、 $C_1 \sim 6$ －アルコキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシアミノ又はナフタレニルスルホニルピラジニルであり、

R^{14} が水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ －アルキル、 $C_1 \sim 6$ －アルキルオキシ、アリール $C_1 \sim 6$ －アルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシカルボニル、アミノ $C_1 \sim 6$ －アルキル、アミノカルボニル $C_1 \sim 6$ －アルキル、ヒドロキシカルボニル $C_1 \sim 6$ －アルキル、ヒドロキシアミノカルボニル、 $C_1 \sim 6$ －アルキルオキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ －アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ －アルキル又はジ（ $C_1 \sim 6$ －アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ －アルキルであり、

前記A環が、

10

20

30

40

【化 2 2】

(a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-27), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42)(a-43) 及び (a-44);

から選択される基であり、

各 R⁵ 及び R⁶ が独立に、水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ C₁ ~ 6-アルキル；トリハロ C₁ ~ 6-アルキルオキシ；C₁ ~ 6-アルキル；C₁ ~ 6-アルコキシ；C₁ ~ 6-アルキルオキシ C₁ ~ 6-アルキルオキシ；C₁ ~ 6-アルキルカルボニル；C₁ ~ 6-アルキルスルホニル；シアノ C₁ ~ 6-アルキル；ヒドロキシ C₁ ~ 6-アルキル；ヒドロキシ C₁ ~ 6-アルキルオキシ；ヒドロキシ C₁ ~ 6-アルキルアミノ；アミノ C₁ ~ 6-アルキルオキシ；ジ (C₁ ~ 6-アルキル) アミノカルボニル；ジ (ヒドロキシ C₁ ~ 6-アルキル) アミノ；ジ (C₁ ~ 6-アルキル) アミノ C₁ ~ 6-アルキルオキシ；ジ (C₁ ~ 6-アルキル) アミノ C₁ ~ 6-アルキルアミノ；アリーールスルホニル；アリーールスルホニルアミノ；アリーールオキシ；アリーール C₂ ~ 6-アルケンジイル；ジ (C₁ ~ 6-アルキル) アミノ；シアノ；チオフェニル；ジ (C₁ ~ 6-アルキル) アミノ C₁ ~ 6-アルキル (C₁ ~ 6-アルキル) アミノ C₁ ~ 6-アルキル、ジ (C₁ ~ 6-アルキル) アミノ C₁ ~ 6-アルキル、C₁ ~ 6-アルキルピペラジニル C₁ ~ 6-アルキル又はジ (ヒドロキシ C₁ ~ 6-アルキル) アミノ C₁ ~ 6-アルキルで置換されているチオフェニル；フラニル；イミダゾリル；C₁ ~ 6-アルキルトリアゾリル；テトラゾリル；ピペリジニル C₁ ~ 6-アルキルオキシ；モルホリニル；C₁ ~ 6-アルキルモルホリニル；モルホリニル C₁ ~ 6-アルキルオキシ；モルホリニル C₁ ~ 6-アルキル；C₁ ~ 6-アルキルピペラジニル C₁ ~ 6-アルキルオキシ；C₁ ~ 6-アルキルピペラジニル C₁ ~ 6-アルキル；C₁ ~ 6-アルキルピペラジニルスルホニル；アミノスルホニルピペラジニル C₁ ~ 6-アルキルオキシ；アミノスルホニルピペラジニル；アミノスルホニルピペラジニル C₁ ~ 6-アルキル；ジ (C₁ ~ 6-アルキル) アミノスルホニルピペラジニル；ジ (C₁ ~ 6-アルキル) アミノスルホニルピペラジニル C₁ ~ 6-アルキル；ヒドロキシ C₁ ~ 6-アルキルピペラジニル；ヒドロキシ C₁ ~ 6-アルキルピペラジニル C₁ ~ 6-アルキル；C₁ ~ 6-アルコキシピペリジニル；C₁ ~ 6-アルキルオキシピペリジニル C₁ ~ 6-アルキル；ヒドロキシ C₁ ~ 6-アルコキシ C₁ ~ 6-アルキルピペラジニル；ヒドロキシ C₁ ~ 6-アルキルオキシ C₁ ~ 6-アルキルピペラジニル C₁ ~ 6-アルキル；(ヒドロキシ C₁ ~ 6-アルキル) (C₁ ~ 6-アルキル) アミノ；(ヒドロキシ C₁ ~ 6-アルキル) (C₁ ~ 6-アルキル) アミノ C₁ ~ 6-アルキル；ピロリジニル C₁ ~ 6-アルコキシ；ピラゾリル；チオピラゾリル；C₁ ~ 6-アルキル又はトリハロ C₁ ~ 6-アルキルから選択される 2 個の置換基で置換されているピラゾリル；ピリジニル；キノリニル；フェニル；並びにハロ、アミノ、C₁ ~ 6-アルキル、C₁ ~ 6-アルコキシ、ヒドロキシ C₁ ~ 6-アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ヒドロキシ C₁ ~ 6-アルコキシ、C₁ ~ 6-アルコキシ、アミノ C₁ ~ 4-アルキルオキシ、ジ (C₁ ~ 4-アルキル) アミノ C₁ ~ 4-アルコキシ、ジ (C₁ ~ 4-アルキル) アミノ、ピペリジニル C₁ ~ 4-アルコキシ、ピロリジニル C₁ ~ 4-アルキルオキシ、アミノスルホニルピペラジニル、アミノスルホニルピペラジニル C₁ ~ 4-アルキル、ジ (C₁ ~ 4-アルキル) アミノスルホニルピペラジニル、ジ (C₁ ~ 4-アルキル) アミノスルホニルピペラジニル C₁ ~ 4-アルキル、ヒドロキシ C₁ ~ 4-アルキルピペラジニル、ヒドロキシ C₁ ~ 4-アルキルピペラジニル C₁ ~ 4-アルキル、C₁ ~ 4-アルキルオキシピペリジニル、C₁ ~ 4-アルコキシピ

10

20

30

40

50

ペリジニル $C_1 \sim 4$ -アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ -アルキル
 ピペラジニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルコキシ $C_1 \sim 4$ -アルキルピペラジニル C_1
 ~ 4 -アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキル) ($C_1 \sim 4$ -アルキル) アミノ、(ヒ
 ドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキル) ($C_1 \sim 4$ -アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ -アルキル、ピロ
 リジニル $C_1 \sim 4$ -アルコキシ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ -アルキルオキシ、モルホリニル
 $C_1 \sim 4$ -アルキル、 $C_1 \sim 4$ -アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 4$
 $\sim$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ -アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキルアミノ、ジ
 (ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim 4$ -アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ -
 アルキルアミノ、アミノチアジアゾリル、アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ -アル
 キルオキシ及びチオフェニル $C_1 \sim 4$ -アルキルアミノから独立に選択される 1 個、2 個
 又は 3 個の置換基で置換されているフェニルから選択される。

10

【0107】

段落 [0098] ([0099]) による化合物の別の実施形態では、

t が 0 であり、

R^{12} が水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 6$
 $\sim$ アルキルオキシ、トリフルオロメチル又はジ ($C_1 \sim 6$ -アルキル) アミノであり、

-L- が直接結合又は $C_1 \sim 6$ -アルカンジイル、アミノ及びカルボニルから選択され
 る二価の基であり、

R^{14} が水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_1 \sim 6$ -アル
 キル、 $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシ、アリール $C_1 \sim 6$ -アルキル、アミノカルボニル、ア
 ミノ $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_1 \sim 6$ -アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ -アルキル又はジ ($C_1 \sim$
 6 -アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ -アルキルであり、

20

前記 A 環が、

【化23】

(a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-
 11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23),
 (a-24), (a-25), (a-26), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-
 37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-44), (a-45), (a-46), (a-47), (a-48) 及び (a-51);

30

から選択される基であり、

各 s が独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

R^5 が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_1 \sim 6$ -アルキル；トリ
 ハロ $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ -アルキル； $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシ； C_1
 ~ 6 -アルキルカルボニル； $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシカルボニル； $C_1 \sim 6$ -アルキル
 スルホニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ -アルキル；アリールオキシ；ジ ($C_1 \sim 6$ -アルキル
) アミノ；シアノ；チオフェニル；フラニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ -アルキルで置換され
 ているフラニル；ベンゾフラニル；イミダゾリル；オキサゾリル；アリール及び $C_1 \sim 6$
 $\sim$ アルキルで置換されているオキサゾリル； $C_1 \sim 6$ -アルキルトリアゾリル；テトラゾ
 リル；ピロリジニル；ピロリル；モルホリニル； $C_1 \sim 6$ -アルキルモルホリニル；ピペ
 ラジニル； $C_1 \sim 6$ -アルキルピペラジニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ -アルキルピペラジニ
 ル； $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシピペリジニル；ピラゾリル； $C_1 \sim 6$ -アルキ及びトリハ
 ロ $C_1 \sim 6$ -アルキル；ピリジニルから選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されてい
 るピラゾリル； $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシ、アリールオキシ又はアリールで置換されてい
 るピリジニル；ピリミジニル；キノリニル；インドール；フェニル；或いはハロ、 $C_1 \sim$
 6 -アルキル、 $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される
 1 個又は 2 個の置換基で置換されているフェニルであり、

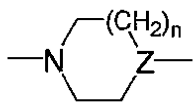
40

R^6 が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_1 \sim 6$ -アルキル；トリ

50

ハロ C₁ ~ 6 - アルキルオキシ; C₁ ~ 6 - アルキル; C₁ ~ 6 - アルキルオキシ; C₁ ~ 6 - アルキルカルボニル; C₁ ~ 6 - アルキルオキシカルボニル; C₁ ~ 6 - アルキルスルホニル; ヒドロキシ C₁ ~ 6 - アルキル; アリールオキシ; ジ (C₁ ~ 6 - アルキル) アミノ; シアノ; ピリジニル; フェニル; 又はハロ、C₁ ~ 6 - アルキル、C₁ ~ 6 - アルキルオキシ及びトリフルオロメチルから独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているフェニルであり、その中央部分

【化 2 4】



10

がエチレン架橋で橋かけされて (即ち、二環部分を形成して) いてもよい。

【0108】

段落 [0098] ([0099]) による化合物の別の実施形態では、

n が 1 又は 2 であり、

t が 0、1 又は 2 であり、

Z が窒素であり、

R^{1 2} が水素、ニトロ、C₁ ~ 6 - アルキルオキシ、トリフルオロメチル、ジ (C₁ ~ 6 - アルキル) アミノ、ヒドロキシアミノ又はナフタレニルスルホニルピラジニルであり

20

、
- L - が直接結合又は C₁ ~ 6 - アルカンジイル、カルボニル及びアミノカルボニルから選択される二価の基であり、

各 R^{1 3} が水素原子を表し、

R^{1 4} が水素、ヒドロキシ C₁ ~ 6 - アルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシアミノカルボニル又はジ (C₁ ~ 6 - アルキル) アミノ C₁ ~ 6 - アルキルであり、

前記 A 環が (a-1)、(a-7)、(a-9)、(a-10)、(a-12)、(a-14)、(a-19)、(a-20)、(a-21)、(a-22)、(a-23)、(a-30)、(a-34)、(a-49) 及び (a-50) から選択される基であり、

各 s が独立に 0、1、2 又は 5 であり、

30

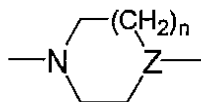
各 R⁵ 及び R⁶ が独立に、水素; ハロ; ニトロ; トリハロ C₁ ~ 6 - アルキル; トリハロ C₁ ~ 6 - アルキルオキシ; C₁ ~ 6 - アルキル; C₁ ~ 6 - アルキルオキシ; C₁ ~ 6 - アルキルスルホニル; (アリール) (C₁ ~ 6 - アルキル) アミノ; アリールスルホニル; アリールオキシ; アリール C₂ ~ 6 - アルケンジイル; ジ (C₁ ~ 6 - アルキル) アミノ; チオフェニル; ジ (C₁ ~ 6 - アルキル) アミノ C₁ ~ 6 - アルキル (C₁ ~ 6 - アルキル) アミノ C₁ ~ 6 - アルキル、ジ (C₁ ~ 6 - アルキル) アミノ C₁ ~ 6 - アルキル、C₁ ~ 6 - アルキルピペラジニル C₁ ~ 6 - アルキル、ヒドロキシ C₁ ~ 6 - アルキルピペラジニル C₁ ~ 6 - アルキル、ヒドロキシ C₁ ~ 6 - アルキルオキシ C₁ ~ 6 - アルキルピペラジニル C₁ ~ 6 - アルキル、ジ (C₁ ~ 6 - アルキル) アミノスルホニルピペラジニル C₁ ~ 6 - アルキル、C₁ ~ 6 - アルキルオキシピペリジニル C₁ ~ 6 - アルキル、モルホリニル C₁ ~ 6 - アルキル、ヒドロキシ C₁ ~ 6 - アルキル (C₁ ~ 6 - アルキル) アミノ C₁ ~ 6 - アルキル又はジ (ヒドロキシ C₁ ~ 6 - アルキル) アミノ C₁ ~ 6 - アルキルで置換されているチオフェニル; フラニル; オキサゾリル; ピロリル; ピラゾリル; ピリジニル; C₁ ~ 6 - アルキルオキシで置換されているピリジニル; キノリニル; インドリル; フェニル; 並びにハロ、アミノ、C₁ ~ 6 - アルキル、C₁ ~ 6 - アルキルオキシ、ヒドロキシ C₁ ~ 4 - アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ジ (C₁ ~ 4 - アルキル) アミノ C₁ ~ 4 - アルキルオキシ、ジ (C₁ ~ 4 - アルキル) アミノ、ジ (C₁ ~ 4 - アルキル) アミノ C₁ ~ 4 - アルキル、ジ (C₁ ~ 4 - アルキル) アミノ C₁ ~ 4 - アルキル (C₁ ~ 4 - アルキル) アミノ、ジ (C₁ ~ 4 - アルキル) アミノ C₁ ~ 4 - アルキル (C₁ ~ 4 - アルキル) アミノ C₁ ~ 4 - アルキ

40

50

ル、ヒドロキシル4アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ -アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ -アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ -アルキル、ジ（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ -アルキル、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ -アルキル、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ -アルコキシ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ -アルキルオキシ、及びモルホリニル $C_1 \sim 4$ -アルキル及び $C_1 \sim 4$ -アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ -アルキルから選択される1個、2個又は3個の置換基で置換されているフェニルから選択され、その中央部分

【化25】



10

がメチレン架橋で橋かけされて（即ち、二環部分を形成して）いてもよい。

【0109】

段落〔0098〕（〔0099〕）による化合物の別の実施形態では、

nが1又は2であり、

tが0又は2であり、

Zが水素であり、

$R^{1,2}$ が水素であり、

20

-L-が直接結合であり、

各 $R^{1,3}$ が水素であり、

$R^{1,4}$ が水素であり、

前記A環が（a-1）、（a-9）、（a-19）、（a-20）、（a-21）、（a-22）、（a-23）、（a-49）及び（a-50）から選択される基であり、

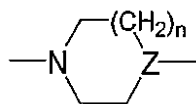
各sが独立に0、1、2又は5であり、

各 R^5 及び R^6 が独立に、水素；ハロ；トリハロ $C_1 \sim 6$ -アルキル；トリハロ $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ -アルキル； $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシ；アリール $C_2 \sim 6$ -アルケンジイル；ジ（ $C_1 \sim 6$ -アルキ）アミノ；チオフェニル；ジ（ $C_1 \sim 6$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ -アルキル（ $C_1 \sim 6$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ -アルキル、ジ（ $C_1 \sim 6$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_1 \sim 6$ -アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ -アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ -アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ -アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ -アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシピペリジニル $C_1 \sim 6$ -アルキル、モルホリニル $C_1 \sim 6$ -アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ -アルキル（ $C_1 \sim 6$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ -アルキル又はジ（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ -アルキルで置換されているチオフェニル；フラニル；オキサゾリル；ピラゾリル；ピリジニル； $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシで置換されているピリジニル；キノリニル；インドリル；フェニル；並びにハロ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_1 \sim 6$ -アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ジ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ -アルキルオキシ、ジ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ、ジ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ -アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ -アルキル（ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ -アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ -アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ -アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ -アルキル、ジ（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ -アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ -アルキル、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ -アルキルピロリジニル $C_1 \sim 4$ -アルキルオキシ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ -アルキルオキシ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ -アルキル及び $C_1 \sim 4$ -アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ -アルキル、及びその中央部分

30

40

【化 2 6】



はメチレン架橋で任意選択で橋かけされている（即ち二環部分を形成する）。

【0 1 1 0】

段落 [0 0 9 8]（[0 0 9 9]）による化合物の別の実施形態では、

n は 1 であり、

t は 0 であり、

Z は窒素であり、

R^{1 2} は水素であり、

—L— は直接の結合であり、

各 R^{1 3} は水素であり、

R^{1 4} は水素であり、

A 環は（a-1）及び（a-2 0）から選択される基であり、

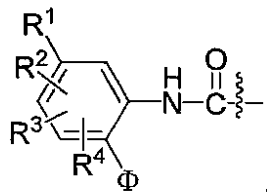
各 s は独立に 0 又は 1 であり、

各 R⁵ 及び R⁶ は独立に、水素；チオフェニル；ジ（C₁～6-アルキル）アミノ C₁～6-アルキル若しくは C₁～6-アルキルピペラジニル C₁～6-アルキルで置換されているチオフェニル；フラニル；フェニル；並びにジ（C₁～4-アルキル）アミノ C₁～4-アルキルオキシ、ジ（C₁～4-アルキル）アミノ、ジ（C₁～4-アルキル）アミノ C₁～4-アルキル、ジ（C₁～4-アルキル）アミノ C₁～4-アルキル（C₁～4-アルキル）アミノ C₁～4-アルキル、ピロリジニル C₁～4-アルキル、ピロリジニル C₁～4-アルキルオキシ及び C₁～4-アルキルピペラジニル C₁～4-アルキルから独立に選択される 1 個の置換基で置換されているフェニルから選択される。

【0 1 1 1】

段落 [0 0 9 8]（[0 0 9 9]）～[0 1 0 9]（[0 1 1 0]）の化合物では、R¹、R²、R³ 及び R⁴ は段落 [0 0 4 8]（[0 0 4 9]）及び [0 0 4 9]（[0 0 5 0]）で定義されるものであることが好ましい。段落 [0 0 9 8]（[0 0 9 9]）～[0 1 0 9]（[0 1 1 0]）の化合物の他の実施形態では、R¹、R²、R³ 及び R⁴ はすべて H である。段落 [0 0 9 8]（[0 0 9 9]）～[0 1 0 9]（[0 1 1 0]）の化合物の他の好ましい実施形態には、その末端ヒドロキサム酸部分（HO-NH-C（O）-）が

【化 2 7】



（式中、Φ、R¹、R²、R³ 及び R⁴ は段落 [0 0 4 6]（[0 0 4 7]）、好ましくは [0 0 4 8]（[0 0 4 9]）及び [0 0 4 9]（[0 0 5 0]）の定義と同様である）

で置き換えられている WO 0 3 / 0 7 6 4 2 2 の頁 2 1 及び 2 2 並びに表 F-1 の化合物が含まれる。

【0 1 1 2】

段落 [0 0 9 8]（[0 0 9 9]）～[0 1 1 0]（[0 1 1 1]）においては、段落

[0112] ([0113]) ~ [0114] ([0115]) の定義は段落 [0020] ([0021]) ~ [0042] ([0043]) の定義を補足する。段落 [0020] ([0021]) ~ [0042] ([0043]) の定義と、段落 [0112] ([0113]) ~ [0114] ([0115]) の定義とにおいては、ある程度不一致があるが、段落 [0098] ([0099]) ~ [0110] ([0111]) の化合物に限って段落 [0112] ([0113]) ~ [0114] ([0115]) の定義が優先するものとする。

【0113】

ハロはフルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードの総称である。C₁ ~ 4-アルキルは1 ~ 4個の炭素原子を有する直鎖及び分枝鎖飽和炭化水素基と定義する。例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、1-メチルエチル、2-メチルプロピル等である。C₁ ~ 6-アルキルは、C₁ ~ 4-アルキル及び5 ~ 6個の炭素原子を有するより高次の相同物、例えばペンチル、2-メチルブチル、ヘキシル、2-メチルペンチル等を含む。C₁ ~ 6-アルカンジイルは1 ~ 6個の炭素原子を有する二価の直鎖及び分枝鎖の飽和炭化水素基（例えばメチレン、1, 2-エタンジイル、1, 3-プロパンジイル、1, 4-ブタンジイル、1, 5-ペンタンジイル、1, 6-ヘキサンジイル）及びその分枝の異性体（例えば2-メチルペンタンジイル、3-メチルペンタンジイル、2, 2-ジメチルブタンジイル、2, 3-ジメチルブタンジイル）等と定義する。トリハロC₁ ~ 6-アルキルは、3個の同一か又は異なるハロ置換基を含むC₁ ~ 6-アルキル、例えばトリフルオロメチルと定義する。C₂ ~ 6-アルケンジイルは、1個の二重結合と2 ~ 6個の炭素原子を含む二価の直鎖及び分枝鎖炭化水素基、例えばエテンジイル、2-プロペンジイル、3-ブテンジイル、2-ペンテンジイル、3-ペンテンジイル、3-メチル-2-ブテンジイル等と定義する；アリールは、フェニル、及びそれぞれハロ、C₁ ~ 6-アルキル、C₁ ~ 6-アルキルオキシ若しくはトリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシカルボニルから独立に選択される1個又は複数の置換基で置換されているフェニルと定義する。アミノアリールはアミノで置換されているアリールを定義する。C₃ ~ 10-シクロアルキルは3 ~ 10個の炭素を有する環状炭化水素基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル等を含む。

【0114】

「別のZn-キレート化基」という用語は、酵素的結合部位に存在することができるZn²⁺-イオンと相互作用可能な基を指す。

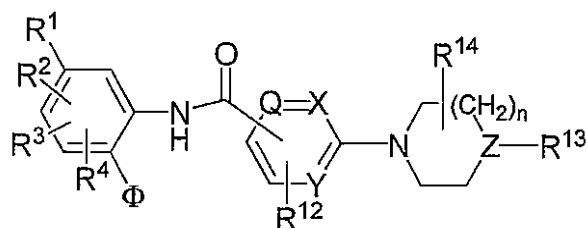
【0115】

段落 [0098] ([0099]) の化合物のN-オキシドの形態は、1個又は複数の窒素原子が酸化されていわゆるN-オキシドとなっている化合物、特に、ピペリジン、ピペラジン又はピリダジニル-窒素の1個若しくは複数がN-オキシド化されているN-オキシドを含む。

【0116】

別の実施形態では、本発明は下記構造式(5)の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む。

【化28】



(5)

10

20

30

40

50

(式中、

Φは $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{OH}$ であり、

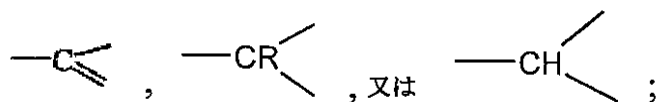
R^1 はH又は段落〔0046〕(〔0047〕)に定義の通りであり、

R^2 、 R^3 及び R^4 は段落〔0046〕(〔0047〕)に定義の通りであり

nは0、1、2又は3であり、nが0である場合、直接結合であるものとし、

Qは窒素又は

【化29】

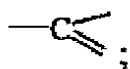


10

であり、

Xは窒素又は

【化30】

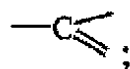


20

であり、

Yは窒素又は

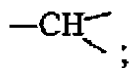
【化31】



であり、

Zは窒素又は

【化32】



30

であり、

Rは水素、ハロゲン、 $-\text{NH}_2$ 、ニトロ、ヒドロキシ、アリール、ヘテロシクリル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ -シクロアルキル、ヘテロアリール、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アキル、ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルケニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル-アリールオキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル-アリールスルファニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル-アリールスルフィニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル-アリールスルホニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル-アリールアミノスルホニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル-アリールアミン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキニル- $\text{C}(\text{O})$ -アミン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルケニル- $\text{C}(\text{O})$ -アミン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキニル- R^9 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルケニル- R^9 (但し、 R^9 は水素、ヒドロキシ、アミノ)、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルコキシからなる群から選択され、

40

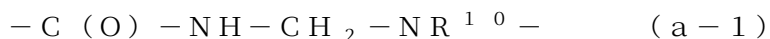
R^{12} は水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルオキシ、トリフルオロメチル、ジ($\text{C}_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、ヒドロキシアミノ又はナフタレニルスルホニルピラジニルであり、

50

R^{13} は水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケンジイル、フラニルカルボニル、ナフタレニルカルボニル、 $-C(O)$ フェニル R^9 、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アリールアミノスルホニルアミノ、アミノスルホニルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、アリールアミノスルホニルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ アルキルスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、ジ (アリール) $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、チオフェニル $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、ピリジニルカルボニル又はアリール $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル (各 R^9 はフェニル; ハロ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシピペリジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ (ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ又はモルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルから独立に選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されているフェニル; チオフェニル; 或いはジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ (ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル又はモルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシで置換されているチオフェニルから独立に選択される) であり、

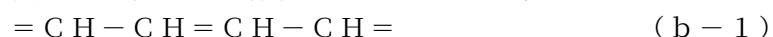
R^{14} は水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシカルボニル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノカルボニル $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシカルボニル $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシアミノカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル又はジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^{13} 及び R^{14} が同一炭素原子上に存在する場合、 R^{13} 及び R^{14} は一緒に、次式の二価の基を形成することができ、



(但し、 R^{10} は水素又はアリールである)

R^{13} 及び R^{14} が隣接する炭素原子上に存在する場合、 R^{13} 及び R^{14} は一緒に、次式の二価の基を形成することができ、



上記アリールはフェニル、或いはそれぞれがハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、トリフルオロメチル、シアノ又はヒドロキシカルボニルから独立に選択される 1 個又は複数の置換基で置換されているフェニルである)。

【0117】

段落 [0115] ([0116]) による化合物のいくつかの実施形態では、以下の限定のうちの 1 個又は複数の適用される。即ち、

n が 0 又は 1 であり、

Q が

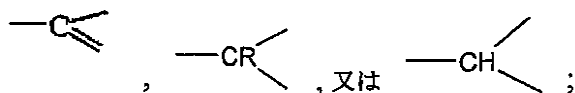
10

20

30

40

【化 3 3】



であり、

$R^{1\ 2}$ が水素又はニトロであり、

$R^{1\ 3}$ が $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケンジイル、フラニルカルボニル、ナフタレニルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ アルキルスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、ジ (アリール) $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、チオフェニル $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、ピリジニルカルボニル又はアリール $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルであり、

$R^{1\ 4}$ が水素であり、

$R^{1\ 3}$ 及び $R^{1\ 4}$ が同一炭素原子上に存在する場合、 $R^{1\ 3}$ 及び $R^{1\ 4}$ は一緒に、式 (a-1) ($R^{1\ 0}$ はアリールである) の二価の基を形成することができ、

$R^{1\ 3}$ 及び $R^{1\ 4}$ が隣接する炭素原子上に存在する場合、 $R^{1\ 3}$ 及び $R^{1\ 4}$ は一緒に、式 (b-1) の二価の基を形成することができる。

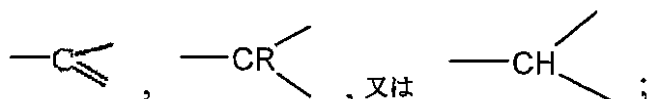
【0118】

段落 [0115] ([0116]) による化合物の別の実施形態では、以下の限定のうちの1個又は複数が適用される。

n は1であり、

Q は

【化 3 4】



であり、

Z は窒素であり、

$R^{1\ 2}$ は水素であり、

$R^{1\ 3}$ はナフタレニルカルボニル、 $C_1 \sim 12$ アルキルスルホニル又はジ (アリール) $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルであり、

$R^{1\ 4}$ は水素である。

【0119】

段落 [0115] ([0116]) による化合物の別の実施形態では、 $R^{1\ 2}$ は水素である。

【0120】

段落 [0115] ([0116]) による化合物の別の実施形態では、

$R^{1\ 2}$ が水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、トリフルオロメチル又はジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノであり、

$R^{1\ 3}$ が水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケンジイル、フラニルカルボニル、ナフタレニルカルボニル、 —C(O)フェニル R^9 、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ アルキルスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル又はピリジニルカルボニル (各 R^9 はフェニルから独立に選択される) ; ハロ、 $C_1 \sim 6$ アル

キル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシから独立に選択される1個、2個又は3個の置換基で置換されているフェニル；又はチオフェニルであり、

R^{14} が水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノカルボニル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル又はジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0121】

段落 [0115] ([0116]) による化合物のいくつかの実施形態では、

R^{12} が水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、トリフルオロメチル又はジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノであり、

R^{13} が水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケンジイル、フラニルカルボニル、ナフタレニルカルボニル、 $-C(O)$ フェニル R^9 、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ アルキルスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル若しくはピリジニルカルボニル (各 R^9 はフェニルから独立に選択される)；ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシから独立に選択される1個、2個又は3個の置換基で置換されているフェニル；又はチオフェニルであり、

R^{14} が水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノカルボニル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル又はジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルである。

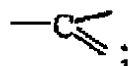
【0122】

段落 [0115] ([0116]) による化合物のいくつかの実施形態では、

n が0又は1であり、

Q が

【化35】



又は $-NHC(O)C_1 \sim 6$ アルカンジイル SHであり、 R^{12} が水素又はニトロであり、 R^{13} が $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_2 \sim 6$ アルケンジイル、フラニルカルボニル、ナフタレニルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ アルキルスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、ジ (アリール) $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、チオフェニル $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、ピリジニルカルボニル又はアリール $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルであり、 R^{14} が水素であり、

R^{13} 及び R^{14} が同一炭素原子上に存在する場合、 R^{13} 及び R^{14} は一緒に、式 (a-1) (R^{10} はアリールである) の二価の基を形成することができるか、或いは、

R^{13} 及び R^{14} が隣接する炭素原子上に存在する場合、 R^{13} 及び R^{14} は一緒に、式 (b-1) の二価の基を形成することができる。

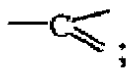
【0123】

段落 [0115] ([0116]) による化合物のいくつかの実施形態では、

n が1であり、

Q が

【化 3 6】



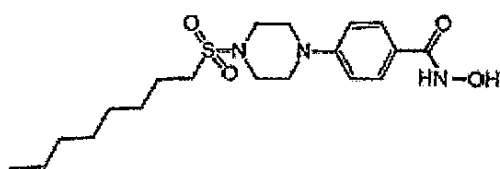
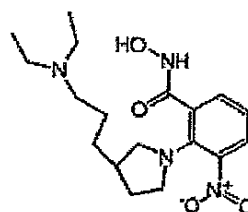
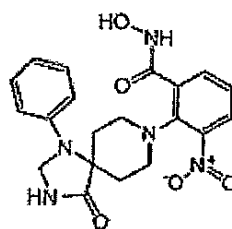
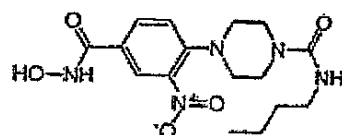
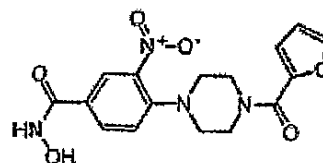
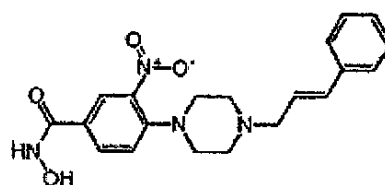
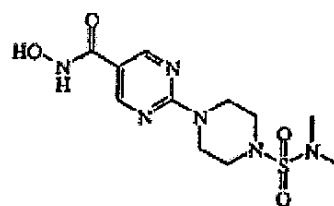
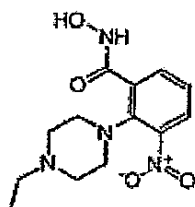
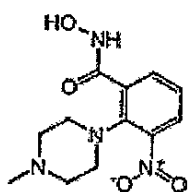
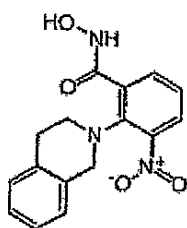
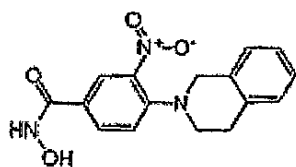
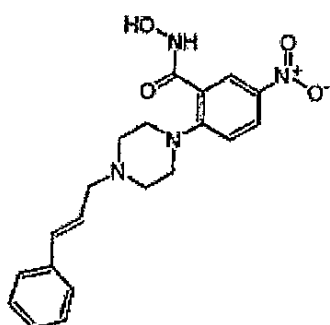
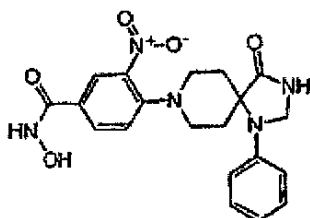
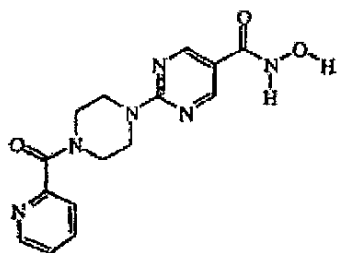
であり、Zが窒素であり、 $R^{1\ 2}$ が水素であり、 $R^{1\ 3}$ はナフタレニルカルボニル、 $C_1 \sim 1\ 2$ アルキルスルホニル又はジ（アリアル） $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルであり、 $R^{1\ 4}$ が水素である。

【0 1 2 4】

10

段落 [0 1 1 5]（[0 1 1 6]）による化合物の特定の実施形態では、以下のものを含む。

【化 3 7 - 1】



10

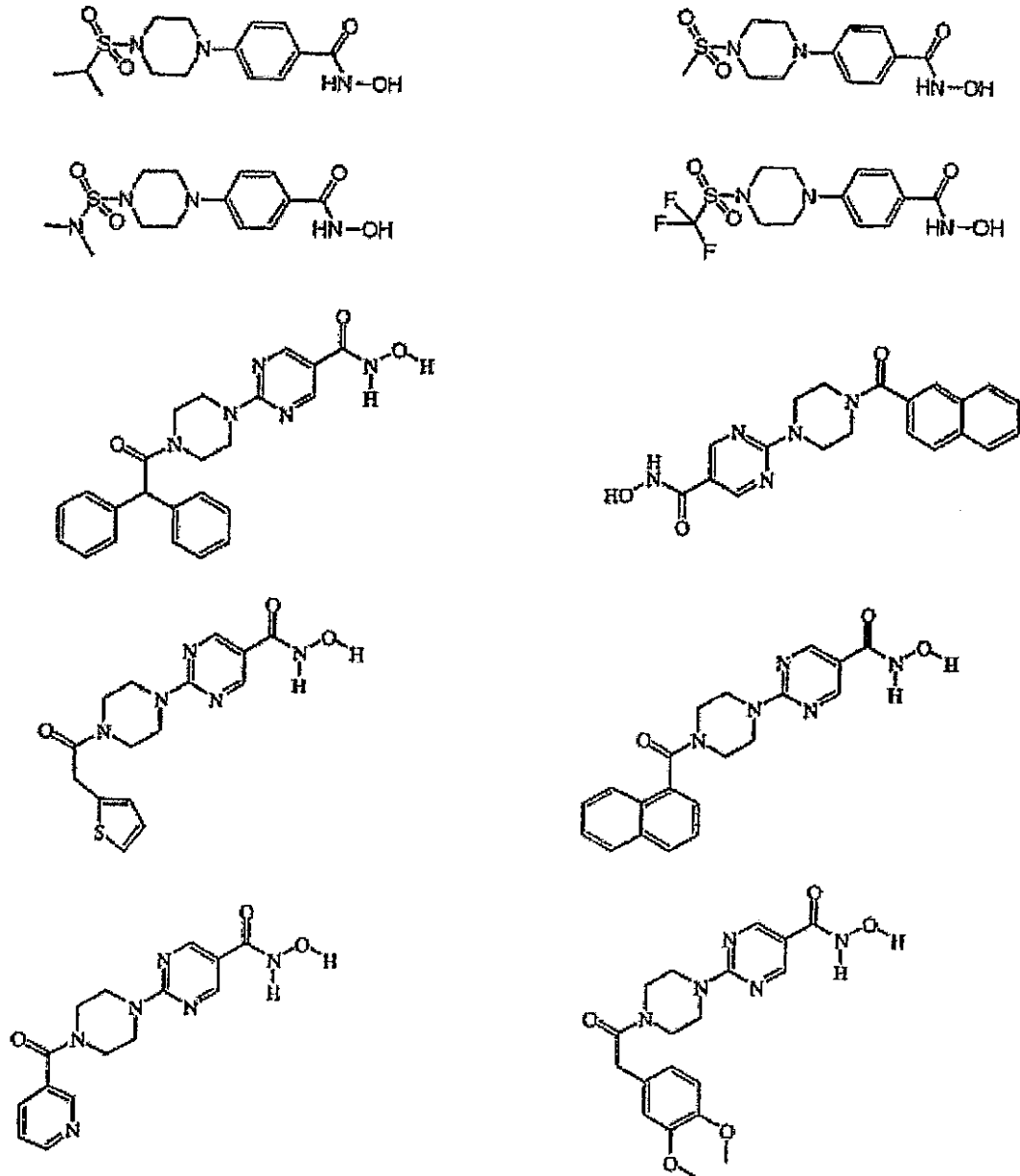
20

30

40

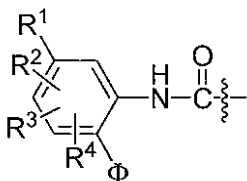
50

【化 3 7 - 2】



式中、末端ヒドロキサム酸部分（ $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{OH}$ ）は

【化 3 8】



（式中、 Φ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046]（[0047]）、好ましくは [0048]（[0049]）及び [0049]（[0050]）の定義と同様である）

で置き換えられている。

【0125】

10

20

30

40

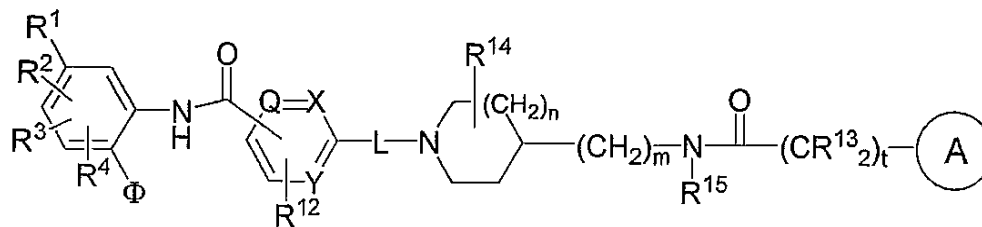
50

段落〔0115〕（〔0116〕）～〔0123〕（〔0124〕）の化合物では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落〔0048〕（〔0049〕）及び〔0049〕（〔0050〕）での定義通りであることが好ましく、段落〔0115〕（〔0116〕）～〔0123〕（〔0124〕）の化合物の他の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はすべてHである。

【0126】

別の実施形態では、本発明は下記構造式（6）の化合物又は薬剤として許容される塩を含む。

【化39】



(6)

（式中、

Φ は $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{OH}$ であり、

R^1 はHであるか、又は段落〔0046〕（〔0047〕）の定義と同様であり、

R^2 、 R^3 及び R^4 は段落〔0046〕（〔0047〕）の定義と同様であり、

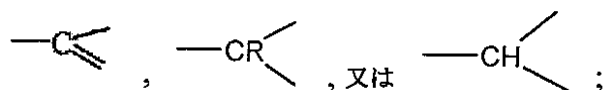
n は0、1、2又は3であり、 n が0である場合、直接結合であるものとし、

m は0又は1であり、 m が0である場合、直接結合であるものとし、

t は0、1、2、3又は4であり、 t が0である場合、直接結合であるものとし、

Q は窒素又は

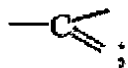
【化40】



であり、

X は窒素又は

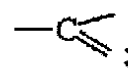
【化41】



であり、

Y は窒素又は

【化42】



であり、

R は水素、ハロゲン、 $-\text{NH}_2$ 、ニトロ、ヒドロキシ、アリール、ヘテロシクリル、C

10

20

30

40

50

$C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_7$ アキル、ハロアルキル、 $C_1 \sim C_7$ アルケニル、 $C_1 \sim C_7$ アルキニル、 $C_1 \sim C_7$ アシル、 $C_1 \sim C_7$ アルキルアリアルオキシ、 $C_1 \sim C_7$ アルキルアリアルスルファニル、 $C_1 \sim C_7$ アルキルアリアルスルフィニル、 $C_1 \sim C_7$ アルキルアリアルスルホニル、 $C_1 \sim C_7$ アルキルアリアルアミノスルホニル、 $C_1 \sim C_7$ アルキルアリアルアミン、 $C_1 \sim C_7$ アルキニル-C(O)-アミン、 $C_1 \sim C_7$ アルケニル-C(O)-アミン、 $C_1 \sim C_7$ アルキニル- R^9 、 $C_1 \sim C_7$ アルケニル- R^9 (R^9 は水素、ヒドロキシ、アミノである)、 $C_1 \sim C_7$ アルキル又は $C_1 \sim C_7$ アルコキシからなる群から選択され、

$R^{1,2}$ は水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、トリフルオロメチル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、ヒドロキシアミノ又はナフタレニルスルホニルピラジニルであり、

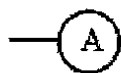
-L- は直接結合であるか、又は $C_1 \sim 6$ アルカンジイル、 $C_1 \sim 6$ アルカンジイルオキシ、アミノ、カルボニル又はアミノカルボニルから選択される二価の基であり、

各 $R^{1,3}$ は独立に水素原子を表し、1個の水素原子はアリールから選択される置換基で置換されていく、

$R^{1,4}$ は水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシカルボニル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノカルボニル $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシカルボニル $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシアミノカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル又はジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

$R^{1,5}$ は水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル又はアリールであり、

【化43】



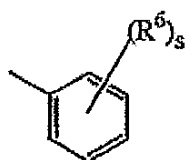
は

10

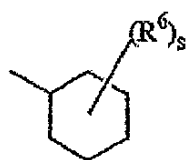
20

30

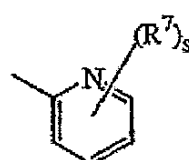
【化 4 4】



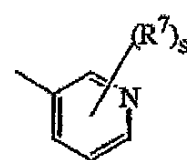
(a-1)



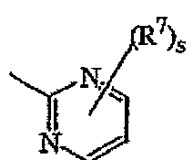
(a-2)



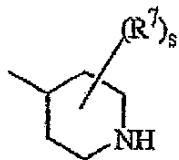
(a-3)



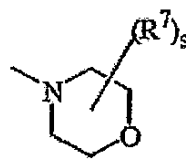
(a-4)



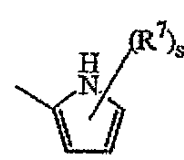
(a-5)



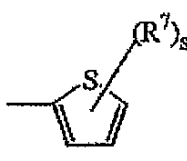
(a-6)



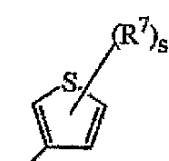
(a-7)



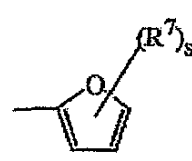
(a-8)



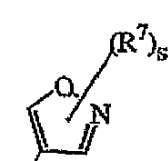
(a-9)



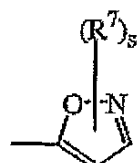
(a-10)



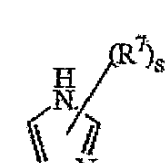
(a-11)



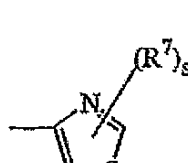
(a-12)



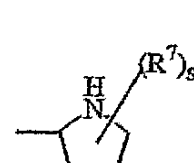
(a-13)



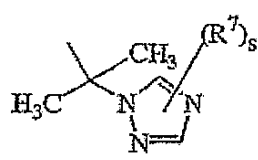
(a-14)



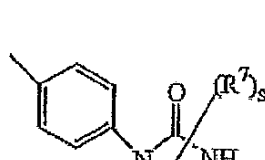
(a-15)



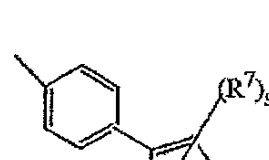
(a-16)



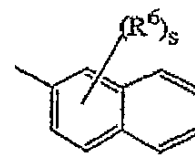
(a-17)



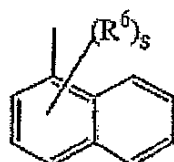
(a-18)



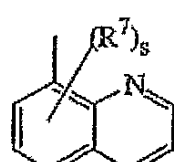
(a-19)



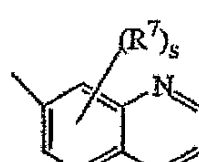
(a-20)



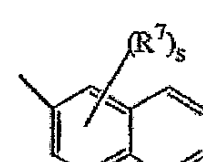
(a-21)



(a-22)



(a-23)



(a-24)

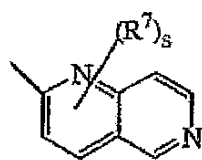
10

20

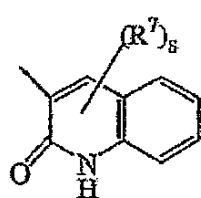
30

40

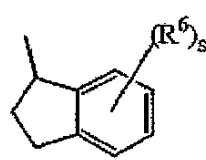
【化 4 4 - 2】



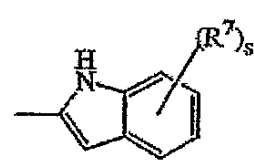
(a-25)



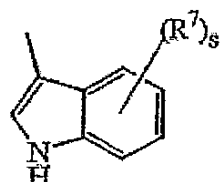
(a-26)



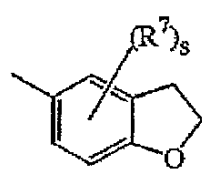
(a-27)



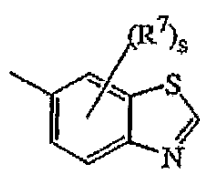
(a-28)



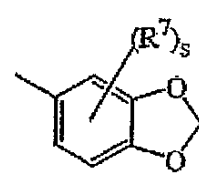
(a-29)



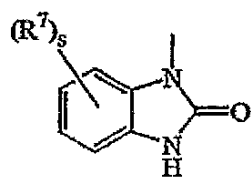
(a-30)



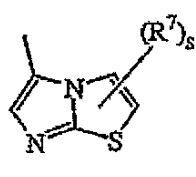
(a-31)



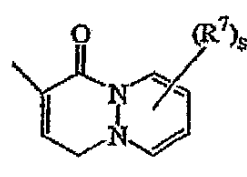
(a-32)



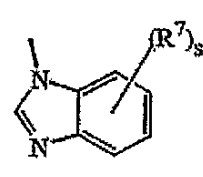
(a-33)



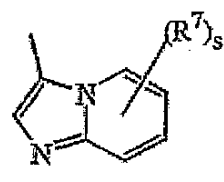
(a-34)



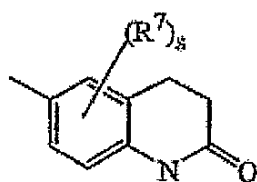
(a-35)



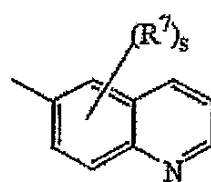
(a-36)



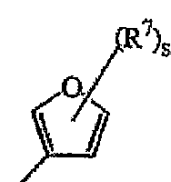
(a-37)



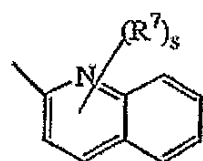
(a-38)



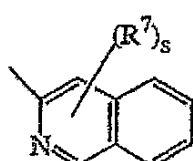
(a-39)



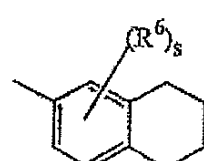
(a-40)



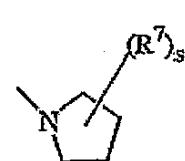
(a-41)



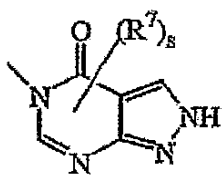
(a-42)



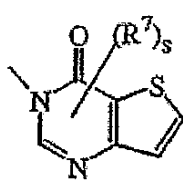
(a-43)



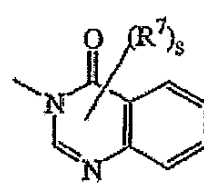
(a-44)



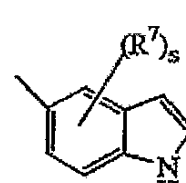
(a-45)



(a-46)



(a-47)



(a-48)

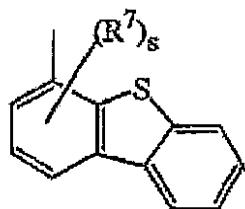
10

20

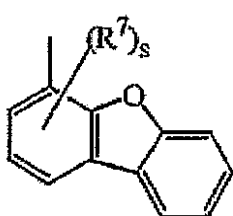
30

40

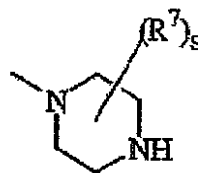
【化 4 4 - 3】



(a-49)



(a-50)



(a-51)

10

(式中、各 s は独立に 0、1、2、3、4 又は 5 であり、

各 R^6 及び R^7 は水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_{1\sim6}$ アルキル；トリハロ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ アルキル；アリール及び $C_{3\sim10}$ シクロアルキルで置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル； $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル； $C_{1\sim6}$ アルキルオキシカルボニル； $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル；シアノ $C_{1\sim6}$ アルキル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ；アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノカルボニル；ジ (ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ；(アリール) ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ $C_{1\sim6}$ アルキル；アリールスルホニル；アリールスルホニルアミノ；アリールオキシ；アリールオキシ $C_{1\sim6}$ アルキル；アリール $C_{2\sim6}$ アルケンジイル；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル；アミノスルホニルアミノ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ；アミノスルホニルアミノ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニルアミノ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニルアミノ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル；シアノ；チオフェニル；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルオキシピペラジニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルオキシピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル、モルホリニル $C_{1\sim6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル若しくはジ (ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルで置換されているチオフェニル；フラニル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルで置換されているフラニル；ベンゾフラニル；イミダゾリル；オキサゾリル；アリール及び $C_{1\sim6}$ アルキルで置換されているオキサゾリル； $C_{1\sim6}$ アルキルトリアゾリル；テトラゾリル；ピロリジニル；ピロリル；ピペリジニル $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ；モルホリニル； $C_{1\sim6}$ アルキルモルホリニル；モルホリニル $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ；モルホリニル $C_{1\sim6}$ アルキル；モルホリニル $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ；モルホリニル $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ $C_{1\sim6}$ アルキル；ピペラジニル； $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル； $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルコキシ；ピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル；ナフタレニルスルホニルピペラジニル；ナフタレニルスルホニルピペラジニル；ナフタレニルスルホニル； $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル； $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ； $C_{1\sim6}$

20

30

40

50

~ 6 アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル; $C_1 \sim 6$ アルキル
 ピペラジニルスルホニル; アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ; アミ
 ノスルホニルピペラジニル; アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル; ジ (C_1
 ~ 6 アルキル) アミノスルホニルピペラジニル; ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニ
 ルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル; ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル; ヒドロキ
 シ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル; $C_1 \sim 6$ アルキルオキシピペリジニ
 ル; $C_1 \sim 6$ アルキルオキシピペリジニル $C_1 \sim 6$ アルキル; ピペリジニルアミノ $C_1 \sim$
 6 アルキルアミノ; ピペリジニルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル; (C
 $1 \sim 6$ アルキルピペリジニル) (ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル
 アミノ; ($C_1 \sim 6$ アルキルピペリジニル) (ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ C_1
 ~ 6 アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル; ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アル
 キルピペラジニル; ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル C
 $1 \sim 6$ アルキル; (ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル) ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ; (ヒド
 ロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル) ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル; ヒドロキシ C
 $1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル; ジ (ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ C_1
 ~ 6 アルキル; ピロリジニル $C_1 \sim 6$ アルキル; ピロリジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ;
 ピラゾリル; チオピラゾリル; $C_1 \sim 6$ アルキル若しくはトリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルから
 選択される 2 個の置換基で置換されているピラゾリル; ピリジニル; $C_1 \sim 6$ アルキルオ
 キシ、アリールオキシ若しくはアリールで置換されているピリジニル; ピリミジニル; テ
 トラヒドロピリミジニルピペラジニル; テトラヒドロピリミジニルピペラジニル $C_1 \sim 6$
 アルキル; キノリニル; インドール; フェニル; ハロ、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキ
 ル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、トリフルオロメチル、トリ
 フルオロメチルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニ
 ル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシカルボニ
 ル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオ
 キシ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノカルボニル、ジ (C
 $1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アル
 キルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ ($C_1 \sim 4$ アルキル) ア
 ミノ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ
 ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim$
 4 アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ア
 ミノスルホニルアミノ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、アミノスルホニルアミノ ($C_1 \sim 4$
 アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノスルホニルアミノ (C
 $1 \sim 4$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノスルホニルアミノ ($C_1 \sim 4$
 アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、ピペリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ピ
 ロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ; アミノスルホニルピペラジニル、アミノスルホニル
 ピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノスルホニルピペラジニル
 、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ
 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アル
 キル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシピペリジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシピペリジニル C_1
 ~ 4 アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、ヒド
 ロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、(ヒド
 ロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、(ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル)
 ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ (ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) ア
 ミノ、ジ (ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、フラニル、 $-CH=$
 $CH-CH=CH-$ で置換されているフラニル、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ピロリ
 ジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、モルホリニル、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、
 モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキル、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、モルホリニル C
 $1 \sim 4$ アルキルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ピペラジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル
 、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキ

10

20

30

40

50

ル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、テトラヒドロピリミジニルピペラジニル、テトラヒドロピリミジニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ピペリジニルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ピペリジニルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、($C_1 \sim 4$ アルキルピペリジニル) (ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、($C_1 \sim 4$ アルキルピペリジニル) (ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ピリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、アミノチアジアゾリル、アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ又はチオフェニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノから独立に選択される 1 個、又は 2 個又は 3 個の置換基で置換されているフェニルから独立に選択され、

10

各 R^6 及び R^7 は水素の代わりに窒素上に位置してよく、

上記アリアルはフェニル、或いはそれぞれがハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、トリフルオロメチル、シアノ又はヒドロキシカルボニルから独立に選択される 1 個若しくは複数の置換基で置換されているフェニルである)。

【0127】

段落 [0125] ([0126]) による化合物のいくつかの実施形態では、以下の限定のうちの 1 個又は複数が適用される。即ち、

n が 1 であり、

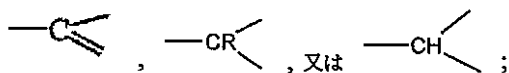
20

m が 0 又は 1 であり、

t が 0、1 又は 2 であり、

Q が

【化 4 5】



であり、

R^{12} が水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

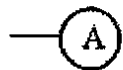
30

—L— が直接結合であり、

R^{14} が水素であり、

R^{15} が水素であり、

【化 4 6】



が (a-1)、(a-20)、(a-25)、(a-27)、(a-28)、(a-29) 又は (a-41) 又は (a-42) から選択される基であり、

40

各 s が独立に 0、1、2 又は 3 であり、

各 R^6 が水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ アルキルオキシから独立に選択される。

【0128】

段落 [0125] ([0126]) による化合物のいくつかの実施形態では、以下の限定のうちの 1 個又は複数が適用される。即ち、

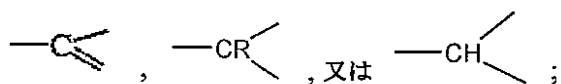
n が 1 であり、

m が 0 又は 1 であり、

t が 0、1 又は 2 であり、

50

Qが
【化47】



であり、

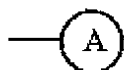
R^{1 2}が水素であり、

—L—が直接結合であり、

R^{1 4}が水素であり、

R^{1 5}が水素であり、

【化48】



が(a-1)、(a-20)、(a-25)、(a-27)、(a-28)、(a-29)、(a-41)又は(a-42)から選択される基であり、

各sが独立に0、1、2又は3であり、

各R⁶が水素、ハロ、C₁～6アルキル又はC₁～6アルキルオキシから独立に選択される。

【0129】

段落[0125]（[0126]）による化合物のいくつかの実施形態では、以下の限定のうちの1個又は複数が適用される。即ち、

R^{1 5}が水素、C₁～6アルキル、C₃～10シクロアルキル、ヒドロキシC₁～6アルキル、C₁～6アルキルオキシC₁～6アルキル又はジ(C₁～6アルキル)アミノC₁～6アルキルであり、

【化49】

— $\textcircled{\text{A}}$ — から選択される基 (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-27), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42) (a-43) 又は (a-44);

各R⁶及びR⁷が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロC₁～6アルキル；トリハロC₁～6アルキルオキシ；C₁～6アルキル；C₁～6アルキルオキシ；C₁～6アルキルオキシC₁～6アルキルオキシ；C₁～6アルキルカルボニル；C₁～6アルキルスルホニル；シアノC₁～6アルキル；ヒドロキシC₁～6アルキル；ヒドロキシC₁～6アルキルオキシ；ヒドロキシC₁～6アルキルアミノ；アミノC₁～6アルキルオキシ；ジ(C₁～6アルキル)アミノカルボニル；ジ(ヒドロキシC₁～6アルキル)アミノ；アリールC₁～6アルキル)アミノ；ジ(C₁～6アルキル)アミノC₁～6アルキルオキシ；ジ(C₁～6アルキル)アミノC₁～6アルキルアミノ；アリールスルホニル；アリールスルホニルアミノ；アリーロキシ；アリールC₂～6アルケンジイル；ジ(C₁～6アルキル)アミノ；ジ(C₁～6アルキル)アミノC₁～6アルキル；ジ(

10

20

30

40

50

$C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル; シアノ; チオフェニル; ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル若しくはジ (ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されているチオフェニル; フアニル; イミダゾリル; $C_1 \sim 6$ アルキルトリアゾリル; テトラゾリル; ピロリジニル; ピペリジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ; モルホリニル; $C_1 \sim 6$ アルキルモルホリニル; モルホリニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ; モルホリニル $C_1 \sim 6$ アルキル; $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル; $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ; $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル; $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニルスルホニル; アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ; アミノスルホニルピペラジニル; アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル; ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルピペラジニル; ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル; ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル; ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル; $C_1 \sim 6$ アルキルオキシピペリジニル; $C_1 \sim 6$ アルキルオキシピペリジニル $C_1 \sim 6$ アルキル; ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル; ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル; (ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル) ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ; (ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル) ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル; ピロリジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ; ピラゾリル; チオピラゾリル; $C_1 \sim 6$ アルキル若しくはトリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される 2 個の置換基で置換されているピラゾリル; ピリジニル; $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ若しくはアリールで置換されているピリジニル; ピリミジニル; キノリニル; インドール; フェニル; ハロ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ピペリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、アミノスルホニルピペラジニル、アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノスルホニルピペラジニル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシピペリジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシピペリジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、(ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、(ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ジ (ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、アミノチアジアゾリル、アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ又はチオフェニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノから独立に選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されているフェニルから独立に選択される。

【0130】

段落 [0125] ([0126]) による化合物のいくつかの実施形態では、以下の限定のうちの 1 個又は複数が適用される。即ち、

t = 0 であり、

m = 0 であり、

$R^{1,2}$ が水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アル

10

20

30

40

50

キルオキシ、トリフルオロメチル又はジ ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) アミノであり、

—L—が直接結合であるか、又は $C_{1 \sim 6}$ アルカンジイル、 $C_{1 \sim 6}$ アルカンジイルオキシ、アミノ又はカルボニルから選択される二価の基であり、

$R^{1 \sim 4}$ が水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシ、アリール $C_{1 \sim 6}$ アルキル、アミノカルボニル、アミノ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ $C_{1 \sim 6}$ アルキル又はジ ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) アミノ $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、

$R^{1 \sim 5}$ が水素であり、

【化50】

—**(A)** から選択される基 (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-44), (a-45), (a-46), (a-47), (a-48) 又は (a-51);

各 s が独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

R^6 が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_{1 \sim 6}$ アルキル；トリハロ $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシ； $C_{1 \sim 6}$ アルキル； $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシ； $C_{1 \sim 6}$ アルキルカルボニル； $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシカルボニル； $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルホニル；ヒドロキシ $C_{1 \sim 6}$ アルキル；アリールオキシ；ジ ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) アミノ；シアノ；チオフェニル；フラニル；ヒドロキシ $C_{1 \sim 6}$ アルキル；ベンゾフラニルで置換されているフラニル；イミダゾリル；オキサゾリル；アリール及び $C_{1 \sim 6}$ アルキルで置換されているオキサゾリル； $C_{1 \sim 6}$ アルキルトリアゾリル；テトラゾリル；ピロリジニル；ピロリル；モルホリニル； $C_{1 \sim 6}$ アルキルモルホリニル；ピペラジニル； $C_{1 \sim 6}$ アルキルピペラジニル；ヒドロキシ $C_{1 \sim 6}$ アルキルピペラジニル； $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシピペリジニル；ピラゾリル； $C_{1 \sim 6}$ アルキル若しくはトリハロ $C_{1 \sim 6}$ アルキルから選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているピラゾリル；ピリジニル； $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシ、アリールオキシ若しくはアリールで置換されているピリジニル；ピリミジニル；キノリニル；インドール；フェニル；或いはハロ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているフェニルであり、

R^7 が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_{1 \sim 6}$ アルキル；トリハロ $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシ； $C_{1 \sim 6}$ アルキル； $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシ； $C_{1 \sim 6}$ アルキルカルボニル； $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシカルボニル； $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルホニル；ヒドロキシ $C_{1 \sim 6}$ アルキル；アリールオキシ；ジ ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) アミノ；シアノ；ピリジニル；フェニル；或いはハロ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているフェニルである。

【0131】

段落 [0125] ([0126]) による化合物のいくつかの実施形態では、

$R^{1 \sim 5}$ が水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、ヒドロキシ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシ $C_{1 \sim 6}$ アルキル又はジ ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) アミノ $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、

10

20

30

40

【化 5 1】

—  から選択される基 (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-27), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42) (a-43) 又は (a-44); 及び

10

各 R^6 及び R^7 が水素; ハロ; ヒドロキシ; アミノ; ニトロ; トリハロ $C_{1\sim6}$ アルキル; トリハロ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; $C_{1\sim6}$ アルキル; $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル; $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル; シアノ $C_{1\sim6}$ アルキル; ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル; ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ; アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノカルボニル; ジ (ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ; アリール $C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ; ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ; アリールスルホニル; アリールスルホニルアミノ; アリールオキシ; アリール $C_{2\sim6}$ アルケンジイル; ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ; ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル; ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル; シアノ; チオフェニル; ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル若しくはジ (ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルで置換されているチオフェニル; フラニル; イミダゾリル; $C_{1\sim6}$ アルキルトリアゾリル; テトラゾリル; ピロリジニル; ピペリジニル $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; モルホリニル; $C_{1\sim6}$ アルキルモルホリニル; モルホリニル $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; モルホリニル $C_{1\sim6}$ アルキル; $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル; $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル; $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニルスルホニル; アミノスルホニルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; アミノスルホニルピペラジニル; アミノスルホニルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル; ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニルピペラジニル; ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル; ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル; ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル; $C_{1\sim6}$ アルキルオキシピペリジニル; $C_{1\sim6}$ アルキルオキシピペリジニル $C_{1\sim6}$ アルキル; ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル; ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル; (ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル) ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ; (ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル) ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル; ピロリジニル $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; ピラゾリル; チオピラゾリル; $C_{1\sim6}$ アルキル若しくはトリハロ $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される2個の置換基で置換されているピラゾリル; プリジニル; $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ若しくはアリールで置換されているプリジニル; プリミジニル; キノリニル; インドール; フェニル; ハロ、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_{1\sim4}$ アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ヒドロキシ $C_{1\sim4}$ アルキルオキシ、 $C_{1\sim4}$ アルキルオキシ $C_{1\sim4}$ アルキルオキシ、アミノ $C_{1\sim4}$ アルキルオキシ、ジ ($C_{1\sim4}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim4}$ アルキルオキシ、ジ ($C_{1\sim4}$ アルキル) アミノ、ジ ($C_{1\sim4}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim4}$ アルキル、ジ ($C_{1\sim4}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim4}$ アルキル ($C_{1\sim4}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim4}$ アルキル、ピペリジニル $C_{1\sim4}$ アルキルオキシ、ピロリジニル $C_{1\sim4}$ アルキルオキシ、アミノスルホニルピペラジ

20

30

40

50

ニル、アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノスルホニルピペラジニル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシピペリジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシピペリジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、(ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、(ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ジ (ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、アミノチアジアゾリル、アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ又はチオフェニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノから独立に選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されているフェニルから独立に選択される。

【0132】

段落 [0125] ([0126]) による化合物のいくつかの実施形態では、 $t = 0$ であり、 $m = 0$ であり、

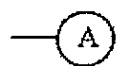
R^{12} が水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、トリフルオロメチル又はジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノであり、

—L— が直接結合であるか、又は $C_1 \sim 6$ アルカンジイル、 $C_1 \sim 6$ アルカンジイルオキシ、アミノ又はカルボニルから選択される二価の基であり、

R^{14} が水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノカルボニル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル又はジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^{15} が H であり、

【化52】



から選択される基 (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9),

(a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20),

(a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32),

(a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-44),

(a-45), (a-46), (a-47), (a-48) 又は (a-51);

各 s が独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

R^6 が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキル；トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシカルボニル； $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル；アリールオキシ；ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ；シアノ；チオフェニル；フラニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル；ベンゾフラニルで置換されているフラニル；イミダゾリル；オキサゾリル；アリール及び $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されているオキサゾリル； $C_1 \sim 6$ アルキルトリアゾリル；テトラゾリル；ピロリジニル；ピロリル；モルホリニル； $C_1 \sim 6$ アルキルモルホリニル；ピペラジニル； $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシピペリジニル；ピラゾリル； $C_1 \sim 6$ アルキル若しくはトリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているピラゾリル；ピリジニル； $C_1 \sim 6$ アルキル

オキシ、アリールオキシ若しくはアリールで置換されているピリジニル；ピリミジニル；キノリニル；インドール；フェニル；或いはハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される1個又は2個の置換基で置換されているフェニルであり、

R^7 が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキル；トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシカルボニル； $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル；アリールオキシ；ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ；シアノ；ピリジニル；フェニル；或いはハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される1個又は2個の置換基で置換されているフェニルである。

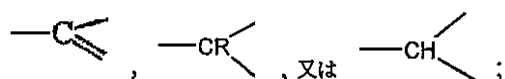
10

【0133】

段落 [0125] ([0126]) による化合物のいくつかの実施形態では、

n が1であり、 m が0又は1であり、 t が0、1又は2であり、 Q が

【化53】



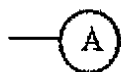
20

であり、

R^{12} が水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 $-L-$ が直接結合であり、

R^{14} 及び R^{15} がHであり、

【化54】



が $(a-1)$ 、 $(a-20)$ 、 $(a-25)$ 、 $(a-27)$ 、 $(a-28)$ 、 $(a-29)$ 、 $(a-41)$ 又は $(a-42)$ から選択される基であり、各 s が独立に0、1又は2であり、各 R^5 が水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ アルキルオキシから独立に選択される。

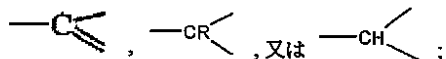
30

【0134】

段落 [0125] ([0126]) による化合物のいくつかの実施形態では、

n が1であり、 m が0又は1であり、 t が0、1又は2であり、 Q が

【化55】



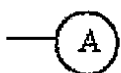
40

であり、

R^{12} が水素であり、 $-L-$ が直接結合であり、

R^{14} 及び R^{15} がHであり、

【化56】



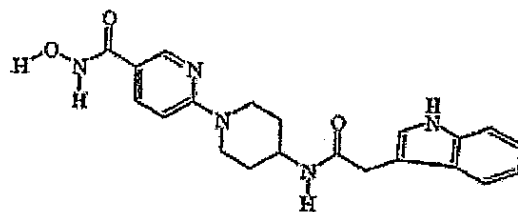
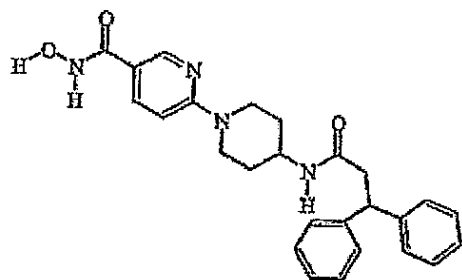
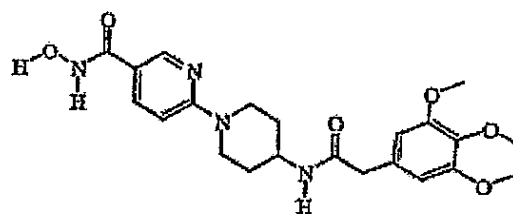
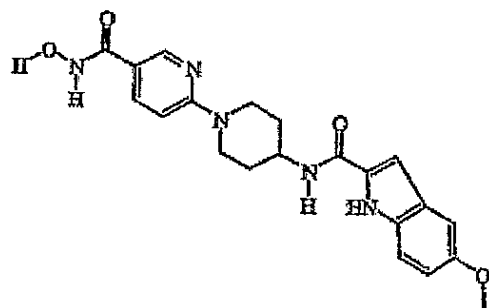
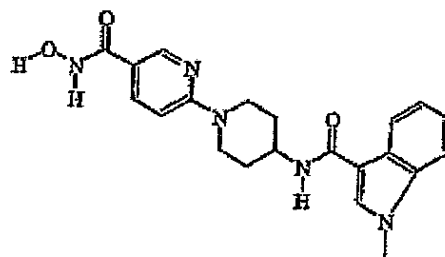
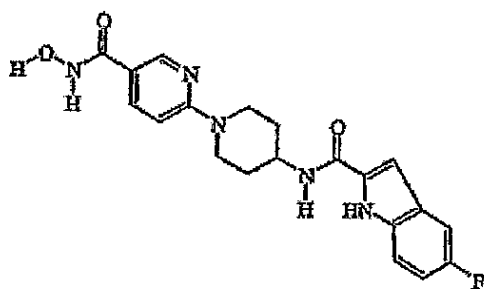
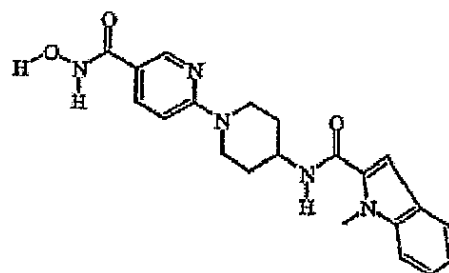
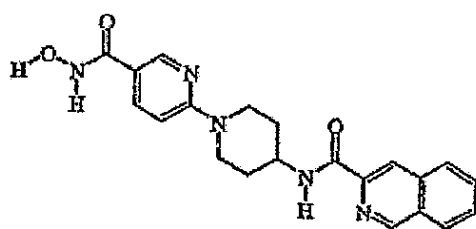
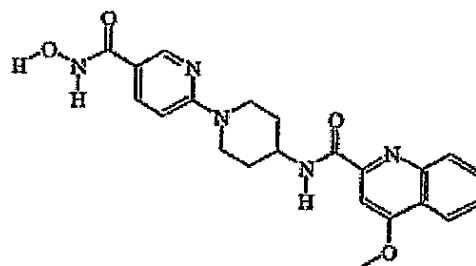
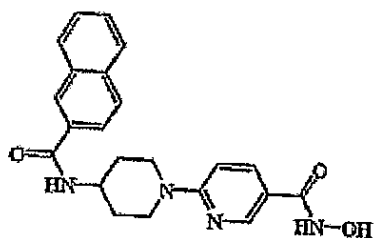
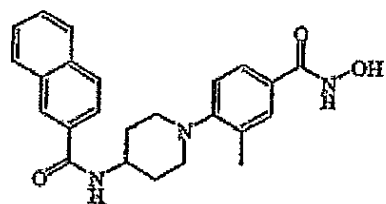
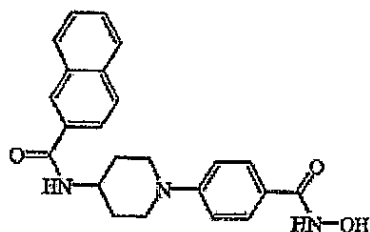
50

が (a-1)、(a-20)、(a-27)、(a-28)、(a-29)、(a-41) 又は (a-42) から選択される基であり、各 s が独立に 0、1 又は 2 であり、各 R⁵ が水素、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル又は C₁ ~ 6 アルキルオキシから独立に選択される。

【0135】

段落 [0125] ([0126]) による化合物の特定の実施形態は以下のものを含む。

【化 57】



10

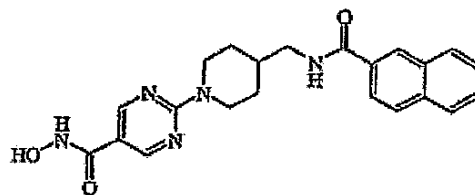
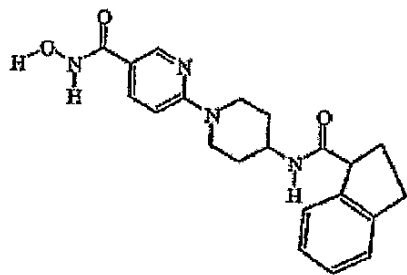
20

30

40

50

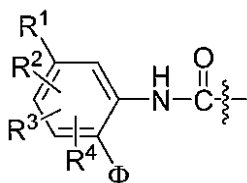
【化 5 7 - 2】



10

但し、末端ヒドロキサム酸部分（ $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{OH}$ ）は

【化 5 8】



20

（式中、 Φ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046]（[0047]）、好ましくは [0048]（[0049]）及び [0049]（[0050]）の定義と同様である）

で置き換えられている。

【0136】

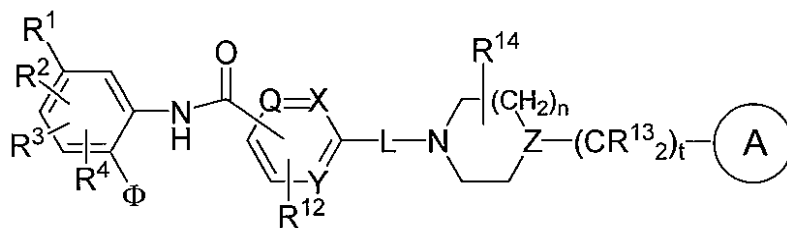
段落 [0125]（[0126]）～[0134]（[0135]）の化合物では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0048]（[0049]）及び [0049]（[0050]）で定義の通りであることが好ましい。段落 [0125]（[0126]）～[0134]（[0135]）の化合物の他の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はすべて H である。

30

【0137】

別の実施形態では、本発明は下記構造式（7）の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む。

【化 5 9】



(7)

40

（式中、

Φ は $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{OH}$ であり、

R^1 は H であるか、又は段落 [0046]（[0047]）の定義と同様であり、

R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046]（[0047]）の定義と同様であり、

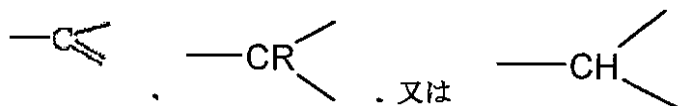
n は 0、1、2 又は 3 であり、 n が 0 である場合、直接結合であるものとし、

t は 0、1、2、3 又は 4 であり、 t が 0 である場合、直接結合であるものとし、

Q は窒素又は

50

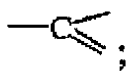
【化 6 0】



であり、

Xは窒素又は

【化 6 1】

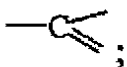


10

であり、

Yは窒素又は

【化 6 2】

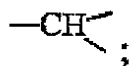


20

であり、

Zは窒素又は

【化 6 3】



30

であり、

Rは水素、ハロゲン、 $-\text{NH}_2$ 、ニトロ、ヒドロキシ、アリール、ヘテロシクリル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ -シクロアルキル、ヘテロアリール、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アキル、ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルケニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル-アリールオキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル-アリールスルファニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル-アリールスルフィニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル-アリールスルホニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル-アリールアミノスルホニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル-アリールアミン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキニル- $\text{C}(\text{O})$ -アミン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルケニル- $\text{C}(\text{O})$ -アミン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキニル- R^9 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルケニル- R^9 (R^9 は水素、ヒドロキシ、アミノである)、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルコキシからなる群から選択され、

40

$\text{R}^{1,2}$ は水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルオキシ、トリフルオロメチル、ジ($\text{C}_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、ヒドロキシアミノ又はナフタレニルスルホニルピラジニルであり、

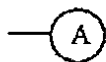
—L—は直接結合であるか、又は $\text{C}_1 \sim 6$ アルカンジイル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アミノ、カルボニル又はアミノカルボニルから選択される二価の基であり、

各 $\text{R}^{1,3}$ は独立に水素原子を表し、1個の水素原子はアリールから選択される置換基で置換されていてよく、

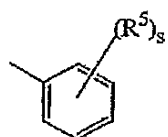
$\text{R}^{1,4}$ は水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アリール $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ

50

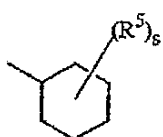
カルボニル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノカルボニル $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシカルボニル $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシアミノカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル又はジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルであり、
【化 6 4】



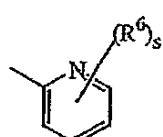
【化 6 5 - 1】



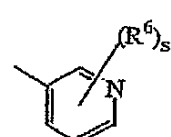
(a-1)



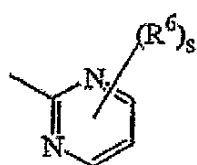
(a-2)



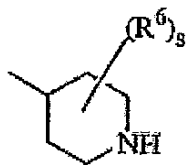
(a-3)



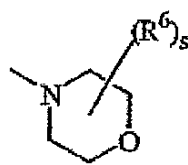
(a-4)



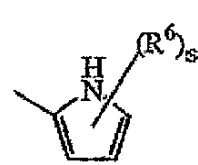
(a-5)



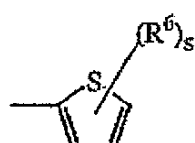
(a-6)



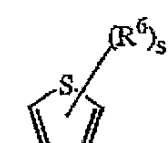
(a-7)



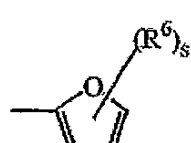
(a-8)



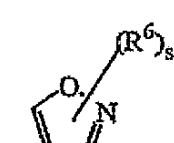
(a-9)



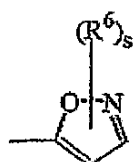
(a-10)



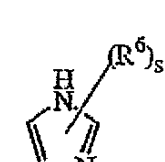
(a-11)



(a-12)



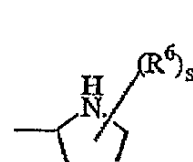
(a-13)



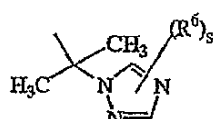
(a-14)



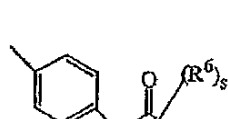
(a-15)



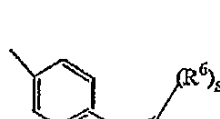
(a-16)



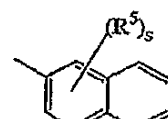
(a-17)



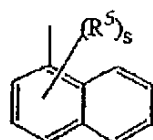
(a-18)



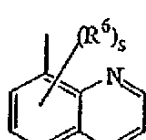
(a-19)



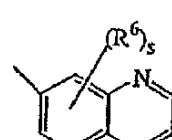
(a-20)



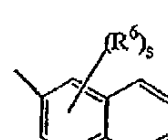
(a-21)



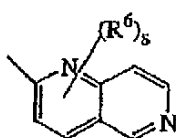
(a-22)



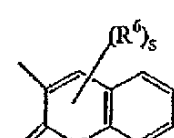
(a-23)



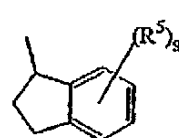
(a-24)



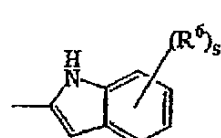
(a-25)



(a-26)



(a-27)



(a-28)

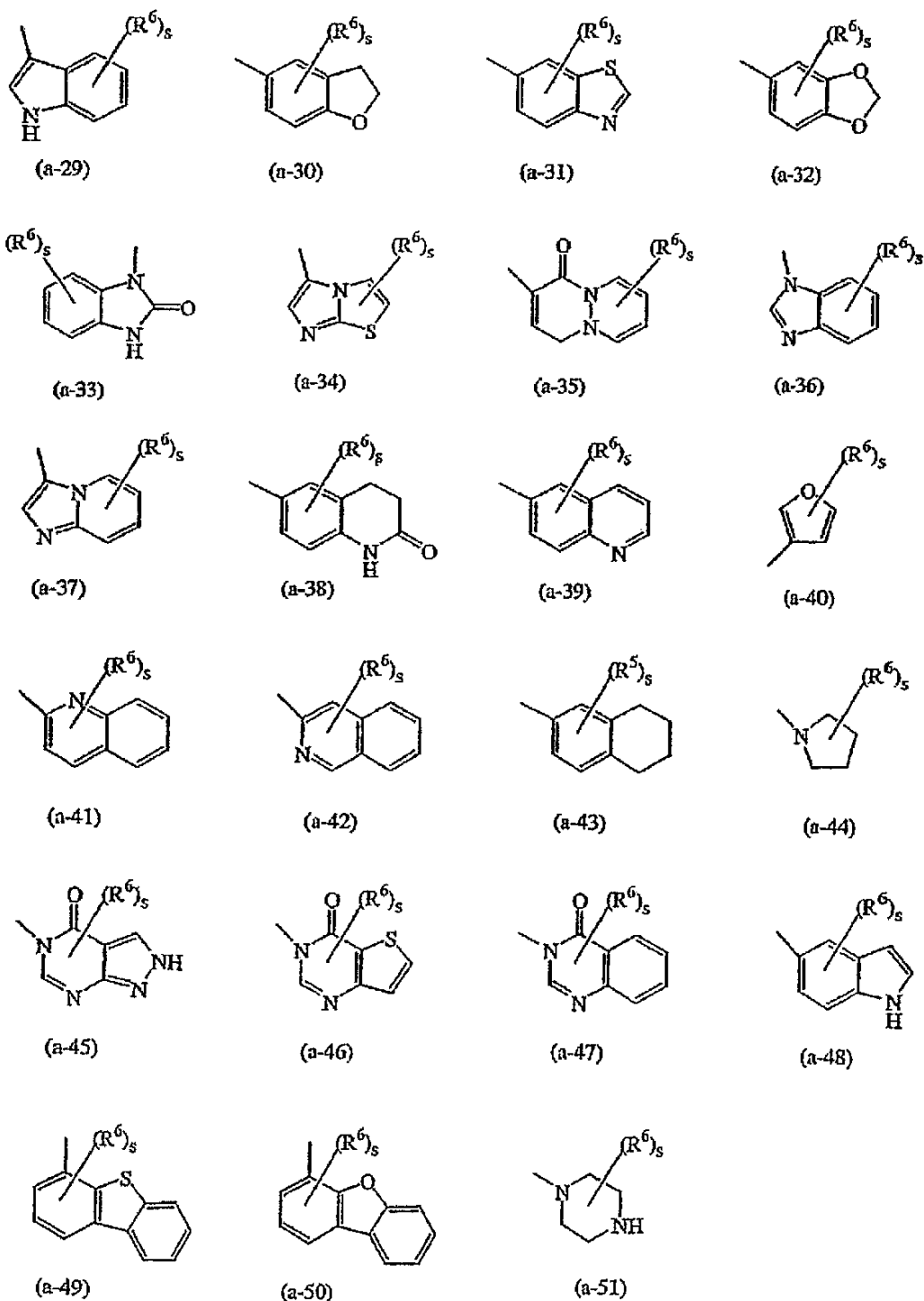
10

20

30

40

【化 6 5 - 2】



から選択される基であり、

但し、各 s は独立に 0、1、2、3、4 又は 5 であり、

各 R^5 及び R^6 は水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_{1\sim 6}$ アルキル；トリハロ $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシ； $C_{1\sim 6}$ アルキル；アリール及び $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルで置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキル； $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシ； $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシ $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシ； $C_{1\sim 6}$ アルキルカルボニル； $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシカルボニル； $C_{1\sim 6}$ アルキルスルホニル；シアノ $C_{1\sim 6}$ アルキル；ヒドロキシ $C_{1\sim 6}$ アルキル；ヒドロキシ $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシ；ヒドロキシ $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ；アミノ $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシ；ジ ($C_{1\sim 6}$ アルキル) アミノカルボニル；ジ (ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシC₁～₆アルキル)アミノ;(アリール)(C₁～₆アルキル)アミノ;ジ(C₁～₆アルキル)アミノC₁～₆アルキルオキシ;ジ(C₁～₆アルキル)アミノC₁～₆アルキルアミノ;ジ(C₁～₆アルキル)アミノC₁～₆アルキルアミノC₁～₆アルキル;アリールスルホニル;アリールスルホニルアミノ;アリールオキシ;アリールオキシC₁～₆アルキル;アリールC₂～₆アルケンジイル;ジ(C₁～₆アルキル)アミノ;ジ(C₁～₆アルキル)アミノC₁～₆アルキル;ジ(C₁～₆アルキル)アミノ(C₁～₆アルキル)アミノ;ジ(C₁～₆アルキル)アミノ(C₁～₆アルキル)アミノC₁～₆アルキル;ジ(C₁～₆アルキル)アミノC₁～₆アルキル(C₁～₆アルキル)アミノ;ジ(C₁～₆アルキル)アミノC₁～₆アルキル(C₁～₆アルキル)アミノC₁～₆アルキル;アミノスルホニルアミノ(C₁～₆アルキル)アミノ;アミノスルホニルアミノ(C₁～₆アルキル)アミノC₁～₆アルキル;ジ(C₁～₆アルキル)アミノスルホニルアミノ(C₁～₆アルキル)アミノ;ジ(C₁～₆アルキル)アミノスルホニルアミノ(C₁～₆アルキル)アミノC₁～₆アルキル;シアノ;チオフェニル;ジ(C₁～₆アルキル)アミノC₁～₆アルキル(C₁～₆アルキル)アミノC₁～₆アルキル、ジ(C₁～₆アルキル)アミノC₁～₆アルキル、C₁～₆アルキルピペラジニルC₁～₆アルキル、ヒドロキシC₁～₆アルキルピペラジニルC₁～₆アルキル、ヒドロキシC₁～₆アルキルオキシC₁～₆アルキルピペラジニルC₁～₆アルキル、ジ(C₁～₆アルキル)アミノスルホニルピペラジニルC₁～₆アルキル、C₁～₆アルキルオキシピペリジニル、C₁～₆アルキルオキシピペリジニルC₁～₆アルキル、モルホリニルC₁～₆アルキル、ヒドロキシC₁～₆アルキル(C₁～₆アルキル)アミノC₁～₆アルキル又はジ(ヒドロキシC₁～₆アルキル)アミノC₁～₆アルキルで置換されているチオフェニル;フラニル;ヒドロキシC₁～₆アルキルで置換されているフラニル;ベンゾフラニル;イミダゾリル;オキサゾリル;アリール及びC₁～₆アルキルで置換されているオキサゾリル;C₁～₆アルキルトリアゾリル;テトラゾリル;ピロリジニル;ピロリル;ピペリジニルC₁～₆アルキルオキシ;モルホリニル;C₁～₆アルキルモルホリニル;モルホリニルC₁～₆アルキルオキシ;モルホリニルC₁～₆アルキル;モルホリニルC₁～₆アルキルアミノ;モルホリニルC₁～₆アルキルアミノC₁～₆アルキル;ピペラジニル;C₁～₆アルキルピペラジニル;C₁～₆アルキルピペラジニルC₁～₆アルキルオキシ;ピペラジニルC₁～₆アルキル;ナフタレニルスルホニルピペラジニル;ナフタレニルスルホニルピペリジニル;ナフタレニルスルホニル;C₁～₆アルキルピペラジニルC₁～₆アルキル;C₁～₆アルキルピペラジニルC₁～₆アルキルアミノ;C₁～₆アルキルピペラジニルC₁～₆アルキルアミノC₁～₆アルキル;C₁～₆アルキルピペラジニルスルホニル;アミノスルホニルピペラジニルC₁～₆アルキルオキシ;アミノスルホニルピペラジニル;アミノスルホニルピペラジニルC₁～₆アルキル;ジ(C₁～₆アルキル)アミノスルホニルピペラジニル;ジ(C₁～₆アルキル)アミノスルホニルピペラジニルC₁～₆アルキル;ヒドロキシC₁～₆アルキルピペラジニル;ヒドロキシC₁～₆アルキルピペラジニルC₁～₆アルキル;C₁～₆アルキルオキシピペリジニル;C₁～₆アルキルオキシピペリジニルC₁～₆アルキル;ピペリジニルアミノC₁～₆アルキルアミノ;ピペリジニルアミノC₁～₆アルキルアミノC₁～₆アルキル;(C₁～₆アルキルピペリジニル)(ヒドロキシC₁～₆アルキル)アミノC₁～₆アルキルアミノ;(C₁～₆アルキルピペリジニル)(ヒドロキシC₁～₆アルキル)アミノC₁～₆アルキルアミノC₁～₆アルキル;ヒドロキシC₁～₆アルキルオキシC₁～₆アルキルピペラジニル;ヒドロキシC₁～₆アルキルオキシC₁～₆アルキルピペラジニルC₁～₆アルキル;(ヒドロキシC₁～₆アルキル)(C₁～₆アルキル)アミノ;(ヒドロキシC₁～₆アルキル)(C₁～₆アルキル)アミノC₁～₆アルキル;ヒドロキシC₁～₆アルキルアミノC₁～₆アルキル;ジ(ヒドロキシC₁～₆アルキル)アミノC₁～₆アルキル;ピロリジニルC₁～₆アルキル;ピロリジニルC₁～₆アルキルオキシ;ピラゾリル;チオピラゾリル;C₁～₆アルキル又はトリハロC₁～₆アルキルから選択される2個の置換基で置換されているピラゾリル;ピリジニル;C₁～₆アルキルオキシ、アリールオキシ又はアリールで置換されているピリジニル;ピリミジニル;テトラヒド

10

20

30

40

50

ロピリミジニルピペラジニル；テトラヒドロピリミジニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル；キノリニル；インドール；フェニル；ハロ、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシカルボニル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノカルボニル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、アミノスルホニルアミノ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノスルホニルアミノ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノスルホニルアミノ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、ピペリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、アミノスルホニルピペラジニル、アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノスルホニルピペラジニル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシピペリジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシピペリジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、(ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、(ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ (ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、ジ (ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、フラニル、 $-CH=CH-CH=CH-$ で置換されているフラニル、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、モルホリニル、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキル、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ピペラジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、テトラヒドロピリミジニルピペラジニル、テトラヒドロピリミジニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ピペリジニルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ピペリジニルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、($C_1 \sim 4$ アルキルピペリジニル) (ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、($C_1 \sim 4$ アルキルピペリジニル) (ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ピリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、アミノチアジアゾリル、アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ又はチオフェニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノから独立に選択された 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されているフェニルから独立に選択され、

各 R^5 及び R^6 は水素の代わりに窒素上に位置してよく、

上記アリアルはフェニル、或いはそれぞれがハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、トリフルオロメチル、シアノ又はヒドロキシカルボニルから独立に選択される 1 個又は複数の置換基で置換されているフェニルである。

【0138】

段落 [0136] ([0137]) による化合物の他の実施形態は、以下のうちの 1 個又は複数の適用されるものである (この段落における R^2 、 R^3 及び R^4 のそれぞれは段

10

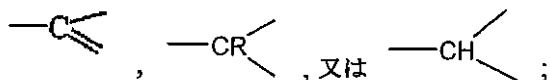
20

30

40

50

落 [0 1 3 6] ([0 1 3 7]) の R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} にそれぞれに対応する) :
 n が 1 又は 2 であり、
 t が 0、1、2 又は 4 であり、
 Q が
 【化 6 6】



10

であり、
 R^2 が水素又はニトロであり、
 ---L--- が直接結合であるか、又は $C_1 \sim 6$ アルカンジイルから選択される二価の基であり、
 R^4 が水素であり、
 【化 6 7】



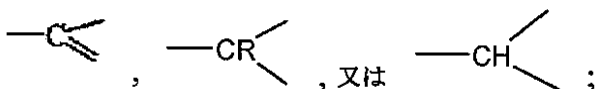
20

が (a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-5)、(a-6)、(a-11)、(a-18)、(a-20)、(a-21)、(a-32)、(a-33)、(a-47) 又は (a-51) から選択される基であり、
 各 s が独立に 0、1、2 又は 4 であり、
 各 R^5 及び R^6 が水素；ハロ；トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキル；アリー
 ル及び $C_3 \sim 10$ シクロアルキルで置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキル
 オキシ； $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル；ベンゾフラニル；ナフタレニルスルホニル；アリー
 ルオキシで置換されているピリジニル；フェニル；或いはヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル
 又はモルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルから独立に選択される 1 個の置換基で置換されている
 フェニルから独立に選択される。

30

【0 1 3 9】

段落 [0 1 3 6] ([0 1 3 7]) による化合物の他の実施形態は、以下のうちの 1 個
 又は複数が適用されるものである (この段落における R^2 、 R^3 及び R^4 のそれぞれは段
 落 [0 1 3 6] ([0 1 3 7]) の R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} にそれぞれに対応する) :
 n が 1 であり、
 t が 0、1 又は 2 であり、
 Q が
 【化 6 8】

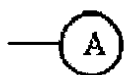


40

であり、
 X が窒素であり、
 Y が窒素であり、
 R^2 が水素であり、
 ---L--- が直接結合であり、
 各 R^3 が独立に水素原子を表し、

50

R⁴ が水素であり、
【化 6 9】



が (a-6)、(a-11)、(a-20)、(a-47) 又は (a-51) から選択される基であり、

各 s が独立に 0、1 又は 4 であり、

各 R⁵ 及び R⁶ が水素；C₁ ~ 6 アルキル；C₁ ~ 6 アルキルオキシ；ナフタレニルスルホニル；或いはヒドロキシC₁ ~ 4 アルキル又はモルホリニルC₁ ~ 4 アルキルで置換されているフェニルから独立に選択される。

【0140】

段落 [0136] ([0137]) による化合物の他の実施形態では、L は直接の結合である。

【0141】

段落 [0136] ([0137]) による化合物の他の実施形態は、以下のうちの 1 個又は複数が適用されるものである（この段落における R²、R³ 及び R⁴ のそれぞれは段落 [0136] ([0137]) の R¹²、R¹³ 及び R¹⁴ にそれぞれに対応する）：

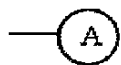
t が 1、2、3 又は 4 であり、

R² が水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ、トリフルオロメチル又はジ（C₁ ~ 6 アルキル）アミノであり、

—L— が直接結合、又は C₁ ~ 6 アルカンジイル、C₁ ~ 6 アルカンジイルオキシ、アミノ又はカルボニルから選択される二価の基であり、

R⁴ が水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシC₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ、アリールC₁ ~ 6 アルキル、アミノカルボニル、アミノC₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルアミノC₁ ~ 6 アルキル又はジ（C₁ ~ 6 アルキル）アミノC₁ ~ 6 アルキルであり、

【化 7 0】



から選択される基 (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-44), (a-45), (a-46), (a-47), (a-48) 及び (a-51);

各 s が独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

R⁵ が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロC₁ ~ 6 アルキル；トリハロC₁ ~ 6 アルキルオキシ；C₁ ~ 6 アルキル；C₁ ~ 6 アルキルオキシ；C₁ ~ 6 アルキルカルボニル；C₁ ~ 6 アルキルオキシカルボニル；C₁ ~ 6 アルキルスルホニル；ヒドロキシC₁ ~ 6 アルキル；アリールオキシ；ジ（C₁ ~ 6 アルキル）アミノ；シアノ；チオフェニル；フラニル；ヒドロキシC₁ ~ 6 アルキルで置換されているフラニル；ベンゾフラニル；イミダゾリル；オキサゾリル；アリール及びC₁ ~ 6 アルキルで置換されているオキサゾリル；C₁ ~ 6 アルキルトリアゾリル；テトラゾリル；ピロリジニル；ピロリル；モルホリニル；C₁ ~ 6 アルキルモルホリニル；ピペラジニル；C₁ ~ 6 アルキルピペラジニル；ヒドロキシC₁ ~ 6 アルキルピペラジニル；C₁ ~ 6 アルキルオキシピペ

リジニル；ピラゾリル； $C_1 \sim 6$ アルキル又はトリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1個又は2個の置換基で置換されているピラゾリル；ピリジニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アリールオキシ又はアリールで置換されているピリジニル；ピリミジニル；キノリニル；インドール；フェニル；或いはハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される1個又は2個の置換基で置換されているフェニルであり、

R^6 が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキル；トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシカルボニル； $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル；アリールオキシ；ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ；シアノ；ピリジニル；フェニル；或いはハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される1個又は2個の置換基で置換されているフェニルである。

【0142】

段落 [0136] ([0137]) による化合物の他の実施形態では、以下のものが真であるものが含まれる (この段落における R^2 、 R^3 及び R^4 のそれぞれは段落 [0136] ([0137]) の R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} にそれぞれに対応する)：

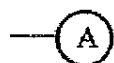
t が 1、2、3 又は 4 であり、

R^2 が水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、トリフルオロメチル又はジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノであり、

—L— が直接結合、又は $C_1 \sim 6$ アルカンジイル、 $C_1 \sim 6$ アルカンジイルオキシ、アミノ又はカルボニルから選択される二価の基であり、

R^4 が水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノカルボニル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル又はジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

【化71】



から選択される基 (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9),

(a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20),

(a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32),

(a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-44),

(a-45), (a-46), (a-47), (a-48) 及び (a-51);

各 s が独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

R^5 が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキル；トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシカルボニル； $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル；アリールオキシ；ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ；シアノ；チオフエニル；フラニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されているフラニル；ベンゾフラニル；イミダゾリル；オキサゾリル；アリール及び $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されているオキサゾリル； $C_1 \sim 6$ アルキルトリアゾリル；テトラゾリル；ピロリジニル；ピロリル；モルホリニル； $C_1 \sim 6$ アルキルモルホリニル；ピペラジニル； $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシピペリジニル；ピラゾリル； $C_1 \sim 6$ アルキル又はトリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1個又は2個の置換基で置換されているピラゾリル；ピリジニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アリールオキシ又はアリールで置換されているピリジニル；ピリミジニル；キノリニ

ル；インドール；フェニル；或いはハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される1個又は2個の置換基で置換されているフェニルであり、

R^6 が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキル；トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシカルボニル； $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル；アリールオキシ；ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ；シアノ；ピリジニル；フェニル；或いはハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される1個又は2個の置換基で置換されているフェニルである。

10

【0143】

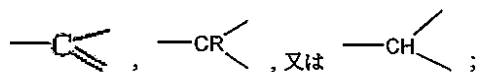
段落 [0136] ([0137]) による化合物の他の実施形態では以下のものである (この段落における R^2 、 R^3 及び R^4 のそれぞれは段落 [0136] ([0137]) の R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} にそれぞれに対応する)：

n は1又は2であり、

t は1、2、3又は4であり、

Q は

【化72】



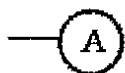
20

であり、

R^2 はH又はニトロであり、

L は直接結合又は $C_1 \sim 6$ アルカンジイルから選択される二価の基であり、 R^4 は水素であり、

【化73】



30

は $(a-1)$ 、 $(a-2)$ 、 $(a-3)$ 、 $(a-5)$ 、 $(a-6)$ ； $(a-11)$ 、 $(a-18)$ 、 $(a-20)$ 、 $(a-21)$ 、 $(a-32)$ 、 $(a-33)$ 、 $(a-47)$ 又は $(a-51)$ から選択される基であり、各 s は独立に0、1、2又は4であり、各 R^5 及び R^6 は、水素；ハロ；トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキル；アリール及び $C_3 \sim 10$ シクロアルキルで置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル；ベンゾフラニル；ナフタレニルスルホニル；アリールオキシで置換されているピリジニル；フェニル；或いはヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル若しくはモルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルから独立に選択される1個で置換されているフェニルから独立に選択される。

40

【0144】

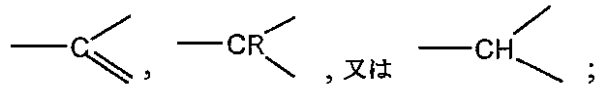
段落 [0136] ([0137]) による化合物の他の実施形態では、以下のものである (この段落における R^2 、 R^3 及び R^4 のそれぞれは段落 [0136] ([0137]) の R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} にそれぞれに対応する)：

n は1であり、

t は0又は1であり、 X は窒素であり、 Y は窒素であり、

Q は

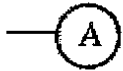
【化 7 4】



であり、

R^2 は水素であり、—L—は直接結合であり、各 R^3 は独立に水素原子を表し、 R^4 は水素であり、

【化 7 5】



10

は

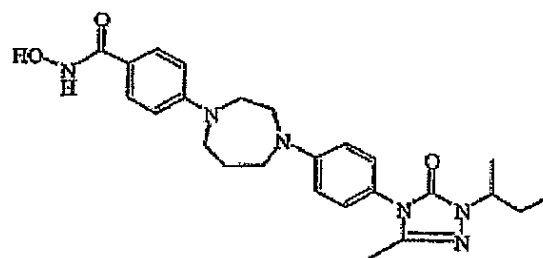
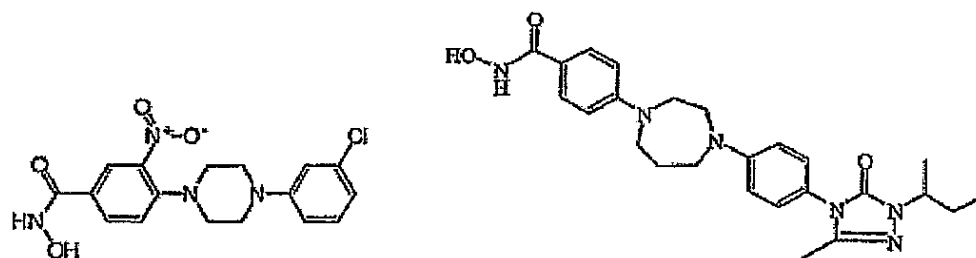
(a-6)、(a-11)、(a-20)、(a-47) 又は (a-51) から選択される基であり、各 s は独立に 0、1 又は 4 であり、各 R^5 及び R^6 は、水素； $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ；ナフタレニルスルホニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル又はモルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルで置換されているアリールから独立に選択される。

20

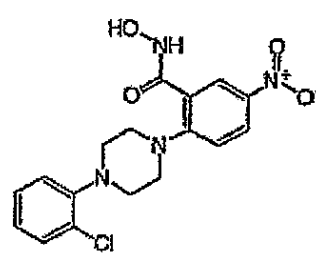
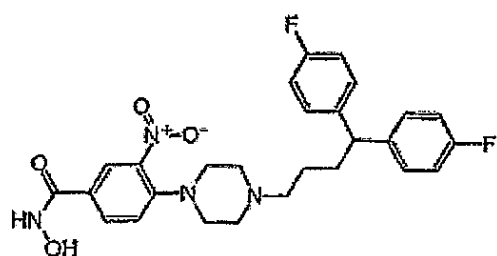
【0145】

段落 [0136] ([0137]) による化合物の特定の実施形態は以下のものを含む。

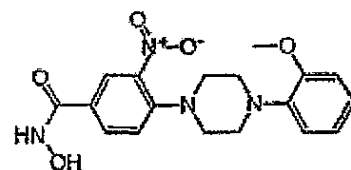
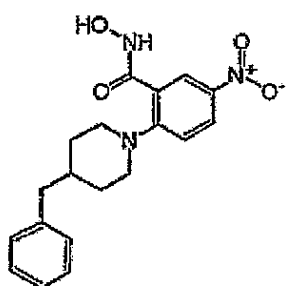
【化 7 6 - 1】



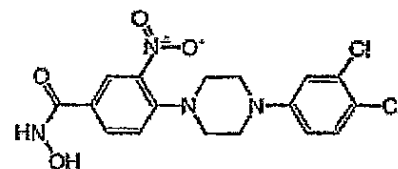
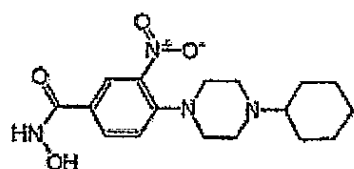
10



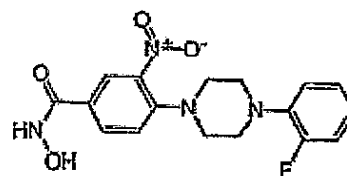
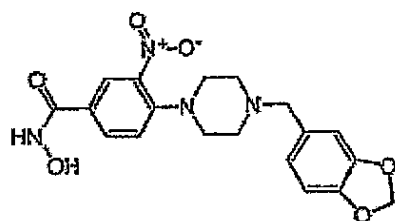
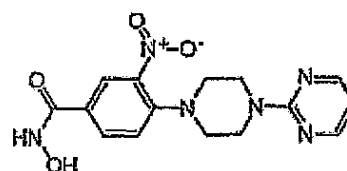
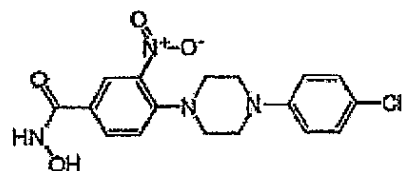
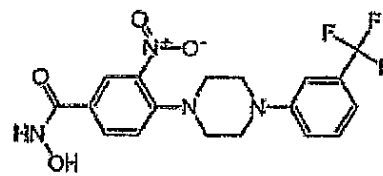
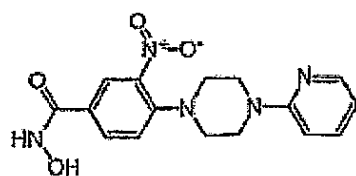
20



30

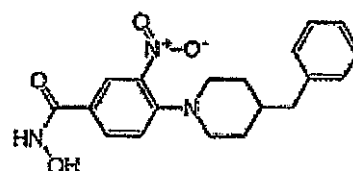
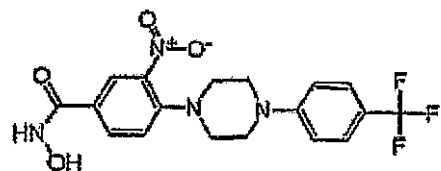
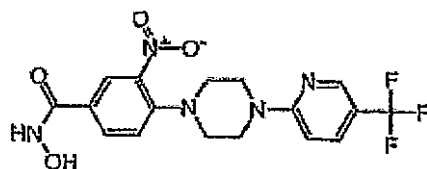
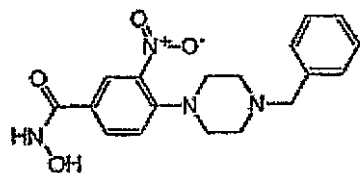


40

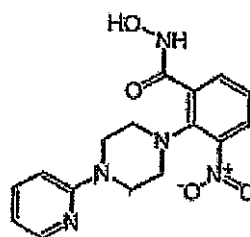
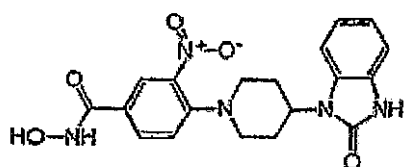


50

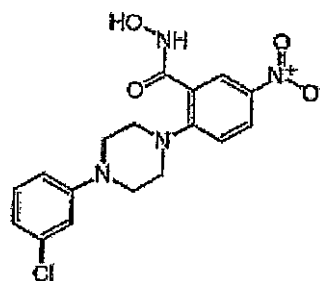
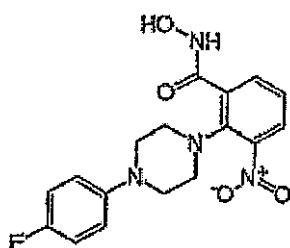
【化 7 6 - 2】



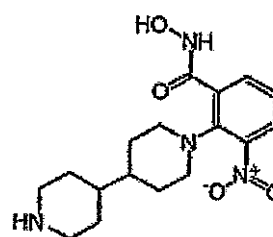
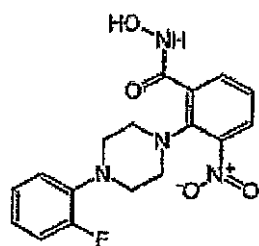
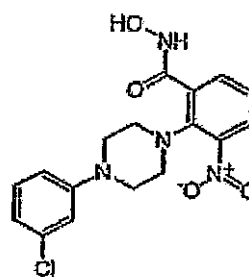
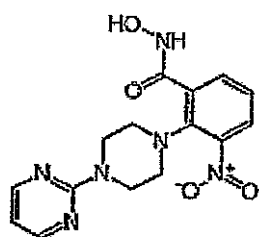
10



20

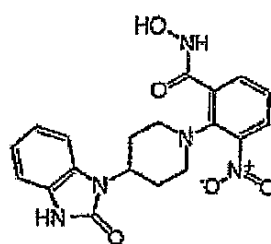
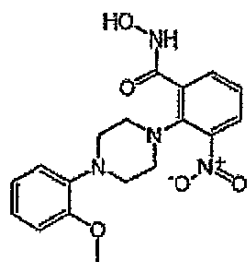


30

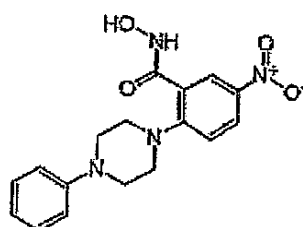
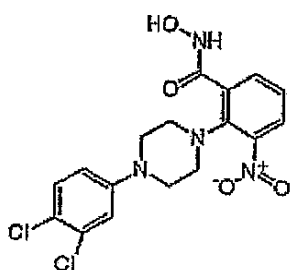


40

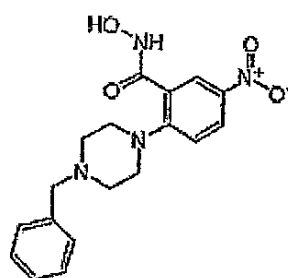
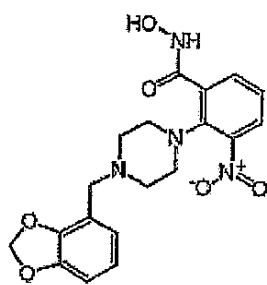
【化 7 6 - 3】



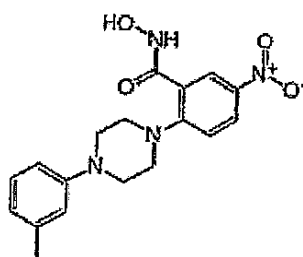
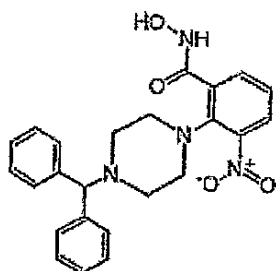
10



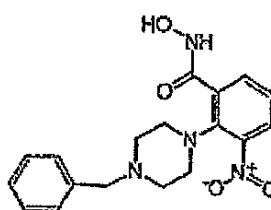
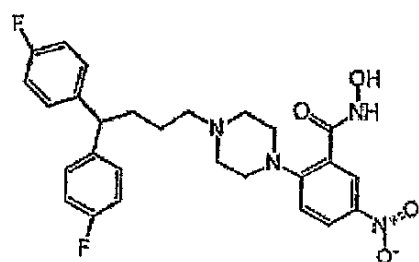
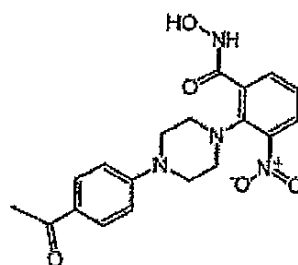
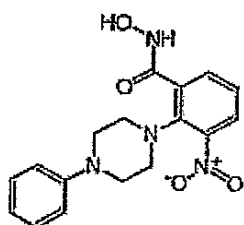
20



30

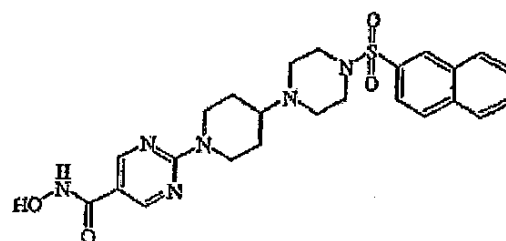
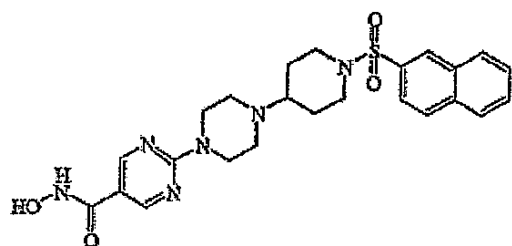
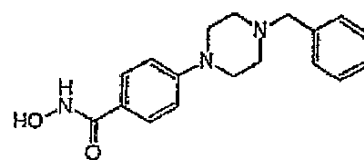
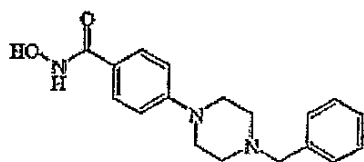


40

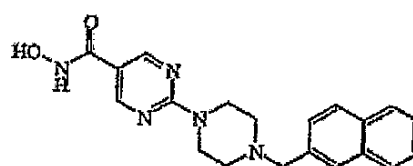
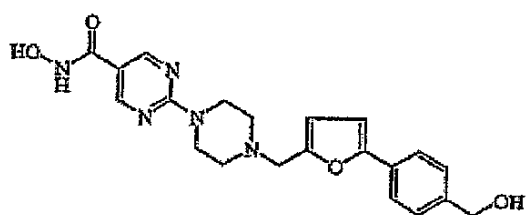


50

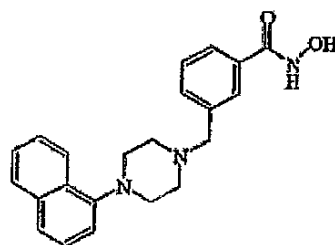
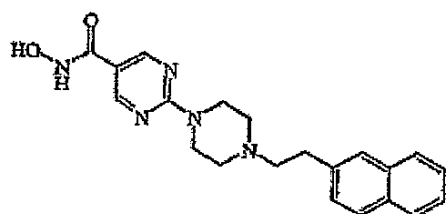
【化 7 6 - 4】



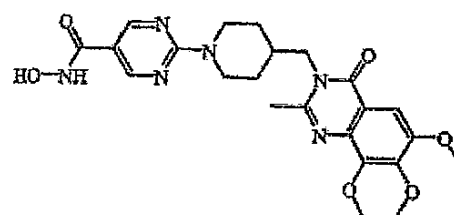
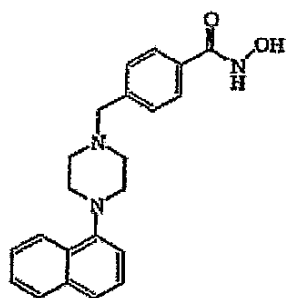
10



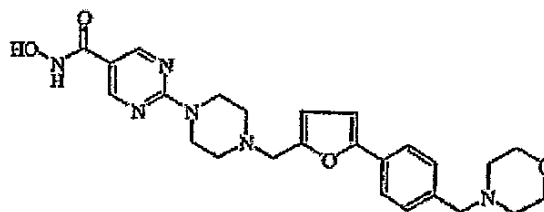
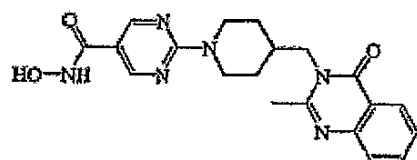
20



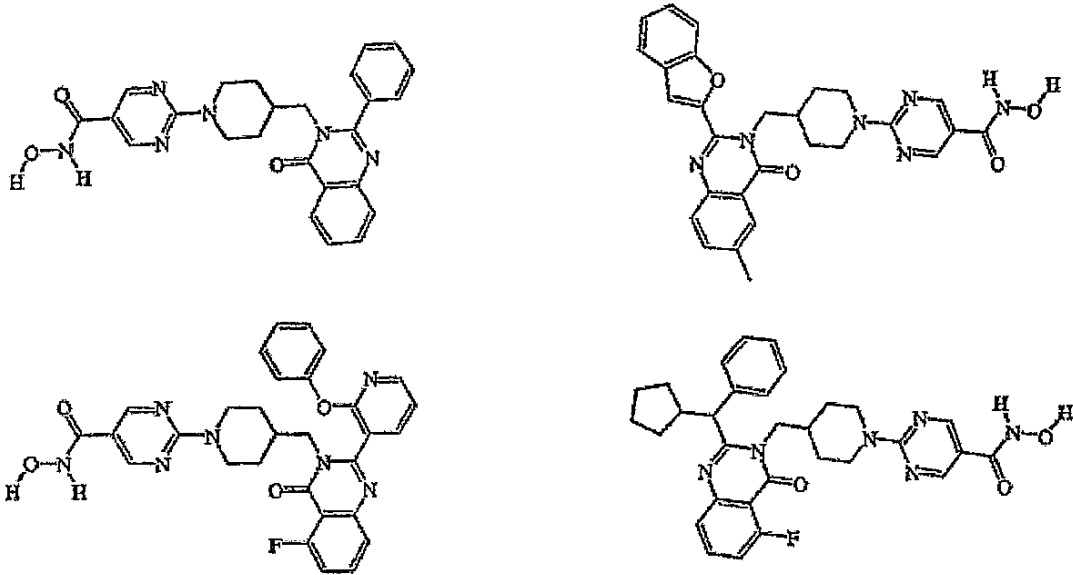
30



40



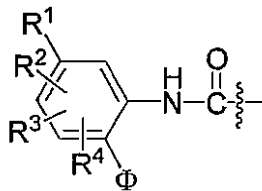
【化 7 6 - 5】



10

但し、末端ヒドロキサム酸部分（ $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{OH}$ ）は
【化 7 7】

20



（式中、 Φ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046]（[0047]）、好ましくは [0048]（[0049]）及び [0049]（[0050]）の定義と同様である）

30

で置き換えられている。

【0146】

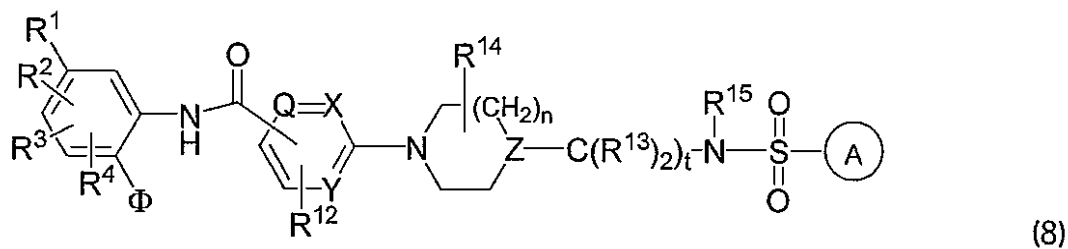
段落 [0136]（[0137]）～[0144]（[0145]）の化合物では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0048]（[0049]）及び [0049]（[0050]）での定義通りであることが好ましい。段落 [0136]（[0137]）～[0144]（[0145]）の化合物の他の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はすべて H である。

【0147】

別の実施形態では、本発明は下記構造式（8）の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む。

40

【化 7 8】



10

(式中、

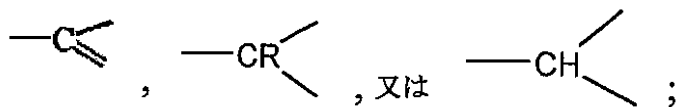
Φは $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{OH}$ であり、 R^1 はHであるか又は段落〔0046〕(〔0047〕)の定義と同様であり、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落〔0046〕(〔0047〕)の定義と同様であり、

nは0、1、2又は3であり、nが0である場合、直接結合であるものとし、

tは0、1、2、3又は4であり、tが0である場合、直接結合であるものとし、

Qは窒素又は

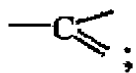
【化 7 9】



であり、

Xは窒素又は

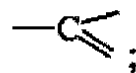
【化 8 0】



であり、

Yは窒素又は

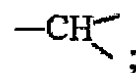
【化 8 1】



であり、

Zは窒素又は

【化 8 2】



であり、

Rは水素、ハロゲン、 $-\text{NH}_2$ 、ニトロ、ヒドロキシ、アリール、ヘテロシクリル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ -シクロアルキル、ヘテロアリール、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アキル、ハロアルキル、 C_1

～C₇アルケニル、C₁～C₇－アルキニル、C₁～C₇－アシル、C₁～C₇－アルキル－アリールオキシ、C₁～C₇－アルキル－アリールスルファニル、C₁～C₇－アルキル－アリールスルフィニル、C₁～C₇－アルキル－アリールスルホニル、C₁～C₇－アルキル－アリールアミノスルホニル、C₁～C₇－アルキル－アリールアミン、C₁～C₇－アルキニル－C(O)－アミン、C₁～C₇－アルケニル－C(O)－アミン、C₁～C₇－アルキニル－R⁹、C₁～C₇－アルケニル－R⁹（R⁹は水素、ヒドロキシ、アミノ）、C₁～C₇－アルキル又はC₁～C₇－アルコキシからなる群から選択され、

R^{1 2}は水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルキルオキシ、トリフルオロメチル、ジ（C₁～₆アルキル）アミノ、ヒドロキシアミノ又はナフタレニルスルホニルピラジニルであり、

10

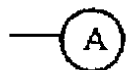
各R^{1 3}は独立に水素原子を表し、1個の水素原子はアリールから選択される置換基で置換されていてよく、

R^{1 4}は水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシC₁～₆アルキル、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルキルオキシ、アリールC₁～₆アルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシカルボニル、アミノC₁～₆アルキル、アミノカルボニルC₁～₆アルキル、ヒドロキシカルボニルC₁～₆アルキル、ヒドロキシアミノカルボニル、C₁～₆アルキルオキシカルボニル、C₁～₆アルキルアミノC₁～₆アルキル又はジ（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキルであり、

R^{1 5}は水素、C₁～₆アルキル、C₃～₁₀シクロアルキル、ヒドロキシC₁～₆アルキル、C₁～₆アルキルオキシC₁～₆アルキル、ジ（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキル又はアリールであり、

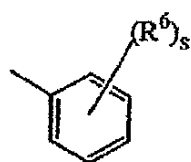
20

【化83】

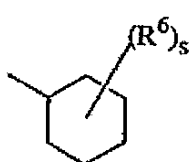


は

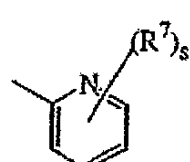
【化 8 4 - 1】



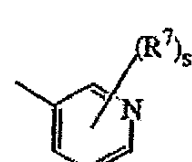
(a-1)



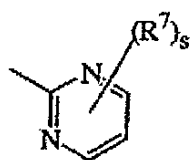
(a-2)



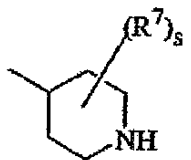
(a-3)



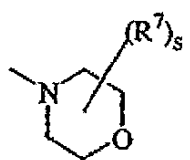
(a-4)



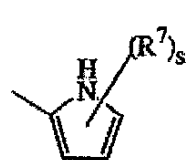
(a-5)



(a-6)

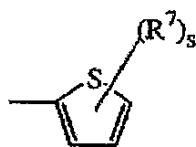


(a-7)

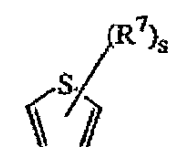


(a-8)

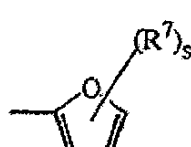
10



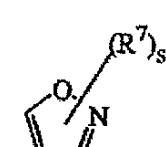
(a-9)



(a-10)

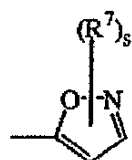


(a-11)

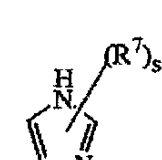


(a-12)

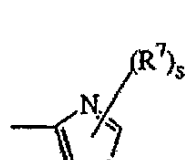
20



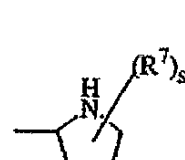
(a-13)



(a-14)

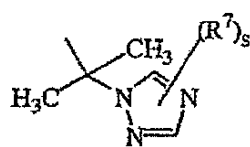


(a-15)

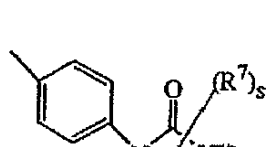


(a-16)

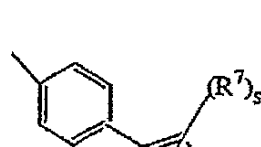
30



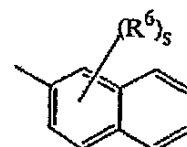
(a-17)



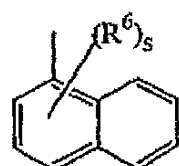
(a-18)



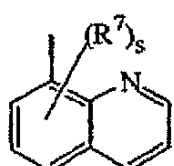
(a-19)



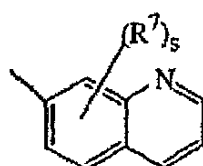
(a-20)



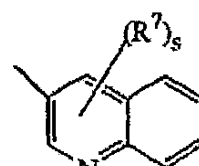
(a-21)



(a-22)



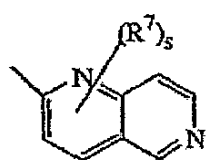
(a-23)



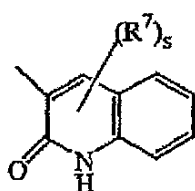
(a-24)

40

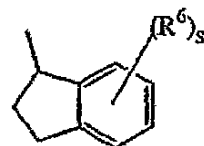
【化 8 4 - 2】



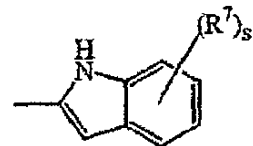
(a-25)



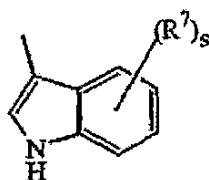
(a-26)



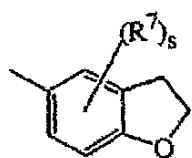
(a-27)



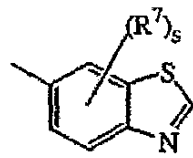
(a-28)



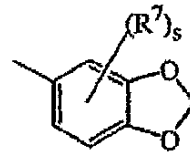
(a-29)



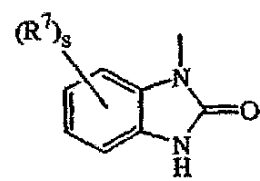
(a-30)



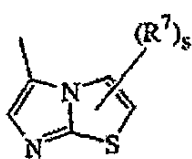
(a-31)



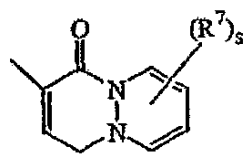
(a-32)



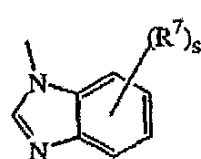
(a-33)



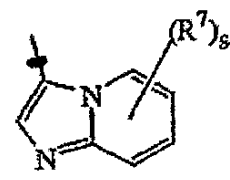
(a-34)



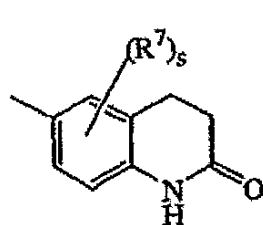
(a-35)



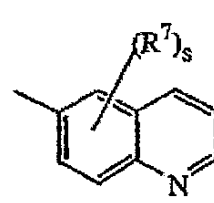
(a-36)



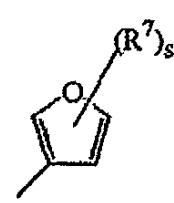
(a-37)



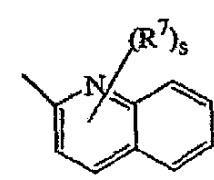
(a-38)



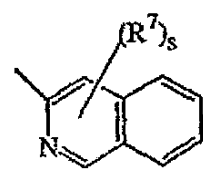
(a-39)



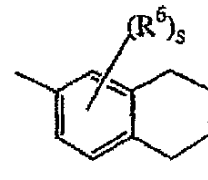
(a-40)



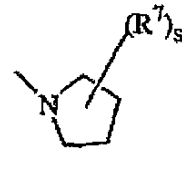
(a-41)



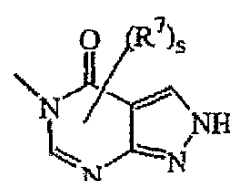
(a-42)



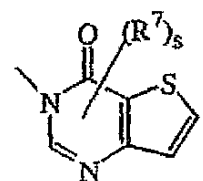
(a-43)



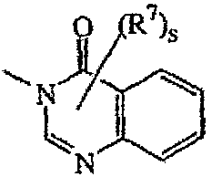
(a-44)



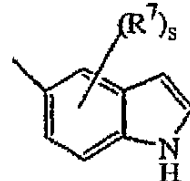
(a-45)



(a-46)



(a-47)



(a-48)

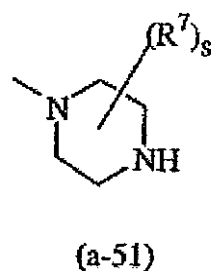
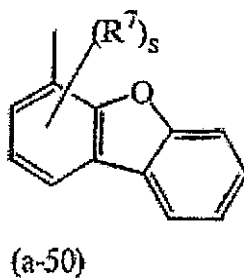
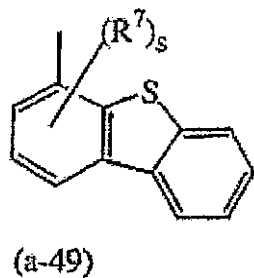
10

20

30

40

【化 8 4 - 3】



10

から選択される基であり、

各 s は独立に 0、1、2、3、4 又は 5 であり、

各 R^6 及び R^7 は水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_{1\sim6}$ アルキル；トリハロ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ アルキル；アリール及び $C_{3\sim10}$ シクロアルキルで置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル； $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル； $C_{1\sim6}$ アルキルオキシカルボニル； $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル；シアノ $C_{1\sim6}$ アルキル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ；アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノカルボニル；ジ (ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ；(アリール) ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ $C_{1\sim6}$ アルキル；アリールスルホニル；アリールスルホニルアミノ；アリールオキシ；アリールオキシ $C_{1\sim6}$ アルキル；アリール $C_{2\sim6}$ アルケンジイル；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル；アミノスルホニルアミノ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ；アミノスルホニルアミノ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニルアミノ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニルアミノ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル；シアノ；チオフェニル；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルオキシピペリジニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルオキシピペリジニル $C_{1\sim6}$ アルキル、モルホリニル $C_{1\sim6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル若しくはジ (ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルで置換されているチオフェニル；フラニル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルで置換されているフラニル；ベンゾフラニル；イミダゾリル；オキサゾリル；アリール及び $C_{1\sim6}$ アルキルで置換されているオキサゾリル； $C_{1\sim6}$ アルキルトリアゾリル；テトラゾリル；ピロリジニル；ピロリル；ピペリジニル $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ；モルホリニル； $C_{1\sim6}$ アルキルモルホリニル；モルホリニル $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ；モルホリニル $C_{1\sim6}$ アルキル；モルホリニル $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ；モルホリニル $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ $C_{1\sim6}$ アルキル；ピペラジニル； $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル； $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ；ピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル；ナフタレニルスルホニルピペラジニル；ナフタレニルスルホニル

20

30

40

50

ル； $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ； $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニルスルホニル；アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ；アミノスルホニルピペラジニル；アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル；ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノスルホニルピペラジニル；ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシピペリジニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシピペリジニル $C_1 \sim 6$ アルキル；ピペリジニルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ；ピペリジニルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル；（ $C_1 \sim 6$ アルキルピペリジニル）（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ；（ $C_1 \sim 6$ アルキルピペリジニル）（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル；（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル）（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ；（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル）（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル；ジ（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル；ピロリジニル $C_1 \sim 6$ アルキル；ピロリジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ；ピラゾリル；チオピラゾリル； $C_1 \sim 6$ アルキル若しくはトリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される2個の置換基で置換されているピラゾリル；ピリジニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アリールオキシ若しくはアリールで置換されているピリジニル；ピリミジニル；テトラヒドロピリミジニルピペラジニル；テトラヒドロピリミジニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル；キノリニル；インドール；フェニル；ハロ、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシカルボニル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノカルボニル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、アミノスルホニルアミノ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ、アミノスルホニルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノスルホニルアミノ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノスルホニルアミノ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、ピペリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、アミノスルホニルピペラジニル、アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノスルホニルピペラジニル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシピペリジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシピペリジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル）（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ、（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル）（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、フラニル、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ で置換されているフラニル、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、モルホリニル、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキル、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ピペラジニル、 C_1

10

20

30

40

50

～₄ アルキルピペラジニル、C₁～₄ アルキルピペラジニル C₁～₄ アルキルオキシ、ピペラジニル C₁～₄ アルキル、C₁～₄ アルキルピペラジニル C₁～₄ アルキル、C₁～₄ アルキルピペラジニル C₁～₄ アルキルアミノ、C₁～₄ アルキルピペラジニル C₁～₄ アルキルアミノ C₁～₆ アルキル、テトラヒドロピリミジニルピペラジニル、テトラヒドロピリミジニルピペラジニル C₁～₄ アルキル、ピペリジニルアミノ C₁～₄ アルキルアミノ、ピペリジニルアミノ C₁～₄ アルキルアミノ C₁～₄ アルキル、(C₁～₄ アルキルピペリジニル) (ヒドロキシ C₁～₄ アルキル) アミノ C₁～₄ アルキルアミノ、(C₁～₄ アルキルピペリジニル) (ヒドロキシ C₁～₄ アルキル) アミノ C₁～₄ アルキルアミノ C₁～₄ アルキル、ピリジニル C₁～₄ アルキルオキシ、ヒドロキシ C₁～₄ アルキルアミノ、ヒドロキシ C₁～₄ アルキルアミノ C₁～₄ アルキル、ジ (C₁～₄ アルキル) アミノ C₁～₄ アルキルアミノ、アミノチアジアゾリル、アミノスルホニルピペラジニル C₁～₄ アルキルオキシ又はチオフェニル C₁～₄ アルキルアミノから独立に選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されているフェニルから独立に選択され、

10

各 R⁶ 及び R⁷ は水素の代わりに窒素上に位置してよく、

上記アリールはフェニル、或いはそれぞれがハロ、C₁～₆ アルキル、C₁～₆ アルキルオキシ、トリフルオロメチル、シアノ又はヒドロキシカルボニルから独立に選択される 1 個若しくは複数の置換基で置換されているフェニルである。

【0148】

段落 [0146] ([0147]) による化合物の他の実施形態は、以下のうちの 1 個又は複数が適用されるものである (この段落における R²、R³、R⁴ 及び R⁵ のそれぞれは段落 [0146] ([0147]) の R¹²、R¹³、R¹⁴ 及び R¹⁵ にそれぞれに対応する) :

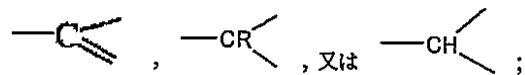
20

n が 0、1 又は 2 であり、

t が 0、1、2 又は 3 であり、

Q が

【化 85】



30

であり、

R² が水素、C₁～₆ アルキル又はナフタレニルスルホニルピラジニルであり、

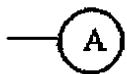
各 R³ が独立に水素原子を表し、

R⁴ が水素、ヒドロキシ、ヒドロキシ C₁～₆ アルキル又は C₁～₆ アルキルオキシであり、

R⁵ が水素、C₁～₆ アルキル、ヒドロキシ C₁～₆ アルキル又は C₁～₆ アルキルオキシ C₁～₆ アルキルであり、

【化 86】

40



が (a-1)、(a-7) 又は (a-20) から選択される基であり、

各 s が独立に 0 又は 1 であり、

各 R⁶ が水素；チオフェニル；フラニル；ベンゾフラニル；フェニル；C₁～₆ アルキル、C₁～₆ アルキルオキシ、ヒドロキシ C₁～₄ アルキル、C₁～₄ アルキルスルホニル又はジ (C₁～₄ アルキル) アミノから独立に選択される 1 個の置換基で置換されてい

50

るフェニルから独立に選択され、
各 R^7 が水素から独立に選択される。

【0149】

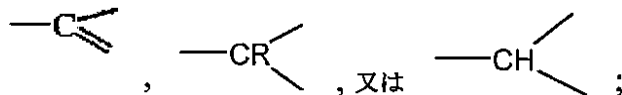
段落 [0146] ([0147]) による化合物の他の実施形態は、以下のうちの1個又は複数が適用されるものである (この段落における R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 のそれぞれは段落 [0146] ([0147]) の R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} にそれぞれに対応する) :

n が1又は2であり、

t が0、1、2又は3であり、

Q が

【化87】



10

であり、

R^2 が水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

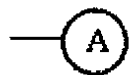
各 R^3 が独立に水素原子を表し、

R^4 が水素であり、

R^5 が水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

20

【化88】



が (a-1) 又は (a-20) から選択される基であり、

各 s が独立に0又は1であり、

各 R^6 が水素、チオフェニル；フラニル；ベンゾフラニル；フェニル；又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル若しくはジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノから独立に選択される1個の置換基で置換されているフェニルから独立に選択される。

30

【0150】

段落 [0146] ([0147]) による化合物の他の実施形態は、 R^{12} がHであるものである。

【0151】

段落 [0146] ([0147]) による化合物の他の実施形態は、以下のうちの1個又は複数が適用されるものである (この段落における R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 のそれぞれは段落 [0146] ([0147]) の R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} にそれぞれに対応する) :

40

t が0であり、

R^2 が水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、トリフルオロメチル又はジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノであり、

R^4 が水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノカルボニル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル又はジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^5 が水素であり、

【化 8 9】

—**(A)** から選択される基 (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-44), (a-45), (a-46), (a-47), (a-48) 又は (a-51);

10

各 s が独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

R^6 が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_{1\sim6}$ アルキル；トリハロ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ アルキル； $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル； $C_{1\sim6}$ アルキルオキシカルボニル； $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル；アリーールオキシ；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ；シアノ；チオフェニル；フラニル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルで置換されているフラニル；ベンゾフラニル；イミダゾリル；オキサゾリル；アリーール及び $C_{1\sim6}$ アルキル； $C_{1\sim6}$ アルキルトリアゾリルで置換されているオキサゾリル；テトラゾリル；ピロリジニル；ピロリル；モルホリニル； $C_{1\sim6}$ アルキルモルホリニル；ピペラジニル； $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル； $C_{1\sim6}$ アルキルオキシピペリジニル；ピラゾリル； $C_{1\sim6}$ アルキル又はトリハロ $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される 1 個若しくは 2 個の置換基で置換されているピラゾリル；ピリジニル； $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ、アリーールオキシ又はアリーールで置換されているピリジニル；ピリミジニル；キノリニル；インドール；フェニル；或いはハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているフェニルであり、

20

R^7 が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_{1\sim6}$ アルキル；トリハロ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ アルキル； $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル； $C_{1\sim6}$ アルキルオキシカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル；アリーールオキシ；ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ；シアノ；ピリジニル；フェニル；或いはハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているフェニルから独立に選択される。

30

【0152】

段落 [0146] ([0147]) による化合物の他の実施形態は、以下のうちの 1 個又は複数が適用されるものである (この段落における R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 のそれぞれは段落 [0146] ([0147]) の R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} にそれぞれに対応する)：

R^5 が水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ $C_{1\sim6}$ アルキル又はジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルであり、

40

【化 9 0】

— **(A)** から選択される基 (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8),
 (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19),
 (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-27), (a-28), (a-29), (a-30),
 (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41),
 (a-42) (a-43) 又は (a-44);

10

1) 各 R^6 及び R^7 が水素; ハロ; ヒドロキシ; アミノ; ニトロ; トリハロ $C_{1\sim6}$ アルキル; トリハロ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; $C_{1\sim6}$ アルキル; $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル; $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル; シアノ $C_{1\sim6}$ アルキル; ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル; ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ; アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノカルボニル; ジ (ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ; アリール $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ; ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ; アリールスルホニル; アリールスルホニルアミノ; アリールオキシ; アリール $C_{2\sim6}$ アルケンジイ
 ル; ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ; ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル;
 ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル;
 シアノ; チオフェニル; ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル、
 $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル又はジ (ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルで置換されているチオフェニル; フラニル; イミダゾリル;
 $C_{1\sim6}$ アルキルトリアゾリル; テトラゾリル; ピロリジニル; ペリリジニル $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; モルホリニル; $C_{1\sim6}$ アルキルモルホリニル; モルホリニル $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ;
 モルホリニル $C_{1\sim6}$ アルキル; $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル; $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル;
 $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル;
 $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニルスルホニル; アミノスルホニルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル;
 アミノスルホニルピペラジニル; アミノスルホニルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル;
 ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニルピペラジニル; ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル;
 ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル; ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル $C_{1\sim6}$ アルキル;
 $C_{1\sim6}$ アルキルオキシピペリジニル; $C_{1\sim6}$ アルキルオキシピペリジニル $C_{1\sim6}$ アルキル;
 ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル; ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル;
 (ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル) ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ; (ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル) ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ;
 $C_{1\sim6}$ アルキル; ピロリジニル $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; ピラゾリル;
 チオピラゾリル; $C_{1\sim6}$ アルキル若しくはトリハロ $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される2個の置換基で置換されているピラゾリル;
 ピリジニル; $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ又はアリールで置換されているピリジニル;
 ピリミジニル; キノリニル; インドール; フェニル; ハロ、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_{1\sim4}$ アルキル、
 トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ヒドロキシ $C_{1\sim4}$ アルキルオキシ、
 $C_{1\sim4}$ アルキルオキシ $C_{1\sim4}$ アルキルオキシ、アミノ $C_{1\sim4}$ アルキルオキシ、ジ ($C_{1\sim4}$ アルキル) アミノ;
 $C_{1\sim4}$ アルキルオキシ、ジ ($C_{1\sim4}$ アルキル) アミノ、ジ ($C_{1\sim4}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim4}$ アルキル、
 ジ ($C_{1\sim4}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim4}$ アルキル、ジ ($C_{1\sim4}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim4}$ アルキル ($C_{1\sim4}$ アルキル) アミノ;
 $C_{1\sim4}$ アルキル、ピペリジニル $C_{1\sim4}$ アルキルオキシ、ピロリジニル $C_{1\sim4}$ アルキルオキシ、アミノスルホニルピペラジニル

20

30

40

50

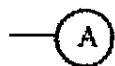
、アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノスルホニルピペラジニル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシピペリジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシピペリジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、(ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、(ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ジ (ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、アミノチアジアゾリル、アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ又はチオフエニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノから独立に選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されているフェニルから独立に選択される。

【0153】

段落 [0146] ([0147]) による化合物の他の実施形態は、以下のものが真であるものを含む (この段落における R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 のそれぞれは段落 [0146] ([0147]) の R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} にそれぞれに対応する) :

R^5 が水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキル又はジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

【化91】



から選択される基 (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8),

(a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19),

(a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-27), (a-28), (a-29), (a-30),

(a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41),

(a-42) (a-43) 又は (a-44);

各 R^6 及び R^7 が水素; ハロ; ヒドロキシ; アミノ; ニトロ; トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキル; トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ; $C_1 \sim 6$ アルキル; $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ; $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ; $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル; $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル; シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル; ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル; ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ; ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ; アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ; ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニル; ジ (ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ; アリール $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ; ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ; ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ; アリールスルホニル; アリールスルホニルアミノ; アリールオキシ; アリール $C_2 \sim 6$ アルケンジイル; ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ; ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル; ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル; シアノ; チオフエニル; ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル又はジ (ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されているチオフエニル; フラニル; イミダゾリル; $C_1 \sim 6$ アルキルトリアゾリル; テトラゾリル; ピロリジニル; ピペリジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ; モルホリニル; $C_1 \sim 6$ アルキルモルホリニル; モルホリニル $C_1 \sim 6$ アルキル

ルオキシ；モルホリニル $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル； $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニルスルホニル；アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ；アミノスルホニルピペラジニル；アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル；ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノスルホニルピペラジニル；ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシピペリジニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシピペリジニル $C_1 \sim 6$ アルキル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル；（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル）（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ；（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル）（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル；ピロリジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ；ピラゾリル；チオピラゾリル； $C_1 \sim 6$ アルキル若しくはトリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される2個の置換基で置換されているピラゾリル；ピリジニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ又はアリーールで置換されているピリジニル；ピリミジニル；キノリニル；インドール；フェニル；ハロ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ピペリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、アミノスルホニルピペラジニル、アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノスルホニルピペラジニル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシピペリジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシピペリジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル）（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ、（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル）（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ジ（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、アミノチアジアゾリル、アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ又はチオフェニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノから独立に選択される1個、2個又は3個の置換基で置換されているフェニルから独立に選択される。

【0154】

段落〔0146〕（〔0147〕）による化合物の他の実施形態は、以下のものが真であるものを含む（この段落における R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 のそれぞれは段落〔0146〕（〔0147〕）の R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} にそれぞれに対応する）：

t が0であり、

R^2 が水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、トリフルオロメチル又はジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノであり、

R^4 が水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アリーール $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノカルボニル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル又はジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^5 が水素であり、

10

20

30

40

【化 9 2】

— から選択される基

(a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14),
(a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25),
(a-26), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37),
(a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-44), (a-45), (a-46), (a-47), (a-48) 又は (a-51);

10

各 s が独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

R⁶ が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ C₁～₆ アルキル；トリハロ C₁～₆ アルキルオキシ；C₁～₆ アルキル；C₁～₆ アルキルオキシ；C₁～₆ アルキルカルボニル；C₁～₆ アルキルオキシカルボニル；C₁～₆ アルキルスルホニル；ヒドロキシ C₁～₆ アルキル；アリールオキシ；ジ (C₁～₆ アルキル) アミノ；シアノ；チオフェニル；フラニル；ヒドロキシ C₁～₆ アルキルで置換されているフラニル；ベンゾフラニル；イミダゾリル；オキサゾリル；アリール及び C₁～₆ アルキル；C₁～₆ アルキルトリアゾリルで置換されているオキサゾリル；テトラゾリル；ピロリジニル；ピロリル；モルホリニル；C₁～₆ アルキルモルホリニル；ピペラジニル；C₁～₆ アルキル
ピペラジニル；ヒドロキシ C₁～₆ アルキルピペラジニル；C₁～₆ アルキルオキシピペリジニル；ピラゾリル；C₁～₆ アルキル又はトリハロ C₁～₆ アルキルから選択される 1 個若しくは 2 個の置換基で置換されているピラゾリル；ピリジニル；C₁～₆ アルキルオキシ、アリールオキシ又はアリールで置換されているピリジニル；ピリミジニル；キノリニル；インドール；フェニル；或いはハロ、C₁～₆ アルキル、C₁～₆ アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているフェニルであり、

20

R⁷ が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ C₁～₆ アルキル；トリハロ C₁～₆ アルキルオキシ；C₁～₆ アルキル；C₁～₆ アルキルオキシ；C₁～₆ アルキルカルボニル；C₁～₆ アルキルオキシカルボニル、C₁～₆ アルキルスルホニル；ヒドロキシ C₁～₆ アルキル；アリールオキシ；ジ (C₁～₆ アルキル) アミノ；シアノ；ピリジニル；フェニル；或いはハロ、C₁～₆ アルキル、C₁～₆ アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているフェニルである。

30

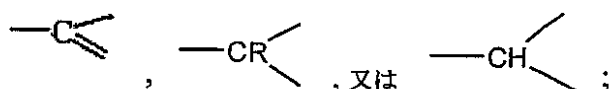
【0155】

段落 [0146] ([0147]) による化合物の他の実施形態は、以下のものが真であるものを含む (この段落における R²、R³、R⁴ 及び R⁵ のそれぞれは段落 [0146] ([0147]) の R¹²、R¹³、R¹⁴ 及び R¹⁵ にそれぞれに対応する)：

n が 0、1 又は 2 であり、t が 0、1、2 又は 3 であり、Q が

【化 9 3】

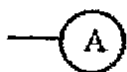
40



であり、R² が水素、C₁～₆ アルキル又はナフタレニルスルホニルピラジニルであり、各 R³ が独立に水素原子を表し、R⁴ が水素、ヒドロキシ、ヒドロキシ C₁～₆ アルキル又は C₁～₆ アルキルオキシであり、R⁵ が水素、C₁～₆ アルキル、ヒドロキシ C₁～₆ アルキル又は C₁～₆ アルキルオキシ C₁～₆ アルキルであり、

50

【化 9 4】



が (a-1)、(a-7) 又は (a-20) から選択される基であり、各 s が独立に 0 又は 1 であり、各 R⁶ が水素；チオフェニル；フラニル；ベンゾフラニル；フェニル；C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ、ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキルスルホニル又はジ (C₁ ~ 4 アルキル) アミノから独立に選択される 1 個の置換基で置換されているフェニルから独立に選択され、各 R⁷ が水素から独立に選択される。

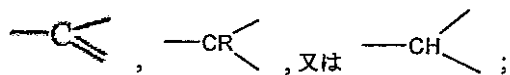
10

【0156】

段落 [0146] ([0147]) による化合物の他の実施形態は、以下のものが真であるものを含む (この段落における R²、R³、R⁴ 及び R⁵ のそれぞれは段落 [0146] ([0147]) の R¹²、R¹³、R¹⁴ 及び R¹⁵ にそれぞれに対応する)：

n が 1 又は 2 であり、t が 0、1、2 又は 3 であり、Q が

【化 9 5】



20

であり、R² が水素又は C₁ ~ 6 アルキルであり、各 R³ が独立に水素原子を表し、

R⁴ が水素であり、R⁵ が水素又は C₁ ~ 6 アルキルオキシ C₁ ~ 6 アルキルであり、

【化 9 6】



30

が (a-1) 又は (a-20) から選択される基であり、各 s が独立に 0 又は 1 であり、各 R⁶ が水素、チオフェニル；フラニル；ベンゾフラニル；フェニル；又は C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ、ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキル若しくはジ (C₁ ~ 4 アルキル) アミノから独立に選択される 1 個の置換基で置換されているフェニルから独立に選択される。

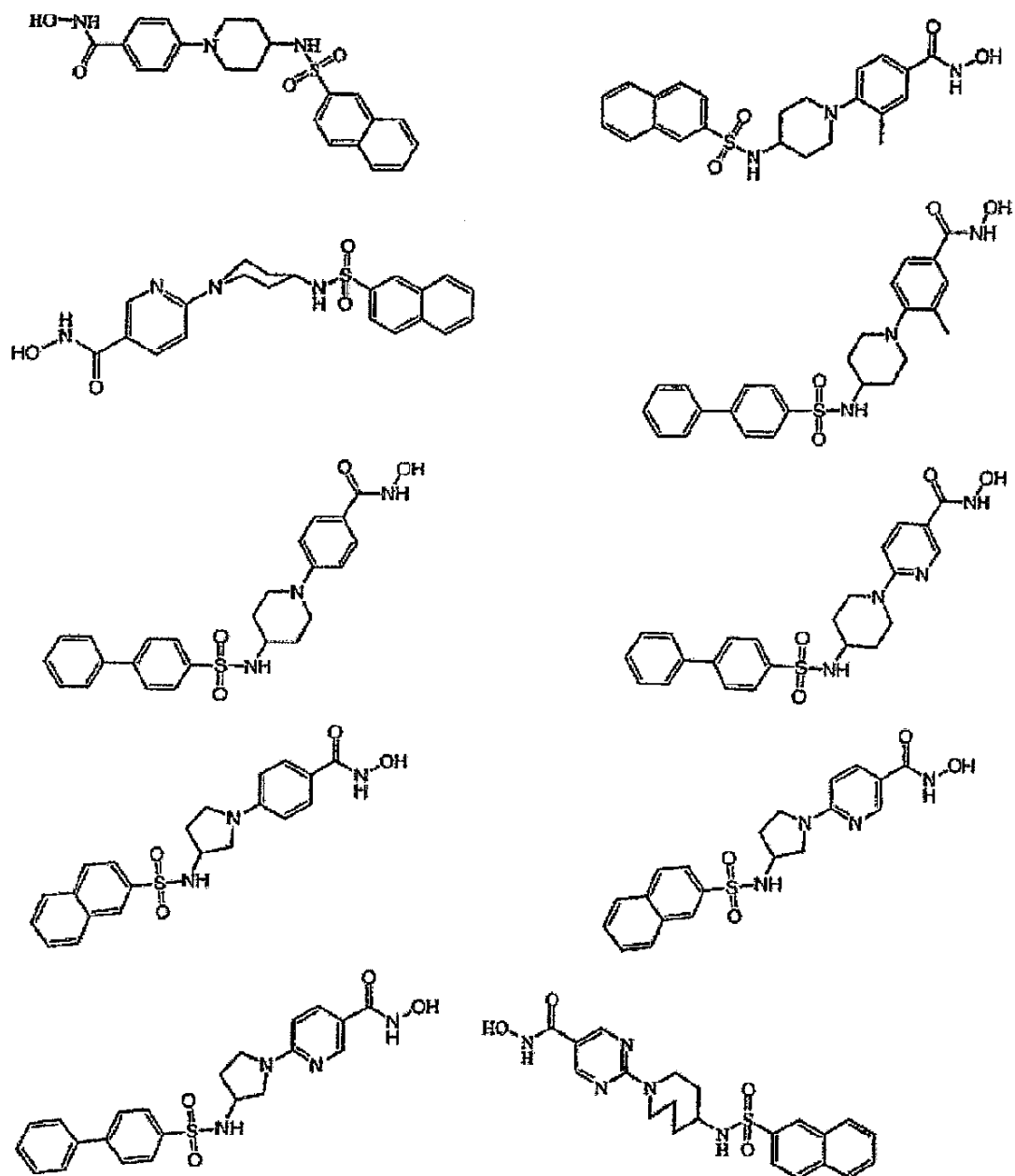
【0157】

段落 [0136] ([0137]) による化合物の特定の実施形態は以下のものを含む

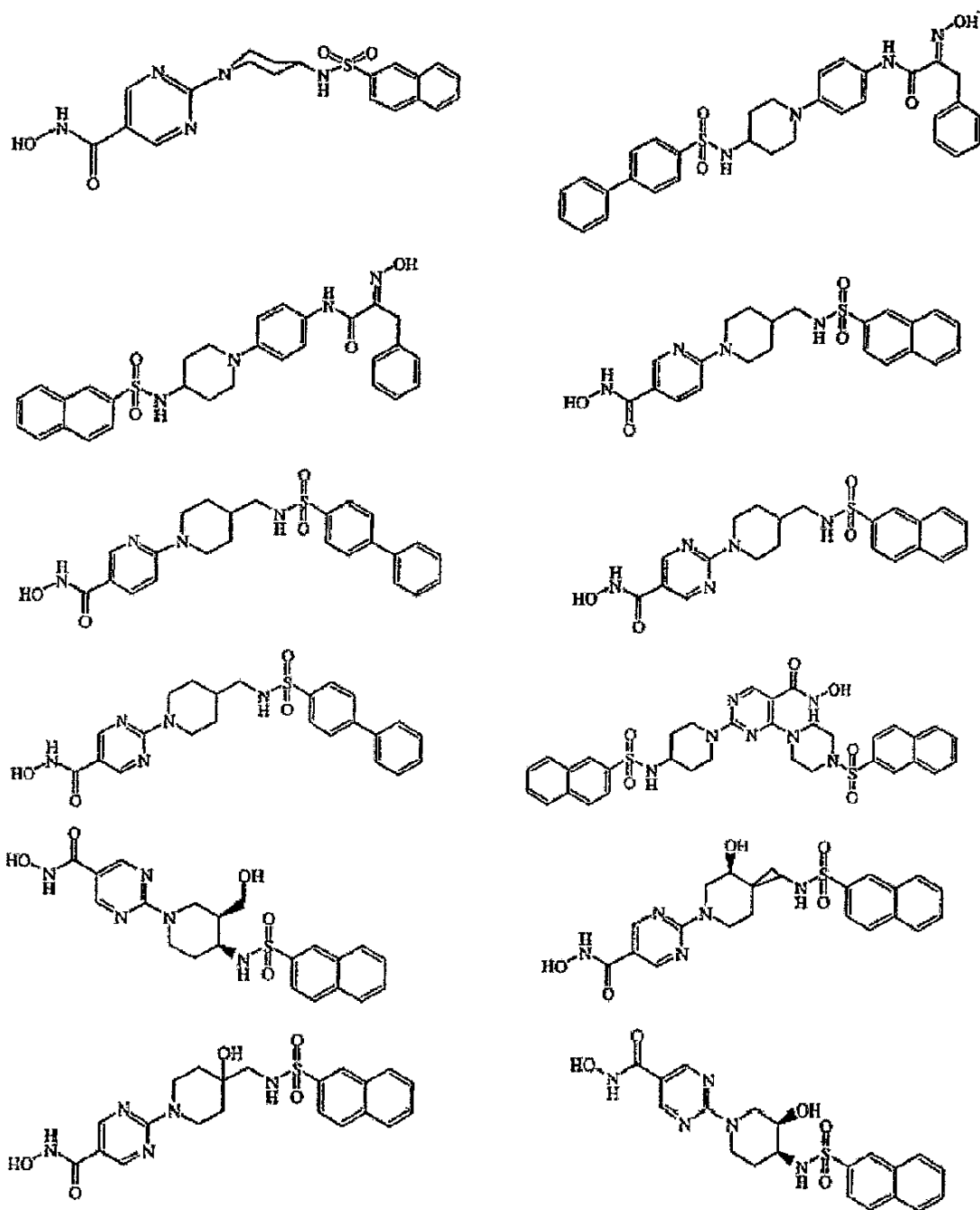
40

。

【化 9 7 - 1】



【化 9 7 - 2】

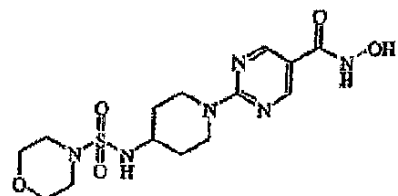
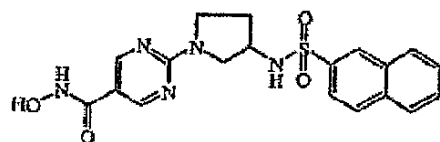
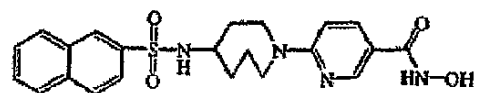
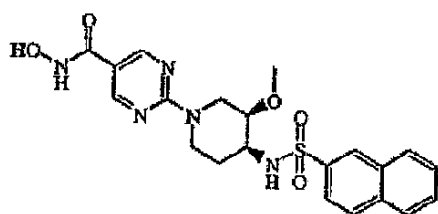


10

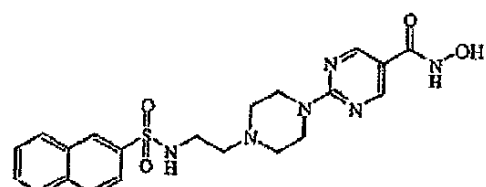
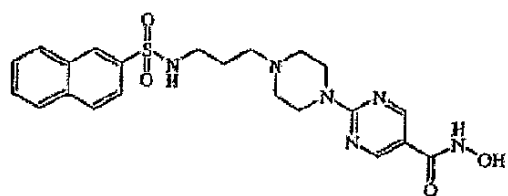
20

30

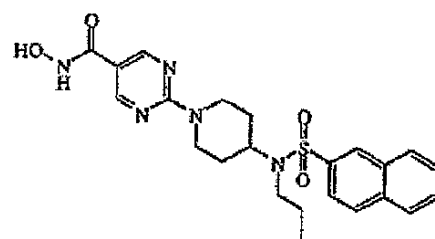
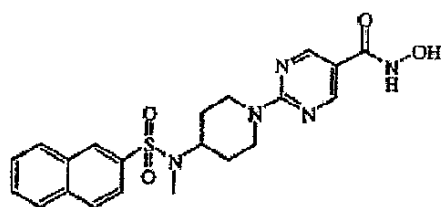
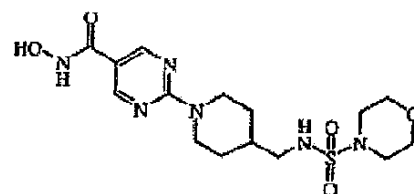
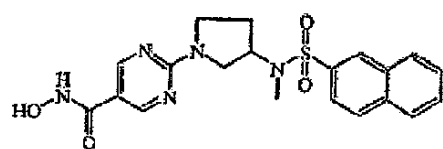
【化 9 7 - 3】



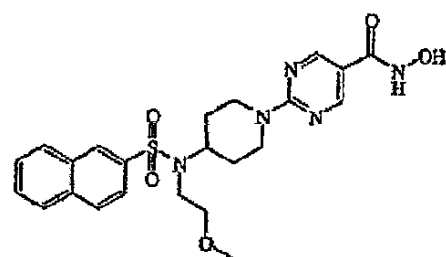
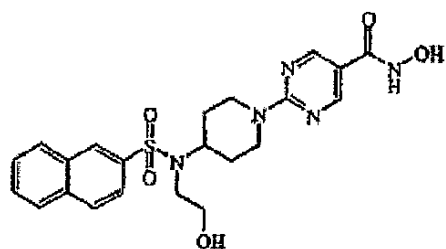
10



20

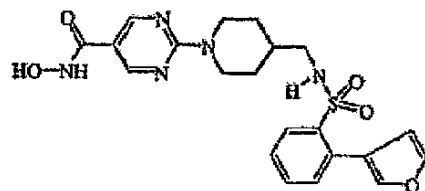
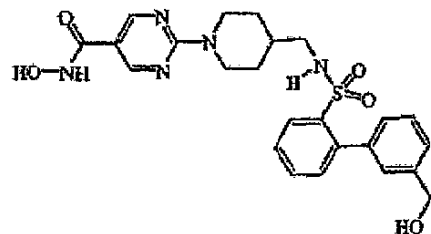
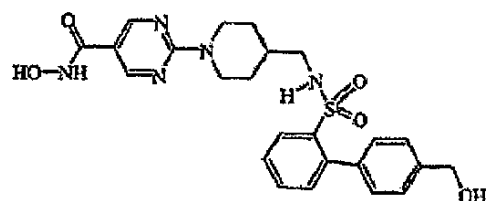
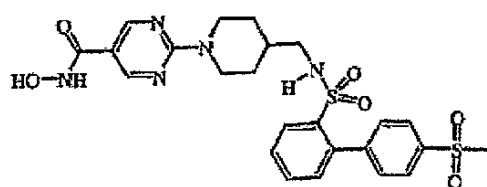


30

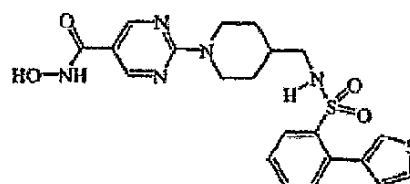
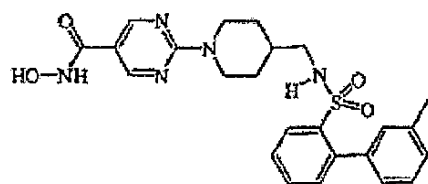


40

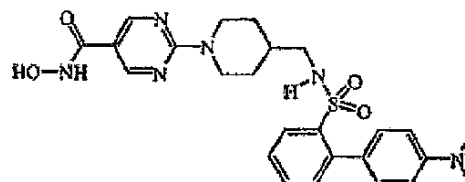
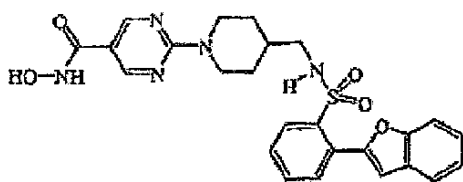
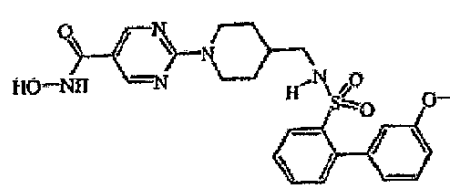
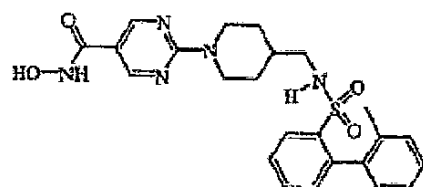
【化 9 7 - 4】



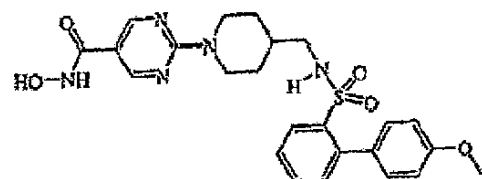
10



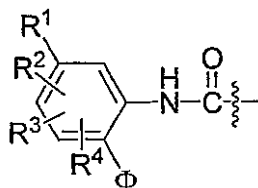
20



30



但し、末端ヒドロキサム酸部分 ($-C(=O)-NH-OH$) は
【化 9 8】



40

(式中、 Φ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046] ([0047])、好ましくは [0048] ([0049]) 及び [0049] ([0050]) の定義と同様である

50

)

で置き換えられている。

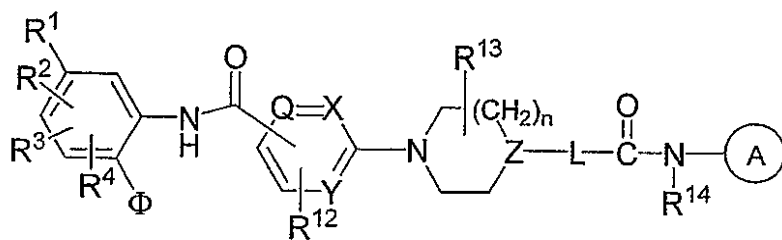
【0158】

段落〔0146〕（〔0147〕）～〔0156〕（〔0157〕）の化合物では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落〔0048〕（〔0049〕）及び〔0049〕（〔0050〕）の定義と同様であることが好ましい。段落〔0146〕（〔0147〕）～〔0156〕（〔0157〕）の化合物の他の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はすべてHである。

【0159】

別の実施形態では、本発明は下記構造式（9）の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む。

【化99】



(9)

20

（式中、

Φ は $-NH_2$ 又は $-OH$ であり、

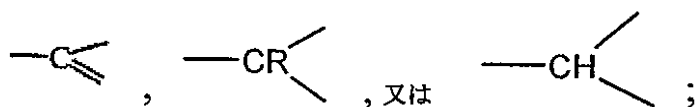
R^1 はHであるか又は段落〔0046〕（〔0047〕）の定義と同様であり、

R^2 、 R^3 及び R^4 は段落〔0046〕（〔0047〕）で定義の通りであり、

n は0、1、2又は3であり、 n が0である場合、直接結合であるものとし、

Q は窒素又は

【化100】

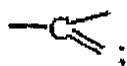


30

であり、

X は窒素又は

【化101】

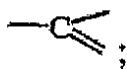


40

であり、

Y は窒素又は

【化 1 0 2】

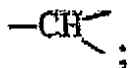


であり、

Zは窒素又は

【化 1 0 3】

10



であり、

Rは水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、ニトロ、ヒドロキシ、アリール、ヘテロシクリル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_7$ -アキル、ハロアルキル、 $C_1 \sim C_7$ -アルケニル、 $C_1 \sim C_7$ -アルキニル、 $C_1 \sim C_7$ -アシル、 $C_1 \sim C_7$ -アルキル-アリールオキシ、 $C_1 \sim C_7$ -アルキル-アリールスルファニル、 $C_1 \sim C_7$ -アルキル-アリールスルフィニル、 $C_1 \sim C_7$ -アルキル-アリールスルホニル、 $C_1 \sim C_7$ -アルキル-アリールアミノスルホニル、 $C_1 \sim C_7$ -アルキル-アリールアミン、 $C_1 \sim C_7$ -アルキニル- $C(O)$ -アミン、 $C_1 \sim C_7$ -アルケニル- $C(O)$ -アミン、 $C_1 \sim C_7$ -アルキニル- R^9 、 $C_1 \sim C_7$ -アルケニル- R^9 (R^9 は水素、ヒドロキシ、アミノである)、 $C_1 \sim C_7$ -アルキル又は $C_1 \sim C_7$ -アルコキシからなる群から選択され、

20

R^{12} は水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、トリフルオロメチル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、ヒドロキシアミノ又はナフタレニルスルホニルピラジニルであり、

30

R^{13} は水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシカルボニル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノカルボニル $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシカルボニル $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシアミノカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル又はジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

Zが窒素である場合、 $-L-$ は直接結合であり、

Zが

【化 1 0 4】

40



である場合、 $-L-$ は $-NH-$ 又は二価の基 $-C_1 \sim 6$ アルカンジイル $NH-$ であり、

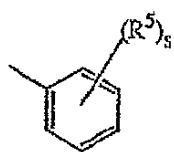
R^{14} は水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル又はアリールであり、

【化 1 0 5】

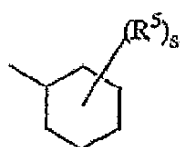


は

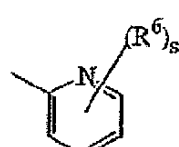
【化 1 0 6 - 1】



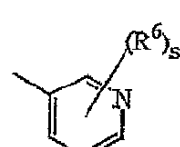
(a-1)



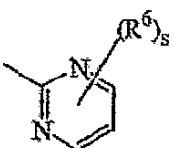
(a-2)



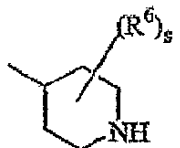
(a-3)



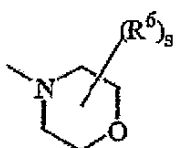
(a-4)



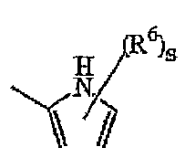
(a-5)



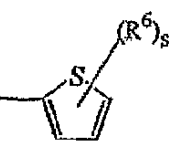
(a-6)



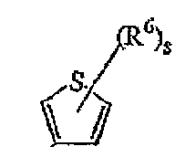
(a-7)



(a-8)



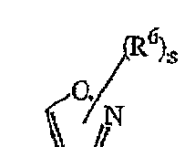
(a-9)



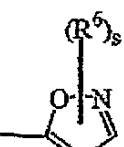
(a-10)



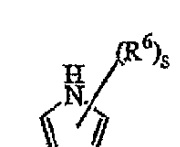
(a-11)



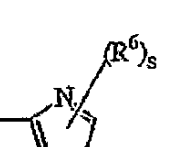
(a-12)



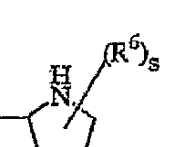
(a-13)



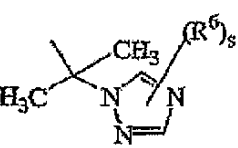
(a-14)



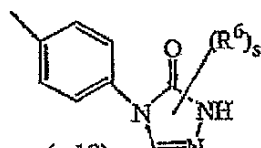
(a-15)



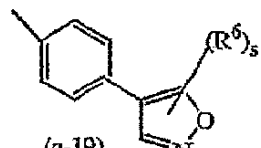
(a-16)



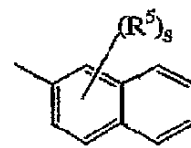
(a-17)



(a-18)



(a-19)



(a-20)

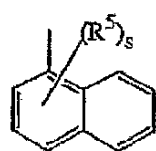
10

20

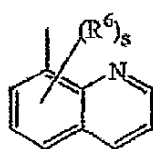
30

40

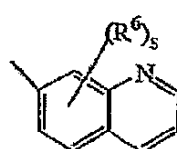
【化 1 0 6 - 2】



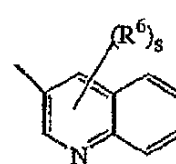
(a-21)



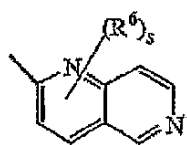
(a-22)



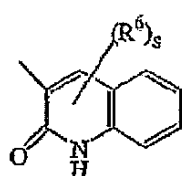
(a-23)



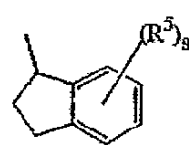
(a-24)



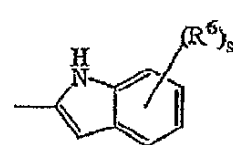
(a-25)



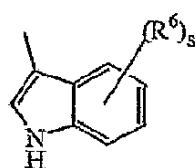
(a-26)



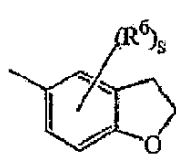
(a-27)



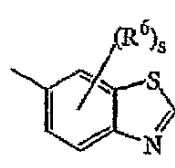
(a-28)



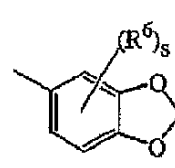
(a-29)



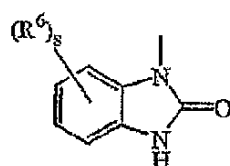
(a-30)



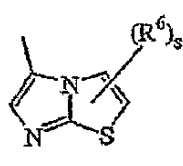
(a-31)



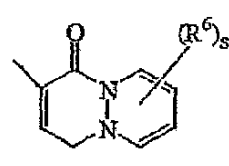
(a-32)



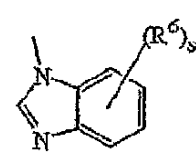
(a-33)



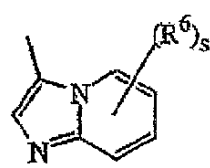
(a-34)



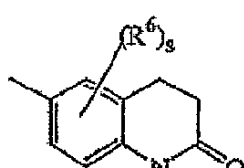
(a-35)



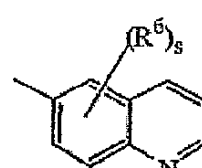
(a-36)



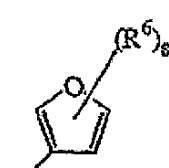
(a-37)



(a-38)



(a-39)



(a-40)

10

20

30



各 s は独立に 0、1、2、3、4 又は 5 であり、

10

20

30

40

50

アルキル) アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシピペリジニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシピペリジニル $C_1 \sim 6$ アルキル、モルホリニル $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル又はジ (ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されているチオフェニル; フラニル; ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されているフラニル; ベンゾフラニル; イミダゾリル; オキサゾリル; アリール及び $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されているオキサゾリル; $C_1 \sim 6$ アルキルトリアゾリル; テトラゾリル; ピロリジニル; ピロリル; ピペリジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ; モルホリニル; $C_1 \sim 6$ アルキルモルホリニル; モルホリニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ; モルホリニル $C_1 \sim 6$ アルキル; モルホリニル $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ; モルホリニル $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル; ピペラジニル; $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル; $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ; ピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル; ナフタレニルスルホニルピペラジニル; ナフタレニルスルホニルピペリジニル; ナフタレニルスルホニル $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル; $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ; $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル; $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニルスルホニル; アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ; アミノスルホニルピペラジニル; アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル; ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルピペラジニル; ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル; ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル; ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル; $C_1 \sim 6$ アルキルオキシピペリジニル; $C_1 \sim 6$ アルキルオキシピペリジニル $C_1 \sim 6$ アルキル; ピペリジニルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ; ピペリジニルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル; ($C_1 \sim 6$ アルキルピペリジニル) (ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ; ($C_1 \sim 6$ アルキルピペリジニル) (ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル; ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル; ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル、(ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル) ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ; (ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル) ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル; ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル; ジ (ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル; ピロリジニル $C_1 \sim 6$ アルキル; ピロリジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ; ピラゾリル; チオピラゾリル; $C_1 \sim 6$ アルキル又はトリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される2個の置換基で置換されているピラゾリル; プリジニル; $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アリールオキシ又はアリールで置換されているプリジニル; プリミジニル; テトラヒドロプリミジニルピペラジニル; テトラヒドロプリミジニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル; キノリニル; インドリル; フェニル; ハロ、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシカルボニル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノカルボニル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、アミノスルホニルアミノ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、アミノスルホニルアミノ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノスルホニルアミノ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノスルホニルアミノ ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、ピペリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、アミノスルホニルピペラジニル、アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ

10

20

30

40

50

(C₁ ~ 4 アルキル) アミノスルホニルピペラジニル、ジ (C₁ ~ 4 アルキル) アミノスルホニルピペラジニル C₁ ~ 4 アルキル、ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキルピペラジニル、ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキルピペラジニル C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキルオキシピペリジニル、C₁ ~ 4 アルキルオキシピペリジニル C₁ ~ 4 アルキル、ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキルオキシ C₁ ~ 4 アルキルピペラジニル、ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキルオキシ C₁ ~ 4 アルキルピペラジニル C₁ ~ 4 アルキル、(ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキル) (C₁ ~ 4 アルキル) アミノ、(ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキル) (C₁ ~ 4 アルキル) アミノ C₁ ~ 4 アルキル、ジ (ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキル) アミノ、ジ (ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキル) アミノ C₁ ~ 4 アルキル、フラニル、-CH=CH-CH=CH-で置換されているフラニル、ピロリジニル C₁ ~ 4 アルキル、ピロリジニル C₁ ~ 4 アルキルオキシ、モルホリニル、モルホリニル C₁ ~ 4 アルキルオキシ、モルホリニル C₁ ~ 4 アルキル、モルホリニル C₁ ~ 4 アルキルアミノ、モルホリニル C₁ ~ 4 アルキルアミノ C₁ ~ 4 アルキル、ピペラジニル、C₁ ~ 4 アルキルピペラジニル、C₁ ~ 4 アルキルピペラジニル C₁ ~ 4 アルキルオキシ、ピペラジニル C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキルピペラジニル C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキルピペラジニル C₁ ~ 4 アルキルアミノ、C₁ ~ 4 アルキルピペラジニル C₁ ~ 4 アルキルアミノ C₁ ~ 6 アルキル、テトラヒドロピリミジニルピペラジニル、テトラヒドロピリミジニルピペラジニル C₁ ~ 4 アルキル、ピペリジニルアミノ C₁ ~ 4 アルキルアミノ、ピペリジニルアミノ C₁ ~ 4 アルキルアミノ C₁ ~ 4 アルキル、(C₁ ~ 4 アルキルピペリジニル) (ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキル) アミノ C₁ ~ 4 アルキルアミノ、(C₁ ~ 4 アルキルピペリジニル) (ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキル) アミノ C₁ ~ 4 アルキルアミノ C₁ ~ 4 アルキル、ピリジニル C₁ ~ 4 アルキルオキシ、ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキルアミノ、ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキルアミノ C₁ ~ 4 アルキル、ジ (C₁ ~ 4 アルキル) アミノ C₁ ~ 4 アルキルアミノ、アミノチアジアゾリル、アミノスルホニルピペラジニル C₁ ~ 4 アルキルオキシ又はチオフェニル C₁ ~ 4 アルキルアミノから独立に選択される1個、2個又は3個の置換基で置換されているフェニルから独立に選択され、

10

20

各 R⁵ 及び R⁶ は水素の代わりに窒素上に位置してよく、

上記のアリールはフェニル、或いはそれぞれがハロ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ、トリフルオロメチル、シアノ又はヒドロキシカルボニルから独立に選択される1個又は複数の置換基で置換されているフェニルである)。

30

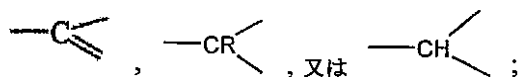
【0160】

段落 [0158] ([0159]) による化合物の他の実施形態は、以下のうちの1個又は複数が適用されるものである (この段落における R²、R³ 及び R⁴ のそれぞれは段落 [0158] ([0159]) の R¹²、R¹³ 及び R¹⁴ にそれぞれに対応する) :

n が 1 であり、

Q が

【化107】



40

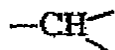
であり、

R² が水素又はニトロであり、

R³ が水素であり、

Z が

【化 1 0 8】



である場合、—L—が二価の基の—C₁～₆アルカンジイルNH—であり、

R⁴が水素、C₁～₆アルキル又はアリールであり、

【化 1 0 9】

10



が(a-1)又は(a-21)から選択される基であり、

各sが独立に0、1又は2であり、

各R⁵が水素；ハロ；トリハロC₁～₆アルキル；トリハロC₁～₆アルキルオキシ；
C₁～₆アルキル；C₁～₆アルキルオキシ；C₁～₆アルキルカルボニル；アリールオ
キシ；シアノ又はフェニルから独立に選択される。

20

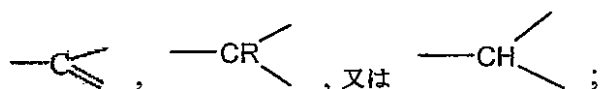
【0 1 6 1】

段落〔0 1 5 8〕（〔0 1 5 9〕）による化合物の他の実施形態は、以下のうちの1個
又は複数が適用されるものである（この段落におけるR²、R³及びR⁴のそれぞれは段
落〔0 1 5 8〕（〔0 1 5 9〕）のR^{1 2}、R^{1 3}及びR^{1 4}にそれぞれに対応する）：

nが1であり、

Qが

【化 1 1 0】



30

であり、

Xが窒素であり、

Yが窒素であり、

R²が水素であり、

R³が水素であり、

Zが

40

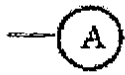
【化 1 1 1】



である場合、—L—が二価の基の—C₁～₆アルカンジイルNH—であり、

R⁴が水素、C₁～₆アルキル又はアリールであり、

【化 1 1 2】



が基 (a-1) であり、

各 s が独立に 0 又は 1 であり、

各 R⁵ が水素又はフェニルから独立に選択される。

【0 1 6 2】

段落 [0 1 5 8] ([0 1 5 9]) による化合物の他の実施形態は、以下のうちの 1 個又は複数が適用されるものである (この段落における R²、R³ 及び R⁴ のそれぞれは段落 [0 1 5 8] ([0 1 5 9]) の R^{1 2}、R^{1 3} 及び R^{1 4} にそれぞれに対応する) :

Z は N であり、

R² が水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ、トリフルオロメチル又はジ (C₁ ~ 6 アルキル) アミノであり、

R³ が水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ、アリール C₁ ~ 6 アルキル、アミノカルボニル、アミノ C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルアミノ C₁ ~ 6 アルキル又はジ (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ C₁ ~ 6 アルキルであり、

R⁴ が水素であり、

【化 1 1 3】



から選択される基 (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-44), (a-45), (a-46), (a-47), (a-48) 又は (a-51);

各 s が独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

R⁵ が水素; ハロ; ヒドロキシ; アミノ; ニトロ; トリハロ C₁ ~ 6 アルキル; トリハロ C₁ ~ 6 アルキルオキシ; C₁ ~ 6 アルキル; C₁ ~ 6 アルキルオキシ; C₁ ~ 6 アルキルカルボニル; C₁ ~ 6 アルキルオキシカルボニル; C₁ ~ 6 アルキルスルホニル; ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキル; アリールオキシ; ジ (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ; シアノ; チオフェニル; フラニル; ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキルで置換されているフラニル; ベンゾフラニル; イミダゾリル; オキサゾリル; アリール及び C₁ ~ 6 アルキルで置換されているオキサゾリル; C₁ ~ 6 アルキルトリアゾリル; テトラゾリル; ピロリジニル; ピロリル; モルホリニル; C₁ ~ 6 アルキルモルホリニル; ピペラジニル; C₁ ~ 6 アルキルピペラジニル; ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキルピペラジニル; C₁ ~ 6 アルキルオキシピペリジニル; ピラゾリル; C₁ ~ 6 アルキル又はトリハロ C₁ ~ 6 アルキルから選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているピラゾリル; ピリジニル; C₁ ~ 6 アルキルオキシ、アリールオキシ又はアリールで置換されているピリジニル; ピリミジニル; キノリニル; インドール; フェニル; 或いはハロ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているフェニルであり;

R⁶ が水素; ハロ; ヒドロキシ; アミノ; ニトロ; トリハロ C₁ ~ 6 アルキル; トリハロ C₁ ~ 6 アルキルオキシ; C₁ ~ 6 アルキル; ; C₁ ~ 6 アルキルオキシ; C₁ ~ 6 アルキルカルボニル; C₁ ~ 6 アルキルオキシカルボニル; C₁ ~ 6 アルキルスルホニル;

ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル；アリールオキシ；ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ；シアノ；ピリジニル；フェニル；ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される1個又は2個の置換基で置換されているフェニルである。

【0163】

段落 [0158] ([0159]) による化合物の他の実施形態では、以下のものを含む (この段落における R^2 、 R^3 及び R^4 のそれぞれは段落 [0158] ([0159]) の R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} にそれぞれに対応する)：

ZはNであり、

R^2 が水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、トリフルオロメチル又はジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノであり、

R^3 が水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノカルボニル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル又はジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^4 が水素であり、

【化114】



から選択される基 (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-44), (a-45), (a-46), (a-47), (a-48) 又は (a-51);

各 s が独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

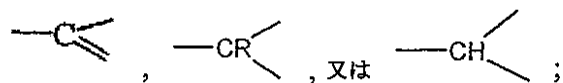
R^5 が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキル；トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシカルボニル； $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル；アリールオキシ；ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ；シアノ；チオフェニル；フラニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されているフラニル；ベンゾフラニル；イミダゾリル；オキサゾリル；アリール及び $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されているオキサゾリル； $C_1 \sim 6$ アルキルトリアゾリル；テトラゾリル；ピロリジニル；ピロリル；モルホリニル； $C_1 \sim 6$ アルキルモルホリニル；ピペラジニル； $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシピペリジニル；ピラゾリル； $C_1 \sim 6$ アルキル又はトリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1個又は2個の置換基で置換されているピラゾリル；ピリジニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アリールオキシ又はアリールで置換されているピリジニル；ピリミジニル；キノリニル；インドール；フェニル；或いはハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される1個又は2個の置換基で置換されているフェニルであり；

R^6 が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキル；トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキル、； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシカルボニル； $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル；アリールオキシ；ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ；シアノ；ピリジニル；フェニル；ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される1個又は2個の置換基で置換されているフェニルである。

【0164】

段落〔0158〕（〔0159〕）による化合物の他の実施形態では、以下のものを含む（この段落における R^2 、 R^3 及び R^4 のそれぞれは段落〔0158〕（〔0159〕）の R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} にそれぞれに対応する）：

n が 1 であり、 Q が
【化 115】



10

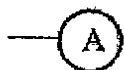
であり、

R^2 が水素又はニトロであり、 R^3 が水素であり、 Z が
【化 116】



である場合、 —L— が二価の基の $\text{—C}_{1\sim6}$ アルカンジイル NH— であり、 R^4 が水素、
 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル又はアリールであり、
【化 117】

20



が $(a-1)$ 又は $(a-21)$ から選択される基であり、

各 s が独立に 0、1 又は 2 であり、

各 R^5 が水素；ハロ；トリハロ $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル；トリハロ $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルオキシ；
 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル； $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルオキシ； $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルカルボニル；アリールオキシ；シアノ又はフェニルから独立に選択される。

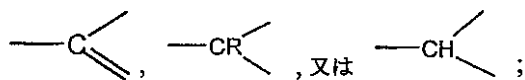
30

【0165】

段落〔0158〕（〔0159〕）による化合物の他の実施形態では、以下のものを含む（この段落における R^2 、 R^3 及び R^4 のそれぞれは段落〔0158〕（〔0159〕）の R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} にそれぞれに対応する）：

n は 1 であり、 X は窒素であり、 Y は窒素であり、
 Q は

【化 118】

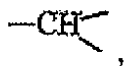


40

であり、

R^2 は水素であり、 R^3 は水素であり、 Z が

【化 1 1 9】



に等しい場合、 $-L-$ は二価の基 $-C_{1 \sim 6}$ アルカンジイルNH-であり、 R^4 は水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル又はアリールであり、

【化 1 2 0】

10



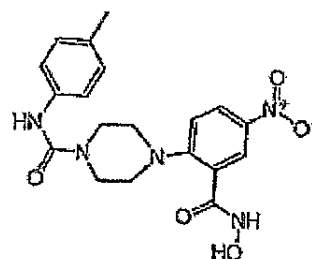
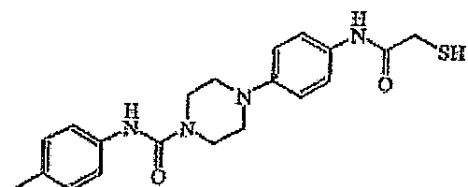
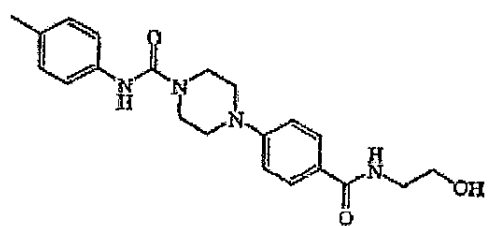
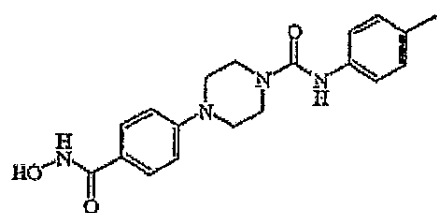
は基 $(a-1)$ であり、各 s は独立に0又は1であり、各 R^5 は水素又はフェニルから独立に選択される。

【0 1 6 6】

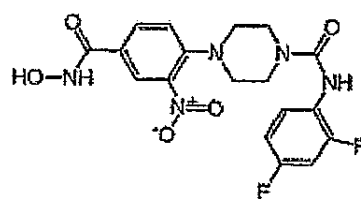
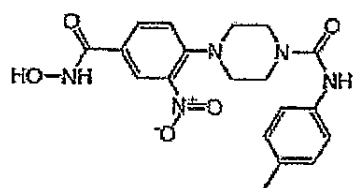
段落〔0 1 5 8〕（〔0 1 5 9〕）による化合物の特定の実施形態は以下のものを含む。

20

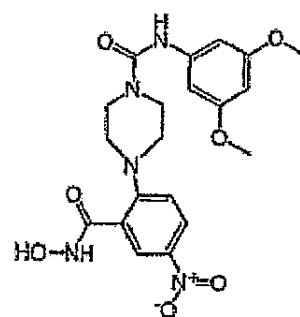
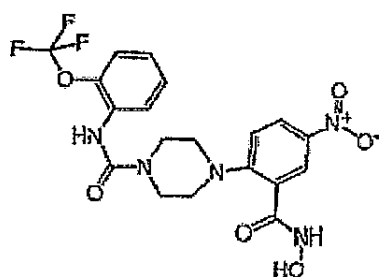
【化 1 2 1 - 1】



10

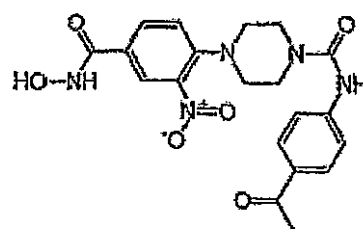
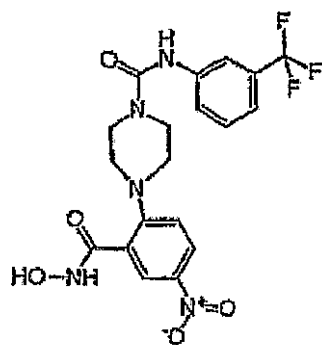


20

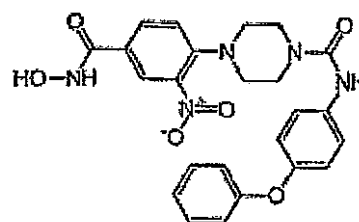
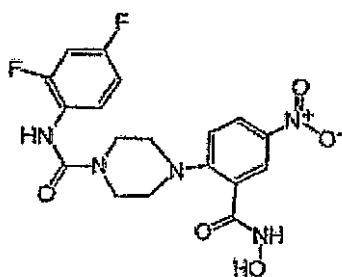


30

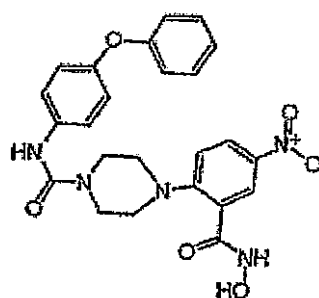
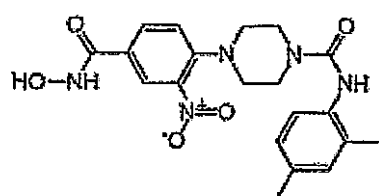
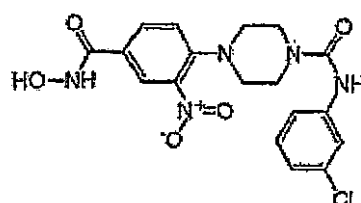
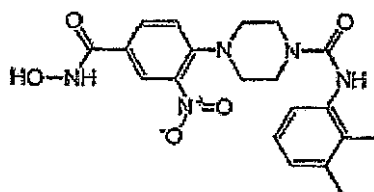
【化 1 2 1 - 2】



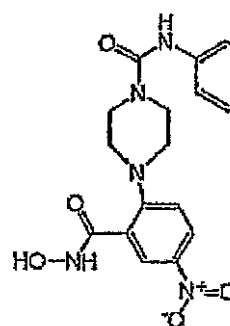
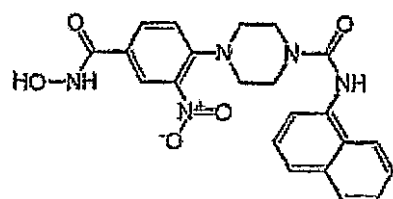
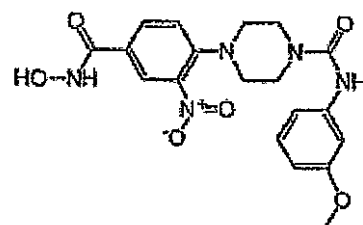
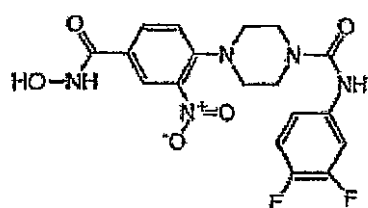
10



20

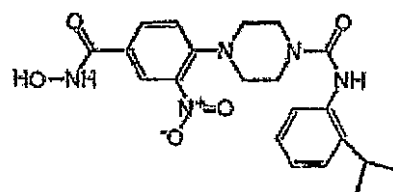
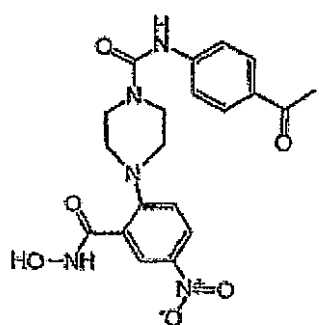


30

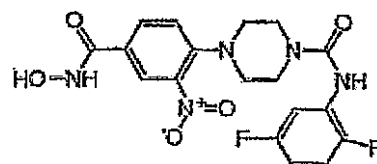
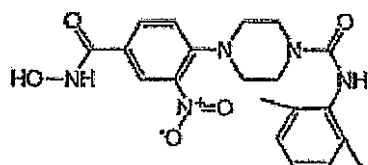


40

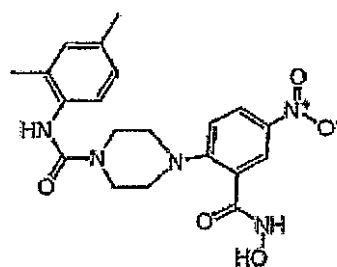
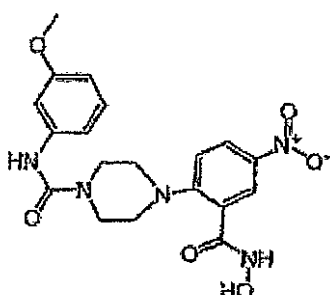
【化 1 2 1 - 3】



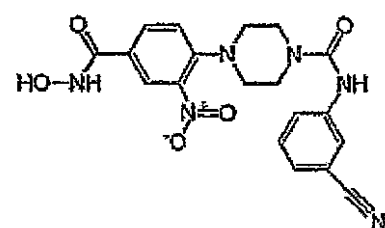
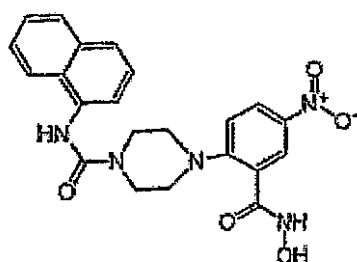
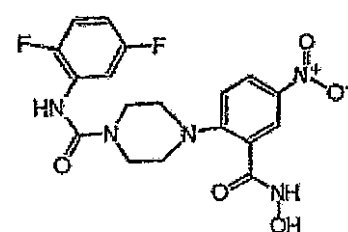
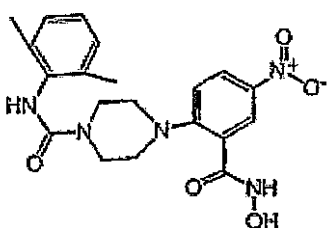
10



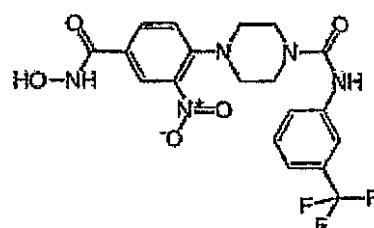
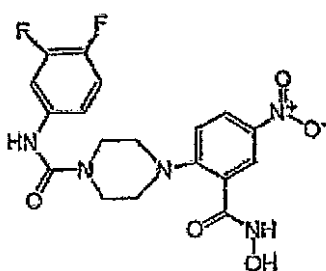
20



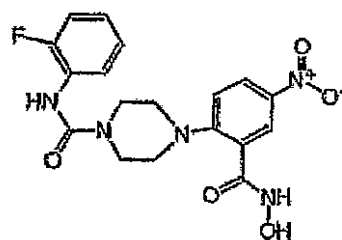
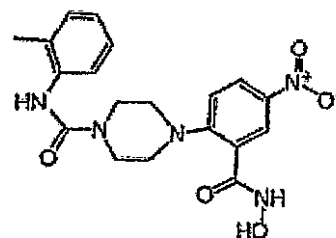
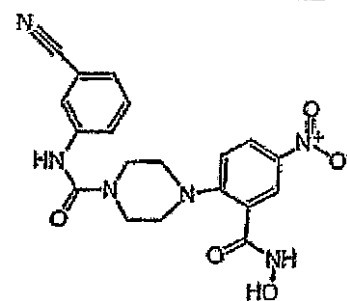
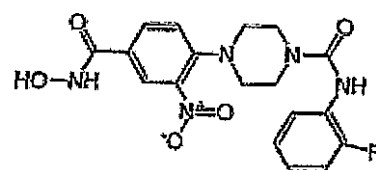
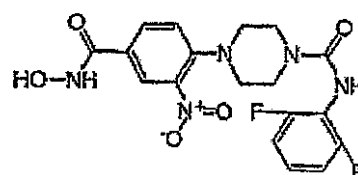
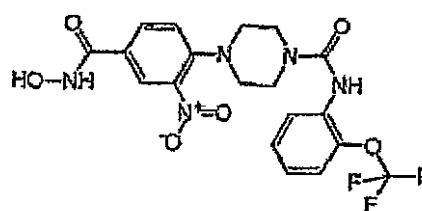
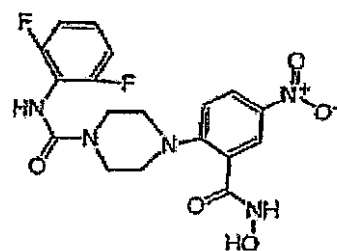
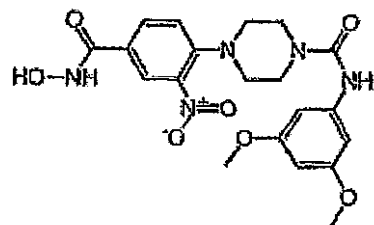
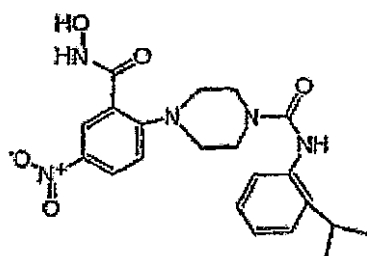
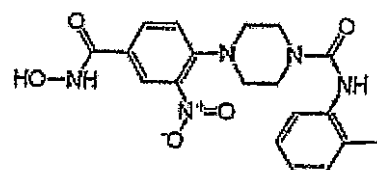
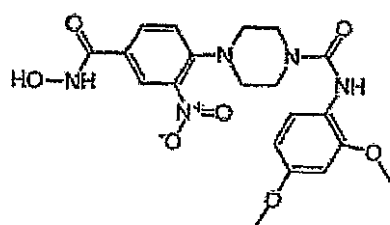
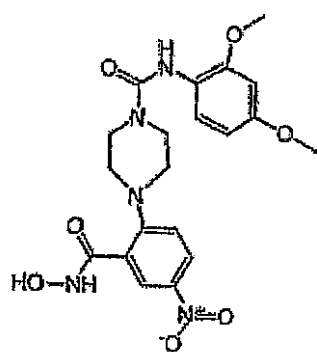
30



40



【化 1 2 1 - 4】



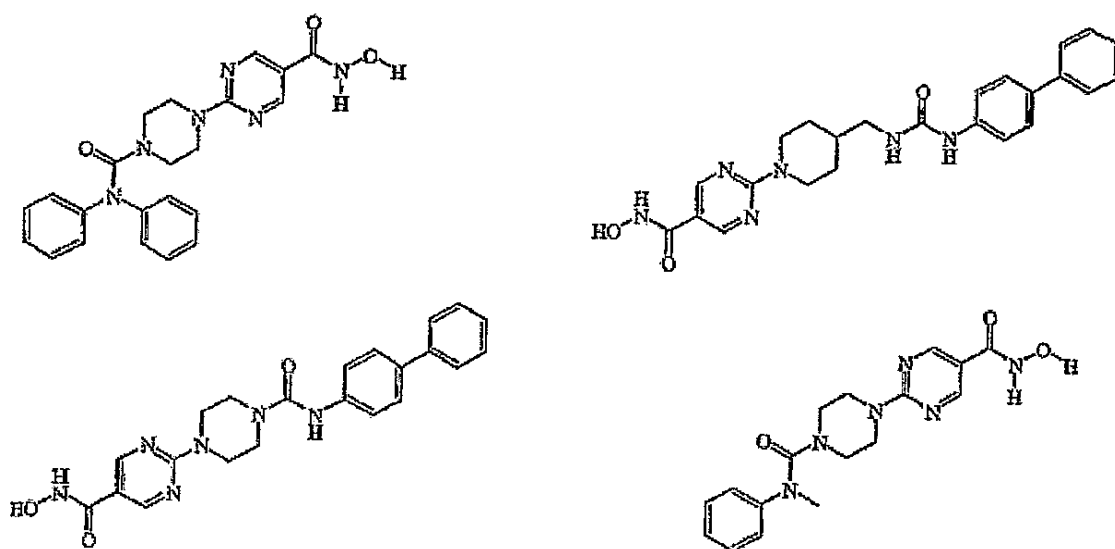
10

20

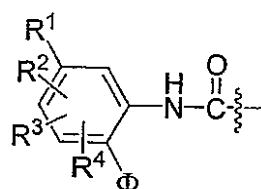
30

40

【化 1 2 1 - 5】



但し、末端ヒドロキサム酸部分（ $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{OH}$ ）は
【化 1 2 2】



（式中、 Φ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046]（[0047]）、好ましくは [0048]（[0049]）及び [0049]（[0050]）の定義と同様である）

で置き換えられている。

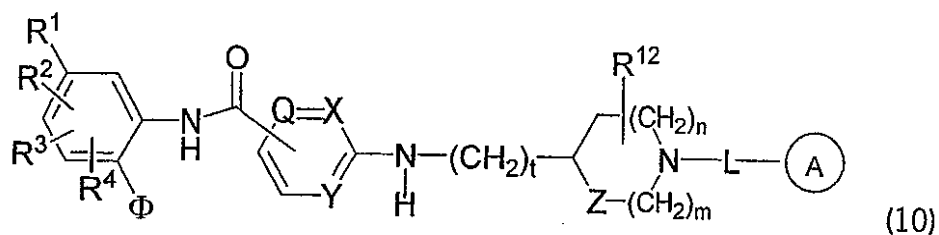
【0167】

段落 [0158]（[0159]）～[0165]（[0166]）の化合物では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0048]（[0049]）及び [0049]（[0050]）の定義と同様であることが好ましい。段落 [0158]（[0159]）～[0165]（[0166]）の化合物の他の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はすべて H である。

【0168】

別の実施形態では、本発明は下記構造式（10）の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む。

【化 1 2 3】



10

(式中、

Φは $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{OH}$ であり、 R^1 はHであるか又は段落〔0046〕(〔0047〕)の定義と同様であり、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落〔0046〕(〔0047〕)の定義と同様であり、

nは0、1、2又は3であり、nが0である場合、直接結合であるものとし、

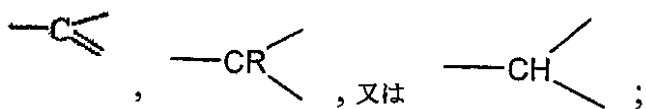
mは0、1、2又は3であり、mが0である場合、直接結合であるものとし、

tは0又は1であり、tが0である場合、直接結合であるものとし、

Qは窒素又は

【化 1 2 4】

20



であり、

Xは窒素又は

【化 1 2 5】

30

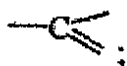


であり、

Yは窒素又は

【化 1 2 6】

40



であり、

Zは $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{O}-$ であり、

Rは水素、ハロゲン、 $-\text{NH}_2$ 、ニトロ、ヒドロキシ、アリール、ヘテロシクリル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ -シクロアルキル、ヘテロアリール、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アキル、ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルケニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル-アリールオキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル-アリールスルファニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル-アリールスルフィニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル-アリールスルホニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -

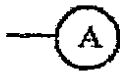
50

7-アルキル-アリールアミノスルホニル、 $C_1 \sim C_7$ -アルキル-アリールアミン、 $C_1 \sim C_7$ -アルキニル-C(O)-アミン、 $C_1 \sim C_7$ -アルケニル-C(O)-アミン、 $C_1 \sim C_7$ -アルキニル- R^9 、 $C_1 \sim C_7$ -アルケニル- R^9 (R^9 は水素、ヒドロキシ、アミノである)、 $C_1 \sim C_7$ -アルキル又は $C_1 \sim C_7$ -アルコキシからなる群から選択され、

$R^{1,2}$ は水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシカルボニル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノカルボニル $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシカルボニル $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシアミノカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル又はジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

-L-は $C_1 \sim 6$ アルカンジイル、カルボニル、スルホニル、又はフェニルで置換されている $C_1 \sim 6$ アルカンジイルから選択される二価の基であり、

【化127】

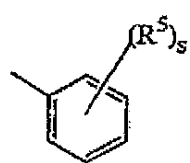


10

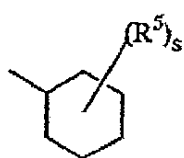
20

は

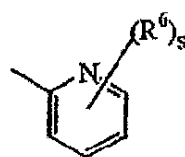
【化 1 2 8 - 1】



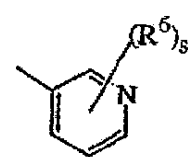
(a-1)



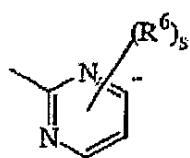
(a-2)



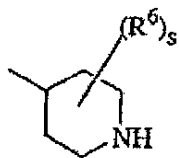
(a-3)



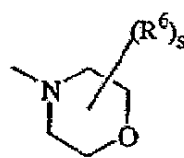
(a-4)



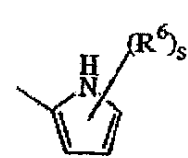
(a-5)



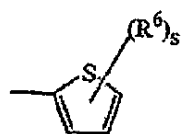
(a-6)



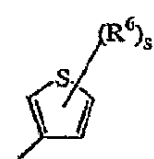
(a-7)



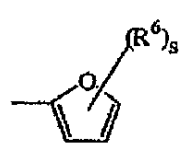
(a-8)



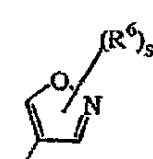
(a-9)



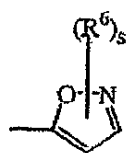
(a-10)



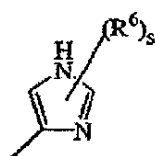
(a-11)



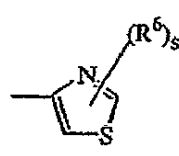
(a-12)



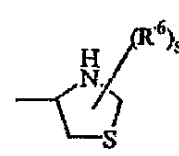
(a-13)



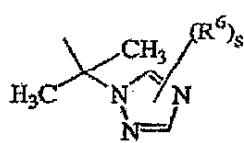
(a-14)



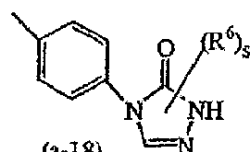
(a-15)



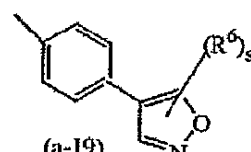
(a-16)



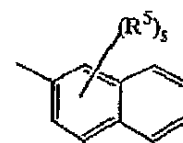
(a-17)



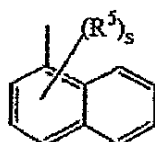
(a-18)



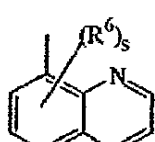
(a-19)



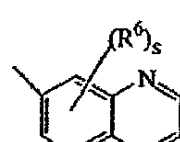
(a-20)



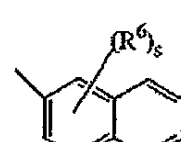
(a-21)



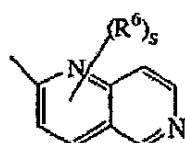
(a-22)



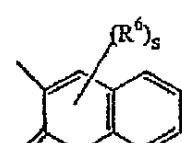
(a-23)



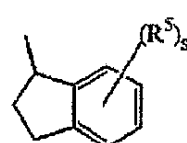
(a-24)



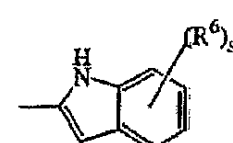
(a-25)



(a-26)



(a-27)



(a-28)

10

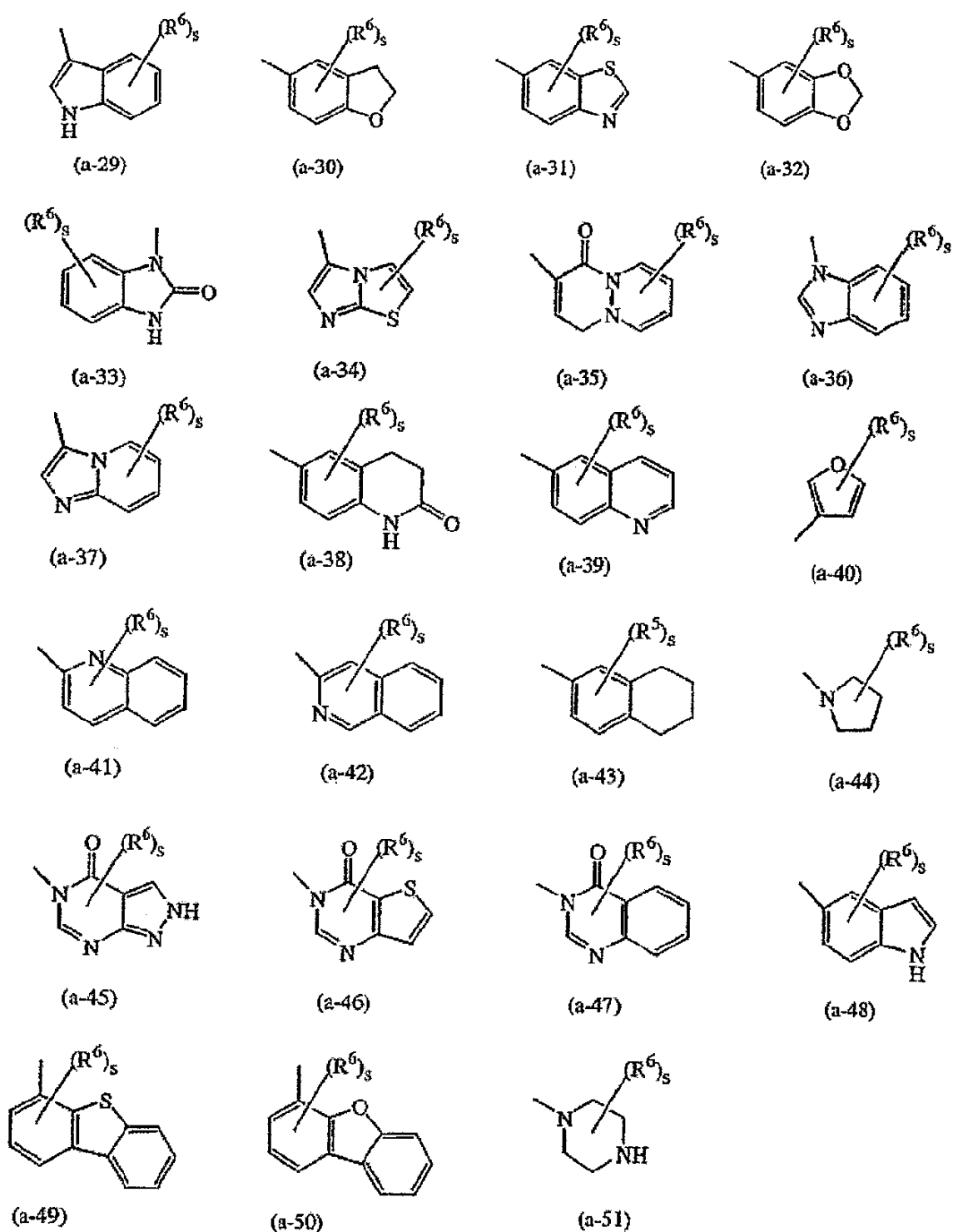
20

30

40

50

【化 1 2 8 - 2】



から選択される基であり、

各 s は独立に 0、1、2、3、4 又は 5 であり、

各 R^5 及び R^6 は独立に、水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_{1\sim 6}$ アルキル；トリハロ $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシ； $C_{1\sim 6}$ アルキル；アリール及び $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルで置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキル； $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシ； $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシ $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシ； $C_{1\sim 6}$ アルキルカルボニル； $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシカルボニル； $C_{1\sim 6}$ アルキルスルホニル；シアノ $C_{1\sim 6}$ アルキル；ヒド

ロキシC₁～₆アルキル；ヒドロキシC₁～₆アルキルオキシ；ヒドロキシC₁～₆アル
 キルアミノ；アミノC₁～₆アルキルオキシ；ジ（C₁～₆アルキル）アミノカルボニル
 ；ジ（ヒドロキシC₁～₆アルキル）アミノ；（アリール）（C₁～₆アルキル）アミノ
 ；ジ（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキルオキシ；ジ（C₁～₆アルキル）アミ
 ノC₁～₆アルキルアミノ；ジ（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキルアミノC₁
 ～₆アルキル；アリールスルホニル；アリールスルホニルアミノ；アリーロキシ；アリ
 ールオキシC₁～₆アルキル；アリールC₂～₆アルケンジイル；ジ（C₁～₆アルキル
 ）アミノ；ジ（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキル；ジ（C₁～₆アルキル）ア
 ミノ（C₁～₆アルキル）アミノ；ジ（C₁～₆アルキル）アミノ（C₁～₆アルキル）
 アミノC₁～₆アルキル；ジ（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキル（C₁～₆アル
 キル）アミノ；ジ（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキル（C₁～₆アルキル）
 アミノC₁～₆アルキル；アミノスルホニルアミノ（C₁～₆アルキル）アミノ；アミノ
 スルホニルアミノ（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキル；ジ（C₁～₆アルキル
 ）アミノスルホニルアミノ（C₁～₆アルキル）アミノ；ジ（C₁～₆アルキル）アミノ
 スルホニルアミノ（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキル；シアノ；チオフェニル
 ；ジ（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキル（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆
 アルキル、ジ（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキル、C₁～₆アルキルピペラジ
 ニルC₁～₆アルキル、ヒドロキシC₁～₆アルキルピペラジニルC₁～₆アルキル、ヒ
 ドロキシC₁～₆アルキルオキシC₁～₆アルキルピペラジニルC₁～₆アルキル、ジ（
 C₁～₆アルキル）アミノスルホニルピペラジニルC₁～₆アルキル、C₁～₆アルキル
 オキシピペリジニル、C₁～₆アルキルオキシピペリジニルC₁～₆アルキル、モルホリ
 ニルC₁～₆アルキル、ヒドロキシC₁～₆アルキル（C₁～₆アルキル）アミノC₁～
 ～₆アルキル又はジ（ヒドロキシC₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキルで置換されて
 いるチオフェニル；フラニル；ヒドロキシC₁～₆アルキルで置換されているフラニル；
 ベンゾフラニル；イミダゾリル；オキサゾリル；アリール及びC₁～₆アルキルで置換さ
 れているオキサゾリル；C₁～₆アルキルトリアゾリル；テトラゾリル；ピロリジニル；
 ピロリル；ピペリジニルC₁～₆アルキルオキシ；モルホリニル；C₁～₆アルキルモル
 ホリニル；モルホリニルC₁～₆アルキルオキシ；モルホリニルC₁～₆アルキル；モル
 ホリニルC₁～₆アルキルアミノ；モルホリニルC₁～₆アルキルアミノC₁～₆アルキ
 ル；ピペラジニル；C₁～₆アルキルピペラジニル；C₁～₆アルキルピペラジニルC₁
 ～₆アルキルオキシ；ピペラジニルC₁～₆アルキル；ナフタレニルスルホニルピペラジ
 ニル；ナフタレニルスルホニルピペリジニル；ナフタレニルスルホニル；C₁～₆アルキ
 ルピペラジニルC₁～₆アルキル；C₁～₆アルキルピペラジニルC₁～₆アルキルアミ
 ノ；C₁～₆アルキルピペラジニルC₁～₆アルキルアミノC₁～₆アルキル；C₁～₆
 アルキルピペラジニルスルホニル；アミノスルホニルピペラジニルC₁～₆アルキルオキ
 シ；アミノスルホニルピペラジニル；アミノスルホニルピペラジニルC₁～₆アルキル；
 ジ（C₁～₆アルキル）アミノスルホニルピペラジニル；ジ（C₁～₆アルキル）アミノ
 スルホニルピペラジニルC₁～₆アルキル；ヒドロキシC₁～₆アルキルピペラジニル；
 ヒドロキシC₁～₆アルキルピペラジニルC₁～₆アルキル；C₁～₆アルキルオキシピ
 ペリジニル；C₁～₆アルキルオキシピペリジニルC₁～₆アルキル；ピペリジニルアミ
 ノC₁～₆アルキルアミノ；ピペリジニルアミノC₁～₆アルキルアミノC₁～₆アルキ
 ル；（C₁～₆アルキルピペリジニル）（ヒドロキシC₁～₆アルキル）アミノC₁～₆
 アルキルアミノ；（C₁～₆アルキルピペリジニル）（ヒドロキシC₁～₆アルキル）ア
 ミノC₁～₆アルキルアミノC₁～₆アルキル；ヒドロキシC₁～₆アルキルオキシC₁
 ～₆アルキルピペラジニル；ヒドロキシC₁～₆アルキルオキシC₁～₆アルキルピペラ
 ジニルC₁～₆アルキル；（ヒドロキシC₁～₆アルキル）（C₁～₆アルキル）アミノ
 ；（ヒドロキシC₁～₆アルキル）（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキル；ヒド
 ロキシC₁～₆アルキルアミノC₁～₆アルキル；ジ（ヒドロキシC₁～₆アルキル）ア
 ミノC₁～₆アルキル；ピロリジニルC₁～₆アルキル；ピロリジニルC₁～₆アルキル
 オキシ；ピラゾリル；チオピラゾリル；C₁～₆アルキル又はトリハロC₁～₆アルキル

10

20

30

40

50

から選択される2個の置換基で置換されているピラゾリル；ピリジニル；C₁～6アルキルオキシ、アリールオキシ又はアリールで置換されているピリジニル；ピリミジニル；テトラヒドロピリミジニルピペラジニル；テトラヒドロピリミジニルピペラジニルC₁～6アルキル；キノリニル；インドリル；フェニル；ハロ、アミノ、ニトロ、C₁～6アルキル、C₁～6アルキルオキシ、ヒドロキシC₁～4アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ヒドロキシC₁～4アルキルオキシ、C₁～4アルキルスルホニル、C₁～4アルキルオキシC₁～4アルキルオキシ、C₁～4アルキルオキシカルボニル、アミノC₁～4アルキルオキシ、ジ(C₁～4アルキル)アミノC₁～4アルキルオキシ、ジ(C₁～4アルキル)アミノ、ジ(C₁～4アルキル)アミノカルボニル、ジ(C₁～4アルキル)アミノC₁～4アルキル、ジ(C₁～4アルキル)アミノC₁～4アルキルアミノC₁～4アルキル、ジ(C₁～4アルキル)アミノ(C₁～4アルキル)アミノ、ジ(C₁～4アルキル)アミノ(C₁～4アルキル)アミノC₁～4アルキル、ジ(C₁～4アルキル)アミノC₁～4アルキル(C₁～4アルキル)アミノ、ジ(C₁～4アルキル)アミノC₁～4アルキル(C₁～4アルキル)アミノC₁～4アルキル、アミノスルホニルアミノ(C₁～4アルキル)アミノ、アミノスルホニルアミノ(C₁～4アルキル)アミノC₁～4アルキル、ジ(C₁～4アルキル)アミノスルホニルアミノ(C₁～4アルキル)アミノ、ジ(C₁～4アルキル)アミノスルホニルアミノ(C₁～4アルキル)アミノC₁～6アルキル、シアノ、ピペリジニルC₁～4アルキルオキシ、ピロリジニルC₁～4アルキルオキシ、アミノスルホニルピペラジニル、アミノスルホニルピペラジニルC₁～4アルキル、ジ(C₁～4アルキル)アミノスルホニルピペラジニル、ジ(C₁～4アルキル)アミノスルホニルピペラジニルC₁～4アルキル、ヒドロキシC₁～4アルキルピペラジニル、ヒドロキシC₁～4アルキルピペラジニルC₁～4アルキル、C₁～4アルキルオキシピペリジニル、C₁～4アルキルオキシピペリジニルC₁～4アルキル、ヒドロキシC₁～4アルキルオキシC₁～4アルキルピペラジニル、ヒドロキシC₁～4アルキルオキシC₁～4アルキルピペラジニルC₁～4アルキル、(ヒドロキシC₁～4アルキル)(C₁～4アルキル)アミノ、(ヒドロキシC₁～4アルキル)(C₁～4アルキル)アミノC₁～4アルキル、ジ(ヒドロキシC₁～4アルキル)アミノ、ジ(ヒドロキシC₁～4アルキル)アミノC₁～4アルキル、フラニル、-CH=CH-CH=CH-で置換されているフラニル、ピロリジニルC₁～4アルキル、ピロリジニルC₁～4アルキルオキシ、モルホリニル、モルホリニルC₁～4アルキルオキシ、モルホリニルC₁～4アルキル、モルホリニルC₁～4アルキルアミノ、モルホリニルC₁～4アルキルアミノC₁～4アルキル、ピペラジニル、C₁～4アルキルピペラジニル、C₁～4アルキルピペラジニルC₁～4アルキルオキシ、ピペラジニルC₁～4アルキル、C₁～4アルキルピペラジニルC₁～4アルキル、C₁～4アルキルピペラジニルC₁～4アルキルアミノ、C₁～4アルキルピペラジニルC₁～4アルキルアミノC₁～6アルキル、テトラヒドロピリミジニルピペラジニル、テトラヒドロピリミジニルピペラジニルC₁～4アルキル、ピペリジニルアミノC₁～4アルキルアミノ、ピペリジニルアミノC₁～4アルキルアミノC₁～4アルキル、(C₁～4アルキルピペリジニル)(ヒドロキシC₁～4アルキル)アミノC₁～4アルキルアミノ、(C₁～4アルキルピペリジニル)(ヒドロキシC₁～4アルキル)アミノC₁～4アルキルアミノC₁～4アルキル、ピリジニルC₁～4アルキルオキシ、ヒドロキシC₁～4アルキルアミノ、ヒドロキシC₁～4アルキルアミノC₁～4アルキル、ジ(C₁～4アルキル)アミノC₁～4アルキルアミノ、アミノチアジアゾリル、アミノスルホニルピペラジニルC₁～4アルキルオキシ又はチオフェニルC₁～4アルキルアミノから独立に選択される1個、2個又は3個の置換基で置換されているフェニルから選択され、

各R⁵及びR⁶は水素の代わりに窒素上に位置してよく、

上記のアリールはフェニル、或いはそれぞれがハロ、C₁～6アルキル、C₁～6アルキルオキシ、トリフルオロメチル、シアノ又はヒドロキシカルボニルから独立に選択される1個若しくは複数の置換基で置換されているフェニルである)。

【0169】

10

20

30

40

50

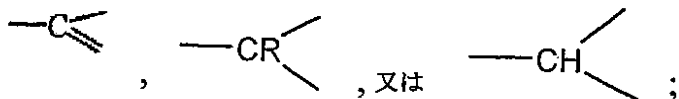
段落〔0167〕（〔0168〕）による化合物の他の実施形態は、以下のうちの1個又は複数が適用されるものである（この段落における R^2 、 R^3 及び R^4 のそれぞれは段落〔0167〕（〔0168〕）の R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} にそれぞれに対応する）：

n が0、1又は2であり、

m が0、1又は2であり、

Q が

【化129】



10

であり、

X が窒素であり、

R^2 が水素であり、

—L—がカルボニル、スルホニル又はフェニルで置換されている $C_1 \sim 6$ アルカンジイルから選択される二価の基であり、

【化130】



20

が（a-1）、（a-20）又は（a-43）から選択される基であり、

各 s が独立に0又は1であり、

各 R^5 が水素又はフェニルから独立に選択される。

【0170】

段落〔0167〕（〔0168〕）による化合物の他の実施形態は、以下のうちの1個又は複数が適用されるものである（この段落における R^2 、 R^3 及び R^4 のそれぞれは段落〔0167〕（〔0168〕）の R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} にそれぞれに対応する）：

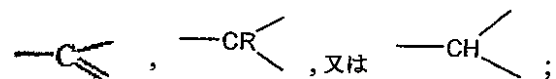
30

n が0、1又は2であり、

m が1又は2であり、

各 Q が

【化131】



40

であり、

X が窒素であり、

R^2 が水素であり、

—L—がカルボニル又はスルホニルから選択される二価の基であり、

【化132】



50

が (a-1) 又は (a-20) から選択される基であり、

各 s が独立に 0 又は 1 であり、

各 R⁵ が水素又はアリールから独立に選択される。

【0171】

段落 [0167] ([0168]) による化合物の他の実施形態では、以下のうちの 1 個又は複数が適用されるものである (この段落における R²、R³ 及び R⁴ のそれぞれは段落 [0167] ([0168]) の R¹²、R¹³ 及び R¹⁴ にそれぞれに対応する) :

t は 0 であり、

R² が水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ、アリール C₁ ~ 6 アルキル、アミノカルボニル、アミノ C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルアミノ C₁ ~ 6 アルキル又はジ (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ C₁ ~ 6 アルキルであり、

—L— が C₁ ~ 6 アルカンジイル、カルボニル又はスルホニルから選択される二価の基であり、

【化133】

—— から選択される基 (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-44), (a-45), (a-46), (a-47), (a-48) 又は (a-51);

各 s が独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

R⁵ が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ C₁ ~ 6 アルキル；トリハロ C₁ ~ 6 アルキルオキシ；C₁ ~ 6 アルキル；C₁ ~ 6 アルキルオキシ；C₁ ~ 6 アルキルカルボニル；C₁ ~ 6 アルキルオキシカルボニル；C₁ ~ 6 アルキルスルホニル；ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキル；アリールオキシ；ジ (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ；シアノ；チオフェニル、フラニル；ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキルで置換されているフラニル；ベンゾフラニル；イミダゾリル；オキサゾリル；アリール及び C₁ ~ 6 アルキルで置換されているオキサゾリル；C₁ ~ 6 アルキルトリアゾリル；テトラゾリル；ピロリジニル；ピロリル；モルホリニル；C₁ ~ 6 アルキルモルホリニル；ピペラジニル；C₁ ~ 6 アルキルピペラジニル；ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキルピペラジニル；C₁ ~ 6 アルキルオキシピペリジニル；ピラゾリル；C₁ ~ 6 アルキル又はトリハロ C₁ ~ 6 アルキルから選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているピラゾリル；ピリジニル；C₁ ~ 6 アルキルオキシ、アリールオキシ又はアリール；ピリミジニルで置換されているピリジニル；キノリニル；インドール；フェニル；或いはハロ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているフェニルであり、

R⁶ が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ C₁ ~ 6 アルキル；トリハロ C₁ ~ 6 アルキルオキシ；C₁ ~ 6 アルキル；C₁ ~ 6 アルキルオキシ；C₁ ~ 6 アルキルカルボニル；C₁ ~ 6 アルキルオキシカルボニル；C₁ ~ 6 アルキルスルホニル；ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキル；アリールオキシ；ジ (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ；シアノ；ピリジニル；フェニル；或いはハロ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているフェニルである。

【0172】

段落 [0167] ([0168]) による化合物の他の実施形態は、以下のものを含む (この段落における R^2 、 R^3 及び R^4 のそれぞれは段落 [0167] ([0168]) の R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} にそれぞれに対応する) :

t は 0 であり、

R^2 が水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ、アリール $C_{1\sim6}$ アルキル、アミノカルボニル、アミノ $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ $C_{1\sim6}$ アルキル又はジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ $C_{1\sim6}$ アルキルであり、

—L— が $C_{1\sim6}$ アルカンジイル、カルボニル又はスルホニルから選択される二価の基であり、

【化 134】

—**A**—

から選択される基 (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-44), (a-45), (a-46), (a-47), (a-48) 又は (a-51);

s は 0、1、2、3 又は 4 であり、

R^5 が水素; ハロ; ヒドロキシ; アミノ; ニトロ; トリハロ $C_{1\sim6}$ アルキル; トリハロ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; $C_{1\sim6}$ アルキル; $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル; $C_{1\sim6}$ アルキルオキシカルボニル; $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル; ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル; アリールオキシ; ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ; シアノ; チオフェニル、フラニル; ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルで置換されているフラニル; ベンゾフラニル; イミダゾリル; オキサゾリル; アリール及び $C_{1\sim6}$ アルキルで置換されているオキサゾリル; $C_{1\sim6}$ アルキルトリアゾリル; テトラゾリル; ピロリジニル; ピロリル; モルホリニル; $C_{1\sim6}$ アルキルモルホリニル; ピペラジニル; $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル; ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル; $C_{1\sim6}$ アルキルオキシピペリジニル; ピラゾリル; $C_{1\sim6}$ アルキル又はトリハロ $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているピラゾリル; ピリジニル; $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ、アリールオキシ又はアリール; ピリミジニルで置換されているピリジニル; キノリニル; インドール; フェニル; 或いはハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているフェニルであり、

R^6 が水素; ハロ; ヒドロキシ; アミノ; ニトロ; トリハロ $C_{1\sim6}$ アルキル; トリハロ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; $C_{1\sim6}$ アルキル; $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ; $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル; $C_{1\sim6}$ アルキルオキシカルボニル; $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル; ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル; アリールオキシ; ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ; シアノ; ピリジニル; フェニル; 或いはハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているフェニルである。

【0173】

段落 [0167] ([0168]) による化合物の他の実施形態は、以下のものを含む (この段落における R^2 、 R^3 及び R^4 のそれぞれは段落 [0167] ([0168]) の R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} にそれぞれに対応する) :

n は 0、1 又は 2 であり、 m は 0、1 又は 2 であり、 Q は

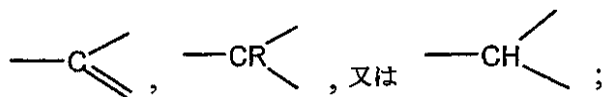
10

20

30

40

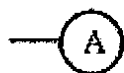
【化 1 3 5】



であり、Xは窒素、スルホニル、又はフェニルで置換されているC₁～6アルカンジイルであり、

【化 1 3 6】

10



は(a-1)、(a-20)又は(a-43)から選択される基であり、sは0又は1であり、各R⁵は水素又はフェニルから独立に選択される。

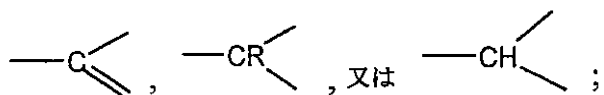
【0 1 7 4】

段落[0 1 6 7] ([0 1 6 8])による化合物の他の実施形態は、以下のものを含む(この段落におけるR²、R³及びR⁴のそれぞれは段落[0 1 6 7] ([0 1 6 8])のR^{1 2}、R^{1 3}及びR^{1 4}にそれぞれに対応する)：

20

nは0、1又は2であり、mは0、1又は2であり、Qは

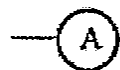
【化 1 3 7】



であり、Xは窒素であり、R²は水素であり、—L—はカルボニル又はスルホニルから選択される二価の基であり、

30

【化 1 3 8】



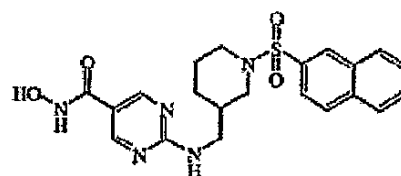
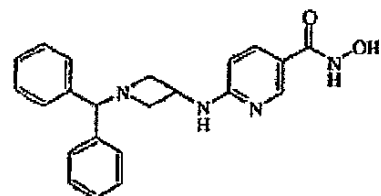
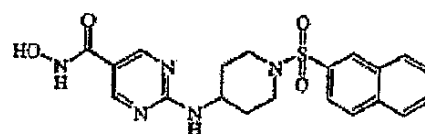
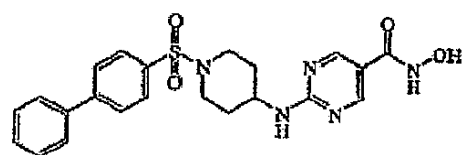
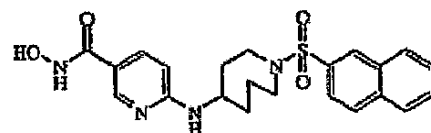
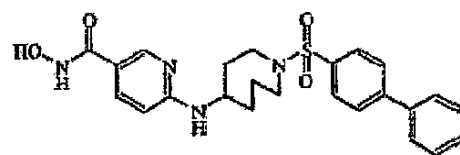
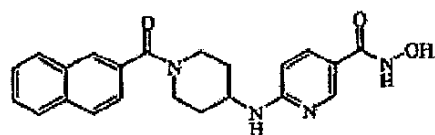
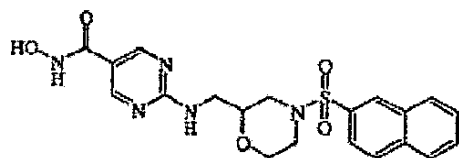
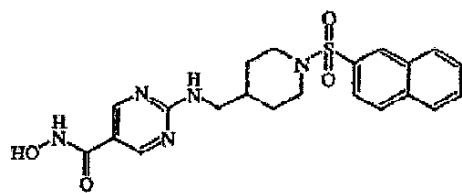
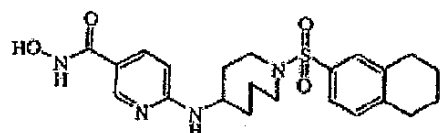
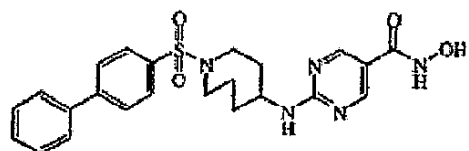
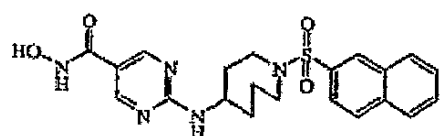
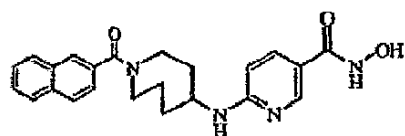
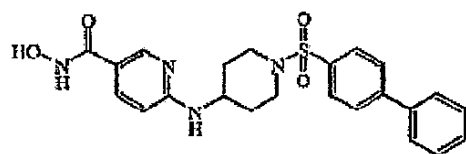
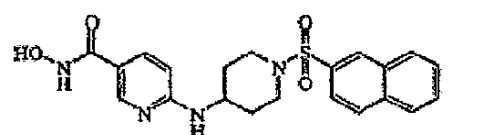
は(a-1)又は(a-20)から選択される基であり、各sは独立に0又は1であり、各R⁵は水素又はアリールから独立に選択される。

【0 1 7 5】

40

段落[0 1 6 7] ([0 1 6 8])による化合物の特定の実施形態は以下のものを含む。

【化 1 3 9】



10

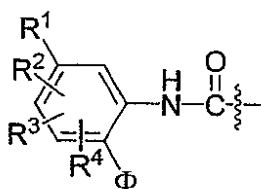
20

30

40

但し、末端ヒドロキサム酸部分（ $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{OH}$ ）は

【化 1 4 0】



(式中、 Φ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046] ([0047])、好ましくは [0048] ([0049]) 及び [0049] ([0050]) の定義と同様である)

で置き換えられている。

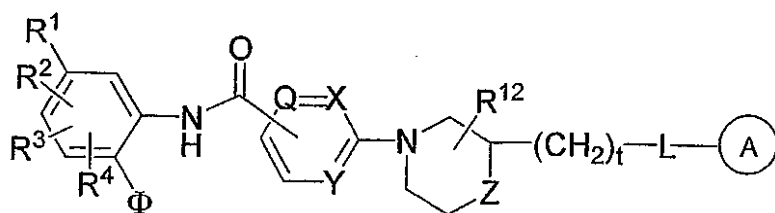
【0176】

段落 [0167] ([0168]) ~ [0174] ([0175]) の化合物では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0048] ([0049]) 及び [0049] ([0050]) の定義と同様であることが好ましい。段落 [0167] ([0168]) ~ [0174] ([0175]) の化合物の他の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はすべて H である。

【0177】

別の実施形態では、本発明は下記構造式 (11) の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む。

【化 1 4 1】



(11)

(式中、

Φ は $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{OH}$ であり、

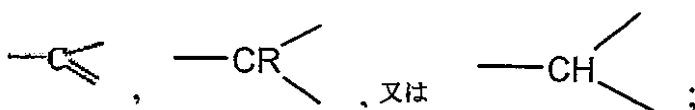
R^1 は H であるか又は段落 [0046] ([0047]) で定義の通りであり、

R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046] ([0047]) で定義の通りであり、

t は 0、1、2、3 又は 4 であり、 t が 0 である場合、直接結合であるものとし、

Q は窒素又は

【化 1 4 2】



であり、

X は窒素又は

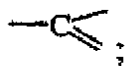
10

20

30

40

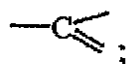
【化 1 4 3】



であり、

Yは窒素又は

【化 1 4 4】



10

であり、

Zは ---NH--- 、 ---O--- 又は $\text{---CH}_2\text{---}$ であり、

Rは水素、ハロゲン、 ---NH_2 、ニトロ、ヒドロキシ、アリール、ヘテロシクリル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、ヘテロアリール、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アキル、ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アルケニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アルキルアリアルオキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アルキルアリアルスルファニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アルキルアリアルスルホニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アルキルアリアルアミノスルホニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アルキルアリアルアミン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アルキニル ---C(O)--- アミン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アルケニル ---C(O)--- アミン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アルキニル ---R^9 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アルケニル ---R^9 (R^9 は水素、ヒドロキシ、アミノである)、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アルキル又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アルコキシからなる群から選択され、

20

$\text{R}^{1,2}$ は水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アリール $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシカルボニル、アミノ $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、アミノカルボニル $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシカルボニル $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシアミノカルボニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルオキシカルボニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルアミノ $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル又はジ($\text{C}_1 \sim 6$ アルキル)アミノ $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルであり、

30

---L--- は $\text{---NR}^9\text{C(O)---}$ 、 $\text{---NR}^9\text{SO}_2\text{---}$ 又は $\text{---NR}^9\text{CH}_2\text{---}$ (R^9 は水素、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルキル、ヒドロキシ $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルオキシ $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル又はジ($\text{C}_1 \sim 6$ アルキル)アミノ $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルである)から選択される二価の基であり、

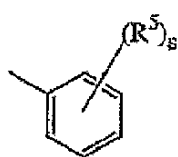
【化 1 4 5】



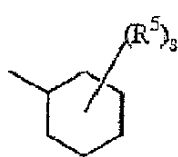
40

は

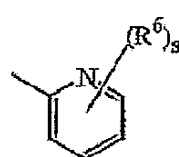
【化 1 4 6 - 1】



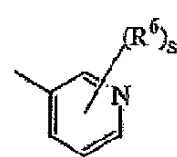
(a-1)



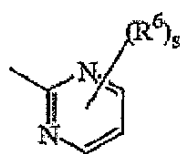
(a-2)



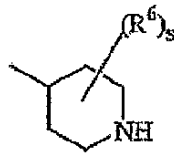
(a-3)



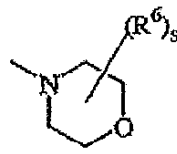
(a-4)



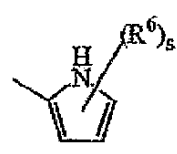
(a-5)



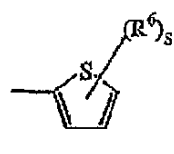
(a-6)



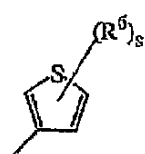
(a-7)



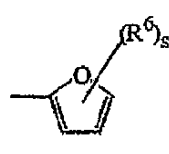
(a-8)



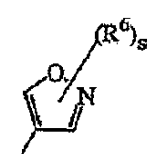
(a-9)



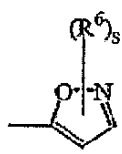
(a-10)



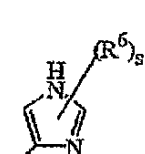
(a-11)



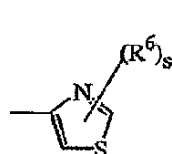
(a-12)



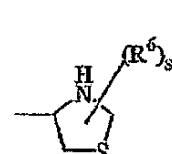
(a-13)



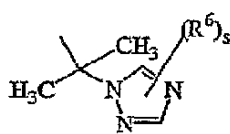
(a-14)



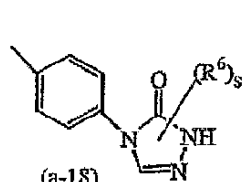
(a-15)



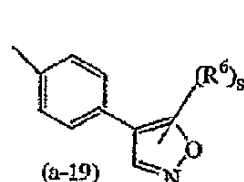
(a-16)



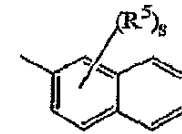
(a-17)



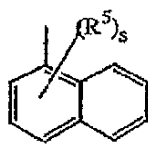
(a-18)



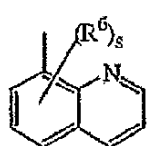
(a-19)



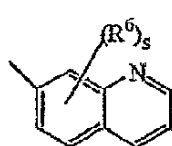
(a-20)



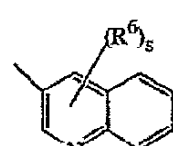
(a-21)



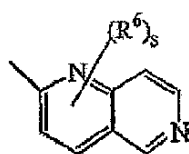
(a-22)



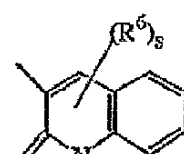
(a-23)



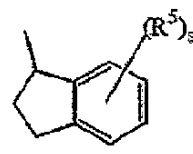
(a-24)



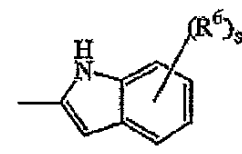
(a-25)



(a-26)



(a-27)



(a-28)

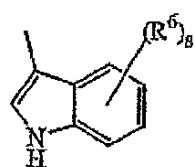
10

20

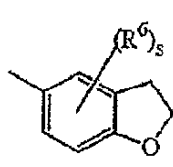
30

40

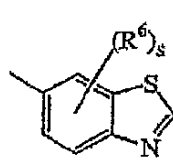
【化 1 4 6 - 2】



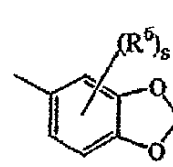
(a-29)



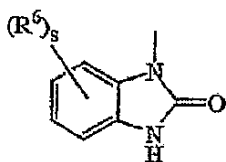
(a-30)



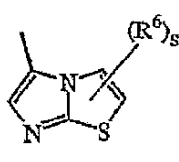
(a-31)



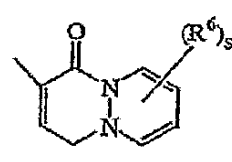
(a-32)



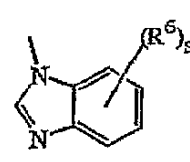
(a-33)



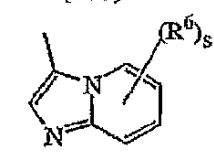
(a-34)



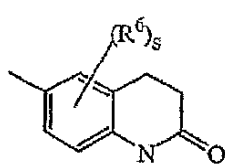
(a-35)



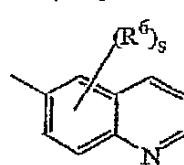
(a-36)



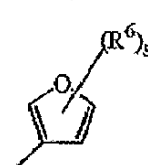
(a-37)



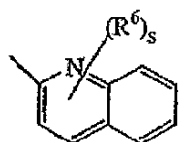
(a-38)



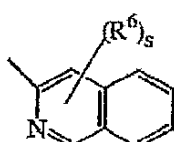
(a-39)



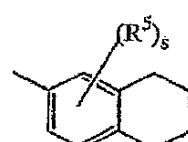
(a-40)



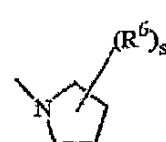
(a-41)



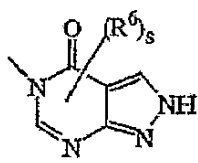
(a-42)



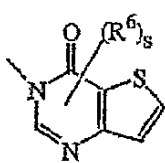
(a-43)



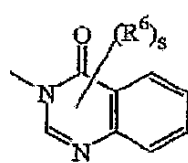
(a-44)



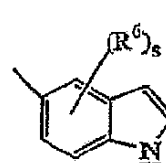
(a-45)



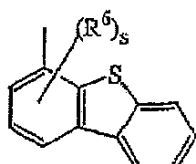
(a-46)



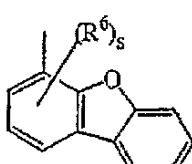
(a-47)



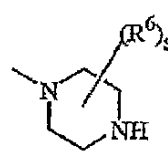
(a-48)



(a-49)



(a-50)



(a-51)

から選択される基であり、

各 s は独立に 0、1、2、3、4 又は 5 であり、

各 R^5 及び R^6 は水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_{1\sim6}$ アルキル；トリハロ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ アルキル；アリール及び $C_{3\sim10}$ シクロアルキルで置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル； $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ； $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル； $C_{1\sim6}$ アルキルオキシカルボニル； $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル；シアノ $C_{1\sim6}$ アルキル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキル；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルオキシ；ヒドロキシ $C_{1\sim6}$ アルキルアミ

10

20

30

40

50

ノ；アミノC₁～₆アルキルオキシ；ジ（C₁～₆アルキル）アミノカルボニル；ジ（ヒ
 ドロキシC₁～₆アルキル）アミノ；（アリール）（C₁～₆アルキル）アミノ；ジ（C
₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキルオキシ；ジ（C₁～₆アルキル）アミノC₁～
₆アルキルアミノ；ジ（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキルアミノC₁～₆アル
 キル；アリールスルホニル；アリールスルホニルアミノ；アリーロキシ；アリーロキシ
 シC₁～₆アルキル；アリールC₂～₆アルケンジイル；ジ（C₁～₆アルキル）アミノ
 ；ジ（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキル；ジ（C₁～₆アルキル）アミノ（C
₁～₆アルキル）アミノ；ジ（C₁～₆アルキル）アミノ（C₁～₆アルキル）アミノC
₁～₆アルキル；ジ（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキル（C₁～₆アルキル）
 アミノ；ジ（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキル（C₁～₆アルキル）アミノC
₁～₆アルキル；アミノスルホニルアミノ（C₁～₆アルキル）アミノ；アミノスルホニ
 ルアミノ（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキル；ジ（C₁～₆アルキル）アミノ
 スルホニルアミノ（C₁～₆アルキル）アミノ；ジ（C₁～₆アルキル）アミノスルホニ
 ルアミノ（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキル；シアノ；チオフェニル；ジ（C
₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキル（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキル
 、ジ（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキル、C₁～₆アルキルピペラジニルC₁
 ～₆アルキル、ヒドロキシC₁～₆アルキルピペラジニルC₁～₆アルキル、ヒドロキシ
 C₁～₆アルキルオキシC₁～₆アルキルピペラジニルC₁～₆アルキル、ジ（C₁～₆
 アルキル）アミノスルホニルピペラジニルC₁～₆アルキル、C₁～₆アルキルオキシピ
 ペリジニル、C₁～₆アルキルオキシピペリジニルC₁～₆アルキル、モルホリニルC₁
 ～₆アルキル、ヒドロキシC₁～₆アルキル（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキ
 ル又はジ（ヒドロキシC₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキルで置換されているチオ
 フェニル；フラニル；ヒドロキシC₁～₆アルキルで置換されているフラニル；ベンゾフ
 ラニル；イミダゾリル；オキサゾリル；アリール及びC₁～₆アルキルで置換されている
 オキサゾリル；C₁～₆アルキルトリアゾリル；テトラゾリル；ピロリジニル；ピロリル
 ；ピペリジニルC₁～₆アルキルオキシ；モルホリニル；C₁～₆アルキルモルホリニル
 ；モルホリニルC₁～₆アルキルオキシ；モルホリニルC₁～₆アルキル；モルホリニル
 C₁～₆アルキルアミノ；モルホリニルC₁～₆アルキルアミノC₁～₆アルキル；ピペ
 ラジニル；C₁～₆アルキルピペラジニル；C₁～₆アルキルピペラジニルC₁～₆アル
 キルオキシ；ピペラジニルC₁～₆アルキル；ナフタレニルスルホニルピペラジニル；ナ
 フタレニルスルホニルピペリジニル；ナフタレニルスルホニル：C₁～₆アルキルピペラ
 ジニルC₁～₆アルキル；C₁～₆アルキルピペラジニルC₁～₆アルキルアミノ；C₁
 ～₆アルキルピペラジニルC₁～₆アルキルアミノC₁～₆アルキル；C₁～₆アルキル
 ピペラジニルスルホニル；アミノスルホニルピペラジニルC₁～₆アルキルオキシ；アミ
 ノスルホニルピペラジニル；アミノスルホニルピペラジニルC₁～₆アルキル；ジ（C₁
 ～₆アルキル）アミノスルホニルピペラジニル；ジ（C₁～₆アルキル）アミノスルホニ
 ルピペラジニルC₁～₆アルキル；ヒドロキシC₁～₆アルキルピペラジニル；ヒドロキ
 シC₁～₆アルキルピペラジニルC₁～₆アルキル；C₁～₆アルキルオキシピペリジニ
 ル；C₁～₆アルキルオキシピペリジニルC₁～₆アルキル；ピペリジニルアミノC₁～
₆アルキルアミノ；ピペリジニルアミノC₁～₆アルキルアミノC₁～₆アルキル；（C
₁～₆アルキルピペリジニル）（ヒドロキシC₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキル
 アミノ；（C₁～₆アルキルピペリジニル）（ヒドロキシC₁～₆アルキル）アミノC₁
 ～₆アルキルアミノC₁～₆アルキル；ヒドロキシC₁～₆アルキルオキシC₁～₆アル
 キルピペラジニル；ヒドロキシC₁～₆アルキルオキシC₁～₆アルキルピペラジニルC
₁～₆アルキル；（ヒドロキシC₁～₆アルキル）（C₁～₆アルキル）アミノ；（ヒド
 ロキシC₁～₆アルキル）（C₁～₆アルキル）アミノC₁～₆アルキル；ヒドロキシC
₁～₆アルキルアミノC₁～₆アルキル；ジ（ヒドロキシC₁～₆アルキル）アミノC₁
 ～₆アルキル；ピロリジニルC₁～₆アルキル；ピロリジニルC₁～₆アルキルオキシ；
 ピラゾリル；チオピラゾリル；C₁～₆アルキル又はトリハロC₁～₆アルキルから選択
 される2個の置換基で置換されているピラゾリル；ピリジニル；C₁～₆アルキルオキシ

10

20

30

40

50

、アリーールオキシ又はアリーールで置換されているピリジニル；ピリミジニル；テトラヒドロピリミジニルピペラジニル；テトラヒドロピリミジニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル；キノリニル；インドール；フェニル；ハロ、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシカルボニル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノカルボニル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、アミノスルホニルアミノ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ、アミノスルホニルアミノ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノスルホニルアミノ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノスルホニルアミノ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、ピペリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、アミノスルホニルピペラジニル、アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノスルホニルピペラジニル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシピペリジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシピペリジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル）（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ、（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル）（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ、ジ（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、フラニル、 $-CH=CH-CH=CH-$ で置換されているフラニル、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、モルホリニル、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキル、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ピペラジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、テトラヒドロピリミジニルピペラジニル、テトラヒドロピリミジニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ピペリジニルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ピペリジニルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、（ $C_1 \sim 4$ アルキルピペリジニル）（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、（ $C_1 \sim 4$ アルキルピペリジニル）（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ピリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、アミノチアジアゾリル、アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、又はチオフェニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノから独立に選択される1個、2個又は3個の置換基で置換されているフェニルから独立に選択され、

各 R^5 及び R^6 は水素の代わりに窒素上に位置してよく、

上記のアリーールはフェニル、或いはそれぞれがハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、トリフルオロメチル、シアノ又はヒドロキシカルボニルから独立に選択される1個若しくは複数の置換基で置換されているフェニルである）。

【0178】

段落【0176】（【0177】）による化合物の他の実施形態は、以下のうちの1個

10

20

30

40

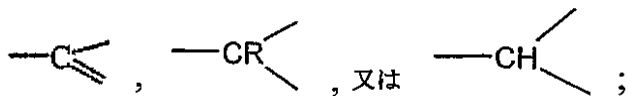
50

又は複数が適用されるものである（この段落における R^2 、 R^3 及び R^4 のそれぞれは段落 [0176]（[0177]）の R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} にそれぞれに対応する）：

t が 0 又は 1 であり、

Q が

【化 147】



10

であり、

X が窒素であり、

R^{12} が水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル又はアリール $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

—L— が —NHC(O)— 又は —NH SO_2 — から選択される二価の基であり、

【化 148】



20

が ($a-1$) 又は ($a-20$) から選択される基であり、

各 s が独立に 0 又は 1 であり、

各 R^5 が水素又はフェニルから独立に選択される。

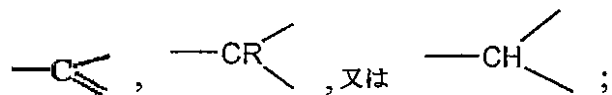
【0179】

段落 [0176]（[0177]）による化合物の他の実施形態は、以下のうちの 1 個又は複数が適用されるものである（この段落における R^2 、 R^3 及び R^4 のそれぞれは段落 [0176]（[0177]）の R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} にそれぞれに対応する）

t が 1 であり、

Q が

【化 149】



30

であり、

X が窒素であり、

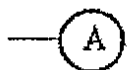
Y が窒素であり、

Z が —O— 又は —CH $_2$ — であり、

R^{12} が H であり、

—L— が —NHC(O)— 又は —NH SO_2 — から選択される二価の基であり、

【化 150】



40

50

が (a-1) 又は (a-20) から選択される基であり、

各 s が独立に 0 又は 1 であり、

各 R⁵ が水素又はフェニルから独立に選択される。

【0180】

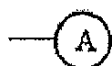
段落 [0176] ([0177]) による化合物の他の実施形態は、以下のうちの 1 個又は複数が適用されるものである (この段落における R²、R³ 及び R⁴ のそれぞれは段落 [0176] ([0177]) の R¹²、R¹³ 及び R¹⁴ にそれぞれに対応する) :

t が 0 であり、

R¹² が水素、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシ C₁~6 アルキル、C₁~6 アルキル、C₁~6 アルキルオキシ、アリール C₁~6 アルキル、アミノカルボニル、アミノ C₁~6 アルキル、C₁~6 アルキルアミノ C₁~6 アルキル又はジ (C₁~6 アルキル) アミノ C₁~6 アルキルであり、

—L— が —NHC(O)— 又は —NH SO₂— から選択される二価の基であり、

【化151】



から選択される基 (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9),

(a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20),

(a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32),

(a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-44),

(a-45), (a-46), (a-47), (a-48) 又は (a-51);

各 s が独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

R⁵ が水素; ハロ; ヒドロキシ; アミノ; ニトロ; トリハロ C₁~6 アルキル; トリハロ C₁~6 アルキルオキシ; C₁~6 アルキル; C₁~6 アルキルオキシ; C₁~6 アルキルカルボニル; C₁~6 アルキルオキシカルボニル; C₁~6 アルキルスルホニル; ヒドロキシ C₁~6 アルキル; アリールオキシ; ジ (C₁~6 アルキル) アミノ; シアノ; チオフェニル、フラニル; ヒドロキシ C₁~6 アルキルで置換されているフラニル; ベンゾフラニル; イミダゾリル; オキサゾリル; アリール及び C₁~6 アルキルで置換されているオキサゾリル; C₁~6 アルキルトリアゾリル; テトラゾリル; ピロリジニル; ピロリル; モルホリニル; C₁~6 アルキルモルホリニル; ピペラジニル; C₁~6 アルキルピペラジニル; ヒドロキシ C₁~6 アルキルピペラジニル; C₁~6 アルキルオキシピペリジニル; ピラゾリル; C₁~6 アルキル又はトリハロ C₁~6 アルキルから選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているピラゾリル; ピリジニル; C₁~6 アルキルオキシ、アリールオキシ又はアリールで置換されているピリジニル; ピリミジニル; キノリニル; インドール; フェニル; 或いはハロ、C₁~6 アルキル、C₁~6 アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているフェニルであり、

R⁶ が水素; ハロ; ヒドロキシ; アミノ; ニトロ; トリハロ C₁~6 アルキル; トリハロ C₁~6 アルキルオキシ; C₁~6 アルキル; C₁~6 アルキルオキシ; C₁~6 アルキルカルボニル; C₁~6 アルキルオキシカルボニル; C₁~6 アルキルスルホニル; ヒドロキシ C₁~6 アルキル; アリールオキシ; ジ (C₁~6 アルキル) アミノ; シアノ; ピリジニル; フェニル; 或いはハロ、C₁~6 アルキル、C₁~6 アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているフェニルである。

【0181】

段落 [0176] ([0177]) による化合物の他の実施形態は、以下のうちの 1 個

又は複数が適用されるものである（この段落における R^2 、 R^3 及び R^4 のそれぞれは段落〔0176〕（〔0177〕）の R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} にそれぞれに対応する）

R^3 及び R^4 がそれぞれ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル又はアミノアリールから独立に選択され、
【化152】

—**(A)**

から選択される基 (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8),
(a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19),
(a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-27), (a-28), (a-29), (a-30),
(a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41),
(a-42) (a-43)又は(a-44);

10

各 R^5 及び R^6 が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキル；トリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル； $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル；シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ；アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ；ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノカルボニル；ジ（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ；アリール $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ；ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ；ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ；アリールスルホニル；アリールスルホニルアミノ；アリールオキシ；アリール $C_2 \sim 6$ アルケンジイル；ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ；ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル；ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル；シアノ；チオフエニル；ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル又はジ（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されているチオフエニル；フラニル；イミダゾリル； $C_1 \sim 6$ アルキルトリアゾリル；テトラゾリル；ピロリジニル；ピペリジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ；モルホリニル； $C_1 \sim 6$ アルキルモルホリニル；モルホリニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ；モルホリニル $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル； $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニルスルホニル；アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ；アミノスルホニルピペラジニル；アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル；ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノスルホニルピペラジニル；ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシピペリジニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシピペリジニル $C_1 \sim 6$ アルキル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル；（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル）（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ；（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル）（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル；ピロリジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ；ピラゾリル；チオピラゾリル； $C_1 \sim 6$ アルキル又はトリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される2個の置換基で置換されているピラゾリル；ピリジニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ又はアリールで置換されているピリジニル；ピリミジニル；キノリニル；インドール；フェニル；ハロ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ、ジ（

20

30

40

50

C₁ ~ 4 アルキル) アミノ C₁ ~ 4 アルキル、ジ (C₁ ~ 4 アルキル) アミノ C₁ ~ 4 アルキル (C₁ ~ 4 アルキル) アミノ C₁ ~ 4 アルキル、ピペリジニル C₁ ~ 4 アルキル オキシ、ピロリジニル C₁ ~ 4 アルキル オキシ、アミノスルホニルピペラジニル、アミノスルホニルピペラジニル C₁ ~ 4 アルキル、ジ (C₁ ~ 4 アルキル) アミノスルホニルピペラジニル、ジ (C₁ ~ 4 アルキル) アミノスルホニルピペラジニル C₁ ~ 4 アルキル、ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキルピペラジニル、ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキルピペラジニル C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキルオキシピペリジニル、C₁ ~ 4 アルキルオキシピペリジニル C₁ ~ 4 アルキル、ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキルオキシ C₁ ~ 4 アルキルピペラジニル、ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキルオキシ C₁ ~ 4 アルキルピペラジニル C₁ ~ 4 アルキル、(ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキル) (C₁ ~ 4 アルキル) アミノ、(ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキル) (C₁ ~ 4 アルキル) アミノ C₁ ~ 4 アルキル、ピロリジニル C₁ ~ 4 アルキル オキシ、モルホリニル C₁ ~ 4 アルキル オキシ、モルホリニル C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキルピペラジニル、C₁ ~ 4 アルキルピペラジニル C₁ ~ 4 アルキル オキシ、C₁ ~ 4 アルキルピペラジニル C₁ ~ 4 アルキル、ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキルアミノ、ジ (ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキル) アミノ、ジ (C₁ ~ 4 アルキル) アミノ C₁ ~ 4 アルキルアミノ、アミノチアジアゾリル、アミノスルホニルピペラジニル C₁ ~ 4 アルキル オキシ又はチオフェニル C₁ ~ 4 アルキルアミノから独立に選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されているフェニルから独立に選択される。

10

【0182】

段落 [0176] ([0177]) による化合物の他の実施形態は、以下のものを含む (この段落における R²、R³ 及び R⁴ のそれぞれは段落 [0176] ([0177]) の R¹²、R¹³ 及び R¹⁴ にそれぞれに対応する) :

20

R³ 及び R⁴ がそれぞれ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキル、アミノ C₁ ~ 6 アルキル又はアミノアリールから独立に選択され、

【化153】

—**A**

から選択される基 (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-27), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42) (a-43)又は(a-44);

30

各 R⁵ 及び R⁶ が水素; ハロ; ヒドロキシ; アミノ; ニトロ; トリハロ C₁ ~ 6 アルキル; トリハロ C₁ ~ 6 アルキルオキシ; C₁ ~ 6 アルキル; C₁ ~ 6 アルキルオキシ; C₁ ~ 6 アルキルオキシ C₁ ~ 6 アルキルオキシ; C₁ ~ 6 アルキルカルボニル; C₁ ~ 6 アルキルスルホニル; シアノ C₁ ~ 6 アルキル; ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキル; ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキルオキシ; ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキルアミノ; アミノ C₁ ~ 6 アルキルオキシ; ジ (C₁ ~ 6 アルキル) アミノカルボニル; ジ (ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキル) アミノ; アリール C₁ ~ 6 アルキルアミノ; ジ (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ C₁ ~ 6 アルキルオキシ; ジ (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ C₁ ~ 6 アルキルアミノ; アリールスルホニル; アリールスルホニルアミノ; アリールオキシ; アリール C₂ ~ 6 アルケンジイル; ジ (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ; ジ (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ C₁ ~ 6 アルキル; ジ (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ C₁ ~ 6 アルキル (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ C₁ ~ 6 アルキル; シアノ; チオフェニル; ジ (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ C₁ ~ 6 アルキル (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ C₁ ~ 6 アルキル、ジ (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルピペラジニル C₁ ~ 6 アルキル又はジ (ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキル) アミノ C₁ ~ 6 アルキルで置換されているチオフェニル; フラニル; イミダゾリル; C₁ ~ 6 アルキルトリアゾリル; テトラゾリル; ピロリジニル; ピペリジニル C₁ ~ 6 アルキル

40

50

オキシ；モルホリニル； $C_1 \sim 6$ アルキルモルホリニル；モルホリニル $C_1 \sim 6$ アルキル
 オキシ；モルホリニル $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル； $C_1 \sim 6$ アル
 キルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ； $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アル
 キル； $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニルスルホニル；アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim$
 6 アルキルオキシ；アミノスルホニルピペラジニル；アミノスルホニルピペラジニル C_1
 ~ 6 アルキル；ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノスルホニルピペラジニル；ジ（ $C_1 \sim 6$ アル
 キル）アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル
 ピペラジニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 6$ アル
 キルオキシピペリジニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシピペリジニル $C_1 \sim 6$ アルキル；ヒ
 ドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル；ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アル
 キルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 6$ アルキル；（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アル
 キル）（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ；（ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル）（ $C_1 \sim 6$ アル
 キル）アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル；ピロリジニル $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ；ピラゾリル；チ
 オピラゾリル； $C_1 \sim 6$ アルキル又はトリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される 2 個の置
 換基で置換されているピラゾリル；ピリジニル； $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ又はアリールで
 置換されているピリジニル；ピリミジニル；キノリニル；インドール；フェニル；ハロ、
 アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、トリ
 フルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、 C_1
 ~ 4 アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ジ（ C_1
 ~ 4 アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ、ジ（ C_1
 ~ 4 アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アル
 キル（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ピペリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオ
 キシ、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、アミノスルホニルピペラジニル、アミノス
 ルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノスルホニルピペ
 ラジニル、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒ
 ドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル C_1
 ~ 4 アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシピペリジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシピペリジ
 ニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニ
 ル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル
 、（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル）（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ、（ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アル
 キル）（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ピロリジニル $C_1 \sim 4$ アルキ
 ルオキシ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、モルホリニル $C_1 \sim 4$ アルキル、 C_1
 ~ 4 アルキルピペラジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキシ、 C_1
 ~ 4 アルキルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ジ
 （ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ、ジ（ $C_1 \sim 4$ アルキル）アミノ $C_1 \sim 4$ アルキ
 ルアミノ、アミノチアジアゾリル、アミノスルホニルピペラジニル $C_1 \sim 4$ アルキルオキ
 シ又はチオフエニル $C_1 \sim 4$ アルキルアミノから独立に選択される 1 個、2 個又は 3 個の
 置換基で置換されているフェニルから独立に選択される。

【0183】

段落 [0176]（[0177]）による化合物の他の実施形態は、以下のものを含む
 （この段落における R^2 、 R^3 及び R^4 のそれぞれは段落 [0176]（[0177]）
 の R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} にそれぞれに対応する）。

t が 0 であり、

—L—が—NHC(O)—又は—NH SO_2 —から選択される二価の基であり、

10

20

30

40

【化 1 5 4】

— から選択される基 (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-44), (a-45), (a-46), (a-47), (a-48) 又は (a-51);

10

各 s が独立に 0、1、2、3 又は 4 であり、

R⁵ が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ C₁～₆ アルキル；トリハロ C₁～₆ アルキルオキシ；C₁～₆ アルキル；C₁～₆ アルキルオキシ；C₁～₆ アルキルカルボニル；C₁～₆ アルキルオキシカルボニル；C₁～₆ アルキルスルホニル；ヒドロキシ C₁～₆ アルキル；アリールオキシ；ジ (C₁～₆ アルキル) アミノ；シアノ；チオフェニル、フラニル；ヒドロキシ C₁～₆ アルキルで置換されているフラニル；ベンゾフラニル；イミダゾリル；オキサゾリル；アリール及び C₁～₆ アルキルで置換されているオキサゾリル；C₁～₆ アルキルトリアゾリル；テトラゾリル；ピロリジニル；ピロリル；モルホリニル；C₁～₆ アルキルモルホリニル；ピペラジニル；C₁～₆ アルキルピペラジニル；ヒドロキシ C₁～₆ アルキルピペラジニル；C₁～₆ アルキルオキシピペリジニル；ピラゾリル；C₁～₆ アルキル又はトリハロ C₁～₆ アルキルから選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているピラゾリル；ピリジニル；C₁～₆ アルキルオキシ又はアリールで置換されているピリジニル；ピリミジニル；キノリニル；インドール；フェニル；或いはハロ、C₁～₆ アルキル、C₁～₆ アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているフェニルであり、

20

R⁶ が水素；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；ニトロ；トリハロ C₁～₆ アルキル；トリハロ C₁～₆ アルキルオキシ；C₁～₆ アルキル；C₁～₆ アルキルオキシ；C₁～₆ アルキルカルボニル；C₁～₆ アルキルオキシカルボニル；C₁～₆ アルキルスルホニル；ヒドロキシ C₁～₆ アルキル；アリールオキシ；ジ (C₁～₆ アルキル) アミノ；シアノ；ピリジニル；フェニル；或いはハロ、C₁～₆ アルキル、C₁～₆ アルキルオキシ又はトリフルオロメチルから独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されているフェニルである。

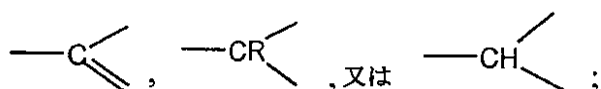
30

【0 1 8 4】

段落 [0 1 7 6] ([0 1 7 7]) による化合物の他の実施形態は、以下のものを含む (この段落における R²、R³ 及び R⁴ のそれぞれは段落 [0 1 7 6] ([0 1 7 7]) の R^{1 2}、R^{1 3} 及び R^{1 4} にそれぞれに対応する)

t は 0 又は 1 であり、Q は

【化 1 5 5】

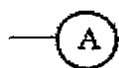


40

であり、X は窒素であり、

R^{1 2} は水素、ヒドロキシ、C₁～₆ アルキル又はアリール C₁～₆ アルキルであり、
—L— は —NHCO(O)— 又は —NHSO₂— から選択される二価の基であり、

【化 1 5 6】



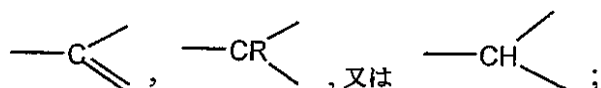
は (a-1) 又は (a-20) から選択される基であり、各 s は独立に 0 又は 1 であり、各 R⁵ は水素又はフェニルから独立に選択される。

【0 1 8 5】

段落 [0 1 7 6] ([0 1 7 7]) による化合物の他の実施形態は、以下のものを含む (この段落における R²、R³ 及び R⁴ のそれぞれは段落 [0 1 7 6] ([0 1 7 7]) の R^{1 2}、R^{1 3} 及び R^{1 4} にそれぞれに対応する) : 10

t は 1 であり、Q は

【化 1 5 7】

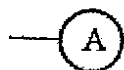


20

であり、X は窒素であり、Y は窒素であり、Z は O- 又は -CH₂- であり、

R² は水素であり、-L- は -NHCO(O)- 又は -NHSO₂- から選択される二価の基であり、

【化 1 5 8】



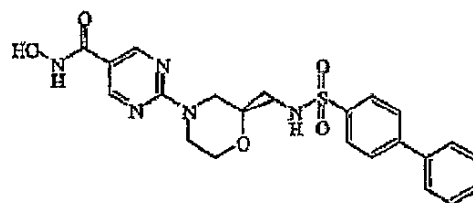
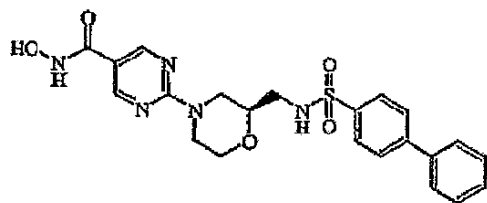
30

は (a-1) 又は (a-20) から選択される基であり、各 s は独立に 0 又は 1 であり、各 R⁵ は水素又はフェニルから独立に選択される。

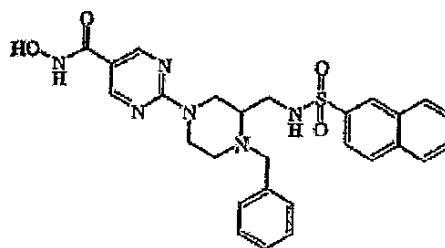
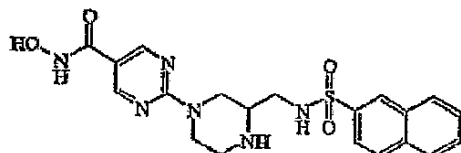
【0 1 8 6】

段落 [0 1 7 6] ([0 1 7 7]) による化合物の特定の実施形態は以下のものを含む。

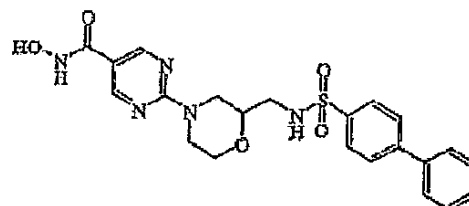
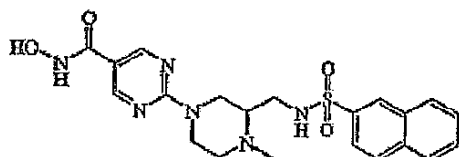
【化 1 5 9】



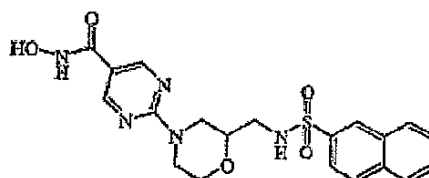
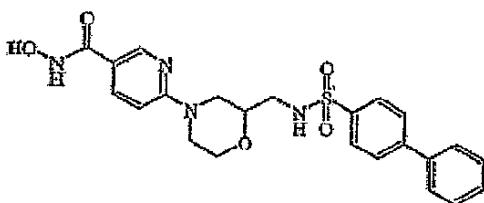
10



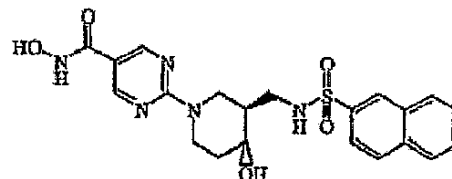
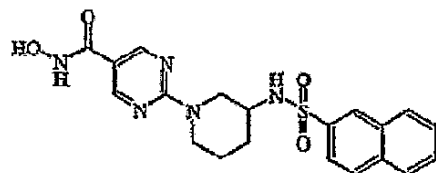
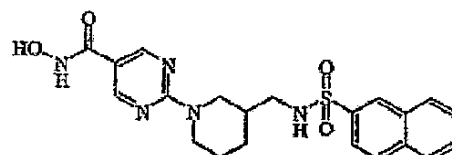
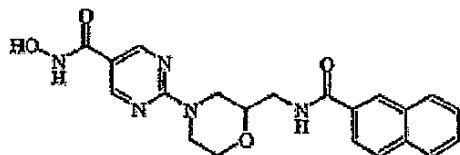
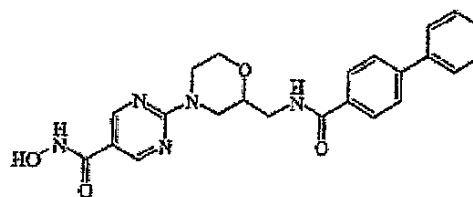
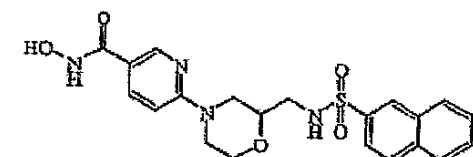
20



30

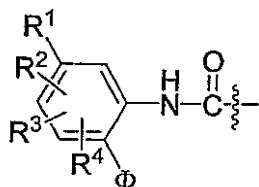


40



但し、末端ヒドロキサム酸部分（ $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{OH}$ ）は

【化 1 6 0】



(式中、 Φ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046] ([0047])、好ましくは [0048] ([0049]) 及び [0049] ([0050]) の定義と同様である)

で置き換えられている。

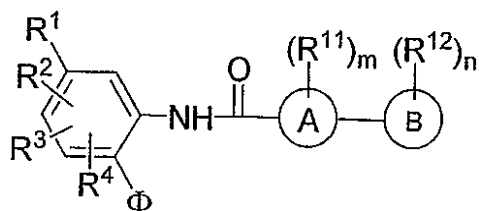
【0187】

段落 [0176] ([0177]) ~ [0185] ([0186]) の化合物では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0048] ([0049]) 及び [0049] ([0050]) の定義と同様であることが好ましい。段落 [0176] ([0177]) ~ [0185] ([0186]) の化合物の他の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はすべて H である。

【0188】

別の実施形態では、本発明は下記構造式 (12) の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む。

【化 1 6 1】



(12)

(式中、

Φ は $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{OH}$ であり、

R^1 は H であるか又は段落 [0046] ([0047]) の定義と同様であり、

R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046] ([0047]) の定義と同様であり、

環 A はヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルが $-\text{NH}-$ 部分を含む場合、その窒素は G から選択される基で置換されていてもよく、

R^{11} は炭素上の置換基であり、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルキニル、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルカノイル、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルカノイルオキシ、 $\text{N}-(\text{C}_{1\sim6}$ アルキル) アミノ、 N 、 $\text{N}-(\text{C}_{1\sim6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルカノイルアミノ、 $\text{N}-(\text{C}_{1\sim6}$ アルキル) カルバモイル、 N 、 $\text{N}-(\text{C}_{1\sim6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル $\text{S}(\text{O})_a$ (a は 0 ~ 2 である)、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル、 $\text{N}-(\text{C}_{1\sim6}$ アルキル) スルファモイル、 N 、 $\text{N}-(\text{C}_{1\sim6}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、アリール、アリールオキシ、アリール $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、複素環基、(複素環基) $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル又は基 (D-E-) から選択され、

基 (D-E-) を含む R^{11} は 1 個又は複数の V で炭素上で置換されていてもよく、前記

10

20

30

40

50

複素環基が—NH—部分を含む場合、その窒素はJから選択される基で置換されていてもよく、

Vはハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイル、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルオキシ、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ アミノ、N、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルアミノ、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ カルバモイル、N、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ カルバモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキルS(O)_a (aは0～2である)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ スルファモイル、N、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ スルファモイル又は基(D'—E'—)であり、基(D'—E'—)を含むVは1個又は複数のWで炭素上で置換されていてもよく、

10

W及びZはハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイル、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルオキシ、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ アミノ、N、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルアミノ、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ カルバモイル、N、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ カルバモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキルS(O)_a (aは0～2である)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ スルファモイル又はN、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ スルファモイルから独立に

20

選択され、
G、J及びKは $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_2 \sim 8$ アルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルカノイル、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 8$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ カルバモイル、N、 $N-(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})$ カルバモイル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル及びフェニルスルホニル、アリール、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル又は(複素環基) $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択され、

G、J及びKは1個又は複数のQで炭素上で置換されていてもよく、前記複素環基が—NH—部分を含む場合、その窒素は水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される基で置換されていてもよく、

Qはハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイル、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルオキシ、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ アミノ、N、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルアミノ、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ カルバモイル、N、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ カルバモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキルS(O)_a (aは0～2である)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニルアミノ、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ スルファモイル、N、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ スルファモイル、アリール、アリールオキシ、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール $C_1 \sim 6$ アルコキシ、複素環基、(複素環基) $C_1 \sim 6$ アルキル、(複素環基) $C_1 \sim 6$ アルコキシ又は基(D"—E"—)であり、基(D"—E"—)を含むQは1個又は複数のZで炭素上で置換されていてもよく、

30

40

D、D'及びD"は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環基、(複素環基) $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択され、D、D'及びD"は1個又は複数のF'で炭素上で置換されていてもよく、前記複素環基が—NH—部分を含む場合、その窒素はKから選択される基で置換されていてもよく、

E、E'及びE"は—N(R^a)—、—O—、—C(O)O—、—OC(O)—、—C(O)—、—N(R^a)C(O)—、—N(R^a)C(O)N(R^b)—、—N(R^a)C(O)O—、—OC(O)N(R^a)—、—C(O)N(R^a)—、—S(O)_r—、—SO₂N(R^a)—、—N(R^a)SO₂—から独立に選択され、R^a及びR^bは水素

50

又は1個若しくは複数のFで置換されていてもよいC₁～6アルキルから独立に選択され、rは0～2であり、

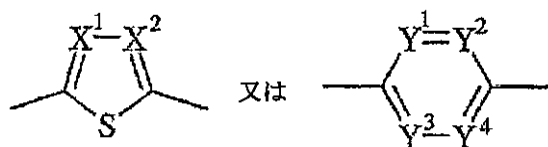
F及びF'はハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6アルカノイル、C₁～6アルカノイルオキシ、N-(C₁～6アルキル)アミノ、N、N-(C₁～6アルキル)₂アミノ、C₁～6アルカノイルアミノ、N-(C₁～6アルキル)カルバモイル、N、N-(C₁～6アルキル)₂カルバモイル、C₁～6アルキルS(O)_a(aは0～2である)、C₁～6アルコキシカルボニル、N-(C₁～6アルキル)スルファモイル及びN、N-(C₁～6アルキル)₂スルファモイルから独立に選択され、

10

mは0、1、2、3又は4であり、R¹のその値は同一であっても異なってもよく、

環Bは

【化162】



20

(式中、X¹及びX²はCH又はNから選択され、Y¹、Y²、Y³及びY⁴はCH又はNから選択され、但し、Y¹、Y²、Y³及びY⁴の少なくとも1個はNである)

から選択される環であり、

R^{1 2}はハロであり、

nは0、1又は2であり、R^{1 2}のその値は同一であっても異なってもよい)。

【0189】

段落[0187]([0188])による化合物のいくつかの実施形態では、

30

・ 環Aがピリジル、キノリル、インドリル、ピリミジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チアゾリル、チエニル、チエノピリミジニル、チエノピリジニル、プリニル、1', 2', 3', 6'-テトラヒドロピリジニル、トリアジニル、オキサゾリル、ピラゾリル又はフラニルであり、環Aが-NH-部分を含む場合、その窒素はGから選択される基で置換されていてもよい。

・ 環Aはピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、キノリン-8-イル、ピリミジン-6-イル、ピリミジン-5-イル、ピリミジン-4-イル、モルホリン-4-イル、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-3-イル、ピペルジン-2-イル、ピペラジン-4-イル、ピリダジン-5-イル、ピラジン-6-イル、チアゾール-2-イル、チエン-2-イル、チエノ[3, 2d]ピリミジニル、チエノ[3, 2b]ピリミジニル、チエノ[3, 2b]ピリジニル、プリン-6-イル、1', 2', 3', 6'-テトラヒドロピリジン-4-イルである。

40

・ 環Aはピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、キノリン-8-イル、ピリミジン-6-イル、ピリミジン-5-イル、ピリミジン-4-イル、モルホリン-4-イル、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-3-イル、ピペルジン-2-イル、ピペラジン-4-イル、ピリダジン-5-イル、ピラジン-6-イル、チアゾール-2-イル、チエン-2-イル、チエノ[3, 2d]ピリミジニル、チエノ[3, 2b]ピリミジニル、チエノ[3, 2b]ピリジニル、プリン-6-イル、1', 2', 3', 6'-テトラヒドロピリジン-4-イル又はトリアジン-6-イルであり、環Aが-NH-部分を含む場合その窒素はGから選択される基で置換されていてもよい。

50

・ 環Aはピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、モルホリン-4-イル、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-2-イル、ピペラジン-4-イル、チアゾール-2-イル、チエン-2-イル、フラン-3-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、チアゾール-1-イル又は1', 2', 3', 6'-テトラヒドロピリジン-4-イルであり、環Aが-NH-部分を含む場合その窒素はGから選択される基で置換されていてもよい。

・ 環Aはピリジル、ピリミジル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、チエニル、ピラジニル、チアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル又はフラニルである。

・ 環Aはピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル又は1, 2, 4-トリアゾリルである。 10

・ 環Bはチエニル、チアジアゾリル、チアゾリル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル又はピリジルである。

・ 環Bはチエニル、チアゾリル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル又はピリジルである。

・ 環Bはチエニル又はピリジルである。

環Bはチエニル又はピリジルであり、チエニルとピリジルの両方は、チエニル又はピリジル環の2位で環Aと、チエニル又はピリジル環の5位で式(I)のアミド基とに結合している。

・ R^{11} はハロ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルカノイルオキシ、 $N-(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$ アミノ、 $N, N-(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})_2$ アミノ、 $C_1 \sim 3$ アルカノイルアミノ、 $N-(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$ カルバモイル、 $N, N-(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})_2$ カルバモイルである。 20

・ R^{11} はハロ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ アルコキシである。

・ R^{11} はハロ、アミノ、メチル又はメトキシである。

・ R^{11} が炭素上の置換基であり、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイル、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルオキシ、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ アミノ、 $N, N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルアミノ、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ カルバモイル、 $N, N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ カルバモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキルS(O)_a (aは0~2である)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ スルファモイル、 $N, N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ スルファモイル、アリール、アリールオキシ、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環基、(複素環基) $C_1 \sim 6$ アルキル又は基(D-E)から選択され、基(D-E)を含む R^{11} は1個又は複数のVで炭素上で置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合、その窒素はJから選択される基で置換されていてもよく、 30

Vがハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイル、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルオキシ、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ アミノ、 $N, N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルアミノ、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ カルバモイル、 $N, N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ カルバモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキルS(O)_a (aは0~2である)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ スルファモイル、 $N, N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ スルファモイル又は基(D'-E')であり、基(D'-E')を含むVが1個又は複数のWで炭素上で置換されていてもよく、 40

W及びZがハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 C_1 50

～₆ アルカノイル、C₁～₆ アルカノイルオキシ、N－(C₁～₆ アルキル) アミノ、N，N－(C₁～₆ アルキル)₂ アミノ、C₁～₆ アルカノイルアミノ、N－(C₁～₆ アルキル) カルバモイル、N，N－(C₁～₆ アルキル)₂ カルバモイル、C₁～₆ アルキル S (O)_a (a は 0～2 である)、C₁～₆ アルコキシカルボニル、N－(C₁～₆ アルキル) スルファモイル又は N，N－(C₁～₆ アルキル)₂ スルファモイルから独立に選択され、

G、J 及び K が C₁～₈ アルキル、C₂～₈ アルケニル、C₂～₈ アルキニル、C₁～₈ アルカノイル、C₁～₈ アルキルスルホニル、C₁～₈ アルコキシカルボニル、カルバモイル、N－(C₁～₈ アルキル) カルバモイル、N，N－(C₁～₈ アルキル) カルバモイル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル及びフェニルスルホニル、アリール、アリール C₁～₆ アルキル又は(複素環基) C₁～₆ アルキルから独立に選択され、G、J 及び K は 1 個又は複数の Q で炭素上で置換されていてもよく、前記複素環基が－NH－部分を含む場合、その窒素は水素又は C₁～₆ アルキルから選択される基で置換されていてもよく、

Q がハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、オキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁～₆ アルキル、C₂～₆ アルケニル、C₂～₆ アルキニル、C₁～₆ アルコキシ、C₁～₆ アルカノイル、C₁～₆ アルカノイルオキシ、N－(C₁～₆ アルキル) アミノ、N，N－(C₁～₆ アルキル)₂ アミノ、C₁～₆ アルカノイルアミノ、N－(C₁～₆ アルキル) カルバモイル、N，N－(C₁～₆ アルキル)₂ カルバモイル、C₁～₆ アルキル S (O)_a (a は 0～2 である)、C₁～₆ アルコキシカルボニル、C₁～₆ アルコキシカルボニルアミノ、N－(C₁～₆ アルキル) スルファモイル、N，N－(C₁～₆ アルキル)₂ スルファモイル、アリール、アリールオキシ、アリール C₁～₆ アルキル、アリール C₁～₆ アルコキシ、複素環基、(複素環基) C₁～₆ アルキル、(複素環基) C₁～₆ アルコキシ又は基 (D'－E'－) であり、基 (D'－E'－) を含む Q は 1 個又は複数の Z で炭素上で置換されていてもよく、

D、D' 及び D'' が C₁～₆ アルキル、C₂～₆ アルケニル、C₂～₆ アルキニル、C₃～₈ シクロアルキル、C₃～₈ シクロアルキル C₁～₆ アルキル、アリール、アリール C₁～₆ アルキル、複素環基、(複素環基) C₁～₆ アルキルから独立に選択され、D、D' 及び D'' は 1 個又は複数の F' で炭素上で置換されていてもよく、前記複素環基が－NH－部分を含む場合、その窒素は K から選択される基で置換されていてもよく、

E、E' 及び E'' が－N(R^a)－、－O－、－C(O)O－、－OC(O)－、－C(O)－、－N(R^a)C(O)－、－N(R^a)C(O)N(R^b)－、－N(R^a)C(O)O－、－OC(O)N(R^a)－、－C(O)N(R^a)－、－S(O)_r－、－SO₂N(R^a)－、－N(R^a)SO₂－(R^a 及び R^b は水素又は 1 個若しくは複数の F で置換されていてもよい C₁～₆ アルキルから独立に選択され、r は 0～2 である) から独立に選択され、

F 及び F' がハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁～₆ アルキル、C₂～₆ アルケニル、C₂～₆ アルキニル、C₁～₆ アルコキシ、C₁～₆ アルカノイル、C₁～₆ アルカノイルオキシ、N－(C₁～₆ アルキル) アミノ、N，N－(C₁～₆ アルキル)₂ アミノ、C₁～₆ アルカノイルアミノ、N－(C₁～₆ アルキル) カルバモイル、N，N－(C₁～₆ アルキル)₂ カルバモイル、C₁～₆ アルキル S (O)_a (a は 0～2 である)、C₁～₆ アルコキシカルボニル、N－(C₁～₆ アルキル) スルファモイル及び N，N－(C₁～₆ アルキル)₂ スルファモイルから独立に選択される。

・ R^{1 1} が炭素上の置換基であり、シアノ、ヒドロキシ、C₁～₆ アルキル又は基 (D－E－) から選択され、

基 (D－E－) を含む R^{1 1} が 1 個又は複数の V で炭素上で置換されていてもよく、

V がシアノ、ヒドロキシ又は基 (D'－E'－) であり、基 (D'－E'－) を含む V

10

20

30

40

50

が1個又は複数のWで炭素上で置換されていてもよく、

W及びZがシアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ アルコキシから独立に選択され、

G及びKが $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_2 \sim 8$ アルキニル、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル又は(複素環基) $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択され、G及びKは1個又は複数のQで炭素上で置換されていてもよく、

Qがシアノ、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイル、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルオキシ、 $N-(C_1 \sim 6$ アルキル)カルバモイル、N、 $N-(C_1 \sim 6$ アルキル)₂カルバモイル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニルアミノ、アリール、アリールオキシ又は基(D''-E'')であり、基(D''-E'')を含むQは1個若しくは複数のZで炭素上で置換されていてもよく、

10

D、D'及びD''がアリール、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル又は複素環基から独立に選択され、D、D'及びD''は1個又は複数のF'で炭素上で置換されていてもよく、前記複素環基は-NH-部分を含む場合、その窒素はKから選択される基で置換されていてもよく、

E、E'及びE''が-O-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-N(R^a)C(O)-、-C(O)N(R^a)-、-S(O)_r-から独立に選択され、R^aは水素又は1個若しくは複数のFで置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、rが0~2であり、

F及びF'がニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイル、 $N-(C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、N、 $N-(C_1 \sim 6$ アルキル)₂アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルアミノ又は $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニルから独立に選択される。

20

- ・ mは0、1、2、3又は4であり、R^{1 1}の値は同じでも異なってもよい。
- ・ mは0、1又は2であり、R^{1 1}の値は同じでも異なってもよい。
- ・ mは0である。
- ・ mは1である。
- ・ R^{1 2}はハロである。
- ・ R^{1 2}はフルオロである。
- ・ R^{1 2}はクロロである。
- ・ nは0、1又は2であり、但しR^{1 2}の値は同一であるか又は異なっており、
- ・ nは0であり、
- ・ nは1である。

30

【0190】

段落[0187]([0188])による化合物の他の実施形態は、以下のものを含む(この段落のそれぞれのR²は段落[0187]([0188])のR^{1 2}に対応する)：

環Aがピリジル、インドリル、ピリミジル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、チエニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル又はフラニルであり、

40

環Bがチエニル、チアジアゾイル、チアゾリル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル又はピリジルであり、

R^{1 1}がハロ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルカノイルオキシ、 $N-(C_1 \sim 3$ アルキル)アミノ、N、 $N-(C_1 \sim 3$ アルキル)₂アミノ、 $C_1 \sim 3$ アルカノイルアミノ、 $N-(C_1 \sim 3$ アルキル)カルバモイル、N、 $N-(C_1 \sim 3$ アルキル)₂カルバモイルであり、

mが0、1、2であり、R^{1 1}のその値は同一であっても異なってもよく、

nが0、1、2であり、R^{1 2}のその値は同一であっても異なってもよく、

R^{1 2}がF又はClである。

【0191】

50

段落 [0187] ([0188]) による化合物の他の実施形態は、以下のものを含む
(この段落のそれぞれの R^2 は段落 [0187] ([0188]) の $R^{1,2}$ に対応する)

:

環Aはピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル又は1, 2, 4-
トリアゾイルであり、

環Bはチエニル又はピリジルであり、

$R^{1,1}$ はハロ、アミノ、メチル又はメトキシであり、

mは0、1、2であり、但し $R^{1,1}$ の値は同一であるか又は異なっている。

nは0又は1であり、

$R^{1,2}$ はFである。

10

【0192】

段落 [0187] ([0188]) による化合物の他の実施形態は、以下のものを含む
(この段落のそれぞれの R^2 は段落 [0187] ([0188]) の $R^{1,2}$ に対応する)

環Aがピリジル、キノリル、インドリル、ピリミジニル、モルホリニル、ピペリジニル、
ピペラジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チアゾリル、チエニル、チエノピリミジニル、
チエノピリジニル、プリニル、1', 2', 3', 6'-テトラヒドロピリジニル、
トリアジニル、オキサゾリル、ピラゾリル又はフラニルであり、環Aが-NH-部分を含
む場合、その窒素はGから選択される基で置換されていてよく、

環Bがチエニル、チアジアゾリル、チアゾリル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル
又はピリジルである、

20

$R^{1,1}$ が炭素上の置換基であり、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、トリフ
ルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト
、スルファモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 C_1
 ~ 6 アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイル、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルオキシ、N-($C_1 \sim 6$
アルキル)アミノ、N, N-($C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルアミ
ノ、N-($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバモイル、N, N-($C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ カルバモ
イル、 $C_1 \sim 6$ アルキルS(O) $_a$ (aは0~2である)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニ
ル、N-($C_1 \sim 6$ アルキル)スルファモイル、N, N-($C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ スルフ
ァモイル、アリール、アリールオキシ、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、複素環基、(複素環
基) $C_1 \sim 6$ アルキル又は基(D-E-)から選択され、基(D-E-)を含む R^1 は1
個又は複数のVで炭素上で置換されていてよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場
合、その窒素はJから選択される基で置換されていてよく、

30

Vがハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、トリフルオロメチル、トリフルオロ
メトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_1 \sim 6$
アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ア
ルカノイル、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルオキシ、N-($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、N, N-
($C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルアミノ、N-($C_1 \sim 6$ アルキル)
カルバモイル、N, N-($C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキルS(
O) $_a$ (aは0~2である)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、N-($C_1 \sim 6$ アルキル)
スルファモイル、N, N-($C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ スルファモイル又は基(D'-E'-
-)であり、基(D'-E'-)を含むVが1個又は複数のWで炭素上で置換されていて
もよく、

40

W及びZがハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、トリフルオロメチル、トリフ
ルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_1
 ~ 6 アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 C_1
 ~ 6 アルカノイル、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルオキシ、N-($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、N,
N-($C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルアミノ、N-($C_1 \sim 6$ ア
ルキル)カルバモイル、N, N-($C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキ
ルS(O) $_a$ (aは0~2である)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、N-($C_1 \sim 6$ ア
ルキル)スルファモイル又はN, N-($C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ スルファモイルから独立に

50

選択され、

G、J及びKがC₁～8アルキル、C₂～8アルケニル、C₂～8アルキニル、C₁～8アルカノイル、C₁～8アルキルスルホニル、C₁～8アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁～8アルキル)カルバモイル、N、N-(C₁～8アルキル)カルバモイル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル及びフェニルスルホニル、アリール、アリールC₁～6アルキル又は(複素環基)C₁～6アルキルから独立に選択され、G、J及びKは1個又は複数のQで炭素上で置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合、その窒素は水素又はC₁～6アルキルから選択される基で置換されていてもよく、

Qがハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6アルカノイル、C₁～6アルカノイルオキシ、N-(C₁～6アルキル)アミノ、N、N-(C₁～6アルキル)₂アミノ、C₁～6アルカノイルアミノ、N-(C₁～6アルキル)カルバモイル、N、N-(C₁～6アルキル)₂カルバモイル、C₁～6アルキルS(O)_a(aは0～2である)、C₁～6アルコキシカルボニル、C₁～6アルコキシカルボニルアミノ、N-(C₁～6アルキル)スルファモイル、N、N-(C₁～6アルキル)₂スルファモイル、アリール、アリールオキシ、アリールC₁～6アルキル、アリールC₁～6アルコキシ、複素環基、(複素環基)C₁～6アルキル、(複素環基)C₁～6アルコキシ又は基(D'-E'-)であり、基(D'-E'-)を含むQは1個又は複数のZで炭素上で置換されていてもよく、

D、D'及びD"がC₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～8シクロアルキル、C₃～8シクロアルキルC₁～6アルキル、アリール、アリールC₁～6アルキル、複素環基、(複素環基)C₁～6アルキルから独立に選択され、D、D'及びD"は1個又は複数のF'で炭素上で置換されていてもよく、前記複素環基が-NH-部分を含む場合、その窒素はKから選択される基で置換されていてもよく、

E、E'及びE"が-N(R^a)-、-O-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-N(R^a)C(O)-、-N(R^a)C(O)N(R^b)-、-N(R^a)C(O)O-、-OC(O)N(R^a)-、-C(O)N(R^a)-、-S(O)_r-、-SO₂N(R^a)-、-N(R^a)SO₂-(R^a及びR^bは水素又は1個若しくは複数のFで置換されていてもよいC₁～6アルキルから独立に選択され、rは0～2である)から独立に選択され、

F及びF'がハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6アルカノイル、C₁～6アルカノイルオキシ、N-(C₁～6アルキル)アミノ、N、N-(C₁～6アルキル)₂アミノ、C₁～6アルカノイルアミノ、N-(C₁～6アルキル)カルバモイル、N、N-(C₁～6アルキル)₂カルバモイル、C₁～6アルキルS(O)_a(aは0～2である)、C₁～6アルコキシカルボニル、N-(C₁～6アルキル)スルファモイル及びN、N-(C₁～6アルキル)₂スルファモイルから独立に選択され、

mが0、1、2、3又は4であり、R^{1 1}のその値は同一であっても異なってもよく、

R^{1 2}がF又はC1であり、

nが0、1又は2であり、R^{1 2}のその値は同一であっても異なってもよい。

【0193】

段落[0187]([0188])による化合物の他の実施形態は、以下のものを含む(この段落のそれぞれのR²は段落[0187]([0188])のR^{1 2}に対応する)

環Aはピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、モルホリン-4-イル、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-2-イル、ピペ

10

20

30

40

50

ラジン-4-イル、チアゾール-2-イル、チエン-2-イル、フラン-3-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、トリアゾール-1-イル又は1', 2', 3', 6'-テトラヒドロピリジン-4-イルであり、環Aが-NH-部分を含む場合その窒素はGから選択される基で置換されていてもよく、環Bはチエニル、チアゾリル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル又はピリジルであり、

R^{11} 置換基が炭素上の置換基であり、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は基(D-E)から選択され、基(D-E)を含む R^{11} が1個又は複数のVで炭素上で置換されていてもよく、

W及びZがシアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ アルコキシから独立に選択され、

G及びKが $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_2 \sim 8$ アルキニル、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル又は(複素環基) $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択され、G及びKは1個又は複数のQで炭素上で置換されていてもよく、

Qがシアノ、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイル、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルオキシ、N-($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバモイル、N、N-($C_1 \sim 6$ アルキル)₂カルバモイル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニルアミノ、アリール、アリールオキシ又は基(D''-E'')であり、基(D''-E'')を含むQは1個若しくは複数のZで炭素上で置換されていてもよく、

D、D'及びD''がアリール、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル又は複素環基から独立に選択され、D、D'及びD''は1個又は複数のF'で炭素上で置換されていてもよく、前記複素環基は-NH-部分を含む場合、その窒素はKから選択される基で置換されていてもよく、

E、E'及びE''が-O-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-N(R^a)C(O)-、-C(O)N(R^a)-、-S(O)_r-から独立に選択され、R^aは水素又は1個若しくは複数のFで置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、rが0~2であり、

F及びF'がニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイル、N-($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、N、N-($C_1 \sim 6$ アルキル)₂アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルアミノ又は $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニルから独立に選択される。

mは0、1又は2であり、但し、 R^{11} の値は同一であるか又は異なっており、

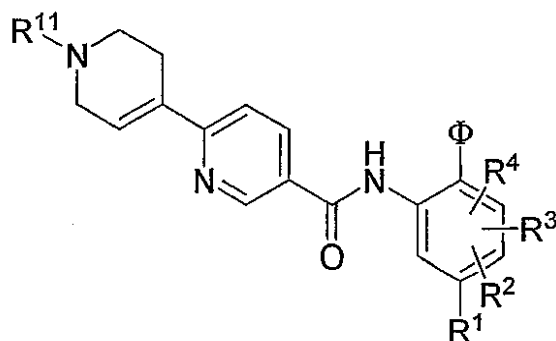
R^{12} はFであり、

nは0又は1である。

【0194】

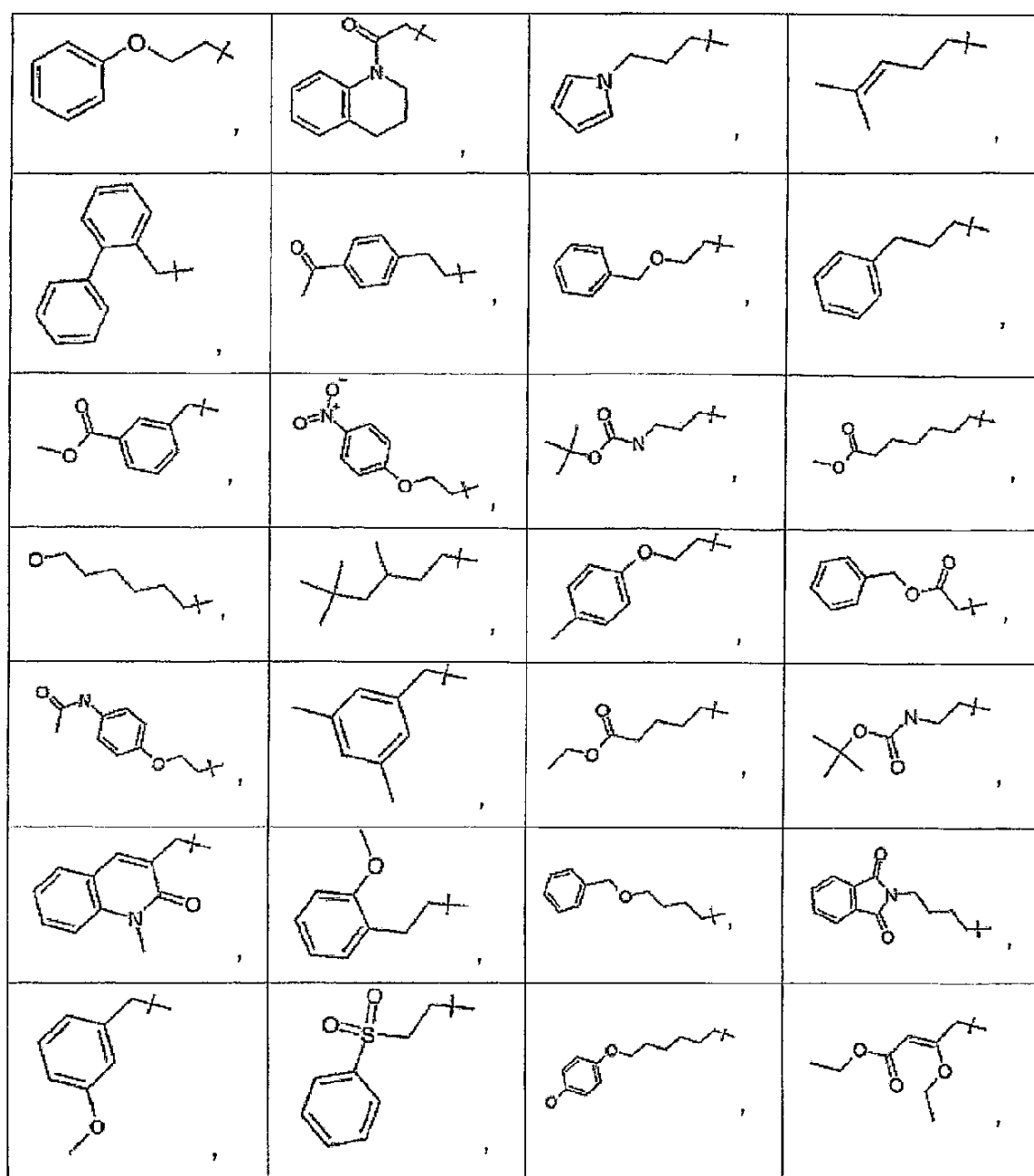
以下のものは段落【0187】(【0188】)による化合物の特定の実施形態である。

【化163】



式中、 R^{11} は

【化 1 6 4 - 1】



10

20

30

【化 1 6 4 - 2】

及び			

10

20

30

から選択される。

【0195】

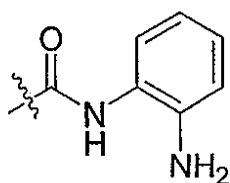
段落【0187】（【0188】）～【0193】（【0194】）の化合物では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落【0048】（【0049】）及び【0049】（【0050】）の定義と同様であることが好ましい。段落【0187】（【0188】）～【0193】（【0194】）の化合物の他の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はす

40

【0196】

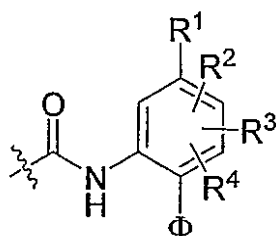
別の実施形態では、本発明は WO 03/024448 の化合物を含む。但しその末端部分 $-C(O)-NH-Ay^1$ 、 $-C(O)-NH-Ay^2$ 、 $-C(O)-NH-Ar^a-NH_2$ 及び

【化 1 6 5】



は次の部分

【化 1 6 6】



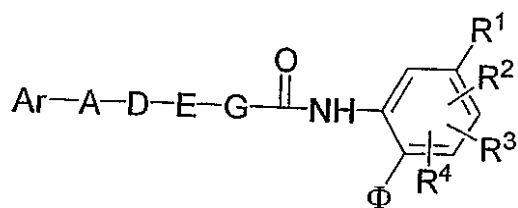
(式中、Φ、R¹、R²、R³及びR⁴は段落〔0046〕(〔0047〕)、好ましくは〔0048〕(〔0049〕)及び〔0049〕(〔0050〕)の定義と同様である)

で置き換えられている。

【0197】

別の実施形態では、本発明は下記構造式(13)の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む。

【化 1 6 7】



(13)

(式中、Φは-NH₂又は-OHであり、

R¹はHであるか、又は段落〔0046〕(〔0047〕)の定義と同様であり、

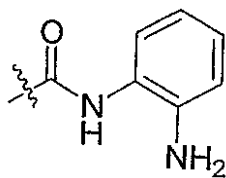
R²、R³及びR⁴は段落〔0046〕(〔0047〕)の定義と同様であり、

Ar、A、D、E及びGはJP2003-137866の定義と同様である)

【0198】

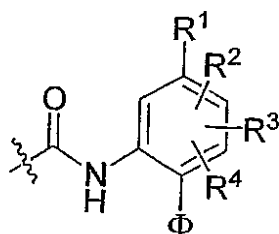
段落〔0196〕(〔0197〕)の化合物では、R¹、R²、R³及びR⁴は段落〔0048〕(〔0049〕)及び〔0049〕(〔0050〕)の定義と同様であることが好ましい。段落〔0196〕(〔0197〕)の化合物の他の実施形態では、R¹、R²、R³及びR⁴はすべてHである。段落〔0196〕(〔0197〕)の化合物の特定の実施形態は、JP2003-137866の化合物の末端部分

【化 1 6 8】



を

【化 1 6 9】



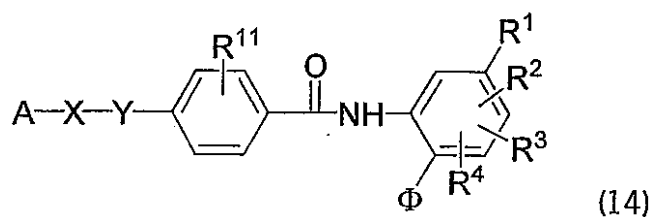
(式中、Φ、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046] ([0047])、好ましくは [0048] ([0049]) 及び [0049] ([0050]) の定義と同様である)

で置き換えることによって得られるものである。

【0199】

別の実施形態では、本発明は下記構造式 (14) の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む。

【化 1 7 0】



(式中、Φは $-NH_2$ 又は $-OH$ であり、

R^1 はHであるか、又は段落 [0046] ([0047]) の定義と同様であり、

R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046] ([0047]) の定義と同様であり、

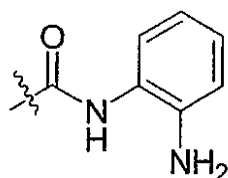
X、Y 及び A は J P 1 1 - 2 6 9 1 4 6 (1999) の定義と同様であり、

R^{11} は J P 1 1 - 2 6 9 1 4 6 (1999) の R^1 と同一である。

【0200】

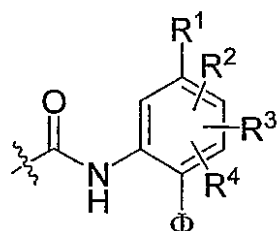
段落 [0198] ([0199]) の化合物では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0048] ([0049]) 及び [0049] ([0050]) の定義と同様であることが好ましい。段落 [0198] ([0199]) の化合物の他の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はすべてHである。段落 [0198] ([0199]) の化合物の特定の実施形態は、J P 1 1 - 2 6 9 1 4 6 (1999) の表 2 ~ 4 の化合物 1 ~ 50 の末端部分

【化 1 7 1】



を次の部分

【化 1 7 2】



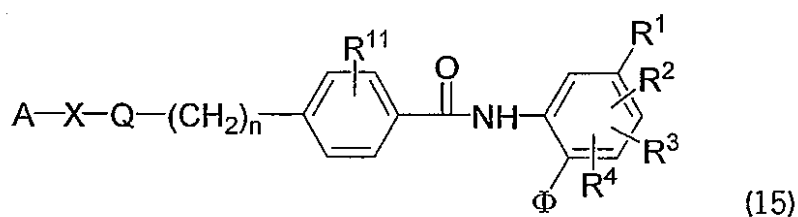
(式中、 Φ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046] ([0047])、好ましくは [0048] ([0049]) 及び [0049] ([0050]) の定義と同様である)

で置き換えることによって得られるものである。

【0201】

別の実施形態では、本発明は下記構造式 (15) の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む。

【化 1 7 3】



(式中、 Φ は $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{OH}$ であり、

R^1 は H であるか、又は段落 [0046] ([0047]) の定義と同様であり、

R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046] ([0047]) の定義と同様であり、

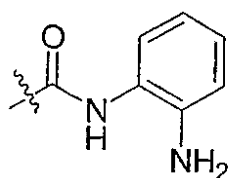
n 、 X 、 Q 及び A は JP11-302173 (1999) の定義と同様であり、

R^{11} は JP11-302173 (1999) の R^1 と同一である。

【0202】

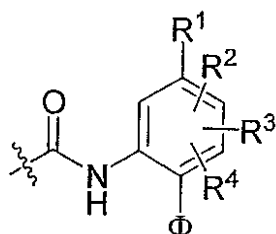
段落 [0200] ([0201]) の化合物では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0048] ([0049]) 及び [0049] ([0050]) の定義と同様であることが好ましい。段落 [0200] ([0201]) の化合物の他の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はすべて H である。段落 [0200] ([0201]) の化合物の特定の実施形態は、JP11-302173 (1999) の化合物 1~67 の末端部分

【化 1 7 4】



を次の部分

【化 1 7 5】



10

(式中、Φ、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046] ([0047])、好ましくは [0048] ([0049]) 及び [0049] ([0050]) の定義と同様である)

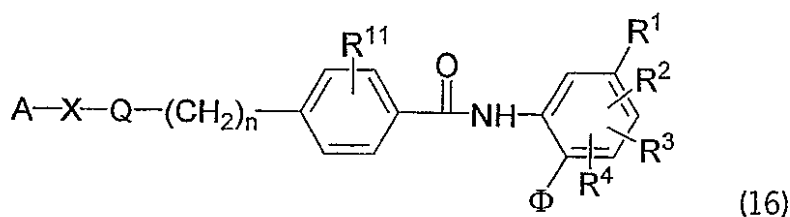
20

で置き換えることによって得られるものである。

【0203】

別の実施形態では、本発明は下記構造式 (16) の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む。

【化 1 7 6】



30

(式中、Φは $-NH_2$ 又は $-OH$ であり、

R^1 はHであるか、又は段落 [0046] ([0047]) の定義と同様であり、

R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046] ([0047]) の定義と同様であり、

40

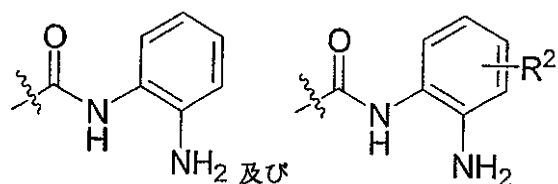
n、Q、X 及び A は J P 2 0 0 1 - 1 3 1 1 3 0 の定義と同様であり、

R^{11} は J P 2 0 0 1 - 1 3 1 1 3 0 の R^1 と同一である。

【0204】

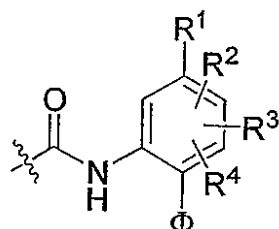
段落 [0202] ([0203]) の化合物では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0048] ([0049]) 及び [0049] ([0050]) 定義と同様であることが好ましい。段落 [0202] ([0203]) の化合物の他の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はすべてHである。段落 [0202] ([0203]) の化合物の特定の実施形態は、J P 2 0 0 1 - 1 3 1 1 3 0 の化合物の末端部分

【化 1 7 7】



を、次の部分

【化 1 7 8】



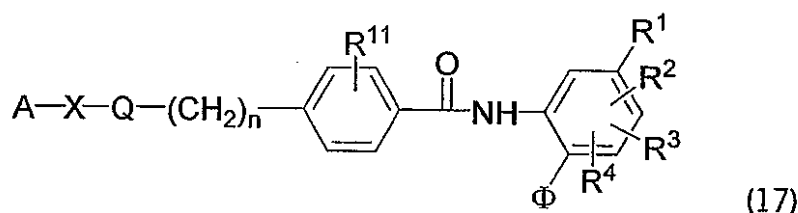
(式中、 Φ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046] ([0047])、好ましくは [0048] ([0049]) 及び [0049] ([0050]) の定義と同様である)

で置き換えることによって得られるものである。

【0205】

別の実施形態では、本発明は下記構造式 (17) の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む。

【化 1 7 9】



(17)

(式中、 Φ は $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{OH}$ であり、

R^1 は H であるか、又は段落 [0046] ([0047]) の定義と同様であり、

R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046] ([0047]) の定義と同様であり、

n 、 X 、 Q 及び A は JP10-152462、JP2002-332267 及び JP11-302173 の定義と同様であり、

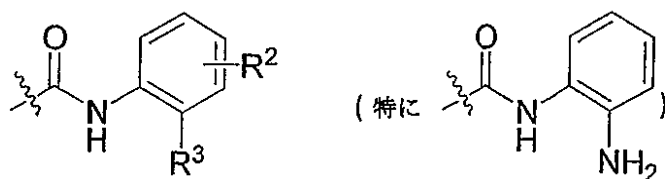
R^{11} は JP10-152462、JP2002-332267 及び JP11-302173 の R^1 と同一である。

【0206】

段落 [0204] ([0205]) の化合物では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0048] ([0049]) 及び [0049] ([0050]) の定義と同様であることが好ましい。段落 [0204] ([0205]) の化合物の他の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はすべて H である。段落 [0204] ([0205]) の化合物の特定

の実施形態は、JP 10-152462、JP 2002-332267 及び JP 11-302173 の化合物の末端部分

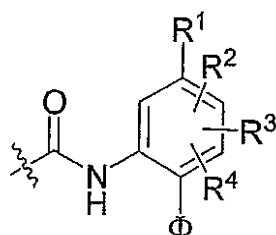
【化 180】



10

を、次の部分

【化 181】



20

(式中、Φ、R¹、R²、R³ 及び R⁴ は段落 [0046] ([0047])、好ましくは [0048] ([0049]) 及び [0049] ([0050]) の定義と同様である)

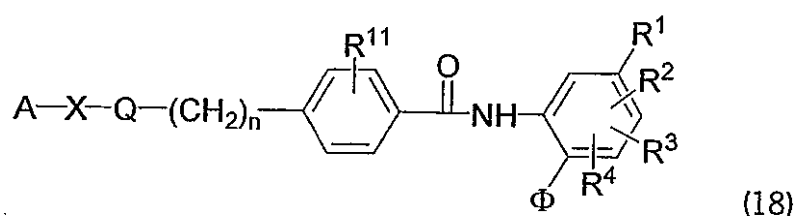
で置き換えることによって得られるものである。

【0207】

別の実施形態では、本発明は下記構造式 (18) の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む。

【化 182】

30



40

(式中、Φは-NH₂ 又は-OHであり、

R¹ はHであるか、又は段落 [0046] ([0047]) の定義と同様であり、

R²、R³ 及び R⁴ は段落 [0046] ([0047]) の定義と同様であり、

n、X、Q 及び A は US 6174905 の定義と同様であり、

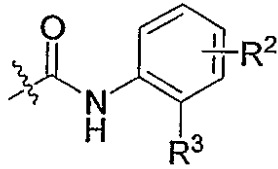
R¹¹ は US 6174905 の R¹ と同一である。

【0208】

段落 [0206] ([0207]) の化合物では、R¹、R²、R³ 及び R⁴ は段落 [0048] ([0049]) 及び [0049] ([0050]) の定義と同様であることが好ましい。段落 [0206] ([0207]) の化合物の他の実施形態では、R¹、R²、R³ 及び R⁴ はすべてHである。段落 [0206] ([0207]) の化合物の特定

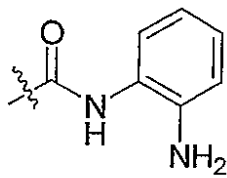
50

の実施形態は、US 6 1 7 4 9 0 5 の表 1 の化合物の末端部分
【化 1 8 3】



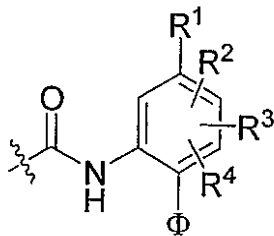
10

と、
US 6 1 7 4 9 0 5 の表 2 ～ 4 の化合物の末端部分
【化 1 8 4】



20

とを、次の部分
【化 1 8 5】



30

(式中、 Φ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046] ([0047])、好ましくは [0048] ([0049]) 及び [0049] ([0050]) の定義と同様である)

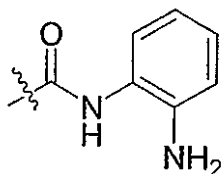
で置き換えることによって得られるものである。

【0209】

段落 [0046] ([0047]) による別の実施形態では、本発明は WO 0 1 / 7 0 6 7 5 の化合物を含む。その化合物の末端部分 $-C(O)-NHOH$ 、 $-C(O)-CH_2-SC(O)CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2-SH$ 、 $-C(O)-CH_2-SCH_3$ 、 $-C(O)-CH_2-SCH_2$ -フェニル、 $-C(O)-CH_2-S$ -フェニル、 $-C(O)-CH_2-SC(O)$ -フェニル及び表 2 及び 3 の化合物

40

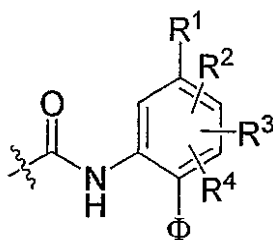
【化 1 8 6】



10

は、次の部分

【化 1 8 7】



20

(式中、 Φ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は段落 [0046] ([0047])、好ましくは [0048] ([0049]) 及び [0049] ([0050]) の定義と同様である)

で置き換えられている。

【0210】

第2の態様では、本発明は薬剤として許容される賦形剤と一緒に、段落 [0046] ([0047]) ~ [0088] ([0089])、[0098] ([0099]) ~ [0110] ([0111]) 及び [0115] ([0116]) ~ [0207] ([0208]) のいずれか1個によるか又は本明細書の表のいずれかに示す化合物を含む組成物を

30

【0211】

本発明の第3の態様は、ヒストンデアセチラーゼを阻害する方法であって、ヒストンデアセチラーゼを、段落 [0046] ([0047]) ~ [0088] ([0089])、[0098] ([0099]) ~ [0110] ([0111]) 及び [0115] ([0116]) ~ [0207] ([0208]) のいずれか1個によるか又は本明細書の表のいずれかに示す化合物、或いは段落 [0209] ([0210]) による組成物と接触させることを含む方法を提供する。ヒストンデアセチラーゼの阻害は、1細胞中であっても多細胞生物中であってもよい。多細胞生物中である場合、本発明のこの態様による方法は、その多細胞生物に段落 [0046] ([0047]) ~ [0088] ([0089])、[0098] ([0099]) ~ [0110] ([0111]) 及び [0115] ([0116]) ~ [0207] ([0208]) のいずれか1個によるか又は本明細書の表のいずれかに示す化合物、或いは段落 [0209] ([0210]) による組成物を投与することを含む。その多細胞生物は好ましくは哺乳動物であり、より好ましくはヒトである。

40

【0212】

本明細書で示したデータは、本発明のHDAC阻害剤の制癌作用を実証している。HDAC阻害剤のヒトでの臨床試験について報告している最近の文献は、これらの阻害剤が、癌化したリンパ腫 (SAHA、ASCO Abstract No. 2321、2003) 及び末梢性T-細胞リンパ腫 (デブシペプチド/FR901228 ASCO Abs

50

tract No. 88、2002)の完全な寛解を含むヒトの固形腫瘍又は癌(肺癌、結腸癌、前立腺癌、胃癌、乳癌、白血病)を効果的に治療できることを示唆している。HDAC-1の阻害とインビボでの腫瘍成長の阻害での驚異的な効能を実証する本明細書で示したデータと合わせて、これらのデータによって、本発明のHDAC-1阻害剤がHDACの阻害だけでなく、癌治療用の薬剤としても有用であることが合理的に期待される結果となる。

【0213】

本発明の好ましい化合物には表1のものが含まれる。これらは本質的に、本明細書に記載し、以下のスキームで示した方法を用いて調製した。本出願の化合物のすべては、Cambridgesoft.co、100 Cambridge Park Drive、Cambridgeから入手できるChemdraw Ultraのバージョン6.0.2、ACD labs、90 Adelaide Street West、Toronto、Ontario、M5H、3V9、Canadaから入手できるMA02140、Nameproのバージョン5.09を用いて名称をつけ、またそれらから誘導した。

【0214】

【表1-1】

表1

化合物	名称	構造
C	<i>N</i> -[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[[5-クロロ-6-フルオロ-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンズアミド	
6	<i>N</i> -[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[[3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド	
12	<i>N</i> -[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[[3-フルオロ-4-メトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド	
23	<i>N</i> -[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)インドリン-6-カルボキサミド	
29	<i>N</i> -[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-5-[[3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]メチル}-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド	
43	<i>N</i> -[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[[4-ピリジン-3-イルピリミジン-2-イル)アミノ]メチル}ベンズアミド	

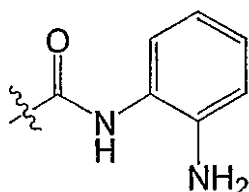
【表 1 - 2】

化合物	名称	構造
50	N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[(6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)チオ]メチル]ベンズアミド	
55	N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[(6-クロロ-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)チオ]メチル]ベンズアミド	
67	trans-N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-3-(4-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]メチル)フェニル)アクリルアミド	

【0215】

我々は、ベンズアミド部分：

【化188】



をその中に含むHDAC阻害剤が、アニリン環の5位（-NH₂基に対してパラ位）で、実質的に平面状の環又は環系（アリール又はヘテロアリール）で置換されている場合、化合物のHDAC阻害活性（以下で述べるヒトHDAC-1阻害アッセイで測定して）は予想外に、アニリン環が置換されていないか又はより小さい非平面状部分で置換されている類似の化合物と比べて、或いはその平面状部分がアニリニル環の5位以外にある場合と比べて、3～10倍又はそれ以上の倍数で増大することをも見出した。さらに、我々は、平面状部分自体が置換されていてよいことも見出した。したがって、本発明の化合物中のR¹は単環、二環又は三環式アリール又はヘテロアリール部分であり、その部分は置換されていてもよい。いくつかの好ましい実施形態では、R¹はそれ以上置換されていない。他の好ましい実施形態では、R¹は1～5個の原子の部分、例えばメチル、ヒドロキシメチル、ハロメチル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ等で置換されている。他の実施形態では、R¹はより大きな部分、例えば6～25個の原子で置換されている。

【0216】

これは、既知のHDAC（アミノ基はアミド窒素に対してオルト位である）のベンズアミド断片のアニリン環上での置換パターンが置換に高度に敏感であることを教示している、T. Suzuki等、J. Med. Chem、1999年、42、3001～3003

頁を考慮すると驚くべきことである。アミノ基に対してオルト位又はメタ位のMe及びOMeなどの置換基はHDAC阻害活性に悪影響を及ぼし、HDACの効能が完全に失われる。アミノ基に対してパラ位の同種の置換基はそれほど有意な効能の低下はもたらさなかった。このことから、Me、MeO、F、Clなどの小さな置換基のみが許容されると推定することができる。

【0217】

さらに、我々は驚くべきことに、そうした化合物（即ち、段落[0046]（[0047]）の化学的部分を含み、アニリン環の5位に実質的に平面状の環又は環系を有する化合物）のHDAC阻害活性は、段落[0046]（[0047]）のアミドのカルボニルに結合している化学的部分の実体（identity）の影響を実質的に受けないことを見出した。したがって、式1の化合物では、Yは1個～50個の原子からなる任意の化学的部分（生理学的に非反応性であることが好ましい）でよい。

10

【0218】

以下のものは上記実施形態による化合物の代表的例である。

【0219】

【表 2 - 1】

表1a

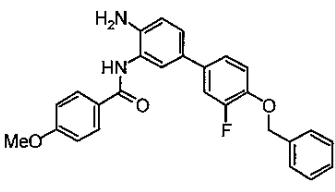
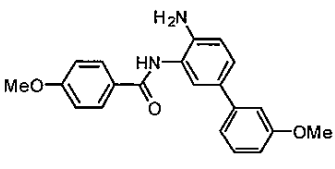
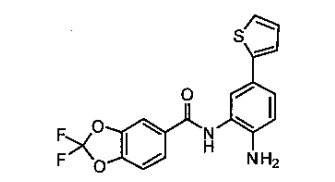
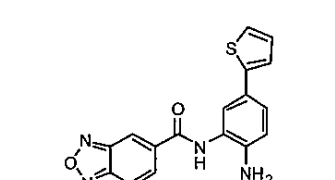
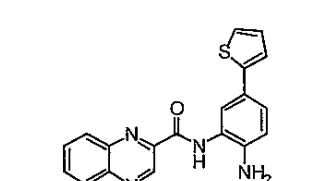
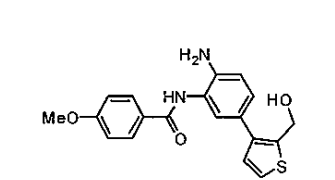
実施例	化合物	構造	名称	特性決定	スキーム
15aa	76aa		N-(2-アミノ-5-(3-メトキシプロパ-1-イニル)フェニル)-4-((3,4-ジメトキシフェニル)エニル)アミノ)メチル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.52 (s, 1H); 7.89 (d, J=8.2, 2H); 7.46 (d, J=8.2, 2H); 7.25 (d, J=1.9, 1H); 7.04 (dd, J=1.9, 8.2, 1H); 6.70 (d, J=8.2, 1H); 6.64 (d, J=8.6, 1H); 6.31 (d, J=2.5, 1H); 5.98 (m, 2H); 5.35 (bs, 2H); 4.29 (d, J=6.1, 2H); 4.26 (s, 2H); 3.65 (s, 3H); 3.58 (s, 3H); 3.29 (s, 3H). MS: 計算値: 445.5; 実測値: 446.4 (M+H).	13
19	93		N-(2-アミノ-5-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.54 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 4H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 6H). MS: (計算値) 468.2; (実測値) 491.2 (M+Na) ⁺ .	17
19aa	93aa		N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.76 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H). MS: 300.04 (計算値) 301.1 (実測値).	17
19bb	93bb		N-(2-アミノ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.59 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.8, Hz, 2H), 7.59 (ddd, J = 12.7, 7.8, 2.3, 1H), 7.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 6.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8, Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.2, Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.83 (s, 3H). MS: (計算値) 354.1; (実測値) 355.2 (MH) ⁺ .	17
19cc	93cc		N-(2-アミノ-5-(4-N,N-ジメチルフェニル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.61 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.0, Hz, 2H), 7.38-7.36 (m, 3H), 7.21, (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.89 (sb, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.90 (s, 6H). MS: (計算値) 361.1; (実測値) 362.3 (MH) ⁺ .	17

10

20

30

【表 2 - 2】

19dd	93dd		N-(2-アミノ -5-(3-フルオ ロ4-ベンジル オキシフェニ ル)フェニ ル)-4-メトキ シベンズアミ ド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.59 (s, 1H)、 7.97 (d, J = 8.8, Hz, 2H)、7.47-7.22 (m, 10H)、7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H)、6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.18 (s, 2H)、5.06 (sb, 2H)、 3.83 (s, 3H)。MS: (計算値) 442.2; (実測値) 443.4 (MH) ⁺ 。	17
19ee	93ee		N-(2-アミノ -5-(3-メトキ シルフェニ ル)フェニ ル)-4-メトキ シベンズアミ ド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.61 (s, 1H)、 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.32-7.26 (m, 2H)、7.12-7.10 (m, 1H)、7.05-7.02 (m, 3H)、6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.80 (ddd, J = 8.2, 2.5, 0.8 Hz, 1H)、 5.07 (sb, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.79 (s, 3H)。 MS: (計算値) 348.2; (実測値) 349.2 (MH) ⁺ 。	17
19ff	93ff		N-(2-アミノ -5-(チオフ ェン-2-イル)フ ェニル)-2,2- ジフルオロベ ンゾ[d][1,3]ジ オキソール -5-カルボキ サミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.67 (s, 1H)、 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.83 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H)、7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.26 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H)、7.22 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H)、 7.15 (dd, J = 3.6, 1.2 Hz, 1H)、6.96 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H)、6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、 5.14 (s, 2H)。MS: 374.05 (計算値)、375.0 (実測値)。	17
19gg	93gg		N-(2-アミノ -5-(チオフ ェン-2-イル)フ ェニル)ベン ゾ[c][1,2,5]オ キサジアゾ ール-5-カルボ キサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.03 (s, 1H)、 8.74 (s, 1H)、8.15 (d, J = 9.4 Hz, 1H)、8.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H)、7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、 7.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、7.30 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H)、7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H)、7.03 (t, J = 4.9 Hz, 1H)、6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、 5.32 (s, 2H)。MS: 336.07 (計算値)、337.0 (実測値)。	17
19hh	93hh		N-(2-アミノ -5-(チオフ ェン-2-イル)フ ェニル)キノ キサリン-2- カルボキサミ ド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.25 (s, 1H)、 9.52 (s, 1H)、8.27 to 8.21 (m, 2H)、8.20 to 7.99 (m, 2H)、7.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.35 (dd, J = 5.1, 0.98 Hz, 1H)、7.31 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.25 (dd, J = 3.5, 0.98 Hz, 1H)、7.04 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.28 (s, 2H)。MS: 346.09 (計算値)、347.1 (実測値)。	17
20	94		N-(2-アミノ -5-(2-(ヒドロ キシメチル) チオフ ェン-3-イル)フ ェニル)-4-メト キシベンズア ミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.57 (s, 1H)、 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.09-7.02 (m, 4H)、6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、5.51 (t, J = 5.4 Hz, 1H)、5.01 (s, 2H)、4.64 (d, J = 5.3 Hz, 2H)、3.83 (s, 3H)。MS: (計算値) 354.1; (実測値) 354.1 (M+Na) ⁺ 。	17

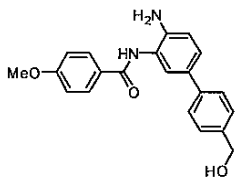
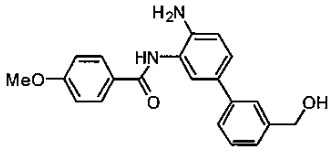
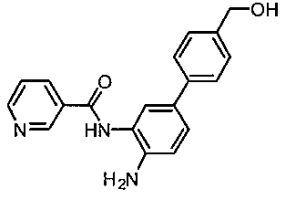
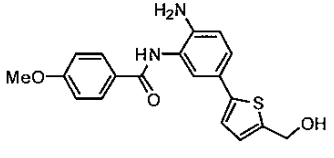
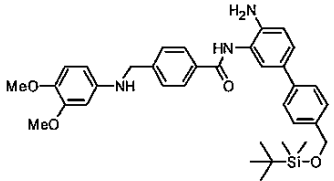
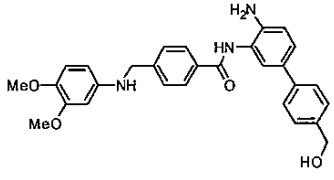
10

20

30

40

【表 2 - 3】

20aa	94aa		N-(2-アミノ -5-(4-ヒドロ キシメチルフ エニル)フェ ニル)-4-メ トキシベンズ アミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.61 (s, 1H)、 7.98 (d, J = 8.8, Hz, 2H)、7.51-7.47 (m, 3H)、7.32-7.28 (m, 3H)、7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、5.15 (t, J = 5.8 Hz, 1H)、5.04 (sb, 2H)、4.49 (d, J = 5.7 Hz, 2H)、3.84 (s, 3H)。MS: (計算値) 348.1; (実測値) 349.1 (MH) ⁺ 。	17
20bb	94bb		N-(2-アミノ -5-(3-ヒドロ キシメチルフ エニル)フェ ニル)-4-メ トキシベンズ アミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.61 (s, 1H)、 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H)、7.50-7.49 (m, 2H)、7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.34-7.29 (m, 2H)、7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H)、6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.19 (t, J = 5.8 Hz, 1H)、5.06 (sb, 2H)、5.52 (d, J = 2.8 Hz, 2H)、3.84 (s, 3H)。MS: (計算値) 348.2; (実測値) 349.1 (MH) ⁺ 。	17
20cc	94dd		N-(2-アミノ -5-(4-ヒドロ キシメチルフ エニル)フェ ニル)-4-メ トキシベンズ アミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.89 (s, 1H)、 9.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、8.73 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H)、8.33 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H)、 6.54 (dd, J = 7.4, 5.2 Hz, 1H)、7.51-7.49 (m, 3H)、7.34-7.30 (m, 3H)、6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.18 (sb, 3H)、4.49 (d, J = 5.5 Hz, 2H)。MS: (計算値) 319.1; (実測値) 320.2 (MH) ⁺ 。	17
20dd	94dd		N-(2-アミノ -5-(5-ヒドロ キシメチルフ エニル)フェ ニル)-4-メ トキシベンズ アミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.60 (s, 1H)、 7.97 (d, J = 9.0, Hz, 2H)、7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.23 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H)、 7.06-7.02 (m, 3H)、6.85 (d, J = 3.5 Hz, 1H)、6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.41 (s, 1H)、 5.10 (sb, 2H)、4.57 (sb, 2H)、3.83 (s, 3H)。 MS: (計算値) 354.1; (実測値) 355.1 (MH) ⁺ 。	17
21	99		N-(2-アミノ -5-(4-(tert-ブ チルジメチル シリルオキシ メチル)フェ ニル)-4-((3,4- ジメトキシフ エニル)アミ ノ)メチル)ベ ンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.66 (s, 1H)、 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.52-7.46 (m, 5H)、7.31-7.29 (m, 3H)、6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、6.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、6.32 (s, 1H)、 6.00-5.98 (m, 2H)、5.06 (s, 2H)、4.70 (s, 2H)、4.30 (d, J = 5.9 Hz, 2H)、3.66 (s, 3H)、 3.59 (s, 3H)、0.91 (s, 9H)、0.10 (s, 6H)。 MS: (計算値) 597.2 (実測値) 598.5 (MH) ⁺ 。	18
21-1	100		N-(2-アミノ -5-(4-(ヒドロ キシメチルフ エニル)フェ ニル)-4-((3, 4-ジメトキシ フェニル)アミ ノ)メチル)ベ ンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.67 (s, 1H)、 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 2H)、7.50-7.46 (m, 5H)、7.31-7.29 (m, 3H)、6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、6.00-5.98 (m, 2H)、5.15 (t, J = 5.5 Hz, 1H)、5.06 (s, 2H)、4.49 (d, J = 5.7 Hz, 2H)、4.31 (d, J = 5.9 Hz, 2H)、3.66 (s, 3H)、3.59 (s, 3H)。MS: (計算値) 483.2; (実 測値) 484.4 (MH) ⁺ 。	18

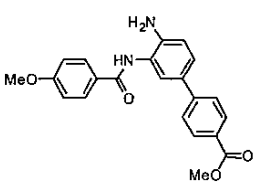
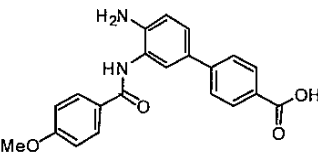
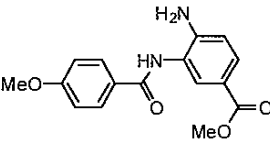
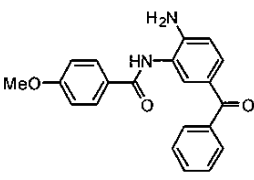
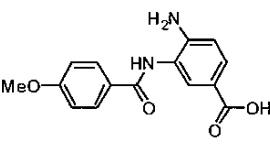
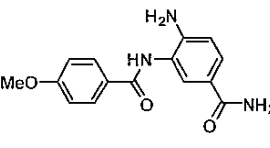
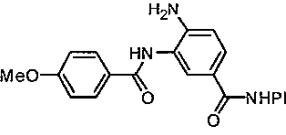
10

20

30

40

【表 2 - 4】

22	104		N-(2-アミノ-5-(4-メトキシカルボニルフェニル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.61 (s, 1H)、7.98 (d, J = 8.8, Hz, 2H)、7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.43 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H)、7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.27 (sb, 2H)、3.85 (s, 3H)、3.84 (s, 3H)。MS: (計算値) 376.1; (実測値) 377.1 (MH) ⁺ 。	19
23	105		N-(2-アミノ-5-(4-カルボキシフェニル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.61 (s, 1H)、7.98 (d, J = 8.6, Hz, 2H)、7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.40 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H)、7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.23 (sb, 2H)、3.84 (s, 3H)。MS: (計算値) 362.1; (実測値) 363.1 (MH) ⁺ 。	19
24	107		メチル 4-アミノ-3-(4-メトキシベンズアミド)ベンゾエート	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.51 (s, 1H)、7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.56 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H)、6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.80 (s, 2H)、3.83 (s, 3H)、3.75 (s, 3H)。MS: (計算値) 300.1; (実測値) 301.1 (MH) ⁺ 。	20
24aa	107aa		N-(2-アミノ-5-ベンゾイルフェニル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.55 (s, 1H)、7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.63-7.47 (m, 7H)、7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.98 (s, 2H)、3.83 (s, 3H)。MS: (計算値) 346.1; (実測値) 347.1 (MH) ⁺ 。	20
25	108		4-アミノ-3-(4-メトキシベンズアミド)安息香酸	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.52 (s, 1H)、7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.54 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H)、7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H)、6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.69 (s, 2H)、3.83 (s, 3H)。MS: (計算値) 361.1; (実測値) 362.3 (MH) ⁺ 。	20
26	109		N-(2-アミノ-5-カルバモイルフェニル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.57 (s, 1H)、7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.59 (sb, 1H)、7.52 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H)、7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.90 (sb, 1H)、6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.41 (s, 2H)、3.83 (s, 3H)。MS: (計算値) 285.1; (実測値) 286.1 (MH) ⁺ 。	20
27	112		N-(2-アミノ-5-フェニルカルバモイルフェニル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.83 (s, 1H)、9.62 (s, 1H)、7.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.73 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 2H)、7.67 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H)、7.31-7.27 (m, 2H)、7.05-7.01 (m, 3H)、6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、3.84 (s, 3H)。MS: (計算値) 361.1; (実測値) 362.1 (MH) ⁺ 。	20

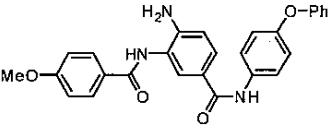
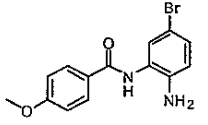
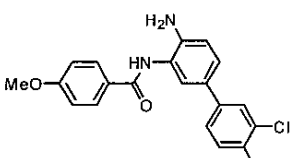
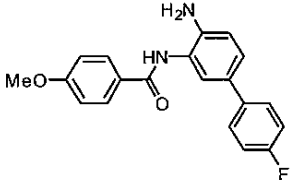
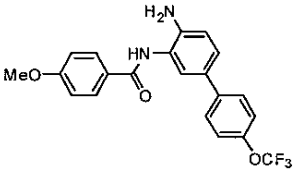
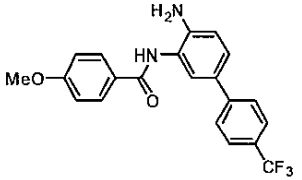
10

20

30

40

【表 2 - 5】

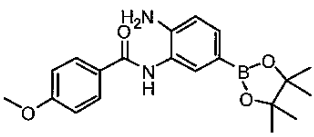
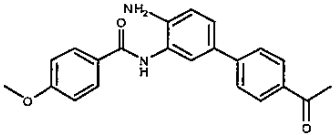
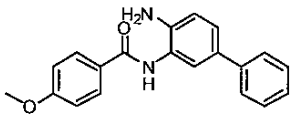
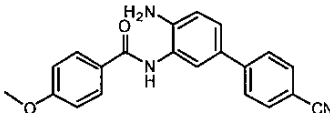
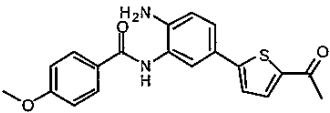
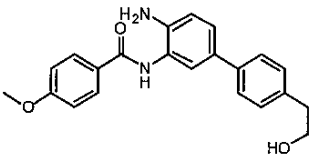
27aa	112aa		N-(2-アミノ -5-(4-メ シフェニル) カルバモイル フェニル)-4- メトキシベン ズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.87 (s, 1H)、 9.62 (s, 1H)、7.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.75 (dt, J = 9.0, 2.7 Hz, 2H)、7.67 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H)、 7.38-7.32 (m, 2H)、7.10-6.94 (m, 7H)、6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.56 (sb, 2H)、3.84 (s, 3H)。MS: (計算値) 453.2; (実測値) 454.2 (MH) ⁺ 。	20
28	114		N-(2-アミノ -5-ブ ロモフ ェニル)-4-メ トキシベン ズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.52 (s, 1H)、 7.93 (d, J=9.0 Hz, 2H)、7.34 (d, J=2.3 Hz, 1H)、7.08 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 1H)、7.02 (d, J=9.0 Hz, 2H)、6.71 (d, J=8.6 Hz, 1H)、5.10 (s, 2H)、3.82 (s, 3H)。MS: 321.17(計算値) 321.0/323.0 (実測値)。	21
29	115		N-(2-アミノ -5-(3-ク ロロ -4-フル オロフ ェニル) フェニル)-4- メ トキシベン ズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.59 (s, 1H)、 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.71 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H)、7.56-7.52 (m, 1H)、7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.40 (t, J = 9.0 1H)、7.33 (dd, J = 8.2, 2.3, 1H)、7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H)、 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.16 (sb, 2H)、 3.84 (s, 3H)。MS: (計算値) 370.1; (実測値) 371.1 (MH) ⁺ 。	21
29aa	115aa		N-(2-アミノ -5-(4-フ ルオ フェニル) フェニル)-4- メ トキシベン ズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 400 MHz, (DMSO) d (ppm): 9.59 (s, 1H)、7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.58-7.54 (m, 2H)、7.46 (bs, 1H)、7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.19 (t, J = 8.8 Hz, 2H)、7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.07 (sb, 2H)、3.83 (s, 3H)。MS: (計算値) 336.1; (実測値) 337.2 (MH) ⁺ 。	21
29bb	115bb		N-(2-アミノ -5-(4-(ト リフ ルオロメ トキシ フェニル) フェニル)-4- メ トキシベン ズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.60 (s, 1H)、 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.50 (s, 1H)、7.36-7.31 (m, 3H)、 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.15 (sb, 2H)、3.83 (s, 3H)。MS: (計算値) 402.1; (実測値) 403.4 (MH) ⁺ 。	21
29cc	115cc		N-(2-アミノ -5-(4-(ト リフ ルオロメ チ ル)フェ ニル)-4- メ トキシベン ズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.61 (s, 1H)、 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.58 (s, 1H)、7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.25 (sb, 2H)、3.84 (s, 3H)。MS: (計算値) 386.1; (実測値) 387.4 (MH) ⁺ 。	21

10

20

30

【表 2 - 6】

30	116		N-(2-アミノ -5-(4,4,5,5-テ トラメチル -1,3,2-ジオキ サボロラン -2-イル)フェ ニル)-4-メト キシベンズア ミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.47 (s, 1H)、 7.95 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.41 (d, J=1.4 Hz, 1H)、7.24 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1H)、7.01 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.70 (d, J=7.8 Hz, 1H)、5.31 (s, 2H)、3.82 (s, 3H)、1.25 (s, 12H)。MS: 368.24 (計算値) 369.1 (実測値)	21
31	117		N-(4-アミノ -4'-アセチル ビフェン-3- イル)-4-メト キシベンズア ミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.61 (s, 1H)、 7.96 (dd, J=12.8, 8.8 Hz, 4H)、7.70 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.60 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.42 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H)、7.04 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.86 (d, J=8.2 Hz, 1H)、5.26 (s, 2H)、 3.84 (s, 3H)、2.58 (s, 3H)。MS: 360.41 (計 算値) 361.1 (MH+) (実測値)	21
31aa	117aa		N-(4-アミノ ビフェニ ル)-3-メトキ シベンズアミ ド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.64 (s, 1H)、 8.01 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.57 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 2H)、7.51 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.40 (t, J=7.8 Hz, 2H)、7.34 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H)、7.25 (t, J=7.2 Hz, 1H)、7.07 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.88 (d, J=8.2 Hz, 1H)、5.10 (s, 2H)、3.87 (s, 3H)。MS: 318.37 (計算値) 319.1 (実測値)	21
31bb	117bb		N-(4-アミノ -4'-シアノビ フェン-3-イ ル)-4-メトキ シベンズアミ ド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.59 (s, 1H)、 7.98 (d, J=9.0 Hz, 2H)、7.81-7.73 (m, 4H)、 7.61 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.43 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H)、7.04 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.86 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.32 (s, 2H)、3.84 (s, 3H)。 MS: 343.38 (計算値) 344.1 (MH+) (実測値)	21
31cc	117cc		N-(2-アミノ -5-(5-アセチ ルチオフェン -2-イル)フェ ニル)-4-メト キシベンズア ミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.59 (s, 1H)、 7.97 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.84 (d, J=4.1 Hz, 1H)、7.57 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.39 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H)、7.37 (d, J=3.9 Hz, 1H)、 7.04 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.81 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.42 (s, 2H)、3.84 (s, 3H)、2.50 (s, 3H)。MS: 366.43 (計算値) 367.1 (MH+) (実 測値)	21
31dd	117dd		N-(4-アミノ -4'-(2-ヒドロ キシエチル) ビフェン-3- イル)-4-メト キシベンズア ミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.60 (s, 1H)、 7.97 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.44 (d, J=8.4 Hz, 3H)、7.27 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.21 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.03 (d, J=9.0 Hz, 2H)、6.83 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.01 (d, J=10.4 Hz, 2H)、 4.64 (t, J=5.3 Hz, 1H)、3.84 (s, 3H)、 3.63-3.58 (m, 2H)、2.72 (t, J=7.0 Hz, 2H)。 MS: 362.43 (計算値) 363.1 (MH+) (実測値)	21

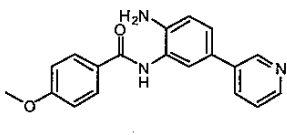
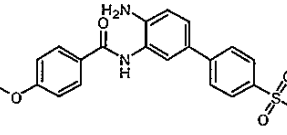
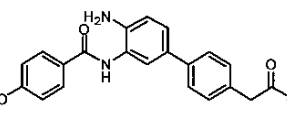
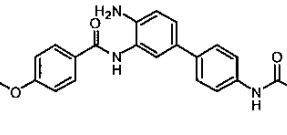
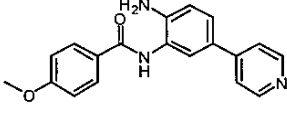
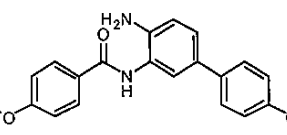
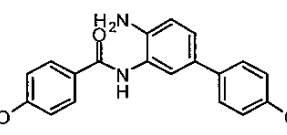
10

20

30

40

【表 2 - 7】

31ee	117ee		N-(2-アミノ -5-(ピリジン -3-イル)フェ ニル)-4-メト キシベンズア ミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.62 (s, 1H)、 8.77 (s, 1H)、8.42 (d, J=4.7 Hz, 1H)、7.98 (d, J=7.0 Hz, 2H)、7.93 (d, J=7.9 Hz, 1H)、 7.53 (s, 1H)、7.40-7.36 (m, 2H)、7.04 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.87 (d, J=8.2 Hz, 2H)、5.16 (d, J=9.7 Hz, 2H)、3.84 (s, 3H)。MS: 319.36 (計算値) 320.1 (MH+) (実測値)	21
31ff	117ff		N-(4-アミノ -4'-メチルス ルホニルビフ ェン-3-イル)-4-メトキシ ベンズアミ ド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): (DMSO-d6) d(ppm): 9.61 (s, 1H)、7.98 (d, J=9.0 Hz, 2H)、7.89 (d, J=8.6 Hz, 2H)、7.81 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.62-7.61 (m, 1H)、7.43 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H)、7.04 (d, J=8.8 Hz, 2H)、 6.88 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.30 (s, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.22 (s, 3H)。MS: 396.46 (計算値) 397.2 (MH+) (実測値)	21
31gg	117gg		4-(4'-アミノ -N-(3-(4-メト キシベンズア ミド)ビフェ ニル)酢酸	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.61 (s, 1H)、 7.98 (d, J=9.0 Hz, 2H)、7.48 (d, J=6.5 Hz, 3H)、7.29 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H)、7.25 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.04 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.84 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.05 (s, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.56 (s, 3H)。MS: 376.41 (計算値) 377.2 (MH+) (実測値)	21
31hh	117hh		N-(4-アミノ -4'-N-アセト アミドビフェ ン-3-イル)-4- メトキシベン ズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.92 (s, 1H)、 9.60 (s, 1H)、7.97 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.57 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.48-7.44 (m, 3H)、7.27 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.04 (d, J=8.8 Hz, 2H)、 6.83 (d, J=8.2 Hz, 1H)、5.00 (d, J=10.2 Hz, 2H)、3.84 (s, 3H)、2.04 (s, 3H)。MS: 375.43 (計算値) 376.3 (MH+) (実測値)	21
31ii	117ii		N-(2-アミノ -5-(ピリジン -4-イル)フェ ニル)-4-メト キシベンズア ミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.61 (s, 1H)、 8.49 (d, J=5.9 Hz, 2H)、7.98 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.65 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.57 (dd, J=4.5, 1.6 Hz, 2H)、7.49 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H)、7.04 (d, J=9.0 Hz, 2H)、6.87 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.34 (d, J=8.6 Hz, 2H)、3.84 (s, 3H)。MS: 319.36 (計算値) 320.2 (MH+) (実 測値)	21
31ij	117ii		N-(4-アミノ -4'-ヒドロキ シビフェン -3-イル)-4-メ トキシベンズ アミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.59 (s, 1H)、 9.32 (s, 1H)、7.97 (d, J=9.0 Hz, 2H)、7.37 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.33 (d, J=8.8 Hz, 2H)、 7.19 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.03 (d, J=9.0 Hz, 2H)、6.80 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.76 (d, J=8.6 Hz, 2H)、4.92 (s, 2H)、3.83 (s, 3H)。 MS: 334.37 (計算値) 335.1 (MH+) (実測値)	21
31kk	117jj		N-(4-アミノ -4'-メトキシ ビフェン-3- イル)-4-メト キシベンズア ミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.60 (s, 1H)、 7.97 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.46 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.41 (d, J=2.3 Hz, 1H)、7.23 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H)、7.03 (d, J=9.1 Hz, 2H)、 6.94 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.82 (d, J=8.5 Hz, 1H)、4.97 (s, 2H)、3.83 (s, 3H)、3.76 (s, 3H)。MS: 348.40 (計算値) 349.2 (MH+) (実 測値)	21

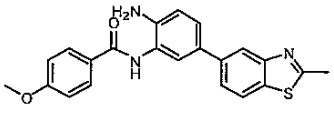
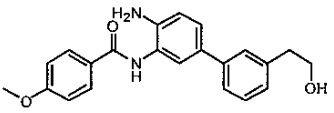
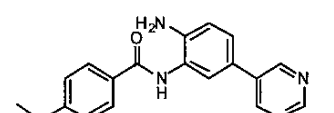
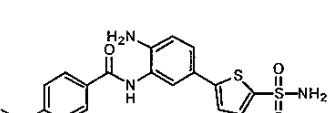
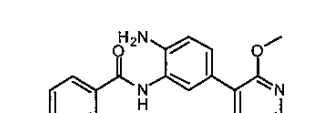
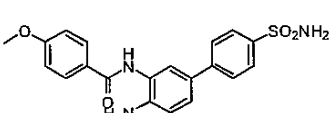
10

20

30

40

【表 2 - 8】

31ll	117ll		N-(2-アミノ-5-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.63 (s, 1H)、8.02-7.97 (m, 4H)、7.60-7.57 (m, 2H)、7.40 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H)、7.04 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.87 (d, J=8.5 Hz, 1H)、5.11 (s, 2H)、3.84 (s, 3H)、2.80 (s, 3H)。MS: 389.47 (計算値) 390.2 (MH+) (実測値)	21
31m	117m		N-(4-アミノ-3'-(2-ヒドロキシエチル)ビフェン-3-イル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.61 (s, 1H)、7.98 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.47 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.38-7.34 (m, 2H)、7.30-7.25 (m, 2H)、7.07 (d, J=7.4 Hz, 2H)、7.04 (d, J=9.0 Hz, 1H)、6.84 (d, J=8.2 Hz, 1H)、5.04 (s, 2H)、4.64 (t, J=5.3 Hz, 1H)、3.84 (s, 3H)、3.63 (quad, J=7.0 Hz, 2H)、2.76 (t, J=7.0 Hz, 2H)。MS: 362.43 (計算値) 363.3 (MH+) (実測値)	21
31nn	117nn		N-(2-アミノ-5-(ピリミジン-5-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.64 (s, 1H)、9.02 (s, 1H)、9.00 (s, 2H)、7.98 (d, J=8.6 Hz, 2H)、7.61 (d, J=1.6 Hz, 1H)、7.46 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H)、7.04 (d, J=8.6 Hz, 2H)、6.90 (d, J=8.2 Hz, 1H)、5.30 (s, 2H)、3.84 (s, 3H)。MS: 320.35 (計算値) 321.2 (MH+) (実測値)	21
31oo	117oo		N-(2-アミノ-5-(5-スルファモイル-チオフェン-2-イル)-フェニル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.58 (s, 1H)、7.97 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.61 (s, 2H)、7.51 (d, J=1.2 Hz, 1H)、7.43 (dd, J=3.9, 1.0 Hz, 1H)、7.32 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 1H)、7.23 (d, J=3.9 Hz, 1H)、7.04 (d, J=8.2 Hz, 2H)、6.81 (d, J=8.2 Hz, 1H)、5.35 (s, 2H)、3.84 (s, 3H)。MS: 403.47 (計算値) 404.2 (MH+) (実測値)	21
31pp	117pp		N-(2-アミノ-5-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.60 (s, 1H)、8.24 (s, 1H)、7.96 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.31 (s, 1H)、7.13 (d, J=9.4 Hz, 1H)、7.03 (d, J=8.2 Hz, 2H)、6.81 (d, J=7.9 Hz, 1H)、5.06 (s, 2H)、3.92 (s, 3H)、3.91 (s, 3H)、3.83 (s, 3H)。MS: 380.40 (計算値) 381.4 (MH+) (実測値)	21
31qq	117qq		N-(4-アミノ-4'-スルファモイルビフェン-3-イル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.64 (s, 1H)、8.01 (d, J=9.0 Hz, 2H)、7.82 (d, J=8.6 Hz, 2H)、7.76 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.60 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.43 (dd, J=8.6, 6.3 Hz, 1H)、7.33 (s, 2H)、7.07 (d, J=9.0 Hz, 2H)、6.89 (d, J=8.2 Hz, 1H)、5.27 (s, 2H)、3.86 (s, 3H)。MS: 397.45 (計算値) 398.4 (実測値)	21

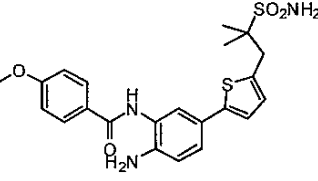
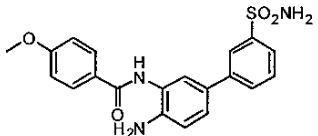
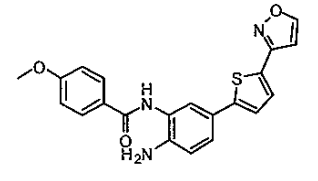
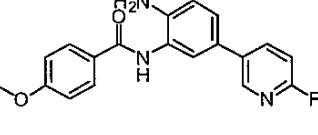
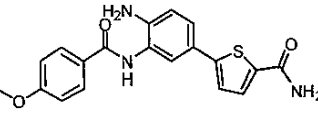
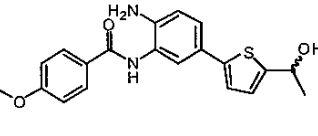
10

20

30

40

【表 2 - 9】

31rr	117rr		<i>N</i> -(2-アミノ-5-(5-(2-メチル-2-スルファモイル- <i>p</i> -ロピル)チオフェン-2-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.58 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.80 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.17 (s, 6H). MS: 459.59 (計算値) 460.4 (実測値)	21
31ss	117ss		<i>N</i> -(4-アミノ-3'-スルファモイルビフェン-3-イル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.62 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). MS: 397.45 (計算値) 398.3 (実測値)	21
31tt	117tt		<i>N</i> -(2-アミノ-5-(5-(イソオキサゾール-3-イル)チオフェン-2-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR (アセトン-d ₆) δ(ppm): 7.89 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J=4.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H). MS: 391.45 (計算値) 392.3 (実測値)	21
31uu	117uu		<i>N</i> -(2-アミノ-5-(6-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR (アセトン-d ₆) δ(ppm): 9.08 (bs, 1H), 8.40 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.12 (ddd, J=8.4, 7.8, 2.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.64 (t, J=2.3 Hz, 1H), 7.36 (ss, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J=8.6, 2.5, 0.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.89 (bs, 2H), 3.90 (s, 3H). MS: 337.35 (計算値) 338.1 (実測値)	21
31vv	117vv		<i>N</i> -(2-アミノ-5-(5-カルバミド-チオフェン-2-イル)-フェニル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR (アセトン-d ₆) δ(ppm): 8.04 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.68 (t, J=2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H). MS: 367.43 (計算値) 368.1 (実測値)	21
31ww	117ww		<i>N</i> -(2-アミノ-5-(5-(1-ヒドロキシエチル)チオフェン-2-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.58 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 3H), 6.81 (dd, J=3.5, 0.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.48 (d, J=4.7 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.88 (五重線, J=5.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.3 Hz, 3H). MS: 368.45 (計算値) 369.1 (MH ⁺) (実測値)	21

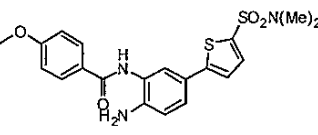
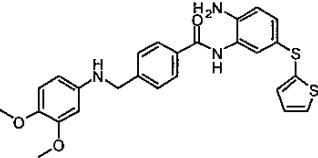
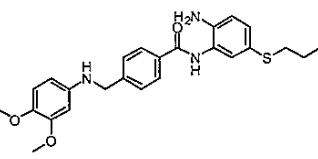
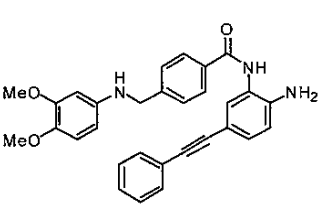
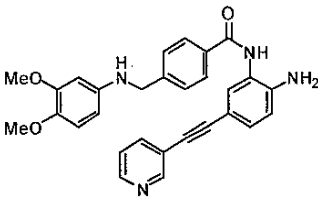
10

20

30

40

【表 2 - 1 0】

31xx	117xx		N-[2-アミノ -5-(5-(N,N-ジ メチル)スル ファモイル- チオフェン -2-イル)-フェ ニル]-4-メト キシ-ベンズ アミド	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.56 (s, 1H)、 7.97 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.54 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.52 (d, J=3.9 Hz, 1H)、7.38 (d, J=3.9 Hz, 1H)、7.37 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H)、7.03 (d, J=9.0 Hz, 2H)、6.81 (d, J=8.4 Hz, 1H)、 5.41 (s, 2H)、3.83 (s, 3H)、2.67 (s, 6H)。 MS: 431.53 (計算値) 432.2 (実測値)	21
32	122		N-(2-アミノ -5-(チオフェ ン-2-イルチ オ)フェニ ル)-4-((3,4-ジ メトキシフェ ニル)アミノ) メチル)ベン ズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.57 (s, 1H)、 7.87 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.57 (dd, J=5.3, 1.2 Hz, 1H)、7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.27 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.19 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.05 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.01 (dd, J=5.3, 3.5 Hz, 1H)、6.72 (d, J=8.2 Hz, 1H)、 6.63 (d, J=8.6 Hz, 1H)、6.30 (d, J=2.5 Hz, 1H)、5.97 (dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1H)、5.96 (d, J=6.5 Hz, 1H)、5.20 (s, 2H)、4.28 (d, J=6.3 Hz, 2H)、3.65 (s, 3H)、3.58 (s, 3H)。MS: 491.63(計算値) 492.5(実測値)	22
33	123		N-(2-アミノ -5-(プロピル チオ)フェニ ル)-4-((3,4-ジ メトキシフェ ニル)アミノ) メチル)ベン ズアミド	¹ H NMR (DMSO-d6) d(ppm): 9.57 (s, 1H)、 7.89 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.45 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.23 (d, J=0.4 Hz, 1H)、7.01 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H)、6.71 (d, J=8.4 Hz, 1H)、 6.63 (d, J=8.6 Hz, 1H)、6.31 (d, J=2.3 Hz, 1H)、5.98 (dd, J=8.2, 2.5 Hz, 1H)、5.97 (d, J=5.9 Hz, 1H)、5.04 (s, 2H)、4.29 (d, J=5.9 Hz, 2H)、3.65 (s, 3H)、3.58 (s, 3H)、2.71 (t, J=7.0 Hz, 2H)、1.50 (sext, J=7.0 Hz, 2H)、 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H)。LRMS: 451.59(計算 値) 452.5(実測値)	22
34	125		N-(2-アミノ -5-(2-フェニ ルエチニル) フェニ ル)-4-((3,4-ジ メトキシフェ ニル)アミノ) メチル)ベン ズアミド	¹ H NMR: (CD3OD) d(ppm): 7.93 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.52 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.44 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 2H)、7.35-7.29 (m, 4H)、7.21 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H)、6.85 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.71 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.36 (d, J=2.7 Hz, 1H)、6.13 (dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1H)、4.39 (s, 2H)、3.75 (s, 3H)、3.71 (s, 3H)。MS: 477.56(計算値) 478.5(実測値)	23
34aa	125aa		N-(2-アミノ -5-(2-(ピリジ ン-3-イル)エ チニル)フェ ニル)-4-((3,4- ジメトキシフ ェニル)アミ ノ)メチル)ベ ンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.55 (s, 1H); 8.65 (dd; J=0.9, 2.2 Hz; 1H); 8.49 (dd; J= 1.6, 4.8 Hz; 1H); 7.91 (d, J=8.2, 2H); 7.87 (m, 1H); 7.46 (d, J=8.2, 2H); 7.40 (dd; J=0.9, 4.8 Hz; 1H); 7.39 (m, 1H); 7.17 (dd; J=2.0, 8.3 Hz; 1H); 6.76 (d, J=8.3, 1H); 6.64 (d, J=8.6, 1H); 6.31 (d, J=2.7, 1H); 5.98 (m, 2H); 5.51 (bs, 2H); 4.30 (d, J=6.3, 2H); 3.66 (s, 3H); 3.58 (s, 3H)。MS: 計算 値: 478.5; 実測値: 478.5 (M+H)	23

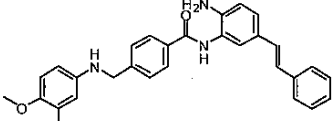
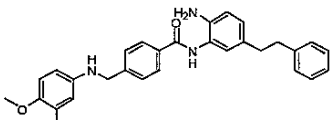
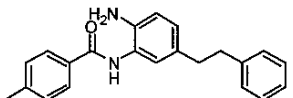
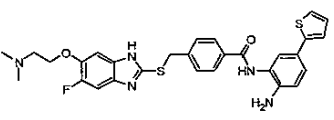
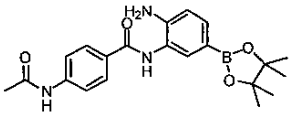
10

20

30

40

【表 2 - 1 1】

34-1	127		(E)-N-(2-アミノ-5-スチリルフェニル)-4-((3,4-ジメトキシフェニル)アミノ)ベンズアミド	¹ H NMR: (アセトン-d ₆) d(ppm): 9.07 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.55-7.52 (m, 3H), 7.32 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.28 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J=16.4 Hz, 1H), 7.0 (d, J=16.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.41 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.12 (dd, J=8.6, 2.7 Hz, 1H), 5.33 (bs, 1H), 4.85 (bs, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H)。MS: 479.58(計算値) 480.5 (実測値)	24
35	128		N-(2-アミノ-5-フェネチルフェニル)-4-((3,4-ジメトキシフェニル)アミノ)ベンズアミド	¹ H NMR (アセトン-d ₆) d(ppm): 9.07 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.27-7.22 (m, 5H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.87 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.11 (dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.33 (bs, 1H), 4.51 (bs, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H)。MS: 481.59(計算値) 482.2(実測値)	24
36	129		N-(2-アミノ-5-フェネチルフェニル)-4-メチルベンズアミド	¹ H NMR (アセトン-d ₆) d(ppm): 9.03 (bs, 1H), 7.94 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.28-7.23 (m, 5H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.87 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.48 (bs, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)。MS: LRMS: 330.43(計算値) 331.1(実測値)	24
37	131		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-((6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)ベンズアミド	¹ H NMR (アセトン-d ₆) d(ppm): 9.16 (bs, 1H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.32 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.28 (bs, 0.5 H), 7.27 (dd, J=5.1, 1.0 Hz, 1H), 7.26 (bs, 0.5 H), 7.22 (dd, J=3.5, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.03 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.87 (bs, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.16 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.73 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H)。MS: 561.70 (計算値) 562.3 (実測値)	25
38	134		4-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ベンズアミド	¹ H NMR (アセトン-d ₆) d(ppm): 9.42 (bs, 1H), 9.03 (bs, 1H), 8.03 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.39(dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.01 (bs, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.31 (s, 12H)。MS: (計算値) 395.3(計算値) 396.1(実測値)	26

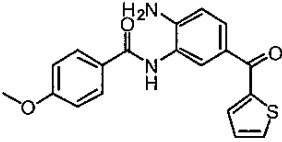
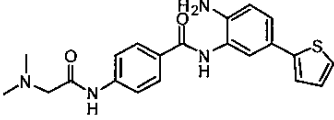
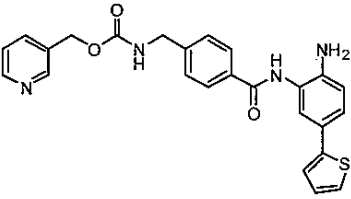
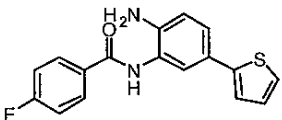
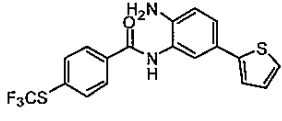
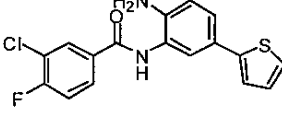
10

20

30

40

【表 2 - 1 2】

39	136		N-(2-アミノ -5-(チオフ ン-2-カル ボニル)フ ェニル)- 4-メトキ シベンズ アミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.61 (s, 1H)、 8.02 (d, J=6.3 Hz, 1H)、8.01 (d, J=8.6 Hz, 2H)、7.83 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.75 (d, J=3.2 Hz, 1H)、7.63 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H)、7.29 (dd, J=4.9, 3.2 Hz, 1H)、7.08 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.87 (d, J=8.6 Hz, 1H)、6.01 (s, 2H)、 3.88 (s, 3H)。MS: 352.41(計算値) 353.1(実 測値)	27
40	140		N-(2-アミノ -5-チオフ ン-2-イル フェニル)-4-(2-(N,N -ジメチル アミノ)アセ トアミド)ベン ズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): (CD3OD) d(ppm): 7.99 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.77 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.48 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.35 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.22 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.20 (td, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、 7.01 (dd, J=5.1, 3.7 Hz, 1H)、6.90 (d, J=8.6 Hz, 1H)、3.24 (s, 2H)、2.43 (s, 6H)。MS: 394.5 (計算値) 395.1(実測値)	28
41a	143a		ピリジン-3- イルメチル 4-((2-アミノ -5-(チオフ ン-2-イル)フ ェニル)カル バモイル)ベン ズカルバ メート	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.69 (bs, 1H)、 8.58 (s, 1H)、8.53-8.51 (m, 1H)、7.98-7.96 (m, 1H)、7.94 (d, J=7.8 Hz, 2H)、7.78-7.76 (m, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.40-7.38 (m, 1H)、 7.37 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.29 (d, J=8.8 Hz, 1H)、7.24-7.23 (m, 1H)、7.05-7.03 (m, 1H)、 6.80 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.15 (bs, 2H)、5.10 (s, 2H)、4.29 (d, J=6.1 Hz, 2H)。MS: 458.54 (計算値) 459.2 (実測値)	29
41b	143b		N-(2-アミノ -5-(チオフ ン-2-イル)フ ェニル)-4-フ ルオロベン ズアミド	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.73 (s, 1H)、 8.06 (dd, J=8.6, 5.5 Hz, 2H)、7.43 (d, J=1.8 Hz, 1H)、7.35 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.33 (dd, J=6.3, 5.1 Hz, 2H)、7.22 (dd, J=3.7, 1.2 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.78 (d, J=8.2 Hz, 1H)、5.17 (s, 2H)。MS: 312.36 (計算値) 313.1 (実測値)	29
41c	143c		N-(2-アミノ -5-(チオフ ン-2-イル)フ ェニル)-4-(ト リフルオロ メチルチオ)ベン ズアミド	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 8.09 (d, J=8.6 Hz, 2H)、7.84 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.58 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.36 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.23 (dd, J=5.1, 3.9 Hz, 1H)、7.21 (dd, J=3.7, 1.2 Hz, 1H)、7.01 (dd, 5.1, 3.7 Hz, 1H)、6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H)。MS: 394.44 (計算値) 395.1 (実測値)	29
41d	143d		N-(2-アミノ -5-(チオフ ン-2-イル)フ ェニル)-3-ク ロロ-4-フル オロベンズ アミド	¹ H NMR (アセトン-d6) d(ppm): 8.22 (d, J=7.2 Hz, 1H)、8.08 (bs, 2H)、7.61 (s, 1H)、 7.48 (t, J=8.8 Hz, 1H)、7.35 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H)、7.29 (d, J=5.1 Hz, 1H)、7.23 (d, J=3.7 Hz, 2H)、7.04 (dd, J=7.5, 4.3 Hz, 1H)、6.91 (d, J=8.2 Hz, 1H)、4.88 (bs, 1H)。 MS: 346.86 (計算値) 347.1 (実測値)	29

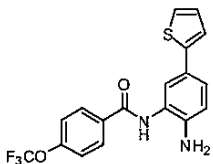
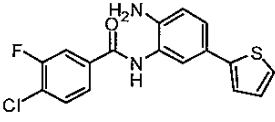
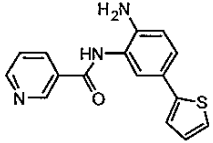
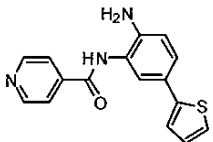
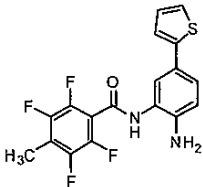
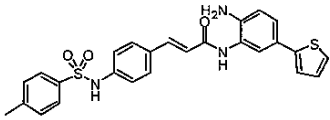
10

20

30

40

【表 2 - 1 3】

41aa	143aa		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.79 (s, 1H)、8.10 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.50 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.43 (bs, 1H)、7.32 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.28 (dd, J=8.4, 2.0 Hz 1H)、7.22 (bd, J=3.6 Hz, 1H)、7.02(dd, J= 3.6, 5.2Hz, 1H)、6.78 (d, J=8.4 Hz, 1H)。MS: (計算値) 378; (実測値) 379 (MH) ⁺ 。	29
41bb	143bb		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-クロロ-3-フルオロベンズアミド	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.82 (s, 1H)、8.01 (d, J=10.4 Hz, 1H)、7.85 (d, J=7.2 Hz, 1H)、7.75 (t, J=7.6 Hz, 1H)、7.41 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.33 (d, J=5.1 Hz, 1H)、7.28 (dd, J= 8.4, 1.8 Hz, 1H)、7.22 (d, J=3.5 Hz, 1H)、7.02 (dd, J=4.9, 3.5 Hz, 1H)、6.78 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.23 (s, 2H)。MS: 346.86 (計算値) 347.1/349.1 (実測値)	29
41cc	143cc		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ニコチンアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.87 (s, 1H)、9.14 (d, J = 1.8, Hz, 1H)、8.73 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H)、8.32 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H)、7.54 (dd, J = 7.8, 5.3 Hz, 1H)、7.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.34 (dd, J = 5.1, , 1.2 Hz, 1H)、7.29 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H)、7.23 (dd, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H)、7.03 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H)、6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.24 (sb, 2H)。MS: (計算値) 295.1; (実測値) 296.3 (MH) ⁺ 。	29
41dd	143dd		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ニコチンアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.95 (s, 1H)、7.76 (d, J = 6.1, Hz, 2H)、7.90 (d, J = 6.1 Hz, 1H)、7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.34 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.30 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H)、7.23 (dd, J = 3.7, 1.2 Hz, 1H)、7.03 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H)、6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.24 (sb, 2H)。MS: (計算値) 295.1; (実測値) 296.3 (MH) ⁺ 。	29
41ee	143ee		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2,3,5,6-テトラフルオロ-4-メチルベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.18 (s, 1H)、7.60 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.36 (dd, J=1.2, 5.2 Hz, 1H)、7.30 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H)、7.23 (dd, J=1.2, 3.2 Hz, 1H)、7.04 (dd, J=3.6, 5.2Hz, 1H)、6.81 (d, J=8.0 Hz, 1H)、5.15 (bs, 2H)、2.32 (s, 3H) MS: (計算値) 380.36; (実測値) 381.2 (MH) ⁺ 。	29
42	146		(E)-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-(4-(4-メチルフェニル)スルホンアミド)アクリルアミド	¹ H NMR (アセトン-d6) d(ppm):9.20 (bs, 1H)、8.84 (bs, 1H)、7.72 (d, J=8.0 Hz, 3H)、7.58 (d, J=15.7 Hz, 1H)、7.54 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.34 (d, J=8.6 Hz, 2H)、7.29-7.27 (m, 4H)、7.22 (d, J=3.5 Hz, 1H)、7.04 (t, J=4.9 Hz, 1H)、6.88 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.86 (d, J=15.3 Hz, 1H)、4.84 (bs, 2H)、2.38 (s, 3H)。MS: 489.62 (計算値) 490.1 (実測値)	30

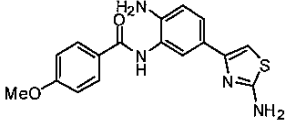
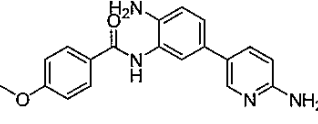
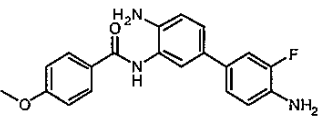
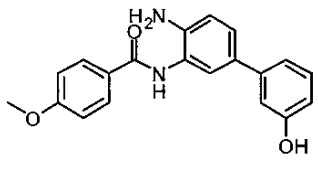
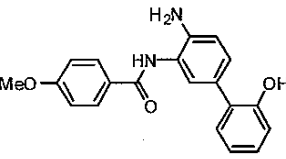
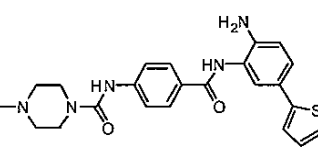
10

20

30

40

【表 2 - 1 4】

43	153		N-(2-アミノ -5-(2-アミノ チアゾール -4-イル)フェ ニル)-4-メト キシベンズア ミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.55 (s, 1H)、 7.96 (d, J=9.0 Hz, 2H)、7.60 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.39 (d, J=8.2, 2.0 Hz, 1H)、7.02 (d, J=9.0 Hz, 2H)、6.90 (s, 2H)、6.73 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.63 (s, 1H)、4.98 (s, 2H)、3.83 (s, 3H)。MS: 340.4(計算値) 341.2 (実測値)	31
44	157		N-(2-アミノ -5-(6-アミノ ピリジン-3- イル)フェニ ル)-4-メトキ シベンズアミ ド	¹ H NMR (アセトン-d ₆) d(ppm): 8.94 (bs, 1H)、8.03 (d, J=1.8 Hz, 1H)、7.88 (d, J=8.8 Hz, 1H)、7.47 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1H)、7.36 (d, J=2.3 Hz, 1H)、7.07 (dd, J=8.2, 2.3 Hz, 1H)、6.89 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.77 (d, J=8.2 Hz, 1H)、6.45 (dd, J=8.4, 0.6 Hz, 1H)、5.29 (bs, 2H)、3.74 (s, 3H)。MS: 334.38 (計算値) 335.1 (実測値)	32
44a	157a		N-(4,4'-ジ アミノ-3'-フ ルオロ-ビフェ ニル-3-イル)- 4-メトキシ シベンズアミ ド	¹ H NMR (CD ₃ OD) d(ppm): 7.97 (d, J=8.6 Hz, 2H)、7.37 (d, J=1.6 Hz, 1H)、7.28 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H)、7.20-7.13 (m, 2H)、7.03 (d, J=8.6 Hz, 2H)、6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H)、 6.85 (t, J=9.0 Hz, 1H)、3.88 (s, 3H)。MS: 351.38 (計算値) 352.3 (MH ⁺) (実測値)	32
45	160		N-(4-アミノ -3'-ヒドロキ シビフェン -3-イル)-4-メ トキシベンズ アミド	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.58 (s, 1H)、 9.35 (s, 1H)、7.97 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.43 (s, 1H)、7.23 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H)、7.16 (t, J=7.6 Hz, 1H)、7.04 (d, J=8.4 Hz, 2H)、 6.95 (d, J=7.6 Hz, 1H)、6.91 (s, 1H)、6.82 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.62 (dt, J=8.0, 1.0 Hz, 1H)、5.05 (s, 2H)、3.84 (s, 3H)。MS: 334.37 (計算値) 335.2 (MH ⁺) (実測値) NMRチェッ ク	33
45aa	160aa		N-(2-アミノ -5-(3-ヒドロ キシフェニ ル)フェニ ル)-4-メトキ シベンズアミ ド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.59 (s, 1H)、 9.31 (s, 1H)、7.96 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.36 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.18 (td, J=8.4, 2.0 Hz, 2H)、7.06-7.02 (m, 3H)、6.87 (dd, J=7.8, 0.8 Hz, 1H)、6.82-6.77 (m, 2H)、4.92 (s, 2H)、3.83 (s, 3H)。MS: 334.37 (計算値) 335.1 (MH ⁺) (実測値) NMRチェック	33
46	164		N-(4-((2-アミ ノ-5-(チオフ エン-2-イル) フェニル)カル バモイル)フェ ニル)-4-メチ ルピペラジ ン-1-カルボ キサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 400 MHz, (DMSO) d (ppm): 9.57 (s, 1H)、8.80 (s, 1H)、7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.34 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H)、7.27 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.23 (dd, J = 3.5, 1.2 Hz, 1H)、 7.03 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.12 (sb, 2H)、3.46 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、2.33 (t, J = 4.9 Hz, 4H)。MS: (計 算値) 435.2; (実測値) 436.4 (MH) ⁺ 。	34

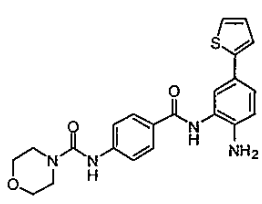
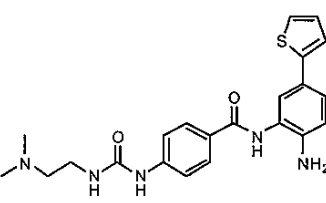
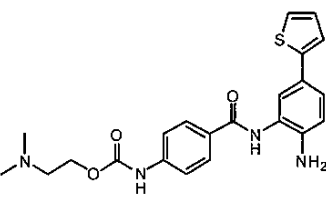
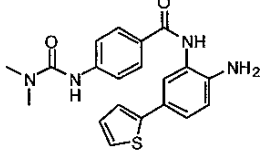
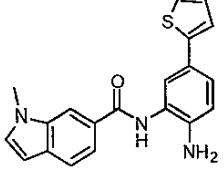
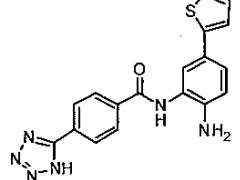
10

20

30

40

【表 2 - 1 5】

46aa	164aa		N-(4-((2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバモイル)フェニル)モルホリン-4-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.57 (1H,s), 8.81 (1H,s), 7.90 (2H,d,8.8 Hz), 7.60 (2H,d,9.0 Hz), 7.45 (1H,d,2.2 Hz), 7.34 (1H,dd,3.9及び1.2 Hz), 7.27 (1H,dd,6.1及び2.2 Hz), 7.22 (1H,dd,2.3及び1.2 Hz), 7.03 (1H,m), 6.78 (1H,d,8.2 Hz), 5.12 (2H,s), 3.62 (4H,t,4.5 Hz), 3.45 (4H,t,5.1 Hz) MS: 422.14 (計算値), 423.3 (実測値)。	34
46bb	164bb		1-(4-((2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバモイル)フェニル)-3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)尿素	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.54 (1H,s), 9.10 (1H,s), [8.37 (2H,s)ギ酸塩に由来], 7.87 (2H,d,8.6), 7.49 (2H,d,8.8 Hz), 7.44 (1H,d,2.2 Hz), 7.34 (1H,dd,3.9及び1.2 Hz), 7.27 (1H,dd,6.1及び2.2 Hz), 7.23 (1H,dd,2.5及び1.0), 7.03 (1H,dd, 3.5及び1.6), 6.79 (1H,d,8.2 Hz), 6.36 to 6.34 (1H,m), 5.11 (2H,s), 3.2 to 3.1 (2H,m), 2.33 (2H,s), 2.18 (6H,s) MS: 423.2 (計算値), 424.2 (実測値)。	34
46cc	164cc		2-(ジメチルアミノ)エチル 4-((2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバモイル)フェニルカルバメート	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.99 (1H,s), 9.59 (1H,s), [8.28 (1H,s) ギ酸塩に由来], 7.92 (2H,d,8.8), 7.57 (2H,d,9.0 Hz), 7.44 (1H,d,2.0 Hz), 7.34 (1H,dd,3.7及び1.2 Hz), 7.27 (1H,dd,6.1及び2.2 Hz), 7.23 (1H,dd,2.3及び1.2), 7.03 (1H,dd, 3.3及び1.8), 6.79 (1H,d,8.6 Hz), 4.18 (2H,t,5.7 Hz), 2.20 (6H,s) MS: 424.2 (計算値), 425.2 (実測値)。	34
46dd	164dd		3-(4-((2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバモイル)フェニル)-1,1-ジメチル尿素	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.56 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 7.88 (d, J=8.8 Hz; 2H); 7.60 (d, J=8.8 Hz; 2H); 7.44 (d, J=2.2 Hz; 1H); 7.34 (dd; J=1.2, 5.1 Hz; 1H); 7.27 (dd; J=2.2, 8.4 Hz; 1H); 7.22 (dd; J=1.2, 3.5 Hz; 1H); 7.03 (dd; J=3.5, 5.1 Hz; 1H); 6.79 (d, J=8.4 Hz; 1H); 5.12 (bs, 2H); 2.95 (s, 6H)。 MS: 計算値: 380.4; 実測値: 381.2 (M+H)	34
47	168		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1-メチル-4-(1H-インドール-6-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.72 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (abq, J=29.4, 7.6 Hz, 2H), 7.52 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)。 MS: 347.1 (計算値), 348.1 (実測値)。	35
48	172		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.71 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.00 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.03 (t, J=3.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H)。 MS: 362.09 (計算値), 363.1 (実測値)。	36

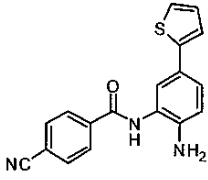
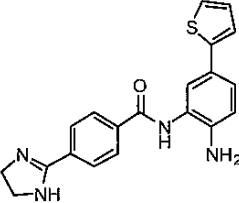
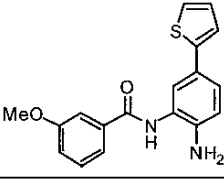
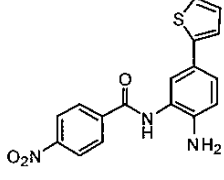
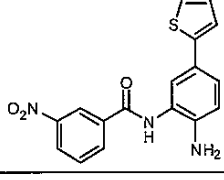
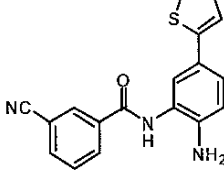
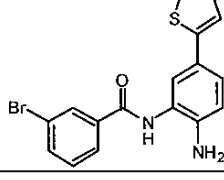
10

20

30

40

【表 2 - 1 6】

49	173		N-(2-アミノ -5-(チオフェ ン-2-イル)フ ェニル)-4-シ アノベンズア ミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.92 (s, 1H)、 8.14 (d, J= 8.4 Hz, 2H)、8.00 (d, J= 8.4 Hz, 2H)、7.44 (d, J= 2.0 Hz, 1H)、7.34 (dd, J= 5.1, 0.98 Hz, 1H)、7.30 (dd, J= 8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.23 (d, J= 3.5 Hz, 1H)、7.03 (dd, J= 5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.79 (d, J= 8.4 Hz, 1H)、 5.24 (s, 2H)。MS: 319.08 (計算値)、320.1 (実測値)。	36
50	174		N-(2-アミノ -5-(チオフェ ン-2-イル)フ ェニル)-4-(4,5-ジ ヒドロ-1H-イ ミダゾール -2-イル)ベン ズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.78 (s, 1H)、 8.02 (d, J= 8.0 Hz, 2H)、7.92 (d, J= 8.0 Hz, 2H)、7.45 (s, 1H)、7.33 (d, J= 5.1 Hz, 1H)、 7.28 (d, J= 8.2 Hz, 1H)、7.22 (d, J= 3.3 Hz, 1H)、7.03 (t, J= 3.9 Hz, 1H)、6.79 (d, J= 8.2 Hz, 1H)、5.18 (s, 2H)、3.63 (s, 4H)。MS: 362.12 (計算値)、363.1 (実測値)。	36
51	181		N-(2-アミノ -5-(チオフェ ン-2-イル)フ ェニル)-3-メ トキシベンズ アミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.96 (1H,s)、 7.59~7.52 (3H,m)、7.46~7.41 (3H,m)、 7.39 (1H,d,2.2 Hz)、7.33 (1H,dd,2.5及び1.0 Hz)、7.16 (1H,dd,5.7及び1.8 Hz)、6.98 (1H,d,8.4 Hz)、3.84 (3H,s) MS: 324.1 (計算 値)、325.1 (実測値)。	37
51aa	181aa		N-(2-アミノ -5-(チオフェ ン-2-イル)フ ェニル)-4-ニ トロベンズア ミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.05 (s, 1H)、 8.35 (d, J= 8.6 Hz, 2H)、8.22 (d, J= 8.6 Hz, 2H)、7.46 (s, 1H)、7.36 (d, J= 4.1 Hz, 1H)、 7.33 (d, J= 8.2 Hz, 1H)、7.25 (d, J= 2.5 Hz, 1H)、7.04 (t, J= 3.5 Hz, 1H)、6.83 (d, J= 8.4 Hz, 1H)、(NH ₂ が欠如)。MS: 339.07 (計算 値)、340.1 (実測値)。	37
51bb	181bb		N-(2-アミノ -5-(チオフェ ン-2-イル)フ ェニル)-3-ニ トロベンズア ミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.14 (1H,s)、 8.82 (1H,s)、8.43 (2H,d,6.3 Hz)、7.82 (1H,t,7.8 Hz)、7.46 (1H,d,2.0 Hz)、7.37~ 7.33 (2H,m)、7.27 (1H,d,3.3)、7.05 (1H,dd,3.5及び1.4 Hz)、6.85 (1H,d,8.4 Hz) MS: 339.1 (計算値) 340.1 (実測値)。	37
51cc	181cc		N-(2-アミノ -5-(チオフェ ン-2-イル)フ ェニル)-3-シ アノベンズア ミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.97 (1H,s)、 8.45 (1H,s)、8.27 (1H,d,8.0 Hz)、8.05 (1H,d,7.8 Hz)、7.74 (1H,t,8.0 Hz)、7.48 (1H,d,1.8 Hz)、7.38~7.3(1H,d,8.4 Hz)7.38 ~7.33 (2H,m)、7.27 (1H,d,3.52 Hz)、7.05 (1H,dd,3.5及び1.4 Hz)、6.86 (1H,d,8.4)。 MS: 319.1 (計算値) 320.1 (実測値)。	37
51dd	181dd		N-(2-アミノ -5-(チオフェ ン-2-イル)フ ェニル)-3-ブ ロモベンズア ミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.90 (1H,s)、 8.18 (1H,s)、7.98 (1H,d,7.4 Hz)、7.50~7.45 (2H,m)、7.37~7.32 (2H,m)、7.27 (1H,d,3.3 Hz)、7.05 (1H,dd,3.5及び1.6 Hz)、6.85 (1H,d,8.4 Hz) MS: 371.9 (計算値) 373.0 (実測値)。	37

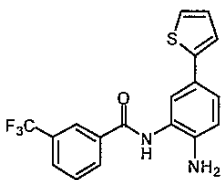
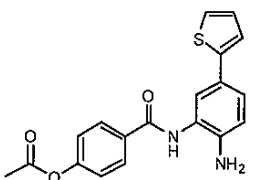
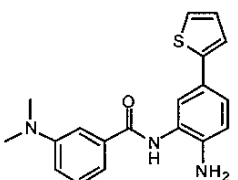
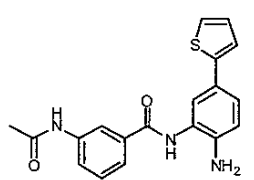
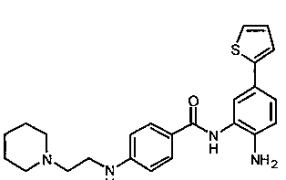
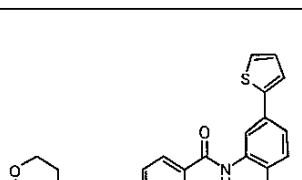
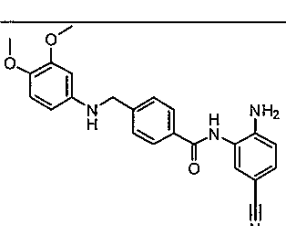
10

20

30

40

【表 2 - 1 7】

51ee	181ee		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.00 (1H,s), 8.34 (1H,s), 8.29 (1H,d,8.0 Hz), 7.95 (1H,d,8.0 Hz), 7.76 (1H,t,7.6 Hz), 7.44 (1H,s), 7.36~7.31 (2H,m), 7.25 (1H,d,3.3 Hz), 7.04 (1H,t,3.7 Hz), 6.82 (1H,d,8.2 Hz) MS: 362.1 (計算値) 363.1 (実測値)	37
52	184		4-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバモイル)フェニルアセテート	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.73 (1H,s), 8.03 (2H,d,8.4), 7.45 (1H,s), 7.34 (1H,d,9.0 Hz), 7.30~7.22 (4H,m), 7.04 (1H,dd,3.5及び1.6 Hz), 6.79 (1H,d,8.4 Hz), 5.18 (2H,s), 2.31 (3H,s) MS: 352.1 (計算値), 353.1 (実測値)	37
52aa	184aa		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-(ジメチルアミノ)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.64 (1H,s), 7.45 (1H,s), 7.34 (1H,dd,3.9及び1.2 Hz), 7.29~7.26 (4H,m), 7.24~7.22 (1H,m), 7.03 (1H,dd,3.7及び1.4 Hz), 6.90 (1H,d,8.2 Hz), 6.80 (1H,d,8.2 Hz), 5.10 (2H,s), 2.96 (6H,s) MS: 337.1 (計算値) 338.1 (実測値)。	37
52bb	184bb		3-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.11 (1H,s), 9.83 (1H,s), 8.11 (1H,s), 7.79 (1H,d,6.7 Hz), 7.67 (1H,d,7.6 Hz), 7.49 (1H,s), 7.43 (1H,t,7.8 Hz), 7.38 (1H,d,4.9 Hz), 7.34 (1H,d,8.4 Hz), 7.28 (1H,d,3.3 Hz), 7.05 (1H,t,3.7 Hz), 6.89 (1H,d,8.4 Hz), 2.07 (3H,s) MS: 351.1 (計算値) 352.1 (実測値)	37
53	190		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチルアミノ)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.34 (1H,s), [8.25 (2H,s)ギ酸塩に由来], 7.77 (2H,d,8.8), 7.44 (1H,d,2.2 Hz), 7.34 (1H,dd,4.0及び1.2 Hz), 7.26~7.21 (2H,m), 7.03 (1H,dd,3.5及び1.4), 6.78 (1H,d,8.2), 6.62 (1H,d,8.8 Hz), 6.09 (1H,m), 3.25~3.15(8H,m), 1.53 to 1.49 (4H,m), 1.39 (2H,m) MS: 420.2 (計算値), 421.3 (実測値)。	38
54	197		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.67 (1H,s), 8.01 (2H,d,8.8), 7.44 (1H,d,2.0 Hz), 7.36 (1H,dd,4.1及び1.0 Hz), 7.30 (1H,dd,6.1及び2.2 Hz), 7.24 (1H,dd,2.5及び1.2), 7.12 (2H,d,8.8), 7.04 (1H,dd,3.5及び1.6 Hz), 6.82 (1H,d,8.4 Hz), 4.44 (2H,t,4.1), 3.65 to 3.15 (10H,m) MS: 423.2 (計算値), 424.2 (実測値)。	39
55	199		4-((3,4-ジメトキシフェニル)アミノ)メチル-N-(2-アミノ-5-シアノフェニル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.56 (bs, 1H), 7.89 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.52 (bs, 1H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.99-5.95 (m, 2H), 5.74 (bs, 1H), 4.92 (bs, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.32 (s, 3H) MS: (計算値); 402.5 (実測値) 403.4 (MH) ⁺ 。	40

10

20

30

40

【表 2 - 1 8】

56	205		4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)-N-(2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メトキシフェニル)フェニル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.65 (s, 1H)、7.96 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.48-7.51 (m, 4H)、7.31 (d, J=4.0 Hz, 1H)、7.11 (d, J=4.0 Hz, 1H)、6.80 (d, J=8.8 Hz, 1H)、6.50 (d, J=13.6 Hz, 1H)、6.35 (d, J=2.8 Hz, 1H)、6.03-6.01 (m, 2H)、5.50 (bs, 2H)、4.34 (d, J=6.0 Hz, 2H)、3.70 (s, 3H)、3.62 (s, 3H)。MS: (計算値) 477.6; (実測値) 478.4 (MH) ⁺ 。	41
57a	209a		N-(5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルチオ)-2-アミノ-4-フルオロ-5-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.5 (s, 1H)、7.86 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.43 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.2 (s, 1H)、7.10 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.90 (s, 1H)、6.6 (d, J=8.8 Hz, 1H)、6.56 (d, J=11.6 Hz, 1H)、6.29 (d, J=2.4 Hz, 1H)、5.95 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 2H)、5.52 (bs, 2H)、4.28 (bs, 2H)、3.64 (s, 6H)、3.57 (s, 3H)。MS: (計算値) 507.6; (実測値) 508.4 (MH) ⁺ 。	42
57b	209b		4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)-N-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)-2-アミノ-4-フルオロフェニル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 7.87 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.75 (bs, 1H)、7.60 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.26 (bs, 1H)、7.14 (d, J=8.0 Hz, 1H)、7.03 (d, J=8.0 Hz, 2H)、6.723 (d, J=13.2 Hz, 1H)、6.62 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.29 (d, J=2.4 Hz, 1H)、5.96 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 2H)、4.28 (bs, 2H)、3.64 (s, 3H)、3.57 (s, 3H)。MS: (計算値) 553.6; (実測値) 554.5 (MH) ⁺ 。	42
58	213		4-アセトアミド-N-(2-アミノ-4-フルオロ-5-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.11 (s, 1H)、9.48 (s, 1H)、7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.56 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.20 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.86 (dd, J=2.0, 4.0 Hz, 2H)、6.62 (d, J=12.8 Hz, 1H)、6.10 (2H, dd, J=2.0, 4.0 Hz, 2H)、5.28 (bs, 2H)、2.09 (s, 3H)。MS: (計算値) 352.36; (実測値) 353.2 (MH) ⁺ 。	42
59	218		4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)-N-(2-アミノ-4-フルオロ-5-(1-シアノ-1H-インドール-5-イル)フェニル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 8.08 (bs, 1H)、7.96 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.54 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.41-7.50 (m, 2H)、7.40 (d, J=8.0 Hz, 1H)、7.35 (d, J=7.6 Hz, 1H)、6.83 (d, J=8.0 Hz, 1H)、6.80 (d, J=2.4 Hz, 1H)、6.72 (d, J=8.8 Hz, 1H)、6.38 (d, J=2.4 Hz, 1H)、6.15 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H)、4.41 (bs, 2H)、3.76 (s, 3H)、3.73 (s, 3H)。MS: (計算値) 535.5; (実測値) 536.3 (MH) ⁺ 。	43

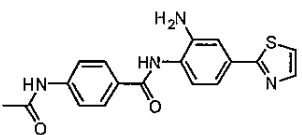
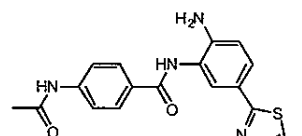
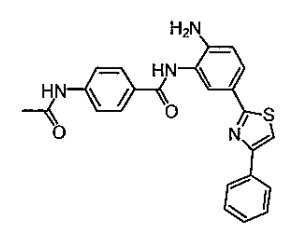
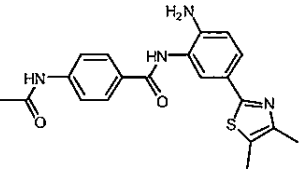
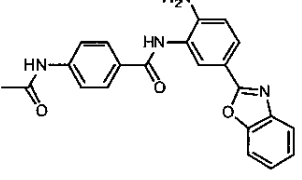
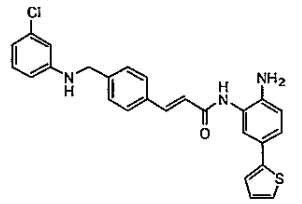
10

20

30

40

【表 2 - 1 9】

60	223		4-アセトアミ ド-N-(2-アミ ノ-4-(チアゾ ール-2-イル) フェニル)ベ ンズアミド	¹ H NMR: (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.56 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.48 (bs, 1H), 7.32 (bs, 2H), 2.17 (s, 3H) MS: (計算値) 352.4; (実測値) 353.2 (MH) ⁺ .	44
61a	224a		4-アセトアミ ド-N-(2-アミ ノ-5-(チアゾ ール-2-イル) フェニル)ベ ンズアミド	¹ H NMR: (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.97 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.71-7.73 (m, 3H), 7.56 (d, J=3.20 Hz, 1H), 7.48 (bs, 1H), 7.32 (bs, 2H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H) MS: (計算値) 352.41; (実測値) 353.2 (MH) ⁺ .	44
61b	224b		4-アセトアミ ド-N-(2-アミ ノ-5-(4-フェ ニルチアゾ ール-2-イル)フ ェニル)ベン ズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.18 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.00-7.94 (m, 5H), 7.84 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=1.6, 7.2 Hz, 2H), 7.61 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.42 (dt, J=1.6, 7.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J=1.6, 7.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.52 (bs, 2H), 2.09 (s, 3H). MS: (計算値) 428.5; (実測値) 429.1 (MH) ⁺ .	44
61c	224c		4-アセトアミ ド-N-(2-アミ ノ-5-(4,5-ジ メチルチアゾ ール-2-イル) フェニル)ベ ンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.25 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.68-7.67 (m, 3H), 7.41 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.40 (bs, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H) MS: (計算値) 380.4; (実測値) 381.1 (MH) ⁺ .	44
62	228		4-アセトアミ ド-N-(2-アミ ノ-5-(ベンゾ [d]オキサゾ ール-2-イル)フ ェニル)ベン ズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.22 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.05 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.80 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.68-7.73 (m, 4H), 7.33-7.35 (m, 2H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.86 (bs, 2H), 2.12 (s, 3H) MS: (計算値) 386.41; (実測値) 387.1 (MH) ⁺ .	45
63	232		(E)-3-(4-((3- クロロフェニ ルアミノ)メ チル)フェニ ル)-N-(2-アミ ノ-5-(チオフ ェン-2-イル) フェニル)ア クリルアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.42 (bs, 1H), 7.66-7.32 (m, 7H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.87-6.74 (m, 1H), 6.62-6.50 (m, 4H), 5.19 (bs, 1H), 4.29 (d, J=5.6 Hz, 2H), MS: (計算値) 459.2; (実測値) 460.3 (MH) ⁺ .	46

【 0 2 2 0 】

【表 3 - 1】

表 1a (続き)

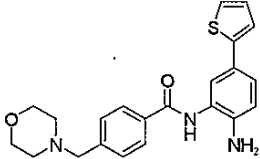
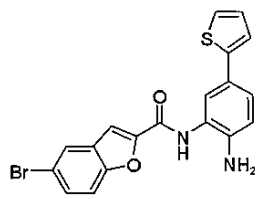
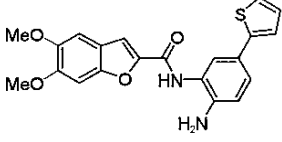
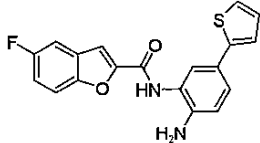
実施例	化合物	構造	名称	特性決定	スキーム
64	235		6-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm) 10.79 (br s, 1H)、9.75 (br s, 1H)、8.90 (s, 1H)、8.31 (d, J=9.4 Hz, 1H)、8.15 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.33 (m, 1H)、7.28 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.22 (s, 1H)、7.02 (m, 1H)、6.78 (d, J=8.0 Hz, 1H)、5.20 (br s, 2H)、2.13 (s, 3H)。MS: (計算値) 352.1; (実測値) 353.2 (MH) ⁺ 。	47
65a	238a		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)キノキサリン-6-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.09 (br s, 1H)、9.04 (dd, J=6.7, 1.8 Hz, 2H)、8.79 (d, J=1.8 Hz, 1H)、8.37 (dd, J=8.9, 2.0 Hz, 1H)、8.20 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.51 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.34 (dd, J=4.9, 1.0 Hz, 1H)、7.30 (dd, J=2.1, 8.1 Hz, 1H)、7.24 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.04 (dd, J=4.9, 3.5 Hz, 1H)、6.81 (d, J=8.2 Hz, 1H)、5.28 (br s, 2H)。MS: (計算値) 346.1 (実測値) 347.1 (MH) ⁺ 。	48
65b	238b		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2,3-ジ(フラン-2-イル)キノキサリン-6-カルボキサミド	¹ H NMR: (CD ₃ OD) δ (ppm): 8.56 (s, 1H)、8.21 (d, J=8.6 Hz, 1H)、8.03 (d, J=8.8 Hz, 1H)、7.63 (s, 2H)、7.45 (d, J=1.7 Hz, 1H)、7.27 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.13~7.12 (m, 2H)、6.90 (t, J=4.1 Hz, 1H)、6.83 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.69 (t, J=3.9 Hz, 2H)、6.55~6.56 (m, 2H)。MS: (計算値) 478.1; (実測値) 479.1 (MH) ⁺ 。	48
65c	238c		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2,3-ジ(チオフェン-2-イル)キノキサリン-6-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.09 (s, 1H)、8.75 (d, J=1.8 Hz, 1H)、8.32 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H)、8.12 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.84~7.82 (m, 2H)、7.52 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.35~7.24 (m, 5H)、7.14~7.11 (m, 2H)、7.03 (dd, J=5.0, 3.5 Hz, 1H)、6.81 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.29 (s, 2H)。MS: (計算値) 510.1; (実測値) 511.1 (MH) ⁺ 。	48

10

20

30

【表 3 - 2】

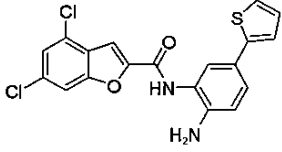
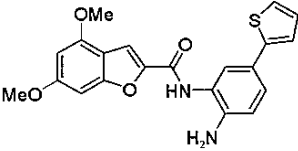
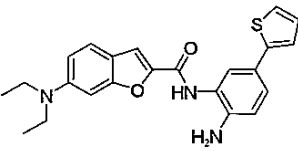
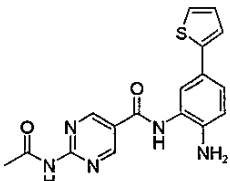
実施例	化合物	構造	名称	特性決定	スキーム
66	242		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(モルホリノメチル)ベンズアミド	¹ H NMR: (CDCl ₃) δ (ppm): 8.61~8.59 (m, 1H)、8.02 (br s, 1H)、7.86 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.53 (br s, 1H)、7.44 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.33 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.30~7.26 (m, 1H)、7.17 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.15~7.14 (m, 1H)、7.01 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.82 (d, J=8.2 Hz, 1H)、3.73 (t, J=4.7 Hz, 4H)、3.57 (s, 2H)、2.47 (t, J=4.3 Hz, 4H)。MS: (計算値) 393.2; (実測値) 394.2 (MH) ⁺ 。	49
67a	245a		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-5-ブロモベンゾイル-2-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.01 (s, 1H)、8.05 (d, J=1.6 Hz, 1H)、7.69~7.67 (m, 2H)、7.61 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H)、7.44 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.34 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.30 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H)、7.23 (dd, J=3.6, 1.2 Hz, 1H)、7.02 (dd, J=4.9, 3.6 Hz, 1H)、6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.24 (s, 2H)。MS: (計算値) 413.0 (d); (実測値) 414.0 (d) (MH) ⁺ 。	50
67b	245b		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-5,6-ジメトキシベンゾイル-2-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.77 (s, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.51 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.37 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.33 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.31~7.30 (m, 2H)、7.26 (dd, J=3.7, 1.2 Hz, 1H)、7.06 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.83 (d, J=8.5 Hz, 1H)、5.22 (s, 2H)、3.88 (s, 3H)、3.85 (s, 3H)。MS: (計算値) 394.1; (実測値) 395.1 (MH) ⁺ 。	50
67c	245c		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-5-フルオロベンゾイル-2-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.98 (s, 1H)、7.75~7.71 (m, 2H)、7.63 (dd, J=9.0, 2.8 Hz, 1H)、7.44 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.36~7.29 (m, 3H)、7.23 (dd, J=3.5, 1.1 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=5.1, 3.7 Hz, 1H)、6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.24 (s, 2H)。MS: (計算値) 352.1; (実測値) 353.1 (MH) ⁺ 。	50

10

20

30

【表 3 - 3】

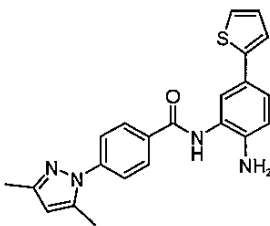
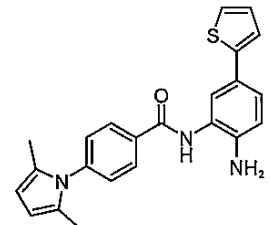
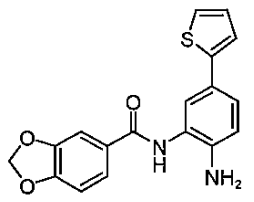
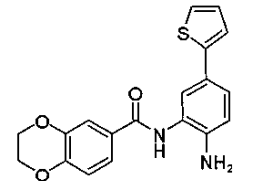
実施例	化合物	構造	名称	特性決定	スキーム
67d	245d		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4,6-ジクロロベンゾフラン-2-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.04 (s, 1H)、7.95 (dd, J=1.6, 1.0 Hz, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.63 (d, J=1.6 Hz, 1H)、7.43 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.34 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.30 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H)、7.23 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.78 (d, J=8.3 Hz, 1H)、5.28 (s, 2H) MS: (計算値) 403.0 (d); (実測値) 404.0 (d) (MH) ⁺ 。	50
67e	245e		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4,6-ジメトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.68 (s, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.46 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.32 (d, J=1.0 Hz, 1H)、7.27 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H)、7.22 (dd, J=3.5, 1.0 Hz, 1H)、7.02 (dd, J=4.9, 3.5 Hz, 1H)、6.84 (s, 1H)、6.78 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.47 (d, J=1.7 Hz, 1H)、5.20 (s, 2H)、3.90 (s, 3H)、3.83 (s, 3H) MS: (計算値) 394.1; (実測値) 395.1 (MH) ⁺ 。	50
67f	245f		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-6-(ジェチルアミノ)ベンゾフラン-2-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.60 (s, 1H)、7.51 ~ 7.49 (m, 3H)、7.33 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.27 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H)、7.22 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.02 (dd, J=5.0, 3.5 Hz, 1H)、6.80 ~ 6.76 (m, 3H)、5.17 (s, 2H)、3.40 (q, J=6.8 Hz, 4H)、1.13 (t, J=7.0 Hz, 6H) MS: (計算値) 405.1; (実測値) 406.1 (MH) ⁺ 。	50
68	250		2-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-6-(2-アミノ-5-ピリミジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.90 (s, 1H)、9.87 (s, 1H)、9.16 (s, 2H)、7.47 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.36 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.32 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H)、7.25 (dd, J=3.5, 1.1 Hz, 1H)、7.05 (dd, J=5.1, 3.7 Hz, 1H)、6.81 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.33 (br s, 2H)、2.26 (s, 3H) MS: (計算値) 353.1; (実測値) 354.1 (MH) ⁺ 。	51

10

20

30

【表 3 - 4】

実施例	化合物	構造	名称	特性決定	スキーム
69a	253a		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.81 (s, 1H)、8.09 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.64 (d, J=8.6 Hz, 2H)、7.46 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.33 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.28 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.23 (dd, J=3.5, 1.0 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.80 (d, J=8.3 Hz, 1H)、6.12 (s, 1H)、5.19 (s, 2H)、2.38 (s, 3H)、2.20 (s, 3H)。MS: (計算値) 388.1; (実測値) 389.1 (MH) ⁺ 。	52
69b	253b		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.85 (s, 1H)、8.14 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.49 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.37 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.32 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H)、7.26 (dd, J=3.6, 1.0 Hz, 1H)、7.07 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.83 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.86 (s, 2H)、5.24 (s, 2H)、2.05 (s, 6H)。MS: (計算値) 387.1; (実測値) 388.1 (MH) ⁺ 。	52
70a	256a		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-6-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.59 (s, 1H)、7.60 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H)、7.55 (d, J=1.6 Hz, 1H)、7.43 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.35 (dd, J=4.9, 0.6 Hz, 1H)、7.29 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.24 (dd, J=3.7, 1.0 Hz, 1H)、7.06~7.04 (m, 2H)、6.79 (d, J=8.2 Hz, 1H)、6.13 (s, 2H)、5.15 (br s, 2H)。MS: (計算値) 338.1; (実測値) 339.1 (MH) ⁺ 。	53
70b	256b		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシリン-6-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.57 (s, 1H)、7.54 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.51 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H)、7.42 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.33 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.26 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H)、7.22 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.02 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.95 (d, J=8.2 Hz, 1H)、6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.11 (s, 2H)、4.31~4.28 (m, 4H)。MS: (計算値) 352.1; (実測値) 353.1 (MH) ⁺ 。	53

10

20

30

【表 3 - 5】

実施例	化合物	構造	名称	特性決定	スキーム
70c	256c		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-7-メトキシベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.60 (s, 1H)、7.41 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.36 (d, J=1.4 Hz, 1H)、7.34 (dd, J=5.2, 1.2 Hz, 1H)、7.30~7.26 (m, 2H)、7.23 (dd, J=3.6, 1.2 Hz, 1H)、7.04 (dd, J=4.9, 3.5 Hz, 1H)、6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.10 (s, 2H)、5.14 (br s, 2H)、3.91 (s, 3H)。MS: (計算値) 368.1; (実測値) 369.1 (MH) ⁺ 。	53
71a	258a		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3,4-ジメトキシベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.64 (s, 1H)、7.63 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H)、7.57 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.42 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.33 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.28 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H)、7.23 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.05 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.02 (dd, J=5.1, 3.6 Hz, 1H)、6.79 (d, J=8.3 Hz, 1H)、5.12 (br s, 2H)、3.83 (s, 3H)、3.82 (s, 3H)。MS: (計算値) 354.1; (実測値) 355.1 (MH) ⁺ 。	54
71b	258b		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1H-ベンゾ[1,2,3-d]リアゾール-5-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.90 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.05 (d, J=9.8 Hz, 1H)、7.96 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.49 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.33 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.30 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.23 (dd, J=3.5, 1.1 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=5.0, 3.7 Hz, 1H)、6.81 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.23 (br s, 2H)。MS: (計算値) 335.1; (実測値) 336.0 (MH) ⁺ 。	54
71c	258c		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.94 (s, 1H)、8.78 (m, 3H)、8.11 (dd, J=4.3, 1.6 Hz, 2H)、7.64 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.38 (dd, J=5.1, 1.0 Hz, 1H)、7.33 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H)、7.28 (dd, J=3.7, 1.2 Hz, 1H)、7.07 (dd, J=5.1, 3.7 Hz, 1H)、6.86 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.23 (s, 2H)。MS: (計算値) 378.0; (実測値) 379.0 (MH) ⁺ 。	54
71d	258d		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.72 (s, 1H)、8.34 (s, 2H)、7.87~7.85 (m, 2H)、7.48 (d, J=1.8 Hz, 1H)、7.34 (dd, J=5.1, 1.0 Hz, 1H)、7.28 (dd, J=8.1, 5.2 Hz, 1H)、7.23 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=5.1, 3.6 Hz, 1H)、6.80 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.15 (s, 2H)。MS: (計算値) 334.1; (実測値) 335.0 (MH) ⁺ 。	54

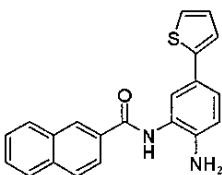
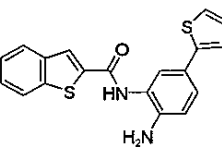
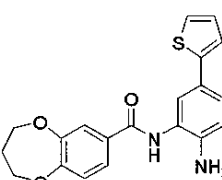
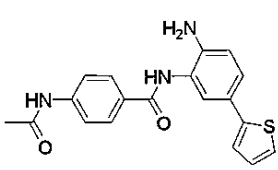
10

20

30

40

【表 3 - 6】

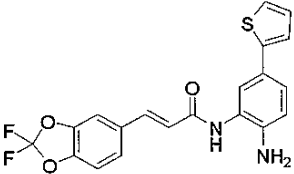
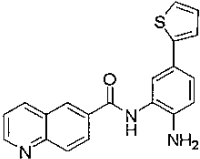
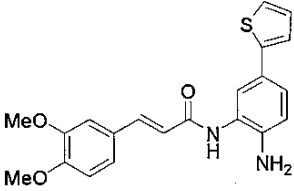
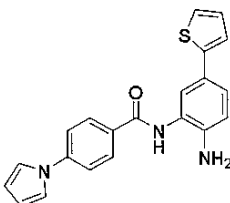
実施例	化合物	構造	名称	特性決定	スキーム
71e	258e		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2-ナフトアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.90 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.07~7.98 (m, 4H), 7.63~7.60 (m, 2H), 7.51 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=5.1, 3.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H). MS: (計算値) 344.1; (実測値) 345.1 (MH) ⁺ .	54
71f	258f		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2-ベンゾチエン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.99 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=6.6, 2.7 Hz, 1H), 7.49~7.43 (m, 3H), 7.33 (dd, J=5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=3.6, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=5.2, 3.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H). MS: (計算値) 350.0; (実測値) 351.0 (MH) ⁺ .	54
71g	258g		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロ-1,4-ジオキセピン-7-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.61 (s, 1H), 7.63 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=3.5, 1.0 Hz, 1H), 7.06~7.01 (m, 2H), 6.78 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.12 (br s, 2H), 4.22~4.17 (m, 4H), 2.16 (五重線, J=5.5 Hz, 2H). MS: (計算値) 366.1; (実測値) 367.1 (MH) ⁺ .	54
71aa	258aa		4-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.19 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 3.7, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 5.1, 4.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.09 (s, 3H). MS: (計算値) 351.1; (実測値) 352.3 (MH) ⁺ .	54

10

20

30

【表 3 - 7】

実施例	化合物	構造	名称	特性決定	スキーム
71b b	258bb		(E)-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-(2,2-ジフルオロベンゾ[2,2-b]フuran-5-イル)アクリルアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.46 (s, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.48 (s, 1H)、7.34 (dd, J = 5.2, 1.0 Hz, 1H)、7.23 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H)、7.20 (dd, J = 3.6, 1.2 Hz, 1H)、7.03 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H)、6.85 (d, J = 15.7 Hz, 1H)、6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.20 (s, 2H)。MS: 400.07 (計算値)、401.1 (実測値)。	54
71cc	258cc		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-6-キノリン-6-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.97 (s, 1H)、8.99 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H)、8.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、8.29 (dd, J = 8.8, 2.0, 1H)、8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.62 (dd, J = 8.2, 4.3 Hz, 1H)、7.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.34 (dd, J = 4.9, 0.98 Hz, 1H)、7.30 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.24 (dd, J = 3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.04 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、5.24 (s, 2H)。MS: 345.09 (計算値)、346.0 (実測値)。	54
71d d	258dd		(E)-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリルアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.33 (s, 1H)、7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.49 (d, J = 15.5 Hz, 1H)、7.33 (dd, J = 5.1, 0.98 Hz, 1H)、7.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.20 (d, J = 0.98 Hz, 2H)、7.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.02 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H)、7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.76 (t, J = 8.6 Hz, 1H)、5.19 (s, 2H)、3.81 (s, 3H)、3.79 (s, 3H)。MS: 380.12 (計算値)、381.1 (実測値)。	54
71ee	258ee		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(1H-ピロール-1-イル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.73 (s, 1H)、8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.51 (d, J = 1.8 Hz, 2H)、7.44 (s, 1H)、7.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、7.28 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H)、7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H)、7.03 (t, J = 4.1 Hz, 1H)、6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.30 (s, 2H)、5.16 (s, 2H)。MS: 359.11 (計算値)、360.1 (実測値)。	54

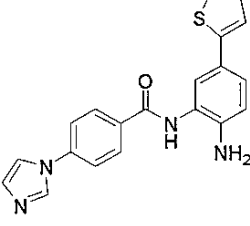
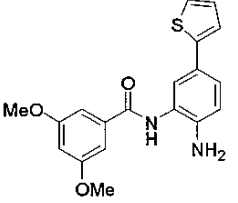
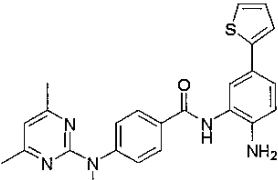
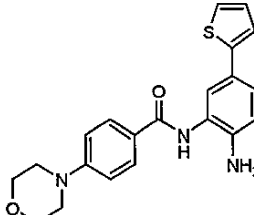
10

20

30

40

【表 3 - 8】

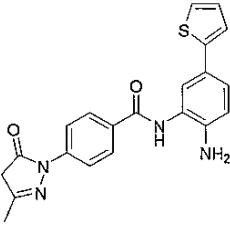
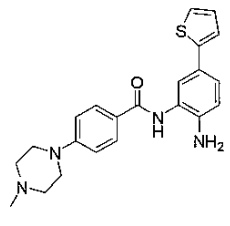
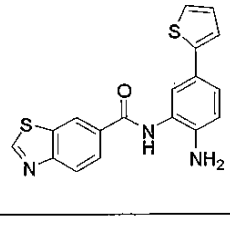
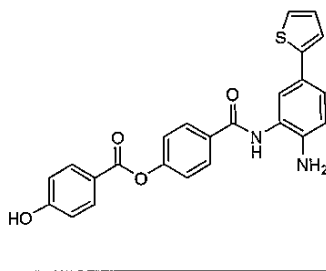
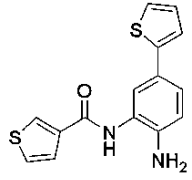
実施例	化合物	構造	名称	特性決定	スキーム
71ff	258ff		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンズアミド	¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.79 (s, 1H)、8.40 (s, 1H)、8.12 (d, J= 8.4 Hz, 2H)、7.88 (s, 1H)、7.82 (d, J= 8.6 Hz, 2H)、7.45 (d, J= 1.8 Hz, 1H)、7.33 (dd, J= 4.9, 0.78 Hz, 1H)、7.29 (dd, J= 8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.23 (d, J= 3.5 Hz, 1H)、7.13 (s, 1H)、7.04 to 7.02 (m, 1H)、6.79 (d, J= 8.4 Hz, 1H)、5.19 (s, 2H)。 MS: 360.1 (計算値)、361.1 (実測値)。	54
71gg	258gg		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3,5-ジメトキシベンズアミド	¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.68 (s, 1H)、7.40 (d, J= 2.0 Hz, 1H)、7.32 (dd, J= 5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.27 (dd, J= 8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.21 (dd, J= 3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.13 (d, 2.2 Hz, 2H)、7.01 (dd, J= 5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.78 (d, J= 8.2 Hz, 1H)、6.66 (t, J= 2.2 Hz, 1H)、5.11 (s, 2H)、3.79 (s, 6H)。 MS: 354.1 (計算値)、355.1 (実測値)。	54
71hh	258hh		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)ベンズアミド	¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.72 (1H,s)、7.97 (2H,d,8.6 Hz)、7.50 to 7.46 (3H,m,)、7.34 (1H,dd,3.9 及び 1.2 Hz)、7.28 (1H,dd,6.1 及び 2.3 Hz)、7.23 (1H,dd,2.3 及び 1.2 Hz)、7.04 (1H,dd,3.5 及び 1.4 Hz)、6.79 (1H,d,8.4 Hz)、6.59 (1H,s)、5.18 (2H,s)、3.52 (3H,s)、2.25 (6H,s,)。 MS: 429.2 (計算値)、430.2 (実測値)。	54
71ii	258ii		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-モルホリノベンズアミド	¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.49 (1H,s)、7.88 (2H,d,8.6 Hz)、7.43 (1H,s)、7.35 (1H,d,8.0 Hz)、7.26 to 7.21 (2H,m)、7.04 to 6.99 (3H,m)、6.78 (1H,d,8.4)、5.1 (2H,s)、3.74 to 3.73 (4H,m)、3.29 to 3.23 (4H,m)。 MS: 379.1 (計算値)、380.1 (実測値)。	54

10

20

30

【表 3 - 9】

実施例	化合物	構造	名称	特性決定	スキーム
71jj	258jj		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾール-1-イル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.70 (1H,s)、8.03 (2H,d,8.8 Hz)、7.93 (1H,d,8.8)、7.70~7.62 (1H,m)、7.46 (1H,d,2.2 Hz)、7.34 (1H,dd,4.1 及び 1.0 Hz)、7.28 (1H,dd,6.1 及び 2.2 Hz)、7.24 (1H,dd,2.5 及び 1.0)、7.03 (1H,dd, 3.5 及び 1.6)、6.80 (1H,d,8.4 Hz)、5.14 (1H,s)、4.19 (2H,m)、2.12 (3H,s) MS: 390.1 (計算値)、391.2 (実測値)。	54
71kk	258kk		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.48 (s, 1H)、7.87 (d, J= 9.0 Hz, 2H)、7.44 (d, J= 2.2 Hz, 1H)、7.34 (d, J= 4.9 Hz, 1H)、7.26 (dd, J= 8.4, 2.2 Hz, 1H)、7.23 (d, J= 3.5 Hz, 1H)、7.03 (dd, J= 5.1, 3.7 Hz, 1H)、6.99 (d, J= 9.0 Hz, 2H)、6.79 (d, J= 8.2 Hz, 1H)、5.09 (s, 2H)、3.36 (t, J= 6.7 Hz, 4H)、2.45 (t, J= 4.9 Hz, 4H)、2.23 (s, 3H)。 MS: 392.17 (計算値)、393.2 (実測値)。	54
71ll	258ll		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(6-ベンゾチアゾール-6-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.87 (s, 1H)、9.55 (s, 1H)、8.83 (s, 1H)、8.17 (q, J= 8.4 Hz, 2H)、7.50 (s, 1H)、7.35 (d, J= 5.1 Hz, 1H)、7.30 (dd, J= 8.2, 1.8 Hz, 1H)、7.24 (d, J= 3.3 Hz, 1H)、7.04 (t, J= 4.5 Hz, 1H)、6.84 (d, J= 8.4 Hz, 1H)、5.23 (s, 2H)。 MS: 351.05 (計算値)、352.0 (実測値)。	54
71mm	258mm		4-((2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバモイル)フェニル-4-ヒドロキシベンゾエート	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.76 (1H,s)、8.07 (2H,d,8.6)、7.97 (2H,d,8.4 Hz)、7.46 (1H,s)、7.39~7.33 (3H,m)、7.29 (1H,dd,6.1 及び 2.2)、7.24 (1H,d,3.5)、7.04 (1H,dd,3.5 及び 1.6 Hz)、6.91~6.89 (2H,m)、6.80 (1H,d,8.4)、5.19 (2H,s)、4.15 (1H,s)。 MS: 430.1 (計算値)、431.1 (実測値)。	54
71nn	258nn		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(チオフェン-3-イル)カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.58 (s, 1H)、8.32 (s, 1H)、7.62 (d, J= 2.0 Hz, 2H)、7.42 (d, J= 2.0 Hz, 1H)、7.34 (d, J= 5.1 Hz, 1H)、7.28 (dd, J= 8.2, 2.0 Hz, 1H)、7.23 (d, J= 2.9 Hz, 1H)、7.03 (dd, J= 5.1, 3.7 Hz, 1H)、6.79 (d, J= 8.4 Hz, 1H)、5.15 (s, 2H)。 MS: 300.04 (計算値) 301.1 (実測値)	54

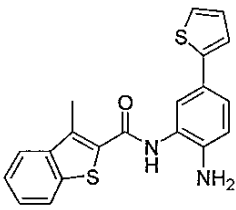
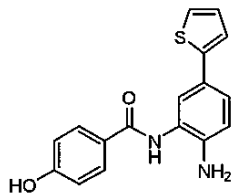
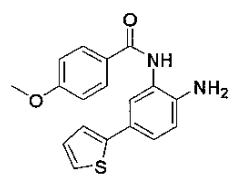
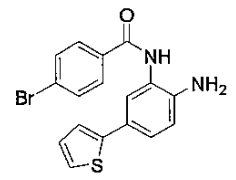
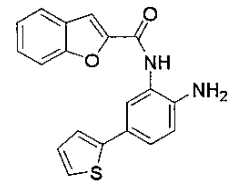
10

20

30

40

【表 3 - 1 0】

実施例	化合物	構造	名称	特性決定	スキーム
71oo	258oo		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2-メチル-3-メチルチエニル-2-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.58 (s, 1H)、7.97 (dt, J= 41.5, 3.7 Hz, 2H)、7.54 (s, 1H)、7.49 (t, J= 5.1 Hz, 1H)、7.29 (dd, J= 8.2, 2.0 Hz, 1H)、7.24 (d, J= 2.9 Hz, 1H)、7.04 (t, J= 4.9 Hz, 1H)、6.82 (d, J= 8.4 Hz, 1H)、5.17 (s, 2H)、2.68 (s, 3H)。MS: 364.07 (計算値) 365.1 (実測値)	54
71p	258pp		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.49 (1H,s)、7.85 (2H,d,8.6)、7.43 (1H,s,)、7.34 (1H,d,5.1 Hz)、7.26 (1H,d,6.1 Hz)、7.22 (1H,d,3.5 Hz)、7.03 (1H,dd,5.1 及び 0 Hz)、6.84~6.77 (3H,m)、5.09 (2H,s) MS: 310.1 (計算値)、311.1 (実測値)。	54
71q	258qq		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.59 (s, 1H); 7.97 (d, J=8.8 Hz; 2H); 7.43 (d; J=2.2 Hz; 1H); 7.34 (dd; J=1.2, 5.1 Hz; 1H); 7.27 (dd; J=2.2, 8.2 Hz; 1H); 7.23 (dd; J=1.2, 3.5 Hz; 1H); 7.04 (d; J=8.8 Hz; 2H); 7.03 (m, 1H); 6.79 (d; J=8.2 Hz; 1H); 5.12 (bs, 2H); 3.84 (s, 3H)。MS: 計算値: 324.4; 実測値: 325.2 (M+H)	54
71rr	258rr		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-ブロモベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.78 (s, 1H); 7.93 (d, J=8.5 Hz; 2H); 7.71 (d, J=8.5 Hz; 2H); 7.43 (d; J=1.9 Hz; 1H); 7.33 (dd; J=1.2, 5.1 Hz; 1H); 7.28 (dd; J=1.9, 8.3 Hz; 1H); 7.23 (dd; J=1.2, 3.5 Hz; 1H); 7.03 (dd; J= 3.5, 5.1 Hz; 1H); 6.78 (d; J=8.3 Hz; 1H); 5.20 (bs, 2H)。MS: 計算値: 371.9 及び 373.9; 実測値: 373.1 及び 375.1 (M+H)	54
71ss	258ss		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2-ベンゾフラン-2-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.73 (s, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 7.56 (d, J=7.2 Hz; 1H); 7.50 (m, 2H); 7.45 (d; J=2.1 Hz; 1H); 7.33 (dd; J=1.0, 5.1 Hz; 1H); 7.28 (dd; J=2.1, 8.2 Hz; 1H); 7.23 (dd; J=1.0, 3.5 Hz; 1H); 7.03 (dd; J= 3.5, 5.1 Hz; 1H); 6.79 (d; J=8.2 Hz; 1H); 5.12 (bs, 2H)。MS: 計算値: 334.4; 実測値: 335.1 (M+H)	54

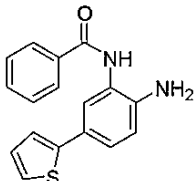
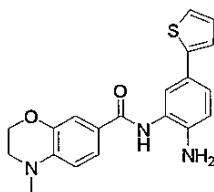
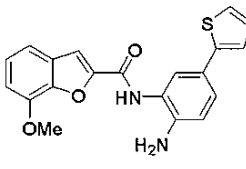
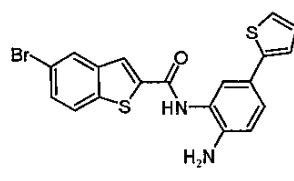
10

20

30

40

【表 3 - 1 1】

実施例	化合物	構造	名称	特性決定	スキーム
71tt	258tt		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ベンズアミド	¹ H NMR: (CD3OD) δ (ppm): 8.52 (s, 1H); 7.76 (d; J=7.4 Hz; 1H); 7.65 (d; J= 8.4 Hz; 1H); 7.63 (s, 1H); 7.56 (d; J= 2.0 Hz; 1H); 7.49 (m, 1H); 7.37 (dd; J=2.1, 8.3 Hz; 1H); 7.34 (m, 1H); 7.23 (m, 2H); 7.02 (dd; J=3.7, 5.3 Hz; 1H); 6.91 (d; J=8.3 Hz; 1H)。MS: 計算値: 294.4; 実測値: 295.2 (M+H)	54
71uu	258uu		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロ-4-メチル-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.40 (s, 1H)、7.50 (d, J= 8.4 Hz, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.34 (d, J= 5.3 Hz, 2H)、7.25 (d, J= 8.2 Hz, 1H)、7.22 (d, J= 2.7 Hz, 1H)、7.03 (t, J= 4.9 Hz, 1H)、6.78 (d, J= 8.4 Hz, 1H)、6.73 (d, J= 8.6 Hz, 1H)、5.06 (s, 2H)、4.23 (d, J= 4.1 Hz, 2H)、3.30 (m, 2H)、2.93 (s, 3H) MS: 365.12 (計算値) 366.1 (実測値)	54
71ww	258ww		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.90 (s, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.46 (d, J= 2.0 Hz; 1H); 7.35 (s, 1H); 7.34 (m, 1H); 7.30 (dd; J=2.0, 8.4 Hz; 1H); 7.27 (d; J= 7.9 Hz; 1H); 7.24 (m, 1H); 7.08 (d; J= 7.9 Hz; 1H); 7.04 (dd; J= 3.7, 5.1 Hz; 1H); 6.80 (d; J=8.2 Hz; 1H); 5.12 (bs, 2H); 3.98 (s; 3H)。MS: 計算値: 364.4; 実測値: 365.1 (M+H)	54
72a	261a		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-5-ブロモベンゾ[1,4]チオフェン-2-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.08 (s, 1H)、8.27 (s, 1H)、8.23 (d, J=1.8 Hz, 1H)、8.02 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.60 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H)、7.43 (d, J=2.3 Hz, 1H)、7.34 (dd, J=5.0, 1.2 Hz, 1H)、7.30 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.24 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.79 (d, J=8.2 Hz, 1H)、5.25 (s, 2H)。MS: (計算値) 429.0 (d) ; (実測値) 430.0 (d) (MH) ⁺ 。	55

10

20

30

【表 3 - 1 2】

実施例	化合物	構造	名称	特性決定	スキーム
72b	261b		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.87 (s, 1H)、8.14 (s, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.44 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.41 (s, 1H)、7.34 (dd, J=5.1, 1.1 Hz, 1H)、7.29 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=4.9, 3.5 Hz, 1H)、6.80 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.20 (s, 2H)、3.85 (s, 3H)、3.84 (s, 3H)。MS: (計算値) 410.1; (実測値) 411.1 (MH) ⁺ 。	55
73	262		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-5-(ピリジン-3-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.09 (s, 1H)、8.99 (dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1H)、8.58 (dd, J=4.7, 1.6 Hz, 1H)、8.38 (s, 1H)、8.33 (d, J=1.4 Hz, 1H)、8.17 (ddd, J=9.6, 3.9, 1.8 Hz, 1H)、7.83 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H)、7.53~7.50 (m, 2H)、7.46 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.34 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.31 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.25 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=5.1, 3.7 Hz, 1H)、6.81 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.74 (s, 2H)。MS: (計算値) 427.1; (実測値) 428.1 (MH) ⁺ 。	57
74	264		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4H-ベンゾ[d][1,3]ジオキシン-6-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.60 (s, 1H)、7.82 (dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H)、7.74 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.41 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.33 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.26 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H)、7.21 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.02 (dd, J=5.1, 3.8 Hz, 1H)、6.94 (d, J=8.6 Hz, 1H)、6.77 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.32 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、4.94 (s, 2H)。MS: (計算値) 352.1; (実測値) 353.1 (MH) ⁺ 。	57
75	269		6-(2-モルホリノエトキシ)-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 7.21 (d, 1H)、7.14 (d, 2H)、6.95 (d, 1H)、6.84 - 6.79 (m, 3H)、6.62 - 6.57 (m, 2H)、6.49 (d, 1H)、3.80 (m, 2H)、3.30 (m, 4H)、2.46 (m, 2H)、2.21 (m, 4H)。MS: (計算値) 463.2; (実測値) 464.2 (MH) ⁺ 。	58

【表 4 - 1】

表 1a (続き)

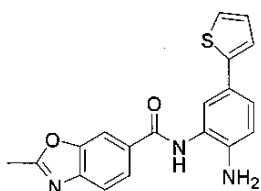
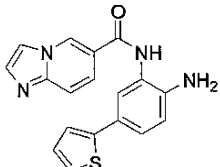
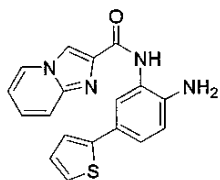
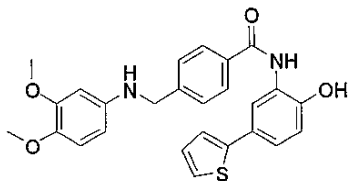
実施例	化合物	構造	名称	特性決定	スキーム
76	273		N-(2-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-1,2,3,4-テトラゾール-4-イル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.62 (s, 1H); 8.08 (bs, 2H); 7.97 (d, J=8.5 Hz; 2H); 7.62 (s, 1H); 7.45 (d, J=8.2 Hz; 1H); 7.03 (d, J=8.5 Hz; 2H); 6.82 (d, J=8.2 Hz; 1H); 5.11 (bs, 2H); 3.83 (s, 3H). MS: 計算値: 309.3; 実測値: 310.1 (M+H)	59
77	277		N-(2-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-1,2,3,4-テトラゾール-4-イル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.63 (s, 1H); 7.98 (d, J=8.8 Hz; 2H); 7.81 (d, J=2.0 Hz; 1H); 7.61 (dd; J=2.0, 8.4 Hz; 1H); 7.04 (d, J=8.8 Hz; 2H); 6.85 (d, J=8.4 Hz; 1H); 3.85 (s, 3H). MS: 計算値: 310.3; 実測値: 311.1 (M+H)	61
78	283		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.75 (s, 1H); 8.38 (d, J=1.0 Hz, 1H); 8.34 (s, 1H); 7.95 (dd; J=1.4, 8.4 Hz; 1H); 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H); 7.50 (d; J=2.2 Hz; 1H); 7.34 (dd; J=1.0, 5.0 Hz; 1H); 7.28 (dd; J=2.2, 8.4 Hz; 1H); 7.24 (dd; J=1.4, 3.6 Hz; 1H); 7.04 (dd; J=3.6, 5.0 Hz; 1H); 6.81 (d; J=8.4 Hz; 1H); 3.90 (s, 3H). MS: 計算値: 348.4; 実測値: 349.1 (M+H)	62
79	286		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.88 (s, 1H); 8.75 (s, 1H); 8.15 (dd; J=1.0, 8.6 Hz; 1H); 7.95 (dd; J=1.0, 8.6 Hz; 1H); 7.49 (d, J=2.0 Hz, 1H); 7.34 (dd; J=1.2, 5.1 Hz; 1H); 7.30 (dd; J=2.0, 8.3 Hz; 1H); 7.24 (dd; J=1.2, 3.5 Hz; 1H); 7.04 (dd; J=3.5, 5.1 Hz; 1H); 6.81 (d; J=8.3 Hz; 1H); 5.24 (bs, 2H); 4.37 (s, 3H). MS: 計算値: 349.4; 実測値: 350.1 (M+H)	62

10

20

30

【表 4 - 2】

実施 例	化合 物	構造	名称	特性決定	スキ ーム
79a	286a		N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-6-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.80 (s, 1H); 8.29 (d, J= 1.4 Hz, 1H), 8.00 (dd; J=1.4, 8.4 Hz; 1H); 7.76 (d, J= 8.2 Hz, 1H); 7.46 (d; J=2.0 Hz; 1H); 7.34 (dd; J=1.0, 5.0 Hz; 1H); 7.30 (dd; J=2.0, 8.4 Hz; 1H); 7.23 (dd; J=1.0, 3.5 Hz; 1H); 7.04 (dd; J= 3.5, 5.0 Hz; 1H); 6.80 (d; J=8.2 Hz; 1H); 5.20 (bs, 2H); 2.67 (s, 3H). MS: 計算値: 349.4; 実測値: 350.0 (M+H)	62
80	291		N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド	¹ H NMR: (CD3OD) δ (ppm): 9.19 (s, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.86 (d; J=8.5 Hz; 1H); 7.67 (s, 1H); 7.64 (d; J=8.5 Hz; 1H); 7.50 (s, 1H); 7.37 (d; J= 8.5 Hz; 1H); 7.22 (d; J= 4.9 Hz; 1H); 7.21 (m, 1H); 7.01 (t; J= 4.9 Hz; 1H); 6.91 (d; J=8.5 Hz; 1H). MS: 計算値: 334.4; 実測値: 335.1 (M+H)	63
81	296		N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.73 (s, 1H); 8.62 (dt, J= 1.2; 6.8 Hz, 1H); 8.50 (d, J= 0.7 Hz; 1H); 7.76 (d; J=2.2 Hz; 1H); 7.66 (d, J= 0.7 Hz, 1H); 7.39 (dd; J=1.6, 6.8 Hz; 1H); 7.36 (dt; J=1.6, 4.9 Hz; 1H); 7.26 (dd; J=2.2, 8.2 Hz; 1H); 7.24 (dd; J= 1.2, 3.6 Hz; 1H); 7.05 (m; 1H); 7.01 (dd; J= 1.2, 6.8 Hz; 1H); 6.84 (d; J=8.2 Hz; 1H); 5.13 (bs, 2H). MS: 計算値: 334.4; 実測値: 335.1 (M+H).	64
82	301		4-((3,4-ジメトキシフェニル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.1 (s, 1H); 9.52 (s, 1H); 8.00 (s, 1H); 7.92 (d, J=7.0, 2H); 7.49 (d, J=7.0, 2H); 7.42 (m, 1H); 7.33 (d, J=8.0, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.07 (s, 1H); 6.93 (d, J=8.0, 1H); 6.65 (d, J=8.5, 1H); 6.32 (s, 1H); 5.98 (m, 2H); 4.30 (s, 2H); 3.65 (s, 3H); 3.58 (s, 3H). MS: 計算値: 460.5; 実測値: 461.1 (M+H)	65

10

20

30

【表 4 - 3】

実施 例	化合 物	構造	名称	特性決定	スキ ーム
83	302		N-(2-アミノ-5-(4-メチルフェニル)チオフェン-2-イル)ベンズアミド	¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.60 (s, 1H)、7.96 (d, J = 8.0, Hz, 2H); 7.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H); 7.20 (dd, J = 2.1, 8.3 Hz, 1H); 7.03 (d, J = 8.0, Hz, 2H); 7.00 (d, J = 3.5 Hz, 1H); 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 6.70 (dd, J = 1.1, 3.5 Hz, 1H); 3.83 (s, 3H); 2.42 (d, J = 1.1 Hz, 3H). MS: 計算値: 338.4; 実測値: 338.4 (M+H).	66
84	308		2-(5-((2-アミノ-5-(4-メチルフェニル)チオフェン-2-イル)ベンズアミド-2-イル)ベンズアミド	¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.70 (s, 1H)、8.23 (s, 1H)、7.87 (dd, J=1.0, 8.4 Hz; 1H); 7.62 (d, J= 8.4 Hz, 1H)、7.48 (d, J=2.0 Hz; 1H); 7.34 (dd, J=0.8, 4.8 Hz; 1H); 7.28 (dd, J=2.0, 8.0 Hz; 1H); 7.23 (dd, J=0.8, 3.6 Hz; 1H); 7.03 (dd, J= 1.2, 4.8 Hz; 1H); 6.81 (d, J=8.0 Hz; 1H); 5.15 (bs, 2H); 4.52 (t, J=4.8 Hz; 2H); 4.35 (t, J=4.8 Hz; 2H); 2.60 (s, 3H); 1.91 (s, 3H). MS: 計算値: 434.5; 実測値: 435.2 (M+H)	67
85	309		N-(2-アミノ-5-(4-メチルフェニル)チオフェン-2-イル)ベンズアミド	¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.70 (s, 1H)、8.22 (s, 1H)、7.84 (dd, J=1.4, 8.2 Hz; 1H); 7.57 (d, J= 8.4 Hz, 1H)、7.49 (d, J=2.2 Hz; 1H); 7.34 (dd, J=1.4, 5.1 Hz; 1H); 7.28 (dd, J=2.2, 8.2 Hz; 1H); 7.23 (dd, J=1.0, 3.5 Hz; 1H); 7.04 (dd, J= 3.5, 5.1 Hz; 1H); 6.80 (d, J=8.4 Hz; 1H); 5.14 (bs, 2H); 5.00 (bs, 1H); 4.28 (t, J=5.4 Hz; 2H); 3.72 (t, J=5.4 Hz; 2H); 2.59 (s, 3H); MS: 計算値: 392.5; 実測値: 393.2 (M+H)	67
86	312		4-((3,4-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-(4-メチルフェニル)ベンズアミド	¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 3.62 (s,3H)、3.69 (s,3H)、4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H)、6.03 (m,2H)、6.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.32 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、7.37 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H)、7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H)、7.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、8.03 (br s,1H)、9.58 (br s,1H)、10.00 (br s,1H) MS: (計算値) 454.5; (実測値) 455.4 (MH) ⁺	68

10

20

30

40

【表 4 - 4】

実施例	化合物	構造	名称	特性決定	スキーム
87	313		(E)-3-(4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)メチル)フェニル-N-(2-ヒドロキシ-5-(フェニル)フェニル)アクリルアミド	¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 3.54 (s,3H)、3.68 (s,3H)、4.30 (d, J = 5.9 Hz, 2H)、5.92 (s,2H)、6.13 (t, J = 6.3 Hz, 1H)、7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.21 (d, J = 15.7 Hz, 1H)、7.29 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H)、7.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.42-7.50 (m,4H)、7.54-7.64 (m,4H)、8.34 (s,1H)、9.55 (br s,1H)、10.21 (br s,1H) MS: (計算値) 510.6; (実測値) 511.2 (MH) ⁺	68
88	314		2,3-ジヒドロ-N-(2-ヒドロキシ-5-(フェニル)フェニル)ベンゾ[d][1,3]オキシジン-6-カルボキサミド	¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 4.30 (d, J = 5.9 Hz, 2H)、6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.26-7.36 (m,2H)、7.42 (t, J = 7.3 Hz, 2H)、7.50-7.60 (m,2H)、7.97 (br s,1H)、9.47 (br s,1H)、9.93 (br s,1H) MS: (計算値) 347.4; (実測値) 348.1 (MH) ⁺	68
89	315		N ¹ -(2-ヒドロキシ-5-(フェニル)フェニル)-N ⁸ -(3-(フェニル)フェニル)オクタンジアミド	¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 1.34-1.46 (m,4H)、1.60-1.74 (m,4H)、2.38 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、2.47 (t, J = 7.0 Hz, 2H)、6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.20-7.70 (m,15H)、7.96 (s,1H)、8.10 (s,1H)、9.34 (br s,1H)、10.00 (br s,1H) MS: (計算値) 492.6; (実測値) 493.5 (MH) ⁺	69
90	320		2-[4-(ナフタレン-2-スルホニル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-5-カルボン酸(2-アミノフェニル)-2-イルアミド	¹H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.52 (bs, 1H); 8.83 (s, 2H); 8.44 (s, 1H); 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.75 (dd; J = 1.8, 8.6 Hz, 1H); 7.69 (m, 2H); 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 7.31 (dd; J = 1.2, 5.1 Hz, 1H); 7.25 (dd; J = 2.2, 8.4 Hz, 1H); 7.19 (dd; J = 1.2, 3.5 Hz, 1H); 7.01 (dd; J = 3.5, 5.1 Hz, 1H); 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 5.16 (bs, 2H); 3.96 (t, J = 4.3 Hz, 4H); 3.07 (t, J = 4.3 Hz, 4H); MS: 計算値: 570.7; 実測値: 571.3 (M+H)	70

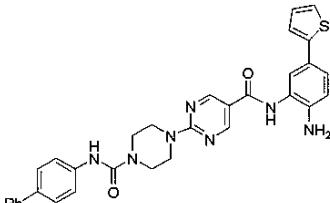
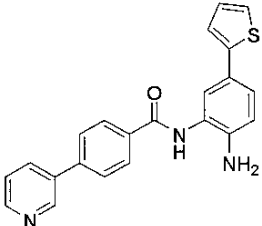
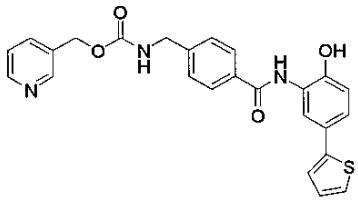
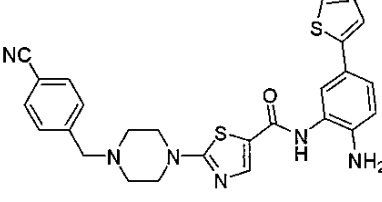
10

20

30

40

【表 4 - 5】

実施 例	化合 物	構造	名称	特性決定	スキ ーム
91	323		2-[4-(ピ フェニル-4-イ ルカルバモ イル)-ピペ ラジン-1-イ ル]-ピリミ ジン-5-カル ボン酸(2-ア ミノ-5-チオ フェン-2-イ ル-フェニ ル)-アミド	¹H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.59 (bs, 1H); 8.93 (s, 2H); 8.75 (bs, 1H); 7.63 (d, J= 1.2 Hz, 1H); 7.61 (m, 1H); 7.57 (m, 4H); 7.41 (m, 3H); 7.33 (dd, J= 1.2, 5.1 Hz; 1H); 7.29 (m, 2H); 7.23 (dd, J= 1.2, 2.5 Hz; 1H); 7.03 (dd, J= 3.7, 5.1 Hz; 1H); 6.78 (d, J= 8.2 Hz, 1H); 5.22 (bs, 2H); 3.93 (t, J= 3.9 Hz, 4H); 3.60 (t, J= 3.9 Hz, 4H). MS: 計算値: 575.7; 実測値: 576.3 (M+H)	71
92	327		N-(2-ア ミノ-5-(チオ フェン-2-イ ル)フェニ ル)-4-(ピリ ジン-3-イ ル)ベンズア ミド	¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.80 (s, 1H), 8.98 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.60 (dd, J=4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.52 (dd, J=7.2, 4.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (d, J=4.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=5.1, 1.4, 1H), 6.80 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H). LRMS: (m/z): 372.3 (MH ⁺).	72
93	333		(ピリジン- 3-イル)メ チル 4-(2- ヒドロキシ 5-(チオフェ ン-2-イル) フェニルカ ルバモイル ベンジルカ ルバメート	¹H NMR: (アセトン-d₆) δ (ppm): 9.37 (bs, 1H), 9.35 (bs, 1H), 8.47 (d, J=1.2 Hz, 8.38 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.25 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=3.7, 1.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.31 (d, J=6.3 Hz, 2H). LRMS: (m/z): 460.2 (MH ⁺).	73
94	341		2-(4-(4-シ アノベンジ ル)ピペラジ ン-1-イル)- N-(2-アミ ノ-5-(チオ フェン-2-イ ル)フェニ ル)チアゾ ル-5-カルボ キサミド	¹H NMR: (400.2 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.95 (br.s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.53 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.20 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.87 (d, 1H, J=8.3 Hz), 3.72 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 2.68 (m, 4H). MS: 計算値: 500.1; 実測値: 501.2 (M+H)	74

10

20

30

40

【表 4-6】

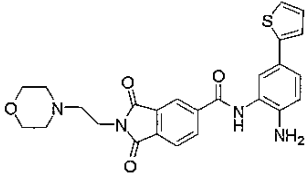
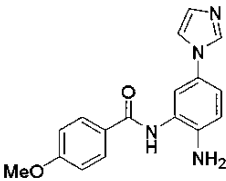
実施例	化合物	構造	名称	特性決定	スクリーン
95	344		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(4-フェニル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミド	¹ H NMR: (400.2 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 2.625 (t, J=5Hz, 4H)、3.35 (t, J=5Hz, 4H)、3.59 (s, 2H)、4.00 (s, 2H)、6.84 (d, J=8Hz, 1H)、6.90 (d, J=9Hz, 2H)、7.01 (m, 1H)、7.16 (m, 2H)、7.25 (m, 6H)、7.50 (s, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.81 (d, J=9Hz, 2H)。 MS: 計算値: 468.0; 実測値: 469.0 (M+H)	75
96	347		N1-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-N8-フェニルオクタンジアミド	¹ H NMR: (400.2 MHz, CD ₃ OD) δ (ppm): 7.51 (br.s, 2H)、7.38 (s, 1H)、7.16-7.27 (m, 5H)、6.9-7.1 (m, 2H)、6.84 (m, 1H)、2.42 (m, 4H)、1.76 (m, 4H)、1.49 (m, 4H)。 MS: 計算値: 421.2; 実測値: 422.2 (M+H)	76
97	349		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-((1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキサキノリン-5-イル)メチル)ベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.57 (s, 1H)、9.81 (s, 1H)、7.95-7.92 (m, 3H)、7.68 (td, J=7.2, 1.4 Hz, 1H)、7.48 (d, J=1.8 Hz, 1H)、7.42 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.38 (d, J=5.1 Hz, 1H)、7.34 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H)、7.27 (d, J=3.3 Hz, 1H)、7.24-7.20 (m, 2H)、7.05 (dd, J=4.9, 3.5 Hz, 1H)、6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.17 (s, 2H)。(NH ₂ 基はH ₂ Oと重なり)メチル)複し欠如)。 MS (m/z): 468.53 (計算値) 469.2 (MH+) (実測値)。	77
98	355		tert-ブチル 4-(5-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)チオペンタリジン-1-カルボキシレート	¹ H NMR: (CD ₃ OD) δ (ppm) 7.73 (d, J=3.3 Hz, 1H)、7.45 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.34 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.23 - 7.19 (m, 2H)、7.01 (dd, J=4.7, 3.7 Hz, 1H)、6.96 (d, J=3.9 Hz, 1H)、6.88 (d, J=8.1 Hz, 1H)、4.17 (d, J=13.1 Hz, 2H)、3.00 - 2.90 (m, 2H)、2.04 (d, J=12.1 Hz, 2H)、1.60 - 1.54 (m, 2H)。	78

10

20

30

【表 4－7】

実施例	化合物	構造	名称	特性決定	スキーム
99	358		N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2-(2-モルホリノエチル)-1,3-ジオキソインドリン-5-カルボキサミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J= 11.9, 5.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J= 4.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.73 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 3.48 (m, 4H), 2.54 (t, J= 6.5 Hz, 2H), 2.41 (m, 4H)。MS: 476.15 (計算値), 477.2 (実測値)。	79
100	361		N-(2-アミノ-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.62 (s, 1H), 7.96 (d, J= 9.0 Hz, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.42 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J= 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.85 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)。MS: 308.13 (計算値), 309.2 (実測値)。	80

【0222】

合成スキーム及び実験手順

本発明の化合物は、当分野の技術者に知られている方法を用いて、以下に示す実施例のための反応スキームによって調製することができる。これらのスキームは、本発明の化合物を作製するのに使用できるいくつかの手順を例示するのに役立つものである。当分野の技術者は他の一般的合成手順を使用できることを認識されよう。本発明の化合物は市販の出発成分から調製することができる。当分野の技術者に周知の手順によって本発明の化合物を得るために、出発成分に対してどんな種類の置換も行うことができる。

【0223】

段落【0083】（【0084】）～【0088】（【0089】）による化合物は、WO 03/087057の教示と一緒に本明細書に記載の技術を用いて決まりきった手順で合成することができる。

【0224】

段落【0098】（【0099】）～【0110】（【0111】）による化合物は、WO 03/076422の教示と一緒に本明細書に記載の技術を用いて決まりきった手順で合成することができる。

【0225】

段落【0115】（【0116】）～【0124】（【0125】）による化合物は、WO 03/075929の教示と一緒に本明細書に記載の技術を用いて決まりきった手順で合成することができる。

【0226】

段落【0125】（【0126】）～【0135】（【0136】）による化合物は、WO 03/076395の教示と一緒に本明細書に記載の技術を用いて決まりきった手順で合成することができる。

【0227】

段落【0136】（【0137】）～【0145】（【0146】）による化合物は、WO 03/076400の教示と一緒に本明細書に記載の技術を用いて決まりきった手順で合成することができる。

【0228】

段落【0146】（【0147】）～【0157】（【0158】）による化合物は、

10

20

30

40

50

WO 03/076401の教示と一緒に本明細書に記載の技術を用いて決まりきった手順で合成することができる。

【0229】

段落 [0158] ([0159]) ~ [0166] ([0167]) による化合物は、WO 03/076421の教示と一緒に本明細書に記載の技術を用いて決まりきった手順で合成することができる。

【0230】

段落 [0167] ([0168]) ~ [0175] ([0176]) による化合物は、WO 03/076430の教示と一緒に本明細書に記載の技術を用いて決まりきった手順で合成することができる。

10

【0231】

段落 [0176] ([0177]) ~ [0186] ([0187]) による化合物は、WO 03/076438の教示と一緒に本明細書に記載の技術を用いて決まりきった手順で合成することができる。

【0232】

段落 [0187] ([0188]) ~ [0194] ([0195]) による化合物は、WO 03/92686の教示と一緒に本明細書に記載の技術を用いて決まりきった手順で合成することができる。

【0233】

段落 [0195] ([0196]) による化合物は、WO 03/024448の教示と一緒に本明細書に記載の技術を用いて決まりきった手順で合成することができる。

20

【0234】

段落 [0196] ([0197]) ~ [0197] ([0198]) による化合物は、JP 2003-137866の教示と一緒に本明細書に記載の技術を用いて決まりきった手順で合成することができる。

【0235】

段落 [0198] ([0199]) ~ [0199] ([0200]) による化合物は、JP 11-269146 (1999)の教示と一緒に本明細書に記載の技術を用いて決まりきった手順で合成することができる。

【0236】

段落 [0200] ([0201]) ~ [0201] ([0202]) による化合物は、JP 11-302173 (1999)の教示と一緒に本明細書に記載の技術を用いて決まりきった手順で合成することができる。

30

【0237】

段落 [0202] ([0203]) ~ [0203] ([0204]) による化合物は、JP 2001-131130の教示と一緒に本明細書に記載の技術を用いて決まりきった手順で合成することができる。

【0238】

段落 [0204] ([0205]) ~ [0205] ([0206]) による化合物は、JP 10-152462、JP 2002-332267及びJP 11-302173の教示と一緒に本明細書に記載の技術を用いて決まりきった手順で合成することができる。

40

【0239】

段落 [0206] ([0207]) ~ [0207] ([0208]) による化合物は、US 6174905の教示と一緒に本明細書に記載の技術を用いて決まりきった手順で合成することができる。

【0240】

段落 [0206] ([0207]) による化合物は、WO 01/70675の教示と一緒に本明細書に記載の技術を用いて決まりきった手順で合成することができる。

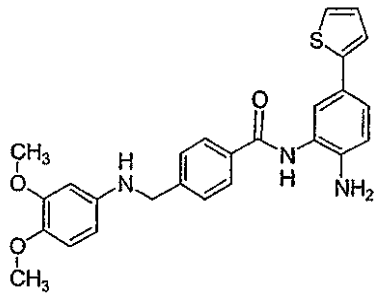
【実施例】

【0241】

50

(実施例 1)

【化 1 8 9】



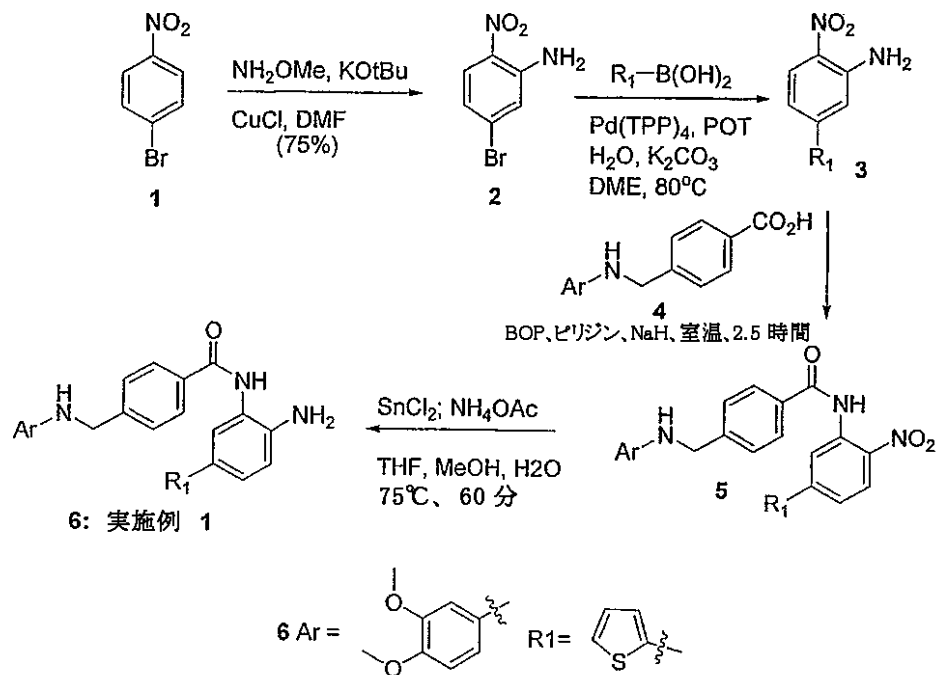
10

N-〔2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル〕-4-〔〔(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ〕メチル〕ベンズアミド (6)

【0 2 4 2】

【化 1 9 0】

スキーム 1



20

30

【0 2 4 3】

ステップ 1. 5-ブロモ-2-ニトロフェニルアミン (2)

40

カリウム *tert*-ブトキシド (14.5 g、129.2 mmol) 及び塩化銅 (I) (301 mg、3.04 mmol) のエチレングリコールジメチルエーテル (120 mL) 溶液を窒素下 0°C で攪拌し、この溶液に、1-ブロモ-4-ニトロベンゼン (1、6.141 g、30.4 mmol) 及び *O*-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.174 g、38 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (65 mL) 溶液を 103 分かけて滴下添加し、冷浴を除去し、混合物を室温で 3 時間反応させ、酢酸エチル (600 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO_4) させ、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 25% 酢酸エチルで溶離) により精製後、化合物 2 が 4.96 g (75% 収率) 得られた。

^1H NMR: (400.2 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.98 (d, $J =$

50

9.24, 1H); 7.02 (d, J=1.98, 1H); 6.82 (dd, J=1.98及び9.24, 1H); 6.12 (bs, 2H)。

【0244】

ステップ2. 2-ニトロ-5-チオフエン-2-イルフェニルアミン (3)

ブロモアレン2 (5.85g、26.9mmol) (又は他のどのハロアレンも選択できる)、2-チオフエンボロン酸 (4.56g、35.6mmol) (又は他のどのアリールボロン酸も選択できる)、トリ-*o*-トリルホスフィン (2.69g、8.8mmol) 及び炭酸カリウム (11.1g、80mmol) の脱ガスしたエチレングリコールジメチルエーテル (70mL) 及び水 (35mL) 懸濁液を、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (2.04g、1.77mmol) で処理し、混合物を予熱した油浴上 80℃で18時間攪拌し、ジクロロメタン (300mL) で希釈し、水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中50%エーテルで溶離) により精製すると、化合物3 (5.63g、95%収率) が得られた。

¹H NMR: (400.2MHz, DMSO) δ (ppm): 7.97 (d, J=9.0, 1H); 7.69 (dd, J=1.2及び5.1, 1H); 7.60 (dd, J=1.2及び3.6, 1H); 7.49 (bs, 2H); 7.27 (d, J=2.0, 1H); 7.18 (dd, J=3.6及び5.1, 1H); 6.97 (dd, J=2.0及び9.0, 1H)。

【0245】

ステップ3. 4-[(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-メチル]-N-(2-ニトロ-5-チオフエン-2-イルフェニル)-ベンズアミド (5)

ニトロフェニルアミン (3, 460mg、2.1mmol) (又は他のどのニトロフェニルアミンも選択できる、1当量)、4-[(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-メチル]-安息香酸 (4, 下記参照、761mg、2.65mmol) (又は他のどの酸も選択できる、1.3当量) 及びベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩 (BOP) (1095mg、2.47mmol) のピリジン (15mL) 溶液に、油中60%水素化ナトリウム (563mg、14.1mmol) を窒素気流下滴下添加し、室温で2.5時間反応させ、トルエンで希釈した。過剰のNaHを酢酸でクエンチし、全混合物を濃縮し、酢酸エチルに再溶解し、NaHCO₃のブライン溶液で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中30%から75%AcOEtで溶離) により精製後、アミド5が883mg (1.80mmol、86%収率) 得られた。

¹H NMR: (400.2MHz, DMSO) δ (ppm): 10.8 (s, 1H); 8.10 (d, J=2.0, 1H); 8.06 (d, J=8.6, 1H); 7.90 (d, J=8.2, 2H); 7.74 (dd, J=1.0及び4.9, 1H); 7.72 (dd, J=1.0及び3.5, 1H); 7.69 (dd, J=2.2及び8.7, 1H); 7.53 (d, J=8.2, 2H); 7.22 (dd, J=3.5及び4.9, 1H); 6.64 (d, J=8.6, 1H); 6.31 (d, J=2.0, 1H); 6.01 (t, J=6.1, 1H); 5.98 (dd, J=2.2及び8.4, 1H); 4.32 (d, J=6.1, 2H); 3.66 (s, 3H); 3.59 (s, 3H)。

【0246】

4-[(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-メチル]-安息香酸 (4)

3,4-ジメトキシフェニルアミン (786mg、5.13mmol) 及びジブチル錫ジクロリド (219mg、0.72mmol) のエチレングリコールジメチルエーテル (7mL) 溶液に、4-ホルミル安息香酸 (748mg、4.98mmol) を加えた。懸濁液を室温で10分間攪拌し、フェニルシラン (1.0mL、7.9mmol) で処理し、混合物を同温度で12時間攪拌した。メタノール及び数滴の水を加え、5時間攪拌し、真空下に濃縮し、ジクロロメタンに懸濁させ、室温で1日攪拌した。濾過後、純粋な酸4 (1.13g、79%収率) がベージュ色固体として得られた。

^1H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 7.86 (d, $J=8.2$, 2H); 7.44 (d, $J=8.2$, 2H); 6.63 (d, $J=8.5$, 1H); 6.29 (d, $J=2.3$, 1H); 5.96 (dd, $J=2.3, 8.5$, 1H); 5.96 (bs, 1H); 4.28 (s, 2H); 3.64 (s, 3H); 3.58 (s, 3H)。

【0247】

ステップ4. N-(2-アミノ-5-チオフエン-2-イル-フェニル)-4-[(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-メチル]-ベンズアミド(6)

化合物5(250mg、0.511mmol)(又は他のどのニトロアミドも選択できる、1当量)及び塩化錫(II)2水塩(2.30g、10.2mmol)のTHF/MeOH/水1:1:1混合物(18mL)懸濁液を、封管中75℃で1時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ジクロロメタン中20%EtOAcで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物6(138mg、59%収率)が得られた。

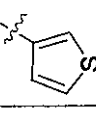
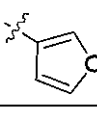
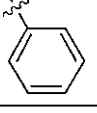
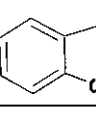
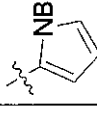
^1H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.66 (s, 1H); 7.92 (d, $J=8.4$, 2H); 7.46 (d, $J=8.4$, 2H); 7.44 (d, $J=2.0$, 1H); 7.34 (dd, $J=1.1; 5.0$, 1H); 7.27 (dd, $J=2.0; 8.2$, 1H); 7.22 (dd, $J=1.1$ 及び 3.6 , 1H); 7.03 (dd, $J=3.6, 5.0$, 1H); 6.78 (d, $J=8.5$, 1H); 6.64 (d, $J=8.5$, 1H); 6.31 (d, $J=2.5$, 1H); 6.01~5.97 (m, 2H); 5.14 (bs, 2H); 4.30 (d, $J=6.1$, 2H); 3.66 (s, 3H); 3.58 (s, 3H)。

【0248】

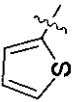
【表 5 - 1】

表 2

スキーム 1 に従って調製した化合物の特性決定

化合物	実施例	R	Ar	名称	特性決定
7	1a	OMe		N-(2-アミノ-5-チオフェン-3-イル-フェニル)-4-[(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-メチル]-ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.66 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.00-5.75 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.30 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (s, 3H)。 MS: (計算値) 459.2; (実測値) 460.5 (MH) ⁺ 。
8	1b	OMe		N-(2-アミノ-5-フラン-3-イル-フェニル)-4-[(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-メチル]-ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.65 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79-6.76 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.01~5.97 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.30 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (s, 3H)。 MS: (計算値) 443.2; (実測値) 444.5 (MH) ⁺ 。
9	1c	OMe		N-(4-アミノ-2-ピフェニル-3-イル)-4-[(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-メチル]-ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.66 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54-7.46 (m, 5H), 7.37 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.00-5.97 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.30 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (s, 3H)。 MS: (計算値) 453.2; (実測値) 454.5 (MH) ⁺ 。
10	1d	OMe		N-(2-アミノ-5-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-フェニル)-4-[(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-メチル]-ベンズアミド	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.67 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.0, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 7.4, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.00-5.97 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.31 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (s, 3H)。 MS: (計算値) 509.2; (実測値) 510.5 (MH) ⁺ 。
11	1e	OMe		2-(4-アミノ-3-{4-[(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-メチル]-ベンゾイルアミノ}-1-フェニル)-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.60 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 5.99-5.96 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.29 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)。 MS: (計算値) 542.3; (実測値) 543.5 (MH) ⁺ 。

【表 5 - 2】

12	1f	F		N-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イル-フェニル)-4-[(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)アルキル]-ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO d ₆): 9.64 (s, 1H); 7.92 (d, 2H, J=8.2 Hz); 7.45 (d, 2H, J=8.2 Hz); 7.43 (s, 1H); 7.35 (dd, 1H, J=1.0, 5.1 Hz); 7.27 (dd, 1H, J=2.2, 8.4 Hz); 7.21 (dd, 1H, J=1.2, 3.5 Hz); 7.02 (dd, 1H, J=3.7, 5.1 Hz); 6.85 (t, 1H, J=8.9 Hz); 6.78 (d, 1H, J=8.2 Hz); 6.40 (dd, 1H, J=2.7, 14.0 Hz); 6.31-6.28 (m, 1H); 6.23 (bt, 1H, J=6.2 Hz); 5.13 (s, 2H); 4.30 (d, 2H, J=6.0 Hz), 3.66 (s, 3H)。

【0 2 4 9】

(実施例 2)

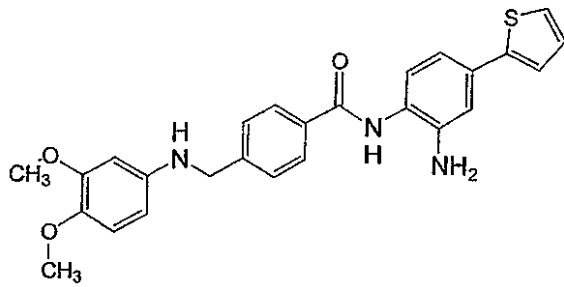
10

20

30

40

【化 1 9 1】



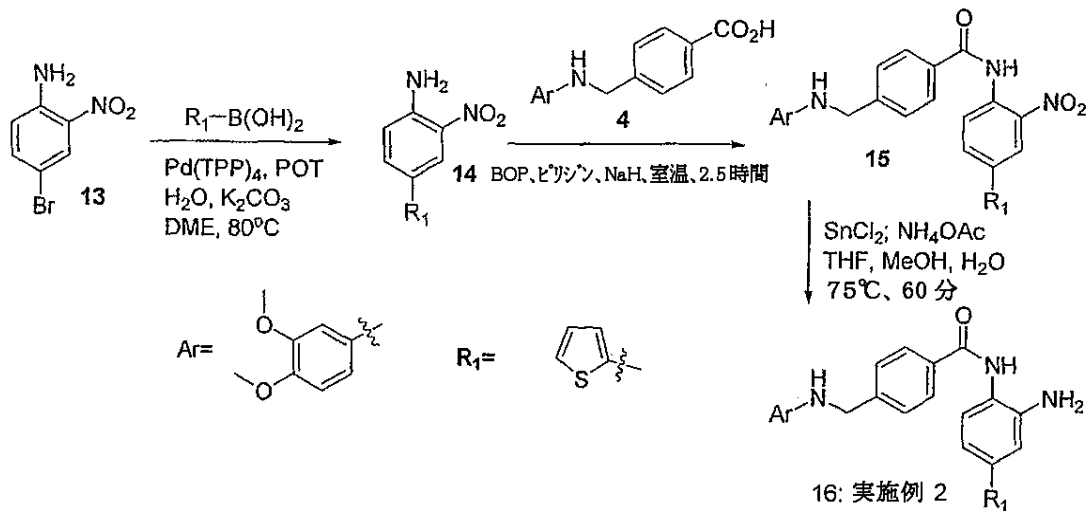
10

N-〔2-アミノ-4-(2-チエニル)フェニル〕-4-〔[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル〕ベンズアミド (16)

【0250】

【化 1 9 2】

スキーム 2



20

30

【0251】

ステップ 1. 2-ニトロ-4-チオフェン-2-イルフェニルアミン (14)

化合物 1 を化合物 13 に代えた以外は、実施例 1、ステップ 2 に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物 14 が 89% 収率で得られた。

¹H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.11 (d, J = 2.15, 1H); 7.73 (dd, J = 2.15, 8.8, 1H); 7.59 (bs, 2H); 7.45 (dd, J = 1.1, 5.4, 1H); 7.40 (dd, J = 1.1, 3.8, 1H); 7.09 (m, 1H); 7.08 (dd, J = 5.6, 8.8, 1H)。

【0252】

ステップ 2. 4-[(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル]-N-(2-ニトロ-4-チオフェン-2-イルフェニル)ベンズアミド (15)

化合物 3 を化合物 14 に代えた以外は、実施例 1、ステップ 3 に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物が 68% 収率で得られた。¹H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.7 (s, 1H); 8.19 (d, J = 2.0, 1H); 8.00 (dd, J = 1.7, 8.6, 1H); 7.89 (d, J = 8.0, 2H); 7.80 (d, J = 8.4, 1H); 7.67 (d, J = 3.8, 1H); 7.64 (d, J = 5.1, 1H); 7.51 (d, J = 8.0, 2H); 7.18 (t, J = 3.8, 1H); 6.64 (d, J = 8.6, 1H); 6.31 (d, J = 2.4, 1H); 6.31-5.96 (m, 2H); 4.31 (d, J = 6.1, 2H); 3.66 (s, 3

40

50

H) ; 3.59 (s, 3H)。

【0253】

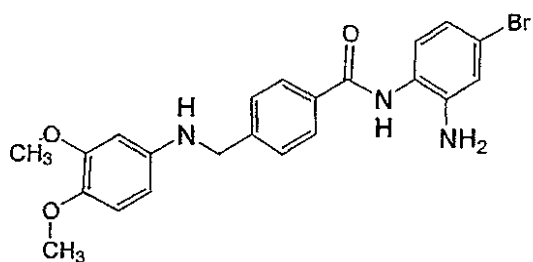
ステップ3. N-(2-アミノ-4-チオフエン-2-イルフェニル)-4-[(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-メチル]-ベンズアミド(16)

化合物5を化合物15に代えた以外は、実施例1、ステップ4に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物が47%収率で得られた。¹H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.59 (s, 1H); 7.90 (d, J=8.0, 2H); 7.46 (d, J=8.0, 2H); 7.45 (d, J=1.1, 1H); 7.34 (dd, J=1.1, 3.5, 1H); 7.20 (d, J=8.1, 1H); 7.09 (dd, J=3.5, 4.9, 1H); 6.89 (dd, J=2.2, 8.1, 1H); 6.64 (d, J=8.6, 1H); 6.32 (d, J=2.5, 1H); 6.00~5.97 (m, 2H); 5.07 (bs, 2H); 4.30 (d, J=6.1, 2H); 3.66 (s, 3H); 3.59 (s, 3H)。

【0254】

(実施例3)

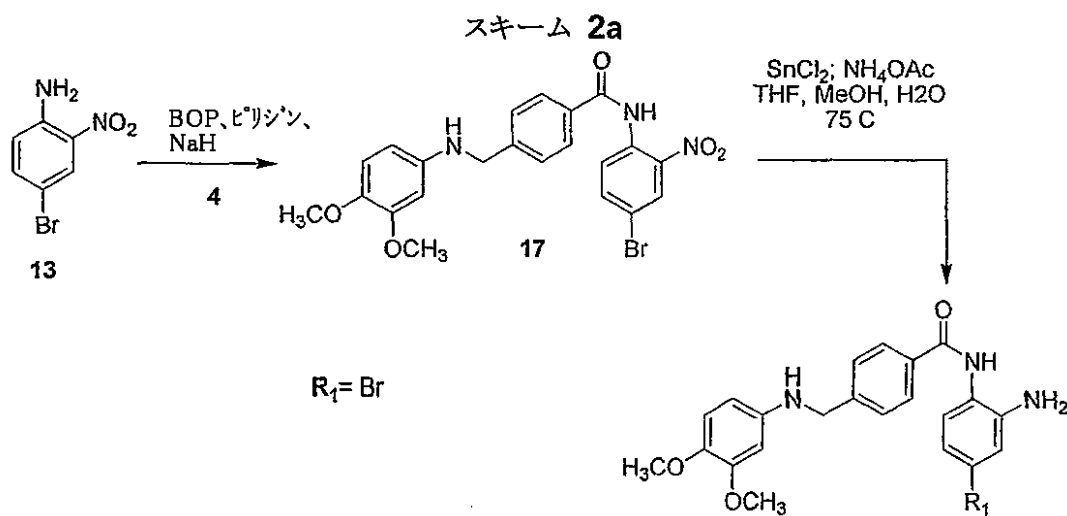
【化193】



N-(2-アミノ-4-ブロモフェニル)-4-{[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド(18)

【0255】

【化194】



18: 実施例 3

N-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-4-[(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-メチル]-ベンズアミド(17)

化合物14を化合物13に代えた以外は、実施例2、ステップ2に記載した手順と同様の手順に従うと、化合物17が92%収率で得られた。¹H NMR: (400.2 MHz

z, DMSO) δ (ppm) : 10.72 (s, 1H) ; 8.17 (d, $J=2.0$, 1H) ; 7.96 (dd, $J=2.0$, 8.6, 1H) ; 7.86 (d, $J=7.9$, 2H) ; 7.69 (d, $J=8.6$, 1H) ; 7.51 (d, $J=7.9$, 2H) ; 6.63 (d, $J=8.4$, 1H) ; 6.32 (d, $J=2.0$, 1H) ; 6.01~5.96 (m, 2H) ; 4.31 (d, $J=5.9$, 2H) ; 3.65 (s, 3H) ; 3.58 (s, 3H)。

【0256】

N-(2-アミノ-4-ブロモフェニル)-4-[(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-メチル]-ベンズアミド(18)

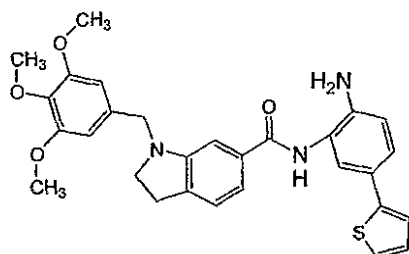
化合物15を化合物17に代えた以外は、実施例2、ステップ3に記載した手順と同様の手順に従うと、化合物18が46%収率で得られた。

^1H NMR、(400.2 MHz, DMSO) δ (ppm) : 9.55 (s, 1H)、7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、6.92 (d, $J=2.3$ Hz, 1H)、6.69 (dd, $J=8.4$, 2.3 Hz, 1H)、6.63 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、6.30 (d, $J=2.5$ Hz, 1H)、6.00~5.96 (m, 2H)、5.22 (s, 2H)、4.29 (d, $J=6.3$ Hz, 2H)、3.65 (s, 3H)、3.58 (s, 3H)。MS : (計算値) 455.1 ; (実測値) 456.4, 458.4 (MH) $^+$ 。

【0257】

(実施例4)

【化195】



N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)インドリン-6-カルボキサミド(23)

【0258】

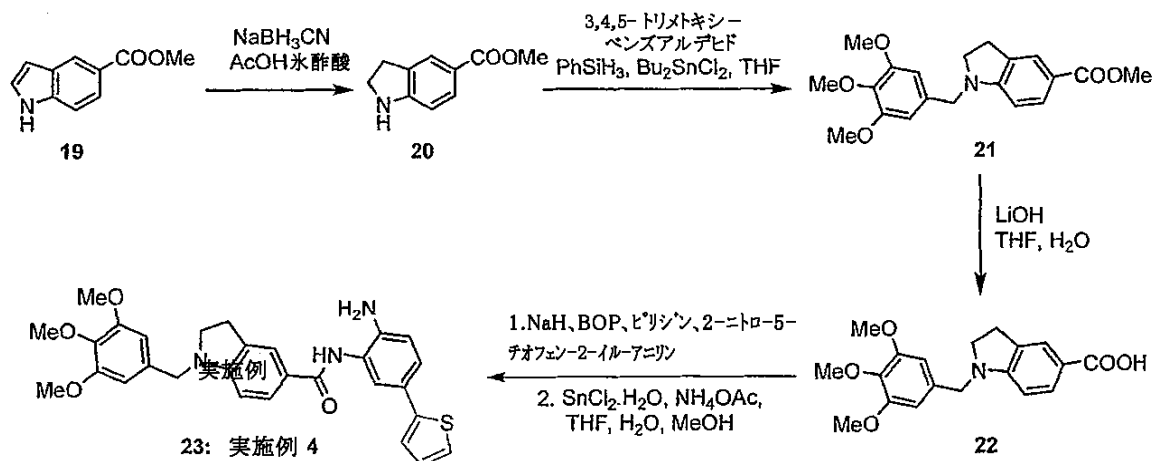
10

20

30

【化 1 9 6】

スキーム 3



10

【0 2 5 9】

ステップ 1: メチル 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボキシレート (20)

20

インドール-5-カルボン酸メチル (2 g、11.4 mmol) の 0℃での氷酢酸 (15 mL) 冷溶液に、水素化シアノホウ素ナトリウム (1.075 g、17.1 mmol) をゆっくり加えた。混合物を加温し、室温でさらに 1 時間攪拌し、再び 0℃に冷却し、H₂O でクエンチした。得られた溶液の pH を、NaOH 水溶液を加えることにより 12 に合わせ、DCM で抽出し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。乾燥した抽出物を真空下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 30% EtOAc で溶離) により精製すると、表題化合物 20 (1.62 g、80%) がベージュ色固体として得られた。¹H-NMR (DMSO) δ: 2.94 (t, J = 8.6 Hz, 2H); 3.51 (dt, J = 1.2, 8.6 Hz, 2H); 3.71 (s, 3H); 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.54 (m, 2H)。

30

【0 2 6 0】

ステップ 2: メチル 1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボキシレート (21)

20 (300 mg、1.69 mmol)、3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド (365 mg、1.86 mmol) 及びジブチル錫ジクロリド (51 mg、0.17 mmol) の THF (8 mL) 溶液に、フェニルシラン (229 μL、1.86 mmol) を加えた。混合物を窒素下室温で終夜攪拌した。さらにアルデヒド及びフェニルシランを加え、出発物が消費されるまで攪拌を続けた。真空下に THF を蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 20% EtOAc で溶離) により残渣を精製した。化合物をさらに、EtOAc/ヘキサン混合物中で再結晶により精製し、最終的に 2 回目のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 20% EtOAc で溶離) により精製すると、表題化合物 21 (428 mg、71%) が白色固体として得られた。¹H-NMR (DMSO) δ: 2.96 (t, J = 8.4 Hz, 2H); 3.45 (t, J = 8.7 Hz, 2H); 3.61 (s, 3H); 3.71 (s, 6H); 3.72 (s, 3H); 4.30 (s, 2H); 6.59 (s, 2H); 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 7.63 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H)。

40

【0 2 6 1】

ステップ 3: 1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸 (22)

LiOH·H₂O (75 mg、1.78 mmol) の H₂O (5 mL) 溶液を、エステ

50

ル 21 (426 mg、1.19 mmol) の THF (5 mL) 溶液に加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。真空下に THF を除去し、残った水溶液を、1 N の HCl を用いて pH 1 に酸性化した。沈殿物が生成し、これを濾取し、H₂O で洗浄し、乾燥させると、表題化合物 22 が白色固体として得られた (320 mg、78%)。¹H-NMR (DMSO) δ: 2.96 (t, J=8.6 Hz, 2H); 3.43 (t, J=8.6 Hz, 2H); 3.62 (s, 3H); 3.72 (s, 6H); 4.29 (s, 2H); 6.58 (s, 1H); 6.60 (s, 2H); 7.53 (s, 1H); 7.61 (d, J=8.8 Hz, 1H)。

【0262】

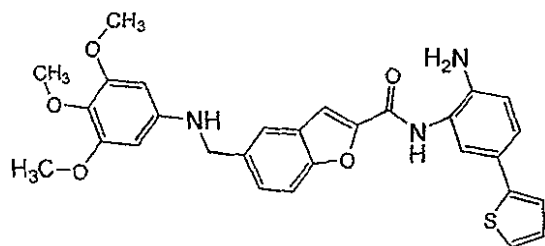
ステップ 4 及び 5. 1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (2-アミノ-5-チオフェン-2-イルフェニル)-アミド (23)

実施例 1、ステップ 3 及び 4 に記載した手順に従うと、表題化合物 23 が黄色固体として得られた (294 mg、41%)。¹H-NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.37 (s, 1H)、7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.44 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.33 (d, J=5.1 Hz, 1H)、7.25 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H)、7.22 (d, J=3.3 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=4.2, 4.2 Hz, 1H)、6.78 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.66 (d, J=8.2 Hz, 1H)、6.64 (s, 2H)、5.06 (s, 2H)、4.32 (s, 2H)、3.75 (s, 6H)、3.64 (s, 3H)、3.45 (t, J=8.3 Hz, 2H)、3.00 (t, J=8.5 Hz, 2H)。MS: (計算値) 515.2; (実測値) 513.7 (MH)⁺。

【0263】

(実施例 5)

【化197】

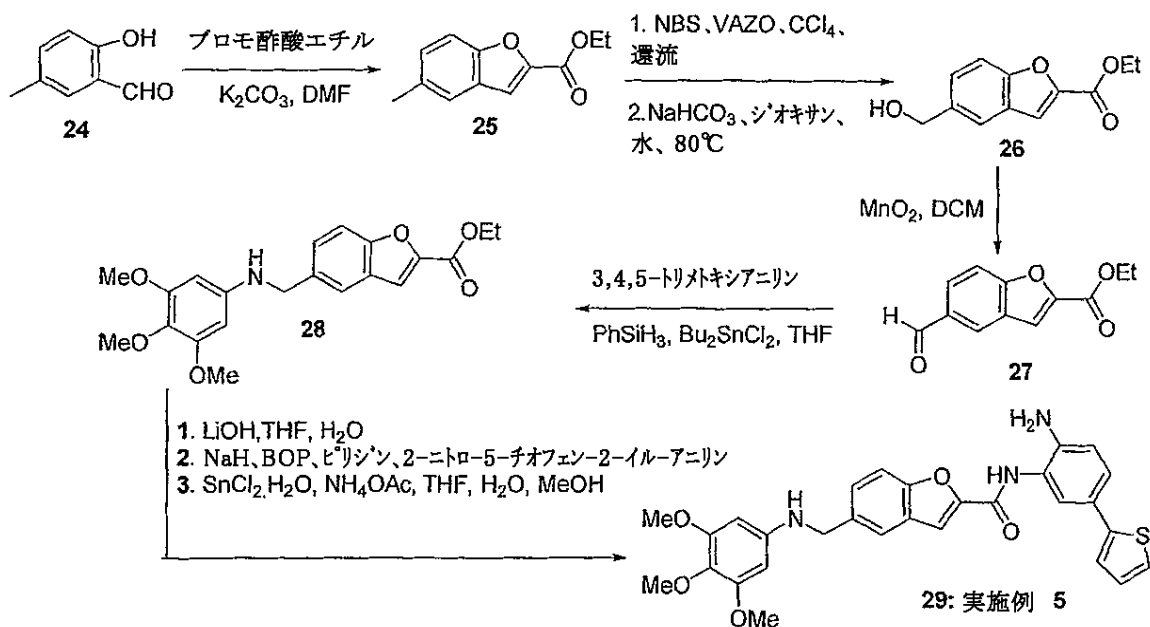


N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-5-{[(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミノ]メチル}-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド (29)

【0264】

【化 198】

スキーム 4



10

20

【0265】

ステップ1: エチル 5-メチルベンゾフラン-2-カルボキシレート (25)

2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアルデヒド (5 g, 36.7 mmol) 及び K_2CO_3 (12.7 g, 91.8 mmol) の DMF (30 mL) 攪拌懸濁液に、プロモ酢酸エチル (4.07 mL, 36.7 mmol) を滴下添加した。この混合物を窒素下に室温で2時間攪拌し、次いで $80^\circ C$ に加熱し、終夜攪拌した。反応物を H_2O でクエンチすると沈殿物が生成し、これを濾取し、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中5% EtOAcで溶離) により精製すると、表題化合物 25 (2.30 g, 31%) が得られた。 ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.45 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); 2.47 (s, 3H); 4.45 (q, $J=7.0$ Hz, 2H); 7.26 (m, 1H); 7.46 (m, 3H)。

30

【0266】

ステップ2~3. 5-ヒドロキシメチルベンゾフラン-2-カルボン酸エチルエステル (26)

エステル 25 (2.26 g, 11.1 mmol)、N-ブロモコハク酸イミド (2.37 g, 13.3 mmol) 及び VAZO (271 mg, 1.11 mmol) の混合物を、窒素下に CCl_4 (50 mL) 中で終夜還流させた。反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水 $MgSO_4$ で乾燥させ、真空下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中5% EtOAcで溶離) により残渣を精製すると、エチル 5-ブロモメチルベンゾフラン-2-カルボキシレートが得られた。この化合物をジオキサン (20 mL) に溶解し、 $NaHCO_3$ (1.76 g, 20.9 mmol) の水 (20 mL) 溶液を加えた。反応物を $80^\circ C$ で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物を EtOAc に溶解し、ブラインで洗浄した。有機層を無水 $MgSO_4$ で乾燥させ、真空下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中20~40% EtOAcで溶離) により残渣を精製すると、表題化合物 26 (2.55 g, 61%) が白色固体として得られた。 ^1H-NMR (DMSO) δ : 7.74 (d, $J=1.0$ Hz, 1H)、7.71~7.70 (m, 1H)、7.65 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、7.44 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1H)、5.31 (t, $J=5.8$ Hz, 1H)、4.59 (d, $J=5.7$ Hz, 2H)、4.35 (q, $J=7.1$ Hz, 2H); 1.34 (t, $J=7.0$, 3H)。

40

50

【0267】

ステップ4：エチル5-ホルミルベンゾフラン-2-カルボキシレート（27）

化合物26（2.53g、11.49mmol）のDCM（70mL）溶液に、MnO₂（9.99g、114.9mmol）を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いでセライトパッドを通して濾過した。濾液を真空下に濃縮すると、表題化合物27（2.19g、87%）が白色固体として得られた。¹H-NMR（DMSO）δ：10.07（s, 1H）、8.40～8.39（m, 1H）、8.03（dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H）、7.93～7.92（m, 2H）、4.38（q, J=7.1Hz, 2H）；1.35（t, J=7.0, 3H）。

【0268】

ステップ5：5-〔（3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ）-メチル〕-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチルエステル（28）

化合物20及び3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒドを3, 4, 5-トリメトキシアニリン及び化合物27に代えた以外は、実施例4、ステップ2に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物が99%収率で得られた。¹H NMR：（DMSO）δ（ppm）：7.75（d, J=1.0Hz, 1H）、7.73（d, J=1.0Hz, 1H）、7.66（d, J=8.6Hz, 1H）、7.51（dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H）、6.11（t, J=6.1Hz, 1H）、5.89（s, 2H）、4.37～4.32（m, 4H）、3.63（s, 6H）、3.49（s, 3H）、1.33（t, J=7.0, 3H）。

【0269】

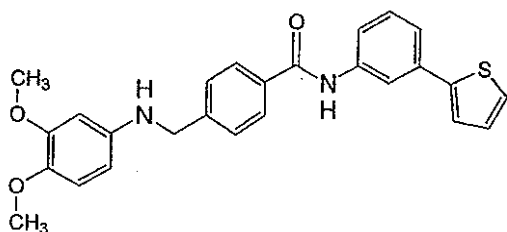
ステップ6～8：5-〔（3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ）-メチル〕-ベンゾフラン-2-カルボン酸（2-アミノ-5-チオフェン-2-イルフェニル）-アミド（29）

実施例4、ステップ3に記載した手順と同様の手順に、次いで実施例1、ステップ3及び4に記載した手順に従うと、表題化合物29が73%収率でオレンジ色固体として得られた。¹H NMR：（DMSO）δ（ppm）：9.92（s, 1H）、7.77（d, J=1.0Hz, 1H）、7.70（s, 1H）、7.65（d, J=8.6Hz, 1H）、7.49（dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H）、7.46（d, J=2.2Hz, 1H）、7.34（dd, J=5.1, 1.0Hz, 1H）、7.30（dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H）、7.23（dd, J=3.5, 1.2Hz, 1H）、7.04（dd, J=5.1, 3.5Hz, 1H）、6.80（d, J=8.4Hz, 1H）、6.12（t, J=5.8Hz, 1H）、5.91（s, 2H）、4.35（d, J=5.9Hz, 2H）、3.64（s, 6H）、3.50（s, 3H）。MS：（計算値）529.2；（実測値）530.7（MH）⁺。

【0270】

（実施例6）

【化199】



4-〔〔（3, 4-ジメトキシフェニル）アミノ〕メチル〕-N-〔3-（2-チエニル）フェニル〕ベンズアミド（32）

【0271】

10

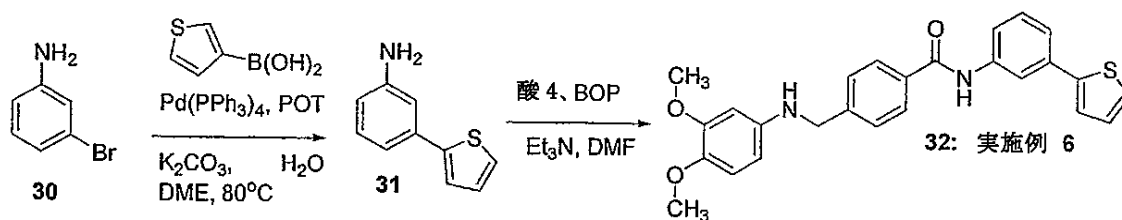
20

30

40

【化 2 0 0】

スキーム 5



10

【0 2 7 2】

ステップ 1：3-チオフエン-2-イルフェニルアミン（31）。

化合物 2 を化合物 30 に代えた以外は、実施例 1 ステップ 2 に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物 31 が 50% 収率で得られた。 ^1H NMR：(DMSO) δ (ppm)：7.45 (dd, $J=5.1, 1.2\text{ Hz}$, 1H)、7.32 (dd, $J=3.7, 1.2\text{ Hz}$, 1H)、7.07 (dd, $J=3.7, 1.2\text{ Hz}$, 1H)、7.02 (dd, $J=7.7, 7.7\text{ Hz}$, 1H)、6.81 (dd, $J=1.9, 1.9\text{ Hz}$, 1H)、6.78 (ddd, $J=7.4, 1.6, 0.8\text{ Hz}$, 1H)、6.48 (ddd, $J=8.0, 2.3, 1.0\text{ Hz}$, 1H)、5.20 (s, 2H)。MS：(計算値) 176.4；(実測値) 175.1 (MH) $^+$ 。

20

【0 2 7 3】

ステップ 2：4-[(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-メチル]-N-(3-チオフエン-2-イルフェニル)-ベンズアミド（32）

31 (122 mg, 0.696 mmol)、酸 4 (182 mg, 0.633 mmol) 及び BOP (308 mg, 0.696 mmol) の DMF (4 mL) 攪拌溶液に、 Et_3N (265 μL , 1.90 mmol) を加えた。反応物を窒素下に室温で 3 時間攪拌し、 H_2O でクエンチし、蒸発させた。残渣を酢酸エチルで抽出し、飽和 NH_4Cl 溶液、 NaHCO_3 及びブラインで洗浄した。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥させ、真空下に濃縮すると物質が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中 40% EtOAc で溶離）により精製すると、表題化合物 32 (70 mg, 25%) が黄色固体として得られた。 ^1H NMR：(DMSO) δ (ppm)：10.25 (s, 1H)、8.09~8.08 (m, 1H)、7.73 (ddd, $J=7.6, 3.7, 3.7\text{ Hz}$, 1H)、7.54 (dd, $J=5.1, 1.0\text{ Hz}$, 1H)、7.49 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H)、7.45 (dd, $J=3.7, 1.2\text{ Hz}$, 1H)、7.42~7.32 (m, 2H)、7.13 (dd, $J=5.1, 3.7\text{ Hz}$, 1H)、6.64 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H)、6.31 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H)、6.00~5.97 (m, 2H)、4.31 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H)、3.65 (s, 3H)、3.59 (s, 3H)。MS：(計算値)、444.2；(実測値) 445.5 (MH) $^+$ 。

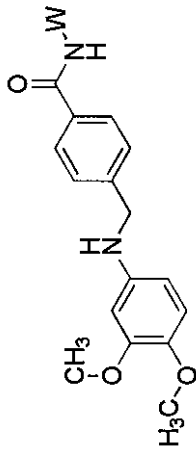
30

【0 2 7 4】

【表 6】

表 3

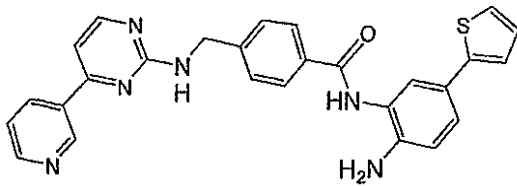
スキーム 5 に従って調製した化合物の特性決定



化合物	実施例	W	名称	特性決定
33	6a		4-[(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-メチル]-N-(2-フルオロ-フェニル)-ベンズアミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): 10.07 (s, 1H); 7.98 (d, 2H, J=8.3 Hz); 7.64 (t, 1H, J=7.5 Hz); 7.55 (d, 2H, J=8.0 Hz); 7.35-7.27 (m, 3H); 6.71 (d, 1H, J=8.8 Hz); 6.38 (s, 1H); 6.05 (d, 1H, J=8.8 Hz); 5.80 (d, 1H, J=3.5 Hz); 4.36 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); 3.65 (s, 3H)。
34	6b		N-(3-アミノ-ナフタレン-2-イル)-4-[(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-メチル]-ベンズアミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): 9.71 (s, 1H); 7.94 (d, 2H, J=8.2 Hz); 7.82 (s, 1H); 7.63 (d, 1H, J=7.6 Hz); 7.52 (d, 1H, J=7.82 Hz); 7.48 (d, 2H, J=8.4 Hz); 7.28-7.24 (m, 1H); 7.14-7.10 (m, 1H); 7.05 (s, 1H); 6.64 (d, 1H, J=8.6 Hz); 6.32 (d, 1H, J=2.5 Hz); 6.03-5.97 (m, 2H); 5.24 (s, 2H); 4.30 (d, 2H, J=6.26 Hz), 3.65 (s, 3H); 3.58 (s, 3H)。
35	6c		N-(2-アミノ-5-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-[(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-メチル]-ベンズアミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): 9.53 (s, 1H); 7.88 (d, 2H, J=8.2 Hz); 7.45 (d, 2H, J=8.4 Hz); 7.27 (d, 1H, J=8.0 Hz); 6.67 (d, 1H, J=11.5 Hz); 6.30 (d, 1H, J=2.5 Hz); 5.98-5.95 (m, 2H); 5.40 (s, 2H); 4.29 (d, 2H, J=6.4 Hz), 3.64 (s, 3H); 3.58 (s, 3H)。
36	6d		N-(2-アミノ-4,5-ジクロロ-フェニル)-4-[(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-メチル]-ベンズアミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): 9.53 (s, 1H); 7.88 (d, 2H, J=8.0 Hz); 7.44 (d, 2H, J=8.2 Hz); 7.27 (d, 1H, J=8.0 Hz); 6.63 (d, 1H, J=8.4 Hz); 6.30 (d, 1H, J=2.0 Hz); 5.60-5.96 (m, 2H); 5.40 (s, 2H); 4.27 (d, 2H, J=6.0 Hz), 3.65 (s, 3H); 3.57 (s, 3H)。

(実施例 7)

【化 201】



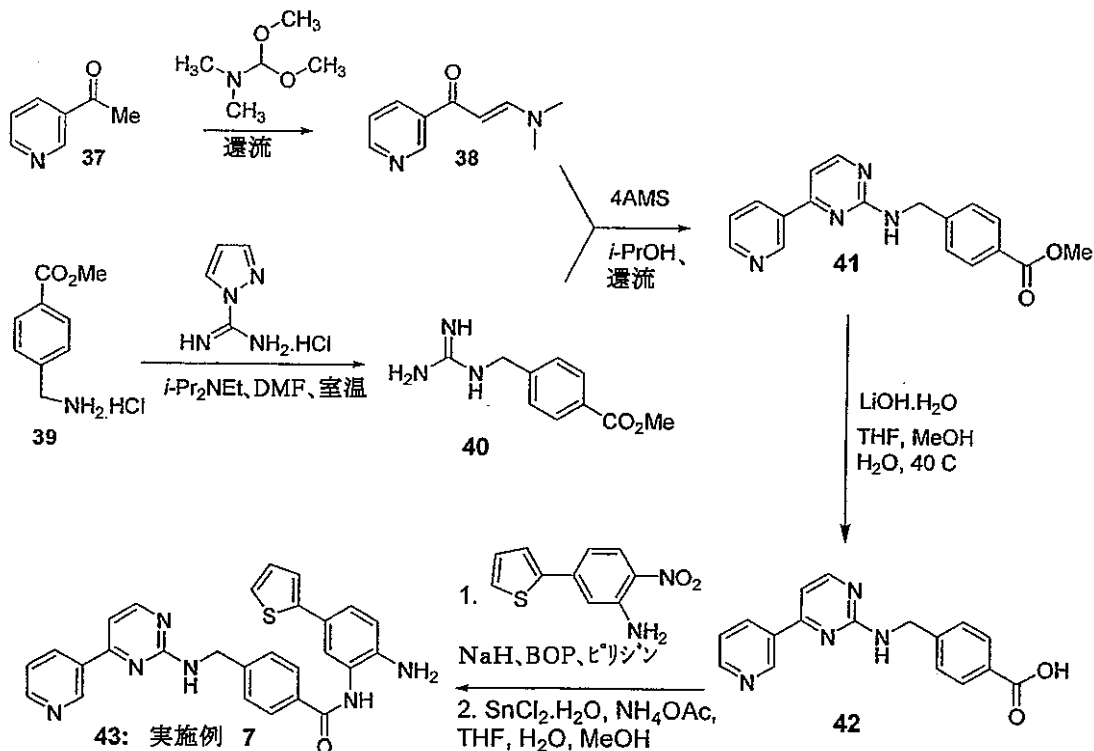
N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-{[(4-ピリジン-3-イルピリミジン-2-イル)アミノ]メチル}ベンズアミド (43)

【0276】

【化 202】

(43)

スキーム 6



【0277】

ステップ 1: 3-ジメチルアミノ-1-ピリジン-3-イルプロペノン (38)

3-アセチルピリジン (37、30.0 g、247.6 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (65.8 mL、495.2 mmol) の攪拌溶液を、窒素下に 4 時間還流させた。反応混合物を濃縮乾固し、ジエチルエーテル 50 mL を加えると褐色懸濁液が得られた。固体を濾別し、Et₂O ですすぎ、乾燥させると、表題化合物 38 (36.97 g、85% 収率) がオレンジ色結晶性固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.08 (d, J = 2.2 Hz, 1 H)、8.66 (dd, J = 4.9, 1.4 Hz, 1 H)、8.26~8.23 (m, 1 H)、7.85 (d, J = 12.1 Hz, 1 H)、7.40 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1 H)、5.68 (d, J = 12.1 Hz, 1 H)、3.20 (s, 3 H)、2.97 (s, 3 H)。

【0278】

ステップ2：(4-グアニジノメチル)安息香酸メチル(40)

4-アミノメチルー安息香酸メチル塩酸塩(39、15.7g、77.8mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(29.5mL、171.2mmol)のDMF(85.6mL)攪拌懸濁液に、窒素下室温で、ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩(12.55g、85.6mmol)を加えた。4時間後、反応混合物は透明溶液となり、この溶液を真空下に濃縮乾固し、飽和NaHCO₃(35mL)水溶液を加えると懸濁液が得られた。固体を濾別し、冷水で洗浄した。母液を濃縮すると、さらに固体物質が生成し、これも濾取した。両方の固体を合わせ、H₂O(50mL)で摩砕し、濾別し、冷H₂O及びジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させると、表題化合物40(12.32g、77%収率)が白色結晶性固体として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 9.20~8.00(m, 4H)、AB系(δ_A=7.91, δ_B=7.39, J_{AB}=8.2Hz, 4H)、4.39(bs, 2H)、3.83(s, 3H)。

10

【0279】

ステップ3：メチル4-[(4-ピリジン-3-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-メチル]-ベンゾエート(41)

化合物38(0.394g、1.9mmol)及び40(0.402g、2.3mmol)のイソプロピルアルコール(3.8mL)攪拌懸濁液に、窒素下室温で、モレキュラーシーブス(0.2g、4A粉体)を加えた。反応混合物を5時間還流させた。MeOH(50mL)を加え、反応混合物を再び還流させた。濁った溶液が形成し、セライトパッドを通してこれを濾過し、濾液を濃縮乾固し、残渣を酢酸エチル(3mL)で摩砕し、濾別し、乾燥させると、表題化合物41(0.317g、52%)が白色結晶性固体として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 9.17(bs, 1H)、8.64(m, 1H)、8.38(m, 2H)、7.98(t, J=6.3Hz, 1H)、7.88(m, 2H)、7.48(m, 3H)、7.24(d, J=5.1Hz, 1H)、4.64(d, J=6.1Hz, 2H)、3.81(s, 3H)。

20

【0280】

ステップ4：4-[(4-ピリジン-3-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-メチル]-安息香酸(42)

30

41(3.68g、11.5mmol)のTHF(23mL)とMeOH(23mL)との混合物中攪拌溶液に、室温でLiOH·H₂O(1.06g、25.3mmol)の水(11.5mL)溶液を加えた。反応混合物を40℃で終夜攪拌し、室温に冷却し、HClの水溶液(12.8mL、2N)を加えた(pH~4~5)。混合物を濃縮乾固し、生成した固体を水で摩砕し、濾別し、最少量のH₂Oで洗浄し、乾燥させると、表題化合物42(3.44g、95%)が白色固体として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 12.83(bs, 1H)、9.23(bs, 1H)、8.73~8.66(m, 1H)、8.46~8.36[m, 8.42(d, J=5.1Hz)に吸収、2H]、8.02(t, J=6.3Hz, 1H)、7.91(d, J=8.2Hz, 2H)、7.60~7.40(m, 3H)、7.28(d, J=5.1Hz, 1H)、4.67(d, J=6.3Hz, 2H)。

40

【0281】

ステップ5：N-(2-アミノ-5-チオフエン-2-イル-フェニル)-4-[(4-ピリジン-3-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-メチル]-ベンズアミド(43)

化合物4を化合物42に代えた以外は、実施例1、ステップ3~4に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物が62%収率で得られた。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 9.65(s, 1H)、9.22(s, 1H)、8.66(d, J=3.7Hz, 1H)、8.39(d, J=5.3Hz, 2H)、8.01(t, J=6.5Hz, 1H)、7.93(d, J=8

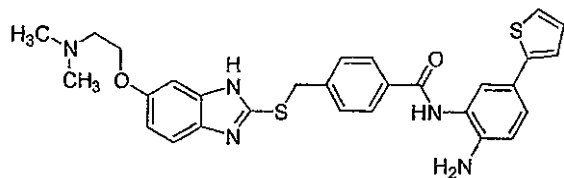
50

. 4 Hz, 2H)、7.53~7.44 (m, 4H)、7.32 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.28~7.24 (m, 2H)、7.21 (dd, J=3.7, 1.2 Hz, 1H)、6.02 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.78 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.13 (s, 2H)、4.65 (d, J=5.7, 2H)。MS: (計算値) 478.2; (実測値) 479.5 (MH)⁺。

【0282】

(実施例8)

【化203】



10

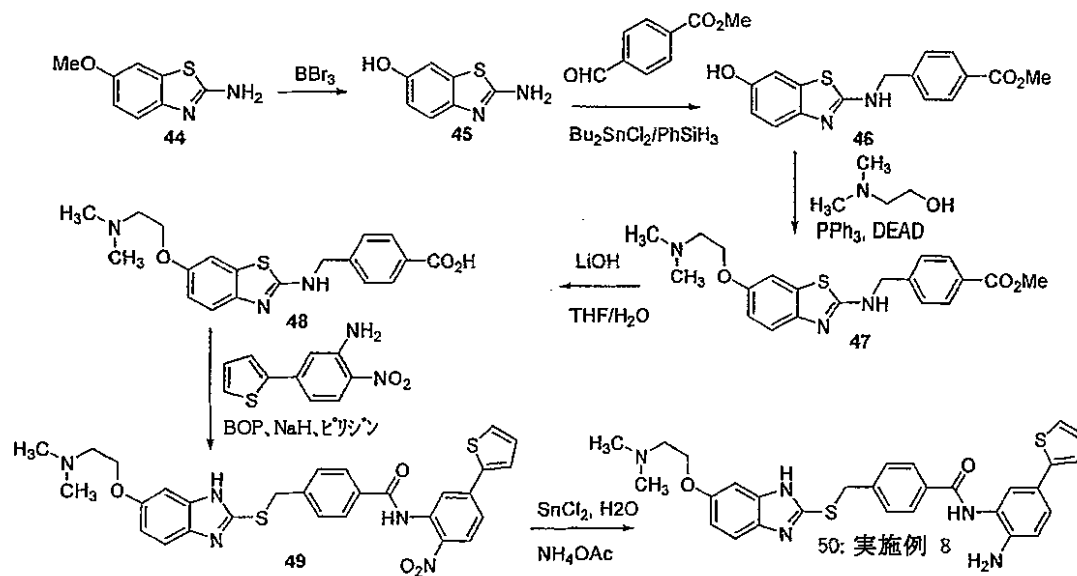
4-[(6-{2-(ジメチルアミノ)エトキシ}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)チオ)メチル]-N-[2-ニトロ-5-(2-チエニル)フェニル]ベンズアミド(50)

【0283】

【化204】

20

スキーム7



30

【0284】

ステップ1: 2-アミノ-ベンゾチアゾール-6-オール(45)

US10/242,304(これは参照によりその全体が取り込まれている)に記載された手順と同様の手順に従うと、表題化合物45が得られた。表題化合物の収率は、49%収率であった。1H NMR:(CD3OD)δ(ppm):7.93(d,J=8.5 Hz,2H)、7.50(d,J=8.5 Hz,2H)、7.31(bs,1H)、6.86(bs,1H)、6.76(dd,J=8.8,2.47 Hz,1H)、4.49(s,2H)、3.94(s,3H)。

【0285】

ステップ2: 4-[(6-ヒドロキシ-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)-メチル]-安息香酸メチルエステル(46)

50

US 10/242, 304 (これは参照によりその全体が取り込まれている)に記載された還元アミノ化に関する手順と同様の手順に従うと、表題化合物46が得られた。表題化合物の収率は、92%収率であった。¹H NMR: (アセトン-d₆) δ (ppm): 8.06 (t, J=7.9 Hz, 2H)、7.65 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.36 (d, J=8.8 Hz, 1H)、7.21 (d, J=2.2 Hz, 1H)、6.88 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H)、4.87 (s, 2H)、3.95 (s, 3H)。m/z: 315.2 (MH⁺)。

【0286】

ステップ3: 4- { [6- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -ベンゾチアゾール-2-イルアミノ] -メチル} -安息香酸メチルエステル (47)

10

US 10/242, 304 (これは参照によりその全体が取り込まれている)に記載されたミツノブ反応に関する手順と同様の手順に従うと、表題化合物47が得られた。表題化合物の収率は、61%収率であった。¹H NMR: (CD₃OD) δ (ppm): 7.98 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.48 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.31 (d, J=8.8 Hz, 1H)、7.22 (d, J=2.5 Hz, 1H)、6.89 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H)、4.68 (s, 2H)、4.09 (t, J=5.5 Hz, 2H)、3.88 (s, 3H)、2.77 (t, J=5.5 Hz, 2H)、2.35 (s, 6H)。m/z: 386.4 (MH⁺)。

【0287】

ステップ4: 4- { [6- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -ベンゾチアゾール-2-イルアミノ] -メチル} -安息香酸 (48)

20

US 10/242, 304 (これは参照によりその全体が取り込まれている)に記載されたエステル加水分解に関する手順と同様の手順に従うと、表題化合物48が得られた。表題化合物の収率は、63%収率であった。¹H NMR: (CD₃OD) δ (ppm): 8.43 (bs, 1H)、7.92 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.48 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.38 (s, 1H)、7.30 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.87 (d, J=9.2 Hz, 1H)、4.66 (d, J=5.1 Hz, 2H)、4.17 (t, J=4.7 Hz, 2H)、3.06 (bs, 2H)、2.54 (s, 6H)。m/z: 372.4 (MH⁺)。

【0288】

30

ステップ5: 4- [6- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イルスルファニルメチル] -N- (2-ニトロ-5-チオフエン-2-イル-フェニル) -ベンズアミド (49)

化合物4を化合物48に代えた以外は、実施例1、ステップ3と同様の手順に従うと、表題化合物49が83%収率で得られた。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.92 (bs, 1H)、8.26 (bs, 1H)、8.16 (s, 1H)、8.05 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.82 (d, J=7.4 Hz, 2H)、7.74~7.67 (m, 2H)、7.31~7.21 (m, 5H)、6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H)、4.54 (d, J=4.7 Hz, 2H)、3.99 (bs, 2H)、2.59 (t, J=5.9 Hz, 2H)、2.20 (s, 6H)。

40

【0289】

ステップ6: N- [2-アミノ-5- (2-チエニル) フェニル] -4- [({6- [2- (ジメチルアミノ) エトキシ] -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル} チオ) メチル] ベンズアミドN- (2-アミノ-5-チオフエン-2-イル-フェニル) -4- { [6- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -ベンゾチアゾール-2-イルアミノ] -メチル} -ベンズアミド (50)

化合物5を化合物49に代えた以外は、実施例1、ステップ4と同様の手順に従うと、表題化合物50が7%収率で得られた。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.68 (s, 1H)、8.39 (bs, 1H)、7.95 (d, J=7.4 Hz, 2H)、7.47 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.44 (s, 1H)、7.32 (s,

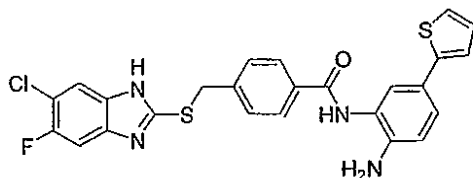
50

1 H)、7.27~7.21 (m, 3 H)、7.02 (s, 1 H)、6.80 (t, J = 9.8 Hz, 2 H)、5.14 (s, 2 H)、5.63 (d, J = 4.5 Hz, 2 H)、4.05 (bs, 2 H)、2.76 (bs, 2 H)、2.32 (s, 6 H)。m/z : 544.5 (MH⁺)。

【0290】

(実施例9)

【化205】



10

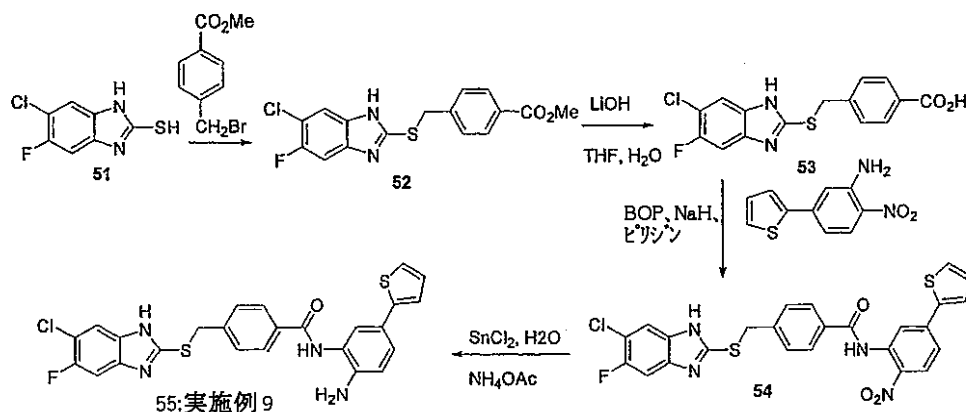
N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-{[(6-クロロ-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)チオ]メチル}ベンズアミド(55)

【0291】

【化206】

スキーム 8

20



30

【0292】

ステップ1: 4-(6-クロロ-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルスルファニルメチル)-安息香酸メチルエステル(52)

US10/242,304(これは参照によりその全体が取り込まれている)に記載されたS-アルキル化に関する手順と同様の手順に従うと、表題化合物52が得られた。表題化合物の収率は、55%収率であった。

40

¹H NMR:(DMSO-d₆)δ(ppm):7.85(d,J=8.4Hz,2H)、7.55(d,J=8.4Hz,2H)、3.80(s,2H)、3.34(s,3H)。m/z:351.2(MH⁺)。

【0293】

ステップ2: 4-{6-[(ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-ベンゾチアゾール-2-イルスルファニルメチル}-安息香酸メチルエステル(53)

US10/242,304(これは参照によりその全体が取り込まれている)に記載されたエステル加水分解に関する手順と同様の手順に従うと、表題化合物53が得られた。表題化合物の収率は、83%収率であった。

¹H NMR:(DMSO-d₆)δ(ppm):7.88(d,J=8.2Hz,2

50

H)、7.67 (d, $J=6.8$ Hz, 1H)、7.55 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、7.53 (d, $J=6.8$ Hz, 1H)、4.65 (s, 2H)。

【0294】

ステップ3: N-(2-アミノフェニル)-4-{6-[(ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-ベンゾチアゾール-2-イルスルファニルメチル}-ベンズアミド (54)

化合物4を化合物53に代えた以外は、実施例1、ステップ3と同様の手順に従うと、表題化合物54が66%収率で得られた。

^1H NMR: (DMSO- d_6) δ (ppm): 12.89 (bs, 1H)、10.79 (s, 1H)、8.12 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、8.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.90~7.68 (m, 3H)、7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.48 (bs, 1H)、7.21 (dd, $J=4.9, 3.7$ Hz, 1H)、4.65 (s, 2H)。m/z: 539.5

10

【0295】

ステップ4: N-(2-アミノ-5-チオフエン-2-イルフェニル)-4-(6-クロロ-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルスルファニルメチル)-ベンズアミド (55)

化合物5を化合物54に代えた以外は、実施例1、ステップ4と同様の手順に従うと、表題化合物55が14%収率で得られた。 ^1H NMR: (DMSO- d_6) δ (ppm): 12.96 (s, 0.5H)、12.92 (s, 0.5H)、9.71 (s, 1H)、7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)、8.35 (s, 0.5H)、7.79 (d, $J=7.0$ Hz, 0.5H)、7.64 (d, $J=7.0$ Hz, 0.5H)、7.62 (d, $J=7.8$ Hz, 2H)、7.50 (s, 0.5H)、7.48 (s, 1H)、7.38 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)、7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.27 (d, $J=3.1$ Hz, 1H)、7.08 (t, $J=3.7$ Hz, 1H)、6.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、5.19 (s, 2H)、4.69 (d, $J=3.5$ Hz, 2H)。m/z: 509.5

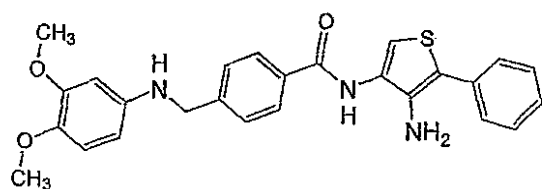
20

【0296】

(実施例10)

【化207】

30

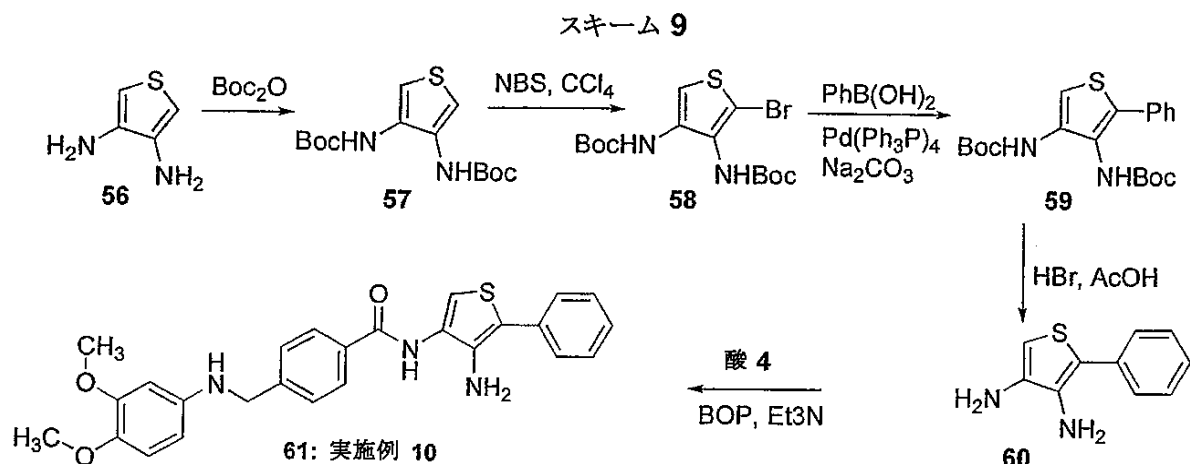


N-(4-アミノ-5-フェニル-3-チエニル)-4-{[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド (61)

40

【0297】

【化 208】



【0298】

ステップ1：（4-tert-ブトキシカルボニルアミノチオフエン-3-イル）-カルバミン酸tert-ブチルエステル（57）

3, 4-ジアミノチオフエンのTHF（40 mL）溶液に、激しく攪拌しながら、軽質石油エーテル（300 mL）を加えた（1.00 g、8.77 mmol）。この混合物に、ジ-tert-ブチルジカーボネート（3.82 g、17.5 mmol）の石油エーテル（100 mL）溶液を30分間かけて加えた。16時間攪拌を続け、溶媒を留去した。残渣をDCMに溶解し、1 NのHClで2回洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下に濃縮して容量を〜20 mLにした。攪拌しながらヘキサンをゆっくり加え、褐色結晶物が沈殿してきた。生成物を濾取し、ヘキサンで洗浄し、母液を再び結晶化させると、さらに生成物が得られた。それゆえ両生成物を合わせると、表題化合物57（2.19 g、80%収率）が得られた。この手順は、本質的にBrugierらのTetrahedron、30巻、10331〜10344頁、1997年に記載されている通りであり、これは参照によりその全体が取り込まれている。¹H NMR：（CDCl₃）δ（ppm）：7.14（s、2H）、6.66（bs、1H）、1.54（s、18H）。

【0299】

3, 4-ジアミノチオフエン2塩酸塩（トロントリサーチ）（2.0 g、10.7 mmol）を最少量の1 N HCl水溶液に溶解し、2 NのNaOH水溶液を加えることにより溶液を塩基性にするにより、中性の3, 4-ジアミノチオフエンが得られる。沈殿物をEtOAcで2回抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した（1.00 g、82%回収）。

【0300】

ステップ2：（2-ブロモ-4-tert-ブトキシカルボニルアミノチオフエン-3-イル）-カルバミン酸tert-ブチルエステル（58）

化合物57（2.16 g、6.87 mmol）のCCl₄（137 mL）溶液に、NBS（1.22 g、6.87 mmol）を室温に加えた。混合物を16時間攪拌した。固体物質を濾別し、濾液を集め、水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、真空下に濃縮した。溶離液としてDCMを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、表題化合物58（1.92 g、71%収率）が得られた。¹H NMR：（CDCl₃）δ（ppm）：7.30（bs、1H）、6.00（s、1H）、1.45（s、9H）、1.43（s、9H）。m/z：415.4/417.4（M+Na/M+2+Na）。この手順は、本質的にBrugierらのTetrahedron、56巻、2985〜2993頁、2000年に記載された通りであり、これは参照によりその全体が取り込まれている。

【0301】

ステップ3：（4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-フェニルーチオフェン-3-イル）-カルバミン酸tert-ブチルエステル（59）

フレーン乾燥させた丸底フラスコに、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（59mg、0.051mmol）を、化合物58（400mg、1.02mmol）のDME（5mL）脱ガス溶液に加えた。フェニルボロン酸（186mg、1.53mmol）、水（2.5mL）、及び Na_2CO_3 （324mg、3.06mmol）を、それぞれの添加の合間に窒素で脱ガスしパージしながら順次加えた。混合物を窒素雰囲気下に3時間還流させ、 Et_2O と水との間で分配した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、真空下に濃縮した。表題化合物59（398mg、100%収率）が褐色油として得られた。 ^1H NMR：（ CDCl_3 ） δ （ppm）：7.51～7.31（m、6H）、1.54（s、18H）。 m/z ：413.5（ $\text{M}+\text{Na}^+$ ）。この手順は、本質的にBrugierらのTetrahedron、56巻、2985～2993頁、2000年に記載された通りであり、これは参照によりその全体が取り込まれている。

【0302】

ステップ4：2-フェニルーチオフェン-3,4-ジアミン（60）

化合物59の水酢酸（102 μL ）溶液に、HBrの30%酢酸溶液（102 μL ）を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、 Et_2O （10mL）を加えた。沈殿物を濾取し、直ちに水に溶解し、2NのNaOH水溶液を加えることにより中和し、沈殿物を Et_2O で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、真空下に濃縮すると、表題化合物60（34mg、69%収率）が得られた。この手順は、本質的にBrugierらのTetrahedron、30巻、10331～10334頁、1997年に記載された通りであり、これは参照によりその全体が取り込まれている。 ^1H NMR：（ CDCl_3 ） δ （ppm）：7.49（dd, $J=8.4$, 1.4Hz, 2H）、7.41（t, $J=7.6$ Hz, 2H）、7.26（dd, $J=10.2$, 7.2Hz, 1H）、6.22（s, 1H）、3.51（bs, 4H）。 m/z ：191.3（ MH^+ ）。

【0303】

ステップ5：N-（4-アミノ-5-フェニルーチオフェン-3-イル）-4-〔（3,4-ジメトキシフェニルアミノ）-メチル〕-ベンズアミド（61）

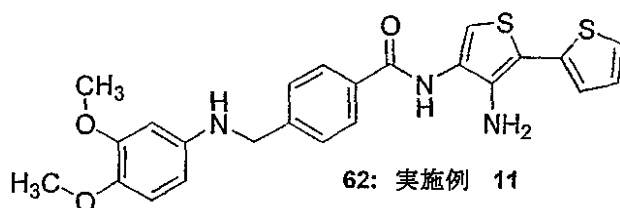
化合物31を化合物60に代えた以外は、実施例6、ステップ2に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物61が73%収率で得られた。

^1H NMR：（ CD_3OD ） δ （ppm）：7.91（d, $J=8.2$ Hz, 2H）、7.52（d, $J=8.0$ Hz, 2H）、7.51（dd, $J=7.0$, 1.2Hz, 2H）、7.42（t, $J=7.4$ Hz, 2H）、7.38（s, 1H）、7.28（tt, $J=7.4$, 1.8Hz, 1H）、6.71（d, $J=8.6$ Hz, 1H）、6.37（d, $J=2.7$ Hz, 1H）、6.13（dd, $J=8.6$, 2.5Hz, 1H）、4.38（s, 2H）、3.74（s, 3H）、3.71（s, 3H）。 m/z ：460.5（ MH^+ ）。

【0304】

（実施例11）

【化209】



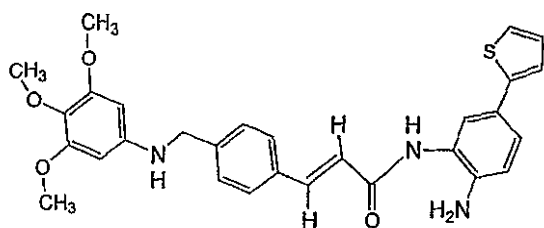
N-（3-アミノ-2,2'-ビチエン-4-イル）-4-〔〔（3,4-ジメトキシフェニル）アミノ〕メチル〕ベンズアミド（62）

ステップ3におけるフェニルボロン酸を2-チオフェンボロン酸に代え、実施例10と同様の手順に従うと、表題化合物62が29%収率で得られた。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.90 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.52 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.37 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.36 (s, 1H)、7.14 (dd, J=3.7, 1.2 Hz, 1H)、7.10 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.71 (d, J=7.4 Hz, 1H)、6.36 (d, J=2.5 Hz, 1H)、4.38 (s, 2H)、3.74 (s, 3H)、3.71 (s, 3H)、m/z: 466.5 (MH⁺)。

【0305】

(実施例12)

【化210】

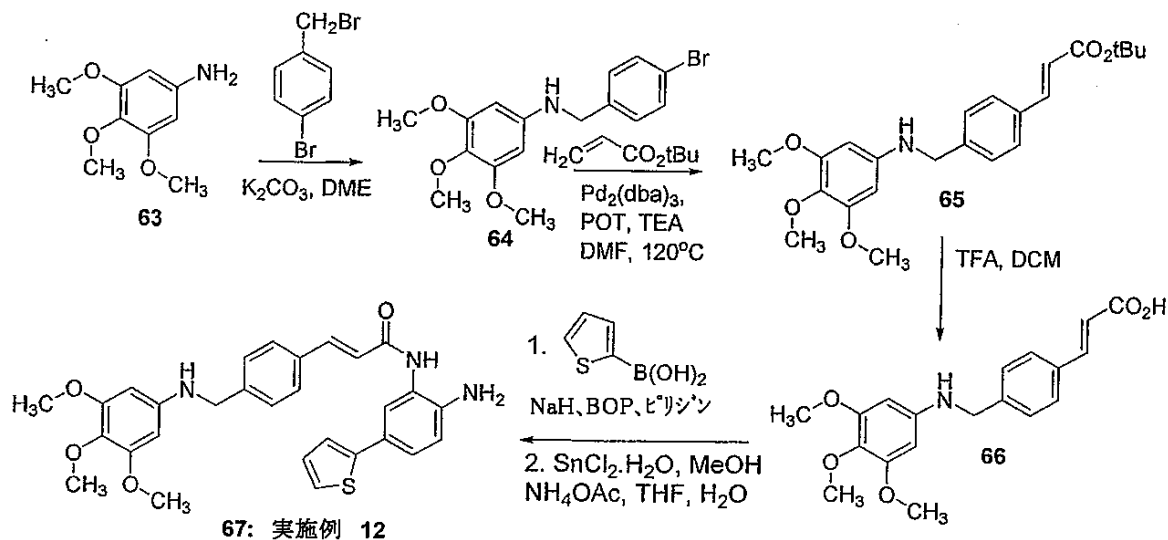


トランス-N-[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-3-(4-{[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]メチル}フェニル)アクリルアミド(67)

【0306】

【化211】

スキーム 10



67: 実施例 12

【0307】

ステップ1~3: 3-{4-[(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ) -メチル] -フェニル} -アクリル酸 (66)

表題化合物66及びスキーム10に示した合成経路は、US10/242,304に記載されており、これは参照によりその全体が取り込まれている。

【0308】

ステップ4~5. N-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イルフェニル)-3-{4-[(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ) -メチル] -フェニル} -アクリ

ルアミド (67)

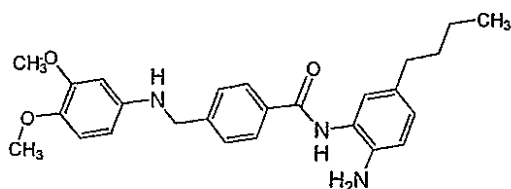
化合物4を化合物66に代えた以外は、実施例1、ステップ3及び4に記載された手順と同様の手順に従うと、表題化合物67が32%収率で得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): 9.40 (s, 1H); 7.67 (s, 1H); 7.56 (d, 2H, $J=7.6$ Hz); 7.51 (s, 1H); 7.42 (d, 2H, $J=8.0$ Hz); 7.33 (d, 1H, $J=5.1$ Hz); 7.23~7.19 (m, 2H); 7.03 (dd, 1H, $J=3.7, 4.9$ Hz); 6.85 (d, 1H, $J=15.7$ Hz); 6.76 (d, 1H, $J=8.2$ Hz); 6.08 (dd, 1H; $J=5.7, 6.0$ Hz); 5.87 (s, 2H); 5.19 (s, 2H); 4.25 (d, 2H, $J=5.9$ Hz); 3.63 (s, 6H); 3.49 (s, 3H)。

【0309】

(実施例13)

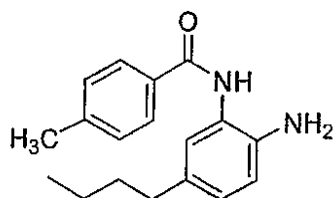
【化212】



N-(2-アミノ-5-ブチルフェニル)-4-{[3,4-ジメトキシフェニル]アミノ}メチル}ベンズアミド (68) 及び実施例13a

【0310】

【化213】

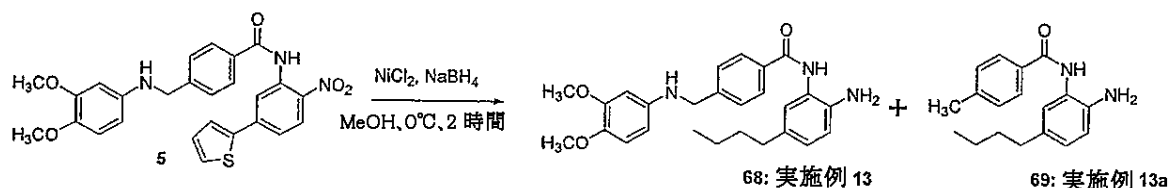


N-(2-アミノ-5-ブチルフェニル)-4-メチルベンズアミド

【0311】

【化214】

スキーム 11



ニトロ化合物5 (207 mg、0.42 mmol) 及び塩化ニッケル (II) 6 水塩 (595 mg、2.5 mmol) のメタノール (6 mL) 攪拌溶液を、0℃で固体の水素化ホウ素ナトリウム (430 mg、11.4 mmol) で処理し、混合物を同温度で2時間攪拌し、アセトンでクエンチし、ブライン中5% NH_4OH に注ぎ入れ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラム上 (ジクロロメタン中20% AcOEt で溶離) でのフラッシュクロマトグラフィー後、

化合物 68 (62 mg、0.143 mmol、34%) 及び 69 (22 mg、0.078 mmol、19%) が得られた。

化合物 68: ^1H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.58 (s, 1H); 7.89 (d, $J=8.2$, 2H); 7.45 (d, $J=8.2$, 2H); 6.97 (s, 1H); 6.78 (dd, $J=2.0$; 8.2, 1H); 6.67 (d, $J=8.0$, 1H); 6.64 (d, $J=8.6$, 1H); 6.31 (d, $J=2.5$, 1H); 5.99~5.96 (m, 2H); 4.68 (bs, 2H); 4.29 (d, $J=6.3$, 2H); 3.65 (s, 3H); 3.58 (s, 3H); 2.43 (t, $J=7.4$, 2H); 1.49 (m, $J=7.4$, 2H); 1.30 (m, $J=7.4$, 2H); 0.89 (t, $J=7.4$, 3H)。

10

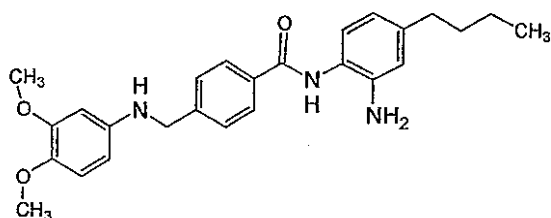
化合物 69: ^1H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.57 (s, 1H); 7.86 (d, $J=8.1$, 2H); 7.30 (d, $J=8.1$, 2H); 6.78 (dd, $J=2.0$; 8.0, 1H); 6.68 (d, $J=8.0$, 1H); 4.67 (bs, 2H); 2.44 (t, $J=7.4$, 2H); 2.38 (s, 3H); 1.49 (m, $J=7.4$, 2H); 1.31 (m, $J=7.4$, 2H); 0.89 (t, $J=7.4$, 3H)。

【0312】

(実施例 14)

【化 215】

20

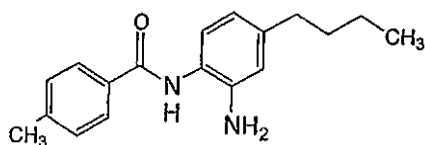


N-(2-アミノ-4-ブチルフェニル)-4-{[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド (70) 及び実施例 14a

30

【0313】

【化 216】



N-(2-アミノ-4-ブチルフェニル)-4-メチルベンズアミド (71)

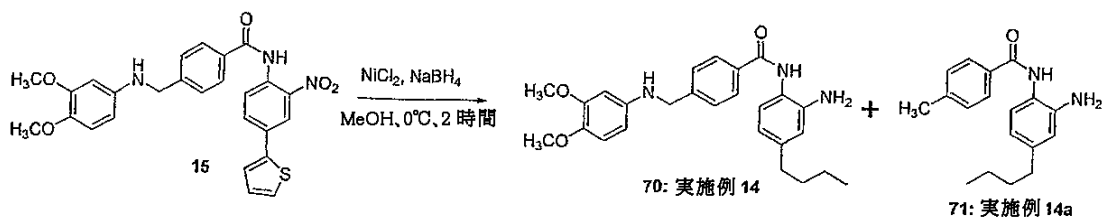
化合物 5 を化合物 15 に代えた以外は、実施例 13 に記載した手順と同様の手順に従うと、それぞれ 53 及び 9% 収率で得られた。

40

【0314】

【化 2 1 7】

スキーム 12



10

化合物 70 : ^1H NMR : (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm) : 9.51 (s, 1H) ; 7.88 (d, $J=8.4$, 2H) ; 7.44 (d, $J=8.4$, 2H) ; 7.00 (d, $J=8.3$, 1H) ; 6.63 (d, $J=8.3$, 1H) ; 6.58 (d, $J=2.0$, 1H) ; 6.30 (d, $J=2.5$, 1H) ; 5.99~5.96 (m, 2H) ; 4.79 (bs, 2H) ; 4.29 (d, $J=6.1$, 2H) ; 3.65 (s, 3H) ; 3.59 (s, 3H) ; 2.45 (t, $J=7.4$, 2H) ; 1.52 (m, $J=7.4$, 2H) ; 1.30 (m, $J=7.4$, 2H) ; 0.90 (t, $J=7.4$, 3H)。

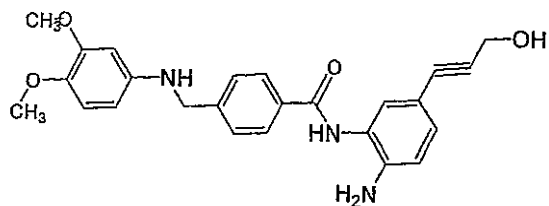
化合物 71 : ^1H NMR : (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm) : 9.51 (s, 1H) ; 7.85 (d, $J=8.0$, 2H) ; 7.28 (d, $J=8.0$, 2H) ; 7.01 (d, $J=8.5$, 1H) ; 6.58 (d, $J=2.0$, 1H) ; 6.40 (d, $J=2.0$, 8.5, 1H) ; 4.78 (bs, 2H) ; 2.45 (t, $J=7.4$, 2H) ; 2.38 (s, 3H) ; 1.53 (m, $J=7.4$, 2H) ; 1.31 (m, $J=7.4$, 2H) ; 0.90 (t, $J=7.4$, 3H)。

20

【0315】

(実施例 15)

【化 2 1 8】



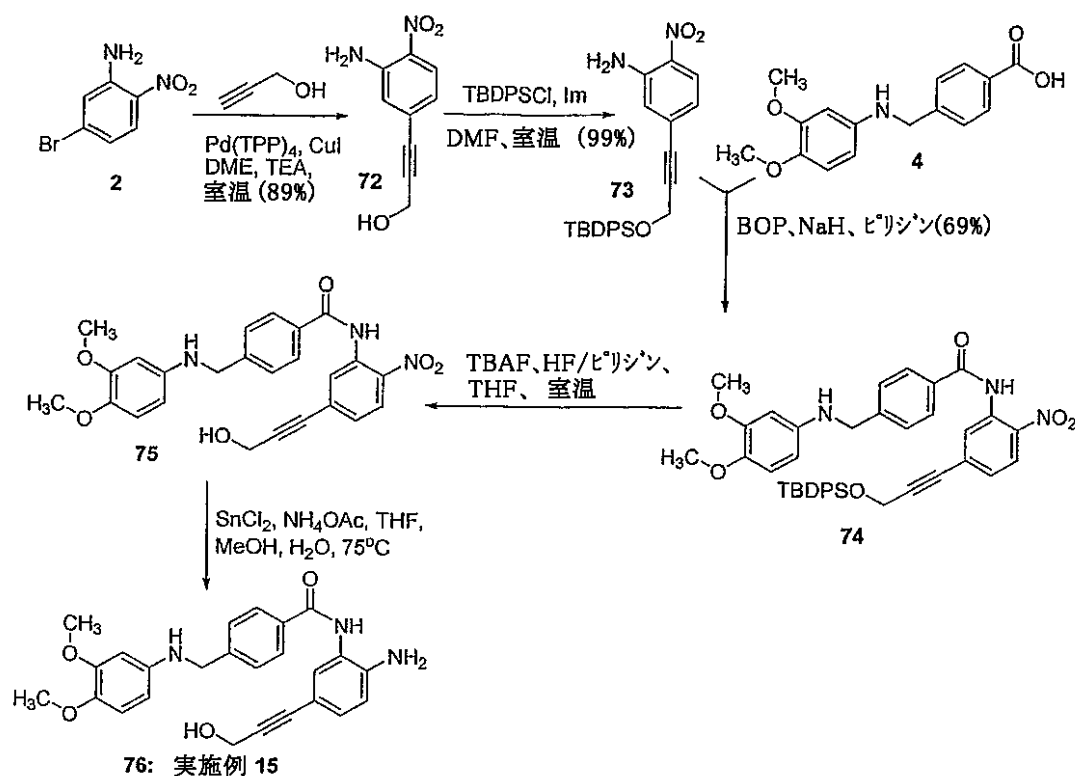
30

N-[2-アミノ-5-(3-ヒドロキシプロプ-1-イン-1-イル)フェニル]-4-{[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド (76)

【0316】

【化 2 1 9】

スキーム 13



【0317】

ステップ1: 3-(3-アミノ-4-ニトロフェニル)プロプ-2-イン-1-オール (72)

ブロモアレン 2 (447 mg, 2.06 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (145 mg, 0.12 mmol) 及びヨウ化銅(I) (143 mg, 0.75 mmol) の脱ガスしたエチレングリコールジメチルエーテル (2.5 mL) 及びトリエチルアミン (1.5 mL) 懸濁液を、暗闇中窒素下室温で10分間攪拌し、次いで無溶媒のプロプ-2-イン-1-オール (0.7 mL, 12 mmol) (又は他のどのアルキンも選択できる、5当量) で処理し、混合物を同様の条件下48時間攪拌し、ジクロロメタン (50 mL) で希釈し、セライトパッドを通して濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中50から75% AcOEtで溶離)により精製すると、化合物 72 (328 mg, 83% 収率) が得られた。

^1H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 7.92 (d, $J=8.8$, 1H); 7.46 (bs, 2H); 7.04 (d, $J=1.7$, 1H); 6.57 (dd, $J=1.7, 8.8$, 1H); 5.41 (t, $J=6.1$, 1H); 4.30 (d, $J=6.1$, 2H)。

【0318】

ステップ2: 5-[3-(tert-ブチルジフェニルシリル)プロプ-1-イニル]-2-ニトロフェニルアミン (73)

アルコール 72 (328 mg, 1.71 mmol) 及びイミダゾール (308 mg, 4.5 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液を、無溶媒の tert-ブチルクロロジフェニルシラン (0.5 mL, 1.9 mmol) で処理し、溶液を窒素下18時間攪拌し、酢酸エチル (300 mL) で希釈し、5% KHSO_4 水溶液、次いで飽和 NaHCO_3 及び最後に水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、濾過し、真空中に濃縮した。粗製の混合物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中50%エーテル

、次いでジクロロメタン中50% EtOAcで溶離)により精製すると、化合物73 (691mg、94%収率)が得られた。

^1H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 7.91 (d, $J=8.8$, 1H); 7.68~7.66 (m, 4H); 7.46~7.44 (m, 6H); 7.01 (d, $J=1.7$, 1H); 6.46 (dd, $J=1.7, 8.8$, 1H); 4.61 (d, 2H); 1.03 (d, 9H)。

【0319】

ステップ3: N- {5- [3- (tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ) -プロプ-1-イニル] -2-ニトロ-フェニル} -4- [(3, 4-ジメトキシ-フェニルアミノ) -メチル] -ベンズアミド (74)

化合物3を化合物73に代えた以外は、実施例1、ステップ3に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物が77%収率で得られた。

^1H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.7 (s, 1H); 7.97 (d, $J=8.6$, 1H); 7.88 (d, $J=8.4$, 2H); 7.76 (d, $J=1.8$, 1H); 7.70~7.67 (m, 4H); 7.52 (d, $J=8.4$, 2H); 7.47~7.44 (m, 6H); 7.25 (d, $J=7.4$, 1H); 6.64 (d, $J=8.6$, 1H); 6.31 (d, $J=2.8$, 1H); 6.01~5.96 (m, 2H); 4.65 (s, 2H); 4.31 (d, $J=6.1$, 2H); 3.65 (s, 3H); 3.55 (s, 3H); 1.03 (d, 9H)。

【0320】

ステップ4: 4- [(3, 4-ジメトキシ-フェニルアミノ) -メチル] -N- [5- (3-ヒドロキシ-プロプ-1-イニル) -2-ニトロ-フェニル] -ベンズアミド (75)

化合物74 (871mg、1.24mmol)のTHF (3mL)溶液を、THF中テトラブチルアンモニウムフロリドの1.0M溶液 (2.0mL、2.0mmol)で、続いてピリジン中70%フッ化水素 (0.1mL)で処理し、溶液を窒素下12時間攪拌し、酢酸エチル (200mL)で希釈し、飽和NaHCO₃ (50mL)で、次いで水 (6×100mL)で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)させ、濾過し、真空下に濃縮した。粗製物 (647mg)は、さらには精製せずに次のステップに使用するに十分な純度であった。

【0321】

ステップ5: N- [2-アミノ-5- (3-ヒドロキシ-プロプ-1-イニル) -フェニル] -4- [(3, 4-ジメトキシ-フェニルアミノ) -メチル] -ベンズアミド (76)

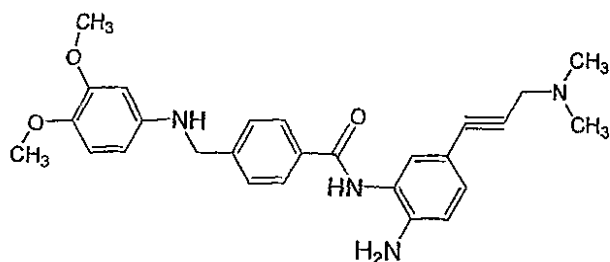
化合物5を化合物75に代えた以外は、実施例1、ステップ4に記載した手順と同様の手順に従うと、52%収率であった。

^1H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.51 (s, 1H); 7.88 (d, $J=8.2$, 2H); 7.45 (d, $J=8.2$, 2H); 7.22 (d, $J=1.8$, 1H); 6.99 (dd, $J=1.8, 8.2$, 1H); 6.69 (d, $J=8.4$, 1H); 6.63 (d, $J=8.4$, 1H); 6.31 (d, $J=2.3$, 1H); 5.99~5.96 (m, 2H); 5.30 (s, 2H); 5.19 (d, $J=5.9$, 1H); 4.29 (d, $J=5.9$, 2H); 4.23 (d, $J=5.3$, 2H); 3.65 (s, 3H); 3.55 (s, 3H)。

【0322】

(実施例16)

【化 2 2 0】



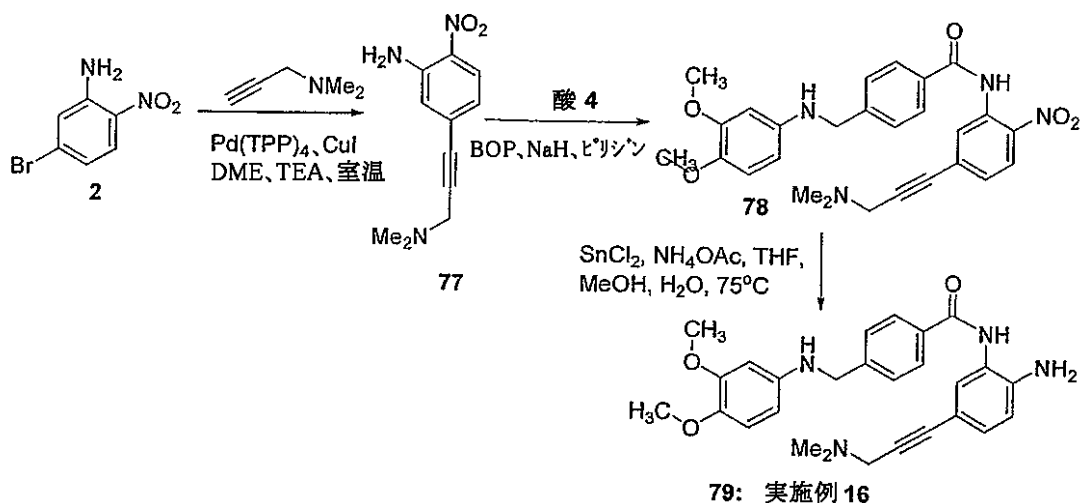
10

N- {2-アミノ-5- [3- (ジメチルアミノ) プロプ-1-イン-1-イル] フェニル} -4- { [(3, 4-ジメトキシフェニル) アミノ] メチル} ベンズアミド (79)

【0 3 2 3】

【化 2 2 1】

スキーム 14



20

30

【0 3 2 4】

ステップ 1 : 5- (3-ジメチルアミノ-プロプ-1-イニル) -2-ニトロフェニルアミン (77)

プロパギルアルコールをN, N-ジメチルプロパギルアミンに代えた以外は、実施例 15、ステップ 1 に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物が 80 % 収率で得られた。

^1H NMR : (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm) : 8.02 (d, $J=8.8$, 1H) ; 6.87 (d, $J=1.6$, 1H) ; 6.69 (dd, $J=1.6, 8.8$, 1H) ; 6.18 (bs, 2H) ; 3.48 (s, 2H) ; 2.38 (s, 6H)。

40

【0 3 2 5】

ステップ 2 : 4- [(3, 4-ジメトキシフェニルアミノ) -メチル] -N- [5- (3-ジメチルアミノ-プロプ-1-イニル) -2-ニトロフェニル] -ベンズアミド (78)

化合物 73 を化合物 77 に代えた以外は、実施例 15、ステップ 3 に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物が 86 % 収率で得られた。

^1H NMR : (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm) : 10.74 (s, 1H) ; 8.0 (d, $J=8.4$, 2H) ; 7.88 (d, $J=8.4$, 2H) ; 7.83 (d, $J=1.8$, 1H) ; 7.52 (d, $J=8.4$, 2H) ; 7.41 (dd, $J=1$

50

. 8, 8. 4, 1H) ; 6. 6 4 (d, J=8. 6, 1H) ; 6. 3 1 (d, J=2. 6, 1H) ; 6. 3 0 (d, J=6. 6, 1H) ; 5. 9 7 (dd, J=2. 6, 8. 6, 1H) ; 4. 3 0 (d, J=6. 6, 2H) ; 3. 6 5 (s, 3H) ; 3. 6 4 (s, 3H) ; 3. 5 8 (s, 2H) ; 2. 2 5 (s, 6H)。

【0326】

ステップ3：N- [2-アミノ-5- (3-ジメチルアミノ-プロペ-1-イニル) -フェニル] -4- [(3, 4-ジメトキシ-フェニルアミノ) -メチル] -ベンズアミド (79)

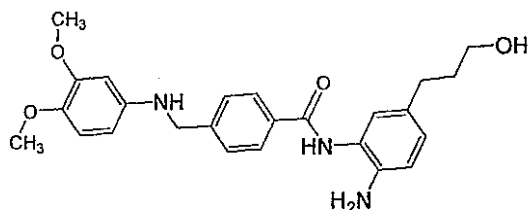
化合物75を化合物78に代えた以外は、実施例15、ステップ5に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物79が63%収率で得られた。

¹H NMR : (400. 2 MHz, DMSO) δ (ppm) : 9. 53 (s, 1H) ; 7. 89 (d, J=8. 2, 2H) ; 7. 45 (d, J=8. 2, 2H) ; 7. 22 (d, J=1. 8, 1H) ; 7. 01 (dd, J=1. 8, 8. 2, 1H) ; 6. 69 (d, J=8. 2, 1H) ; 6. 63 (d, J=8. 2, 1H) ; 6. 30 (d, J=2. 5, 1H) ; 5. 99~5. 96 (m, 2H) ; 5. 28 (s, 2H) ; 4. 29 (d, J=6. 1, 2H) ; 3. 65 (s, 3H) ; 3. 58 (s, 3H) ; 3. 37 (s, 2H) ; 2. 21 (s, 6H)。

【0327】

(実施例17)

【化222】



N- [2-アミノ-5- (3-ヒドロキシプロピル) フェニル] -4- { [(3, 4-ジメトキシフェニル) アミノ] メチル} ベンズアミド (85)

【0328】

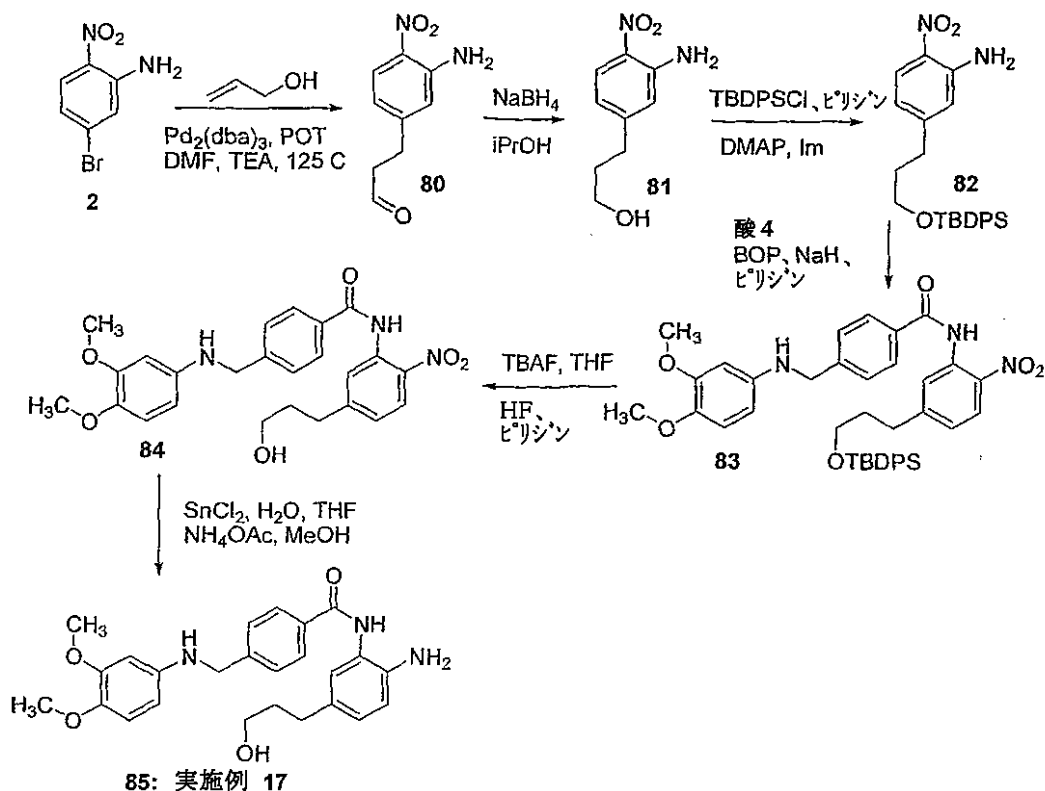
10

20

30

【化 2 2 3】

スキーム 15



【0329】

ステップ1：3-(3-アミノ-4-ニトロフェニル)プロピオンアルデヒド (80)

ブロモアレーン2 (1.544 g、7.11 mmol) (又は他のどのハロアレーンも選択できる)、トリ-*o*-トリルホスフィン (280 mg、0.9 mmol) 及びトリ (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (280 mg、0.3 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 及びエチルジイソプロピルアミン (3 mL) 溶液を、プロブ-2-エン-1-オール (3 mL、40 mmol) (又は他のどのアルケン-1-オールも選択できる、6当量) で処理し、溶液を窒素下120℃で3時間攪拌した。反応混合物を高真空中に濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中5% MeOHで溶離) により精製すると、アルデヒド80 (253 mg、18%収率) が得られた。

^1H NMR: (400.2 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.68 (t, J = 0.8, 1H); 7.89 (d, J = 8.7, 1H); 6.51 (d, J = 1.6, 1H); 6.39 (dd, J = 2.0, 8.7, 1H); 6.02 (bs, 2H); 2.78 (t, J = 6.7, 2H); 2.69 (m, J = 0.8, 6.7, 2H)。

【0330】

ステップ2：3-(3-アミノ-4-ニトロフェニル)プロパン-1-オール (81)

アルデヒド80 (253 mg、1.3 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 及びプロパン-2-オール (2 mL) 溶液を、固体の水素化ホウ素ナトリウム (175 mg、4.6 mmol) で処理し、-5℃で15分間攪拌した。アセトン (5 mL) を加え、同温度で10分間攪拌し、次いで酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水中5% KHSO₄ で、次いで飽和 NaHCO₃ 及び最後に水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、さらには精製せずに次のステップに使用した。

^1H NMR: (400.2 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.01 (d, J = 8.8, 1H); 6.64 (d, J = 1.8, 1H); 6.54 (dd, J = 1.8, 8.8, 1H); 6.18 (bs, 2H); 3.69 (t, J = 7.2, 2H); 2.68 (t, J = 7.2, 2H); 1.91 (m, J = 7.2, 2H)。

【0331】

ステップ3: 5-[3-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-プロピル]-2-ニトロフェニルアミン(82)

化合物72を化合物81に代えた以外は、実施例15、ステップ2に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物が78%収率で得られた。

^1H NMR: (400.2 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.99 (d, J = 8.8, 1H); 7.73 (d, J = 1.6, 1H); 7.65~7.63 (m, 4H); 7.46~7.37 (m, 6H); 6.49 (dd, J = 1.6, 8.8, 1H); 4.02 (bs, 2H); 3.71 (t, J = 7.4, 2H); 2.69 (t, J = 7.2, 2H); 1.87 (m, J = 7.2, 2H); 1.10 (s, 9H)。

【0332】

ステップ4: N-{5-[3-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-プロピル]-2-ニトロフェニル}-4-[(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-メチル]-ベンズアミド(83)

化合物73を化合物82に代えた以外は、実施例15、ステップ3に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物が71%収率で得られた。

^1H NMR: (400.2 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.3 (s, 1H); 8.75 (d, J = 2.0, 1H); 8.61 (d, J = 8.6, 1H); 7.86 (d, J = 8.4, 2H); 7.57~7.54 (m, 4H); 7.44 (d, J = 8.4, 2H); 7.34~7.27 (m, 6H); 6.88 (dd, J = 2.0, 8.4, 1H); 6.62 (d, J = 8.6, 1H); 6.21 (d, J = 2.5, 1H); 6.08 (dd, J = 2.5, 8.6, 1H); 4.32 (s, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.71 (s, 3H); 3.62 (t, J = 7.4, 2H); 2.76 (t, J = 7.2, 2H); 1.84 (m, J = 7.2, 2H); 0.99 (s, 9H)。

【0333】

ステップ5: 4-[(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-メチル]-N-[5-(3-ヒドロキシプロピル)-2-ニトロフェニル]-ベンズアミド(84)

化合物74を化合物83に代えた以外は、実施例15、ステップ4に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物が99%収率で得られた。

^1H NMR: (400.2 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.4 (s, 1H); 8.86 (d, J = 2.0, 1H); 8.21 (d, J = 8.6, 1H); 7.95 (d, J = 8.4, 2H); 7.57 (d, J = 8.4, 2H); 7.07 (dd, J = 2.0, 8.6, 1H); 6.74 (d, J = 8.6, 1H); 6.42 (d, J = 2.3, 1H); 6.31 (d, J = 8.6, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.83 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 3.74 (t, J = 7.4, 2H); 2.87 (t, J = 7.2, 2H); 2.01 (m, J = 7.2, 2H); 1.62 (bs, 1H)。

【0334】

ステップ6: N-[2-アミノ-5-(3-ヒドロキシプロピル)-フェニル]-4-[(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-メチル]-ベンズアミド(85)

化合物75を化合物84に代えた以外は、実施例15、ステップ5に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物が62%収率で得られた。

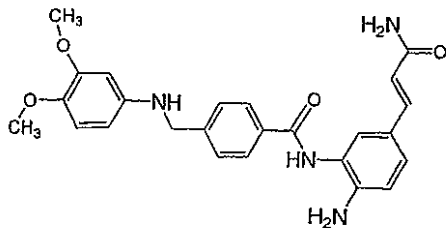
^1H NMR: (400.2 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.58 (s, 1H); 7.89 (d, J = 8.1, 2H); 7.45 (d, J = 8.1, 2H); 6.98 (s, 1H); 6.78 (dd, J = 1.8, 8.0, 1H); 6.67 (d, J = 8.0, 1H); 6.64 (d, J = 8.6, 1H); 6.31 (d, J = 2.5, 1H); 5.98 (m, 1H); 4.68 (bs, 2H); 4.40 (t, J = 5.1, 1H);

4. 29 (d, J=6.4, 2H); 3.65 (s, 3H); 3.58 (s, 3H); 3.37 (dt, J=5.1, 7.6, 2H); 2.46 (t, J=7.6, 2H); 1.65 (m, J=7.2, 2H)。

【0335】

(実施例18)

【化224】



10

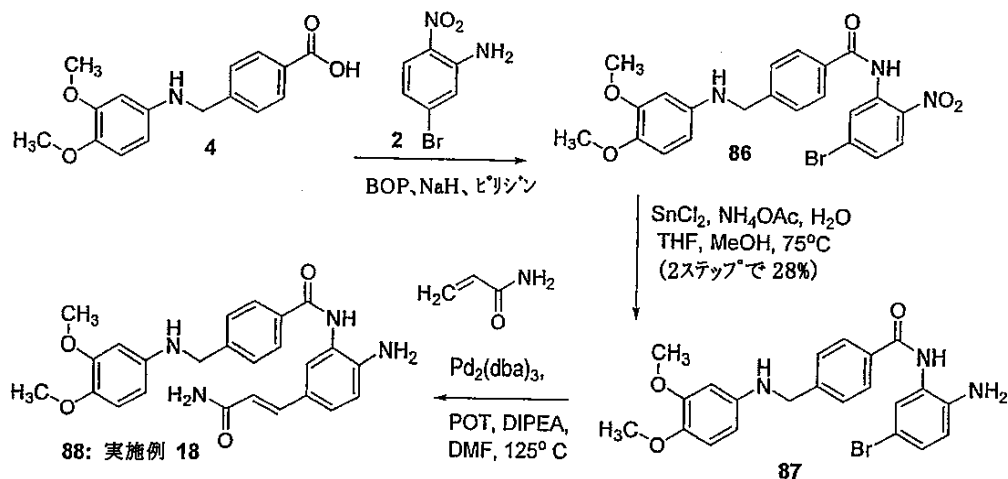
N-{2-アミノ-5-[(1E)-3-アミノ-3-オキソプロプ-1-エン-1-イル]フェニル}-4-{[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド(88)

【0336】

【化225】

20

スキーム16



30

【0337】

ステップ1: N-(5-ブロモ-2-ニトロフェニル)-4-[(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-メチル]-ベンズアミド(86)

40

化合物3を化合物2に代えた以外は、実施例1、ステップ3に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物が得られ、これをさらには精製せずに使用した。

¹H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.4 (s, 1H); 8.08 (d, J=2.2, 1H); 7.96 (d, J=8.6, 1H); 7.87 (d, J=8.4, 2H); 7.60 (dd, J=2.2, 8.6, 1H); 7.52 (d, J=8.4, 2H); 6.64 (d, J=8.4, 1H); 6.30 (d, J=2.5, 1H); 5.97 (m, 2H); 4.31 (d, J=6.1, 2H); 3.65 (s, 3H); 3.58 (s, 3H)。

【0338】

ステップ2: N-(2-アミノ-5-ブロモフェニル)-4-[(3,4-ジメトキシ

50

シーフェニルアミノ)ーメチル]ーベンズアミド(87)

化合物5を化合物86に代えた以外は、実施例1、ステップ4に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物が28%収率(全2ステップ)で得られた。

^1H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.58 (s, 1H)、7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.35 (d, $J=2.3$ Hz, 1H)、7.08 (dd, $J=8.4, 2.3$ Hz, 1H)、6.70 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、6.64 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、6.31 (d, $J=2.5$ Hz, 1H)、5.99~5.96 (m, 2H)、5.12 (s, 2H)、4.29 (d, $J=6.1$ Hz, 2H)、3.65 (s, 3H)、3.58 (s, 3H)。

10

【0339】

ステップ3: N-[2-アミノ-5-(2-カルバモイルービニル)ーフェニル]ー4-[(3,4-ジメトキシーフェニルアミノ)ーメチル]ーベンズアミド(88)

化合物2を化合物87に代えた以外は、実施例17、ステップ1に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物が18%収率で得られた。

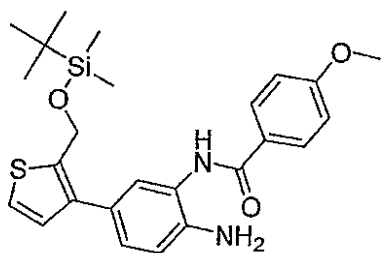
^1H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.57 (s, 1H)、7.91 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、7.46 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、7.38 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、7.32 (bs, 1H); 7.23 (d, $J=16$ Hz, 1H)、7.15 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H); 6.82 (bs, 1H); 6.74 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、6.64 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、6.32 (m, 1H)、6.29 (d, $J=16$ Hz, 1H)、5.98 (m, 2H)、5.39 (bs, 2H)、4.30 (d, $J=6.1$ Hz, 2H)、3.66 (s, 3H)、3.59 (s, 3H)。

20

【0340】

(実施例19)

【化226】



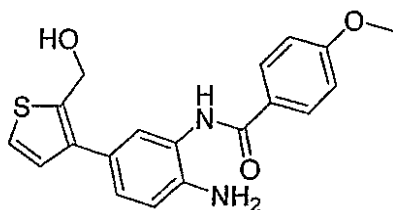
30

N-(2-アミノ-5-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)チオフェン-3-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド(93)及び実施例20

【0341】

【化227】

40



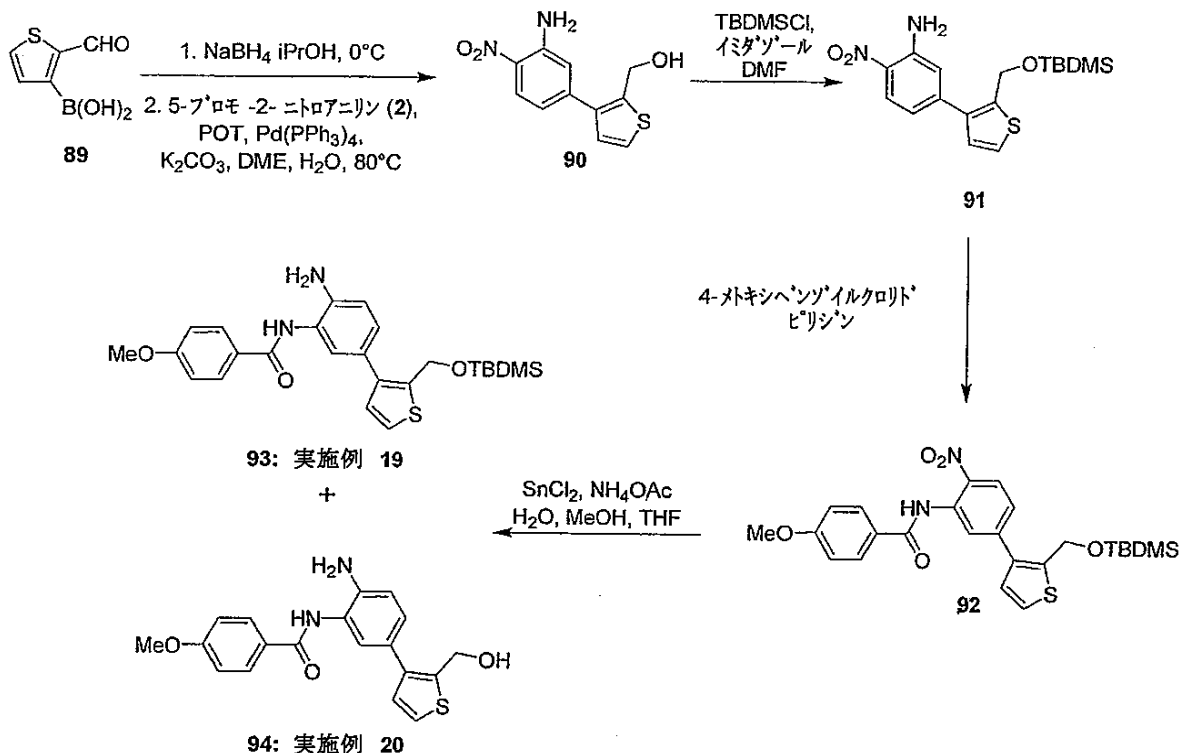
N-(2-アミノ-5-(2-(ヒドロキシメチル)チオフェン-3-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド(94)

50

【0342】

【化228】

スキーム 17



10

20

【0343】

ステップ1. (3-(3-アミノ-4-ニトロフェニル)チオフェン-2-イル)メタノール(90)

アルデヒド89(500mg、3.21mmol)及び水素化ホウ素ナトリウム(121mg、3.21mmol)のイソプロパノール(5mL)懸濁液を、0℃で3時間攪拌した。過剰の水素化物をアセトンでクエンチし、溶媒を蒸発させた。得られたボロン酸(又は他の何れのボロン酸も)、5-ブロモ-2-ニトロアニリン(2)(697mg、3.21mmol)(スキーム1、実施例1)、POT(305mg、1.00mmol)、Pd(PPh₃)₄(241mg、0.209mmol)及びK₂CO₃(1.33g、9.63mmol)のDME(12mL)及び水(4mL)懸濁液を、80℃で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、酢酸エチルを加え、飽和NaCl溶液で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上(ヘキサン中40%EtOAcで溶離)でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製後、化合物90がオレンジ色油として605mg(75%)得られた。¹H NMR:(400MHz, DMSO)δ(ppm):7.98(d, J=9.0Hz, 1H)、7.52(d, J=5.3Hz, 1H)、7.44(s, 2H)、7.15(d, J=5.3Hz, 1H)、7.02(d, J=1.8Hz, 1H)、6.73(dd, J=9.0, 2.0Hz, 1H)、5.72(t, J=5.4Hz, 1H)、4.70(d, J=5.5Hz, 2H)。

30

40

【0344】

ステップ2. 5-(2-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)チオフェン-3-イル)-2-ニトロベンゼンアミン(91)

90(600mg、2.39mmol)、イミダゾール(245mg、3.60mmol)及びTBDMSCl(543mg、3.60mmol)のDMF(20mL)溶液を、室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、酢酸エチルを加え、飽和NaCl溶液で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中5~10%EtOAcで溶離)により残渣を精製すると、化合物91が

50

黄色油として674mg (77%) 得られた。¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ (ppm): 7.97 (d, J=8.8Hz, 1H)、7.53 (d, J=5.1Hz, 1H)、7.45 (s, 2H)、7.15 (d, J=5.3Hz, 1H)、6.98 (d, J=1.8Hz, 1H)、6.70 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H)、4.91 (s, 2H)、0.89 (s, 9H)、0.07 (s, 6H)。

【0345】

ステップ3. 5N-(5-(2-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)チオフェン-3-イル)-2-ニトロフェニル)-4-メトキシベンズアミド(92)

91(636mg、1.74mmol)及び4-メトキシベンゾイルクロリド(446mg、2.62mmol)のピリジン(10mL)溶液を、室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、酢酸エチルを加え、飽和NH₄Cl溶液で、次いで飽和NaCl溶液で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上(ヘキサン中5~10%EtOAcで溶離)でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製後、化合物92が黄色油として804mg (93%) 得られた。¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ (ppm): 10.64 (s, 1H)、8.05 (d, J=8.6Hz, 1H)、7.95~7.93 (m, 3H)、7.59 (d, J=5.3Hz, 1H)、7.46 (dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H)、7.28 (d, J=5.3Hz, 1H)、7.10 (dt, J=9.0, 2.2Hz, 2H)、4.95 (s, 2H)、3.85 (s, 3H)、0.88 (s, 9H)、0.09 (s, 6H)。

【0346】

ステップ4. N-(2-アミノ-5-(2-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)チオフェン-3-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド(93)及びN-(2-アミノ-5-(2-(ヒドロキシメチル)チオフェン-3-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド(94)

92(800mg、1.60mmol)、SnCl₂·2H₂O(2.17g、9.63mmol)及びNH₄OAc(1.23g、16.0mmol)のMeOH/THF/水1:1:1混合物中懸濁液を、室温で16時間攪拌した。錫塩を濾別し、EtOAcですすいだ。溶媒を蒸発させ、酢酸エチルを加え、飽和NaHCO₃溶液で、次いで飽和NaCl溶液で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上(DCM中0.5~5%MeOHで溶離)でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製後、化合物93がベージュ色粉体として200mg (27%) 得られ、化合物94がベージュ色粉体として92mg (16%) 得られた。

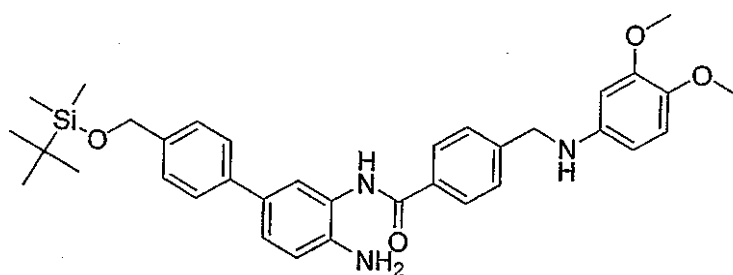
化合物93: ¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.54 (s, 1H)、7.96 (d, J=8.8Hz, 2H)、7.43 (d, J=5.1Hz, 1H)、7.28 (d, J=1.8Hz, 1H)、7.09~7.02 (m, 4H)、6.81 (d, J=8.2Hz, 1H)、5.05 (s, 2H)、4.82 (s, 2H)、3.83 (s, 3H)、0.87 (s, 9H)、0.06 (s, 6H)。MS: (計算値) 468.2; (実測値) 491.2 (M+Na)⁺。

化合物94: ¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.57 (s, 1H)、7.96 (d, J=8.8Hz, 2H)、7.40 (d, J=5.1Hz, 1H)、7.23 (d, J=1.8Hz, 1H)、7.09~7.02 (m, 4H)、6.81 (d, J=8.0Hz, 1H)、5.51 (t, J=5.4Hz, 1H)、5.01 (s, 2H)、4.64 (d, J=5.3Hz, 2H)、3.83 (s, 3H)。MS: (計算値) 354.1; (実測値) 354.1 (M+Na)⁺。

【0347】

(実施例21)

【化 2 2 9】

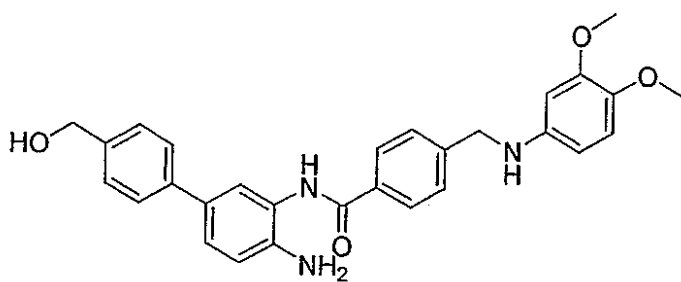


10

N-(2-アミノ-5-(4-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)フェニル)フェニル)-4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)ベンズアミド(99)及び実施例21-1

【0348】

【化 2 3 0】



20

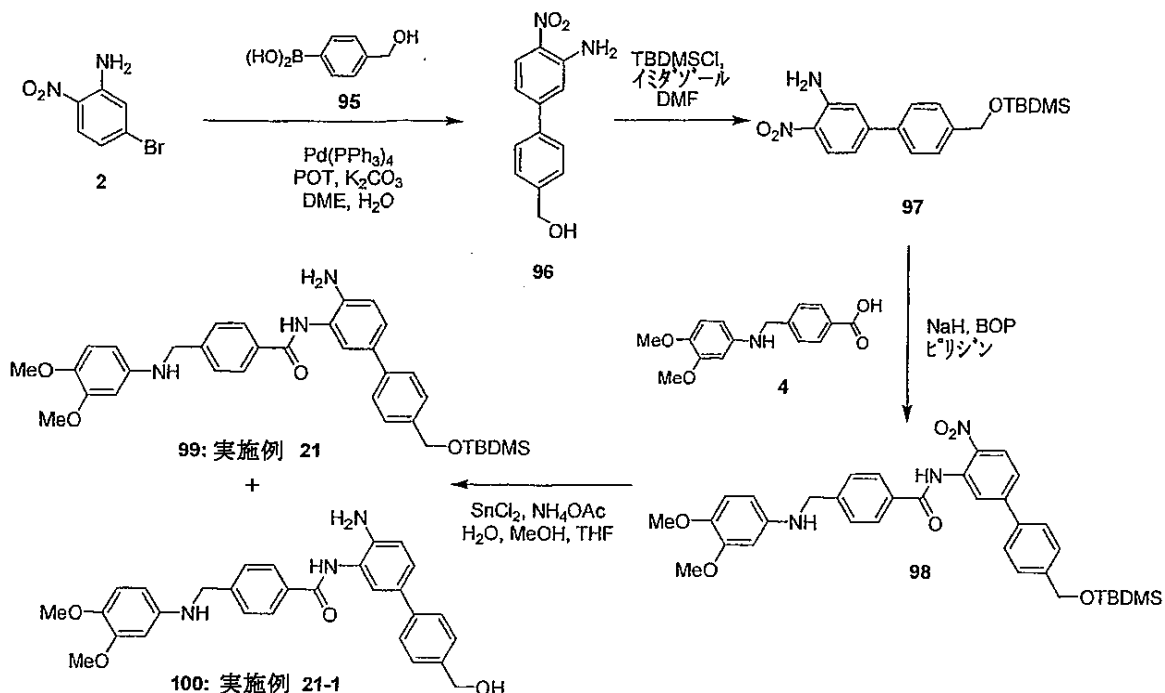
N-(2-アミノ-5-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)フェニル)-4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)ベンズアミド(100)

【0349】

30

【化 2 3 1】

スキーム 18



【0 3 5 0】

ステップ1及び2. 2-ニトロ-5-(4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)フェニルアニリン(97)

実施例19及び20、ステップ1及び2(スキーム17)に関してと同様の手順に従うと、化合物97が78%収率で得られた。¹H NMR:(400 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.01 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.61 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.46 (s, 2H)、7.41 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.27 (d, J=2.0 Hz, 1H)、6.91 (dd, J=9.0, 2.0 Hz, 1H)、0.92 (s, 9H)、0.11 (s, 6H)。

【0 3 5 1】

ステップ3. N-(2-ニトロ-5-(4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)フェニル)フェニル-4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)ベンズアミド(98)

実施例1、ステップ3(スキーム1)と同様の手順に従うと、化合物98が28%収率で得られた。¹H NMR:(DMSO) δ (ppm): 10.77 (s, 1H)、8.14 (d, J=2.0 Hz, 1H)、8.09 (d, J=8.6 Hz, 2H)、7.91 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.72 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.68 (dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H)、7.53 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.45 (d, J=8.4 Hz, 2H)、6.65 (d, J=8.6 Hz, 2H)、5.99~5.97 (m, 2H)、4.78 (s, 2H)、4.32 (d, J=6.3 Hz, 2H)、3.66 (s, 3H)、3.59 (s, 3H)、0.93 (s, 9H)、0.11 (s, 6H)。

【0 3 5 2】

ステップ4. N-(2-アミノ-5-(4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)フェニル)フェニル-4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)ベンズアミド(99)及びN-(2-アミノ-5-(4-(ヒドロキシメチル)フェ

ニル) フェニル) - 4 - ((3 , 4 - ジメトキシフェニルアミノ) メチル) ベンズアミド (1 0 0)

実施例 1 9 及び 2 0 、ステップ 4 (スキーム 1 7) と同様の手順に従うと、化合物 9 9 及び 1 0 0 が得られた。

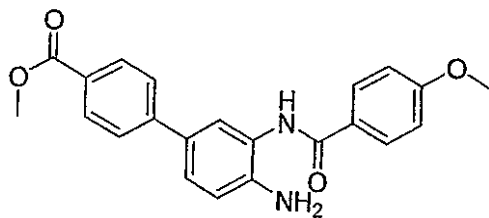
化合物 9 9 : ^1H NMR : (DMSO) δ (p p m) : 9 . 6 6 (s , 1 H) 、 7 . 9 3 (d , J = 8 . 0 \text{ Hz} , 2 \text{ H}) 、 7 . 5 2 \sim 7 . 4 6 (\text{m} , 5 \text{ H}) 、 7 . 3 1 \sim 7 . 2 9 (\text{m} , 3 \text{ H}) 、 6 . 8 4 (d , J = 7 . 6 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) 、 6 . 6 4 (d , J = 8 . 6 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) 、 6 . 3 2 (\text{s} , 1 \text{ H}) 、 6 . 0 0 \sim 5 . 9 8 (\text{m} , 2 \text{ H}) 、 5 . 0 6 (\text{s} , 2 \text{ H}) 、 4 . 7 0 (\text{s} , 2 \text{ H}) 、 4 . 3 0 (d , J = 5 . 9 \text{ Hz} , 2 \text{ H}) 、 3 . 6 6 (\text{s} , 3 \text{ H}) 、 3 . 5 9 (\text{s} , 3 \text{ H}) 、 0 . 9 1 (\text{s} , 9 \text{ H}) 、 0 . 1 0 (\text{s} , 6 \text{ H}) 。 M S : (計算値) 5 9 7 . 2 (実測値) 5 9 8 . 5 (\text{MH}) ^ + 。

化合物 1 0 0 : ^1H NMR : (DMSO) δ (p p m) : 9 . 6 7 (s , 1 H) 、 7 . 9 3 (d , J = 7 . 8 \text{ Hz} , 2 \text{ H}) 、 7 . 5 0 \sim 7 . 4 6 (\text{m} , 5 \text{ H}) 、 7 . 3 1 \sim 7 . 2 9 (\text{m} , 3 \text{ H}) 、 6 . 8 4 (d , J = 8 . 0 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) 、 6 . 6 4 (d , J = 8 . 4 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) 、 6 . 3 2 (d , J = 2 . 0 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) 、 6 . 0 0 \sim 5 . 9 8 (\text{m} , 2 \text{ H}) 、 5 . 1 5 (\text{t} , J = 5 . 5 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) 、 5 . 0 6 (\text{s} , 2 \text{ H}) 、 4 . 4 9 (d , J = 5 . 7 \text{ Hz} , 2 \text{ H}) 、 4 . 3 1 (d , J = 5 . 9 \text{ Hz} , 2 \text{ H}) 、 3 . 6 6 (\text{s} , 3 \text{ H}) 、 3 . 5 9 (\text{s} , 3 \text{ H}) 。 M S : (計算値) 4 8 3 . 2 ; (実測値) 4 8 4 . 4 (\text{MH}) ^ + 。

【 0 3 5 3 】

(実施例 2 2)

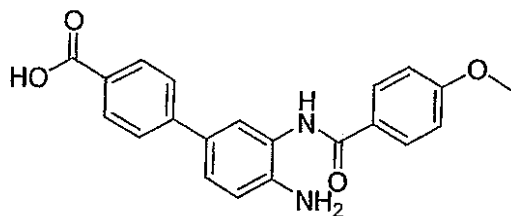
【 化 2 3 2 】



N - (2 - アミノ - 5 - (4 - メトキシカルボニルフェニル) フェニル) - 4 - メトキシベンズアミド (1 0 4) 及び実施例 2 3

【 0 3 5 4 】

【 化 2 3 3 】

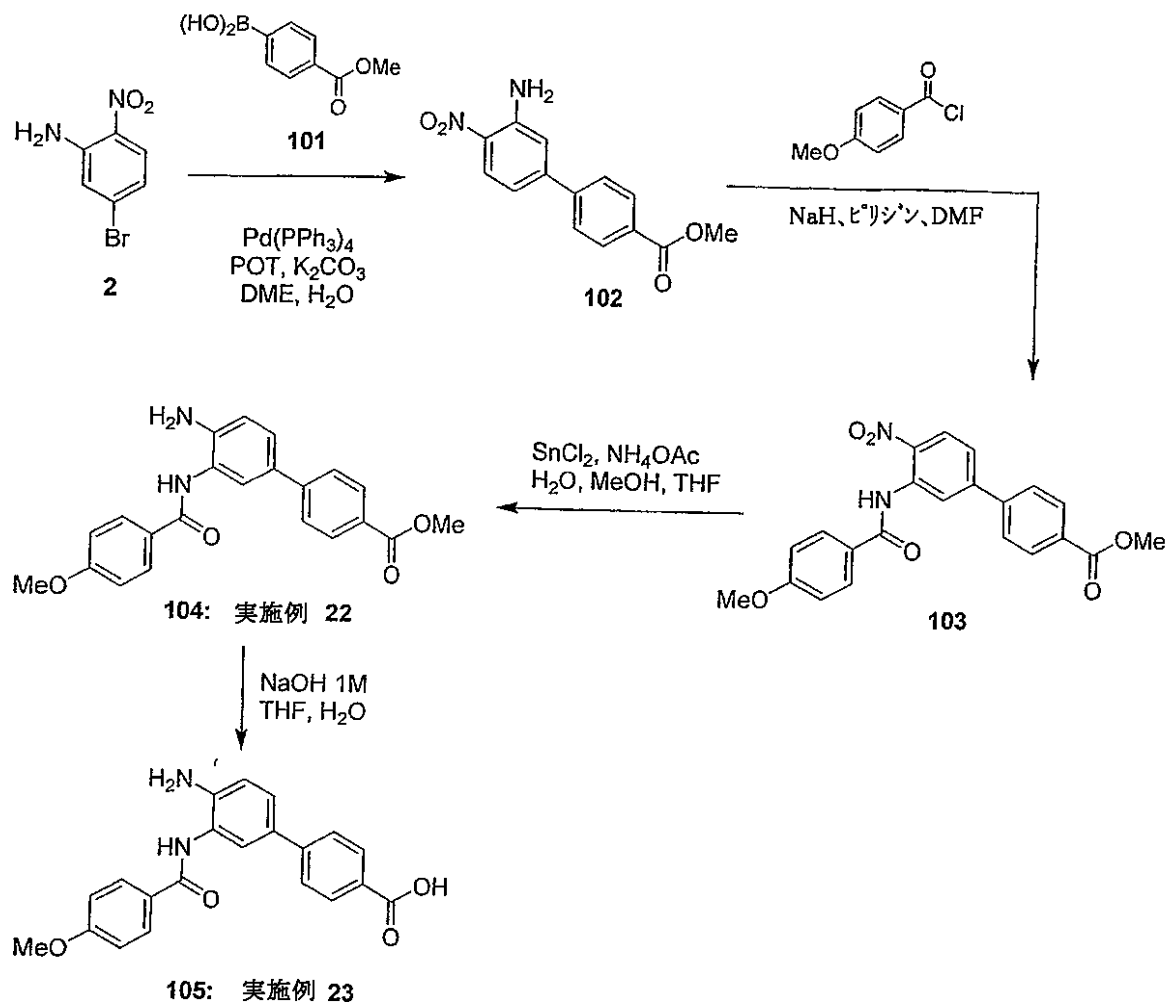


N - (2 - アミノ - 5 - (4 - カルボキシフェニル) フェニル) - 4 - メトキシベンズアミド (1 0 5)

【 0 3 5 5 】

【化 2 3 4】

スキーム 19



【0 3 5 6】

ステップ1. 2-ニトロ-5-(4-メトキシカルボニルフェニル)アニリン (102)

ボロン酸 89 をボロン酸 101 に代えた以外は、実施例 19 及び 20、ステップ 1 (スキーム 17) と同様の手順に従うと、化合物 102 が 70% 収率で得られた。¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.07~8.04 (m, 3H)、7.78 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.50 (s, 2H)、7.34 (d, J=2.0 Hz, 1H)、6.96 (dd, J=9.0, 2.2 Hz, 1H)、3.88 (s, 3H)。

【0 3 5 7】

ステップ2. N-(2-ニトロ-5-(4-メトキシカルボニルフェニル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド (103)

102 (599 mg, 2.20 mmol)、NaH 60% (141 mg, 3.52 mmol) 及び 4-メトキシベンゾイルクロリド (450 mg, 2.64 mmol) のピリジン (5 mL) 及び DMF (12 mL) 懸濁液を、室温で 48 時間攪拌した。固体を濾別し、MeOH ですすぐと、表題化合物 103 が黄色固体として 584 mg (82%) 得られた。¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.72 (s, 1H)、8.13~8.08 (m, 3H)、7.96 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.90 (d, J=8.6 Hz, 2H)、7.74 (dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H)、7.11 (d, J=8.8 Hz, 1H)、3.89 (s, 3H)、3.86 (s, 3H)。

【0358】

ステップ3. N-(2-アミノ-5-(4-メトキシカルボニルフェニル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド(104)

実施例19及び20、ステップ4(スキーム17)と同様の手順に従うと、化合物104が10%収率で得られた。¹H NMR:(DMSO) δ(ppm): 9.61(s, 1H)、7.98(d, J=8.8, Hz, 2H)、7.95(d, J=8.4 Hz, 2H)、7.71、(d, J=8.4 Hz, 2H)、7.60(d, J=2.2 Hz, 1H)、7.43(dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H)、7.04(d, J=8.8 Hz, 2H)、6.86(d, J=8.4 Hz, 1H)、5.27(s, 2H)、3.85(s, 3H)、3.84(s, 3H)。MS:(計算値) 376.1; (実測値) 377.1 (MH)⁺。

10

【0359】

ステップ4. N-(2-アミノ-5-(4-カルボキシフェニル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド(105)

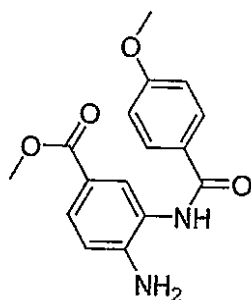
104(44 mg、0.117)及び1MのNaOH(0.24 mL、0.24 mmol)のTHF(1 mL)及び水(1 mL)溶液を、40℃で48時間攪拌した。1MのHClを加え、沈殿物を濾別した。フラッシュクロマトグラフィー(DCM中3~5% MeOHで溶離)により固体をさらに精製すると、化合物105(34 mg、80%収率)が得られた。¹H NMR:(DMSO) δ(ppm): 9.61(s, 1H)、7.98(d, J=8.6 Hz, 2H)、7.93(d, J=8.2 Hz, 2H)、7.66(d, J=8.2 Hz, 2H)、7.58(d, J=2.0 Hz, 1H)、7.40(dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H)、7.04(d, J=8.8 Hz, 2H)、6.86(d, J=8.4 Hz, 1H)、5.23(s, 2H)、3.84(s, 3H)。MS:(計算値) 362.1; (実測値) 363.1 (MH)⁺。

20

【0360】

(実施例24)

【化235】



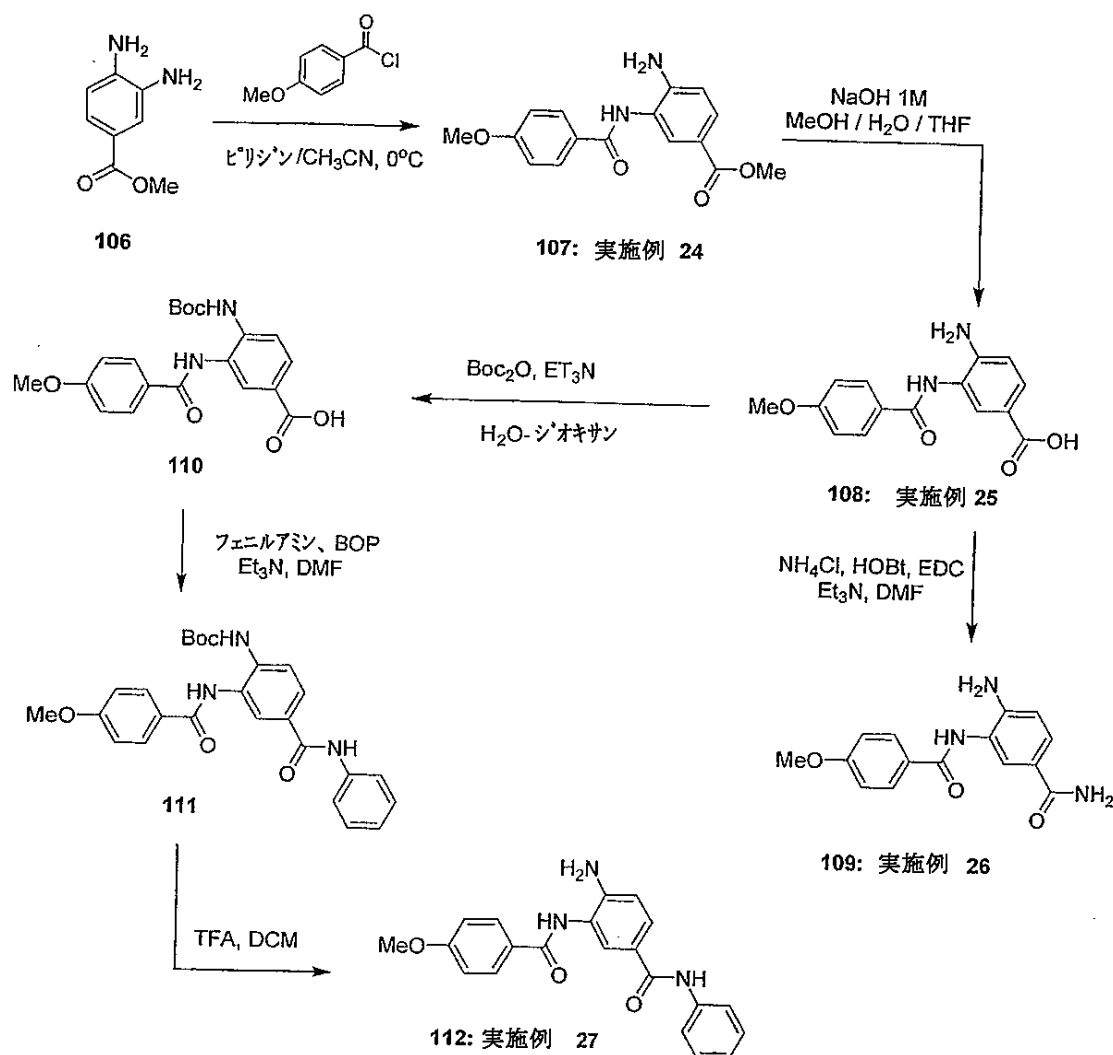
30

メチル4-アミノ-3-(4-メトキシベンズアミド)ベンゾエート

【0361】

【化 2 3 6】

スキーム 20



【0362】

ステップ1. メチル4-アミノ-3-(4-メトキシベンズアミド)ベンゾエート (107)

4-メトキシベンゾイルクロリド (1.03 g、6.02 mmol) の CH_3CN (6 mL) 溶液を、3,4-ジアミノ安息香酸メチル (106) (1.00 g、6.02 mmol) 及びピリジン (0.49 mL、6.02 mmol) の CH_3CN (25 mL) 溶液に、0℃で滴下添加した。反応混合物を0℃で3時間攪拌し、溶媒を蒸発させた。酢酸エチルを加え、有機層を飽和 NH_4Cl 、 NaHCO_3 及び NaCl 溶液で順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上 (DCM中1~3% MeOHで溶離) でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製後、化合物107が灰白色固体として1.03 g (56%) 得られた。 ^1H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.51 (s, 1H)、7.96 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.75 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、7.56 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H)、7.03 (d, $J=9.0$ Hz, 2H)、6.75 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、5.80 (s, 2H)、3.83 (s, 3H)、3.75 (s, 3H)。MS: (計算値) 300.1; (実測値) 301.1 (MH) $^+$ 。

【0363】

(実施例25)

10

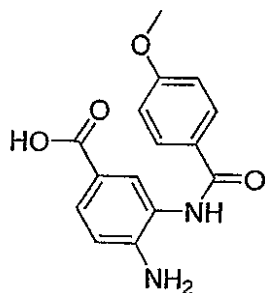
20

30

40

50

【化 2 3 7】



10

4-アミノ-3-(4-メトキシベンズアミド)安息香酸(108)

【0364】

ステップ1. 4-アミノ-3-(4-メトキシベンズアミド)安息香酸(108)

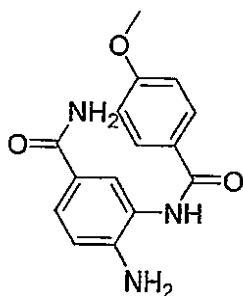
107(400mg、1.33mmol)及び1MのNaOH(2.7mL、2.66mmol)の1:1THF:MeOH(6mL)懸濁液を、50℃で16時間加熱した。1MのHClを加えてpH=4にし、固体を濾過すると、化合物108が白色固体として370mg(97%)得られた。¹H NMR:(DMSO)δ(ppm):9.52(s, 1H)、7.96(d, J=8.8Hz, 2H)、7.71(d, J=2.0Hz, 1H)、7.54(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H)、7.02(d, J=9.0Hz, 2H)、6.74(d, J=8.4Hz, 1H)、5.69(s, 2H)、3.83(s, 3H)。MS:(計算値)361.1;(実測値)362.3(MH)⁺。

20

【0365】

(実施例26)

【化 2 3 8】



30

N-(2-アミノ-5-カルバモイルフェニル)-4-メトキシベンズアミド(109)

40

【0366】

ステップ1. N-(2-アミノ-5-カルバモイルフェニル)-4-メトキシベンズアミド(109)

108(200mg、0.70mmol)、NH₄Cl(74mg、1.40mmol)、HOBT-水和物(104mg、0.77mmol)、EDC(119mg、0.77mmol)及びEt₃N(0.29mL、2.1mmol)のDMF(3mL)溶液を、室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、酢酸エチルを加え、有機層を飽和NH₄Cl、NaHCO₃及びNaCl溶液で順次洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製の生成物を酢酸エチルで摩砕し、濾過すると、表題化合物109(60mg、30%)が得られた。¹H NMR:(DMSO)δ(ppm):9.57(s, 1H)

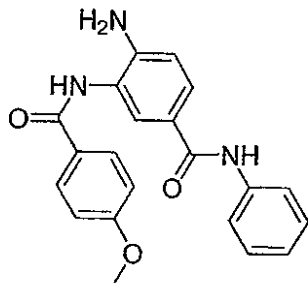
50

、7.96 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.67 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)、7.59 (sb, 1H)、7.52 (dd, $J=8.2, 2.0$ Hz, 1H)、7.02 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、6.90 (sb, 1H)、6.72 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、5.41 (s, 2H)、3.83 (s, 3H)。MS: (計算値) 285.1; (実測値) 286.1 (MH)⁺。

【0367】

(実施例27)

【化239】



10

N-(2-アミノ-5-フェニルカルバモイルフェニル)-4-メトキシベンズアミド (112)

20

【0368】

ステップ1. 4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(4-メトキシベンズアミド)安息香酸(110)

108 (700 mg, 2.45 mmol)、Boc₂O (801 mg, 3.67 mmol) 及び Et₃N (0.51 mL, 3.67 mmol) の2:1ジオキサン:水(15 mL)溶液を、室温で16時間攪拌した。溶媒を濃縮し、1MのHClを加えてpH=5にした。沈殿物を濾過すると、表題化合物110がベージュ色固体として736 mg (78%) 得られた。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.81 (s, 1H)、8.87 (s, 1H)、8.02 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)、7.95 (dt, $J=9.0, 2.2$ Hz, 2H)、7.75~7.74 (m, 2H)、7.07 (dt, $J=9.0, 2.2$ Hz, 2H)、3.84 (s, 3H)、1.46 (s, 9H)。

30

【0369】

ステップ2. tert-ブチル2-(4-メトキシベンズアミド)-4-(フェニルカルバモイル)フェニルカーバメート(111)

110 (373 mg, 0.965 mmol)、アニリン (0.11 mL, 1.16 mmol)、BOP (640 mg, 1.45 mmol) 及び Et₃N (0.40 mL, 1.45 mmol) のDMF (3 mL) 溶液を、室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、酢酸エチルを加え、有機層を飽和NH₄Cl、NaHCO₃ 及びNaCl溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上(ヘキサン中30~40% AcOEtで溶離)でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製後、化合物111が白色固体として352 mg (79%) 得られた。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.17 (s, 1H)、9.86 (s, 1H)、8.83 (s, 1H)、7.97 (dt, $J=9.0, 2.2$ Hz, 2H)、7.84~7.73 (m, 4H)、7.35~7.31 (m, 2H)、7.10~7.05 (m, 3H)、3.85 (s, 3H)、1.47 (s, 9H)。

40

【0370】

ステップ3. N-(2-アミノ-5-フェニルカルバモイルフェニル)-4-メトキシベンズアミド(112)

111 (343 mg, 0.743 mmol) 及び TFA (0.5 mL) のDCM (3 mL)

50

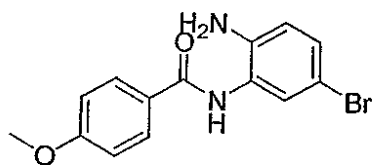
L) 溶液を、室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、固体をフラッシュクロマトグラフィー(2~3% MeOH/DCMで溶離)により精製すると、表題化合物112が灰白色固体として得られた(230mg、86%収率)。¹H NMR:(DMSO) δ(ppm): 9.83(s, 1H)、9.62(s, 1H)、7.99(d, J=8.8Hz, 2H)、7.82(d, J=2.0Hz, 1H)、7.73(dd, J=8.8, 1.2Hz, 2H)、7.67(dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H)、7.31~7.27(m, 2H)、7.05~7.01(m, 3H)、6.80(d, J=8.4Hz, 1H)、3.84(s, 3H)。MS:(計算値)361.1;(実測値)362.1(MH)⁺。

【0371】

10

(実施例28)

【化240】



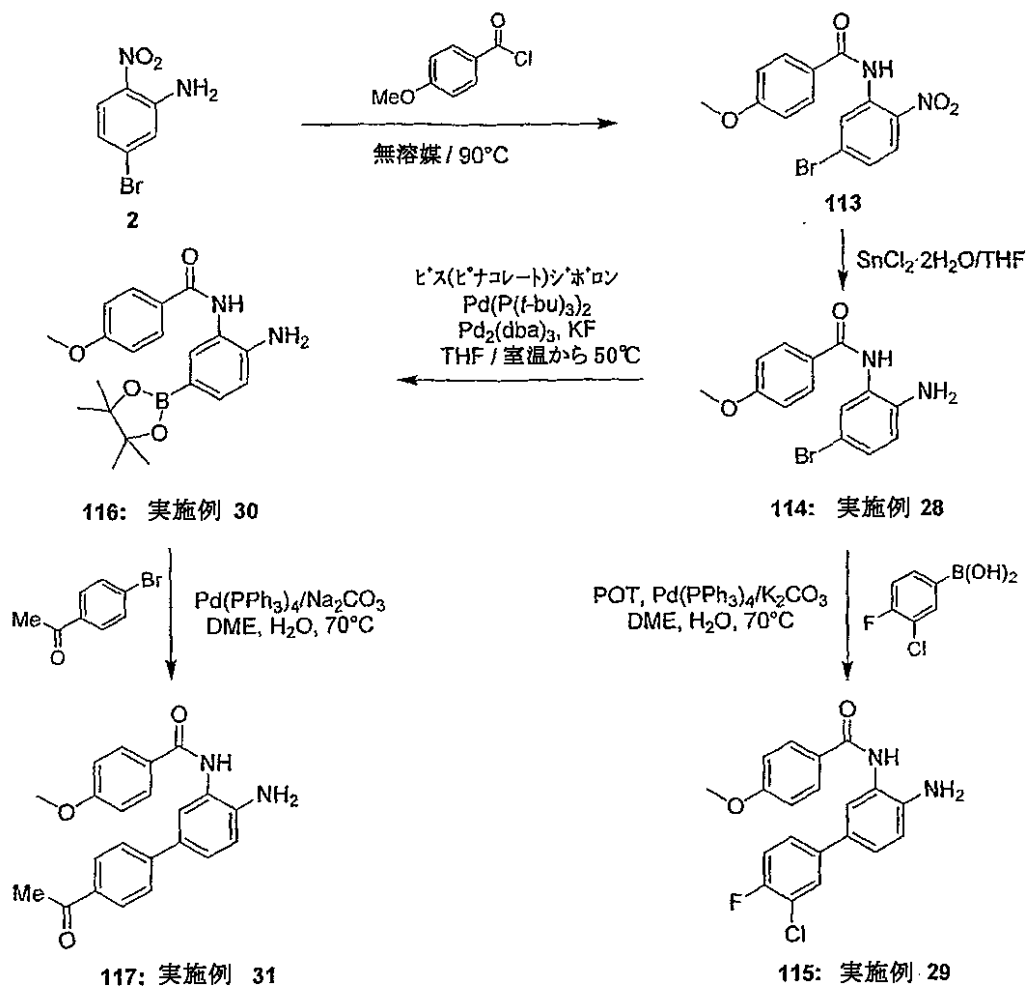
20

N-(2-アミノ-5-ブロモフェニル)-4-メトキシベンズアミド(114)

【0372】

【化 2 4 1】

スキーム 21



【0 3 7 3】

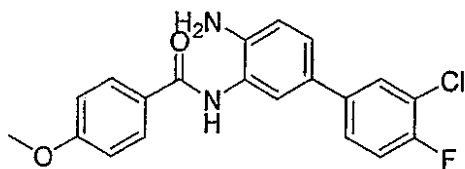
ステップ1及び2. N-(2-アミノ-5-ブロモフェニル)-4-メトキシベンズアミド(114)

フレイム乾燥させた丸底フラスコに、5-ブロモ-2-ニトロアニリン(2)(10.66g、49.09mmol)(スキーム1、実施例1)、及び4-メトキシベンゾイルクロリド(8.37g、49.09mmol)を加えた。混合物を90°Cに加熱した。溶融した固体を終夜で攪拌すると、黄褐色固体が得られた。次いでTHF(250mL)を加え、溶液を $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (55.38g、245.45mmol、5.0当量)で処理し、室温で2時間攪拌した。THFのおよそ半量を蒸発させ、次いでEtOAc(200mL)及び飽和 NaHCO_3 (100mL)を加えた。沈殿した錫塩を濾取し、EtOAcで濾液を処理した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。ほとんどのEtOAcを蒸発させ、次いでヘキサンを加え、沈殿物を濾取すると、表題化合物114がベージュ色粉体として得られた(13.40g、85%収率)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 9.52(s, 1H)、7.93(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H)、7.34(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H)、7.08(dd, $J=8.6, 2.3\text{Hz}$, 1H)、7.02(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H)、6.71(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H)、5.10(s, 2H)、3.82(s, 3H)。

【0 3 7 4】

(実施例29)

【化 2 4 2】



N-(2-アミノ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド (115)

【0375】

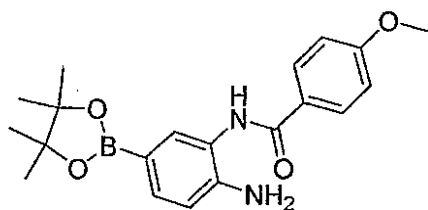
ステップ1. N-(2-アミノ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド (115)

実施例19及び20ステップ1(スキーム17)における手順と同様のスズキカップリング手順に従うと、化合物115が84%収率で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.59 (s, 1H)、7.97 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.71 (dd, J=7.2, 2.3 Hz, 1H)、7.56~7.52 (m, 1H)、7.51 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.40 (t, J=9.0 Hz, 1H)、7.33 (dd, J=8.2, 2.3 Hz, 1H)、7.04 (d, J=9.0 Hz, 2H)、6.84 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.16 (sb, 2H)、3.84 (s, 3H)。MS: (計算値) 370.1; (実測値) 371.1 (MH)⁺。

【0376】

(実施例30)

【化 2 4 3】



N-[2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-4-メトキシベンズアミド (116)

【0377】

ステップ1. N-[2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-4-メトキシベンズアミド (116)

75 mL 圧力容器に、N-(2-アミノ-5-ブロモフェニル)-4-メトキシベンズアミド (114) (2.95 g、9.19 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン (2.80 g、11.03 mmol) 及び THF (25 mL) を加えた。次いで真空により空気を除去し、次いで容器を窒素でパージした。次いで Pd(P(t-Bu)₃)₂ (0.070 g、0.14 mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.063 g、0.07 mmol) 及び KF (1.76 g、30.34 mmol、3.3 当量) を加え、それぞれ添加後に空気を除去した。圧力容器を密封し、混合物を 50 °C で 1 週間攪拌した。2 及び 4 日後に 2 種のパラジウム触媒を再び加えた。反応が完結した後、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインですすぎ、濃縮した。次いで EtOAc/ヘキサン (50:50) を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより、得られ

10

20

30

40

50

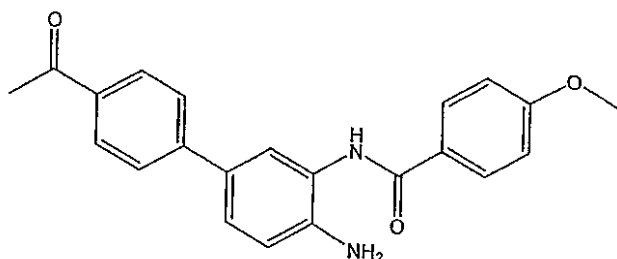
た油を精製すると、表題化合物 116 が淡黄色固体として得られた (1.53 g、45%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 9.47 (s, 1H)、7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H)、7.41 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H)、7.24 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H)、7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H)、6.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H)、5.31 (s, 2H)、3.82 (s, 3H)、1.25 (s, 12H)。

【0378】

(実施例 31)

【化 244】

10



N-(4'-アセチル-4-アミノ-ビフェニル-3-イル)-4-メトキシベンズ
アミド (117)

20

【0379】

ステップ 1. N-(4'-アセチル-4-アミノ-ビフェニル-3-イル)-4-メト
キシベンズアミド (117)

圧力容器に、N-[2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]
ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-4-メトキシベンズアミド (116)
(170 mg、0.462 mmol)、1-(4-ブロモフェニル)エタノン (184 mg、
0.923 mmol) (又は下記表からのどのアリールブロミドでも)、DME (1
16のmmolに対して4.6 mL) 及び H₂O (116のmmolに対して2.15 mL)
を加えた。次いで真空により空気を除去し、次いで容器を窒素でパージした。次いで
Pd(PPh₃)₄ (27 mg、0.023 mmol、0.05 当量) 及び Na₂CO₃
(147 mg、1.38 mmol、3.0 当量) を加え、それぞれ添加後に酸素を除去し
た。圧力容器を密封し、混合物を 75 °C で終夜攪拌した。混合物を室温に冷却し、水を加
え、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインですすぎ、MgSO₄ で
乾燥させ、濃縮すると、表題化合物 117 が 42 mg (25%) 得られた。¹H NMR
(DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 9.61 (s, 1H)、7.96 (dd, *J* = 12.8, 8.8 Hz, 4H)、7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H)、7.60 (d, *J* =
2.1 Hz, 1H)、7.42 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H)、7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H)、6.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H)、5.26 (s, 2
H)、3.84 (s, 3H)、2.58 (s, 3H)。MS (*m/z*) : 360.41 (計算値) 361.1 (MH⁺) (実測値)。

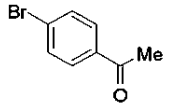
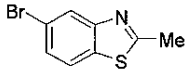
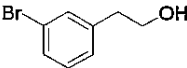
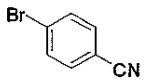
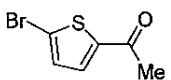
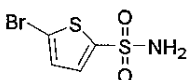
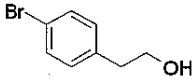
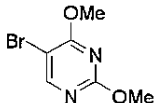
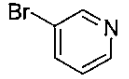
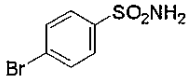
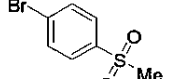
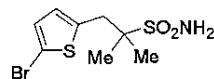
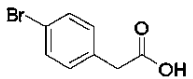
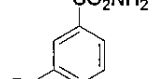
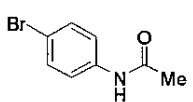
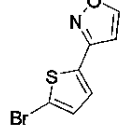
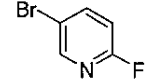
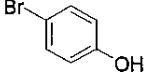
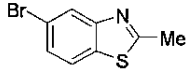
30

40

【0380】

【表 7 - 1】

表 3a

市販されている アリール ブロミド	実施例	化合物	市販されている アリール ブロミド	実施例	化合物
	31	117		31ll	117ll
	31aa	117aa		31mm	117mm
	31bb	117bb		31nn	117nn
	31cc	117cc		31oo	117oo
	31dd	117dd		31pp	117pp
	31ee	117ee		31qq	117qq
	31ff	117ff		31rr	117rr
	31gg	117gg		31ss	117ss
	31hh	117hh		31tt	117tt
	31ii	117ii		31uu	117uu
	31jj	117ii		31ll	117ll

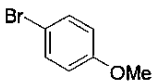
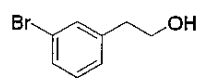
10

20

30

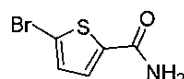
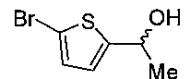
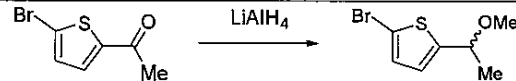
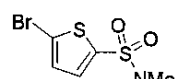
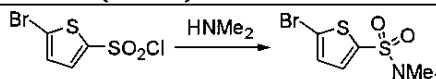
40

【表 7-2】

市販されている アリール ブロミド	実施例	化合物	市販されている アリール ブロミド	実施例	化合物
	31kk	117jj		31mm	117mm

【0381】

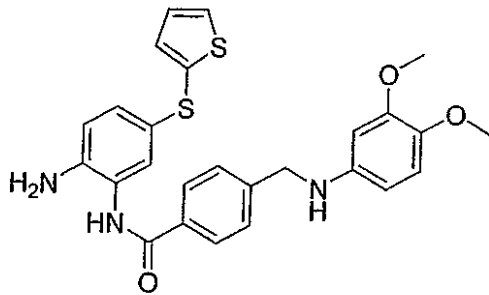
【表 8】

市販されて いないアリール ブロミド	実施 例	化合 物	合成手順
	31vw	117wv	<i>J. Med. Chem.</i> 1997 , 40, p. 2936-2947,
	31ww	117ww	 1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)エタノール 水素化アルミニウムリチウム (364 mg, 9.76 mmol) のジエチルエーテル (40mL) 懸濁液を、N₂ 下で-78℃に冷却し、2-アセチル-5-ブロモチオフェン (1.00 g, 4.88 mmol) の溶液を、攪拌懸濁液にカヌーラを通してゆっくり移液した。混合物を-78℃で 2 時間攪拌し、5% HCl 溶液で注意しながらクエンチした。灰色混合物を室温に加熱し、さらに 16 時間攪拌した。上清をデカントし、真空下に濃縮した。残った白色のアルミニウム水層を EtOAc で 2 回抽出した。上清を蒸発させた後に生成した残渣と抽出物とを合わせ、H₂O、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、再び真空下に濃縮すると、表題の 1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)エタノールが得られた (870 mg, 87% 収率)。 ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.00 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=3.7, 1.0 Hz, 1H), 5.66 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.85 (五重線, J=6.1, 1.2 Hz, 1H)。 LRMS (m/z): 188.9 (M-H₂O)。
	31xx	117xx	 5-ブロモチオフェン-2-(N,N-ジメチル)スルホンアミド 丸底フラスコに、5-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロリド (1.00 g, 3.82 mmol) を仕込み、N,N-ジメチルアミン (6 mL, 11.46 mmol) の 2M THF 溶液を加えた。混合物を 1 時間攪拌し、溶媒を真空下に除去した。残渣を EtOAc と H₂O との間で分配した。有機層を H₂O、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。極性が増加する溶離液として EtOAc/ヘキサン (10:90 から 20:80) を用いるシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより、得られた無色液体を精製すると、表題の 5-ブロモチオフェン-2-(N,N-ジメチル)スルホンアミドが得られた (340 mg, 33% 収率)。 ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.30 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J=4.0 Hz, 1H), 2.78 (s, 6H)。 LRMS: (m/z): 270.0/272.0 (M/M+2)⁺。

【0382】

(実施例 32)

【化 245】



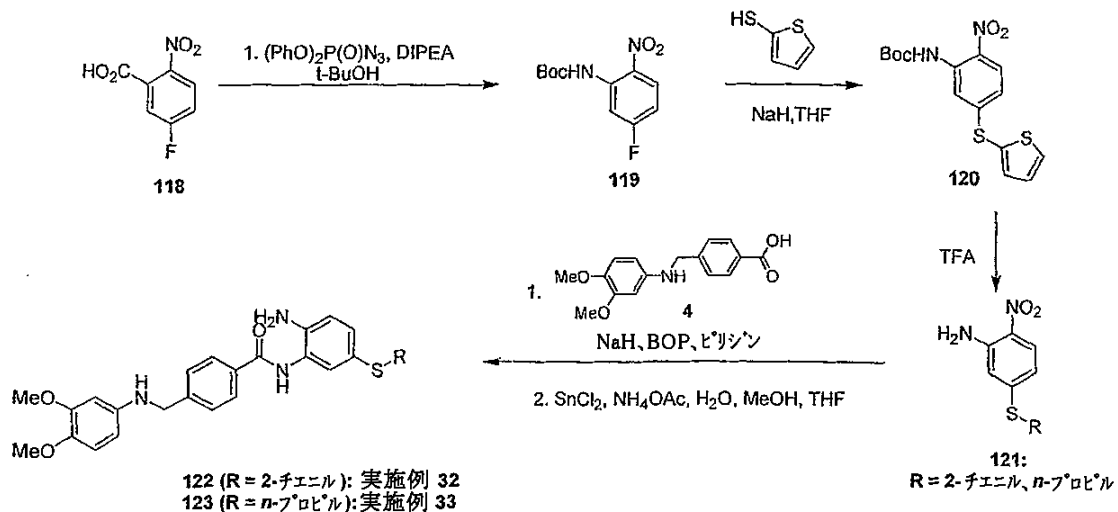
10

4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イルチオ)フェニル)ベンズアミド (122)

【0383】

【化 246】

スキーム 22



20

30

【0384】

ステップ 1. tert-ブチル 5-フルオロ-2-ニトロフェニルカーバメート (119)

フレイム乾燥させた圧力容器に、5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸 118 (5.00 g、27.0 mmol) 及び乾燥 tert-ブチルアルコール (50 mL) を仕込んだ。この溶液に、N,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン (5 mL) 及びジフェニルホスホリルアジド (6.42 mL、29.7 mmol) を順次加えた。容器をテフロン (登録商標) キャップで閉じ、混合物を 90℃ で 2 時間加熱した。次いで室温に 16 時間かけて冷却した。溶媒を真空下に除去し、残渣を EtOAc と H₂O との間で分配した。水層を新たな EtOAc で抽出し、合わせた有機層を 1 N の HCl、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。溶離液として EtOAc/ヘキサン (10:90) を用いるシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより、得られた黄色油を精製すると、表題化合物 119 (6.03 g、87% 収率) が薄黄色結晶として得られた。LRMS: (m/z): 279.3 (M+Na⁺)。

40

【0385】

ステップ 2. tert-ブチル 2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イルチオ)フェニルカーバメート (120)

50

圧力容器に、チオフェン-2-チオール (236 mg、2.03 mmol) 及び THF (4 mL) を仕込んだ。この溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60% 懸濁液) (86 mg、2.15 mmol) 及び化合物 119 (500 mg、1.95 mmol) を順次加えた。容器をテフロン (登録商標) キャップで閉じ、混合物を 90 °C で 2 時間加熱した。室温に冷却し、反応物を H₂O でクエンチし、続いて THF を真空下に除去した。残渣を EtOAc と H₂O との間で分配した。水層を新たな EtOAc で抽出し、合わせた有機層を 1 N の HCl、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。EtOAc/ヘキサンの混合物から 72 時間かけて残渣を結晶化すると、表題化合物 120 (610 mg、88% 収率) が得られた。¹H NMR: (400 MHz, アセトン-d₆) δ (ppm): 9.67 (s, 1H)、8.32 (d, J=2.2 Hz, 1H)、8.13 (d, J=8.8 Hz, 1H)、7.90 (dd, J=5.3, 1.2 Hz, 1H)、7.50 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.28 (dd, J=5.3, 3.5 Hz, 1H)、6.81 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H)、1.53 (s, 9H)。

10

LRMS: (m/z): 275.2 (M+Na⁺)。

【0386】

ステップ 3. 2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イルチオ)アニリン (121、R=2-チエニル)

化合物 111 を化合物 120 (550 mg、1.56 mmol) に代え、実施例 27、ステップ 3 (スキーム 20) と同様の手順に従うと、表題化合物 121 が得られた (271 mg、69% 収率)。¹H NMR: (400 MHz, アセトン-d₆) δ (ppm): 7.97 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.87 (dd, J=5.3, 1.2 Hz, 1H)、7.44 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.25 (dd, J=5.5, 3.7 Hz, 1H)、7.11 (bs, 2H)、6.66 (d, J=2.0 Hz, 1H)、6.42 (dd, J=9.0, 2.0 Hz, 1H)。LRMS: (m/z): 253.1 (MH⁺)。

20

【0387】

ステップ 4 及び 5. 4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イルチオ)フェニル)ベンズアミド (122)

化合物 97 を化合物 121 に代えた以外は、実施例 21、ステップ 3 及び 4 (スキーム 18) と同様の手順に従うと、表題化合物 122 が 6% 収率 (全 2 ステップ) で得られた。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.57 (s, 1H)、7.87 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.57 (dd, J=5.3, 1.2 Hz, 1H)、7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.27 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.19 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.05 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.01 (dd, J=5.3, 3.5 Hz, 1H)、6.72 (d, J=8.2 Hz, 1H)、6.63 (d, J=8.6 Hz, 1H)、6.30 (d, J=2.5 Hz, 1H)、5.97 (dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1H)、5.96 (d, J=6.5 Hz, 1H)、5.20 (s, 2H)、4.28 (d, J=6.3 Hz, 2H)、3.65 (s, 3H)、3.58 (s, 3H)。LRMS: (m/z): 492.5 (MH⁺)。

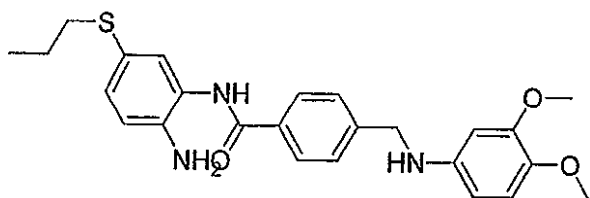
30

40

【0388】

(実施例 33)

【化 2 4 7】



10

4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)-N-(2-アミノ-5-(プロピルチオ)フェニル)ベンズアミド(123)

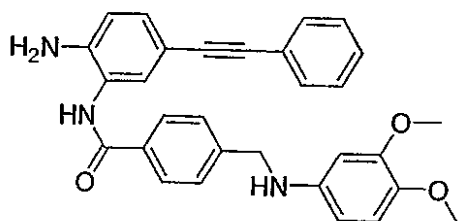
化合物97を市販されている2-ニトロ-5-(プロピルチオ)アニリン(121、R=n-プロピル)(222mg、1.04mmol)に代えた以外は、実施例21、ステップ3及び4(スキーム18)と同様の手順に従うと、表題化合物(123)が薄黄色油として得られた(102mg、2ステップで22%収率)。¹H NMR:(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 9.57(s, 1H)、7.89(d, J=8.2Hz, 2H)、7.45(d, J=8.0Hz, 2H)、7.23(d, J=0.4Hz, 1H)、7.01(dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H)、6.71(d, J=8.4Hz, 1H)、6.63(d, J=8.6Hz, 1H)、6.31(d, J=2.3Hz, 1H)、5.98(dd, J=8.2, 2.5Hz, 1H)、5.97(d, J=5.9Hz, 1H)、5.04(s, 2H)、4.29(d, J=5.9Hz, 2H)、3.65(s, 3H)、3.58(s, 3H)、2.71(t, J=7.0Hz, 2H)、1.50(六重線, J=7.0Hz, 2H)、0.93(t, J=7.2Hz, 3H)。LRMS:(m/z): 452.5(MH⁺)。

20

【0389】

(実施例34)

【化 2 4 8】



30

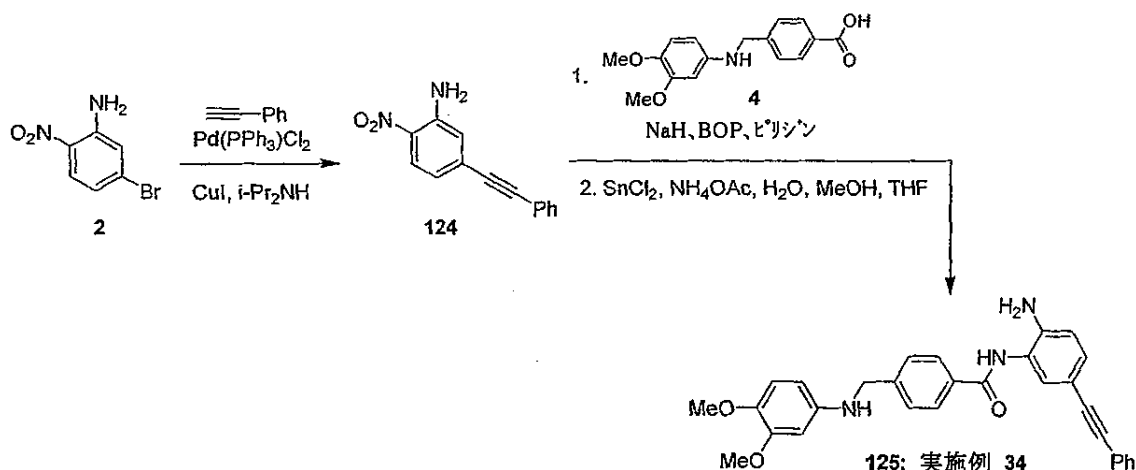
4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)-N-(2-アミノ-5-(2-フェニルエチニル)フェニル)ベンズアミド(125)

40

【0390】

【化 2 4 9】

スキーム 23



10

【0391】

ステップ 1. 2-ニトロ-5-(2-フェニルエチニル)ベンゼンアミン (124) (242 mg, 1.0 mmol) (スキーム 1、実施例 1)、フェニルアセチレン (155 mg, 1.5 mmol) 及び酢酸エチル (13.8 mL) を仕込んだ。溶液を真空下に脱ガスし、 N_2 雰囲気下に置いた。次いで、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (48 mg, 0.069 mmol) 及びヨウ化銅 (26 mg, 0.138 mmol) を加えた。黄色溶液を再び脱ガスし (3 サイクル)、 N,N -ジイソプロピルアミン (231 μ L, 1.68 mmol) を加えると、溶液は直ぐに暗色に変色した。再び 2 回脱ガスし、 N_2 雰囲気下に室温で 16 時間攪拌した。次いでセラライトを通し、濾液を希薄アンモニア水溶液 (NH_4OH)、飽和 $NaHCO_3$ 、飽和 NH_4Cl 、ブラインで順次洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。極性が増加する溶離液として $EtOAc$ /ヘキサン (10:90 から 15:85) を用いるシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより、得られた暗色固体を精製すると、表題化合物 124 (242 mg, 74% 収率) が深黄色固体として得られた。 ^1H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.04 (dd, $J=8.8, 0.4$ Hz, 1H)、7.54~7.51 (m, 2H)、7.40~7.37 (m, 3H)、7.11 (dd, $J=1.8, 0.4$ Hz, 1H)、6.73 (dd, $J=8.8, 1.8$ Hz, 1H)。LRMS: (m/z): 239.3 (MH^+)。

20

30

【0392】

ステップ 2 及び 3. 4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)- N -(2-アミノ-5-(2-フェニルエチニル)フェニル)ベンズアミド (125)

40

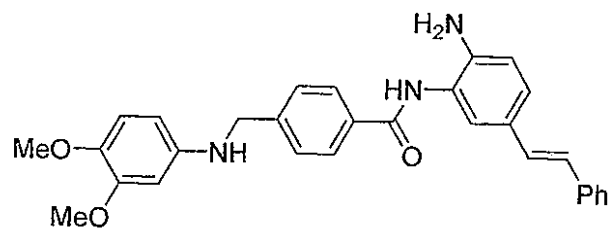
化合物 97 を化合物 124 (240 mg, 1.01 mmol) に代えた以外は、実施例 21、ステップ 3 及び 4 (スキーム 18) と同様の手順に従うと、化合物 125 が合成された (136 mg, 2 ステップで 31% 収率)。 ^1H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.93 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.52 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、7.44 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 2H)、7.35~7.29 (m, 4H)、7.21 (dd, $J=8.2, 2.0$ Hz, 1H)、6.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、6.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、6.36 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)、6.13 (dd, $J=8.4, 2.5$ Hz, 1H)、4.39 (s, 2H)、3.75 (s, 3H)、3.71 (s, 3H)。LRMS: (m/z): 478.5 (MH^+)。

50

【0393】

(実施例34-1)

【化250】



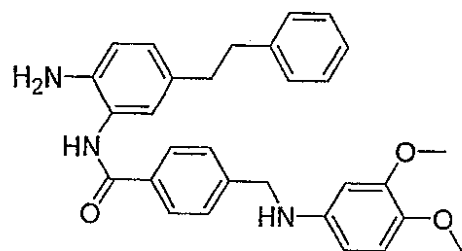
10

4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)-N-(2-アミノ-5-スチ
リルフェニル)ベンズアミド(127)

【0394】

(実施例35)

【化251】



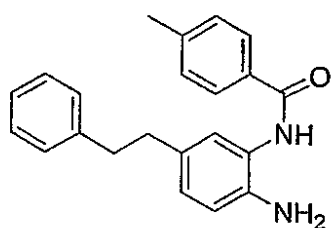
20

4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)-N-(2-アミノ-5-フェ
ネチルフェニル)ベンズアミド(128)及び実施例36

【0395】

【化252】

30



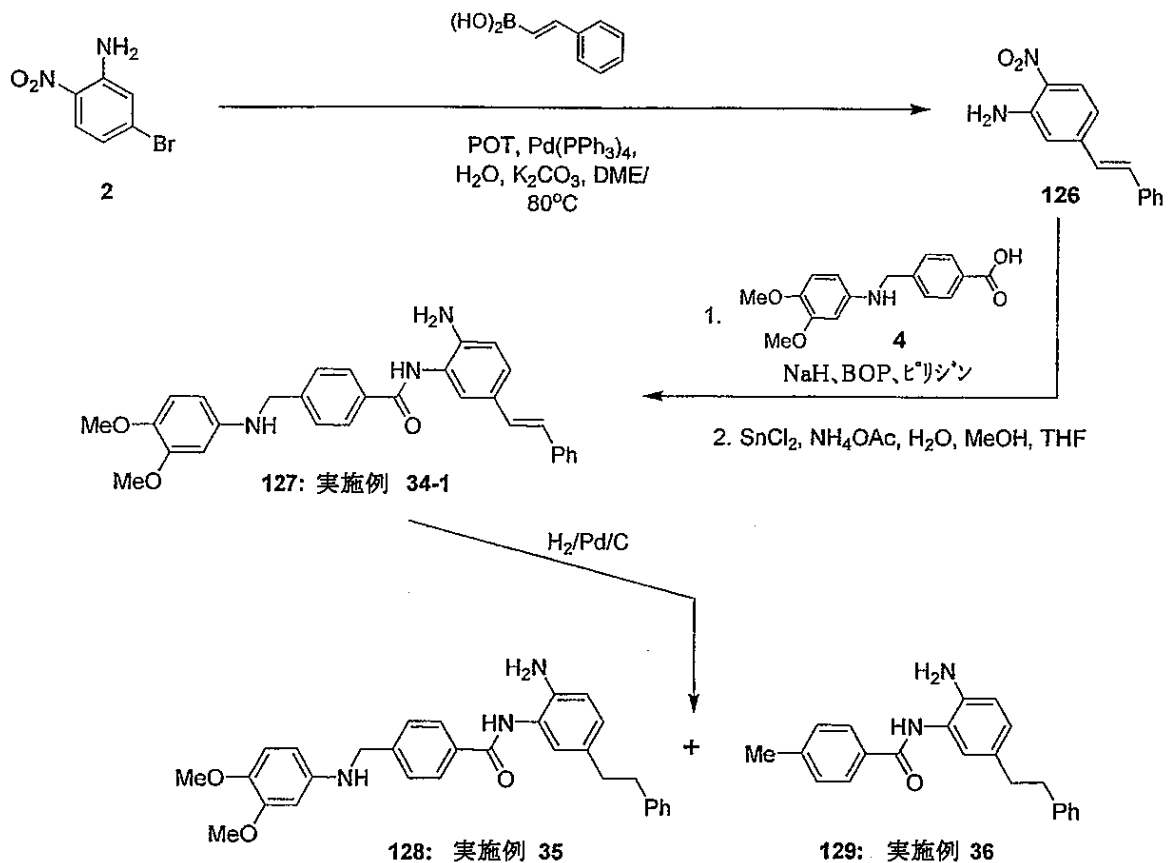
N-(2-アミノ-5-フェネチルフェニル)-4-メチルベンズアミド(129)

40

【0396】

【化 2 5 3】

スキーム 24



【0397】

ステップ1. 2-ニトロ-5-スチリルベンゼンアミン (126)

2-チオフェンボロン酸をトランス-2-フェニルビニルボロン酸 (245 mg、1.66 mmol) に代えた以外は、実施例1、ステップ2 (スキーム1) と同様の手順に従うと、表題化合物126が調製された (230 mg、69% 収率)。¹H NMR: (400 MHz, アセトン-d₆) δ (ppm): 7.89 (d, J=8.8 Hz, 1H)、7.49 (d, J=7.0 Hz, 2H)、7.27~7.18 (m, 3H)、7.19 (d, J=16.2 Hz, 1H)、7.05 (d, J=15.3 Hz, 1H)、7.02 (s, 1H)、6.93 (bs, 2H)、6.87 (dd, J=9.0, 1.6 Hz, 1H)。LRMS: (m/z): 241.3 (MH⁺)。

【0398】

ステップ2 及び 3. 4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)-N-(2-アミノ-5-スチリルフェニル)ベンズアミド (127)

化合物97を化合物126 (230 mg、0.957 mmol) に代えた以外は、実施例21、ステップ3 及び 4 (スキーム18) と同様の手順に従うと、表題化合物127が調製された (159 mg、2ステップで35% 収率)。¹H NMR: (400 MHz, アセトン-d₆) δ (ppm): 9.07 (s, 1H)、8.01 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.55 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.55~7.52 (m, 3H)、7.32 (t, J=7.4 Hz, 2H)、7.28 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.19 (t, J=7.2 Hz, 1H)、7.13 (d, J=16.4 Hz, 1H)、7.0 (d, J=16.2 Hz, 1H)、6.89 (d, J=8.2 Hz, 1H)、

6.70 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、6.41 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)、6.12 (dd, $J=8.6, 2.7$ Hz, 1H)、5.33 (bs, 1H)、4.85 (bs, 2H)、4.43 (s, 2H)、3.72 (s, 3H)、3.67 (s, 3H)。LRMS: (m/z): 480.5 (MH^+)。

【0399】

ステップ4. 4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)-N-(2-アミノ-5-フェネチルフェニル)ベンズアミド(128)及びN-(2-アミノ-5-フェネチルフェニル)-4-メチルベンズアミド(129)

化合物127(100mg、0.209mmol)のメタノールと酢酸エチルとの混合物(1:1)脱ガス溶液に、触媒量の炭素担持10%パラジウムを加え、混合物を H_2 雰囲気(1気圧)下に置き、1時間攪拌し、セライトを通して濾過し、濾液を真空下に濃縮した。溶離液として極性が増加するEtOAc/ヘキサン(40:60から60:40)を用いるシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより、混合物を分離した。最も極性の低い化合物129を白色固体(31mg、31%収率)として単離し、最も極性の高い化合物を、酢酸エチルとヘキサンとの混合物から結晶化によりさらに精製すると、化合物128が薄ベージュ色結晶として得られた(18mg、18%収率)。

化合物128: ^1H NMR: (400MHz, アセトン- d_6) δ (ppm): 9.07 (s, 1H)、7.99 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、7.53 (d, $J=8.6$ Hz, 2H)、7.27~7.22 (m, 5H)、7.19~7.14 (m, 1H)、6.87 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H)、6.79 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、6.70 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、6.40 (d, $J=2.8$ Hz, 1H)、6.11 (dd, $J=8.4, 2.5$ Hz, 1H)、5.33 (bs, 1H)、4.51 (bs, 2H)、4.42 (s, 2H)、3.72 (s, 3H)、3.67 (s, 3H)。LRMS: (m/z): 482.2 (MH^+)。

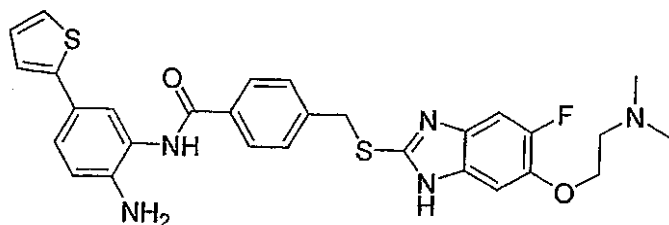
化合物129:

^1H NMR: (400MHz, アセトン- d_6) δ (ppm): 9.03 (bs, 1H)、7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)、7.33 (d, $J=7.8$ Hz, 2H)、7.28~7.23 (m, 5H)、7.18~7.13 (m, 1H)、6.87 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H)、6.79 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)、4.48 (bs, 2H)、2.90~2.86 (m, 2H)、2.83~2.78 (m, 2H)、2.42 (s, 3H)。LRMS: (m/z): 331.1 (MH^+)。

【0400】

(実施例37)

【化254】



4-((6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルチオ)メチル)-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ベンズアミド(131)

【0401】

10

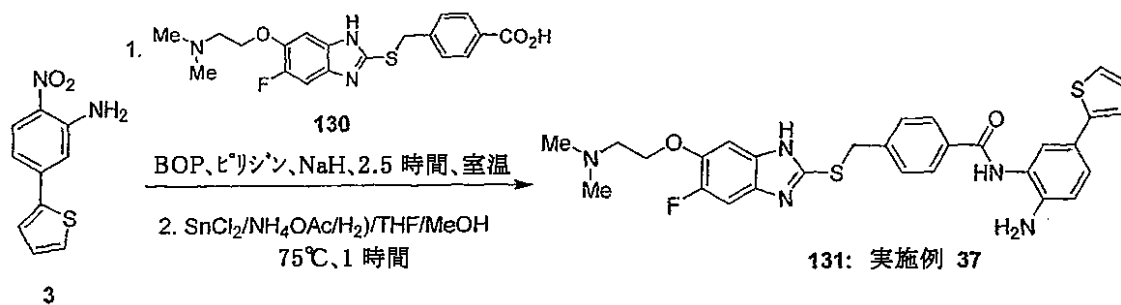
20

30

40

【化 2 5 5】

スキーム 25



10

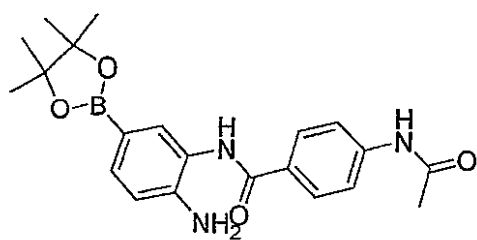
化合物 4 を化合物 130 (300 mg、0.559 mmol、WO03/024448 に記載) に代えた以外は、実施例 1、ステップ 3 及び 4 (スキーム 1) と同様の手順に従うと、表題化合物 131 が調製された (7 mg、2 ステップで 3.7% 収率)。¹H NMR: (400 MHz, アセトン- d_6) δ (ppm): 9.16 (bs, 1H)、7.97 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.62 (d, $J=2.9$ Hz, 1H)、7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.32 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1H)、7.28 (bs, 0.5H)、7.27 (dd, $J=5.1, 1.0$ Hz, 1H)、7.26 (bs, 0.5H)、7.22 (dd, $J=3.5, 1.0$ Hz, 1H)、7.21 (bs, 1H)、7.03 (dd, $J=5.1, 3.5$ Hz, 1H)、6.89 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)、4.87 (bs, 2H)、4.65 (s, 2H)、4.16 (t, $J=5.7$ Hz, 2H)、2.73 (t, $J=5.9$ Hz, 2H)、2.30 (s, 6H)。LRMS: (m/z): 562.3 (MH⁺)。

20

【0402】

(実施例 38)

【化 2 5 6】



30

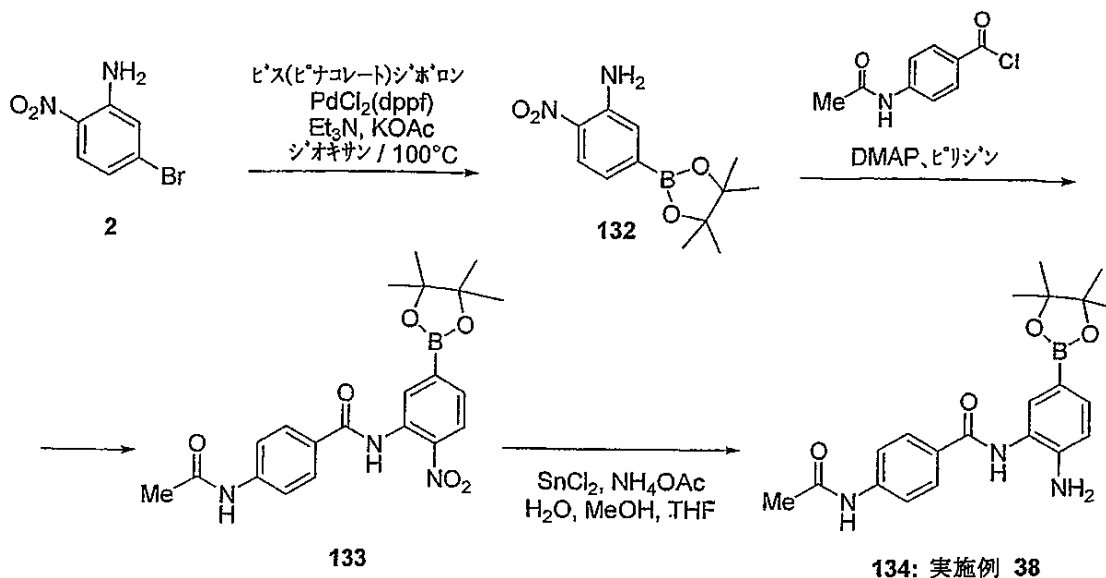
4-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ベンズアミド (134)

40

【0403】

【化 2 5 7】

スキーム 26



10

【0404】

ステップ1. 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ニトロベンゼンアミン(132)

J. Org. Chem.、60巻、7508~7510頁、1995年に記載した手順に従うと、表題化合物132が調製された。2-ニトロ-5-ブロモアニリン(2、300mg、1.38mmol)(スキーム1、実施例1)を出発物とし、溶媒としてジオキサンを用いて、合成を行った。調製された化合物132の量は191mg(52%収率)であった。 ^1H NMR:(400MHz, アセトン- d_6) δ (ppm): 8.02(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H)、7.46(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H)、6.99(s, 2H)、6.97(dd, $J=8.4, 1.2\text{Hz}$, 1H)、1.37(s, 12H)。

30

【0405】

ステップ2. 4-アセチルアミノ-N-[2-ニトロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ベンズアミド(133)

化合物132(18mg、0.689mmol)のピリジン(2.8mL)溶液に、4-アセチルアミドベンゾイルクロリド(150mg、0.758mmol)及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン(8mg、0.07mmol)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、 EtOAc と H_2O との間で分配した。水層を新たな EtOAc で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下に濃縮した。溶離液としてメタノール/ EtOAc (5:95)を用いるシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより、得られた粗製の油を精製すると、表題化合物133(47mg、16%収率)が4-アセチルアミド安息香酸(出発物の水素化物)との1:1混合物として得られた。 ^1H NMR:(アセトン- d_6) δ (ppm): 10.76(bs, 1H)、9.52(bs, 1H)、9.00(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H)、8.20(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)、7.99(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H)、7.85(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H)、7.64(dd, $J=8.2, 1.2\text{Hz}$, 1H)、2.15(s, 3H)、1.40(s, 12H)。

40

【0406】

ステップ3. 4-アセチルアミド-N-(2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ベンズアミド(134)

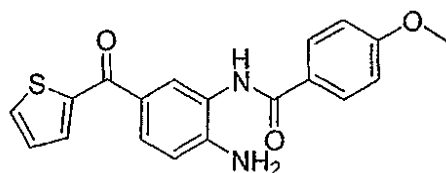
50

化合物 92 を化合物 133 (75 mg、0.176 mmol) に代えた以外は、実施例 19、ステップ 4 (スキーム 17) と同様の手順に従うと、表題化合物 134 が得られた (11 mg、31% 収率)。¹H NMR: (アセトン- d_6) δ (ppm): 9.42 (bs, 1H)、9.03 (bs, 1H)、8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.77 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.60 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)、7.39 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H)、6.84 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、5.01 (bs, 2H)、2.13 (s, 3H)、1.31 (s, 12H)。LRMS: (m/z): 396.1 (MH^+)。

【0407】

(実施例 39)

【化 258】

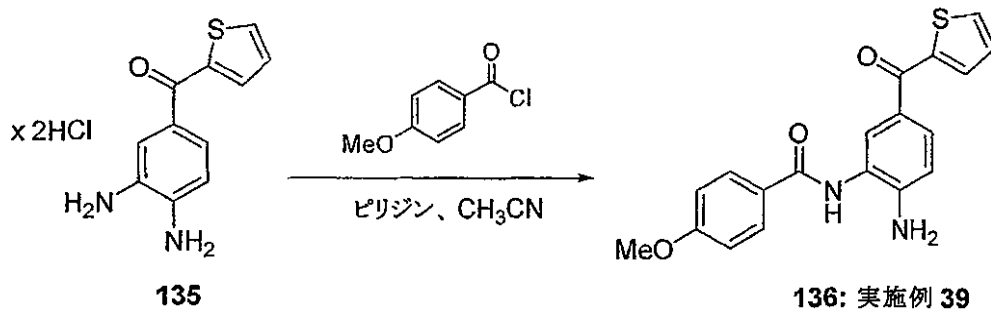


N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-カルボニル)-フェニル)-4-メトキシ
ベンズアミド (136)

【0408】

【化 259】

スキーム 27



【0409】

ステップ 1. N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-カルボニル)-フェニル)-
4-メトキシベンズアミド (136)

化合物 106 を 3, 4-ジアミノベンゾチオフェン 2 塩酸塩 (135、200 mg、0.687 mmol) に代えた以外は、実施例 24、ステップ 1 (スキーム 20) と同様の
手順に従うと、表題化合物 136 がオレンジ色発泡体として調製された (102 mg、4
2% 収率)。¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.61 (s, 1H)、8.02 (d, $J=6.3$ Hz, 1H)、8.01 (d, $J=8.6$ Hz, 2H)、7.83 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、7.75 (d, $J=3.2$ Hz, 1H)、7.63 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H)、7.29 (dd, $J=4.9, 3.2$ Hz, 1H)、7.08 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、6.87 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、6.01 (s, 2H)、3.88 (s, 3H)。LRMS: (m/z): 353.1 (MH^+)。

【0410】

(実施例 40)

10

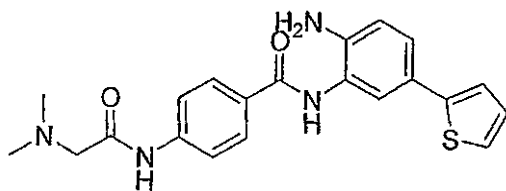
20

30

40

50

【化 2 6 0】

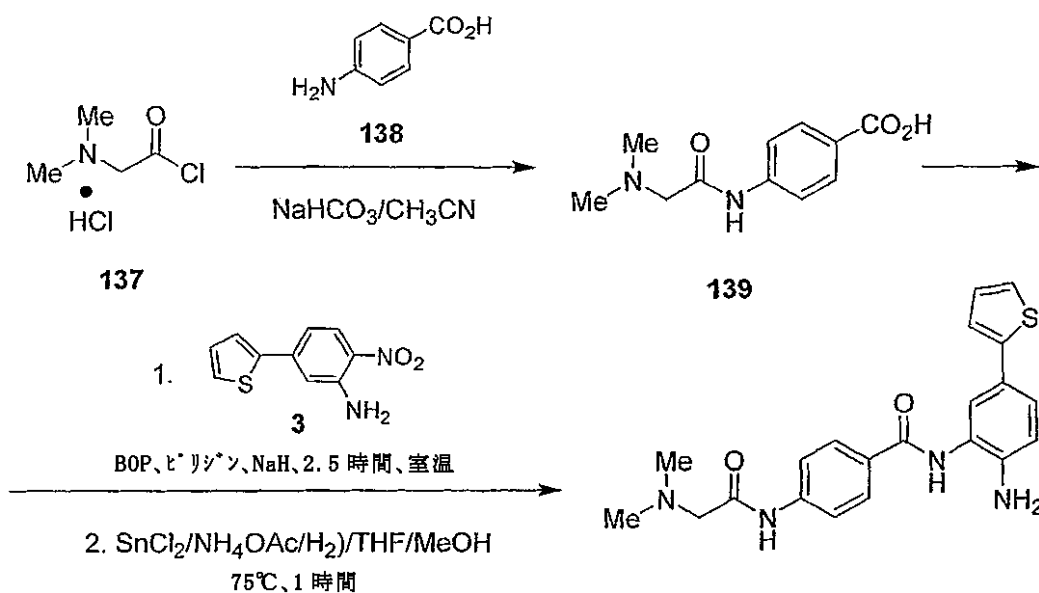


N-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イルフェニル)-4-(2-(N,N-ジメ
チルアミノ)アセトアミド)ベンズアミド (140)

【0411】

【化 2 6 1】

スキーム 28



140: 実施例 40

【0412】

ステップ 1. 4-(N,N-ジメチルアミノ)アセトアミド安息香酸 (139)

N,N-ジメチルアミノアセチルクロリド塩酸塩 (137、10.1 g、64.2 mmol) のアセトニトリル (300 mL) 溶液に、粉末の炭酸水素ナトリウム (11.9 g、141 mmol) を、続いて 4-アミノ安息香酸 (138、9.68 g、70.6 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間激しく攪拌し、アセトニトリルをデカントした。残ったガム状物をメタノールで摩砕し、濾過すると、表題化合物 139 (10.9 g、76% 収率) が得られた。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.21 (s, 1H)、7.84 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.76 (d, J=8.6 Hz, 2H)、4.17 (bs, 2H)、2.27 (s, 6H)。LRMS: (m/z): 223.3 (MH⁺)。 40

【0413】

ステップ 2 及び 3. N-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イルフェニル)-4-(2-(N,N-ジメチルアミノ)アセトアミド)ベンズアミド (140)

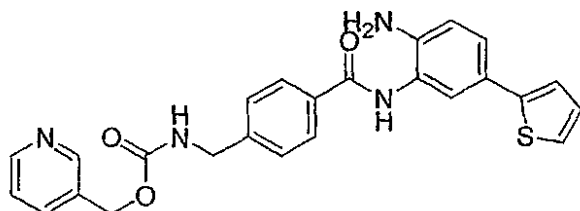
化合物 4 を化合物 139 [798 mg (37% 純度)、1.24 mmol] に代えた以外は、実施例 1、ステップ 3 及び 4 (スキーム 1) と同様の手順に従うと、表題化合物 140 が調製された (7.4 mg、2 ステップで 1.5% 収率)。¹H NMR: (400 50

MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.77 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.48 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)、7.35 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1H)、7.22 (dd, $J=5.1, 1.2$ Hz, 1H)、7.20 (td, $J=3.5, 1.2$ Hz, 1H)、7.01 (dd, $J=5.1, 3.7$ Hz, 1H)、6.90 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、3.24 (s, 2H)、2.43 (s, 6H)。LRMS: (m/z) : 395.1 (MH⁺)。

【0414】

(実施例 41a)

【化262】

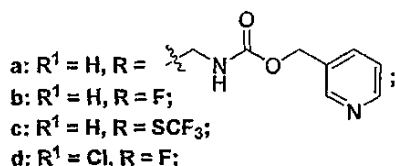
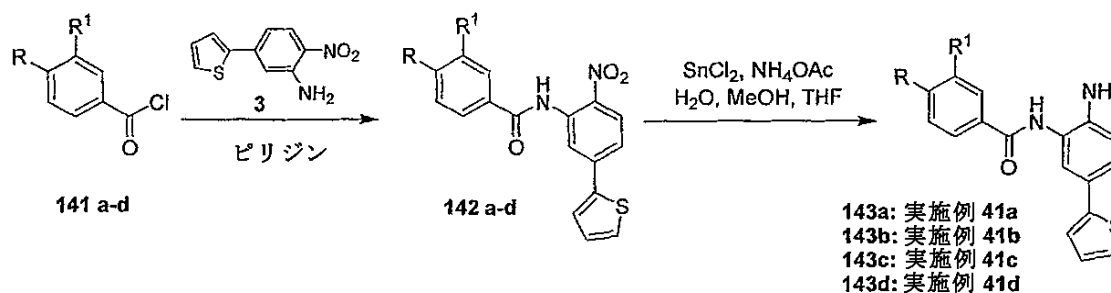


(ピリジン-3-イル)メチル4-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンジルカーバメート

【0415】

【化263】

スキーム 29



【0416】

ステップ1及び2. (ピリジン-3-イル)メチル4-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンジルカーバメート (143a)

化合物141a (US 6, 174, 905 B1) (533 mg、1.75 mmol) のピリジン (5 mL) 懸濁液に、化合物3 (424 mg、1.93 mmol)、実施例1 (スキーム1) を加えた。得られた溶液を室温で4時間攪拌し、真空下に濃縮した。粗製の化合物142a (855 mg、1.75 mmol) を、THFとメタノールとの1:1混合物 (14 mL) に溶解し、塩化錫 (II) 2水塩 (1.97 g、8.75 mmol) を加えた。混合物を3時間攪拌し、溶媒を真空下に除去した。残渣をメタノールに懸濁し、シリカゲルに吸着させ、溶離液としてメタノール/ジクロロメタン (10:90) を用いるシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。得られたガム状物をメタノールに溶解し、結晶化した。酢酸エチルを加え、超音波浴に攪拌することにより、

10

20

30

40

50

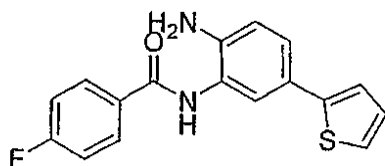
残った化合物を溶液から析出させた。濾過すると、表題化合物 143a (63mg、2ステップで8%収率) が白色固体として得られた。¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.69 (bs, 1H)、8.58 (s, 1H)、8.53~8.51 (m, 1H)、7.98~7.96 (m, 1H)、7.94 (d, J=7.8Hz, 2H)、7.78~7.76 (m, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.40~7.38 (m, 1H)、7.37 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.29 (d, J=8.8Hz, 1H)、7.24~7.23 (m, 1H)、7.05~7.03 (m, 1H)、6.80 (d, J=8.4Hz, 1H)、5.15 (bs, 2H)、5.10 (s, 2H)、4.29 (d, J=6.1Hz, 2H)。LRMS: (m/z): 459.2 (MH⁺)。

10

【0417】

(実施例41b)

【化264】



20

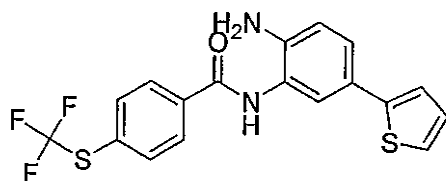
N-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イルフェニル)-4-フルオロベンズアミド (143b)

4-フルオロベンゾイルクロリド (141b) を出発物として、ニトロ中間体 142b を経由するスキーム 29 に従うと、化合物 143b (実施例 41b) が化合物 143a (実施例 41a) と同様に得られた。収率 44% (2ステップで)。

【0418】

(実施例41c)

【化265】



30

N-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イルフェニル)-4-トリフルオロメチルスルファニルベンズアミド (143c)

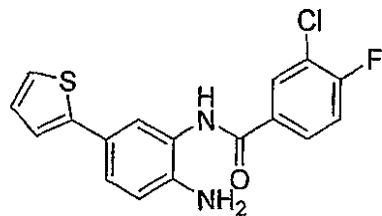
4-(トリフルオロメチルチオ)ベンゾイルクロリド (141c) を出発物として、ニトロ中間体 142c を経由するスキーム 29 に従うと、化合物 143c (実施例 41c) が化合物 143a (実施例 41a) と同様に得られた。収率 1.4% (2ステップで)。

40

【0419】

(実施例41d)

【化 2 6 6】



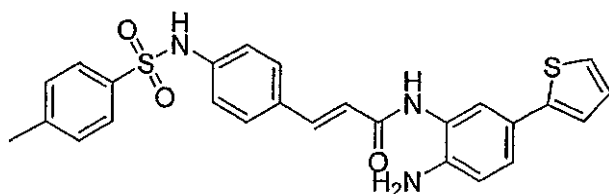
N-(2-アミノ-5-チオフェン-2-イルフェニル)-3-クロロ-4-フルオ
ロベンズアミド (143d) 10

3-クロロ-4-フルオロベンズイルクロリド (141d) を出発物として、ニトロ中
間体 142d を経由するスキーム 29 に従うと、化合物 143d (実施例 41d) が化
合物 143a (実施例 41a) と同様に得られた。収率 30% (2ステップで)。

【0420】

(実施例 42)

【化 2 6 7】



20

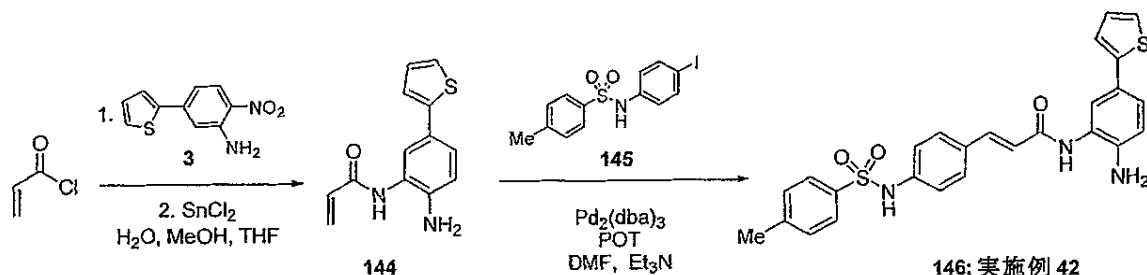
(E)-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-(4-(
トシルアミノ)フェニル)アクリルアミド (146)

【0421】

【化 2 6 8】

スキーム 30

30



【0422】

ステップ 1 及び 2. N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)アク
リルアミド (144) 40

フレイム乾燥させた丸底フラスコに、化合物 3 (100mg、0.453mmol) を
仕込み、N₂ 雰囲気下に置いた。痕跡量の p-メトキシフェノールを (重合を阻害するた
めに) 加え、続いてアクリロイルクロリド (74μL、0.906mmol) を加えた。
混合物を 1 時間攪拌し、高真空下に 1 時間置いた。次いで、THF (500μL) を、続
いて塩化錫 (II) 2 水塩 (510mg、2.27mmol) を加えた。溶液を 1 時間攪
拌し、溶離液として極性が増加する EtOAc/ヘキサン (50:50 から 90:10)
を用いるシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製する (重合を阻害す
るために濃縮前に微量の p-メトキシフェノールを加えた) と、表題化合物 144 (70
mg、2ステップで 63% 収率) が得られた。¹H NMR: (400MHz, アセトン 50

—d₆) δ (ppm) : 8.37 (d, J=1.8 Hz, 1H)、7.59 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1H)、7.51 (d, J=1.6 Hz, 1H)、7.50 (dd, J=2.5, 1.2 Hz, 1H)、7.23 (d, J=8.2 Hz, 1H)、7.15 (dd, J=4.9, 3.7 Hz, 1H)、6.75 (d, J=0.8 Hz, 1H)、6.52 (dd, J=16.8, 10.0 Hz, 1H)、6.38 (d, J=16.8, 1.8 Hz, 1H)、5.80 (dd, J=10.2, 2.0 Hz, 1H)。LRMS : (m/z) : 245.1 (MH⁺)。

【0423】

ステップ3. (E)-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3-(4-(トシルアミノ)フェニル)アクリルアミド (146)

10

圧力容器に、化合物144 (70 mg、0.287 mmol)、DMF (800 μL)、及び化合物145 (WO02/069947) (89 mg、0.239 mmol) を仕込んだ。溶液を真空下に脱ガスし、N₂ 雰囲気下に置いた (3 サイクル)。次いで、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (7 mg、0.007 mmol) を加え、赤色溶液を再び脱ガスした (3 サイクル)。トリ-*o*-トリルホスフィン (4 mg、0.014 mmol) を加えると、溶液は直ぐに暗色に変色した。トリエチルアミン (100 μL、0.717 mmol) を加え、再び2回脱ガスし、N₂ 雰囲気下に90℃で3時間攪拌した。次いでセライトに通し、濾液を真空下に濃縮した。溶離液としてEtOAcを用いるシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いで溶離液としてメタノール/クロロホルム (5:95) を用いて再び精製した。合わせたフラクションをこの溶媒混合物 (メタノール/クロロホルム 5:95) から結晶化すると、表題化合物146 (3.8 mg、3% 収率) が得られた。¹H NMR : (400 MHz, アセトン-d₆) δ (ppm) : 9.20 (bs, 1H)、8.84 (bs, 1H)、7.72 (d, J=8.0 Hz, 3H)、7.58 (d, J=15.7 Hz, 1H)、7.54 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.34 (d, J=8.6 Hz, 2H)、7.29~7.27 (m, 4H)、7.22 (d, J=3.5 Hz, 1H)、7.04 (t, J=4.9 Hz, 1H)、6.88 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.86 (d, J=15.3 Hz, 1H)、4.84 (bs, 2H)、2.38 (s, 3H)。LRMS : (m/z) : 490.1 (MH⁺)。

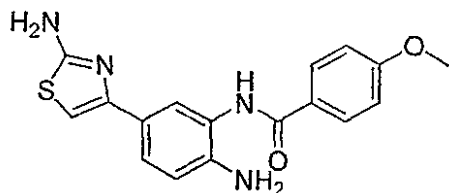
20

【0424】

(実施例43)

【化269】

30



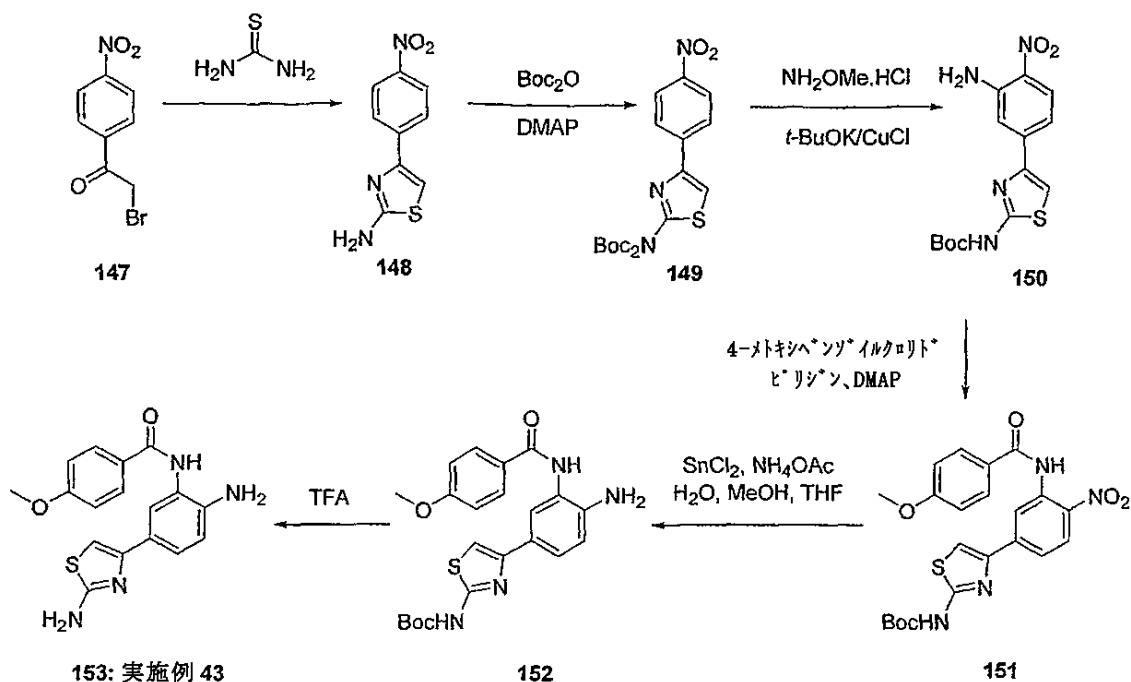
N-(2-アミノ-5-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド (153)

【0425】

40

【化 270】

スキーム 31



10

20

【0426】

ステップ 1. 4-(4-ニトロフェニル)チアゾール-2-アミン (148)

2-ブロモ-4'-ニトロアセトフェノン 147 を出発物として、J. Heterocyclic Chem.、7 巻、1137~1141 頁、1970 年に記載した手順に従うと、表題化合物 148 が 96% 収率で調製された。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.21 (d, J=8.8 Hz, 2H)、8.02 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.40 (s, 1H)、7.22 (s, 2H)。LRMS (m/z): 222.1 (MH⁺)。 30

【0427】

ステップ 2. 2-(N, N-ジ-tert-ブチルカルバモイル)-4-(4-ニトロフェニル)チアゾール (149)

化合物 148 (1.00 g, 4.52 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボネート (1.16 g, 9.94 mmol) 及び 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (55 mg, 0.45 mmol) を加え、混合物を室温で 4 日間攪拌した。残った黄色固体を濾別し、濾液を真空下に濃縮した。残渣を EtOAc と H₂O との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。EtOAc/ヘキサンから (2 回) 結晶化すると、表題化合物 149 (1.23 g, 65% 収率) がベージュ色結晶として得られた。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.26 (d, J=9.0 Hz, 1H)、8.21 (s, 1H)、8.09 (d, J=9.0 Hz, 1H)、1.53 (s, 18H)。LRMS: (m/z): 422.2 (MH⁺)。 40

【0428】

ステップ 3. tert-ブチル 4-(3-アミノ-4-ニトロフェニル)チアゾール-2-イルカルバメート (150)

化合物 149 を出発物として、J. Chem. Soc. Perkin Trans.、1437~1444 頁、1999 年に記載した手順に従うと、表題化合物 150 が 62% 収率で調製された。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1 50

1. 68 (s, 1H)、7. 97 (d, J=9. 0 Hz, 1H)、7. 71 (s, 1H)、7. 54 (s, 2H)、7. 45 (d, J=2. 0 Hz, 1H)、7. 07 (dd, J=9. 0, 2. 0 Hz, 1H)、1. 50 (s, 9H)。LRMS: (m/z): 337. 2 (MH⁺)。

【0429】

ステップ4. tert-ブチル4-(3-(4-メトキシベンズアミド)-4-ニトロフェニル)チアゾール-2-イルカーバメート (151)

化合物150 (390mg、1. 28mmol) のピリジン溶液に、4-メトキシベンゾイルクロリド (181mg、1. 06mmol) 及び4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン (13mg、0. 11mmol) を加えた。混合物を16時間攪拌し、EtOAcとH₂Oとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、いくつかの化合物を濾取した。濾液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下に濃縮し、次いでEtOAc/ヘキサン混合物から結晶化した。2回分を合わせると、表題化合物151 (358mg、72%収率) が得られた。¹H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ (ppm): 11. 73 (s, 1H)、10. 71 (s, 1H)、8. 36 (d, J=2. 0 Hz, 1H)、8. 08 (d, J=8. 6 Hz, 1H)、7. 95 (d, J=9. 0 Hz, 2H)、7. 86 (d, J=0. 8 Hz, 1H)、7. 83 (dd, J=8. 6, 2. 0 Hz, 1H)、7. 10 (d, J=9. 0 Hz, 2H)、3. 85 (s, 3H)、1. 50 (s, 9H)。

【0430】

ステップ5. tert-ブチル4-(3-(4-メトキシベンズアミド)-4-アミノフェニル)チアゾール-2-イルカーバメート (152)

化合物92を化合物151に代えた以外は、実施例19、ステップ4 (スキーム17) と同様の手順に従うと、表題化合物152が62%収率で調製された。¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8. 06 (d, J=8. 6 Hz, 2H)、7. 83 (d, J=2. 2 Hz, 1H)、7. 55 (d, J=8. 2, 2. 0 Hz, 1H)、7. 12 (s, 1H)、7. 05 (d, J=9. 0 Hz, 2H)、6. 88 (d, J=8. 2 Hz, 1H)、3. 90 (s, 3H)、1. 55 (s, 9H)。LRMS: (m/z): 441. 4 (MH⁺)。

【0431】

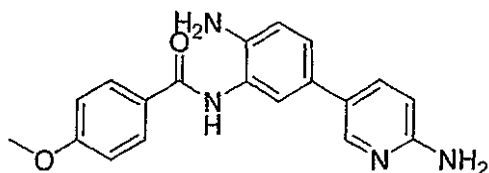
ステップ6. N-(2-アミノ-5-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド (153)

化合物111を化合物152 (201mg、0. 457mmol) に代えた以外は、実施例27、ステップ3 (スキーム20) と同様の手順に従うと、表題化合物153が得られた (63mg、100%収率)。¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9. 55 (s, 1H)、7. 96 (d, J=9. 0 Hz, 2H)、7. 60 (d, J=2. 2 Hz, 1H)、7. 39 (dd, J=8. 2, 2. 0 Hz, 1H)、7. 02 (d, J=9. 0 Hz, 2H)、6. 90 (s, 2H)、6. 73 (d, J=8. 4 Hz, 1H)、6. 63 (s, 1H)、4. 98 (s, 2H)、3. 83 (s, 3H)。LRMS: (m/z): 341. 2 (MH⁺)。

【0432】

(実施例44)

【化271】



10

20

30

40

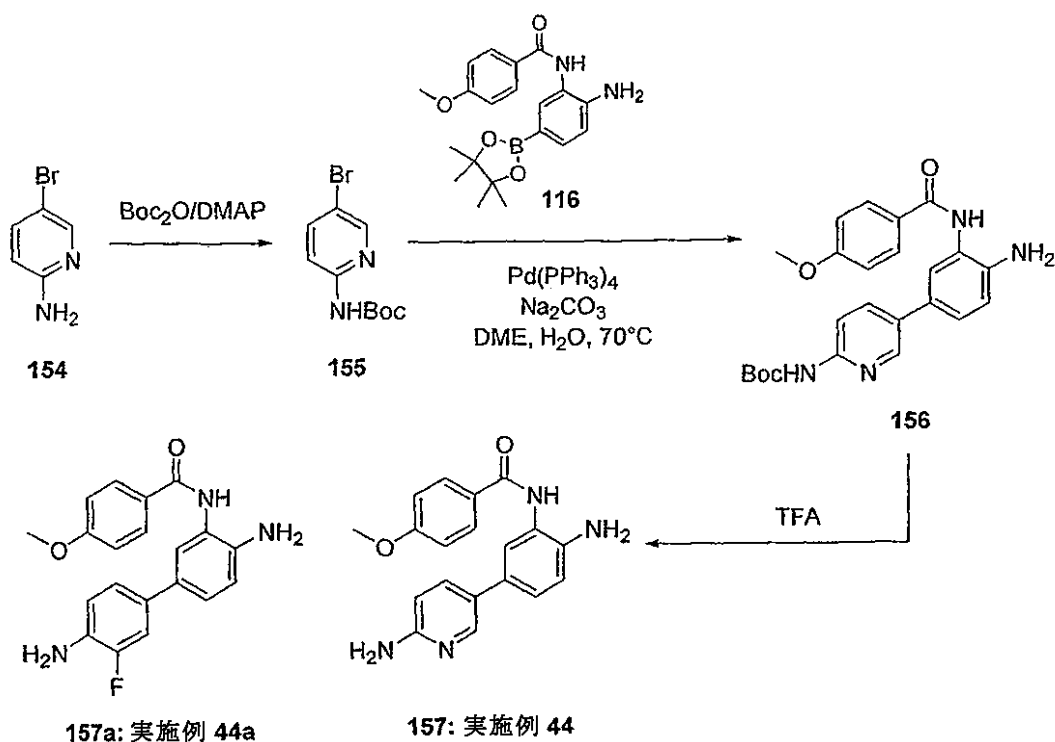
50

N-(2-アミノ-5-(4-アミノ-3-ピリジル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド(157)

【0433】

【化272】

スキーム 32



【0434】

ステップ1. tert-ブチル5-ブロモピリジン-2-イルカルバメート(155)
化合物148を5-ブロモピリジン-2-イルアミン(154、972mg、5.62mmol)に代えた以外は、実施例43、ステップ2(スキーム31)と同様の手順に従うと、表題化合物155が調製された(313mg、20%収率)。¹H NMR:(400MHz, CD₃OD) δ(ppm): 8.55(dd, J=2.5, 0.8Hz, 1H)、8.06(dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H)、7.45(dd, J=8.4, 0.6Hz, 1H)、1.43(s, 9H)。LRMS:(m/z): 273.1/275.1(M⁺/M+2)。

【0435】

ステップ2. N-(2-アミノ-5-(4-tert-ブチルカルバモイル-3-ピリジル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド(156)

化合物148を化合物155(135mg、0.494mmol)に代えた以外は、実施例31、ステップ2(スキーム21)と同様の手順に従うと、表題化合物156が得られた(36mg、25%収率)。¹H NMR:(400MHz, CD₃OD) δ(ppm): 8.41(d, J=2.2Hz, 1H)、7.98(d, J=9.0Hz, 2H)、7.92(dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H)、7.85(d, J=8.4Hz, 1H)、7.45(s, 1H)、7.34(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H)、7.04(d, J=8.8Hz, 2H)、6.98(d, J=8.4Hz, 1H)、3.88(s, 3H)、1.55(s, 9H)。LRMS:(m/z): 435.2(MH⁺)。

【0436】

ステップ3. N-(2-アミノ-5-(4-アミノ-3-ピリジル)フェニル)-4-

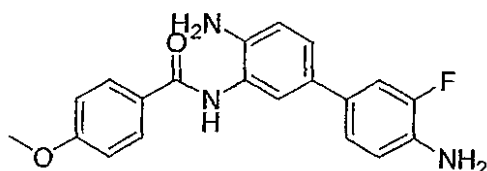
メトキシベンズアミド (157)

化合物111を化合物156 (36 mg、0.083 mmol) に代えた以外は、実施例27、ステップ3 (スキーム20) と同様の手順に従うと、表題化合物157が得られた (7 mg、25% 収率)。¹H NMR: (400 MHz, アセトン-d₆) δ (ppm): 8.94 (bs, 1H)、8.03 (d, J=1.8 Hz, 1H)、7.88 (d, J=8.8 Hz, 1H)、7.47 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1H)、7.36 (d, J=2.3 Hz, 1H)、7.07 (dd, J=8.2, 2.3 Hz, 1H)、6.89 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.77 (d, J=8.2 Hz, 1H)、6.45 (dd, J=8.4, 0.6 Hz, 1H)、5.29 (bs, 2H)、3.74 (s, 3H)。LRMS: (m/z): 335.1 (MH⁺)。 10

【0437】

(実施例44a)

【化273】



20

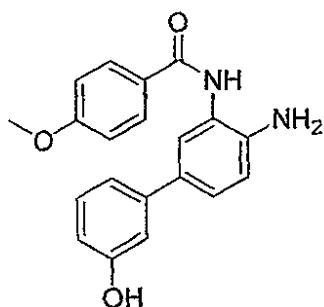
N-(4,4'-ジアミノ-3'-フルオロビフェニル-3-イル)-4-メトキシベンズアミド (157a)

出発物として5-ブロモピリジン-2-イルアミン (154) の代わりに4-ブロモ-2-フルオロアニリンを用いてスキーム32に従うと、N-(4,4'-ジアミノ-3'-フルオロビフェニル-3-イル)-4-メトキシベンズアミド (157a) が化合物157 (実施例44) と同様に調製された。

【0438】

(実施例45)

【化274】



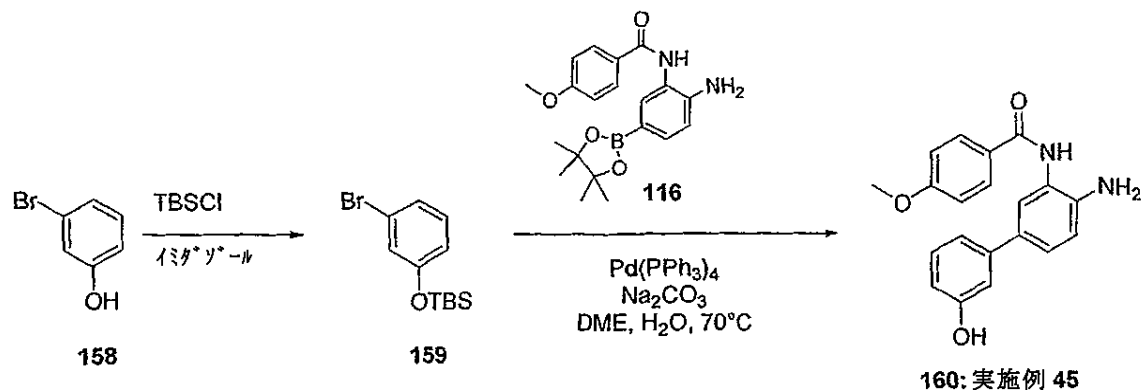
40

N-(4-アミノ-4'-ヒドロキシビフェン-3-イル)-4-メトキシベンズアミド (160)

【0439】

【化 2 7 5】

スキーム 33



10

【0 4 4 0】

ステップ 1. (3-ブロモフェノキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン (159)

化合物 90 を 3-ブロモフェノール 158 (200 mg、0.501 mmol) に代え、実施例 19、ステップ 2 (スキーム 17) と同様の手順に従うと、表題化合物 159 が得られた (14 mg、5% 収率)。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.21 (t, J=8.0 Hz, 1H)、7.14 (d, J=7.8 Hz, 1H)、7.01 (s, 1H)、6.86 (d, J=8.0 Hz, 1H)、0.95 (d, J=1.0 Hz, 9H)、0.20 (d, J=1.2 Hz, 6H)。

20

【0 4 4 1】

ステップ 2. N-(4-アミノ-4'-ヒドロキシビフェン-3-イル)-4-メトキシベンズアミド (160)

1-(4-ブロモフェニル) エタノンを化合物 159 (312 mg、1.09 mmol) に代えた以外は、実施例 31、ステップ 1 (スキーム 21) と同様の手順に従うと、表題化合物 160 が得られた (79 mg、44% 収率)。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.58 (s, 1H)、9.35 (s, 1H)、7.97 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.43 (s, 1H)、7.23 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H)、7.16 (t, J=7.6 Hz, 1H)、7.04 (d, J=8.4 Hz, 2H)、6.95 (d, J=7.6 Hz, 1H)、6.91 (s, 1H)、6.82 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.62 (dt, J=8.0, 1.0 Hz, 1H)、5.05 (s, 2H)、3.84 (s, 3H)。LRMS: (m/z): 335.2 (MH⁺)。

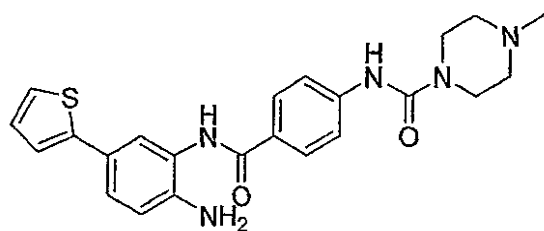
30

【0 4 4 2】

(実施例 46)

【化 2 7 6】

40



N-(4-((2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバモイル)

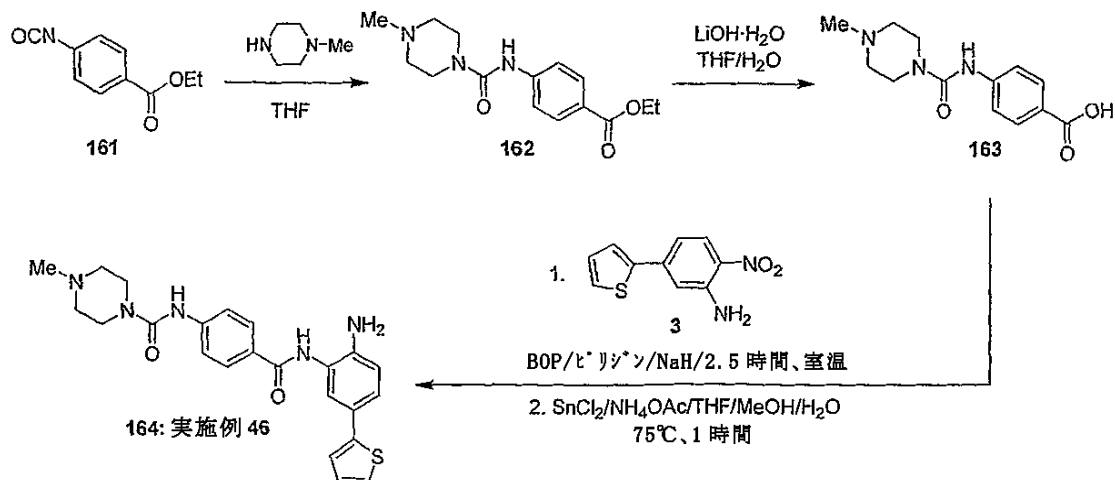
50

フェニル) - 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (164)

【0443】

【化277】

スキーム 34



10

20

【0444】

ステップ1. エチル 4 - (1 - メチルピペラジン - 4 - カルボキサミド) ベンゾエート (162)

N - メチルピペラジン (0.61 mL、5.49 mmol) 及び 4 - エチルイソシアナートベンゾエート 161 (1.00 g、5.23 mmol) の THF (10 mL) 溶液を、室温で 16 時間攪拌した。沈殿物を濾過し、エーテルですすぐと、表題化合物 162 が白色粉体として 1.40 g (92%) 得られた。¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.87 (s, 1H)、7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.25 (q, J = 6.8 Hz, 2H)、3.45 (d, J = 4.9 Hz, 4H)、2.31 (t, J = 4.9 Hz, 4H)、2.19 (s, 3H)、1.30 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

30

【0445】

ステップ2. 4 - (1 - メチルピペラジン - 4 - カルボキサミド) 安息香酸 (163)

162 (1.39 g、4.77 mmol) 及び LiOH·H₂O (300 mg、7.16 mmol) の THF:水 1:1 (8 mL) 溶液を、室温で 24 時間攪拌した。1 M の HCl を加えて pH = 5 にし、溶媒を蒸発させた。分取 HPLC (アクアジル C18、逆相、溶離液: MeOH/水) により表題化合物を精製すると、表題化合物 163 が白色粉体として 979 mg (78%) 得られた。¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.81 (s, 1H)、7.78 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H)、7.53 (dt, J = 8.8, 2.0 Hz, 2H)、3.44 (t, J = 4.9 Hz, 4H)、2.31 (t, J = 5.0 Hz, 4H)、2.19 (s, 3H)。

40

【0446】

ステップ3 及び 4. 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 [4 - (2 - ニトロ - 5 - チオフェン - 2 - イル - フェニルカルバモイル) - フェニル] - アミド (164)

化合物 4 を化合物 163 に代えた以外は、実施例 1、ステップ 3 及び 4 (スキーム 1) と同様の手順に従うと、表題化合物 164 が 8.4% 収率 (2 ステップ) で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 400 MHz、(DMSO) d (ppm): 9.57 (s, 1H)、8.80 (s, 1H)、7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.34 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H)、7.27 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz

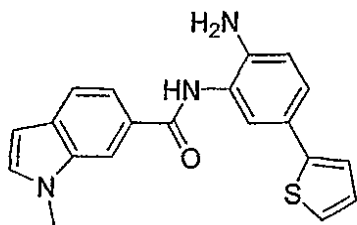
50

z, 1H)、7.23 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.12 (sb, 2H)、3.46 (t, J=4.8 Hz, 4H)、2.33 (t, J=4.9 Hz, 4H)。MS: (計算値) 435.2; (実測値) 436.4 (MH)⁺。

【0447】

(実施例47)

【化278】



10

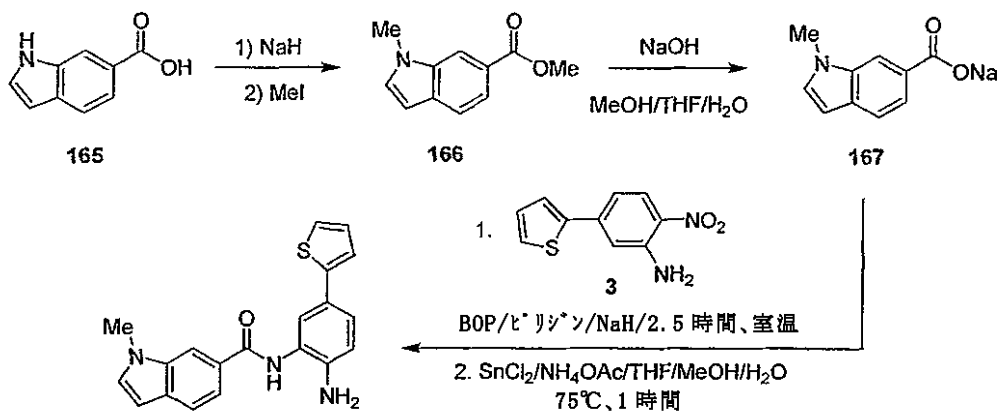
N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド(41)

【0448】

【化279】

20

スキーム 35



168: 実施例 47

30

【0449】

ステップ1: メチル1-メチル-1H-インドール-6-カルボキシレート(166)

1H-インドール-6-カルボン酸37(0.20g、1.24mmol)をジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、0℃に冷却し、水素化ナトリウム(0.20g、4.96mmol)を少しずつ添加した。添加完結後、反応混合物を室温に加熱し、1時間攪拌し、次いでヨウ化メチル(0.15mL、2.48mmol)を反応混合物に加えた。水でクエンチし、続いて回転蒸発器にかけて粗製の残渣とし、これを水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させると、粗製の166が得られた(粗製物を次のステップに使用した)。MS: 189.08(計算値)、190.1(実測値)。

40

【0450】

ステップ2: 1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸(167)

メチル1-メチル-1H-インドール-6-カルボキシレート166(1.24mmol)を、メタノール/THF/水の2:2:1混合物(7.5mL)中の水酸化ナトリウ

50

ム (0.59 g、14.88 mmol) と共に、室温で 36 時間攪拌すると、沈殿物が生成し、これを濾取し、終夜で凍結乾燥させると、表題化合物 167 (0.54 g、99% 収率) が得られた。MS: 175.06 (計算値)、176.1 (実測値)。

【0451】

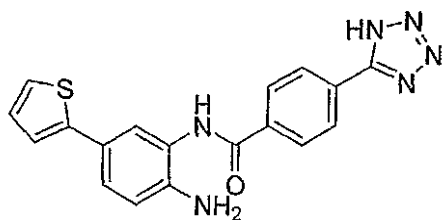
ステップ 3 及び 4: N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド (168)

化合物 4 を化合物 167 に代えた以外は、実施例 1、ステップ 3 及び 4 (スキーム 1) と同様の手順に従うと、表題化合物 168 が 0.5% 収率 (2 ステップ) で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 4.00 MHz、(DMSO) d (ppm): 9.72 (s, 1H)、8.19 (s, 1H)、7.67 (abq, J=29.4, 7.6 Hz, 2H)、7.52 (d, J=7.6 Hz, 2H)、7.36 (s, 1H)、7.31 (d, J=6.5 Hz, 1H)、7.26 (s, 1H)、7.06 (s, 1H)、6.83 (d, J=8.0 Hz, 1H)、6.52 (s, 1H)、5.16 (s, 2H)、3.90 (s, 3H)。MS: 347.11 (計算値)、348.1 (実測値)。

【0452】

(実施例 48)

【化 280】

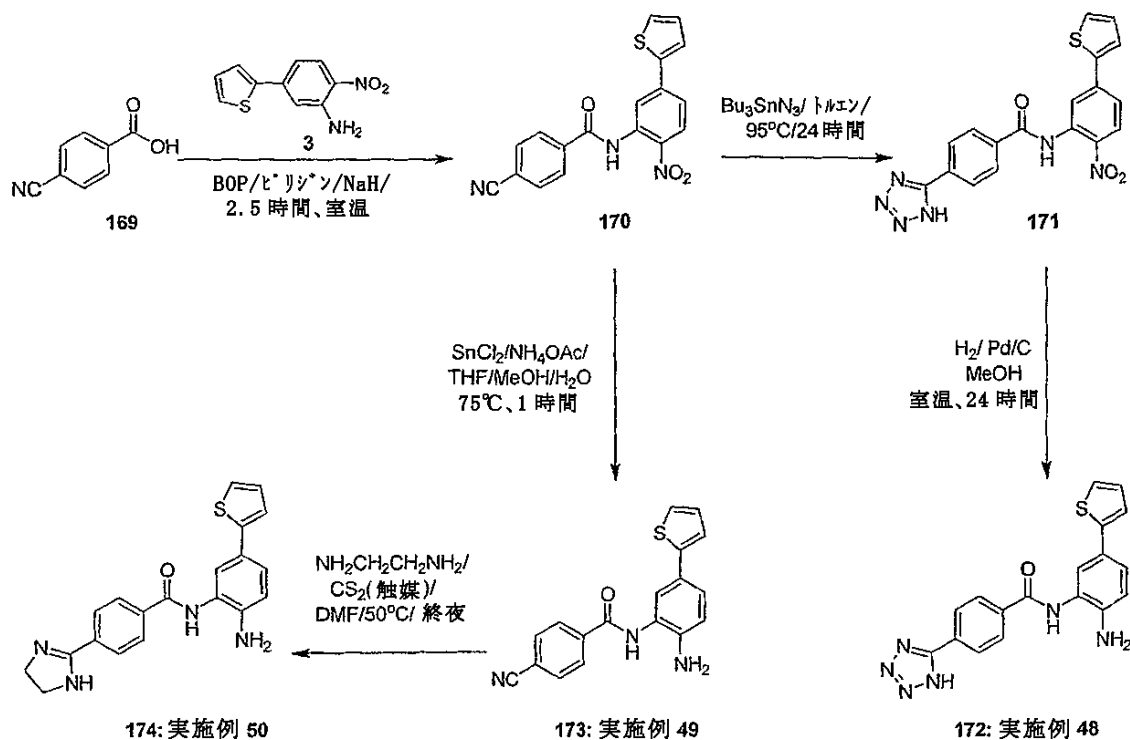


N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド (172)

【0453】

【化 2 8 1】

スキーム 36



10

20

【0 4 5 4】

ステップ 1. 4-シアノ-N-(2-ニトロ-5-チオフェン-2-イルフェニル)-ベンズアミド (170)

化合物 4 を化合物 169 に代えた以外は、実施例 1、ステップ 3 (スキーム 1) と同様の手順に従うと、表題化合物 170 が 51% 収率で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 4.00 MHz、(DMSO) δ (ppm): 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.67 (dd, J = 4.9, 1.0 Hz, 1H)、7.64 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H)、7.45 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H)、7.20 から 7.17 (m, 1H)。MS: 349.05 (計算値)、348.0 (実測値)。

30

【0 4 5 5】

ステップ 2: N-(2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド (171)

ニトロシアノ化合物 170 (60.5 mg、0.17 mmol) を、トルエン (2 mL) 中のトリブチル錫アジド (0.06 mL、0.21 mmol) の存在下で 95°C に 24 時間加熱し、次いで溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (1:1 酢酸エチル:ヘキサン) により精製すると、テトラゾール 171 (51.4 mg、76% 収率) が得られた。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.85 (s, 1H)、8.17 (d, J = 14.9 Hz, 2H)、8.13 (s, 1H)、8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.99 (d, J = 7.4 Hz, 2H)、7.74 (m, 3H)、7.23 (d, J = 3.7 Hz, 1H)。MS: 392.07 (計算値)、393.1 (実測値)。

40

【0 4 5 6】

ステップ 3: N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド (172)

50

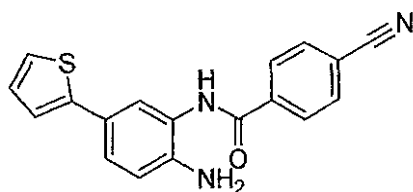
ニトロ化合物 171 (20 mg、0.05 mmol) を、メタノール (1 mL) 中の炭素担持 10%パラジウム (触媒量) の存在下に、室温で 2~3 時間水素化 (1 気圧) した。セライトパッドを通して反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させると、粗製の生成物が得られ、これをジクロロメタンに懸濁させ、室温で終夜攪拌し、次いで濾過すると、表題化合物 172 (6.3 mg、27% 収率) が得られた。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 4.00 MHz、(DMSO) d (ppm): 9.71 (s, 1H)、8.07 (d, J=8.2 Hz, 2H)、8.00 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.48 (s, 1H)、7.34 (d, J=5.1 Hz, 1H)、7.28 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H)、7.24 (d, J=3.5 Hz, 1H)、7.03 (t, J=3.7 Hz, 1H)、6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.17 (s, 2H)。MS: 362.09 (計算値)、363.1 (実測値)。

10

【0457】

(実施例 49)

【化 282】



20

N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-4-シアノベンズアミド (173)

【0458】

ステップ 1: N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-4-シアノベンズアミド (173)

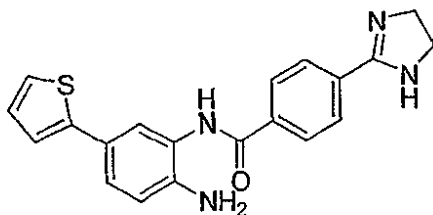
化合物 4 を化合物 170 に代えた以外は、実施例 1、ステップ 4 (スキーム 1) と同様の手順に従うと、表題化合物 173 が 56% 収率で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 4.00 MHz、(DMSO) d (ppm): 9.92 (s, 1H)、8.14 (d, J=8.4 Hz, 2H)、8.00 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.44 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.34 (dd, J=5.1, 0.98 Hz, 1H)、7.30 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.23 (d, J=3.5 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.24 (s, 2H)。MS: 319.08 (計算値)、320.1 (実測値)。

30

【0459】

(実施例 50)

【化 283】



40

N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ベンズアミド (174)

50

【0460】

ステップ1：N-（2-アミノ-5-（チオフエン-2-イル）フェニル）-4-（4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル）ベンズアミド（174）

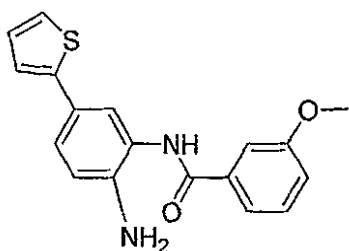
N-（2-アミノ-5-（チオフエン-2-イル）フェニル）-4-シアノベンズアミド173（30mg、0.1mmol）、エチレンジアミン（0.126mL、1.9mmol）及び二硫化炭素（触媒）を、DMF中50℃で終夜攪拌した。次いで反応混合物を蒸発乾固し、メタノールに溶解し、濾過すると、表題化合物174が黄色固体として得られた（16.3mg、48%）。¹H NMR：（DMSO）δ（ppm）：4.00MHz、（DMSO）d（ppm）：9.78（s, 1H）、8.02（d, J=8.0Hz, 2H）、7.92（d, J=8.0Hz, 2H）、7.45（s, 1H）、7.33（d, J=5.1Hz, 1H）、7.28（d, J=8.2Hz, 1H）、7.22（d, J=3.3Hz, 1H）、7.03（t, J=3.9Hz, 1H）、6.79（d, J=8.2Hz, 1H）、5.18（s, 2H）、3.63（s, 4H）。MS：362.12（計算値）、363.1（実測値）。

10

【0461】

（実施例51）

【化284】



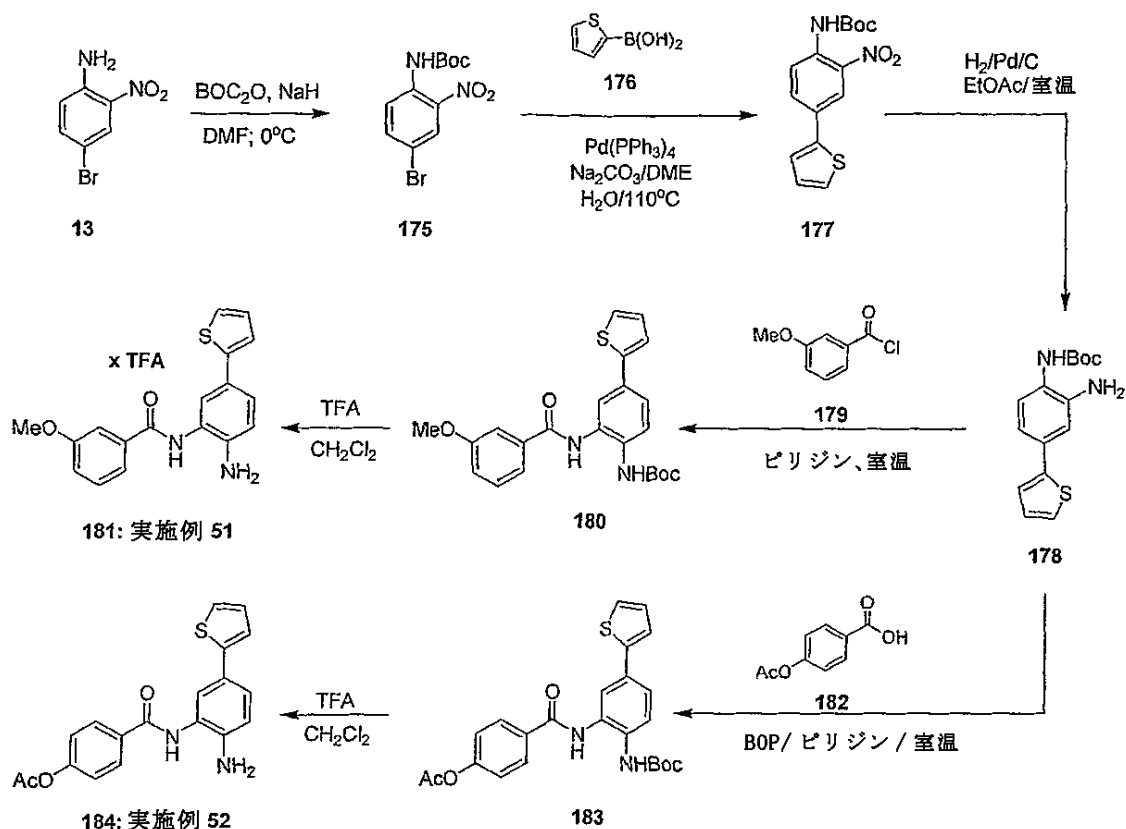
20

N-（2-アミノ-5-（チオフエン-2-イル）フェニル）-3-メトキシベンズアミド（181）

【0462】

【化 2 8 5】

スキーム 37



【0 4 6 3】

ステップ 1: tert-ブチル 4-ブロモ-2-ニトロフェニルカーバメート (175)

4-ブロモ-2-ニトロアニリン 13 (5.00 g、23.07 mmol) のジメチルホルムアミド (55 mL) 溶液に、0°C で水素化ナトリウム (1.02 g、25.38 mmol、1.1 当量) を一部ずつ加えた。H₂ 発生が完結した後、Boc 無水物 (5.04 g、23.07 mmol、1 当量) のジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液を、反応混合物に 30 分かけてゆっくりカニューレ挿入した。反応物を室温に加熱し、次いで終夜攪拌した。次いで水でクエンチし、DMF を真空下に除去した。残渣を水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させると、175 (3.72 g、51%) が得られた。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 4.00 MHz、(DMSO) d (ppm): 9.67 (s, 1H)、8.10 (d, J=2.3 Hz, 1H)、7.84 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 1H)、7.56 (d, J=8.8 Hz, 1H)、1.44 (s, 9H)。MS: (計算値) 316.01; (実測値) 217.1 (M-Boc)⁺。

【0 4 6 4】

ステップ 2: tert-ブチル 2-ニトロ-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカーバメート (177)

tert-ブチル 4-ブロモ-2-ニトロフェニルカーバメート 175 (3.97 g、12.5 mmol)、2-チオフェンボロン酸 176 (1.68 g、13.4 mmol)、炭酸ナトリウム (3.98 g、37.56 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (0.94 g、0.814 mmol) の溶液を、DME と水との混合物 (2:1、70 mL) 中 110°C で終夜攪拌した。溶液を蒸発乾固し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させると、粗製の生成物

が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中10%酢酸エチル）により精製すると、表題化合物177（2.14g、53%収率）が得られた。¹H NMR：（DMSO） δ （ppm）：4.00MHz、（DMSO） δ （ppm）：9.63（s，1H）、8.12（d，J=2.3Hz，1H）、7.92（dd，J=8.4，2.2Hz，1H）、7.66（d，J=8.4Hz，1H）、7.61（q，J=2.2Hz，2H）、7.15（dd，J=5.1，3.7Hz，1H）、1.46（s，9H）。MS：（計算値）320.08；（実測値）343.1（M+Na）。

【0465】

ステップ3：tert-ブチル2-アミノ-4-（チオフエン-2-イル）フェニルカーバメート（178）

10

化合物171を化合物177に代えた以外は、実施例48、ステップ3（スキーム36）と同様の手順に従うと、表題化合物178が得られた（68%収率）。¹H NMR：（DMSO） δ （ppm）：4.00MHz、（DMSO） δ （ppm）：8.34（s，1H）、7.43（dd，J=5.1，1.2Hz，1H）、7.27（dd，J=3.5，1.2Hz，1H）、7.24（d，J=8.0Hz，1H）、7.06（dd，J=5.1，3.7Hz，1H）、6.95（d，J=2.2Hz，1H）、6.82（dd，J=8.2，2.2Hz，1H）、5.00（s，2H）、1.47（s，9H）。MS：（計算値）290.11；（実測値）291.1（MH）⁺。

【0466】

ステップ4：tert-ブチル2-（3-メトキシベンズアミド）-4-（チオフエン-2-イル）フェニルカーバメート（180）

20

3-メトキシベンゾイルクロリド179（0.20g、1.17mmol）及び178（0.34g、1.17mmol）を、ピリジン（15mL）中室温で4時間攪拌し、次いで回転蒸発器によりピリジンを除去し、粗製物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中25%酢酸エチル）により精製すると、表題化合物180（0.44g、89%収率）が得られた。¹H NMR：（DMSO） δ （ppm）：4.00MHz、（DMSO） δ （ppm）：9.88（s，1H）、8.72（s，1H）、7.80（s，1H）、7.60（d，J=8.4Hz，1H）、7.43から7.55（m，6H）、7.17（dd，J=7.6，1.8Hz，1H）、7.11（dd，J=4.9，3.5Hz，1H）、3.84（s，3H）、1.46（s，9H）。MS：（計算値）424.15；（実測値）425.1（MH）⁺。

30

【0467】

ステップ5：N-（2-アミノ-5-（チオフエン-2-イル）フェニル）-3-メトキシベンズアミドトリフルオロ酢酸塩（181）

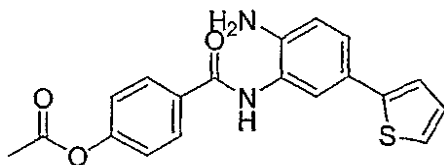
tert-ブチル2-（3-メトキシベンズアミド）-4-（チオフエン-2-イル）フェニルカーバメート180（0.214g、0.504mmol）を、トリフルオロ酢酸：ジクロロメタン溶液（1：3、4mL）中室温で5時間攪拌し、次いで溶媒を蒸発させた。粗製の残渣をジクロロメタンで洗浄し、数回蒸発させて過剰のトリフルオロ酢酸を除去すると、表題化合物181（0.22g、100%）が得られた。¹H NMR：（DMSO） δ （ppm）：4.00MHz、（DMSO） δ （ppm）：9.96（1H，s）、7.59～7.52（3H，m）、7.46～7.41（3H，m）、7.39（1H，d，2.2Hz）、7.33（1H，dd，2.5及び1.0Hz）、7.16（1H，dd，5.7及び1.8Hz）、6.98（1H，d，8.4Hz）、3.84（3H，s）。MS：324.09（計算値）、325.1（実測値）。

40

【0468】

（実施例52）

【化 2 8 6】



4-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニルカルバモイル)フェニルアセテート (184) 10

【0469】

ステップ1: 酢酸4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-チオフエン-2-イル)-フェニルカルバモイル)-フェニルエステル (183)

tert-ブチル2-アミノ-4-(チオフエン-2-イル)フェニルカーバメート178 (0.198 g, 0.68 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(BOP) (0.302 g, 0.68 mmol)及び4-アセトキシ安息香酸(182) (0.123 g, 0.68 mmol)を、ピリジン中室温で終夜攪拌し、次いで溶媒を蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中35%酢酸エチル)により精製すると、183 (0.11 g, 36%)が得られた。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 4.00 MHz、(DMSO) d (ppm): 9.91 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、8.01 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.78 (d, J=1.8 Hz, 1H)、7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.51 (dd, J=4.9, 0.98 Hz, 2H)、7.44 (dd, J=3.7, 0.98 Hz, 1H)、7.30 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.11 (dd, J=5.1 Hz, 1H)、2.32 (s, 3H)、1.46 (s, 9H)。MS: (計算値) 452.14; (実測値) 475 (M+Na)。 20

【0470】

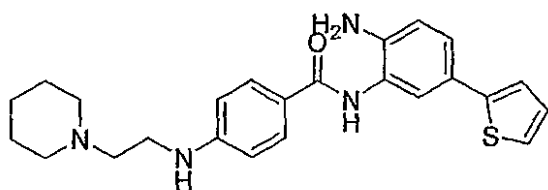
ステップ2: 酢酸4-(2-アミノ-5-チオフエン-2-イル)-フェニルカルバモイル)-フェニルエステルトリフルオロ酢酸塩 (184) 30

化合物180を化合物183に代えた以外は、実施例51、ステップ5(同じスキーム37)と同様の手順に従うと、表題化合物184が得られた(16%収率)。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 4.00 MHz、(DMSO) d (ppm): 9.73 (1H, s)、8.03 (2H, d, 8.4)、7.45 (1H, s,)、7.34 (1H, d, 9.0 Hz)、7.30~7.22 (4H, m)、7.04 (1H, dd, 3.5及び1.6 Hz)、6.79 (1H, d, 8.4 Hz)、5.18 (2H, s)、2.31 (3H, s)。MS: 352.1 (計算値)、353.1 (実測値)。

【0471】

(実施例53)

【化 2 8 7】



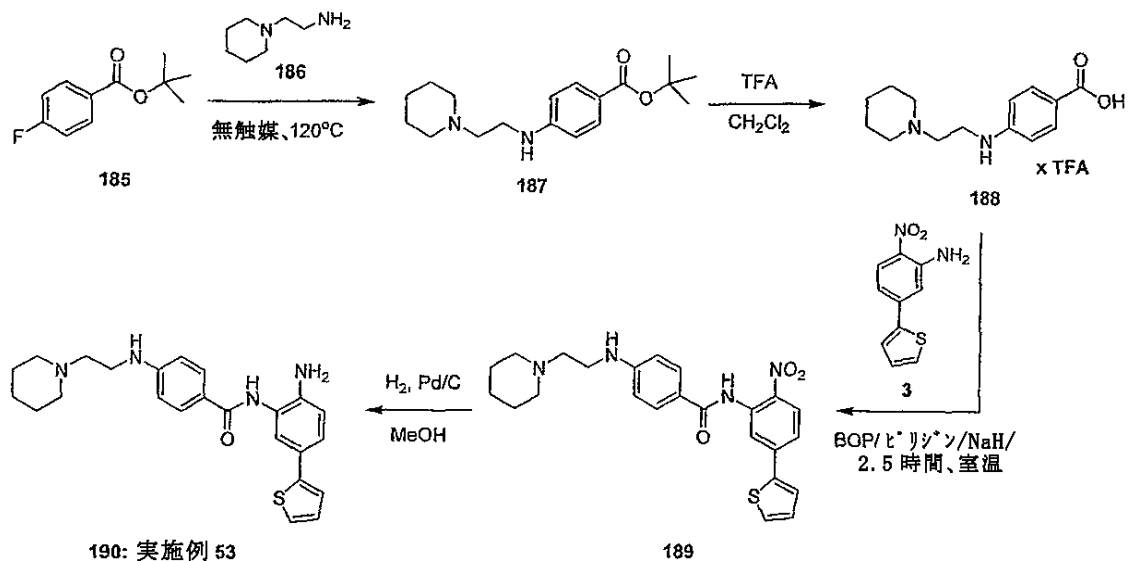
4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチルアミノ)-N-(2-アミノ-5-(チオ 50

フェン-2-イル) フェニル) ベンズアミド (190)

【0472】

【化288】

スキーム38



10

20

【0473】

ステップ1: tert-ブチル 4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチルアミノ)ベンゾエート (187)

4-フルオロ安息香酸 tert-ブチル 185 (0.502 g、2.55 mmol) 及び 2-(ピペリジン-1-イル)エタンアミン 186 (1.46 mL、10.21 mmol) を、無溶媒にて 120℃ で終夜攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1回)、ブライン (1回) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させると、187 (0.501 g、64%) が得られた。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 4.00 MHz、(DMSO) d (ppm): 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.24 (t, J = 5.1 Hz, 1H)、4.11 (m, 2H)、3.21 から 3.13 (m, 6H)、2.44 (t, J = 7.1 Hz, 2H)、2.37 (m, 2H)、1.49 (s, 9H)、1.47 から 1.38 (m, 2H)。MS: 304.22 (計算値)、249.1 (M-tBu)。

30

【0474】

ステップ2: 4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチルアミノ)安息香酸トリフルオロ酢酸塩 (188)

化合物 187 を化合物 183 に代えた以外は、実施例 51、ステップ5 (スキーム37) と同様の手順に従うと、表題化合物 188 が得られた (0.37 g、90.5%)。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 4.00 MHz、(DMSO) d (ppm): 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、6.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.51 (t, J = 6.8 Hz, 1H)、3.46 (d, J = 5.7 Hz, 2H)、3.33 (s, 2H)、3.14 (d, J = 11.5 Hz, 4H)、1.72 (m, 6H)。MS: 248.15 (計算値)、249.2 (実測値)。

40

【0475】

ステップ3: 4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチルアミノ)-N-(2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ベンズアミド (189)

酸4を酸188に代えた以外は、実施例1、ステップ3 (スキーム1) と同様の手順に従うと、表題化合物 189 が得られた (19%収率)。MS: 450.17 (計算値)、451.2 (実測値)。

50

【0476】

ステップ4：4-（2-（ピペリジン-1-イル）エチルアミノ）-N-（2-アミノ-5-（チオフェン-2-イル）フェニル）ベンズアミド（190）

ニトロ化合物177をニトロ化合物189に代えた以外は、実施例51、ステップ3（スキーム37）と同様の手順に従うと、表題化合物190が得られた（8%収率）。¹H

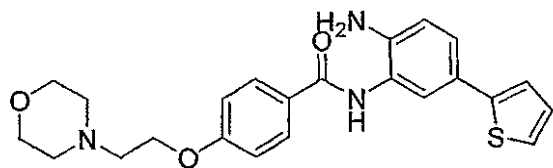
NMR：（DMSO） δ （ppm）：4.00 MHz、（DMSO） δ （ppm）：9.34（1H, s）、[8.25（2H, s）ギ酸塩に由来]、7.77（2H, d, 8.8）、7.44（1H, d, 2.2 Hz）、7.34（1H, dd, 4.0及び1.2 Hz）、7.26～7.21（2H, m）、7.03（1H, dd, 3.5及び1.4）、6.78（1H, d, 8.2）、6.62（1H, d, 8.8 Hz）、6.09（1H, m）、3.25～3.15（8H, m）、1.53から1.49（4H, m）、1.39（2H, m）。MS：420.2（計算値）、421.3（実測値）。

10

【0477】

（実施例54）

【化289】



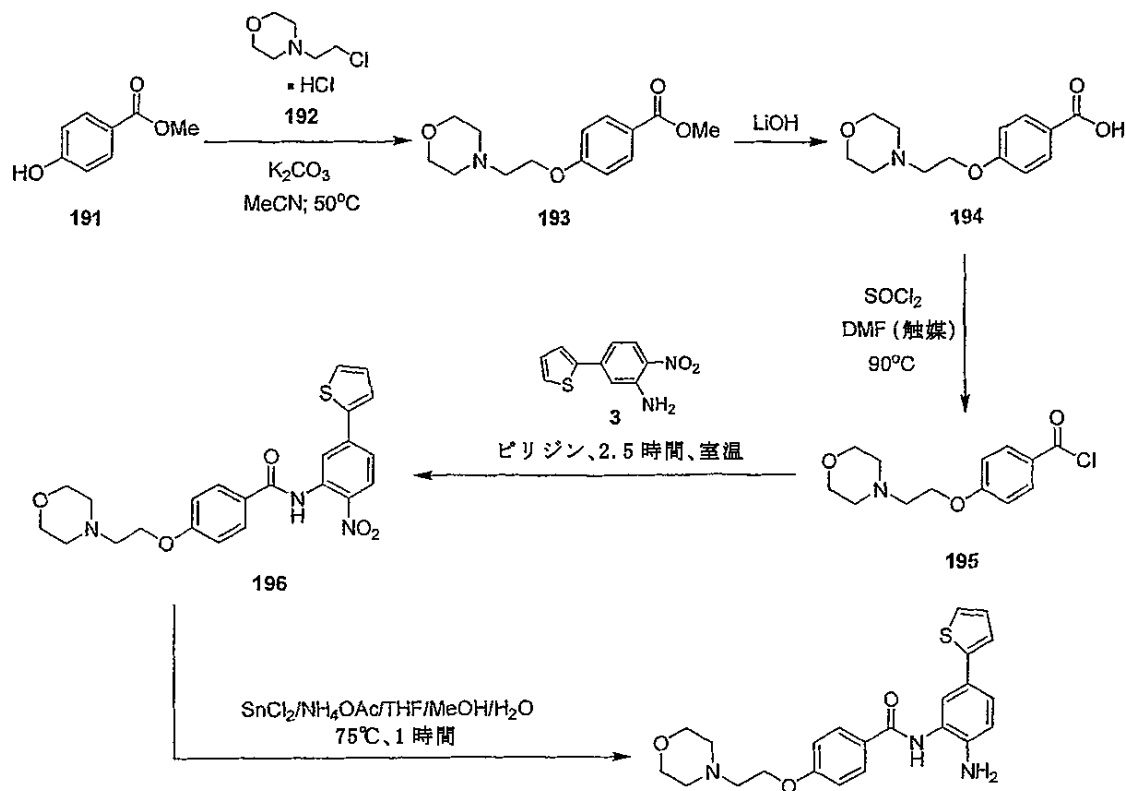
20

4-（2-モルホリノエトキシ）-N-（2-アミノ-5-（チオフェン-2-イル）フェニル）ベンズアミド197

【0478】

【化 2 9 0】

スキーム 39



【0 4 7 9】

ステップ 1：メチル 4-（2-モルホリノエトキシ）ベンゾエート（193）

4-ヒドロキシ安息香酸メチル 191（1.08 g、7.10 mmol）及び 4-（2-クロロエチル）モルホリン塩酸塩 192（1.45 g、7.82 mmol）のアセトニトリル攪拌溶液に、炭酸カリウム（2.95 g、21.3 mmol）を加えた。反応混合物を 50℃ に終夜加熱し、次いで室温に冷却し、得られた沈殿物を濾過し、メタノールで洗浄すると、メチル 4-（2-モルホリノエトキシ）ベンゾエート 193（2.67 g、14.2%）が得られた。¹H NMR：（DMSO）δ（ppm）：4.00 MHz、（DMSO）d（ppm）：7.87（s, J=9.0 Hz, 2H）、7.03（d, J=9.0 Hz, 2H）、4.15（t, J=5.7 Hz, 2H）、3.80（s, 3H）、3.56（t, J=4.5 Hz, 4H）、2.69（t, J=5.7 Hz, 4H）、2.47（m, 4H）。MS：265.13（計算値）、266.1（実測値）。

【0 4 8 0】

ステップ 2：4-（2-モルホリノエトキシ）安息香酸（194）

水酸化リチウム（水和物）（0.59 g、14.1 mmol）を、メチル 4-（2-モルホリノエトキシ）ベンゾエート 193（1.25 g、4.7 mmol）の THF-水 1：1 混合物（20 mL）溶液に加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、次いで 1N の HCl で pH 2 に酸性化し、溶媒を蒸発させ、残渣を凍結乾燥させると、粗製の 194（1.66 g、>>100% 収率）が得られた。¹H NMR：（DMSO）δ（ppm）：4.00 MHz、（DMSO）d（ppm）：7.88（d, J=8.8 Hz, 2H）、7.05（d, J=8.8 Hz, 2H）、4.53（m, 2H）、3.89（m, 4H）、3.53（m, 2H）、3.26 から 3.14（m, 4H）。MS：251.12（計算値）、252.1（実測値）。

【0481】

ステップ3：4-（2-モルホリノエトキシ）ベンゾイルクロリド（195）

4-（2-モルホリノエトキシ）安息香酸194（330mg、1.31mmol）を、塩化チオニル（4mL）に溶解し、数滴のジメチルホルムアミドを加えた。反応混合物を封管中80℃で1.5時間攪拌し、次いで開放放置して終夜蒸発させた。残渣を真空ポンプに終夜置き、そのまま次の反応に使用した（0.30g、100%）。MS：269.08（計算値、COCl）、265.13（計算値、メチルエステル）、266.2（実測値、メチルエステル）。

【0482】

ステップ4：4-（2-モルホリノエトキシ）-N-（2-ニトロ-5-（チオフェン-2-イル）フェニル）ベンズアミド（196）

10

化合物178を化合物3に、及び化合物179を化合物195に代えた以外は、実施例51、ステップ4（スキーム37）と同様の手順に従うと、表題化合物196が得られた（3%収率）。MS：453.14（計算値）、454.2（実測値）。

【0483】

ステップ5：4-（2-モルホリノエトキシ）-N-（2-アミノ-5-（チオフェン-2-イル）フェニル）ベンズアミド（197）

ニトロ化合物5をニトロ化合物196に代えた以外は、実施例1、ステップ4（スキーム1）と同様の手順に従うと、表題化合物197が得られた（3mg、19%）。¹H NMR：（DMSO）δ（ppm）：4.00MHz、（DMSO）d（ppm）：9.67（1H, s）、8.01（2H, d, 8.8）、7.44（1H, d, 2.0Hz）、7.36（1H, dd, 4.1及び1.0Hz）、7.30（1H, dd, 6.1及び2.2Hz）、7.24（1H, dd, 2.5及び1.2）、7.12（2H, d, 8.8）、7.04（1H, dd, 3.5及び1.6Hz）、6.82（1H, d, 8.4Hz）、4.44（2H, t, 4.1）、3.65から3.15（10H, m）。MS：423.16（計算値）、424.2（実測値）。

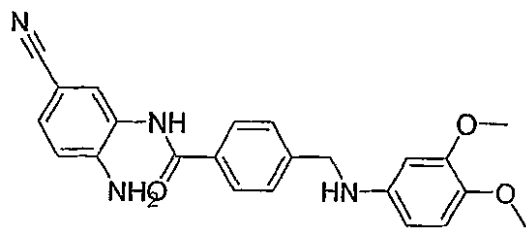
20

【0484】

（実施例55）

【化291】

30



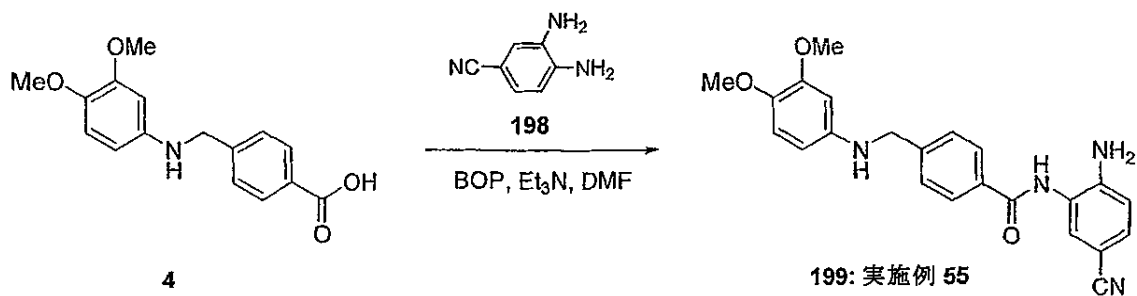
4-（（3,4-ジメトキシフェニルアミノ）メチル）-N-（2-アミノ-5-シアノフェニル）ベンズアミド（199）

40

【0485】

【化 2 9 2】

スキーム 40



10

【0 4 8 6】

ステップ 1 : 4 - ((3 , 4 - ジメトキシフェニルアミノ) メチル) - N - (2 - アミノ - 5 - シアノフェニル) ベンズアミド (1 9 9)

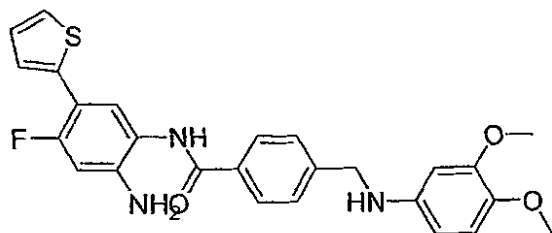
実施例 2 7、ステップ 2 (スキーム 2 0) に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物 1 9 9 が 1 6 % 収率で得られた。¹H NMR : (DMSO) δ (p p m) : 9 . 5 6 (b s , 1 H)、7 . 8 9 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H)、7 . 5 2 (b s , 1 H)、7 . 4 5 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H)、6 . 7 7 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H)、6 . 6 3 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H)、6 . 3 0 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H)、5 . 9 9 ~ 5 . 9 5 (m , 2 H)、5 . 7 4 (b s , 1 H)、4 . 9 2 (b s , 2 H)、3 . 6 4 (s , 3 H)、3 . 3 2 (s , 3 H)。MS : (計算値) ; 4 0 2 . 5 (実測値) 4 0 3 . 4 (M H) ⁺。

20

【0 4 8 7】

(実施例 5 6)

【化 2 9 3】



30

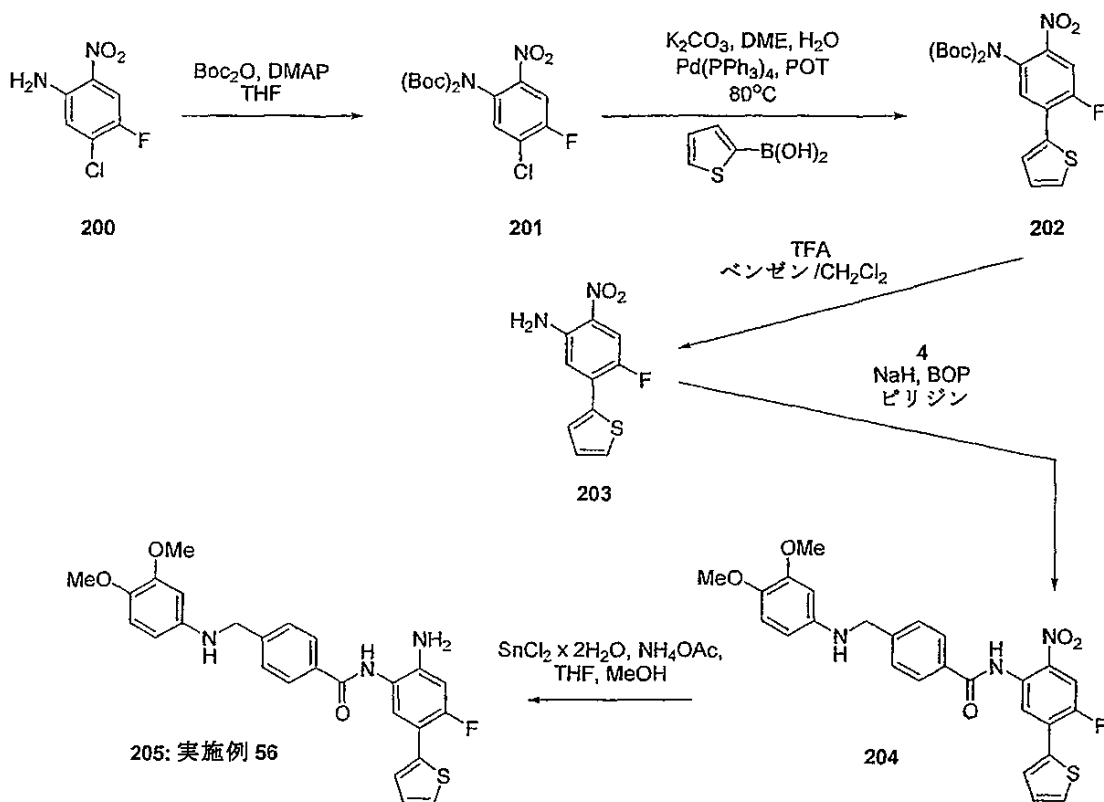
4 - ((3 , 4 - ジメトキシフェニルアミノ) メチル) - N - (2 - アミノ - 4 - フルオロ - 5 - (チオフェン - 2 - イル) フェニル) ベンズアミド (2 0 5) :

【0 4 8 8】

40

【化 2 9 4】

スキーム 41



【0489】

ステップ1：ジ-tert-ブチル5-クロロ-4-フルオロ-2-ニトロフェニルカーバメート（201）

化合物108を化合物200に代えた以外は、溶媒としてTHFを用いて、実施例43、ステップ2（スキーム31）に記載した手順に従うと、表題化合物201が55%収率で得られた。MS：（計算値）390.8、（実測値）413（M+Na）⁺。

【0490】

ステップ2：ジ-tert-ブチル4-フルオロ-2-ニトロ-5-（チオフェン-2-イル）フェニルカーバメート（202）：

ブロモアレール2を化合物201に代えた以外は、実施例1、ステップ2（スキーム1）に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物202が得られた（36%収率）。

¹H NMR：（CDCl₃）δ（ppm）：7.85（d, J=10.4 Hz, 1H）、7.56~7.54（m, 1H）、7.49（d, J=6.8 Hz, 1H）、7.44（dd, J=1.2, 5.2 Hz, 1H）、7.10（dd, J=0.8, 5.2 Hz, 1H）、1.36（bs, 18H）。MS：（計算値）438.4；（実測値）239.1（MH-2 tert-Boc）⁺。

【0491】

ステップ3：4-フルオロ-2-ニトロ-5-（チオフェン-2-イル）ベンゼンアミン（203）

化合物111を化合物202に代えた以外は、実施例27、ステップ3（スキーム20）に記載した手順に従うと、表題化合物203が得られた（32%収率）。¹H NMR：（CD₃OD）δ（ppm）：7.86（d, J=12.0 Hz, 1H）、7.63~7.60（m, 2H）、7.31（d, J=6.8 Hz, 1H）、7.17（t, J=4.4 Hz, 1H）。MS：（計算値）238.3；（実測値）239.1（MH）⁺。

10

20

30

40

50

【0492】

ステップ4：4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)-N-(4-フルオロ-2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ベンズアミド(204)：

化合物3を化合物203に代えた以外は、実施例1、ステップ3(スキーム1)に記載した手順に従うと、表題化合物204が得られた(89%収率)。¹H NMR：(DMSO) δ(ppm)：10.70(b s, 1H)、8.17(d, J=7.2 Hz, 1H)、8.10(d, J=10.8 Hz, 1H)、7.90(d, J=8.8 Hz, 2H)、7.85(dd, J=5.2; 1.2 Hz, 1H)、7.73(d, J=4.0 Hz, 1H)、7.52(d, J=8.8 Hz, 2H)、7.62(dt, J=5.2; 1.2 Hz, 1H)、6.40(d, J=8.8 Hz, 1H)、6.31(d, J=2.4 Hz, 1H)、6.01~5.96(m, 2H)、4.31(d, J=6.6 Hz, 2H)、3.65(s, 3H)、3.58(s, 3H)。MS：(計算値)507.5；(実測値)508.3(MH)⁺。

10

【0493】

ステップ5：4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)-N-(2-アミノ-4-フルオロ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ベンズアミド(205)：

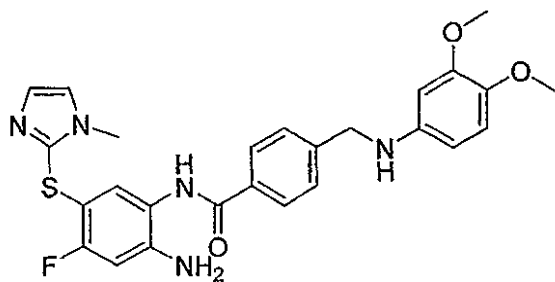
化合物5を化合物204に代え、反応を室温で行った以外は、実施例1、ステップ4(スキーム1)に記載した手順に従うと、表題化合物205が得られた(41%収率)。¹H NMR：(DMSO) δ(ppm)：9.65(s, 1H)、7.96(d, J=8.0 Hz, 2H)、7.48~7.51(m, 4H)、7.31(d, J=4.0 Hz, 1H)、7.11(d, J=4.0 Hz, 1H)、6.80(d, J=8.8 Hz, 1H)、6.50(d, J=13.6 Hz, 1H)、6.35(d, J=2.8 Hz, 1H)、6.03~6.01(m, 2H)、5.50(b s, 2H)、4.34(d, J=6.0 Hz, 2H)、3.70(s, 3H)、3.62(s, 3H)。MS：(計算値)477.6；(実測値)478.4(MH)⁺。

20

【0494】

(実施例57a)

【化295】



30

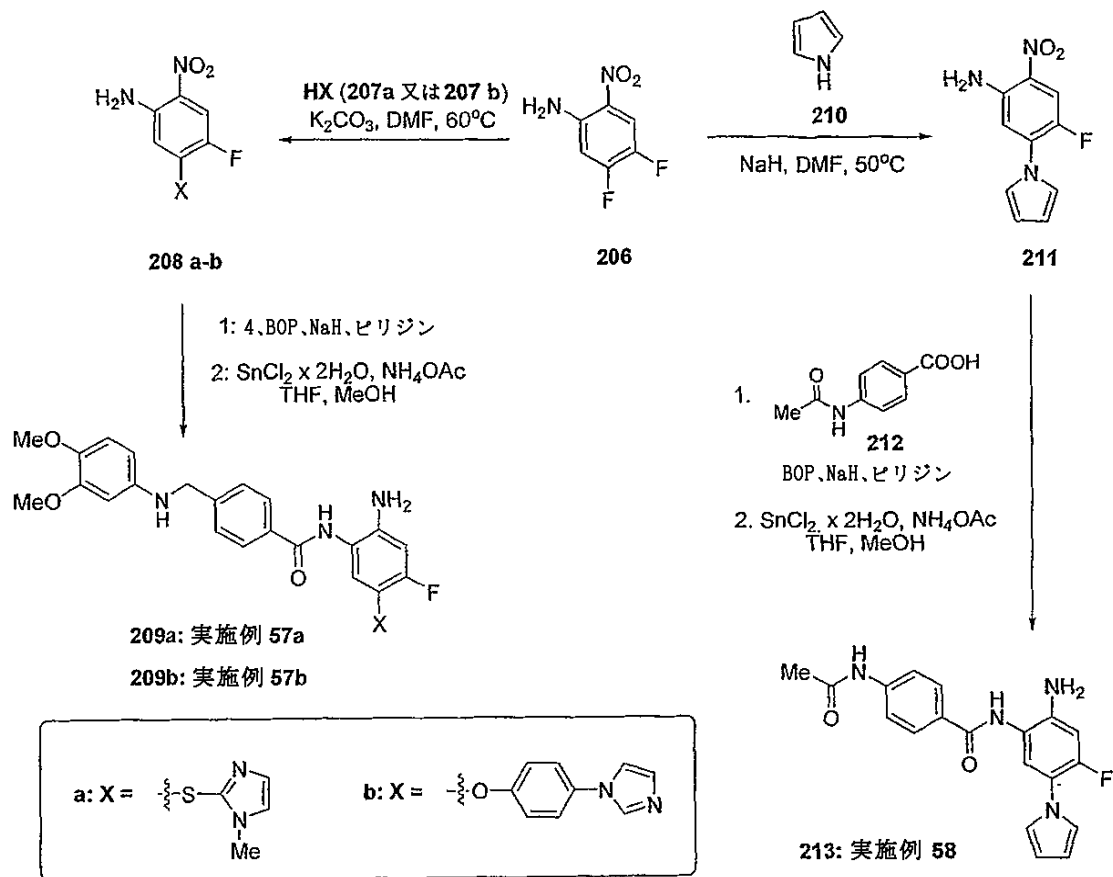
N-(5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルチオ)-2-アミノ-4-フルオロフェニル)-4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)ベンズアミド(209a)

40

【0495】

【化 2 9 6】

スキーム 42



【0 4 9 6】

ステップ 1: 5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルチオ)-4-フルオロ-2-ニトロベンゼンアミン (208 a)

206 (500 mg、2.8 mmol) の DMF (20 mL) 攪拌溶液に、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオール (207 a、2.8 mmol、328 mg) 及び炭酸カリウム (1.58 g、11.49 mmol) を加えた。反応混合物を 60°C で 5 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、 K_2CO_3 を濾別した。濾液を濃縮し、減圧下に蒸発させ、ヘキサン-EtOAc (1:2) 次いで EtOAc (100%) で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、208 a (751 mg、98% 収率) が得られた。MS: (計算値) 268.3、(実測値)、269.1 (MH)⁺。

【0 4 9 7】

ステップ 2~3: N-(5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルチオ)-4-アミノ-4-フルオロフェニル)-4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)ベンズアミド (209 a):

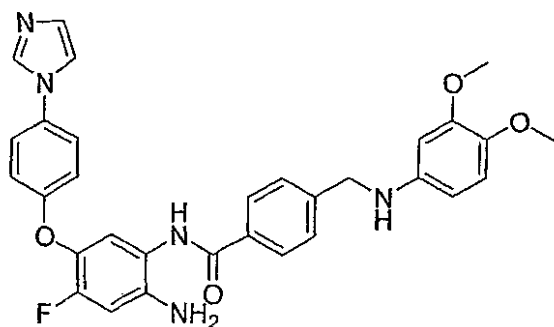
化合物 3 を化合物 208 a に代えた以外は、実施例 1、ステップ 3 及び 4 (スキーム 1) に記載した手順に従うと、表題化合物 209 a が 28% 収率で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.5 (s, 1H)、7.86 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.43 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.2 (s, 1H)、7.10 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.90 (s, 1H)、6.6 (d, J=8.8 Hz, 1H)、6.56 (d, J=11.6 Hz, 1H)、6.29 (d, J=2.4 Hz, 1H)、5.95 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 2H)、5.52 (bs, 2H)、4.28 (bs, 2H)、3.64 (s, 6H)、3.57 (s, 3H)。MS: (計算値) 507

. 6 ; (実測値) 508.4 (MH)⁺。

【0498】

(実施例57b)

【化297】



10

4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)-N-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)-2-アミノ-4-フルオロフェニル)ベンズアミド(209b)

【0499】

ステップ1: 5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)-4-フルオロ-2-ニトロベンゼンアミン(208b)

20

イミダゾール207aを4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール(207b)に代えた以外は、実施例57a、ステップ1(スキーム42)に記載した手順と同様の手順に従うと、化合物208bが23%収率で得られた。MS: (計算値) 314.6、(実測値)、315.1 (MH)⁺。

【0500】

ステップ2~3: 4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)-N-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)-2-アミノ-4-フルオロフェニル)ベンズアミド(209b)

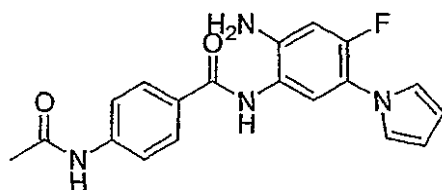
化合物3を化合物208bに代えた以外は、実施例1、ステップ3及び4(スキーム1)に記載した手順に従うと、表題化合物209bが65%収率で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 7.87 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.75 (bs, 1H)、7.60 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.26 (bs, 1H)、7.14 (d, J=8.0 Hz, 1H)、7.03 (d, J=8.0 Hz, 2H)、6.723 (d, J=13.2 Hz, 1H)、6.62 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.29 (d, J=2.4 Hz, 1H)、5.96 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 2H)、4.28 (bs, 2H)、3.64 (s, 3H)、3.57 (s, 3H)。MS: (計算値) 553.6; (実測値) 554.5 (MH)⁺。

30

【0501】

(実施例58)

【化298】



40

4-アセトアミド-N-(2-アミノ-4-フルオロ-5-(1H-ピロール-1-イル)

50

ル) フェニル) ベンズアミド (213)

【0502】

ステップ1: 4-フルオロ-2-ニトロ-5-(1H-ピロール-1-イル) ベンゼンアミン (211):

206 (500 mg、2.87 mmol) 及びピロール (210、239 μ L、3.44 mmol) の DMF (10 mL) 攪拌溶液に、NaH (207 mg、5.17 mmol) を加えた。反応混合物を 50 °C で 18 時間攪拌し、水 (100 mL) でクエンチし、DCM (2 $\times$ 50 mL) で抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に濃縮した。ヘキサン-EtOAc 4:1、次いでヘキサン-EtOAc 1:1 で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、表題化合物 211 (145 mg、25% 収率) が得られた。¹H NMR: (DMSO) δ : 7.94 (d, J = 12.0 Hz, 1H)、7.12 (q, J = 2.4, 4.4 Hz, 2H)、7.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、6.32 (t, J = 2.4, 4.8 Hz, 2H)。MS: (計算値) 221.8; (実測値) 222.1 (MH)⁺。

10

【0503】

ステップ2~3: 4-アセトアミド-N-(2-アミノ-4-フルオロ-5-(1H-ピロール-1-イル) フェニル) ベンズアミド (213)

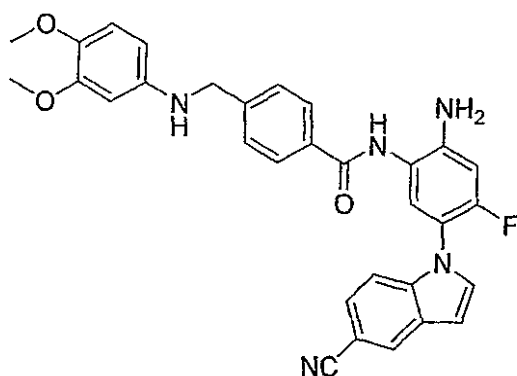
アミン3を化合物211に、酸4を4-アセトアミド安息香酸 (212) に代えた以外は、実施例1、ステップ3及び4 (スキーム1) に記載した手順に従うと、表題化合物 213 が 40% 収率で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.11 (s, 1H)、9.48 (s, 1H)、7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.86 (dd, J = 2.0, 4.0 Hz, 2H)、6.62 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、6.10 (2H, dd, J = 2.0, 4.0 Hz, 2H)、5.28 (bs, 2H)、2.09 (s, 3H)。MS: (計算値) 352.36; (実測値) 353.2 (MH)⁺。

20

【0504】

(実施例59)

【化299】



30

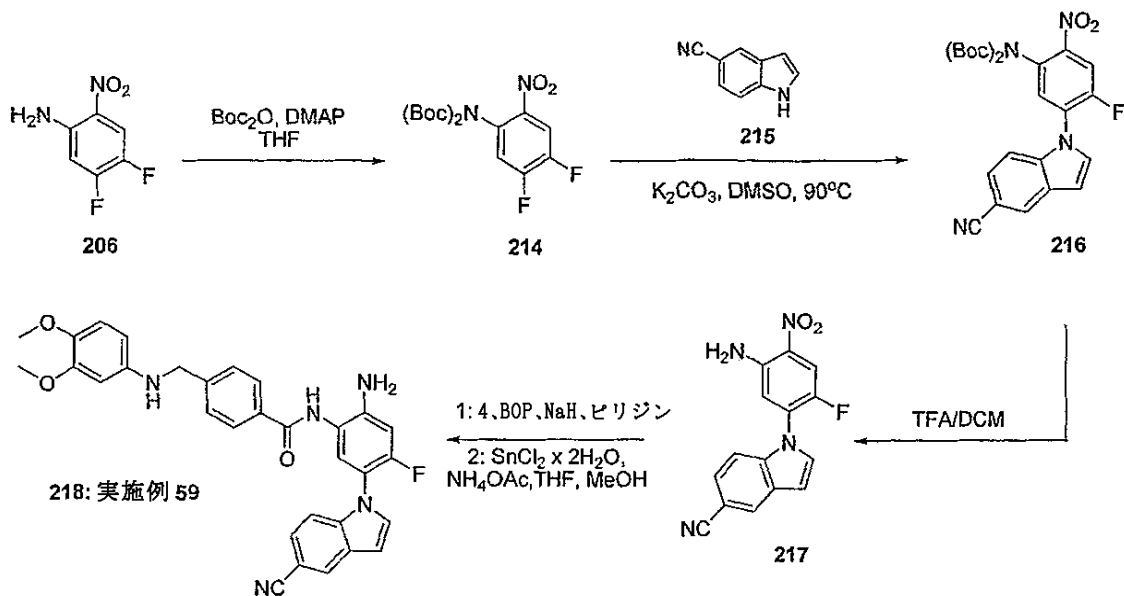
4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)-N-(2-アミノ-4-フルオロ-5-インドール-5-カルボニトリル)ベンズアミド (218)

【0505】

40

【化 3 0 0】

スキーム 43



10

20

【0 5 0 6】

ステップ1：ジ-tert-ブチル4, 5-ジフルオロ-2-ニトロフェニルカーバメート (214)

化合物148を化合物206に代えた以外は、実施例43、ステップ2 (スキーム31) に記載した手順に従うと、表題化合物214が89%収率で得られた。¹H NMR: (CDCl₃) δ (ppm): 7.99 (dd, J=7.6, 9.6 Hz, 1H)、7.18 (dd, J=7.2, 9.6 Hz, 1H)、1.42 (bs, 18H)。MS: (計算値) 374.3; (実測値) 397.2 (MNa)⁺。

【0 5 0 7】

ステップ2：ジ-tert-ブチル5-(5-シアノ-1H-インドール-1-イル)-4-フルオロ-2-ニトロフェニルカーバメート (216):

DMFをDMSOに、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオール (207a) を1H-インドール-5-カルボニトリル (215) 代えた以外は、実施例57a、ステップ1に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物216が28%収率で得られた。¹H NMR: (CDCl₃) δ (ppm): 9.71 (bs, 1H)、8.88 (d, J=3.2 Hz, 1H)、8.21 (d, J=10.8 Hz, 1H)、8.02 (s, 1H)、7.55 (bs, 1H)、7.43 (dd, J=2.4, 6.0 Hz, 1H)、6.83 (d, J=3.6 Hz, 1H)、1.55 (s, 18H)。MS: (計算値) 496.5; (実測値) 436.3 (M+K)⁺。

30

【0 5 0 8】

ステップ3：1-(5-アミノ-2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1H-インドール-5-カルボニトリル (217)

111を化合物216に代えた以外は、実施例27、ステップ3 (スキーム20) に記載した手順に従うと、表題化合物217が99%収率で得られた。MS: (計算値) 296.3、(実測値) 297.2 (MH)⁺。

40

【0 5 0 9】

ステップ4~5：4-((3, 4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)-N-(2-アミノ-4-フルオロ-5-インドール-5-カルボニトリル)ベンズアミド (218)

化合物3を化合物217に代えた以外は、実施例1、ステップ3及び4に記載した手順に従うと、表題218が41%収率で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm)

50

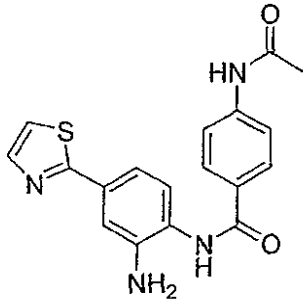
) : 8.08 (bs, 1H)、7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)、7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)、7.41~7.50 (m, 2H)、7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.35 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、6.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、6.80 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、6.72 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、6.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、6.15 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H)、4.41 (bs, 2H)、3.76 (s, 3H)、3.73 (s, 3H)。
 MS: (計算値) 535.5; (実測値) 536.3 (MH)⁺。

【0510】

(実施例60)

【化301】

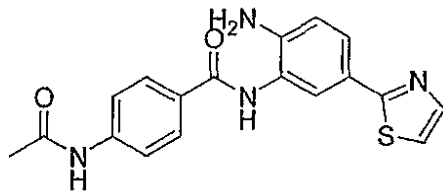
10



20

4-アセトアミド-N-(2-アミノ-4-(チアゾール-2-イル)フェニル)ベンズアミド(223)及び実施例61a

【化302】



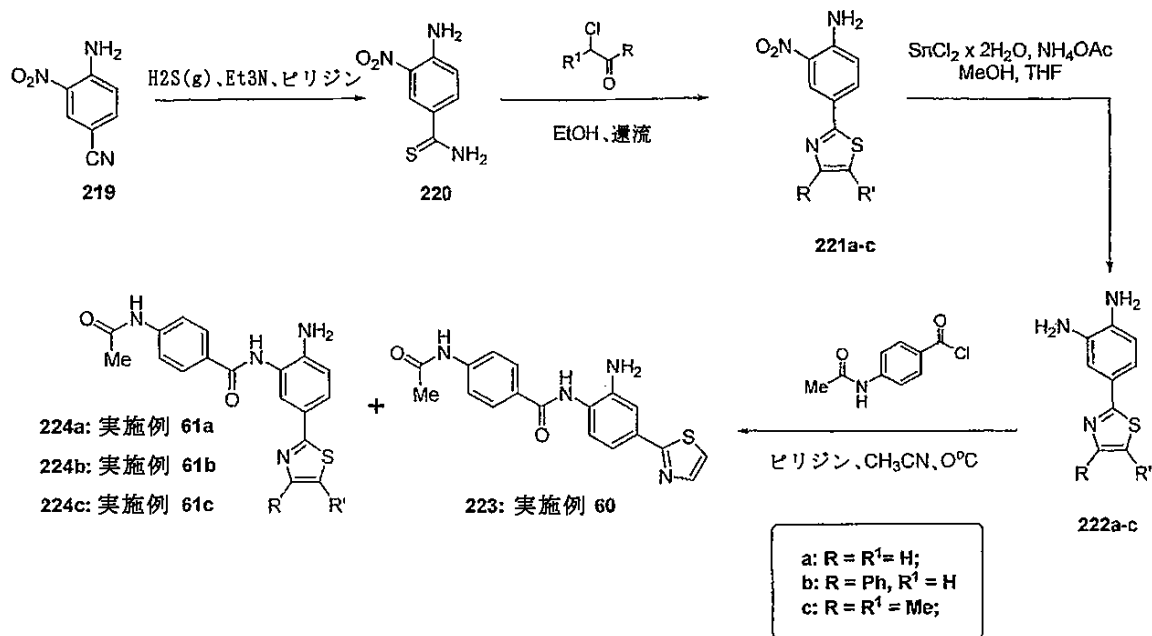
30

4-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(チアゾール-2-イル)フェニル)ベンズアミド(224a)

【0511】

【化 3 0 3】

スキーム 44



10

20

【0512】

ステップ1: 4-アミノ-3-ニトロベンゾチオアミド (220)

219 (1.96 g, 12.02 mmol) のピリジン (15 mL) 及び Et₃N (6 mL) 攪拌溶液に、硫化水素を40分間吹き込んだ。反応が完結した際、さらに40分間窒素を吹き込んだ。残渣をDCMに希釈し、水、10% HCl 及びブラインで洗浄した。有機相を集め、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に濃縮すると、表題化合物 220 (2.11 g, 89% 収率) が得られた。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.04 (bs, 1H)、8.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。MS: (計算値) 197.2; (実測値) 198.1 (MH)⁺。

30

【0513】

ステップ2: 2-ニトロ-4-(チアゾール-2-イル)ベンゼンアミン (221a)

220 (500 mg, 2.53 mmol) のエタノール (15 mL) 攪拌懸濁液に、クロロアセトアルデヒド (水中50%溶液、0.796 mL, 5.0 mmol) を加えた。混合物を80℃で18時間加熱し、減圧下に蒸発させ、残渣をDCMに溶解し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。ヘキサン-EtOAc (4:1)、次いでEtOAc (100%) で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより、粗製物を精製すると、表題化合物 221a (104 mg, 19% 収率) が得られた。¹H NMR: (CD₃OD) δ (ppm): 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.91 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H)、7.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H)、7.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H)、7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。MS: (計算値) 221.2; (実測値) 222.1 (MH)⁺。

40

【0514】

ステップ3: 4-(チアゾール-2-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (222a)

5を化合物 221a に代えた以外は、実施例1、ステップ4 (スキーム1) に記載した手順に従うと、表題化合物 222a が得られた (53% 収率)。¹H NMR: (CD₃OD) δ (ppm): 7.68 (d, J = 3.2 Hz, 1H)、7.38 (d, J = 3.6 Hz, 1H)、7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.19 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H)、6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H)。MS: (計算値) 191.2; (実測値) 192.3 (MH)⁺。

50

【0515】

ステップ4. 4-アセトアミド-N-(2-アミノ-4-(チアゾール-2-イル)フェニル)ベンズアミド(223)及び4-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(チアゾール-2-イル)フェニル)ベンズアミド(224a)

222a(47mg、0.25mmol)のアセトニトリル(10mL)及びピリジン(20μL)攪拌懸濁液に、アセトニトリル(1mL)中の4-アセトアミドベンゾイルクロリド(49mg、0.25mmol)を0℃で15分間加えた。反応混合物を室温に加温し、4時間攪拌し、減圧下に濃縮した。粗製物をDCMに希釈し、NaHCO₃及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。ヘキサン-EtOAc(1:3)、次いでEtOAc(100%)で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、表題化合物223(3mg、4%収率)及び224a(5mg、5%収率)が得られた。

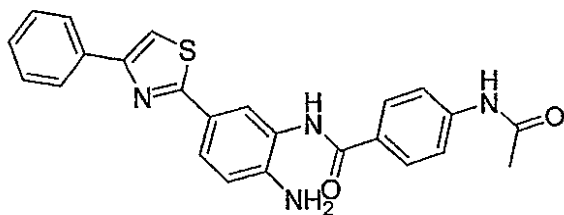
223: ¹H NMR: (CD₃OD) δ(ppm): 7.95(d, J=8.8Hz, 2H)、7.60(d, J=3.2Hz, 1H)、7.73~7.71(m, 2H)、7.56(d, J=3.2Hz, 1H)、7.48(bs, 1H)、7.32(bs, 2H)、2.17(s, 3H)。MS: (計算値)352.4; (実測値)353.2(MH)⁺。

224a: ¹H NMR: (DMSO) δ(ppm): 10.18(s, 1H)、9.64(s, 1H)、8.00~7.94(m, 5H)、7.84(d, J=2.0Hz, 1H)、7.68(dd, J=1.6, 7.2Hz, 2H)、7.61(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H)、7.42(dt, J=1.6, 7.2Hz, 2H)、7.32(d, J=1.6, 7.2Hz, 1H)、6.84(d, J=8.4Hz, 1H)、5.52(bs, 2H)、2.09(s, 3H)。MS: (計算値)428.5; (実測値)429.1(MH)⁺。

【0516】

(実施例61b)

【化304】



4-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(4-フェニルチアゾール-2-イル)フェニル)ベンズアミド(224b)

第2ステップにおけるクロロアセトアルデヒドを2-クロロ-1-フェニルエタノンに代えた以外は、実施例61a、ステップ1~4(スキーム44)に記載した手順と同様の手順に従うと、表題224bが24%の全収率で得られた。

【0517】

(実施例61c)

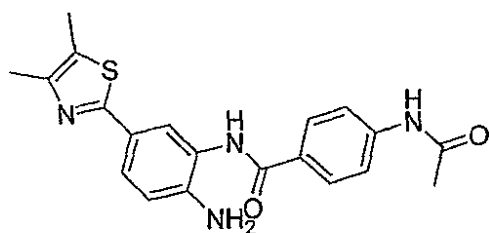
10

20

30

40

【化 3 0 5】



10

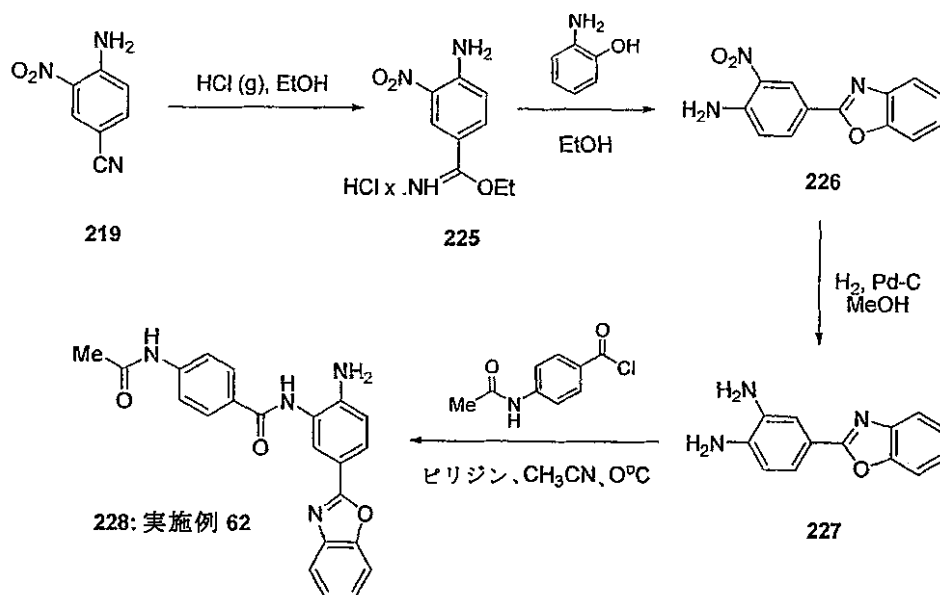
4-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)フェニル)ベンズアミド(224c)

第2ステップにおけるクロロアセトアルデヒドを3-クロロブタン-2-オンに代えた以外は、実施例61a、ステップ1~4(スキーム44)に記載した手順と同様の手順に従うと、表題224cが3%の全収率で得られた。

【0518】

【化 3 0 6】

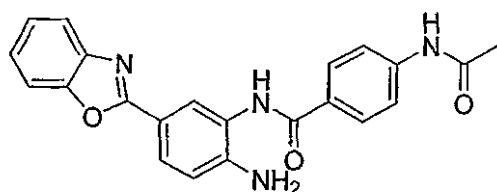
スキーム 45



20

30

実施例 62



40

4-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)フェニル)ベンズアミド(228)

【0519】

ステップ1: 3-ニトロ-4-ベンゼンアミンイミド酸塩(225)

50

無水エタノール（10 mL）を含む反応フラスコに、塩化水素を0℃で5分間吹き込んだ。化合物219（2.00 g、12.26 mmol）を溶液に加えた。混合物を室温で18時間攪拌し、減圧下に濃縮し、固体残渣を酢酸エチルで摩砕すると、表題化合物225が黄色固体として得られた（2.72 g、79%収率）。¹H NMR：（DMSO） δ （ppm）：8.40（d, $J=2.0$ Hz, 1H）、8.05（bs, 2H）、7.65（dd, $J=2.0, 8.8$ Hz, 1H）、7.06（d, $J=8.8$ Hz, 1H）。MS：（計算値）209.2；（実測値）210.1（MH）⁺。

【0520】

ステップ2：4-（ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル）-2-ニトロベンゼンアミン（226）

10

無水エタノール（25 mL）中のイミド酸塩225（500 mg、1.77 mmol）を、o-アミノフェノール（232 mg、2.1 mmol）で処理し、密封フラスコ中95℃で5時間加熱した。溶媒を減圧下に蒸発させ、残渣を酢酸エチルで摩砕すると、表題化合物226（517 mg、定量的収率）が得られた。¹H NMR：（DMSO） δ （ppm）：8.45（d, $J=2.0$ Hz, 1H）、8.14（dd, $J=2.0, 8.8$ Hz, 1H）、8.06（bs, 2H）、7.79~7.75（m, 2H）、7.41~7.39（m, 2H）、7.20（d, $J=1.6$ Hz, 1H）。MS：（計算値）255.2；（実測値）256.0（MH）⁺。

【0521】

ステップ3：4-（ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル）ベンゼン-1,2-ジアミン（227）

20

226（517 mg、1.77 mmol）のメタノール（20 mL）攪拌溶液に、炭素担持パラジウム（10%、188 mg）を加えた。反応物を水素雰囲気下に18時間攪拌し、セライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下に蒸発させると、表題化合物227（350 mg、87%収率）が得られた。¹H NMR：（DMSO） δ 7.673~7.641（m, 2H）、7.39（d, $J=2.0$ Hz, 1H）、7.32~7.30（m, 3H）、6.64（d, $J=8.0$ Hz, 1H）。MS：（計算値）225.2；（実測値）226.1（MH）⁺。

【0522】

ステップ4：4-アセトアミド-N-（2-アミノ-5-（ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル）フェニル）ベンズアミド（228）

30

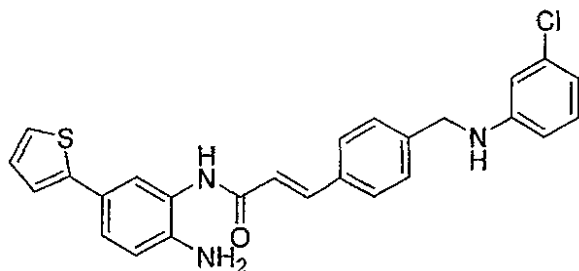
227（350 mg、1.55 mmol）のアセトニトリル（20 mL）及びピリジン（2 mL）攪拌懸濁液に、アセトニトリル（5 mL）中の4-アセトアミドベンゾイルクロリド（307 mg、1.55 mmol）を0℃に加えた。溶液を室温に加熱し、4時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、ヘキサン-EtOAc（1：3）、次いでEtOAc（100%）で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、228がベージュ色固体（5 mg、1%収率）として得られた。¹H NMR：（DMSO） δ （ppm）：10.22（s, 1H）、9.62（s, 1H）、8.05（d, $J=2.4$ Hz, 1H）、7.89（d, $J=8.4$ Hz, 2H）、7.80（1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H）、7.68~7.73（m, 4H）、7.33~7.35（m, 2H）、6.91（d, $J=8.4$ Hz, 1H）、5.86（bs, 2H）、2.12（s, 3H）。MS：（計算値）386.41；（実測値）387.1（MH）⁺。

40

【0523】

（実施例63）

【化 3 0 7】



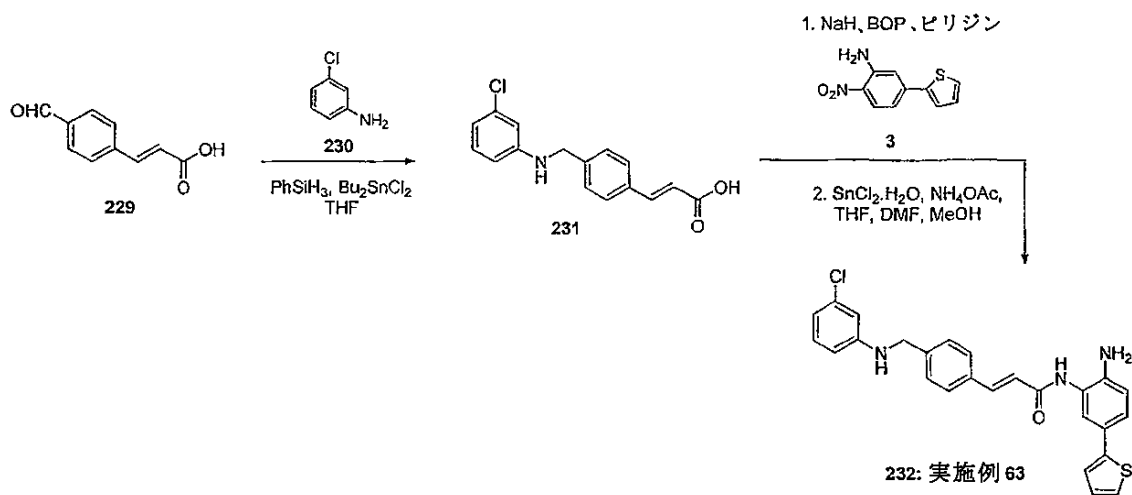
10

(E) - 3 - (4 - ((3 - クロロフェニルアミノ) メチル) フェニル) - N - (2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 2 - イル) フェニル) アクリルアミド (2 3 2)

【 0 5 2 4 】

【化 3 0 8】

スキーム46



20

30

【 0 5 2 5 】

ステップ 1. (E) - 3 - (4 - ((3 - クロロフェニルアミノ) メチル) フェニル) アクリル酸 (2 3 1)

(E) - 3 - (4 - ホルミルフェニル) アクリル酸 2 2 9 (1 g、5. 6 7 m m o l) 及び 3 - クロロベンゼンアミン 2 3 0 (5 9 6 μ L、5. 6 7 m m o l) の THF (8 m l) 溶液に、ジブチル錫ジクロリド (1 7 3 m g、0. 5 7 m m o l) を加え、続いてフェニルシラン (6 9 7 μ L、5. 6 7 m m o l) を滴下添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下室温で終夜攪拌し、MeOHで希釈し、減圧下に濃縮した。固体の残渣をDCMで摩砕すると、表題化合物 2 3 1 (1. 2 4 g、7 6 % 収率) が得られた。¹H NMR : (DMSO) δ (p p m) : 7. 6 1 (d, J = 8. 0 H z, 2 H)、7. 5 3 (d, J = 1 6. 0 H z, 1 H)、7. 3 4 (d, J = 8. 4 H z, 2 H)、7. 0 0 (t, J = 8. 0 H z, 1 H)、6. 5 3 (t, J = 2. 0 H z, 1 H)、6. 4 9 ~ 6. 4 8 (m, 2 H)、6. 4 6 (d, J = 1 6. 0 H z, 1 H)、4. 2 8 (b s, 2 H)。M S : (計算値) 2 8 7. 7 ; (実測値) 2 8 8. 1 (M H) ⁺。

40

【 0 5 2 6 】

ステップ 2 ~ 3. (E) - 3 - (4 - ((3 - クロロフェニルアミノ) メチル) フェニル) - N - (2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 2 - イル) フェニル) アクリルアミド (2 3 2)

酸 4 を酸 2 3 1 に代えた以外は、実施例 1、ステップ 3 ~ 4 (スキーム 1) に記載した

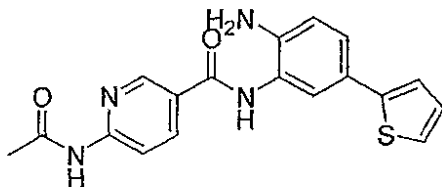
50

手順に従うと、表題化合物 232 が 60% 収率で得られた。 ^1H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.42 (bs, 1H)、7.66~7.32 (m, 7H)、7.22~7.14 (m, 2H)、7.10~7.00 (m, 2H)、6.87~6.74 (m, 1H)、6.62~6.50 (m, 4H)、5.19 (bs, 1H)、4.29 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H)。MS: (計算値) 459.2; (実測値) 460.3 (MH) $^+$ 。

【0527】

(実施例 64)

【化309】



10

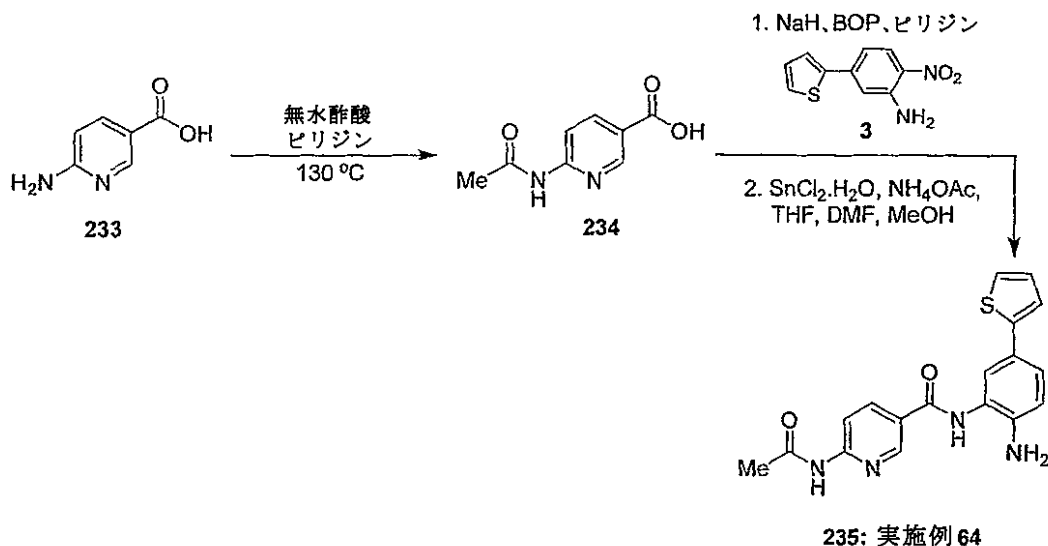
6-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (235)

【0528】

【化310】

20

スキーム47



30

【0529】

ステップ1: 6-アセトアミドピリジン-3-カルボン酸 (234)

40

233 (2 g, 14.48 mmol) のピリジン (60 mL) 攪拌溶液に、無水酢酸 (1.62 mL, 15.93 mmol) を加えた。反応混合物を密封容器中 130°C に加熱し、16 時間攪拌し、減圧下に濃縮して 30 mL とし、0°C に冷却した。得られた沈殿物を濾過し、冷ピリジン及び水で洗浄し、乾燥させた。これにより 234 が白色固体として得られた (1.85 g, 71% 収率)。 ^1H -NMR (DMSO) δ : 10.82 (s, 1H)、8.77 (dd, $J=2.2, 0.8\text{ Hz}$, 1H)、8.20 (dd, $J=8.7, 2.2\text{ Hz}$, 1H)、8.14 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H)、2.12 (s, 3H)。

【0530】

ステップ2~3: 6-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル

50

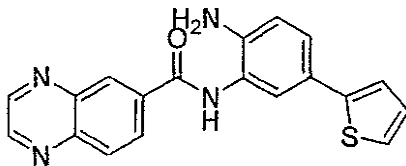
フェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(235)

4を酸234に代えた以外は、実施例1、ステップ3及び4(共溶媒としてDMFを用いて)に記載した手順に従うと、表題化合物235が黄色固体として得られた(20mg、9%収率)。¹H NMR:(DMSO) δ 10.79(b r s, 1H)、9.75(b r s, 1H)、8.90(s, 1H)、8.31(d, J=9.4Hz, 1H)、8.15(d, J=8.5Hz, 1H)、7.42(s, 1H)、7.33(m, 1H)、7.28(d, J=8.5Hz, 1H)、7.22(s, 1H)、7.02(m, 1H)、6.78(d, J=8.0Hz, 1H)、5.20(b r s, 2H)、2.13(s, 3H)

【0531】

(実施例65a)

【化311】

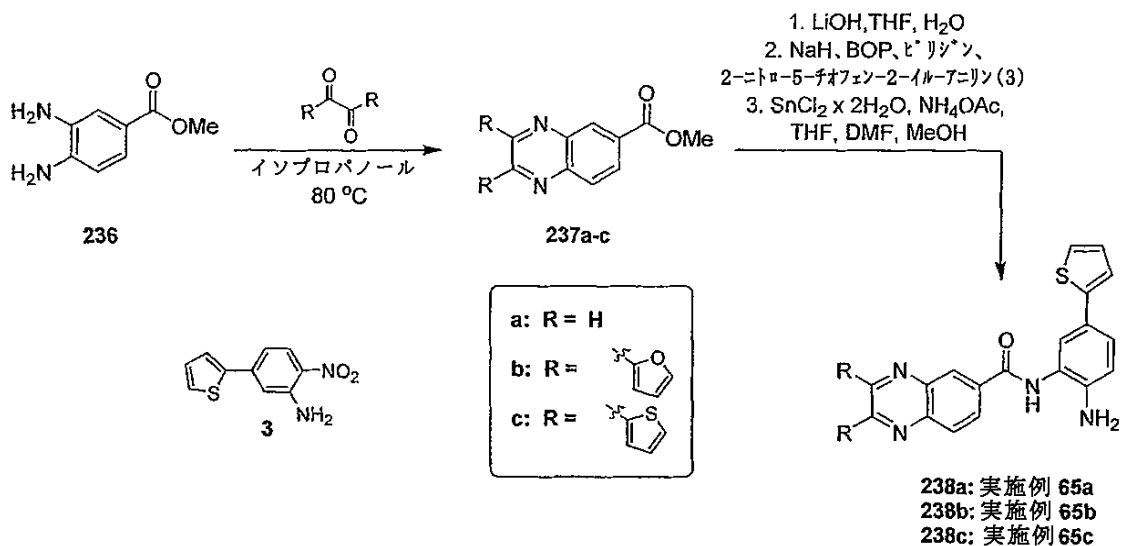


N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)キノキサリン-6-カルボキサミド(238a)

【0532】

【化312】

スキーム48



【0533】

ステップ1: メチルキノキサリン-6-カルボキシレート(237a)

3, 4-ジアミノ安息香酸メチルエステル(236、2g、12.03mmol)のイソプロパノール(50mL)攪拌溶液に、オキサリデヒドの水中40%溶液(13.23mmol、1.52mL)を加えた。反応混合物を80℃で2時間加熱し、溶媒を減圧下に除去し、残渣を真空下に乾燥させると、237aが黄色固体として得られた(2.09g、93%収率)。¹H NMR:(DMSO) δ 9.01(s, 2H)、8.54(d, J=1.6Hz, 1H)、8.23(dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H)、8.14(dd, J=8.6, 0.6Hz, 1H)、3.35(s, 3H)。

【0534】

ステップ2～4：N-（2-アミノ-5-（チオフェン-2-イル）フェニル）キノキサリン-6-カルボキサミド（238a）

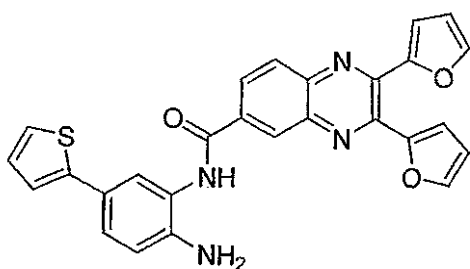
実施例4ステップ3に記載した手順、次いで実施例1、ステップ3及び4に記載した手順（共溶媒としてDMFを用いて）と同様の手順に従うと、表題化合物238aがオレンジ色固体として26%収率（全3ステップで）で得られた。¹H NMR：（DMSO）
 δ 10.09（br s, 1H）、9.04（dd, J=6.7, 1.8 Hz, 2H）、8.79（d, J=1.8 Hz, 1H）、8.37（dd, J=8.9, 2.0 Hz, 1H）、8.20（d, J=8.6 Hz, 1H）、7.51（d, J=2.2 Hz, 1H）、7.34（dd, J=4.9, 1.0 Hz, 1H）、7.30（dd, J=2.1, 8.1 Hz, 1H）、7.24（dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H）、7.04（dd, J=4.9, 3.5 Hz, 1H）、6.81（d, J=8.2 Hz, 1H）、5.28（br s, 2H）。

10

【0535】

（実施例65b）

【化313】



20

N-（2-アミノ-5-（チオフェン-2-イル）フェニル）-2,3-ジ（フラン-2-イル）キノキサリン-6-カルボキサミド（238b）

【0536】

ステップ1～4：N-（2-アミノ-5-（チオフェン-2-イル）フェニル）-2,3-ジ（フラン-2-イル）キノキサリン-6-カルボキサミド（238b）

30

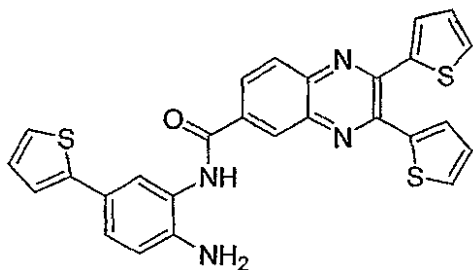
ステップ1においてオキサリデヒドを1,2-ジ（フラン-2-イル）エタン-1,2-ジオンに代えた以外は、実施例65aに記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物238bが黄色固体として28%収率（全4ステップ）で得られた。¹H NMR：（CD₃OD）δ 8.56（s, 1H）、8.21（d, J=8.6 Hz, 1H）、8.03（d, J=8.8 Hz, 1H）、7.63（s, 2H）、7.45（d, J=1.7 Hz, 1H）、7.27（d, J=8.4 Hz, 1H）、7.13～7.12（m, 2H）、6.90（t, J=4.1 Hz, 1H）、6.83（d, J=8.4 Hz, 1H）、6.69（t, J=3.9 Hz, 2H）、6.55～6.56（m, 2H）。

【0537】

（実施例65c）

40

【化 3 1 4】



10

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2,3-ジ(チオフェン-2-イル)キノキサリン-6-カルボキサミド(238c)

【0538】

ステップ1～4：N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2,3-ジ(チオフェン-2-イル)キノキサリン-6-カルボキサミド(238c)

ステップ1においてオキサリデヒドを1,2-ジ(チオフェン-2-イル)エタン-1,2-ジオンに代えた以外は、実施例65aに記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物65cが黄色固体として25%収率(全4ステップ)で得られた。¹H NMR:

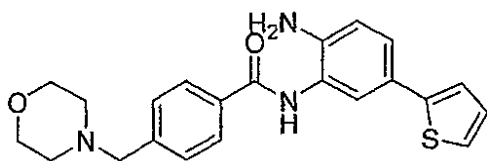
(DMSO) δ 10.09 (s, 1H)、8.75 (d, J=1.8 Hz, 1H)、8.32 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H)、8.12 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.84～7.82 (m, 2H)、7.52 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.35～7.24 (m, 5H)、7.14～7.11 (m, 2H)、7.03 (dd, J=5.0, 3.5 Hz, 1H)、6.81 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.29 (s, 2H)。

20

【0539】

(実施例66)

【化 3 1 5】



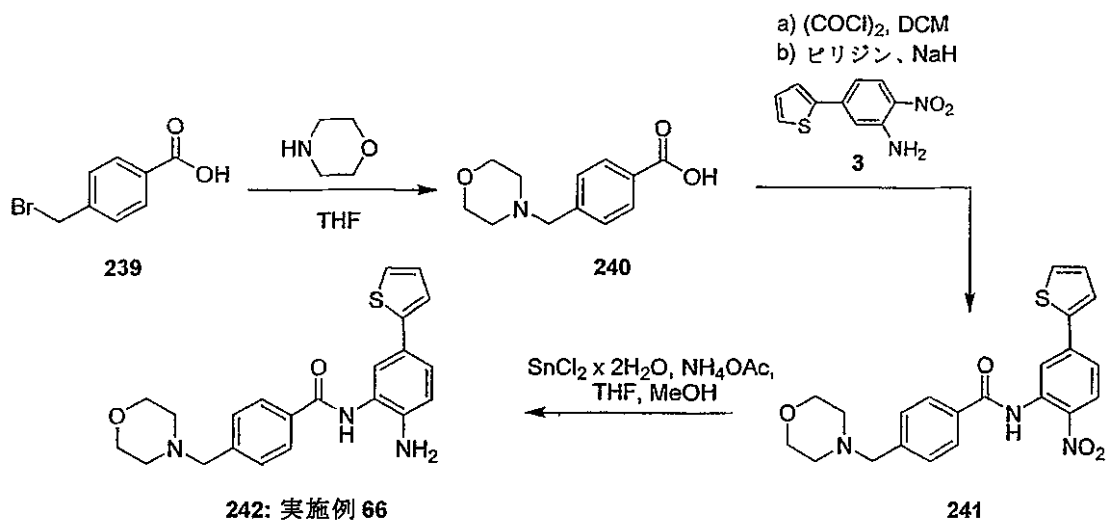
30

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(モルホリノメチル)ベンズアミド(242)

【0540】

【化 3 1 6】

スキーム49



10

【0 5 4 1】

ステップ1：4-（モルホリノメチル）安息香酸（240）

20

4-ブロモメチル安息香酸（239、1.5 g、6.78 mmol）のTHF（15 mL）攪拌溶液に、モルホリン（0.61 mL、6.78 mmol）を加えた。反応混合物を10分間攪拌した後、得られた白色沈殿物を濾別し、廃棄した。濾液を減圧下に蒸発させ、残った固体を真空下に乾燥させると、表題化合物240が白色固体として得られた（1.15 g、75%収率）。 ^1H NMR：（DMSO） δ 7.89~7.86（m, 2H）、7.52（d, $J=8.4$ Hz, 1H）、7.41（d, $J=8.0$ Hz, 1H）、4.12（s, 2H）、3.75~3.72（m, 1H）、3.56~3.58（m, 4H）、3.10~3.07（m, 1H）、2.45~2.35（m, 2H）。

【0 5 4 2】

ステップ2：4-（モルホリノメチル）-N-（2-ニトロ-5-（チオフェン-2-イル）フェニル）ベンズアミド（241）

30

240（221 mg、1.0 mmol）のDCM（10 mL）攪拌溶液に、オキサリルクロリド（2M、0.5 mL、1.0 mmol）及びDMF（1滴）を加えた。得られた溶液を20分間攪拌した。DCMを減圧下に除去し、ピリジン（10 mL）を加え、続いて2-ニトロ-5-チオフェン-2-イルアニリン（3、220 mg、1.0 mmol）、及びNaH（160 mg、4.0 mmol）を加えた。反応混合物を1時間攪拌した後、酢酸（2.0 mL）でクエンチした。ピリジンを減圧下に除去し、EtOAc-ヘキサン（4：1）で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、表題化合物241がオレンジ色固体として得られた（75 mg、18%収率）。

40

【0 5 4 3】

ステップ3：N-（2-アミノ-5-（チオフェン-2-イル）フェニル）-4-（モルホリノメチル）ベンズアミド（242）

実施例1、ステップ4に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物242がベージュ色固体として59%収率で得られた。 ^1H NMR：（ CDCl_3 ） δ 8.61~8.59（m, 1H）、8.02（br s, 1H）、7.86（d, $J=8.0$ Hz, 2H）、7.53（br s, 1H）、7.44（d, $J=8.0$ Hz, 2H）、7.33（dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1H）、7.30~7.26（m, 1H）、7.17（dd, $J=5.1, 1.2$ Hz, 1H）、7.15~7.14（m, 1H）、7.01（dd, $J=5.1, 3.5$ Hz, 1H）、6.82（d, $J=8.2$ Hz, 1H）、3

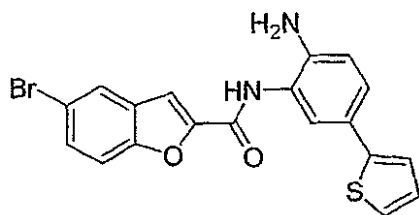
50

. 73 (t, J = 4.7 Hz, 4H)、3.57 (s, 2H)、2.47 (t, J = 4.3 Hz, 4H)。

【0544】

(実施例67a)

【化317】



10

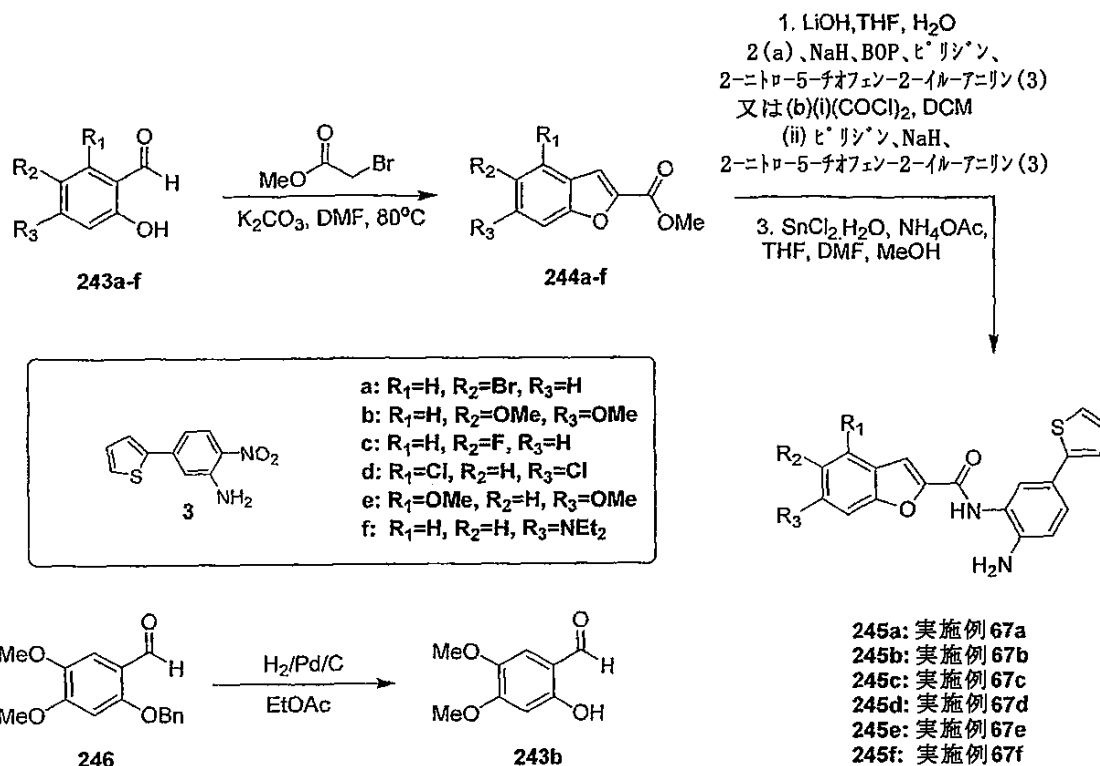
N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-5-ブロモベンゾフラン-2-カルボキサミド (245a)

【0545】

【化318】

スキーム50

20



30

40

【0546】

ステップ1: メチル5-ブロモベンゾフラン-2-カルボキシレート (244a)

5-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (14a、1.5g、7.46mmol) のDMF (20mL) 攪拌溶液に、ブロモ酢酸メチル (8.21mmol、0.78mL) 及び炭酸カリウム (4.12g、29.84mmol) を加えた。反応混合物を80℃で加熱し、15時間攪拌し、水 (100mL) でクエンチし、酢酸エチル (2×50mL) で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、ヘキサン-EtOAc (9:1) で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製した。これにより244aが白色固体として得られた (650mg、35%収率)。¹H

50

NMR: (DMSO) δ 8.01~8.00 (m, 1H)、7.73~7.70 (m, 2H)、7.66~7.63 (m, 1H)、3.89 (s, 3H)。

【0547】

ステップ2~4: N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-5-ブロモベンゾフラン-2-カルボキサミド (245a)

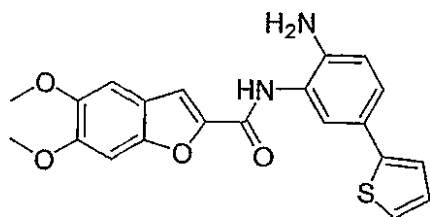
実施例4ステップ3に記載した手順、次いで実施例66ステップ2、及び実施例1ステップ3及び4に記載した手順(共溶媒としてDMFを用いて)と同様の手順に従うと、表題化合物245aがオレンジ色固体として13%収率(全3ステップ)で得られた。¹H

NMR: (DMSO) δ 10.01 (s, 1H)、8.05 (d, J=1.6 Hz, 1H)、7.69~7.67 (m, 2H)、7.61 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H)、7.44 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.34 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.30 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H)、7.23 (dd, J=3.6, 1.2 Hz, 1H)、7.02 (dd, J=4.9, 3.6 Hz, 1H)、6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.24 (s, 2H)。

【0548】

(実施例67b)

【化319】



N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-5,6-ジメトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (245b)

【0549】

ステップ1: 2-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド (243b)

2-(ベンジルオキシ)-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド (246、5.05 g、18.6 mmol) の酢酸エチル (100 mL) 攪拌溶液に、炭素担持10%パラジウム (250 mg) を加えた。フラスコを水素でパージし、次いで反応混合物を水素雰囲気 (1気圧) 下に15時間攪拌し、セライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下に蒸発させ、得られた固体を真空下に乾燥させると、243bが白色固体として得られた (3.3 g、98%収率)。¹H NMR: (DMSO) δ 11.39 (s, 1H)、9.68 (s, 1H)、6.90 (d, J=2.5 Hz, 1H)、6.47 (s, 1H)、3.94 (s, 3H)、3.89 (s, 3H)。

【0550】

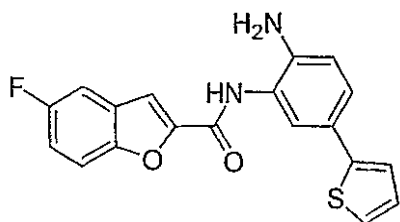
ステップ2~5: N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-5,6-ジメトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (245b)

243aの代わりに2-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド (243b) を出発物として、中間体244bを経由した以外は、実施例67に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物245bが薄黄色固体として9.1%収率(全4ステップ)で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ 9.77 (s, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.51 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.37 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.33 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.31~7.30 (m, 2H)、7.26 (dd, J=3.7, 1.2 Hz, 1H)、7.06 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.83 (d, J=8.5 Hz, 1H)、5.22 (s, 2H)、3.88 (s, 3H)、3.85 (s, 3H)。

【0551】

(実施例67c)

【化320】



10

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド (245c)

【0552】

ステップ1～4: N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド (245c)

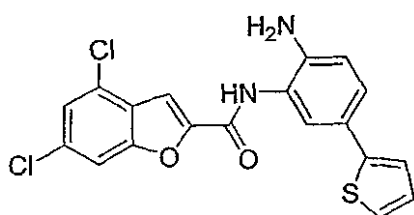
243aの代わりに5-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (243c) を出発物として、中間体244cを経由した以外は、実施例67に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物245cが薄黄色固体として5.6%収率(全4ステップ)で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ 9.98 (s, 1H)、7.75～7.71 (m, 2H)、7.63 (dd, J=9.0, 2.8 Hz, 1H)、7.44 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.36～7.29 (m, 3H)、7.23 (dd, J=3.5, 1.1 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=5.1, 3.7 Hz, 1H)、6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.24 (s, 2H)。

20

【0553】

(実施例67d)

【化321】



30

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4,6-ジクロロベンゾフラン-2-カルボキサミド (245d)

【0554】

ステップ1～4: N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4,6-ジクロロベンゾフラン-2-カルボキサミド (245d)

40

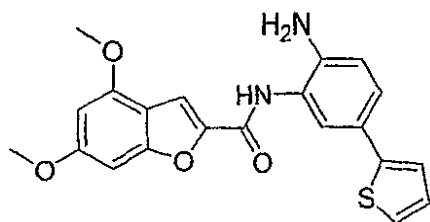
243aの代わりに2,4-ジクロロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒド (243d) を出発物として、中間体244dを経由した以外は、実施例67に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物245dが薄黄色固体として5.9%収率(全4ステップ)で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ 10.04 (s, 1H)、7.95 (dd, J=1.6, 1.0 Hz, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.63 (d, J=1.6 Hz, 1H)、7.43 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.34 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.30 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H)、7.23 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.78 (d, J=8.3 Hz, 1H)、5.28 (s, 2H)。

50

【0555】

(実施例67e)

【化322】



10

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4,6-ジメトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (245e)

【0556】

ステップ1～4: N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4,6-ジメトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (245e)

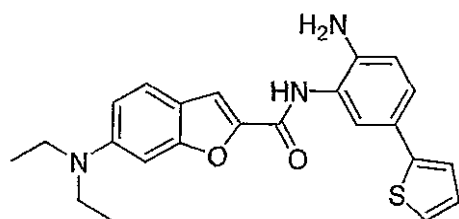
243aの代わりに2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシベンズアルデヒド (243e)を出発物として、中間体244eを経由した以外は、実施例67に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物245eが薄黄色固体として4.8%収率(全4ステップ)で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ 9.68 (s, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.46 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.32 (d, J=1.0 Hz, 1H)、7.27 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H)、7.22 (dd, J=3.5, 1.0 Hz, 1H)、7.02 (dd, J=4.9, 3.5 Hz, 1H)、6.84 (s, 1H)、6.78 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.47 (d, J=1.7 Hz, 1H)、5.20 (s, 2H)、3.90 (s, 3H)、3.83 (s, 3H)。

20

【0557】

(実施例67f)

【化323】



30

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-6-(ジエチルアミノ)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (245f)

40

【0558】

ステップ1～4: N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-6-(ジエチルアミノ)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (245f)

243aの代わりに4-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (243f)を出発物として、中間体244fを経由した以外は、実施例67に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物245fが薄黄色固体として18.1%収率(全4ステップ)で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ 9.60 (s, 1H)、7.51～7.49 (m, 3H)、7.33 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.27 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H)、7.22 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.02 (dd, J=5.0, 3.5 Hz, 1H)、6.80～6.76 (m, 3H)

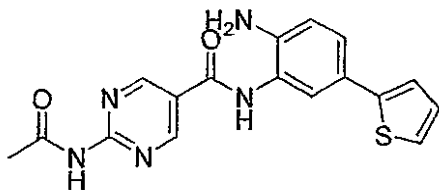
50

)、5.17 (s, 2H)、3.40 (q, J = 6.8 Hz, 4H)、1.13 (t, J = 7.0 Hz, 6H)。

【0559】

(実施例68)

【化324】



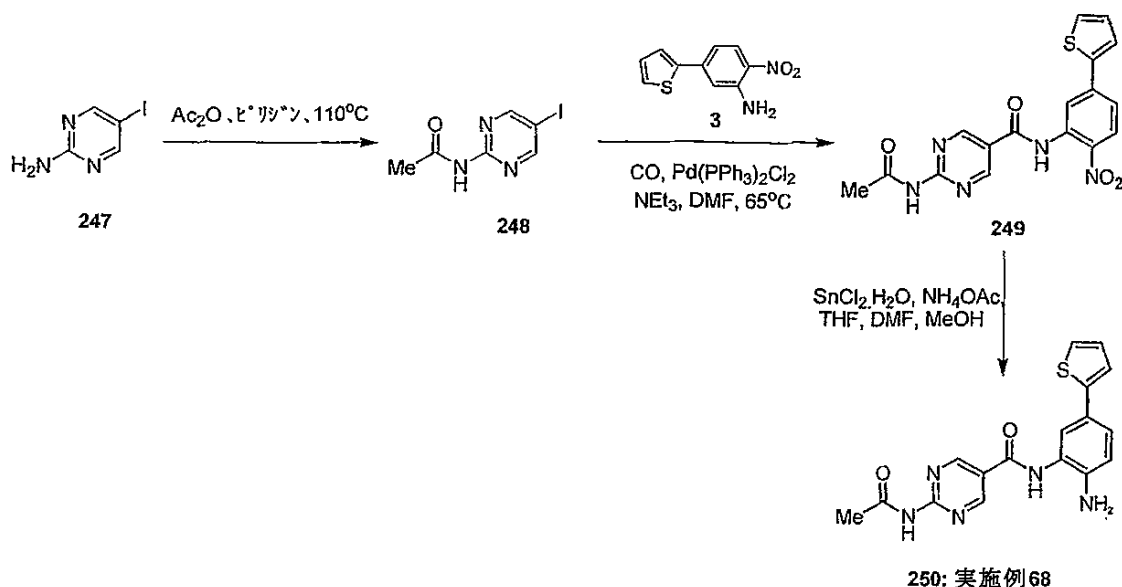
10

2-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)ピリミジン-5-カルボキサミド (250)

【0560】

【化325】

スキーム51



20

30

【0561】

ステップ1：N-(5-ヨードピリミジン-2-イル)アセトアミド (248)

5-ヨードピリミジン-2-イルアミン (17、1.1 g、4.98 mmol) 及び無水酢酸 (14.94 mmol、1.41 mL) をピリジン (20 mL) に溶解し、110°C で48時間攪拌した。反応混合物を冷却し、水 (50 mL) でクエンチした。酢酸エチル (100 mL) を加え、得られた白色沈殿物を濾取すると、表題化合物 248 が白色固体として得られた (300 mg、23% 収率)。¹H NMR: (DMSO) δ 10.67 (s, 1H)、8.85 (s, 2H)、2.18 (s, 3H)。

40

【0562】

ステップ2：2-アセトアミド-N-(2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)ピリミジン-5-カルボキサミド (249)

248 (265 mg、1.01 mmol) 及び Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35 mg、0.05 mmol) の DMF (4 mL) 攪拌溶液に、2-ニトロ-5-チオフエン-2-イルアニン (3、288 mg、1.3 mmol) 及びトリエチルアミン (1.5 mmol、0.2 mL) を加えた。溶液を一酸化炭素でパージし、65 psi に加圧した後、

50

攪拌しながら 65℃ で 15 時間加熱した。溶液を冷却し、酢酸エチル (20 mL) で希釈した。得られた黄色沈殿物を濾取すると、249 が黄色固体として得られた (145 mg、40% 収率)。¹H NMR: (DMSO) δ 11.02 (s, 1H)、10.97 (s, 1H)、9.15 (s, 2H)、8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.80~7.76 (m, 3H)、7.26 (dd, J = 4.9, 3.7 Hz, 1H)、2.28 (s, 3H)。

【0563】

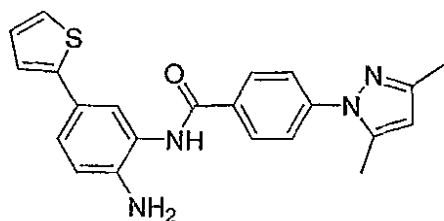
ステップ 3: 2-アセトアミド-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ピリミジン-5-カルボキサミド (250)

実施例 1、ステップ 4 (共溶媒として DMF を用いて) に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物 250 が黄色固体として 32% 収率で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ 10.90 (s, 1H)、9.87 (s, 1H)、9.16 (s, 2H)、7.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.36 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.32 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H)、7.25 (dd, J = 3.5, 1.1 Hz, 1H)、7.05 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H)、6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.33 (br s, 2H)、2.26 (s, 3H)。

【0564】

(実施例 69a)

【化 326】



N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアミド (253a)

【0565】

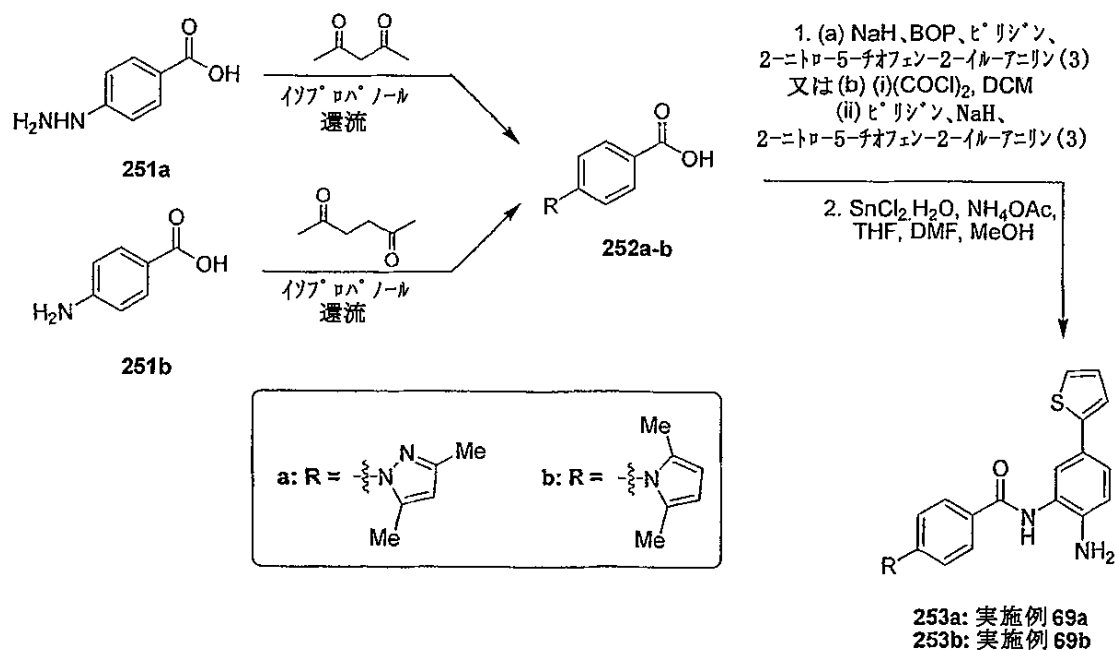
10

20

30

【化 3 2 7】

スキーム52



10

20

【0566】

ステップ1: 4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸 (252a)

4-ヒドラジニル安息香酸 (251a, 2g, 13.2 mmol) 及びペンタン-2,4-ジオン (1.35 mL, 13.2 mmol) をイソプロパノール (40 mL) に溶解し、15時間還流させた。溶媒を減圧下に除去すると、252aが白色固体として得られた (2.85 g, 99%収率)。¹H NMR: (DMSO) δ 8.04 (d, J=8.6 Hz, 2H)、7.66 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.14 (s, 1H)、2.39 (s, 3H)、2.22 (s, 3H)。

30

【0567】

ステップ2~3: N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアミド (253a)

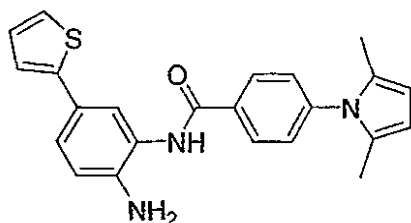
酸252aを出発物として、実施例66ステップ2、及び実施例1ステップ4 (共溶媒としてDMFを用いて) に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物253aが白色固体として14%収率 (全2ステップ) で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ 9.81 (s, 1H)、8.09 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.64 (d, J=8.6 Hz, 2H)、7.46 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.33 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.28 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.23 (dd, J=3.5, 1.0 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.80 (d, J=8.3 Hz, 1H)、6.12 (s, 1H)、5.19 (s, 2H)、2.38 (s, 3H)、2.20 (s, 3H)。

40

【0568】

(実施例69b)

【化 3 2 8】



10

N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンズアミド (253b)

【0569】

ステップ1: 4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸 (252b)

4-アミノ安息香酸 (251b、1.5 g、10.9 mmol) 及びヘキサン-2,5-ジオン (1.28 mL、10.9 mmol) をイソプロパノール (40 mL) に溶解し、15時間還流させた。溶媒を減圧下に除去すると、252bが白色固体として得られた (2.35 g、99%収率)。¹H NMR: (DMSO) δ 8.02 (d, J=8.6 Hz, 2H)、7.36 (d, J=8.6 Hz, 2H)、5.81 (s, 2H)、1.98 (s, 6H)。

20

【0570】

ステップ2~3: N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンズアミド (253b)

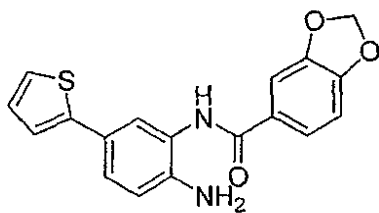
酸252bを出発物として、実施例66ステップ2、及び実施例1ステップ4 (共溶媒としてDMFを用いて) に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物253bがベージュ色固体として全2ステップ28%収率で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ 9.85 (s, 1H)、8.14 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.49 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.37 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.32 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H)、7.26 (dd, J=3.6, 1.0 Hz, 1H)、7.07 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.83 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.86 (s, 2H)、5.24 (s, 2H)、2.05 (s, 6H)。

30

【0571】

(実施例70a)

【化 3 2 9】



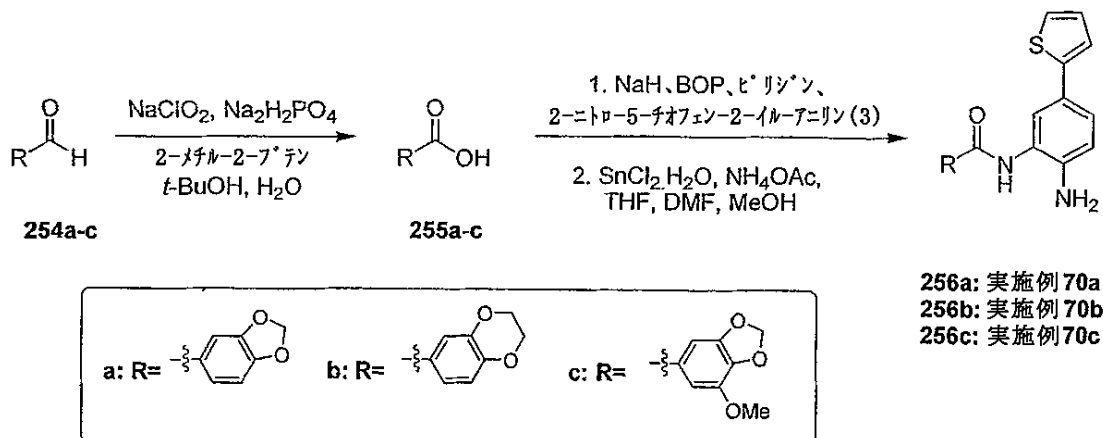
40

N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-カルボキサミド (256a)

【0572】

【化 3 3 0】

スキーム53



10

【0 5 7 3】

ステップ1：ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-カルボン酸(255a)
ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-カルバルデヒド(254a、2g、13.3mmol)、 $\text{Na}_2\text{H}_2\text{PO}_4$ (6.38g、53.2mmol)、及び2-メチル-2-ブテン(9.85mL、93.1mmol)のt-BuOH(41mL)及び水(17mL)攪拌溶液に、亜塩素酸ナトリウム(7.19g、79.9mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で2時間攪拌した。水(100mL)及び1MのHCl(25mL)を加え、混合物をEtOAc(2×50mL)で抽出した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させた。得られた固体をEtOAc(20mL)で摩砕すると、表題化合物255aが白色固体として得られた(1.9g、86%収率)。 ^1H NMR：(DMSO) δ 12.72 (br s, 1H)、7.53~7.50 (m, 1H)、7.34~7.32 (m, 1H)、6.99~6.95 (m, 1H)、6.10 (s, 2H)。

20

【0 5 7 4】

ステップ2~3：N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-カルボキサミド(256a)
実施例1、ステップ3及び4(共溶媒としてDMFを用いて)に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物256aが薄オレンジ色固体として22%収率(全2ステップ)で得られた。 ^1H NMR：(DMSO) δ 9.59 (s, 1H)、7.60 (dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$, 1H)、7.55 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H)、7.43 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H)、7.35 (dd, $J=4.9, 0.6\text{ Hz}$, 1H)、7.29 (dd, $J=8.2, 2.2\text{ Hz}$, 1H)、7.24 (dd, $J=3.7, 1.0\text{ Hz}$, 1H)、7.06~7.04 (m, 2H)、6.79 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H)、6.13 (s, 2H)、5.15 (br s, 2H)。

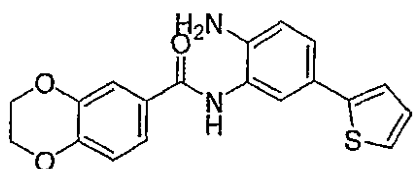
30

40

【0 5 7 5】

(実施例 70b)

【化 3 3 1】



50

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-6-カルボキサミド (256b)

【0576】

ステップ1～3：N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-6-カルボキサミド (256b)

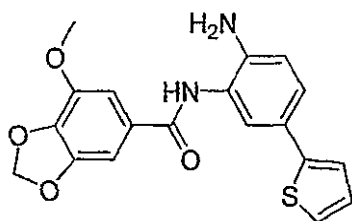
実施例70aステップ1及び実施例1、ステップ3及び4（共溶媒としてDMFを用いて）に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物256bがオレンジ色固体として38%収率（全3ステップ）で得られた。¹H NMR：(DMSO) δ 9.57 (s, 1H)、7.54 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.51 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H)、7.42 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.33 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.26 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H)、7.22 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.02 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.95 (d, J=8.2 Hz, 1H)、6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.11 (s, 2H)、4.31～4.28 (m, 4H)。

10

【0577】

（実施例70c）

【化332】



20

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-7-メトキシベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-カルボキサミド (256c)

【0578】

ステップ1～3：N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-7-メトキシベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-カルボキサミド (256c)

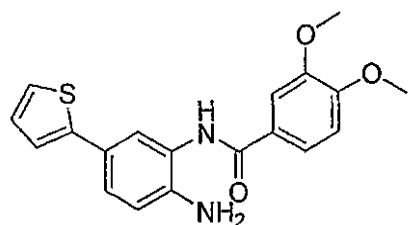
30

実施例70aステップ1及び実施例1、ステップ3及び4（共溶媒としてDMFを用いて）に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物256cがオレンジ色固体として20%収率（全3ステップ）で得られた。¹H NMR：(DMSO) δ 9.60 (s, 1H)、7.41 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.36 (d, J=1.4 Hz, 1H)、7.34 (dd, J=5.2, 1.2 Hz, 1H)、7.30～7.26 (m, 2H)、7.23 (dd, J=3.6, 1.2 Hz, 1H)、7.04 (dd, J=4.9, 3.5 Hz, 1H)、6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.10 (s, 2H)、5.14 (br s, 2H)、3.91 (s, 3H)。

【0579】

（実施例71a）

【化333】



40

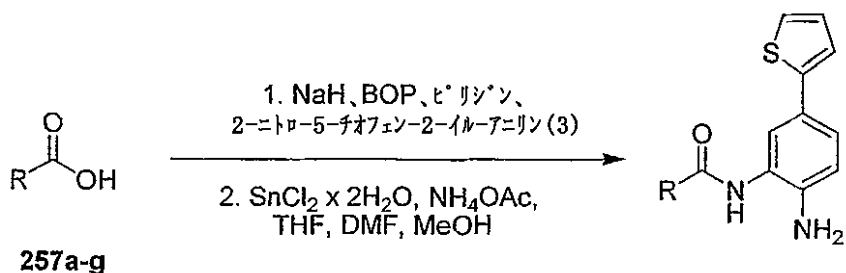
50

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3,4-ジメトキシベンズアミド (258a)

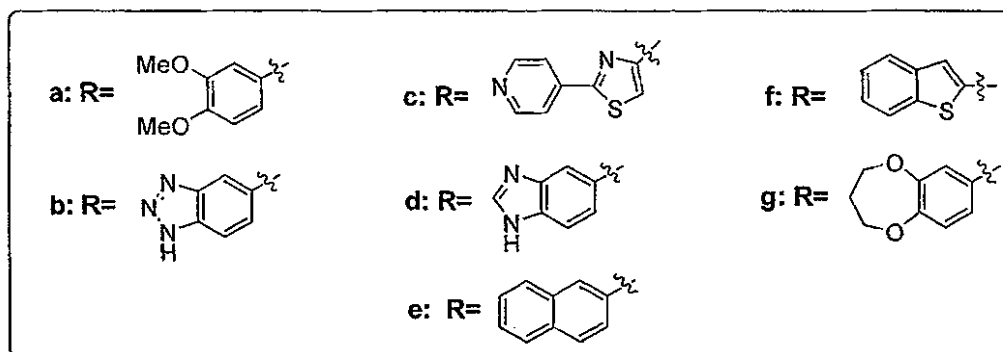
【0580】

【化334】

スキーム54



258a: 実施例71a
258b: 実施例71b
258c: 実施例71c
258d: 実施例71d
258e: 実施例71e
258f: 実施例71f
258g: 実施例71g



【0581】

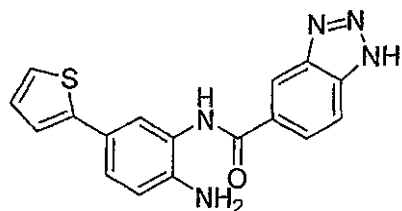
ステップ1～2: N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3,4-ジメトキシベンズアミド (258a)

化合物4を化合物257aに代えた以外は、実施例1、ステップ3及び4（共溶媒としてDMFを用いて）に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物258aがベージュ色固体として56%収率で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ 9.64 (s, 1H)、7.63 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H)、7.57 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.42 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.33 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.28 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H)、7.23 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.05 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.02 (dd, J=5.1, 3.6 Hz, 1H)、6.79 (d, J=8.3 Hz, 1H)、5.12 (br s, 2H)、3.83 (s, 3H)、3.82 (s, 3H)。

【0582】

(実施例71b)

【化 3 3 5】



10

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボキサミド (258b)

【0583】

ステップ1～2: N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボキサミド (28b)

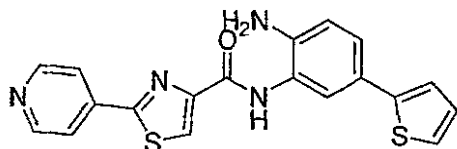
化合物4を化合物257bに代えた以外は、実施例1、ステップ3及び4（共溶媒としてDMFを用いて）に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物258bがオレンジ色固体として16%収率（全2ステップ）で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ 9.90 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.05 (d, J=9.8 Hz, 1H)、7.96 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.49 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.33 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.30 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.23 (dd, J=3.5, 1.1 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=5.0, 3.7 Hz, 1H) 6.81 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.23 (br s, 2H)。

20

【0584】

(実施例71c)

【化 3 3 6】



30

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド (258c)

【0585】

ステップ1～2: N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド (258c)

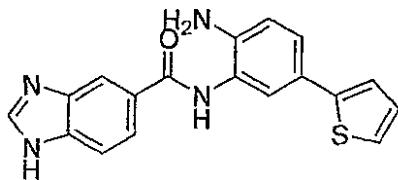
化合物4を化合物257cに代えた以外は、実施例1、ステップ3及び4（共溶媒としてDMFを用いて）に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物258cが灰白色固体として28%収率（全2ステップ）で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ 9.94 (s, 1H)、8.78 (m, 3H)、8.11 (dd, J=4.3, 1.6 Hz, 2H)、7.64 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.38 (dd, J=5.1, 1.0 Hz, 1H)、7.33 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H)、7.28 (dd, J=3.7, 1.2 Hz, 1H)、7.07 (dd, J=5.1, 3.7 Hz, 1H)、6.86 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.23 (s, 2H)。

40

【0586】

(実施例71d)

【化 3 3 7】



N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (258d) 10

【0587】

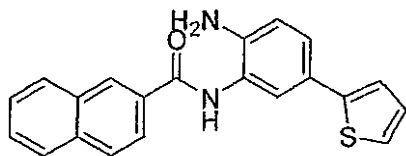
ステップ1～2：N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (258d)

化合物4を化合物257dに代えた以外は、実施例1、ステップ3及び4（共溶媒としてDMFを用いて）に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物258dが白色固体として29%収率（全2ステップ）で得られた。¹H NMR：(DMSO) δ 9.72 (s, 1H)、8.34 (s, 2H)、7.87～7.85 (m, 2H)、7.48 (d, J=1.8 Hz, 1H)、7.34 (dd, J=5.1, 1.0 Hz, 1H)、7.28 (dd, J=8.1, 5.2 Hz, 1H)、7.23 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=5.1, 3.6 Hz, 1H)、6.80 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.15 (s, 2H)。 20

【0588】

(実施例71e)

【化 3 3 8】



N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2-ナフトアミド (258e) 30

【0589】

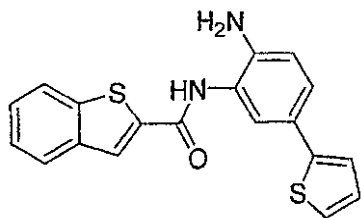
ステップ1～2：N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-2-ナフトアミド (258e)

化合物4を化合物257eに代えた以外は、実施例1、ステップ3及び4（共溶媒としてDMFを用いて）に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物258eが黄色固体として15%収率（全2ステップ）で得られた。¹H NMR：(DMSO) δ 9.90 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.07～7.98 (m, 4H)、7.63～7.60 (m, 2H)、7.51 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.34 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.30 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H)、7.24 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.04 (dd, J=5.1, 3.7 Hz, 1H)、6.81 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.21 (s, 2H)。 40

【0590】

(実施例71f)

【化 3 3 9】



N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキサミド (258f)

【0591】

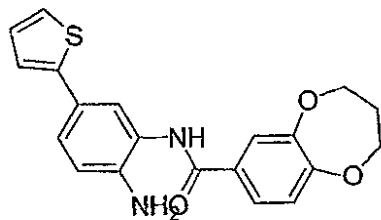
ステップ1～2：N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキサミド (258f)

化合物4を化合物257fに代えた以外は、実施例1、ステップ3及び4（共溶媒としてDMFを用いて）に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物258fが褐色固体として12%収率（全2ステップ）で得られた。¹H NMR：(DMSO) δ 9.99 (s, 1H)、8.32 (s, 1H)、8.03 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H)、7.97 (dd, J=6.6, 2.7 Hz, 1H)、7.49～7.43 (m, 3H)、7.33 (dd, J=5.0, 1.1 Hz, 1H)、7.30 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.24 (dd, J=3.6, 1.0 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=5.2, 3.7 Hz, 1H)、6.80 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.24 (s, 2H)。

【0592】

(実施例71g)

【化 3 4 0】



N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピン-7-カルボキサミド (258g)

【0593】

ステップ1～2：N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピン-7-カルボキサミド (258g)

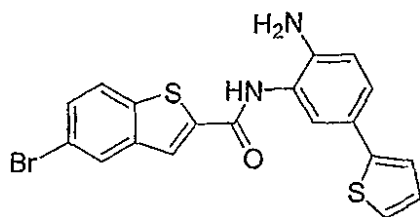
化合物4を化合物257gに代えた以外は、実施例1、ステップ3及び4（共溶媒としてDMFを用いて）に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物258gがオレンジ色固体として15%収率（全2ステップ）で得られた。¹H NMR：(DMSO) δ 9.61 (s, 1H)、7.63 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.59 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H)、7.41 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.33 (d, J=5.1 Hz, 1H)、7.27 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.22 (dd, J=3.5, 1.0 Hz, 1H)、7.06～7.01 (m, 2H)、6.78 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.12 (br s, 2H)、4.22～4.17 (m

, 4 H)、2.16 (五重線, $J = 5.5$ Hz, 2 H)。

【0594】

(実施例72a)

【化341】



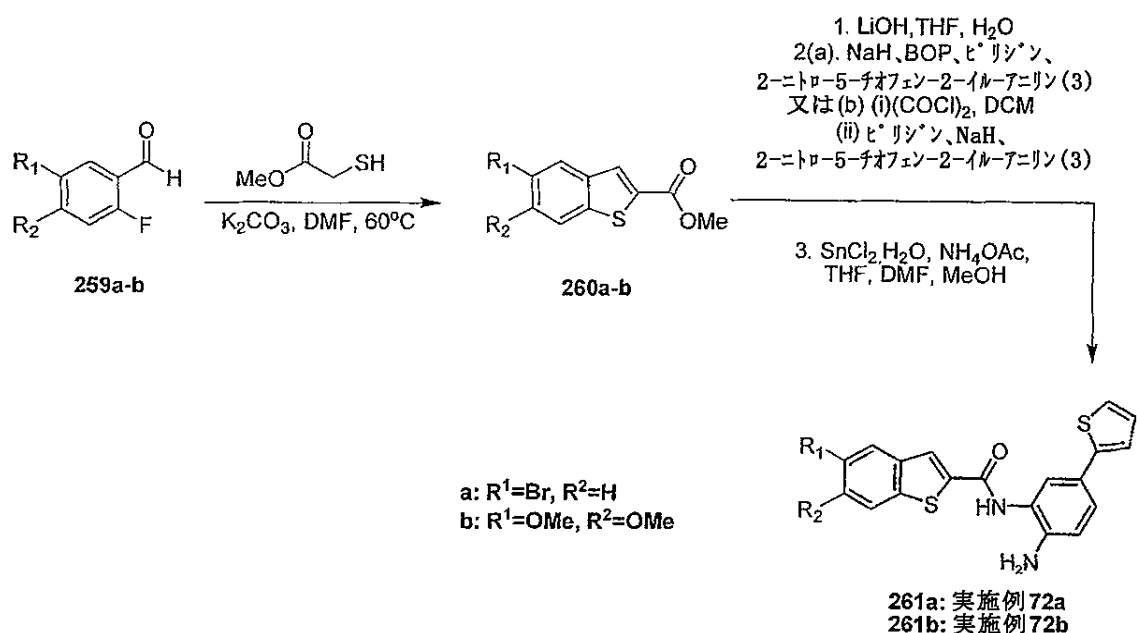
10

N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-5-ブロモベンゾ [b]
] チオフエン-2-カルボキサミド (261a)

【0595】

【化342】

スキーム55



20

30

【0596】

ステップ1: メチル5-ブロモベンゾ [b] チオフエン-2-カルボキシレート (260a)

40

259a (2 g、9.90 mmol) の DMF (20 mL) 攪拌溶液に、チオグリコール酸メチル (10.9 mmol、0.97 mL) 及び炭酸カリウム (5.47 g、39.6 mmol) を加えた。得られた混合物を 60 °C で 15 時間攪拌した。DMF を減圧下に除去し、水 (50 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (2 × 40 mL) で抽出した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下に除去し、得られた固体を真空中に乾燥させた。これにより 260a が白色固体として得られた (1.3 g、49% 収率)。¹H NMR: (DMSO) δ 8.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)、8.11 (s, 1 H)、8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H)、7.62 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1 H)、3.88 (s, 3 H)。

【0597】

50

ステップ2～4：N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-5-ブロモベンゾ [b] チオフエン-2-カルボキサミド (261a)

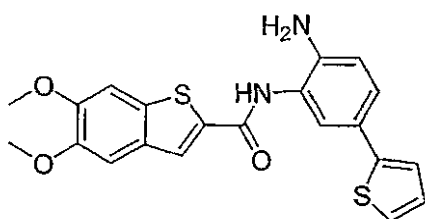
実施例4ステップ3に記載した手順、次いで実施例66ステップ2、及び実施例1ステップ4 (共溶媒としてDMFを用いて) に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物261aがベージュ色固体として32%収率 (全3ステップ) で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ 10.08 (s, 1H)、8.27 (s, 1H)、8.23 (d, J=1.8 Hz, 1H)、8.02 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.60 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H)、7.43 (d, J=2.3 Hz, 1H)、7.34 (dd, J=5.0, 1.2 Hz, 1H)、7.30 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.24 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H)、6.79 (d, J=8.2 Hz, 1H)、5.25 (s, 2H)。

10

【0598】

(実施例72b)

【化343】



20

N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフエン-2-カルボキサミド (261b)

【0599】

ステップ1～4：N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフエン-2-カルボキサミド (261b)

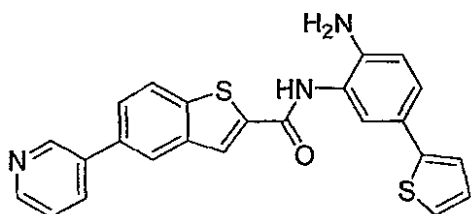
化合物259aを化合物259bに代え、次いで実施例4ステップ3並びに実施例1ステップ3及び4 (共溶媒としてDMFを用いて) に記載した手順に従った以外は、実施例72a、ステップ1に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物261bが黄色固体として20%収率 (全4ステップ) で得られた。¹H NMR: (DMSO) δ 9.87 (s, 1H)、8.14 (s, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.44 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.41 (s, 1H)、7.34 (dd, J=5.1, 1.1 Hz, 1H)、7.29 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=4.9, 3.5 Hz, 1H)、6.80 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.20 (s, 2H)、3.85 (s, 3H)、3.84 (s, 3H)。

30

【0600】

(実施例73)

【化344】



40

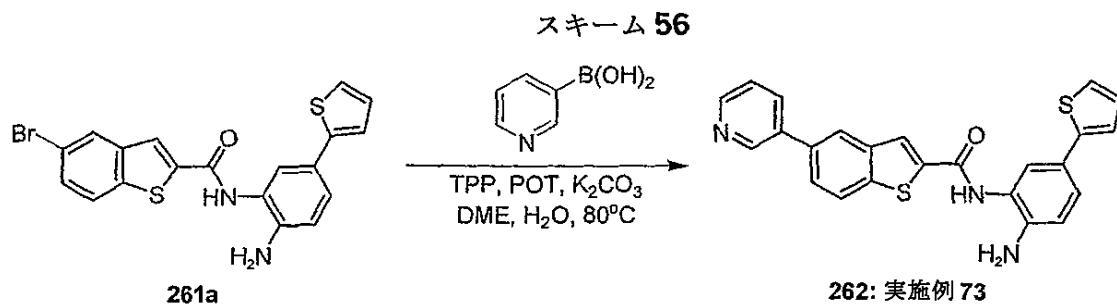
N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-5-(ピリジン-3-

50

イル) ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキサミド (262)

【0601】

【化345】



10

【0602】

ステップ1: N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-5-(ピリジン-3-イル)ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキサミド (262)

261a (120 mg, 0.26 mmol) 及びピリジン-3-イル-3-ボロン酸 (123 mg, 0.34 mmol) の DME-水 2:1 混合物 (9 mL) 攪拌溶液に、Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 0.018 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (6 mg, 0.018 mmol) 及び炭酸カリウム (109 mg, 0.79 mmol) を加えた。溶液を N₂ で 5 分間脱ガスし、次いで 80°C で 15 時間加熱した。水 (50 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (2 × 40 mL) で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させた。酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製した。続いて DCM で 15 分間摩砕を行うと、262 が白色固体として得られた (80 mg, 67% 収率)。¹H NMR: (DMSO) δ 10.09 (s, 1H)、8.99 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H)、8.58 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H)、8.38 (s, 1H)、8.33 (d, J = 1.4 Hz, 1H)、8.17 (ddd, J = 9.6, 3.9, 1.8 Hz, 1H)、7.83 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H)、7.53~7.50 (m, 2H)、7.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.34 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.31 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.25 (dd, J = 3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.03 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H)、6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.74 (s, 2H)。

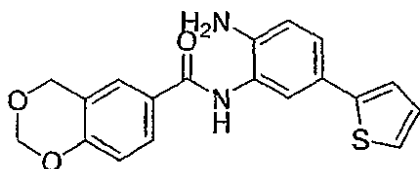
20

30

【0603】

(実施例 74)

【化346】



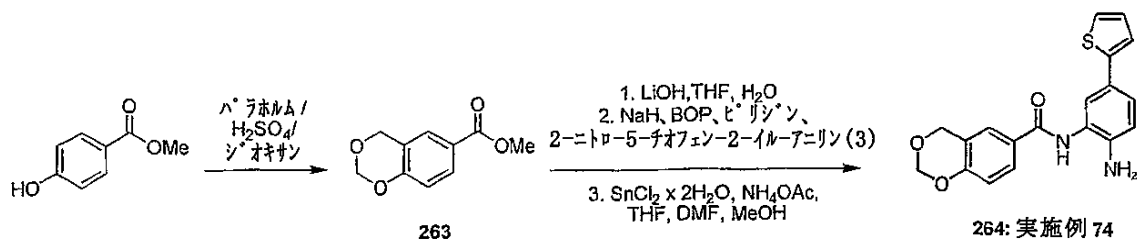
40

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4H-ベンゾ [d] [1, 3] ジオキシシン-6-カルボキサミド (264)

【0604】

【化 3 4 7】

スキーム57



10

【0605】

ステップ1. 4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-6-カルボン酸メチルエステル(263)

4-ヒドロキシ安息香酸メチルを出発物として、Monatsh. Chem.、102巻、946～950頁、1971年に記載した手順に従うと、表題化合物263が調製された。

【0606】

ステップ2～4: N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4H-ベンゾ[d][1,3]ジオキシン-6-カルボキサミド(264)

20

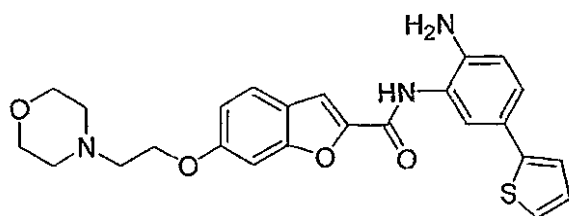
化合物21を化合物263に代え、次いで実施例1、ステップ3及び4(共溶媒としてDMFを用いて)に記載した手順に従った以外は、実施例4ステップ3に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物264が灰白色固体として37%収率(全3ステップ)で得られた。¹H NMR:(DMSO) δ 9.60(s, 1H)、7.82(dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H)、7.74(d, J=2.1 Hz, 1H)、7.41(d, J=2.1 Hz, 1H)、7.33(dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.26(dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H)、7.21(dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.02(dd, J=5.1, 3.8 Hz, 1H)、6.94(d, J=8.6 Hz, 1H)、6.77(d, J=8.4 Hz, 1H)、5.32(s, 2H)、5.11(s, 2H)、4.94(s, 2H)。

30

【0607】

(実施例75)

【化 3 4 8】



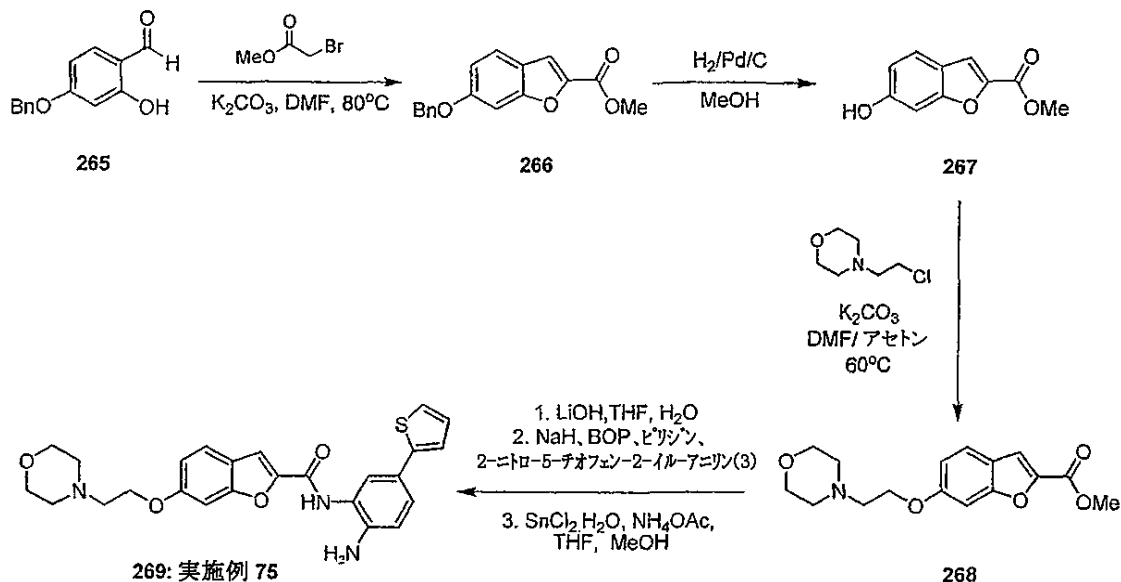
40

6-(2-モルホリノエトキシ)-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド(269)

【0608】

【化 3 4 9】

スキーム58



【0609】

ステップ1：メチル6-（ベンジルオキシ）ベンゾフラン-2-カルボキシレート（266）

化合物243aを化合物265に代えた以外は、実施例67a、ステップ1に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物266が白色固体として49%収率で得られた。

^1H NMR：（DMSO） δ 7.68～7.64（m, 2H）、7.49～7.45（m, 2H）、7.42～7.31（m, 4H）、7.07～7.04（m, 1H）、5.18（s, 2H）、3.85（s, 2H）。

【0610】

ステップ2：メチル6-ヒドロキシベンゾフラン-2-カルボキシレート（267）

266（1.2g、4.26mmol）のメタノール（20mL）攪拌溶液に、炭素担持10%パラジウム（250mg）を加えた。フラスコを水素ガスで1分間パージし、次いで反応物を水素雰囲気下に15時間攪拌した。セライトパッドを通してパラジウムを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させ、得られた固体を真空中に乾燥させると、267が白色固体として得られた（700mg、86%）。 ^1H NMR：（DMSO） δ 10.07（s, 1H）、7.63（s, 1H）、7.56（d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H）、6.98（s, 1H）、6.84（d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H）、3.84（s, 3H）。

【0611】

ステップ3：メチル6-（2-モルホリノエトキシ）ベンゾフラン-2-カルボキシレート（268）

267（650mg、3.39mmol）のDMF-アセトン1：1混合物（20mL）攪拌溶液に、4-（2-クロロエチル）モルホリン（630mg、3.39mmol）及び炭酸カリウム（937mg、6.78mmol）を加えた。反応混合物を60℃で72時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、水（50mL）を残渣に加えた。2M炭酸ナトリウム溶液（20mL）を加え、得られた溶液を酢酸エチル（2×40mL）で抽出した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下に除去した。1：1酢酸エチル-ヘキサン、次いで酢酸エチル、次いで9：1酢酸エチル-メタノールの濃度勾配で溶離する、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製した。これにより268が透明油として得られた（760mg、73%収率）。 ^1H NMR：（DMSO） δ 7.67～7.63（m, 2H）、7.32（s, 1H）、6.98（d, J

10

20

30

40

50

= 8.5 Hz, 1H)、4.14~4.16 (m, 2H)、3.85 (s, 3H)、3.57~3.55 (m, 4H)、2.88~2.86 (m, 2H)、2.72~2.70 (m, 4H)。

【0612】

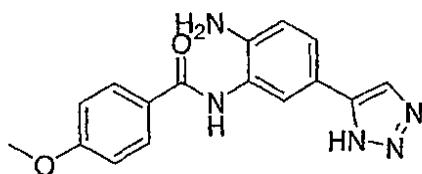
ステップ4~6：6-(2-モルホリノエトキシ)-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド(269)

化合物21を化合物268に代え、次いで実施例1、ステップ3及び4に記載した手順に従った以外は、実施例4ステップ3に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物269が灰白色固体として1.3%収率(全3ステップ)で得られた。¹H NMR：(DMSO) 8.21 (d, 1H)、7.14 (d, 2H)、6.95 (d, 1H)、6.84~6.79 (m, 3H)、6.62~6.57 (m, 2H)、6.49 (d, 1H)、3.80 (m, 2H)、3.30 (m, 4H)、2.46 (m, 2H)、2.21 (m, 4H)。

【0613】

(実施例76)

【化350】

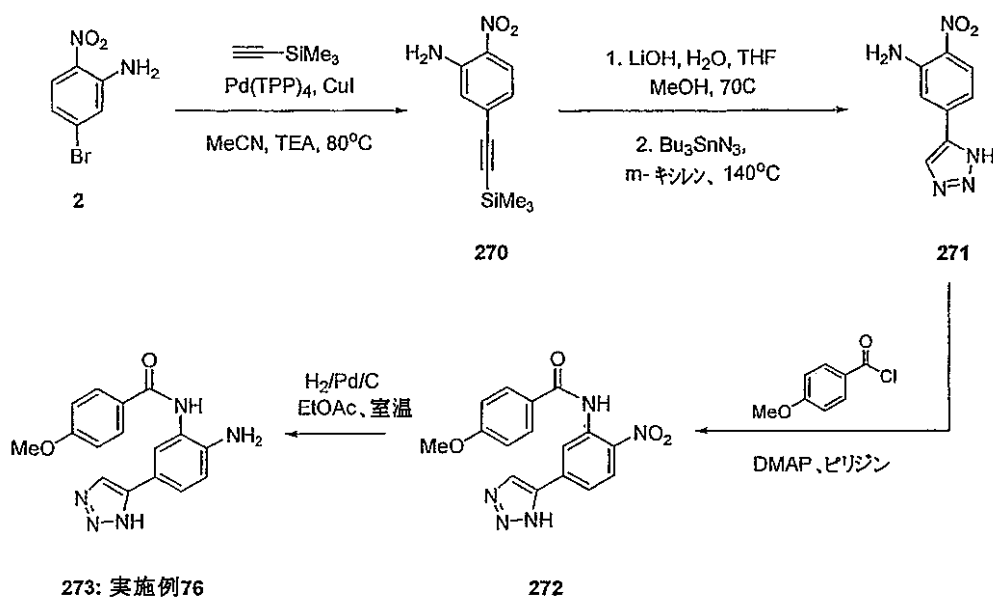


N-(2-アミノ-5-(3H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド(273)

【0614】

【化351】

スキーム59



【0615】

ステップ1：5-(2-(トリメチルシリル)エチニル)-2-ニトロベンゼンアミン(270)

室温の代わりに80で反応させた以外は、実施例15、ステップ1(スキーム13)に

記載した手順に従うと、表題化合物 270 が 68% 収率で得られた。 ^1H NMR: (400.2 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.06 (d, $J=8.8$ Hz; 1H); 6.92 (d, $J=1.6$ Hz; 1H); 6.76 (dd, $J=1.6, 8.8$ Hz; 1H); 5.70 (bs; 2H); 0.29 (s; 9H)。MS: 計算値: 234.3; 実測値: 235.1 (M+H)。

【0616】

ステップ 2: 2-ニトロ-5-(3H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ベンゼンアミン (271)

化合物 21 を化合物 270 に代えた以外は、実施例 4、ステップ 3 (スキーム 3) に記載した手順と同様の手順を用いて、トリメチルシリル基の開裂を行った。溶媒としてトルエンの代わりに m-キシレンを用いた以外は、実施例 48、ステップ 2 (スキーム 26) に記載した手順に従い、粗製の生成物を次のシクロ付加ステップに使用すると、表題化合物 271 が得られた (2 ステップで 9% 収率)。MS: 計算値: 205.2、実測値: 206.1 (M+H)。

【0617】

ステップ 3: 4-メトキシ-N-(2-ニトロ-5-(3H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)フェニル)ベンズアミド (272)

化合物 150 を化合物 271 に代えた以外は、実施例 43、ステップ 4 (スキーム 31) に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物 272 が油として得られ、さらには精製せずに次のステップに使用した。

【0618】

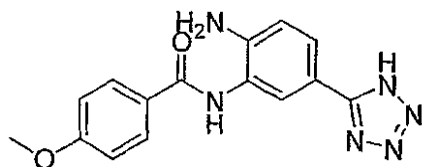
ステップ 4: N-(2-アミノ-5-(3H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド (273)

化合物 171 を化合物 272 に代え、溶媒としてメタノールの代わりに酢酸エチルを使用した以外は、実施例 48、ステップ 3 (スキーム 36) に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物 273 が 25% 収率 (全 2 ステップ) で得られた。 ^1H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.62 (s, 1H); 8.08 (bs, 2H); 7.97 (d, $J=8.5$ Hz; 2H); 7.62 (s, 1H); 7.45 (d, $J=8.2$ Hz; 1H); 7.03 (d, $J=8.5$ Hz; 2H); 6.82 (d, $J=8.2$ Hz; 1H); 5.11 (bs, 2H); 3.83 (s, 3H)。MS: 計算値: 309.3; 実測値: 310.1 (M+H)

【0619】

(実施例 77)

【化352】



N-(2-アミノ-5-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド 277

【0620】

10

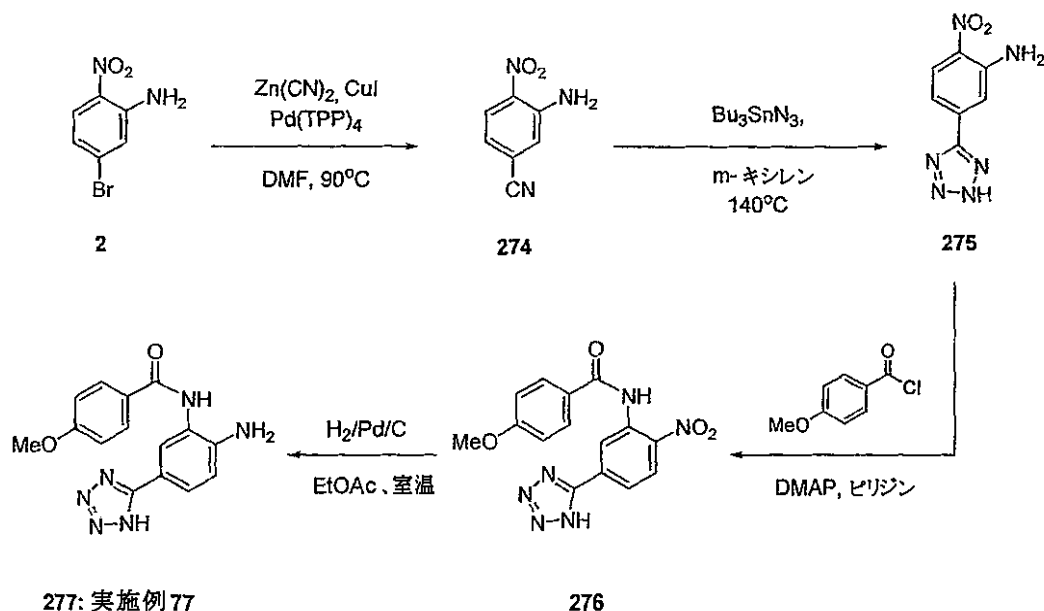
20

30

40

【化 3 5 3】

スキーム60



【0 6 2 1】

ステップ1：3-アミノ-4-ニトロベンゾニトリル（274）

ブロモアレーン2（801mg、3.7mmol）及びシアン化亜鉛（570mg、4.85mmol、1.3当量）の脱ガスしたジメチルホルムアミド（15mL）懸濁液を、暗闇中窒素下室温で45分間攪拌し、次いでテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（310mg、1.6mmol）で処理した。混合物を90℃で18時間攪拌し、セライトパッドを通して濾過し、減圧下に濃縮し、EtOAc-ヘキサン（1：1）で溶離する、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物274が得られた（380mg、63%収率）。¹H NMR：（400.2MHz, CDCl₃）δ（ppm）：8.22（d, J=8.6Hz；1H）；7.19（d, J=1.8Hz；1H）；6.95（dd, J=1.8, 8.6Hz；1H）；6.27（bs；2H）。MS：計算値：163.1；実測値：164.1（M+H）

【0 6 2 2】

ステップ2：2-ニトロ-5-（1H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンアミン（275）

溶媒としてトルエンの代わりにm-キシレンを用いた以外は、実施例48、ステップ2（スキーム36）に記載した通りの手順に従うと、表題化合物275が79%収率で得られた。¹H NMR：（400.2MHz, CDCl₃）δ（ppm）：8.21（d, J=9.0Hz；1H）；7.74（d, J=1.6Hz；1H）；7.50（dd, J=1.6, 9.0Hz；1H）；6.29（bs；2H）。MS：計算値：206.2；実測値：207.1（M+H）

【0 6 2 3】

ステップ3：4-メトキシ-N-（2-ニトロ-5-（1H-テトラゾール-5-イル）フェニル）ベンズアミド（276）

化合物150を化合物275に代えた以外は、実施例43、ステップ4（スキーム31）に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物276が油として得られ、さらには精製せずに次のステップに用いた。

【0 6 2 4】

ステップ4：N-（2-アミノ-5-（1H-テトラゾール-5-イル）フェニル）-

10

20

30

40

50

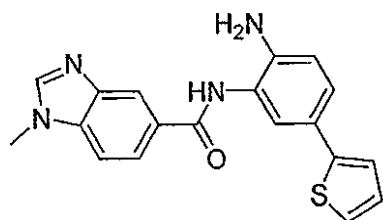
4-メトキシベンズアミド (277)

化合物171を化合物276に代えた以外は、実施例48、ステップ3（スキーム36）に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物277が14%収率（全2ステップ）で得られた。¹H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.63 (s, 1H); 7.98 (d, J=8.8 Hz; 2H); 7.81 (d, J=2.0 Hz; 1H); 7.61 (dd; J=2.0, 8.4 Hz; 1H); 7.04 (d, J=8.8 Hz; 2H); 6.85 (d, J=8.4 Hz; 1H); 3.85 (s, 3H)。MS: 計算値: 310.3; 実測値: 311.1 (M+H)

【0625】

(実施例78)

【化354】

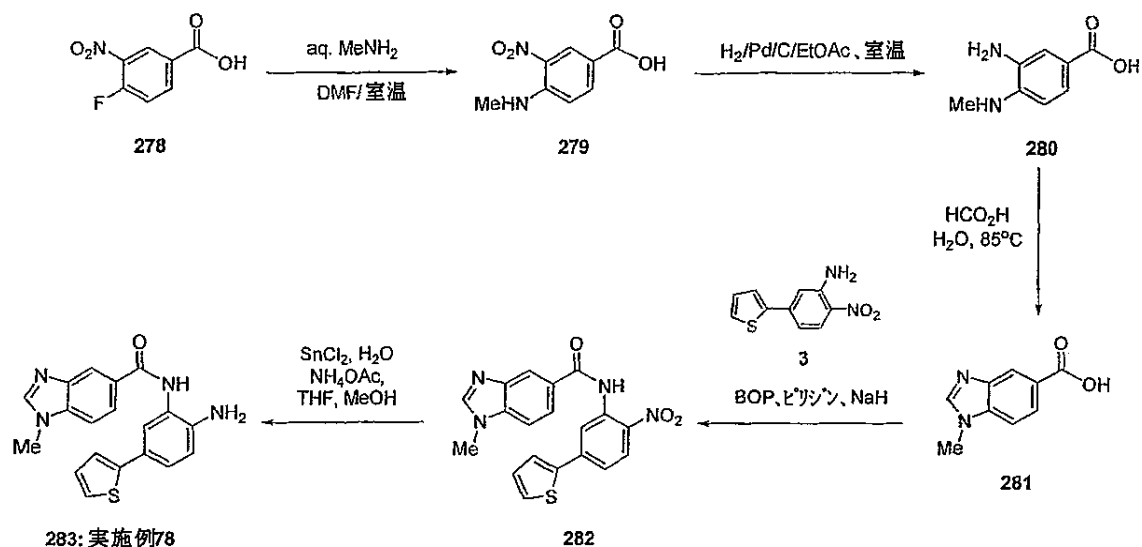


N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (283)

【0626】

【化355】

スキーム61



【0627】

ステップ1: 4-(メチルアミノ)-3-ニトロ安息香酸 (279)

メチルアミンの40%水溶液 (11 mL、128 mmol) (又は他のどの一級アミンでも) を、4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸 (278、6.1 g、32.9 mmol) のDMF (20 mL) 攪拌懸濁液に室温でゆっくりと加えた。添加完結後、混合物を同温度で60分間攪拌し、真空下に濃縮し、50% KHSO₄ (最終pH=2) に懸濁させた。懸濁液を終夜攪拌し、沈殿物を濾取し、水で、次いでエーテルで洗浄し、乾燥させると、表題化合物279 (6.5 g、100%収率) が得られた。¹H NMR: (400.

2 MHz, DMSO) δ (ppm): 12.8 (bs; 1H). 8.59 (d, $J=2.0$ Hz; 1H); 8.55 (q, $J=5.0$ Hz; 1H); 7.96 (dd, $J=2.0$, 9.1 Hz; 1H); 7.04 (d, $J=9.1$ Hz; 1H); 3.00 (d, $J=5.0$ Hz; 3H). MS: 計算値: 196.2; 実測値: 197.1 (M+H)

【0628】

ステップ2: 3-アミノ-4-(メチルアミノ)安息香酸(280)

化合物171を化合物279に代えた以外は、実施例48、ステップ3(スキーム36)に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物が81%収率で得られた。¹H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 7.48 (d, $J=8.6$ Hz; 1H); 7.42 (s; 1H); 7.54 (d, $J=8.6$ Hz; 1H); 3.57 (bs; >4H); 2.80 (s; 3H). MS: 計算値: 166.1; 実測値: 167.1 (M+H)

10

【0629】

ステップ3: 1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(281)

ジアミノ化合物280(678 mg, 4.1 mmol)(又はo-アミノフェノール)の50% HCO₂H(又は他のどのカルボン酸又はオルトエステルでも)の水(又はオルトエステルを用いる場合は無水溶媒)溶液を、85℃で13時間攪拌し、濃縮し、残渣を水に再溶解し、凍結乾燥すると、表題化合物281(712 mg, 99%収率)が得られた。¹H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 12.9 (bs; 1H); 8.80 (s; 1H); 8.26 (d, $J=1.6$ Hz; 1H); 7.96 (dd, $J=1.6$, 8.6 Hz; 1H); 7.79 (d, $J=8.6$ Hz; 1H); 3.95 (s, 3H). MS: 計算値: 176.2; 実測値: 177.1 (M+H).

20

【0630】

ステップ4: 1-メチル-N-(2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(282)

化合物4を化合物281に代えた以外は、実施例1、ステップ3(スキーム1)に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物282が56%収率で得られた。¹H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.9 (bs, 1H); 8.35 (bs, 2H); 8.24 (d, $J=2.1$ Hz, 1H); 8.01 (d, $J=8.6$ Hz, 1H); 7.91 (dd; $J=1.6$, 8.4 Hz; 1H); 7.75 (m, 3H); 7.70 (dd; $J=2.1$, 8.6 Hz; 1H); 7.23 (dd; $J=3.7$, 4.9 Hz; 1H); 3.91 (s, 3H). MS: 計算値: 378.4; 実測値: 379.1 (M+H)

30

【0631】

ステップ5: N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(283)

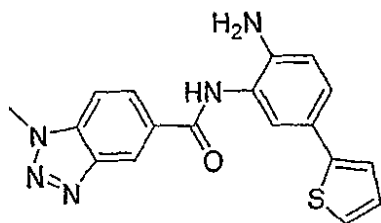
化合物5を化合物282に代えた以外は、実施例1、ステップ4(スキーム1)に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物283が99%収率で得られた。¹H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.75 (s, 1H); 8.38 (d, $J=1.0$ Hz, 1H); 8.34 (s, 1H); 7.95 (dd; $J=1.4$, 8.4 Hz; 1H); 7.68 (d, $J=8.4$ Hz, 1H); 7.50 (d; $J=2.2$ Hz; 1H); 7.34 (dd; $J=1.0$, 5.0 Hz; 1H); 7.28 (dd; $J=2.2$, 8.4 Hz; 1H); 7.24 (dd; $J=1.4$, 3.6 Hz; 1H); 7.04 (dd; $J=3.6$, 5.0 Hz; 1H); 6.81 (d; $J=8.4$ Hz; 1H); 3.90 (s, 3H). MS: 計算値: 348.4; 実測値: 349.1 (M+H)

40

【0632】

(実施例79)

【化 3 5 6】

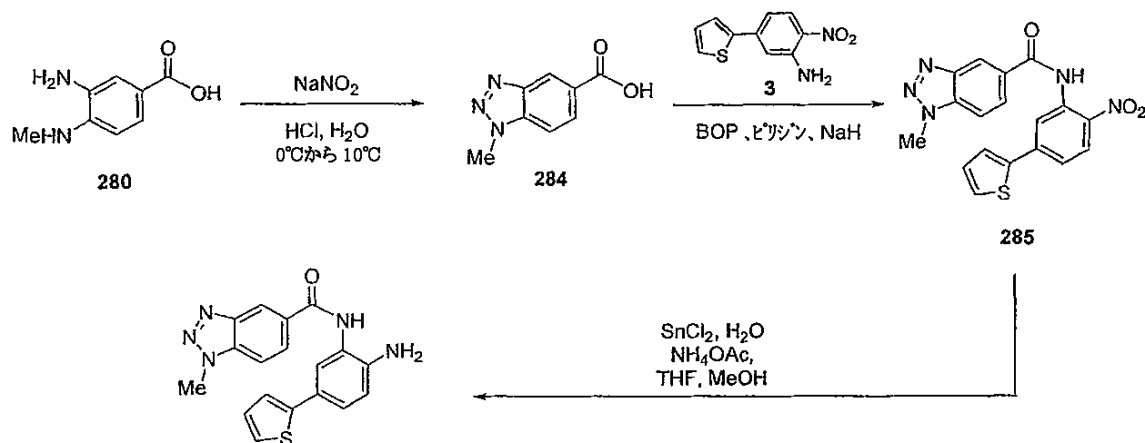


N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキサミド(286)

【0633】

【化 3 5 7】

スキーム62



286: 実施例79

【0634】

ステップ1: 1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボン酸(284)

ジアミン280(1.08g、6.48mmol)(又は他のどのo-アリーレンジアミンでも)の水(25mL)攪拌懸濁液に、0℃で濃HCl(5.4mL)を滴下添加し、続いてNaNO₂(643mg、9.3mmol)の水(10mL)溶液をゆっくり加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで4時間かけて10℃に加熱し、KOH(5.6g)の水(30mL)溶液で中和(最終pH=6)し、濃縮し、逆相モードでの分取HPLC(カラムアクアジルC-18、水中5%から95%MeOHで溶離)により精製すると、表題化合物284(211mg、18%収率)が得られた。¹H NMR:(400.2MHz, DMSO)δ(ppm): 8.35(s; 1H); 8.08(dd, J=1.4, 8.6Hz; 1H); 7.75(d, J=1.4Hz; 1H); 4.03(s, 3H)。MS: 計算値: 177.1; 実測値: 178.1(M+H)。

【0635】

ステップ2: 1-メチル-N-(2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキサミド(285)

化合物4を化合物284に代えた以外は、実施例1、ステップ3(スキーム1)に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物285が56%収率で得られた。¹H NMR:(400.2MHz, DMSO)δ(ppm): 11.0(bs, 1H); 8.72

10

20

30

40

50

(b s, 1H)、8.12 (m, 2H)、8.07 (d, $J=8.7$ Hz, 1H)、8.01 (d, $J=8.7$ Hz, 1H)、7.73 (m, 3H)、7.23 (t; $J=4.7$ Hz; 1H); 4.38 (s, 3H)。MS: 計算値: 379.4; 実測値: 380.0 (M+H)

【0636】

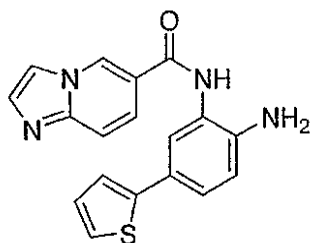
ステップ3: N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキサミド(286)

化合物5を化合物285に代えた以外は、実施例1、ステップ4(スキーム1)に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物286が99%収率で得られた。¹H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.88 (s, 1H); 8.75 (s, 1H)、8.15 (dd; $J=1.0, 8.6$ Hz; 1H); 7.95 (dd, $J=1.0, 8.6$ Hz, 1H)、7.49 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、7.34 (dd; $J=1.2, 5.1$ Hz; 1H); 7.30 (dd; $J=2.0, 8.3$ Hz; 1H); 7.24 (dd; $J=1.2, 3.5$ Hz; 1H); 7.04 (dd; $J=3.5, 5.1$ Hz; 1H); 6.81 (d; $J=8.3$ Hz; 1H); 5.24 (b s, 2H); 4.37 (s, 3H)。MS: 計算値: 349.4; 実測値: 350.1 (M+H)

【0637】

(実施例80)

【化358】

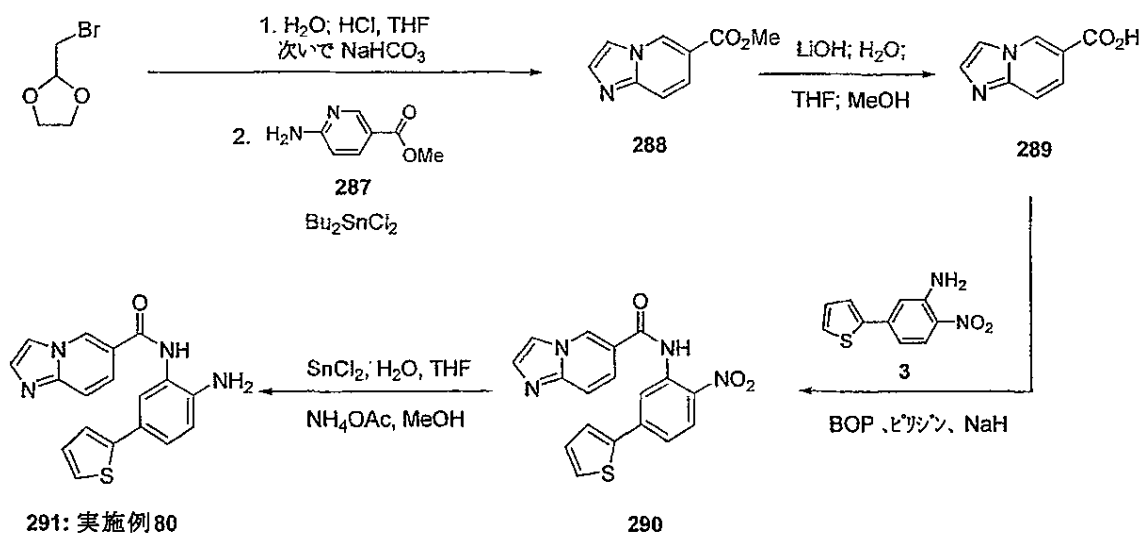


N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(291)

【0638】

【化359】

スキーム63



【0639】

ステップ1：メチルH-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシレート (288)

2-(ブロモメチル)-1, 3-ジオキソラン (0.18 mL、1.67 mmol) の THF (3 mL) 及び水 (0.2 mL) 溶液を、濃 HCl (3 滴) で処理し、88℃で50分間攪拌した。溶液を0℃に冷却し、2-アミノ-5-メトキシカルボニルピリジン (287、204 mg、1.34 mmol)、Bu₂SnCl₂ (134 mg、0.40 mmol) 及び NaHCO₃ (410 mg) を含むバイアルに移液し、室温で2日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (60 mL) で希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上での分取 TLC を用いて残渣をクロマトグラフ精製 (ジクロロメタン中50%酢酸エチルで溶離) した後、表題化合物 288 が得られた (74 mg、31%収率)。¹H NMR: (500.7 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.00 (s, 1H); 7.80 (m, 4H); 4.00 (s, 3H)。MS: 計算値: 176.1; 実測値: 177.1 (M+H)

【0640】

ステップ2：H-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボン酸 (289)

化合物 162 を化合物 288 に代えた以外は、実施例 46、ステップ2 (スキーム 34) に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物 289 が99%収率で得られた。MS: 計算値: 162.1、実測値: 163.1 (M+H)。

【0641】

ステップ3：N-(2-ニトロ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)H-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキサミド (290)

化合物 4 を化合物 289 に代えた以外は、実施例 1、ステップ3 (スキーム 1) に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物 290 が22%収率で得られた。MS: 計算値: 364.2、実測値: 365.2 (M+H)。

【0642】

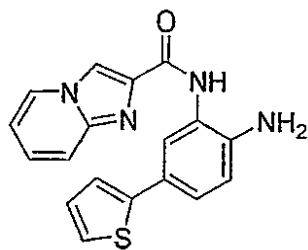
ステップ4：N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)H-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキサミド (291)

化合物 5 を化合物 290 に代えた以外は、実施例 1、ステップ4 (スキーム 1) に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物 291 が45%収率で得られた。¹H NMR (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.19 (s, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.86 (d; J=8.5 Hz; 1H); 7.67 (s, 1H); 7.64 (d; J=8.5 Hz; 1H); 7.50 (s, 1H); 7.37 (d; J=8.5 Hz; 1H); 7.22 (d; J=4.9 Hz; 1H); 7.21 (m, 1H); 7.01 (t; J=4.9 Hz; 1H); 6.91 (d; J=8.5 Hz; 1H)。MS: 計算値: 334.4; 実測値: 335.1 (M+H)

【0643】

(実施例 81)

【化360】

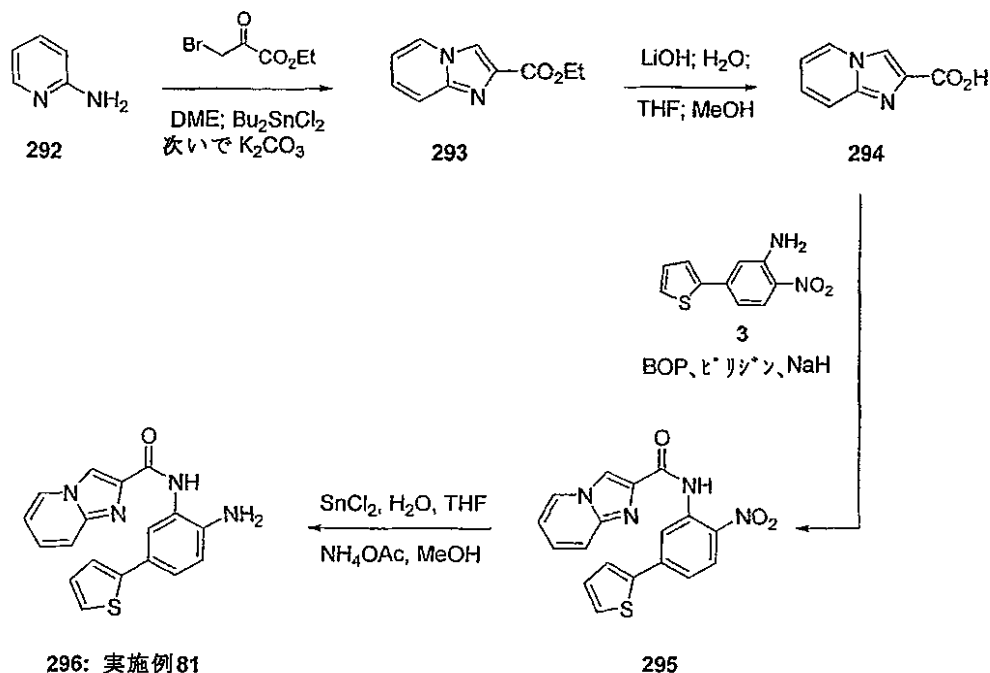


N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)H-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (296)

【0644】

【化361】

スキーム64



10

20

【0645】

ステップ1：エチルH-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキシレート (293)

2-アミノピリジン (292、1.1022 g、11.71 mmol) 及び Bu_2SnCl_2 (431 mg、1.3 mmol) の DME (20 mL) 溶液に、3-ブロモプロピオン酸エチル (1.56 mL、11.16 mmol) を加えると、直ぐに黄色沈殿物が得られた。懸濁液を室温で2時間攪拌し、次いで固体の K_2CO_3 (2.6 g、18.8 mmol) を加え、混合物を同温度でさらに20時間攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO_4) させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中50%酢酸エチルで溶離) により残渣を精製すると、表題化合物 293 (1.31 g、59%収率) が白色結晶物として得られた。 ^1H NMR (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.54 (m, 1H); 8.53 (d; $J=0.9$ Hz; 1H); 7.59 (ddd; $J=1.3, 2.0, 9.2$ Hz; 1H); 7.33 (ddd; $J=1.3, 6.7, 9.2$ Hz; 1H); 6.98 (dt; $J=0.9, 7.8$ Hz; 1H); 4.30 (q; $J=7.0$ Hz; 2H); 1.32 (t; $J=7.0$ Hz; 3H)。MS: 計算値: 190.0; 実測値: 191.1 ($\text{M}+\text{H}$)。

30

40

【0646】

ステップ2：H-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (294)

化合物 162 を化合物 293 に代えた以外は、実施例 46、ステップ2 (スキーム 34) に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物 294 が99%収率で得られた。 ^1H NMR (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.63 (dt, $J=1.2, 6.7$ Hz; 1H); 8.55 (d; $J=0.8$ Hz; 1H); 7.63 (m; 1H); 7.42 (ddd; $J=1.2, 6.7, 7.8$ Hz; 1H); 7.06 (dt; $J=1.2, 7.8$ Hz; 1H); MS: 計算値: 162.1; 実測値: 163.1 ($\text{M}+\text{H}$)

50

【0647】

ステップ3：N-（2-ニトロ-5-（チオフェン-2-イル）フェニル）H-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド（295）

化合物4を化合物294に代えた以外は、実施例1、ステップ3（スキーム1）に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物295が95%収率で得られた。¹H NMR（400.2 MHz, DMSO）δ（ppm）：11.9（s, 1H）；9.07（d, J=1.8 Hz；1H）；8.63（m；2H）；8.25（d, J=8.8 Hz；1H）；7.77（ddd；J=1.0, 5.0, 12.3 Hz；1H）；7.71（dd；J=1.0, 9.2 Hz；1H）；7.66（dd；J=1.8, 8.8 Hz；1H）；7.41（ddd；J=1.2, 6.7, 9.2 Hz；1H）；7.25（dd；J=3.7, 5.0 Hz；1H）；7.05（dt；J=1.2, 12.3 Hz；1H）。MS：計算値：364.2；実測値：365.1（M+H）。

10

【0648】

ステップ4：N-（2-アミノ-5-（チオフェン-2-イル）フェニル）H-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド（296）

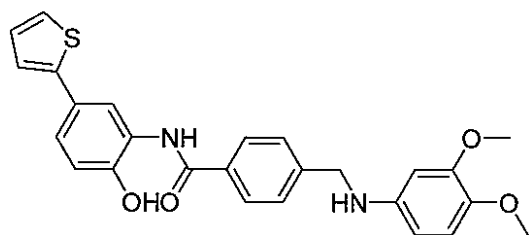
化合物5を化合物223に代えた以外は、実施例1、ステップ4（スキーム1）に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物296が85%収率で得られた。¹H NMR（400.2 MHz, DMSO）δ（ppm）：9.73（s, 1H）、8.62（dt, J=1.2；6.8 Hz, 1H）、8.50（d, J=0.7 Hz；1H）；7.76（d；J=2.2 Hz；1H）；7.66（d, J=0.7 Hz, 1H）、7.39（dd；J=1.6, 6.8 Hz；1H）；7.36（dt；J=1.6, 4.9 Hz；1H）；7.26（dd；J=2.2, 8.2 Hz；1H）；7.24（dd；J=1.2, 3.6 Hz；1H）；7.05（m；1H）；7.01（dd；J=1.2, 6.8 Hz；1H）；6.84（d；J=8.2 Hz；1H）；5.13（bs, 2H）。MS：計算値：334.4；実測値：335.1（M+H）。

20

【0649】

（実施例82）

【化362】



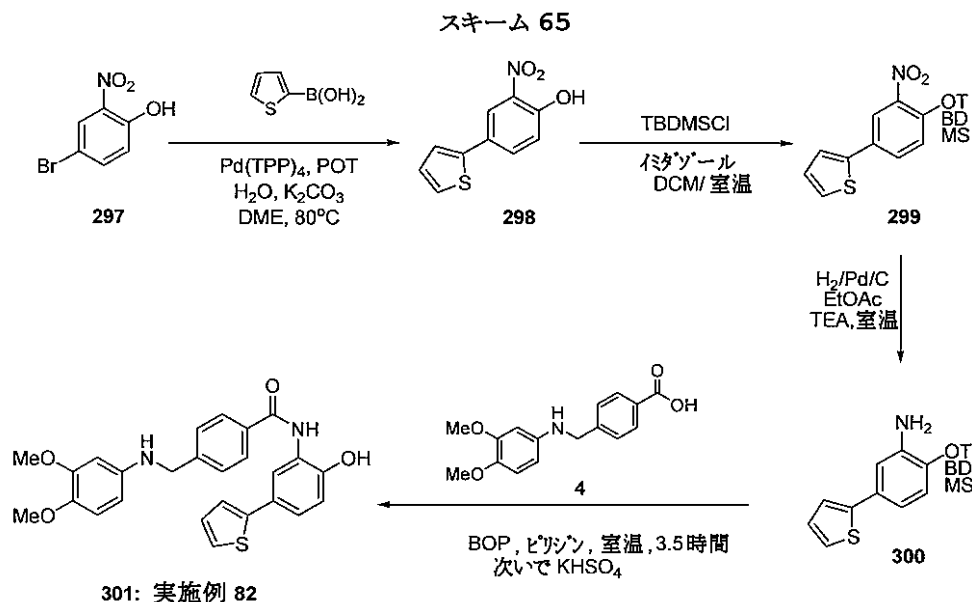
30

4-（（3, 4-ジメトキシフェニルアミノ）メチル）-N-（2-ヒドロキシ-5-（チオフェン-2-イル）フェニル）ベンズアミド（301）

【0650】

40

【化 3 6 3】



【0 6 5 1】

ステップ 1：2-ニトロ-4-(チオフエン-2-イル)フェノール (298)

化合物 2 を化合物 297 に代えた以外は、実施例 1、ステップ 2 (スキーム 1) に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物 298 が 18% 収率で得られた。¹H NMR: (499.7 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.09 (s, 1H); 7.82 (d, $J=9.0$ Hz; 1H); 7.54 (d, $J=3.5$ Hz; 1H); 7.50 (s, 1H); 7.18 (d, $J=9.0$ Hz; 1H); 7.13 (m, 1H)。MS: 計算値: 221.0; 実測値: 219.9 (M-H)。

【0 6 5 2】

ステップ 2：(2-ニトロ-4-(チオフエン-2-イル)フェノキシ) (tert-ブチル)ジメチルシラン (299)

化合物 90 を化合物 298 に代え、溶媒として DMF の代わりにジクロロメタンを用いた以外は、実施例 19、ステップ 2 (スキーム 17) に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物 299 が得られ、これはさらには精製せずに次のステップに使用した。

【0 6 5 3】

ステップ 3：(2-アミノ-4-(チオフエン-2-イル)フェノキシ) (tert-ブチル)ジメチルシラン (300)

化合物 171 を化合物 299 に代え、溶媒としてメタノールの代わりに酢酸エチルとトリエチルアミンを用いた以外は、実施例 48、ステップ 3 (スキーム 36) に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物 300 が全 2 ステップ 41% 収率で得られた。MS: 計算値: 305.5、実測値: 306.1 (M+H)。

【0 6 5 4】

ステップ 4：4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)-N-(2-ヒドロキシ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)ベンズアミド (301)

化合物 3 を化合物 300 に代え、塩基として NaH を使用しなかった以外は、実施例 1、ステップ 3 (実施例 1) に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物 301 が 17% 収率で得られた (出発物 228 が 10% 回収された)。¹H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.1 (s, 1H); 9.52 (s, 1H); 8.00 (s, 1H); 7.92 (d, $J=7.0$, 2H); 7.49 (d, $J=7.0$, 2H); 7.42 (m, 1H); 7.33 (d, $J=8.0$, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.07 (s, 1H); 6.93 (d, $J=8.0$, 1H); 6.65 (d, $J=8$

10

20

30

40

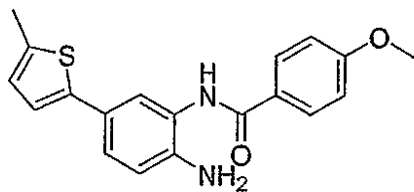
50

. 5, 1H); 6. 32 (s, 1H); 5. 98 (m, 2H); 4. 30 (s, 2H); 3. 65 (s, 3H); 3. 58 (s, 3H)。MS: 計算値: 460. 5; 実測値: 461. 1 (M+H)

【0655】

(実施例83)

【化364】



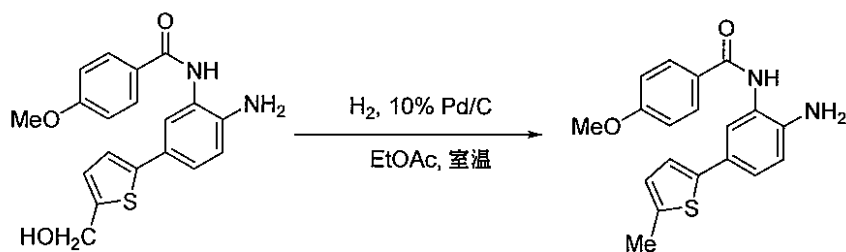
10

N-(2-アミノ-5-(5-メチルチオフエン-2-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド(302)

【0656】

【化365】

スキーム 66



94dd: 実施例 20dd

302: 実施例 83

20

30

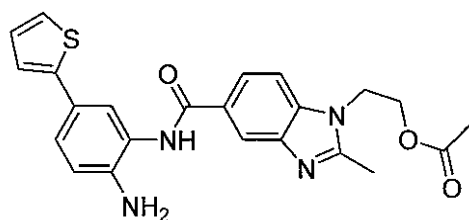
化合物171を化合物94ddに代え、溶媒としてメタノールの代わりに酢酸エチルを用いた以外は、実施例48、ステップ3(スキーム36)に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物302が26%収率で得られた。¹H NMR: (400. 2 MHz, DMSO) δ (ppm): 9. 60 (s, 1H)、7. 96 (d, J=8. 0, Hz, 2H); 7. 36 (d, J=2. 1 Hz, 1H); 7. 20 (dd, J=2. 1, 8. 3 Hz, 1H); 7. 03 (d, J=8. 0, Hz, 2H); 7. 00 (d, J=3. 5 Hz, 1H); 6. 78 (d, J=8. 3 Hz, 1H)、6. 70 (dd, J=1. 1, 3. 5 Hz, 1H); 3. 83 (s, 3H); 2. 42 (d, J=1. 1 Hz, 3H)。MS: 計算値: 338. 4; 実測値: 338. 4 (M+H)。

40

【0657】

(実施例84)

【化366】



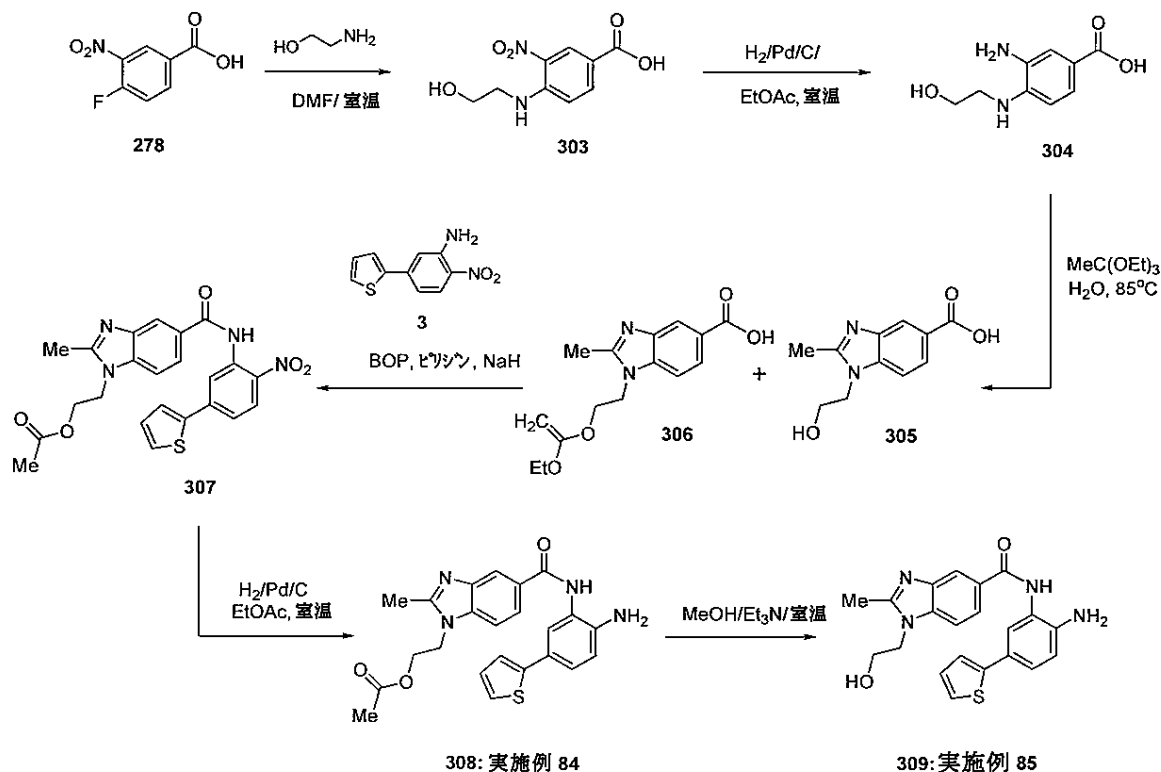
50

2-(5-((2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)エチルアセテート(308)

【0658】

【化367】

スキーム 67



【0659】

ステップ1: 4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-ニトロ安息香酸(303)
メチルアミンの代わりにエタノールアミンを用い、溶媒としてDMFの代わりにイソプロパノールを用いた以外は、実施例78、ステップ1(スキーム61)に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物303が99%収率で得られた。MS: 計算値: 226.2、実測値: 225.1 (M-H)。

【0660】

ステップ2: 4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-アミノ安息香酸(304)
実施例78、ステップ2(スキーム61)に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物304が100%収率で得られた。MS: 計算値: 196.2、実測値: 197.1 (M+H)。

【0661】

ステップ3: 1-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(305)及び1-(2-(1-エトキシビニルオキシ)エチル)-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(306)

ジアミン304(1.18g、6.01mmol)のオルト酢酸トリエチル(20mL、109mmol、18当量)攪拌懸濁液を、室温でトリフルオロ酢酸(1.10mL)にて処理した。5分以内に混合物は琥珀色溶液に変色し、これを同温度で4時間攪拌し、濃縮し、分取HPLC(C-18アクアジルカラム、水中5%から95%MeOHで溶離)により精製すると、ヒドロキシ酸305(701mg、53%収率)、及び副生成物とし

てケテンアセタール 306 (373 mg、21%収率) が得られた。

化合物 305: ^1H NMR: (499.7 MHz, DMSO) δ (ppm): 13.1 (bs; 1H)。8.21 (s; 1H); 7.9 (d, $J=8.0$ Hz; 1H); 7.84 (d, $J=8.0$ Hz; 1H); 5.1 (bs; 1H); 4.42 (s; 2H); 3.75 (s; 2H); 2.75 (s; 3H); MS: 計算値: 220.2; 実測値: 221.1 (M+H)

化合物 306: ^1H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.17 (m; 2H); 8.08 (d, $J=9.2$ Hz; 1H); 5.03 (d, $J=3.9$ Hz; 1H); 4.84 (d, $J=3.9$ Hz; 1H); 4.63 (t, $J=4.5$ Hz; 2H); 4.22 (q, $J=7.0$ Hz; 2H); 3.84 (t, $J=4.5$ Hz; 2H); 2.92 (s; 3H); 1.39 (t; $J=7.0$ Hz; 3H)。MS: 計算値: 290.3; 実測値: 291.1 (M+H)

【0662】

ステップ 4: 2-(5-(2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバモイル)-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)エチルアセテート (307)

化合物 4 を化合物 306 に代えた以外は、実施例 1、ステップ 3 (スキーム 1) に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物 307 が 6% 収率で得られた。MS: 計算値: 464.49、実測値: 465.2 (M+H)。

【0663】

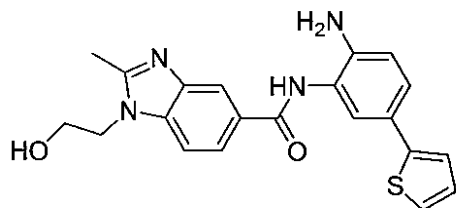
ステップ 5: 2-(5-((2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)エチルアセテート (308)

化合物 171 を化合物 307 に代え、溶媒としてメタノールの代わりに酢酸エチルを用いた以外は、実施例 48、ステップ 3 (スキーム 36) に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物 308 が 96% 収率で得られた。 ^1H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.70 (s, 1H)、8.23 (s, 1H)、7.87 (dd; $J=1.0, 8.4$ Hz; 1H); 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.48 (d; $J=2.0$ Hz; 1H); 7.34 (dd; $J=0.8, 4.8$ Hz; 1H); 7.28 (dd; $J=2.0, 8.0$ Hz; 1H); 7.23 (dd; $J=0.8, 3.6$ Hz; 1H); 7.03 (dd; $J=1.2, 4.8$ Hz; 1H); 6.81 (d; $J=8.0$ Hz; 1H); 5.15 (bs, 2H); 4.52 (t; $J=4.8$ Hz; 2H); 4.35 (t; $J=4.8$ Hz; 2H); 2.60 (s, 3H); 1.91 (s, 3H)。MS: 計算値: 434.5; 実測値: 435.2 (M+H)

【0664】

(実施例 85)

【化 368】



N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (309)

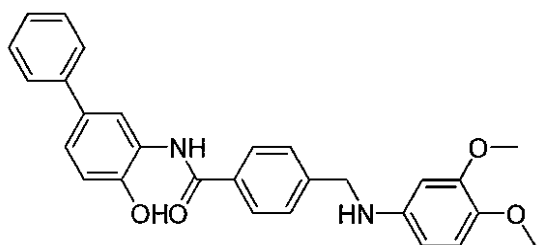
アセテート 308 (18 mg、41 μmol) 及びトリエチルアミン (0.5 mL) の乾燥メタノール (2.0 mL) 溶液を、室温で 16 時間攪拌し、次いで真空下に濃縮する

と、表題化合物 309 が定量的収率で得られた。 ^1H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.70 (s, 1H)、8.22 (s, 1H)、7.84 (dd; $J=1.4, 8.2\text{ Hz}$; 1H); 7.57 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H)、7.49 (d; $J=2.2\text{ Hz}$; 1H); 7.34 (dd; $J=1.4, 5.1\text{ Hz}$; 1H); 7.28 (dd; $J=2.2, 8.2\text{ Hz}$; 1H); 7.23 (dd; $J=1.0, 3.5\text{ Hz}$; 1H); 7.04 (dd; $J=3.5, 5.1\text{ Hz}$; 1H); 6.80 (d; $J=8.4\text{ Hz}$; 1H); 5.14 (bs, 2H); 5.00 (bs, 1H); 4.28 (t; $J=5.4\text{ Hz}$; 2H); 3.72 (t; $J=5.4\text{ Hz}$; 2H); 2.59 (s, 3H)。MS: 計算値: 392.5; 実測値: 393.2 (M+H)。

【0665】

(実施例 86)

【化 369】

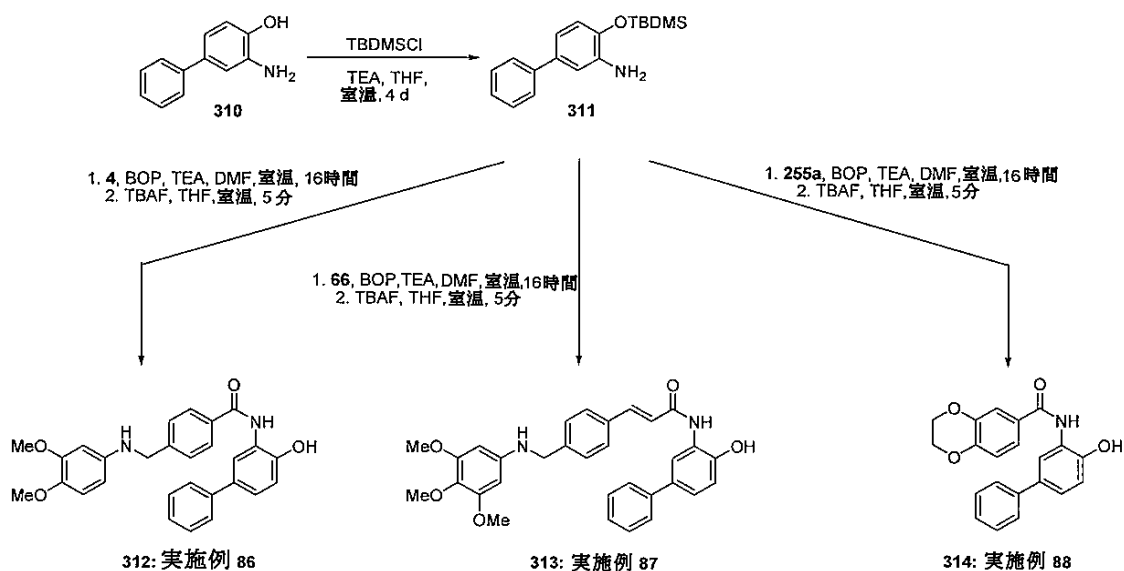


4-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)-N-(2-ヒドロキシ-5-(フェニル)フェニル)ベンズアミド (312)

【0666】

【化 370】

スキーム 68



【0667】

ステップ 1. 4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-ビフェニル-3

10

20

30

40

50

ーイルアミン (311)

2-アミノ-4-フェニルフェノール (310、2.05 g、11.06 mmol) 及びトリエチルアミン (3.08 mL、22.12 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、TBDMSCl (2.00 g、13.28 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で4日間攪拌した後、飽和 NaCl 溶液 (25 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~50% EtOAc で溶離) により精製後、表題化合物 311 が赤味がかった褐色固体として得られた (2.51 g、77% 収率)。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 0.05 (s, 6H)、1.05 (s, 9H)、6.49~6.57 (m, 2H)、6.72 (d, J=8.1 Hz, 1H)、7.25 (m, 1H)、7.29~7.38 (m, 2H)、7.50 (d, J=7.9 Hz, 2H)。MS: (計算値) 299.5; (実測値) 300.2 (MH)⁺。

【0668】

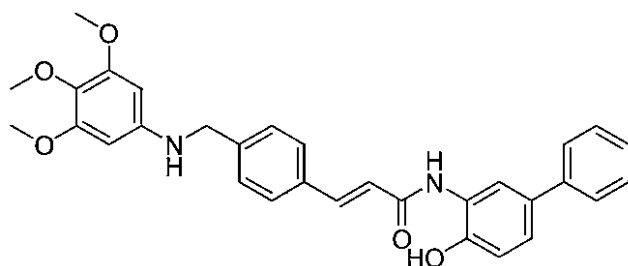
ステップ 2. 4-((3, 4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)-N-(2-ヒドロキシ-5-(フェニル)フェニル)-ベンズアミド (312)

酸 4 (スキーム 1) (125 mg、0.439 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、BOP (293 mg、0.662 mmol) を加えた。この溶液を 10 分間攪拌した後、アニリン 311 (197 mg、0.659 mmol) をトリエチルアミン (0.31 mL、2.22 mmol) と共に加えた。得られた溶液を室温で 16 時間攪拌した後、溶媒を除去し、残渣を THF (5 mL) に溶解した。次いで TBAF の THF 溶液 (1.0 M、0.66 mL、0.659 mmol) を加え、反応混合物を室温で 5 分間攪拌し、飽和 NaCl (10 mL) 溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~80% EtOAc で溶離) により精製後、表題化合物 312 が薄黄色固体として得られた (82 mg、41% 収率)。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 3.62 (s, 3H)、3.69 (s, 3H)、4.34 (d, J=5.7 Hz, 2H)、6.03 (m, 2H)、6.35 (d, J=2.2 Hz, 1H)、6.68 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.03 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.32 (t, J=7.2 Hz, 1H)、7.37 (dd, J=10.4, 1.6 Hz, 1H)、7.45 (t, J=7.6 Hz, 2H)、7.52 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.59 (d, J=7.6 Hz, 2H)、7.95 (d, J=8.0 Hz, 2H)、8.03 (br s, 1H)、9.58 (br s, 1H)、10.00 (br s, 1H)。MS: (計算値) 454.5; (実測値) 455.4 (MH)⁺。

【0669】

(実施例 87)

【化 371】



(E)-3-(4-((3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)メチル)-フェニル)-N-(2-ヒドロキシ-5-(フェニル)フェニル)アクリルアミド (313)

酸 4 を酸 66 (スキーム 10) に代えた以外は、実施例 86 に記載した手順と同様の手順に従うと、化合物 313 が薄黄色固体として 22% 収率で得られた。¹H NMR: (

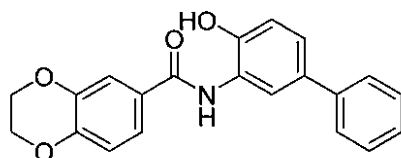
DMSO) δ (ppm) : 3.54 (s, 3H)、3.68 (s, 3H)、4.30 (d, $J=5.9$ Hz, 2H)、5.92 (s, 2H)、6.13 (t, $J=6.3$ Hz, 1H)、7.01 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)、7.21 (d, $J=15.7$ Hz, 1H)、7.29 (dd, $J=8.4, 2.3$ Hz, 1H)、7.33 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、7.42~7.50 (m, 4H)、7.54~7.64 (m, 4H)、8.34 (s, 1H)、9.55 (br s, 1H)、10.21 (br s, 1H)。MS : (計算値) 510.6 ; (実測値) 511.2 (MH)⁺。

【0670】

(実施例88)

【化372】

10



2,3-ジヒドロ-N-(2-ヒドロキシ-5-(フェニル)フェニル)ベンゾ [b] [1,4] ジオキシシ-6-カルボキサミド (314)

酸4を酸255a (スキーム53) に代えた以外は、実施例86に記載した手順と同様の手順に従うと、化合物314が薄黄色固体として22%収率で得られた。¹H NMR : (DMSO) δ (ppm) : 4.30 (d, $J=5.9$ Hz, 2H)、6.98 (d, $J=8.3$ Hz, 1H)、7.26~7.36 (m, 2H)、7.42 (t, $J=7.3$ Hz, 2H)、7.50~7.60 (m, 2H)、7.97 (br s, 1H)、9.47 (br s, 1H)、9.93 (br s, 1H)。MS : (計算値) 347.4 ; (実測値) 348.1 (MH)⁺。

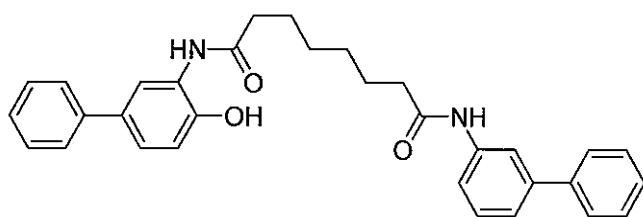
20

【0671】

(実施例89)

【化373】

30



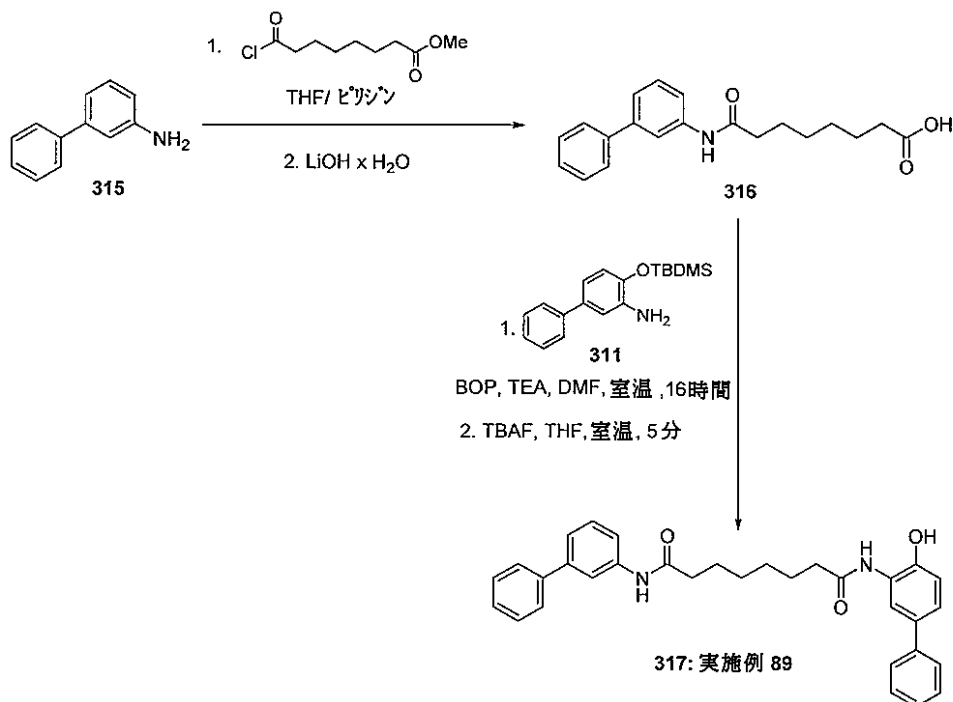
N¹-(2-ヒドロキシ-5-(フェニル)フェニル)-N⁸-(3-(フェニル)フェニル)オクタンジアミド (317)

40

【0672】

【化 3 7 4】

スキーム 69



10

20

【0 6 7 3】

ステップ 1. 7-((3-(フェニル)フェニル)カルバモイル)ヘプタン酸 (316)

3-アミノビフェニル (315、536 mg、3.17 mmol) の THF/ピリジン (2:1、6 mL) 溶液に、メチル 7-(クロロカルボニル)ヘプタノエート (0.49 mL、3.48 mmol) を加え、得られた溶液を室温で 16 時間攪拌した。飽和 NaCl 溶液 (15 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出後、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。次いで残渣を THF/メタノール/ H_2O (1:1:2、8 mL) に溶解し、続いて $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (665 mg、15.85 mmol) で処理した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、酸性化 ($\text{pH}=1$) し、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~100% EtOAc で溶離) により精製後、表題化合物 316 が白色固体として得られた (889 mg、86% 収率)。 ^1H NMR: (DMSO) δ (ppm): 1.30~1.40 (m, 4H)、1.50~1.59 (m, 2H)、1.60~1.68 (m, 2H)、2.24 (t, $J=7.4$ Hz, 2H)、2.37 (t, $J=7.4$ Hz, 2H)、7.32 (dt, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H)、7.36~7.42 (m, 2H)、7.46~7.52 (m, 2H)、7.58~7.64 (m, 3H)、7.96 (s, 1H)、10.07 (br s, 1H)。MS: (計算値) 325.4; (実測値) 326.1 (MH) $^+$ 。

30

40

【0 6 7 4】

ステップ 2. N^1 -(2-ヒドロキシ-5-(フェニル)フェニル)- N^8 -(3-(フェニル)フェニル)オクタンジアミド (317)

酸 4 を酸 316 に代えた以外は、実施例 86、ステップ 2 (スキーム 68) に記載した手順と同様の手順に従うと、化合物 317 が薄褐色固体として 31% 収率で得られた。 ^1H NMR: (DMSO) δ (ppm): 1.34~1.46 (m, 4H)、1.60~1.74 (m, 4H)、2.38 (t, $J=6.8$ Hz, 2H)、2.47 (t, $J=7.0$ Hz, 2H)、6.98 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)、7.20~7.70 (m, 15H)、7.96 (s, 1H)、8.10 (s, 1H)、9.34 (br s, 1H)

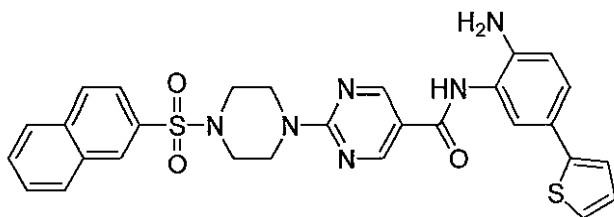
50

、10.00 (br s, 1H)。MS: (計算値) 492.6; (実測値) 493.5 (MH)⁺。

【0675】

(実施例90)

【化375】



10

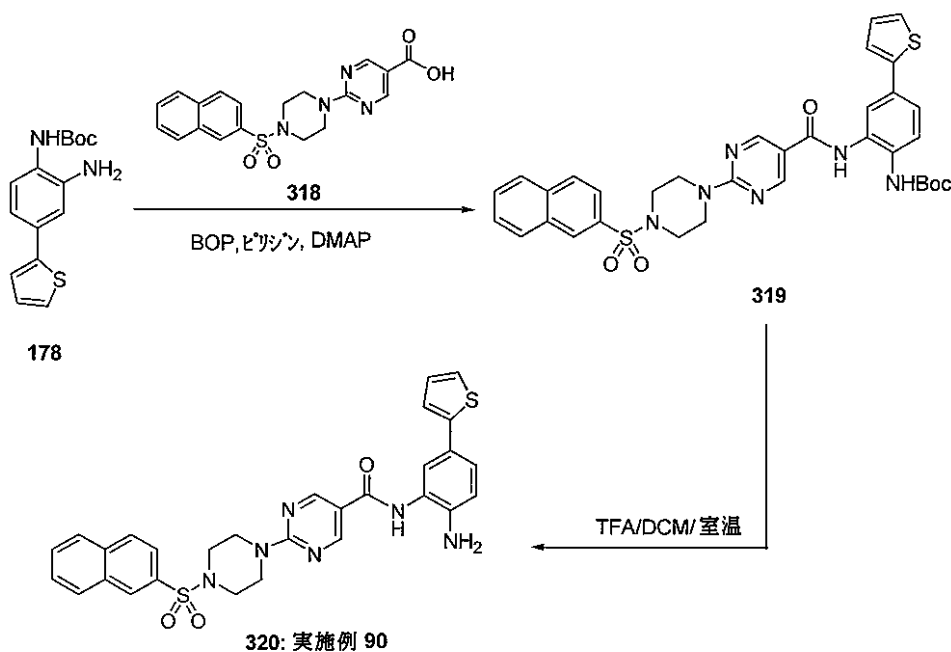
2-[4-(ナフタレン-2-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-ピリミジン-5-カルボン酸(2-アミノ-5-チオフエン-2-イルフェニル)-アミド(320)

【0676】

【化376】

スキーム 70

20



30

【0677】

40

ステップ1: [2-({2-[4-(ナフタレン-2-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-ピリミジン-5-カルボニル} -アミノ)-4-チオフエン-2-イルフェニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(319)

化合物182を2-[4-(ナフタレン-2-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-ピリミジン-5-カルボン酸(318、WO03/076422)に代えた以外は、実施例52、ステップ1(スキーム37)に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物319が75%収率で得られた。¹H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.7 (bs, 1H); 8.81 (s, 2H); 8.60 (bs, 1H); 8.44 (s, 1H); 8.20 (d, J=7.6 Hz, 1H); 8.15 (d, J=8.6 Hz, 1H); 8.05 (d, J=6.9 Hz, 1H); 7.75 (dd; J=1.8

50

, 8.6 Hz; 1H); 7.71 (dd; J=1.3, 6.9 Hz; 1H); 7.68 (m, 2H); 7.63 (d, J=8.6 Hz, 1H); 7.47 (m, 2H); 7.40 (dd; J=1.3, 3.5 Hz; 1H); 7.09 (dd; J=3.5, 5.1 Hz; 1H); 3.97 (t, J=4.1 Hz, 4H); 3.07 (t, J=4.1 Hz, 4H); 1.41 (s, 9H)。MS: 計算値: 670.8; 実測値: 671.3 (M+H)

【0678】

ステップ2: 2-[4-(ナフタレン-2-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-ピリミジン-5-カルボン酸(2-アミノ-5-チオフエン-2-イル-フェニル)-アミド(320)

10

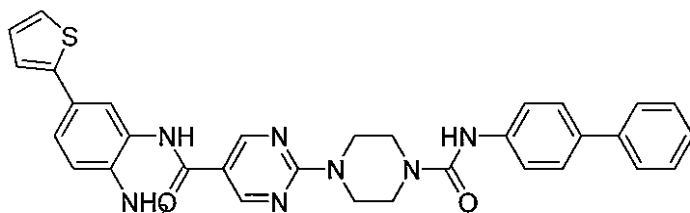
化合物183を化合物319に代えた以外は、実施例52、ステップ2(スキーム37)に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物320が99%収率で得られた。¹H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.52 (bs, 1H); 8.83 (s, 2H); 8.44 (s, 1H); 8.20 (d, J=7.6 Hz, 1H); 8.15 (d, J=8.6 Hz, 1H); 8.05 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.75 (dd; J=1.8, 8.6 Hz; 1H); 7.69 (m, 2H); 7.37 (d, J=1.8 Hz, 1H); 7.31 (dd; J=1.2, 5.1 Hz; 1H); 7.25 (dd; J=2.2, 8.4 Hz; 1H); 7.19 (dd; J=1.2, 3.5 Hz; 1H); 7.01 (dd; J=3.5, 5.1 Hz; 1H); 6.74 (d, J=8.2 Hz, 1H); 5.16 (bs, 2H); 3.96 (t, J=4.3 Hz, 4H); 3.07 (t, J=4.3 Hz, 4H); MS: 計算値: 570.7; 実測値: 571.3 (M+H)

20

【0679】

(実施例91)

【化377】

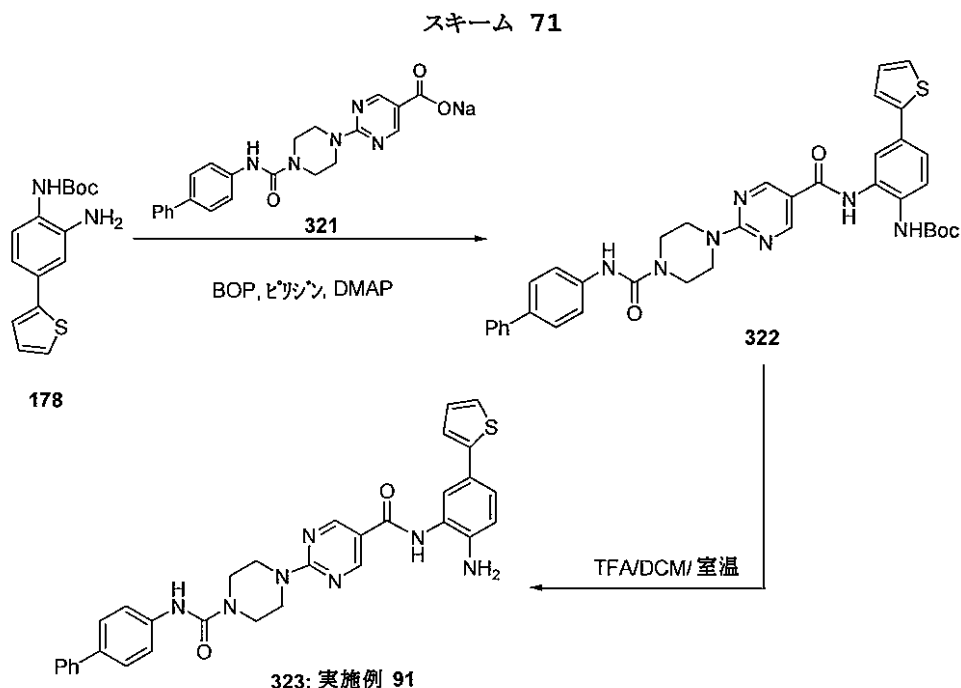


30

2-[4-(ビフェニル-4-イルカルバモイル)-ピペラジン-1-イル]-ピリミジン-5-カルボン酸(2-アミノ-5-チオフエン-2-イル-フェニル)-アミド(323)

【0680】

【化 3 7 8】



【0681】

ステップ1: [2-({2-[4-(ビフェニル-4-イルカルバモイル)-ピペラジン-1-イル]-ピリミジン-5-カルボニル}-アミノ)-4-チオフエン-2-イル-フェニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(322)

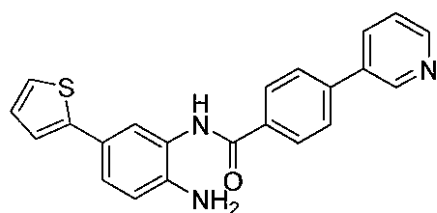
化合物182を2-[4-(ビフェニル-4-イルカルバモイル)-ピペラジン-1-イル]-ピリミジン-5-カルボン酸ナトリウム塩(321、WO03/076421)に代えた以外は、実施例52、ステップ1(スキーム37)に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物322が29%収率で得られた。¹H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.78 (bs, 1H); 8.93 (s, 2H); 8.75 (bs, 1H); 8.67 (bs, 1H); 7.76 (d, J=2.0 Hz, 1H); 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H); 7.63 (d, J=1.2 Hz, 1H); 7.61 (m, 1H); 7.57 (m, 4H); 7.50 (m, 2H); 7.42 (m, 3H); 7.29 (m, 1H); 7.11 (dd; J=3.5, 5.1 Hz; 1H); 3.94 (t, J=4.5 Hz, 4H); 3.60 (t, J=4.5 Hz, 4H); 1.47 (s, 9H)。MS: 計算値: 675.8; 実測値: 698.5 (M+Na)

【0682】

ステップ2: 2-[4-(ビフェニル-4-イルカルバモイル)-ピペラジン-1-イル]-ピリミジン-5-カルボン酸(2-アミノ-5-チオフエン-2-イル-フェニル)-アミド(323)

化合物183を化合物322に代えた以外は、実施例52、ステップ2(スキーム37)に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物323が99%収率で得られた。¹H NMR: (400.2 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.59 (bs, 1H); 8.93 (s, 2H); 8.75 (bs, 1H); 7.63 (d, J=1.2 Hz, 1H); 7.61 (m, 1H); 7.57 (m, 4H); 7.41 (m, 3H); 7.33 (dd; J=1.2, 5.1 Hz; 1H); 7.29 (m, 2H); 7.23 (dd; J=1.2, 2.5 Hz; 1H); 7.03 (dd; J=3.7, 5.1 Hz; 1H); 6.78 (d, J=8.2 Hz, 1H); 5.22 (bs, 2H); 3.93 (t, J=3.9 Hz, 4H); 3.60 (t, J=3.9 Hz, 4H)。MS: 計算値: 575.7; 実測値: 576.3 (M+H)

【0683】
 (実施例92)
 【化379】

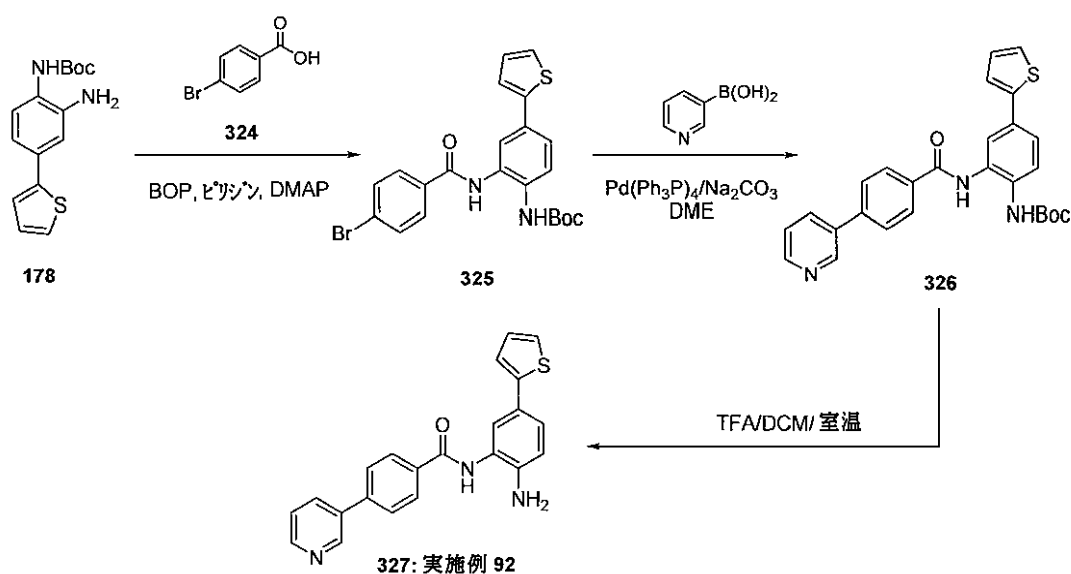


10

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド(327)

【0684】
 【化380】

スキーム 72



20

30

【0685】

ステップ1. tert-ブチル 2-(4-ブロモベンズアミド)-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカーバメート(325)

化合物182を化合物324に代えた以外は、実施例52、ステップ1(スキーム37)と同様の手順に従うと、表題化合物325が47%収率で得られた。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 9.94(s, 1H)、8.72(s, 1H)、7.91(d, J=8.6 Hz, 2H)、7.76(d, J=8.2, 2H)、7.75(d, J=2.2 Hz, 1H)、7.62(d, J=8.9 Hz, 1H)、7.51(dd, J=4.9, 1.2 Hz, 1H)、7.50(dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H)、7.44(d, J=3.7, 1.2 Hz, 1H)、7.11(dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H)、1.45(s, 9H)。LRMS: (m/z): 495.1/497.1((M/M+2)+23)。

40

【0686】

ステップ2及び3. N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド(327)

ブロミド114をブロミド325に代え、カップリング剤(スズキカップリング)として3-ピリジンボロン酸を用いた以外は、実施例29、ステップ1(スキーム21)と同

50

様の手順に従うと、化合物 326 が得られ、精製せずに次のステップに使用した。

【0687】

化合物 183 を化合物 326 に代えた以外は、実施例 52、ステップ 2（スキーム 37）と同様の手順に従うと、表題化合物 327 が得られた（全 2 ステップで 14% 収率）。

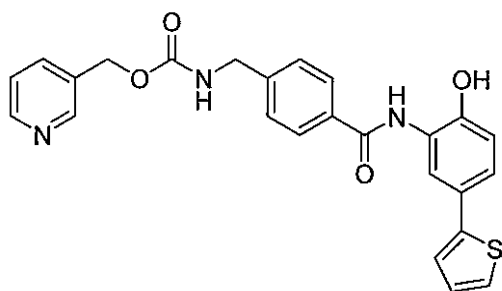
^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.80 (s, 1H)、8.98 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)、8.60 (dd, $J=4.7, 1.6$ Hz, 1H)、8.17 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、8.12 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)、7.90 (d, $J=8.6$ Hz, 2H)、7.52 (dd, $J=7.2, 4.1$ Hz, 1H)、7.48 (s, 1H)、7.35 (d, $J=4.1$ Hz, 1H)、7.29 (dd, $J=8.4, 2.3$ Hz, 1H)、7.24 (d, $J=3.3$ Hz, 1H)、7.04 (dd, $J=5.1, 1.4$, 1H)、6.80 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)、5.19 (s, 2H)。LRMS: (m/z): 372.3 (MH^+)。

10

【0688】

(実施例 93)

【化 381】

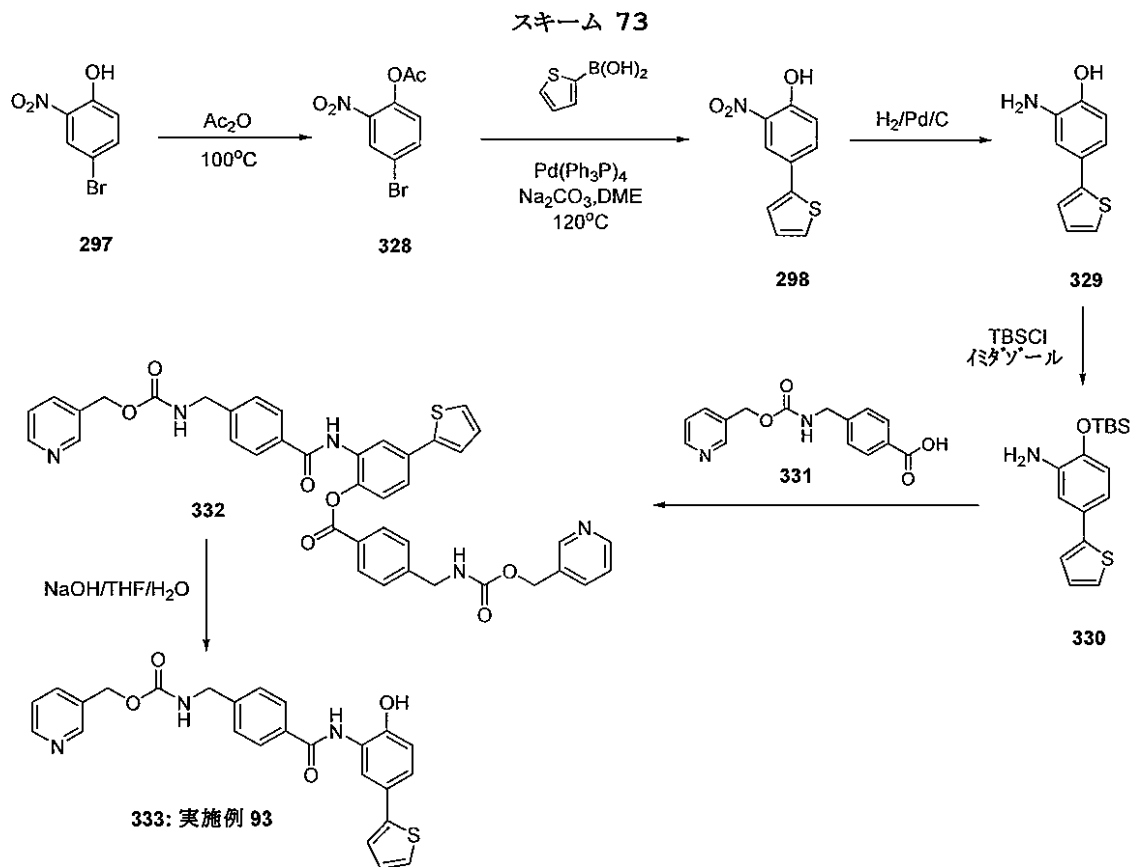


20

(ピリジン-3-イル) メチル 4- (2-ヒドロキシ-5- (チオフェン-2-イル) フェニルカルバモイル) ベンジルカーバメート (333)

【0689】

【化 3 8 2】



【0 6 9 0】

ステップ 1. 4-ブロモ-2-ニトロフェニルアセテート (328)

4-ブロモ-2-ニトロフェノール (297、1.00 g、4.59 mmol) (スキーム 65) の無水酢酸 (10 mL) 溶液を、圧力容器中 130~140 °C で 16 時間加熱した。ほとんどの溶媒を真空下に蒸発させ、得られた油を 3 日間冷凍庫中に置いた。解凍中結晶化が起こった。白色結晶を EtOAc/ヘキサン (9:1) の混合物に懸濁し、濾取すると、表題化合物 328 (1.03 g、87% 収率) が得られた。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、8.02 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H)、7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、2.33 (s, 3H)。LRMS: (m/z): 282.0/284.0 ((M⁺/M+2) + 23)。

【0 6 9 1】

ステップ 2. 2-ニトロ-4-(チオフェン-2-イル)フェノール (298)

ブロミド 155 をブロミド 328 (1.00 g、3.85 mmol) に、ボロン酸塩 116 を 2-チオフェンボロン酸 (517 mg、4.04 mmol) に代え、120 °C で加熱した以外は、実施例 44、ステップ 2 (スキーム 32) と同様の手順に従うと、表題化合物 298 が得られた (270 mg、32% 収率)。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.21 (bs, 1H)、8.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、7.80 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H)、7.49 (dd, J = 3.5, 1.2 Hz, 1H)、7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.11 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H)、7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

【0 6 9 2】

ステップ 3. 2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェノール (329)

化合物 177 を化合物 298 (270 mg、1.22 mmol) に代えた以外は、実施

例51、ステップ3（スキーム37）と同様の手順に従うと、表題化合物329が得られた（233mg、100%収率）。¹H NMR：（DMSO-d₆）δ（ppm）：9.21（bs, 1H）、7.33（dd, J=5.1, 1.0Hz, 1H）、7.14（dd, J=3.5, 1.2Hz, 1H）、7.01（dd, J=5.1, 3.5Hz, 1H）、6.85（d, J=2.2Hz, 1H）、6.63（d, J=8.0Hz, 1H）、6.53（d, J=8.2Hz, 1H）、4.65（bs, 2H）。LRMS：（m/z）：192.1（MH⁺）。

【0693】

ステップ4. O-tert-ブチルジメチルシリル-2-アミノ-4-（チオフェン-2-イル）フェノール（330）

10

化合物90を化合物329（233mg、1.22mmol）に代えた以外は、実施例19、ステップ2（スキーム17）と同様の手順に従うと、表題化合物330が得られた（211mg、57%収率）。¹H NMR：（DMSO-d₆）δ（ppm）：7.75（dd, J=5.1, 1.2Hz, 1H）、7.66（dd, J=3.5, 1.2Hz, 1H）、7.50（d, J=2.2Hz, 1H）、7.47（dd, J=5.3, 3.7Hz, 1H）、7.28（dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H）、7.21（d, J=8.2Hz, 1H）、4.88（bs, 2H）、1.50（s, 9H）、0.73（s, 6H）。LRMS：（m/z）：306.3（MH⁺）。

【0694】

ステップ5及び6：（ピリジン-3-イル）メチル4-（2-ヒドロキシ-5-（チオフェン-2-イル）フェニルカルバモイル）ベンジルカーバメート（333）

20

酸331（383mg、0.691mmol）（US6, 174, 905B1）のDMF（6mL）溶液に、Et₃N（194μL、1.39mmol）及びBOP（954mg、2.08mmol）を加えた。混合物を15分間攪拌し、化合物330（211mg、0.691mmol）のDMF（4mL）溶液を加え、続いてEt₃N（510μL、3.66mmol）を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、次いで真空下に80℃で濃縮した。残渣をEtOAcとH₂Oとの間で分配し、有機相を1NのHClで2回抽出し、合わせた酸性抽出物を飽和NaHCO₃で中和した。沈殿物が生成し、これをEtOAcで抽出し、抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。極性が増加するMeOH/DCM混合物（7：93から10：90）を溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより、得られた物質を精製すると、中間化合物332（99mg、20%収率）が得られた。¹H NMR：（DMSO-d₆）δ（ppm）：10.11（s, 1H）、8.56（bs, 2H）、8.51（bs, 2H）、8.02（d, J=7.8Hz, 2H）、7.92~7.90（m, 2H）、7.79（d, J=8.2Hz, 2H）、7.76~7.74（m, 2H）、7.61（d, J=7.4Hz, 1H）、7.57（d, J=5.1Hz, 1H）、7.53（d, J=3.5Hz, 1H）、7.41（d, J=8.2Hz, 2H）、7.38（d, J=7.8Hz, 2H）、7.29（d, J=8.2Hz, 1H）、7.27（d, J=5.9Hz, 1H）、7.16（dd, J=5.1, 3.7Hz, 1H）、5.08（s, 2H）、5.07（s, 2H）、4.28（d, J=7.2Hz, 2H）、7.23（d, J=5.5Hz, 2H）。LRMS：（m/z）：728.3（MH⁺）。

30

40

【0695】

化合物332（10mg、0.0137mmol）のTHF（500μL）溶液に、過剰のNaOH（1mLのH₂Oに1ペレットを溶解することにより調製された溶液500μL）を加えた。混合物を60℃で1時間攪拌し、EtOAcとH₂Oとの間で分配した。水層をEtOAcで抽出し、有機相を1NのHClで抽出した。酸性抽出物を飽和NaHCO₃で中和すると沈殿物が生成し、これをEtOAcで抽出し、抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。MeOH/DCM（7：93）を用いる分取TLCにより得られた物質を精製すると、表題化合物333（2.9mg、46%収率）が得られた。¹H NMR：（アセトン-d₆）δ（ppm）：9.37（bs

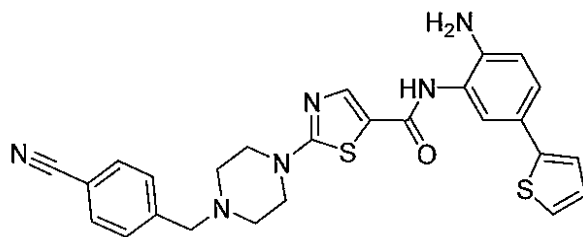
50

, 1H)、9.35 (bs, 1H)、8.47 (d, J=1.2 Hz, 8.38 (d, J=3.9 Hz, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.87 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.64 (d, J=7.4 Hz, 1H)、7.35 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.25 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H)、7.22 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H)、7.16 (dd, J=3.7, 1.2 Hz, 1H)、6.93 (d, J=8.1 Hz, 1H)、6.93 (d, J=1.6 Hz, 1H)、6.86 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.01 (s, 2H)、4.31 (d, J=6.3 Hz, 2H)。LRMS: (m/z): 460.2 (MH⁺)。

【0696】

(実施例94)

【化383】

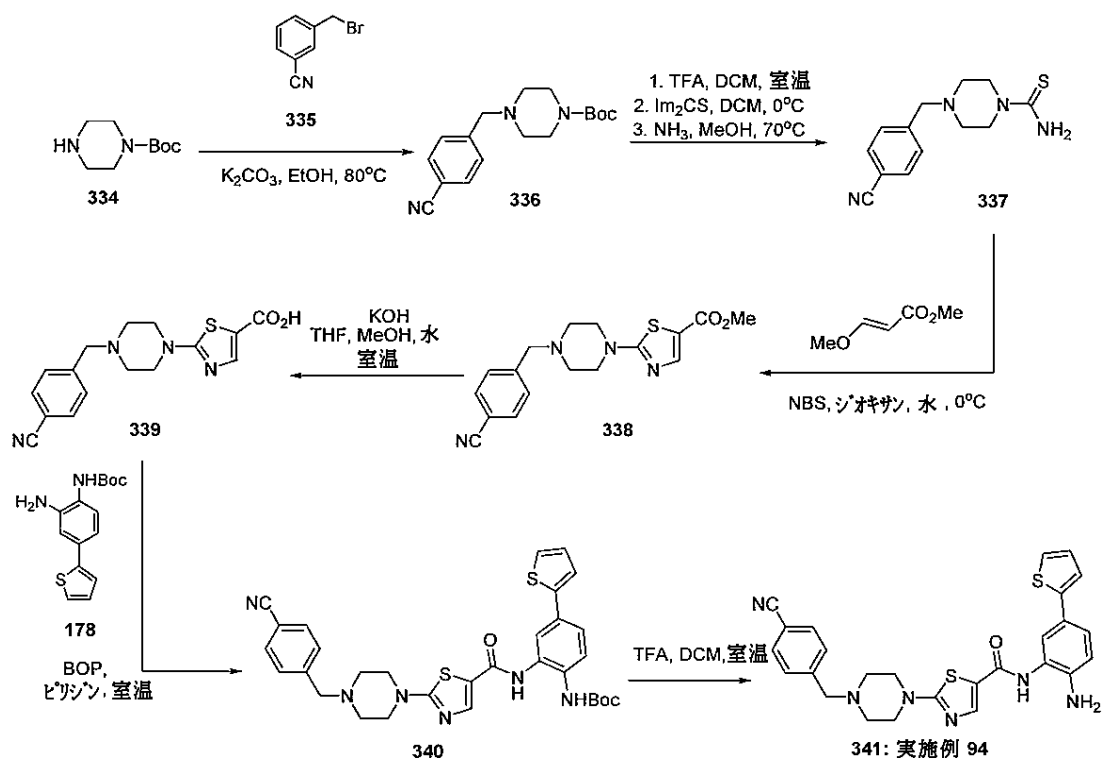


2-(4-(4-シアノベンジル)ピペラジン-1-イル)-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)チアゾール-5-カルボキサミド(341)

【0697】

【化384】

スキーム74



【0698】

ステップ1: tert-ブチル4-(4-シアノベンジル)ピペラジン-1-カルボキ

10

20

30

40

50

シレート (336)

tert-ブチルピペラジーン-1-カルボキシレート (334, 1 g, 5.37 mmol)、3-(ブロモメチル)ベンゾニトリル (335, 1.26 g, 6.45 mmol) 及び K_2CO_3 (1.48 g, 10.74 mmol) の EtOH (20 mL) 溶液を4時間還流させた。次いで反応混合物を濃縮し、EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (20 mL) で洗浄した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。溶離液としてヘキサン中10%~25% EtOAc の濃度勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより粗製の生成物を精製すると、表題化合物 336 (1.374 g, 85%) が得られた。MS: 計算値: 301.3、実測値: 302.1 (M+H)。

【0699】

10

ステップ2: 4-(4-シアノベンジル)ピペラジーン-1-カルボチオアミド (337)

tert-ブチル4-(4-シアノベンジル)ピペラジーン-1-カルボキシレート (336, 1.374 g, 4.56 mmol) の DCM (5 mL) 及び TFA (5 mL) 溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、チオカルボニルジイミダゾール (1.21 g, 6.84 mmol, 1.5 当量) の乾燥 DCM (20 mL) 溶液に、 N_2 下 0℃ で残渣を加えた。得られた固体を MeOH (20 mL) で希釈し、圧力バイアルに移液した。アンモニアガスを10分間吹き込み、フラスコを蓋し、80℃で2日間攪拌した。反応混合物を濃縮し、溶離液としてヘキサン中60% EtOAc を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物 337 (593 mg, 50% 収率) が得られた。MS: 計算値: 260.1、実測値: 261.2 (M+H)。

20

【0700】

ステップ3: メチル2-(4-(4-シアノベンジル)ピペラジーン-1-イル)チアゾール-5-カルボキシレート (338)

(E)-3-メトキシアクリル酸メチル (290 mg, 2.80 mmol, 2.51 mmol) のジオキサン/水1:1混合物 (4 mL) 溶液を、NBS (507 mg, 2.85 mmol) で0℃にて処理し、1時間攪拌した。チオアミド 337 (593 mg, 2.28 mmol) を含むフラスコに、室温で混合物を移液し、得られた混合物を1.5時間還流させた。冷却し、飽和 NH_4Cl 溶液 (5 mL) を加えることによりクエンチし、濃縮した。得られた物質を EtOAc と水との間で分配した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。溶離液としてヘキサン中60% EtOAc を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより粗製の生成物を精製すると、表題化合物 338 (602 mg, 77% 収率) が得られた。MS: 計算値: 342.1、実測値: 343.1 (M+H)。

30

【0701】

ステップ4: 2-(4-(4-シアノベンジル)ピペラジーン-1-イル)チアゾール-5-カルボン酸 (339)

エステル 338 (602 mg, 1.76 mmol) 及び KOH (600 mg, 10.71 mmol, 6 当量) の THF/水/MeOH 1:1:1 溶液 (9 mL) を、室温で1時間攪拌した。次いで反応混合物を濃縮し、エーテルと水との間で分配した。水層を集め、1MのHCl溶液でpH=3に酸性化し、EtOAc (3×5 mL) で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製の生成物 339 (WO03/092686) を次のステップに直接使用した。MS: 計算値: 328.1、実測値: 329.1 (M+H)。

40

【0702】

ステップ5: tert-ブチル2-(2-(4-(4-シアノベンジル)ピペラジーン-1-イル)チアゾール-5-カルボキサミド)-4-(チオフエン-2-イル)フェニルカーバメート (340)

酸 339 (113 mg, 0.34 mmol)、アミン 178 (100 mg, 0.34 mmol) 及び BOP (152 mg, 0.34 mmol) のピリジン (2 mL) 溶液を、室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、ヘキサン中50%~75% EtOAc の溶離液

50

濃度勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物 340 (96 mg、47% 収率) が得られた。MS: 計算値: 600.1、実測値: 601.3 (M+H)。

【0703】

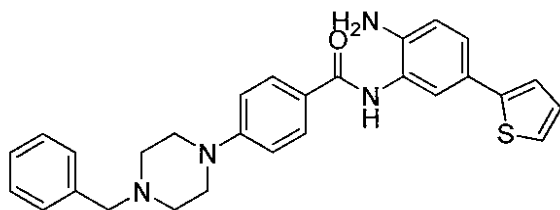
ステップ 6: 2-(4-(4-シアノベンジル)ピペラジン-1-イル)-N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)チアゾール-5-カルボキサミド (341)

化合物 340 (96 mg、0.16 mmol) の 1:1 DCM/TFA (6 mL) 溶液を、室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、溶離液として EtOAc を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物 341 (47 mg、59% 収率) が得られた。¹H NMR: (400.2 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.95 (br. s, 1H)、7.75 (m, 1H)、7.68 (m, 2H)、7.53 (t, 1H, J=7.6 Hz)、7.42 (s, 1H)、7.33 (d, 1H, J=8.2 Hz)、7.20 (m, 2H)、7.00 (m, 1H)、6.87 (d, 1H, J=8.3 Hz)、3.72 (s, 2H)、3.60 (m, 4H)、2.68 (m, 4H)。MS: 計算値: 500.1; 実測値: 501.2 (M+H)

【0704】

(実施例 95)

【化 385】

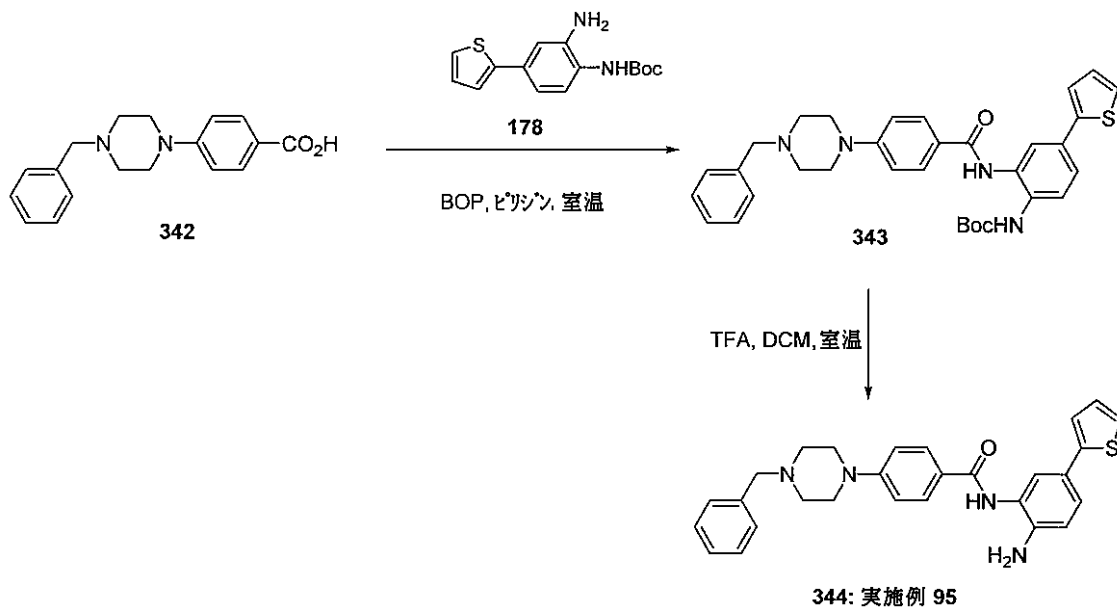


N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ベンズアミド (344)

【0705】

【化 386】

スキーム 75



10

20

30

40

50

【0706】

ステップ1: tert-ブチル 2-(4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ベンズアミド)-4-(チオフエン-2-イル)フェニルカーバメート (343)

2-(4-(4-シアノベンジル)ピペラジン-1-イル)チアゾール-5-カルボン酸 (339、WO03/092686) を 4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)安息香酸 (342、WO03/087057) に代えた以外は、実施例94、ステップ5 (スキーム74) に記載した手順に従うと、表題化合物343が18%収率で得られた。MS: 計算値: 568.2、実測値: 569.3 (M+H)。

【0707】

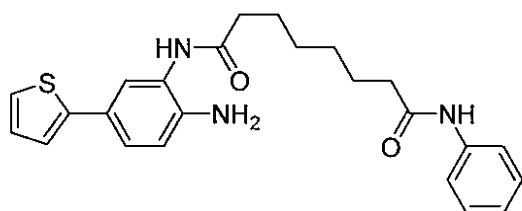
ステップ2: N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ベンズアミド (344)

化合物343 (36mg、0.06mmol) の 1:1 DCM/TFA (6mL) 溶液を、室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、水とEtOAcとの間で分配した。有機相をNaHCO₃溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、表題化合物344 (5mg、17%収率) が得られた。¹H NMR: (400.2MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.625 (t, J=5Hz, 4H)、3.35 (t, J=5Hz, 4H)、3.59 (s, 2H)、4.00 (s, 2H)、6.84 (d, J=8Hz, 1H)、6.90 (d, J=9Hz, 2H)、7.01 (m, 1H)、7.16 (m, 2H)、7.25 (m, 6H)、7.50 (s, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.81 (d, J=9Hz, 2H)。MS: 計算値: 468.0; 実測値: 469.0 (M+H)

【0708】

(実施例96)

【化387】

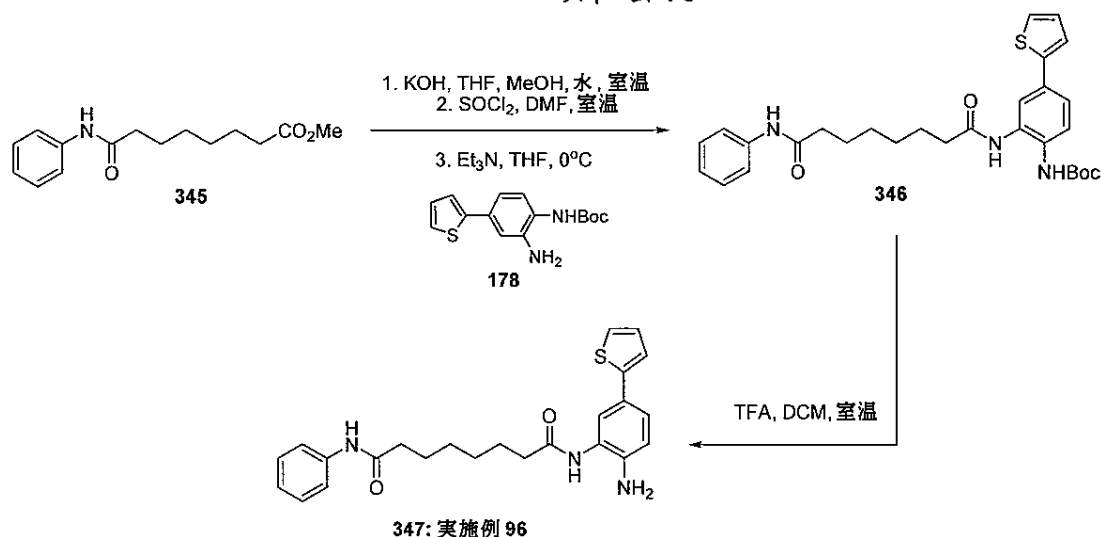


N1-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-N8-フェニルオクタンジアミド (347)

【0709】

【化 3 8 8】

スキーム 76



10

【0710】

ステップ1: tert-ブチル 2-(N1-フェニルオクタンジアミド)-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカーバメート (346)

20

メチル 7-(フェニルカルバモイル)ヘプタノエート (345, US 5, 369, 108) (124 mg, 0.46 mmol) 及び KOH (100 mg, 1.77 mmol) の THF/水/MeOH (1:1:1, 9 mL) 溶液を、室温で 1 時間攪拌した。次いで反応混合物を濃縮し、エーテルと水との間で分配した。水層を集め、1 M の HCl 溶液で pH = 3 に酸性化し、EtOAc (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製の酸を塩化チオニル (3 mL) 及び DMF (1 滴) に希釈し、室温で 20 分間攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮し、THF (3 mL) で希釈し、0 °C に冷却した。Et₃N (62 mg, 86 μL, 0.61 mmol) 及び アミン 178 (120 mg, 0.41 mmol) で処理し、0 °C で 30 分間攪拌した。飽和 NH₄Cl 溶液を加えることにより反応混合物をクエンチし、EtOAc (3 × 3 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。溶離液としてヘキサン中 50 % EtOAc を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより粗製の生成物を精製すると、表題化合物 346 (111 mg, 52 % 収率) が得られた。MS: 計算値: 521.2、実測値: 522.3 (M+H)。

30

【0711】

ステップ2: N1-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-N8-フェニルオクタンジアミド (347)

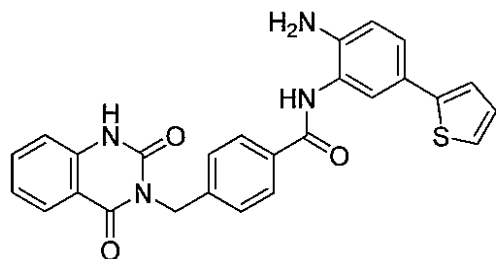
化合物 346 (111 mg, 0.06 mmol) の 2:1 DCM/TFA (3 mL) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 溶液を加えることにより混合物をクエンチし、DCM で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。溶離液として EtOAc を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより粗製の生成物を精製すると、表題化合物 347 (20 mg, 22 % 収率) が得られた。¹H NMR: (400.2 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.51 (br. s, 2H)、7.38 (s, 1H)、7.16~7.27 (m, 5H)、6.9~7.1 (m, 2H)、6.84 (m, 1H)、2.42 (m, 4H)、1.76 (m, 4H)、1.49 (m, 4H)。MS: 計算値: 421.2; 実測値: 422.2 (M+H)

40

【0712】

(実施例 97)

【化 3 8 9】



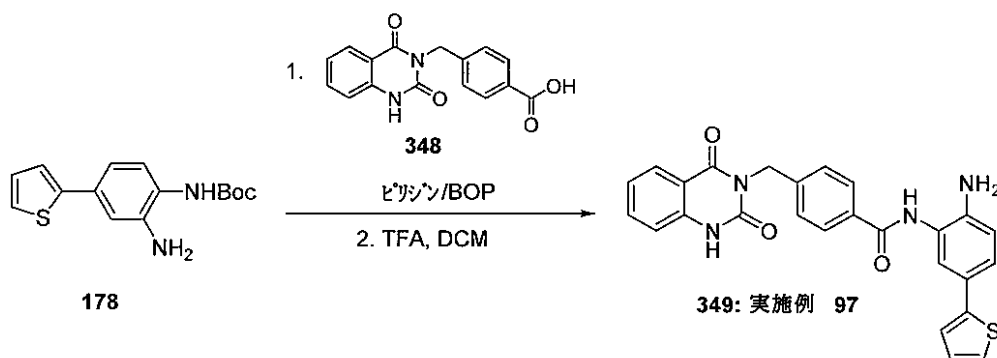
10

N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-((1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ベンズアミド(349)

【0713】

【化 3 9 0】

スキーム 77



20

【0714】

ステップ1及び2: N-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-((1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)安息香酸348(WO03/024448又はJP2003-137866A)に代えた以外は、実施例52、ステップ1及び2(スキーム37)に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物349が55%収率で得られた。

30

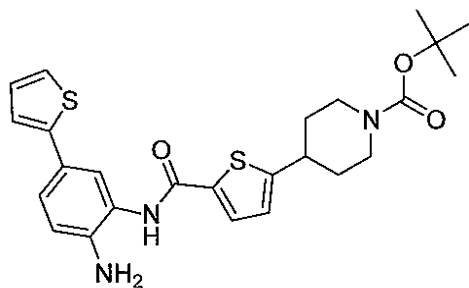
酸182を4-((1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)安息香酸348(WO03/024448又はJP2003-137866A)に代えた以外は、実施例52、ステップ1及び2(スキーム37)に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物349が55%収率で得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 11.57(s, 1H)、9.81(s, 1H)、7.95~7.92(m, 3H)、7.68(td, J=7.2, 1.4 Hz, 1H)、7.48(d, J=1.8 Hz, 1H)、7.42(d, J=8.2 Hz, 2H)、7.38(d, J=5.1 Hz, 1H)、7.34(dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H)、7.27(d, J=3.3 Hz, 1H)、7.24~7.20(m, 2H)、7.05(dd, J=4.9, 3.5 Hz, 1H)、6.89(d, J=8.4 Hz, 1H)、5.17(s, 2H)。(H₂に重複しているため、NH₂基は見えない)。MS(m/z): 468.53(計算値)469.2(MH⁺)(実測値)。

40

【0715】

(実施例98)

【化 3 9 1】

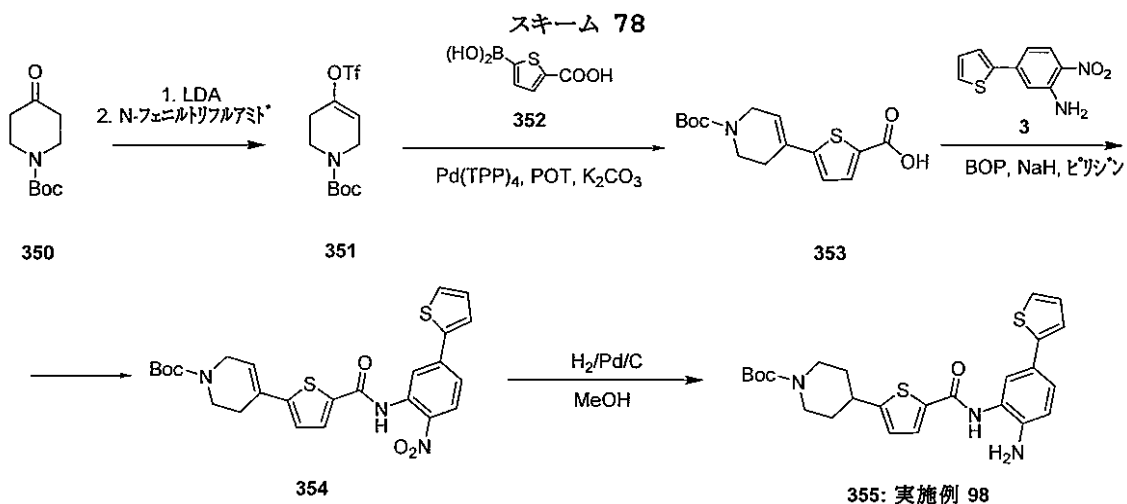


10

tert-ブチル 4-((5-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバモイル)チオフェン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (355)

【0716】

【化 3 9 2】



20

30

【0717】

ステップ1: 1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート (351)

ブチリチウム (14.96 mmol、1.4 M、2.09 mL) 及びジイソプロピルアミン (14.96 mmol、10.68 mL) を -78 °C で乾燥 THF に加えて、溶液中に LDA を発生させた。THF (10 mL) 中 tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (350、2.71 g、13.6 mmol) を LDA 溶液に加えた。得られた反応混合物を室温で加温し、さらに 30 分間攪拌し、-78 °C にもう一度冷却し、THF 中 N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (5.1 g、14.3 mmol) 溶液をシリンジにより加えた。合わせた反応混合物を室温に加温し、さらに 3 時間攪拌し、水 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、ヘキサン-酢酸エチル 7:1 混合物で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、表題化合物 351 が薄黄色油として得られた (2.55 g、57% 収率)。¹H-NMR (DMSO) δ: 6.00 (s, 1H)、3.97~3.96 (m, 2H)、3.53 (t, J = 5.7 Hz, 2H)、2.41~2.40 (m, 2H)、1.41 (s, 9H)。

40

【0718】

ステップ2: 5-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸 (353)

351 (1.1 g、3.32 mmol) 及び 352 (571 mg、3.32 mmol)

50

のDME-水2:1混合物(30 mL)攪拌溶液に、Pd(PPh₃)₄(268 mg、0.232 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン(71 mg、0.232 mmol)及び炭酸カリウム(1.38 g、9.96 mmol)を加えた。反応混合物を窒素で5分間脱ガスし、80℃で15時間攪拌し、冷却し、水(50 mL)で処理し、酢酸エチル(2×40 mL)で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に蒸発させると残渣が生成し、2:1ヘキサン-酢酸エチルから1:1ヘキサン-酢酸エチルの濃度勾配溶媒系で溶離するフラッシュクロマトグラフィーによりこれを精製した。続いてヘキサン中10%酢酸エチルで15分間摩砕を行うと、353がベージュ色固体(330 mg、33%収率)として得られた。¹H NMR:(DMSO) δ 7.60 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.14 (d, J=3.7 Hz, 1H)、6.28~6.29 (m, 1H)、4.00~3.99 (m, 2H)、3.52 (t, J=5.9 Hz, 2H)、2.45~2.46 (m, 2H)、1.42 (s, 9H)。

10

【0719】

ステップ3: *tert*-ブチル4-(5-(2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバモイル)チオフェン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(354)

化合物353(270 mg、0.87 mmol)、2-ニトロ-5-(チオフェン-2-イル)ベンゼンアミン(3.193 mg、0.87 mmol)、及びBOP(386 mg、0.87 mmol)を乾燥ピリジン(10 mL)に溶解した。水素化ナトリウム(140 mg、3.50 mmol)を加え、得られた溶液を室温で2時間攪拌し、氷酢酸(1 mL)でクエンチし、ピリジンを減圧下に除去した。水(50 mL)を加え、混合物を酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると、残渣が得られ、これを酢酸エチルで15分間摩砕すると、表題化合物354が黄色固体として得られた(270 mg、61%収率)。¹H NMR:(DMSO) δ 10.79 (s, 1H)、8.06~8.04 (m, 2H)、7.86 (d, J=3.9 Hz, 1H)、7.75~7.68 (m, 3H)、7.25~7.20 (m, 2H)、6.32 (s, 1H)、4.04~4.01 (m, 2H)、3.54 (t, J=5.3 Hz, 2H)、1.43 (s, 9H)。

20

【0720】

ステップ4: *tert*-ブチル4-(5-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバモイル)チオフェン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(355)

30

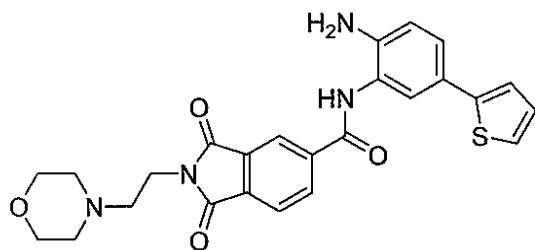
354(270 mg、0.53 mmol)のメタノール(25 mL)攪拌溶液に、炭素担持10%パラジウム(150 mg)を加えた。得られた混合物をH₂ガスでパージし、水素雰囲気下3日間攪拌し、セライトパッドを通して濾過し、蒸発させ、1:1ヘキサン-酢酸エチルで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物355が白色固体として得られた(24 mg、10%収率)。¹H NMR:(CD₃OD) δ 7.73 (d, J=3.3 Hz, 1H)、7.45 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.34 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H)、7.23~7.19 (m, 2H)、7.01 (dd, J=4.7, 3.7 Hz, 1H)、6.96 (d, J=3.9 Hz, 1H)、6.88 (d, J=8.1 Hz, 1H)、4.17 (d, J=13.1 Hz, 2H)、3.00~2.90 (m, 2H)、2.04 (d, J=12.1 Hz, 2H)、1.60~1.54 (m, 2H)。

40

【0721】

(実施例99)

【化 3 9 3】

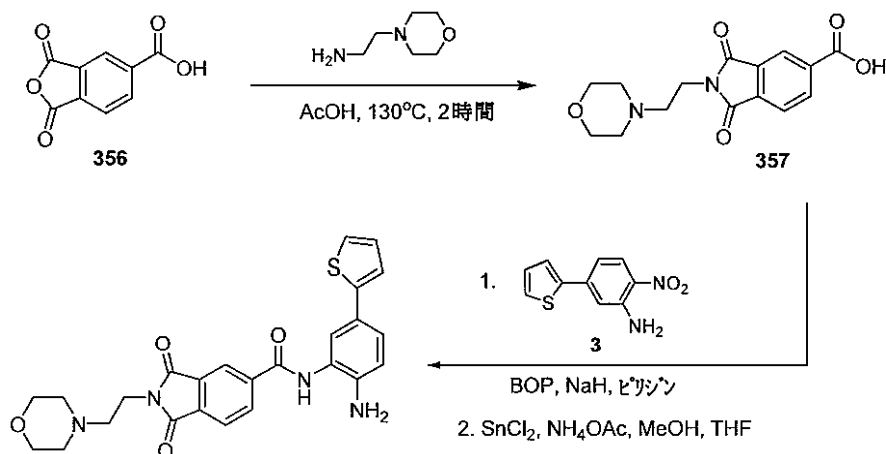


N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-2-(2-モルホリノエチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-カルボキサミド (358)

【0722】

【化 3 9 4】

スキーム 79



358: 実施例 99

【0723】

ステップ 1: 2-(2-モルホリノエチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-カルボン酸 (357)

1, 2, 4-ベンゼントリカルボン酸無水物 (356、0.487 g、2.53 mmol) 及び 4-(2-アミノエチル)モルホリン (0.33 g、2.53 mmol) を、酢酸 (10 mL) 中 130°C で 2 時間攪拌した。次いで反応混合物を室温に冷却し、沈殿した固体を濾取し、H₂O で洗浄し、真空下に乾燥させると、表題化合物 357 が白色粉体として得られた (0.63 g、82% 収率)。¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 8.26 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H)、8.15 (dd, J = 1.4, 0.6 Hz, 1H)、7.92 (dd, J = 7.6, 0.6 Hz, 1H)、3.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H)、3.50 (t, J = 4.5 Hz, 4H)、2.59 (t, J = 6.5 Hz, 2H)、2.47 (DMSO と重複, 4H)。MS: 304.3 (計算値)、305.1 (実測値)。

【0724】

ステップ 2 及び 3: N-(2-アミノ-5-(チオフエン-2-イル)フェニル)-2-(2-モルホリノエチル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-カルボキサミド (358)

3, 4-ジメトキシ安息香酸 (257a) を化合物 357 に代えた以外は、実施例 71a、ステップ 2 及び 3 (スキーム 54) に概説した手順と同様の手順に従うと、表題化合

10

20

30

40

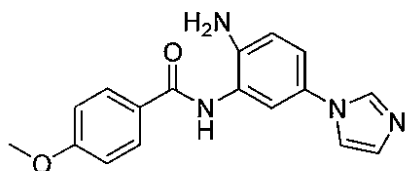
50

物 358 が 18% 収率 (全 2 ステップ) で得られた。 ^1H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.03 (s, 1H)、8.45 (s, 1H)、8.38 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H)、7.99 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H)、7.44 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H)、7.32 (dd, $J=11.9, 5.1\text{ Hz}$, 1H)、7.28 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H)、7.03 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)、6.78 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H)、5.27 (s, 2H)、3.73 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H)、3.48 (m, 4H)、2.54 (t, $J=6.5\text{ Hz}$, 2H)、2.41 (m, 4H)。MS: 476.15 (計算値)、477.2 (実測値)。

【0725】

(実施例 100)

【化 395】

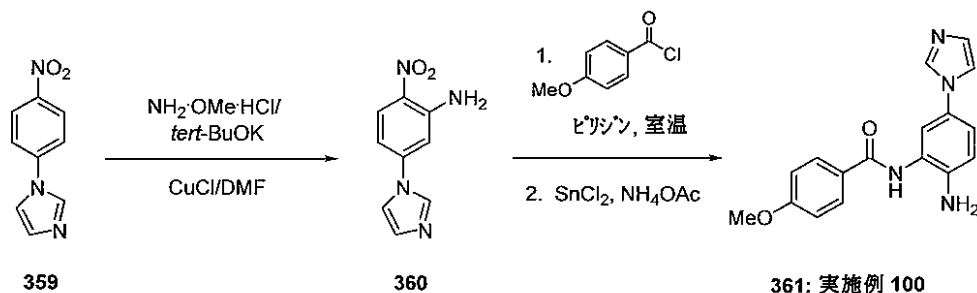


N-(2-アミノ-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド (361)

【0726】

【化 396】

スキーム 80



【0727】

ステップ 1: 5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロベンゼンアミン (360)

1-ブロモ-4-ニトロベンゼン (1) を 1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール (359) に代えた以外は、実施例 1、ステップ 1 (スキーム 1) に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物 360 が 32% 収率で得られた。MS: 204.06 (計算値)、205.1 (実測値)。

【0728】

ステップ 2 及び 3: N-(2-アミノ-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド (361)

化合物 91 を化合物 360 に代えた以外は、実施例 19、ステップ 3 及び 4 (スキーム 17) に記載した手順と同様の手順に従うと、表題化合物 361 が 10.5% 収率 (全 2 ステップ) で得られた。 ^1H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.62 (s, 1H)、7.96 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 3H)、7.52 (m, 1H)、7.42 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H)、7.19 (dd, $J=8.6, 2.5\text{ Hz}$, 1H)、7.04 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H)、7.03 (s, 1H)、6.85 (d, $J=8.4\text{ Hz}$,

10

20

30

40

50

1 H)、5. 1 1 (s, 2 H)、3. 8 3 (s, 3 H)。MS: 3 0 8. 1 3 (計算値)、3 0 9. 2 (実測値)。

【0729】

薬剤組成物

第2の態様では、本発明は、本発明によるヒストン脱アセチル化酵素の阻害剤、及び薬剤として許容される担体、賦形剤、又は希釈剤を含有する薬剤組成物を提供する。本発明の化合物は、当技術分野でよく知られている方法により製剤化することができ、これらに限定されないが、非経口、経口、舌下、経皮、局所、鼻腔内、気管内、又は直腸内を含むいずれかの経路による投与のために調製することができる。一定の好ましい実施形態では、本発明の化合物を、院内施設で静脈内に投与する。一定の他の好ましい実施形態では、投与は好ましくは、経口経路によりなされることができる。

10

【0730】

担体の特性は、投与経路に依存する。本願明細書で使用する場合、「薬剤として許容される」との用語は、細胞、細胞培養、組織、又は臓器などの生体系と相容性であり、活性成分の生物活性の有効性を妨げない非毒性物質を意味する。それゆえ、本発明による組成物は、阻害剤に加えて、希釈剤、充填剤、塩類、緩衝剤、安定剤、溶解剤及び当技術分野でよく知られている他の物質を含有してもよい。薬剤として許容される製剤の調製は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、A. Gennaro編、Mack Publishing社、Easton、ペンシルバニア州、1990年に記載されている。

20

【0731】

本願明細書で使用する場合、薬剤として許容される塩類との用語は、前記で同定された化合物の所望の生物活性を保持しており、望ましくない毒性効果を最小限のみ示すか、示さない塩類を指している。このような塩類の例としては、これらには限定されるものではないが、無機酸類（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）とで形成される酸付加塩類、並びに酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、及びポリガラクトロン酸などの有機酸類とで形成される塩類が含まれる。本化合物は、当技術分野の専門家に知られている薬剤として許容される4級塩類として投与することもでき、これは特に、式： $-NR+Z-$ の4級アンモニウム塩を含み、ここで、Rは、水素、アルキル、又はベンジルであり、Zは、対イオンであり、これには、塩化物、臭化物、ヨウ化物、 $-O-$ アルキル、トルエンスルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、スルホン酸塩、リン酸塩、又はカルボン酸塩（安息香酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、桂皮酸塩、マンデロ酸塩、ベンジロン酸塩、及びジフェニル酢酸塩など）が含まれる。本願明細書で使用する場合、「塩」との用語は、アルカリ金属又はアルカリ土類金属などとの錯体を包含することも意味する。

30

【0732】

治療される患者に深刻な毒性作用を引き起こすことなく、治療的に有効な量を患者に送達するに十分な量で、活性化合物は、薬剤として許容される担体又は希釈剤中に含まれる。前記の条件のすべてに関して、活性化合物の好ましい用量は、1日当たり約0. 01から300mg/kg、好ましくは0. 1から100mg/kg、さらに一般的には1日当たり受容者の体重1kg当たり0. 5から約25mgの範囲である。通常の局所用量は、適切な担体中0. 01～3重量/重量%の範囲である。薬剤として許容される誘導体の有効用量範囲は、送達される親化合物の重量を元に算出することができる。誘導体があるままで活性を示す場合には、有効用量は、誘導体の重量を使用して前記と同様に、又は、当技術分野の専門家に知られている他の手段により推定することができる。

40

【0733】

ヒストン脱アセチル化酵素の阻害

第3の態様では、本発明は、ヒストン脱アセチル化酵素の阻害が望まれる細胞と、本発

50

明によるヒストン脱アセチル化酵素の阻害剤とを接触させることを含む、細胞中でヒストン脱アセチル化酵素を阻害する方法を提供する。本発明の化合物はヒストン脱アセチル化酵素を阻害するので、これらは、ヒストン脱アセチル化酵素及び生体プロセスでのこれらの役割をインビトロ研究するために有用な調査手段である。加えて、本発明の化合物は、HDACの一定のアイソフォームを選択的に阻害する。

【0734】

ヒストン脱アセチル化酵素の酵素活性の測定は、知られている方法論を使用することにより達成できる。例えば、YoshidaらのJ. Biol. Chem.、265巻、17174～17179頁（1990年）は、トリコスタチンA処理された細胞中でアセチル化されたヒストンを検出することにより、ヒストン脱アセチル化酵素の酵素活性を評価することを記載している。TauntonらのScience、272巻、408～411頁（1996年）も同様に、内在及び組換えHDAC-1を使用して、ヒストン脱アセチル化酵素の酵素活性を測定する方法を記載している。

10

【0735】

いくつかの好ましい実施形態では、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は、細胞中のすべてのヒストン脱アセチル化酵素と相互作用し、その活性を低減する。本発明のこの態様によるいくつかの好ましい他の実施形態では、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は、細胞中のすべてのヒストン脱アセチル化酵素の内の少数と相互作用し、その活性を低減する。一定の好ましい実施形態では、この阻害剤は、1種のヒストン脱アセチル化酵素（例えば、HDAC-1）と相互作用し、その活性を低減するが、他のヒストン脱アセチル化酵素（例えば、HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7及びHDAC-8）とは相互作用しないか、又はその活性を低減しない。下記で検討するように、一定の特に好ましいヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は、腫瘍化に関与するヒストン脱アセチル化酵素と相互作用し、その酵素活性を低減するものである。一定の他の好ましいヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は、真菌ヒストン脱アセチル化酵素と相互作用し、その酵素活性を低減する。

20

【0736】

好ましくは、本発明の第3の態様による方法は、接触された細胞の細胞増殖の阻害をもたらす。「細胞増殖を阻害する」という句は、ヒストン脱アセチル化酵素の阻害剤が、接触していない細胞に比較して、阻害剤と接触した細胞の増殖を遅らせることができることを示すために使用されている。細胞増殖の評価は、コールター細胞カウンター（Coulter、マイアミ、フロリダ州）又は血球計を使用して、接触及び非接触細胞を計数することにより行うことができる。細胞が、固形増殖している（例えば、固形の腫瘍又は臓器）場合、細胞増殖のこのような評価は、キャリパーを用いて増殖を測定し、接触細胞と非接触細胞との増殖サイズを比較することにより行うことができる。

30

【0737】

好ましくは、阻害剤と接触した細胞の増殖は、非接触細胞の増殖に比較して少なくとも50%遅れる。さらに好ましくは、細胞増殖は、100%阻害される（即ち、接触細胞は、数の上で増加しない）。最も好ましくは、「細胞増殖を阻害する」という句は、非接触細胞に比較して、接触細胞の数又はサイズが低減することを含む。それゆえ、接触細胞中で細胞増殖を阻害する本発明によるヒストン脱アセチル化酵素の阻害剤により、接触細胞は、増殖遅延をこうむるか、増殖停止をこうむるか、プログラム細胞死（即ち、アポトーシス）をこうむるか、又は壊死性細胞死をこうむる。

40

【0738】

本発明によるヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の細胞増殖阻害能により、非同期性増殖細胞の集団を同期化することができる。例えば、本発明のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤を使用して、インビトロで増殖している非新生物細胞の集団を細胞周期のG1又はG2相で停止させることができる。このような同期化により、例えば、細胞周期のG1又はG2相の間に発現される遺伝子及び／又は遺伝子産物を同定することができる。培養細胞のこのような同期化は、トランスフェクションの有効性が変動し、トランスフェクションさ

50

れる細胞の特定の細胞周期相に依存する場合、新しいトランスフェクションプロトコルの有効性を試験するために有用でもある。本発明のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤を使用することにより、細胞の集団を同期化して、増加したトランスフェクション効率の検出を促進することができる。

【0739】

いくつかの好ましい実施形態では、接触細胞は、新生物細胞である。「新生物細胞」との用語は、異常な細胞増殖を示す細胞を示すために使用されている。好ましくは、新生物細胞の異常な細胞増殖は、高い細胞増殖である。新生物細胞は、過形成性細胞、インビトロで増殖の接触阻害を欠いていることを示す細胞、インビボで転移しえない良性腫瘍細胞、又はインビボで転移することができ、除去を試みられた後に再発しうる癌細胞であってもよい。「腫瘍化」との用語は、新生物細胞増殖の進展をもたらす細胞増殖の誘発を示すために使用されている。いくつかの実施形態では、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は、接触細胞中で細胞分化を誘発する。それゆえ、新生物細胞は、ヒストン脱アセチル化酵素の阻害剤と接触すると、分化を誘発されて、接触細胞よりも系統発生的に進んだ非新生物娘細胞の産生が生じる。

10

【0740】

いくつかの好ましい実施形態では、腫瘍細胞において、HDAC阻害剤の抗癌活性は、p21^{WAF1/CIP1}などの一定の癌抑制遺伝子の発現を分析することにより評価できる。HDAC阻害剤は、ヒト癌細胞においてp21^{WAF1/CIP1}発現を含み、これは細胞増殖の妨害に導く。

20

【0741】

いくつかの好ましい実施形態では、接触細胞は動物内にある。それゆえ、本発明は、動物の細胞増殖性疾患又は状態を治療するための方法を提供し、このような治療を必要とする動物に、治療有効量の本発明のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤を投与することを含む。好ましくは、動物は、哺乳類、さらに好ましくは、家禽である。最も好ましくは、動物はヒトである。

【0742】

「細胞増殖性疾患又は状態」との用語は、異常な細胞増殖、好ましくは異常に高い細胞増殖を特徴とする任意の状態を指すことを意味している。このような細胞増殖性疾患又は状態の例としては、これらに限定されるものではないが、癌、再狭窄、及び乾癬が含まれる。特に好ましい実施形態では、本発明は、動物での新生物細胞の増殖を阻害する方法を提供しており、その体内に存在する少なくとも1種の新生物細胞を有する動物に、治療有効量の本発明のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤を投与することを含む。

30

【0743】

本発明のいくつかの化合物は、原生動物源からのヒストン脱アセチル化酵素に対して阻害活性を有すると考えられる。それゆえ、本発明は、原生動物疾患又は原生動物感染を治療又は予防する方法をも提供し、このような治療を必要とする動物に、治療有効量の本発明のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤を投与することを含む。好ましくは、動物は、哺乳類、より好ましくはヒトである。好ましくは、本発明のこの実施形態により使用されるヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は、哺乳類ヒストン脱アセチル化酵素、特にヒトヒストン脱アセチル化酵素を阻害するよりも、原生動物ヒストン脱アセチル化酵素を良く阻害する。

40

【0744】

さらに本発明は、真菌症又は真菌感染を治療する方法を提供し、このような治療を必要とする動物に、治療有効量の本発明のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤を投与することを含む。好ましくは、動物は、哺乳類、より好ましくはヒトである。好ましくは、本発明のこの実施形態により使用されるヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は、哺乳類ヒストン脱アセチル化酵素、特にヒトヒストン脱アセチル化酵素を阻害するよりも、真菌ヒストン脱アセチル化酵素を良く阻害する。

【0745】

50

「治療有効量」との用語は、患者の細胞中でヒストン脱アセチル化酵素活性を阻害するのに十分な用量、又は患者内で細胞増殖を阻害するか、細胞分化を誘発するのに十分な用量を示すことを意味している。投与は、これらに限定されるものではないが、非経口、経口、舌下、経皮、局所、鼻腔内、気管内、又は直腸内を含めたいずれかの経路によってよい。一定の特に好ましい実施形態では、本発明の化合物は、病院施設内で静脈内に投与する。一定の他の好ましい実施形態では、投与は好ましくは、経口経路であろう。

【0746】

全身投与の場合には、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤を、好ましくは約0.01 μ Mから約100 μ M、より好ましくは約0.05 μ Mから約50 μ M、さらにより好ましくは約0.1 μ Mから約25 μ M、よりいっそう好ましくは約0.5 μ Mから約25 μ Mの阻害剤血液レベルを得るのに十分な用量で投与する。局所投与では、これよりもかなり低い濃度でも有効であり、より高い濃度も許容される。当技術分野の専門家であれば、治療効果をもたらすために必要なヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の用量は、治療される組織、臓器又は特定の動物又は患者に応じてかなり変動しうることを理解するであろう。

【0747】

本発明の第3の態様の一定の好ましい実施形態では、方法はさらに、細胞を、ヒストン脱アセチル化酵素の発現を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチドと接触させることを含む。核酸レベルの阻害剤（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド）とタンパク質レベルの阻害剤（即ち、ヒストン脱アセチル化酵素の酵素活性阻害剤）とを組み合わせると、阻害効果が改善されて、個々に使用される場合に必要な量に比較して、所定の阻害効果を得るために必要な阻害剤の量が減る。本発明のこの態様によるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、HDAC-1、HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7及び／又はHDAC-8をコードする、RNA又は二本鎖DNAの領域に対して相補的である（例えば、HDAC-1ではGenBank受託番号U50079、HDAC-2ではGenBank受託番号U31814、及びHDAC-3ではGenBank受託番号U75697を参照されたい）。

【0748】

本発明の目的において、「オリゴヌクレオチド」との用語には、2個若しくはそれ以上のデオキシリボヌクレオシド、リボヌクレオシド、又は2'-置換されているリボヌクレオシド残基、又はこれらの組合せのポリマーが含まれる。好ましくは、このようなオリゴヌクレオチドは、約6から約100個のヌクレオシド残基、より好ましくは、約8から約50個のヌクレオシド残基、最も好ましくは約12個から約30個のヌクレオシド残基を有する。ヌクレオシド残基は、数多くの知られているヌクレオシド間結合のいずれかにより相互に結合してよい。このようなヌクレオシド間結合には、これらに限定されるものではないが、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、アルキルホスホネート、アルキルホスホノチオエート、ホスホトリエステル、ホスホルアミデート、シロキサン、カーボネート、カルボキシメチルエステル、アセトアミデート、カーバメート、チオエーテル、架橋ホスホルアミデート、架橋メチレンホスホネート、架橋ホスホロチオエート及びスルホンヌクレオシド間結合が含まれる。一定の好ましい実施形態では、これらのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル、ホスホトリエステル、ホスホロチオエート、又はホスホルアミデート結合、又はこれらの組合せであってよい。オリゴヌクレオチドとの用語は、化学的に修飾された塩基若しくは糖を有し、及び／又はこれらに限定されるものではないが親油性基、挿入剤、ジアミン類及びアダマンタンを含む付加的な置換基を有するようなポリマーをも包含する。

【0749】

本発明の目的において、「2'-置換されているリボヌクレオシド」との用語には、ペントース基の2'位に位置するヒドロキシル基が置換されて、2'-O-置換リボヌクレオシドが生じているリボヌクレオシドが含まれる。好ましくは、このような置換は、1～6個の飽和若しくは不飽和炭素原子を含有する低級アルキル基によるか、又は2～6個の炭素原子を有するアリール若しくはアリル基により、この際、このようなアルキル、アリ

10

20

30

40

50

ール若しくはアシル基は、非置換であってよい、例えば、ハロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アシル、アシルオキシ、アルコキシ、カルボキシル、カルバルコキシル、若しくはアミノ基で置換されていてよい。さらに、「2'-置換されているリボヌクレオシド」との用語には、2'-ヒドロキシル基がアミノ基又はハロ基、好ましくはフルオロで置換されているリボヌクレオシドが含まれる。

【0750】

本発明のこの態様で使用される特に好ましいアンチセンスオリゴヌクレオチドには、キメラオリゴヌクレオチド及びハイブリッドオリゴヌクレオチドが含まれる。

【0751】

本発明の目的において、「キメラオリゴヌクレオチド」とは、2種以上のヌクレオシド間結合を有するオリゴヌクレオチドを指している。このようなキメラオリゴヌクレオチドの好ましい一例は、好ましくは約2から約12個のヌクレオチドを有するホスホロチオエート、ホスホジエステル又はホスホロジチオエート領域、及びアルキルホスホネート又はアルキルホスホノチオエート領域を有するキメラオリゴヌクレオチドである（例えば、PedersonらのUS 5,635,377及び5,366,878参照）。好ましくは、このようなキメラオリゴヌクレオチドは、ホスホジエステル及びホスホロチオエート結合又はこれらの組合せから選択される少なくとも3個の連続するヌクレオシド間結合を含む。

【0752】

本発明の目的において、「ハイブリッドオリゴヌクレオチド」とは、2種以上のヌクレオシドを有するオリゴヌクレオチドを指している。このようなハイブリッドオリゴヌクレオチドの好ましい一例は、好ましくは、約2から約12個の2'-置換ヌクレオチドを有するリボヌクレオチド又は2'-置換リボヌクレオチド領域、及びデオキシリボヌクレオチド領域を含む。好ましくは、このようなハイブリッドオリゴヌクレオチドは、少なくとも3個の連続するデオキシリボヌクレオシドを含み、さらに、リボヌクレオシド、2'-置換リボヌクレオシド、好ましくは2'-O-置換リボヌクレオシド、又はこれらの組合せを含む（例えば、MetelievとAgrawalのUS 5,652,355参照）。

【0753】

本発明で使用されるアンチセンスオリゴヌクレオチドの正確なヌクレオチド配列及び化学構造は、そのオリゴヌクレオチドが、該当する遺伝子の発現を阻害する能力を保持する限り、変動できる。これは、特定のアンチセンスオリゴヌクレオチドが活性であるかどうかを試験することにより容易に決定される。この目的のために有用なアッセイには、遺伝子の産物をコードするmRNAの定量、遺伝子の産物に関するウェスタンブロット分析アッセイ、酵素活性な遺伝子産物に関する活性アッセイ、又は軟寒天増殖アッセイ、又はレポーター遺伝子構成アッセイ、又はインビボ腫瘍増殖アッセイが含まれ、これらはすべて、本明細書中に、又はRamchandaniらのProc. Natl. Acad. Sci. USA、94巻、684-689頁（1997年）に詳細に記載されている。

【0754】

本発明で使用されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、H-ホスホネート化学、ホスホロアミダイト化学、又はH-ホスホネート化学とホスホロアミダイト化学との組合せ（即ち、いくつかの周期では、H-ホスホネート化学、他の周期では、ホスホロアミダイト化学）を含めたよく知られている化学的手法を使用して、適切な固体担体上で、容易に合成することができる。適切な固体担体には、制御孔ガラス（CPG）などの固相オリゴヌクレオチド合成のために使用される標準的な固体担体のいずれかが含まれる（例えば、Pon, R. T.のMethods in Molec. Biol.、20巻、465-496頁（1993年）参照。）

【0755】

特に好ましいオリゴヌクレオチドは、表4に示されているヌクレオチド配列を含む約13から約35個のヌクレオチドからなるヌクレオチド配列を有する。さらに付加的な特に好ましいオリゴヌクレオチドは、表1に示されているヌクレオチド配列の約15から約2

10

20

30

40

50

6 個のヌクレオチドからなるヌクレオチド配列を有する。
【 0 7 5 6 】

【表 9】

オリゴ	標的	受託番号	ヌクレオチドの位置	配列	遺伝子内の位置	配列番号
HDAC1 AS1	Human HDAC1	U50079	1585-1604	5'-GAAACGTGAGGGACTCAGCA-3'	3'-UTR	配列番号 1
HDAC1 AS2	Human HDAC1	U50079	1565-1584	5'-GGAAGCCAGAGCTGGAGAGG-3'	3'-UTR	配列番号 2
HDAC1 MM	Human HDAC1	U50079	1585-1604	5'-GTTAGGTGAGGCACTGAGGA-3'	3'-UTR	配列番号 3
HDAC2 AS	Human HDAC2	U31814	1643-1622	5'-GCTGAGCTGTTCTGATTTGG-3'	3'-UTR	配列番号 4
HDAC2 MM	Human HDAC2	U31814	1643-1622	5'-CGTGAGCACTTCTCATTTCC-3'	3'-UTR	配列番号 5
HDAC3 AS	Human HDAC3	AF039703	1276-1295	5'-CGCTTTCCTTGTCAATTGACA-3'	3'-UTR	配列番号 6
HDAC3 MM	Human HDAC3	AF039703	1276-1295	5'-GCCTTTCCTACTACTATTGT-3'	3'-UTR	配列番号 7
HDAC4 AS1	Human HDAC4	AB006626	514-33	5'-GCTGCCTGCCGTGCCACCCC-3'	5'-UTR	配列番号 8
HDAC4 MM1	Human HDAC4	AB006626	514-33	5'-CGTGCCTGCGCTGCCACCGG-3'	5'-UTR	配列番号 9
HDAC4 AS2	Human HDAC4	AB006626	7710-29	5'-TACAGTCCATGCAACCTCCA-3'	3'-UTR	配列番号 10
HDAC4 MM4	Human HDAC4	AB006626	7710-29	5'-ATCAGTCCCAACCAACCTCGT-3'	3'-UTR	配列番号 11
HDAC5 AS	Human HDAC5	AF039691	2663-2682	5'-CTTCGGTCTCACCTGCTTGG-3'	3'-UTR	配列番号 12
HDAC6 AS	Human HDAC6	AJ011972	3791-3810	5'-CAGGCTGGAATGAGCTACAG-3'	3'-UTR	配列番号 13
HDAC6 MM	Human HDAC6	AJ011972	3791-3810	5'-GACGCTGCAATCAGGTAGAC-3'	3'-UTR	配列番号 14
HDAC7 AS	Human HDAC7	AF239243	2896-2915	5'-CTTCAGCCAGGATGCCACACA-3'	3'-UTR	配列番号 15
HDAC8 AS1	Human HDAC8	AF230097	51-70	5'-CTCCGGCTCCTCCATCTTCC-3'	5'-UTR	配列番号 16
HDAC8 AS2	Human HDAC8	AF230097	1328-1347	5'-AGCCAGCTGCCACCTTGATGC-3'	3'-UTR	配列番号 17

表 4

以下の実施例は、本発明の一定の好ましい実施形態を詳述することを意図したものであり、本発明の範囲を制限することを意図したものではない。

【0758】

(アッセイ実施例)

(アッセイ実施例1)

ヒストン脱アセチル化酵素の酵素 (HDAC-1) 活性の阻害

下記のプロトコルを用いて、本発明の化合物をアッセイした。このアッセイでは、使用した緩衝剤は25mMのHEPES、pH8.0、137mMのNaCl、2.7mMのKCl、1mMのMgCl₂であり、基質はDMSO中での50mM原液中のBoc-Lys(Ac)-AMCであった。酵素原液は、緩衝剤中4.08μg/mLであった。

10

【0759】

化合物を、酵素 (20μL、4.08μg/mL) と共に室温にて10分間予備インキュベーションした (評価プレートに移すため、DMSO中の2μLを緩衝剤で13μLに希釈) (35μL予備インキュベーション体積)。混合物を、室温で5分間予備インキュベーションした。反応は、温度を37℃にし、16μLの基質を加えることによって開始した。総反応体積は50Lであった。20分後にBioMolによって指示された方法で調製した50μLの顕色剤 (Fluor-de-Lys 顕色剤、カタログ番号KI-105) を加えることによって、反応を停止させた。プレートを暗所で室温にて10分間インキュベーションした後、読み取りを行った ($\lambda_{Ex} = 360\text{nm}$ 、 $\lambda_{Em} = 470\text{nm}$ 、435nmでのカットオフフィルター)。

20

【0760】

【表 10-1】

表5: ヒストン脱アセチル化酵素の阻害*

化合物	名称	HDAC-1 (μM)
6	<i>N</i> -[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[[[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド	a
12	<i>N</i> -[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[[[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド	a
23	<i>N</i> -[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)インドリン-6-カルボキサミド	a
29	<i>N</i> -[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-5-[[[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]メチル}-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド	a
43	<i>N</i> -[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[[[(4-ピリジン-3-イルピリミジン-2-イル)アミノ]メチル}ベンズアミド	a
50	<i>N</i> -[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-4-[[[6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-1 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-2-イル]チオ]メチル}ベンズアミド	a
67	(2 <i>E</i>) <i>trans-N</i> -[2-アミノ-5-(2-チエニル)フェニル]-3-(4-[[[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]メチル}フェニル)アクリルアミド	a
90	<i>N</i> -[2-アミノ-5-(3-チエニル)フェニル]-4-[[[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド	a
91	<i>N</i> -[2-アミノ-5-(3-フラニル)フェニル]-4-[[[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド	a
92	<i>N</i> -[2-アミノ-5-(フェニル)フェニル]-4-[[[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド	a
B	<i>N</i> -(2-アミノ-4,5-ジフルオロフェニル)-4-[[[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド	b
5	4-[[[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル]- <i>N</i> -(2-ニトロ-5-チオフェン-2-イルフェニル)-ベンズアミド	c
15	4-[[[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル]- <i>N</i> -(2-ニトロ-4-チオフェン-2-イルフェニル)-ベンズアミド	c
16	<i>N</i> -[2-アミノ-4-(2-チエニル)フェニル]-4-[[[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド	b
18	<i>N</i> -(2-アミノ-4-ブロモフェニル)-4-[[[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド	b
32	4-[[[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル]- <i>N</i> -[3-(2-チエニル)フェニル]ベンズアミド	c
33	4-[[[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル]- <i>N</i> -[3-フルロフェニル]ベンズアミド	a
34	<i>N</i> -(3-アミノ-2-ナフチル)-4-[[[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド	c
35	<i>N</i> -(2-アミノ-5-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-[[[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド	b
36	<i>N</i> -(2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)-4-[[[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド	b
61	<i>N</i> -(4-アミノ-5-フェニル-3-チエニル)-4-[[[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド	c
62	<i>N</i> -(3-アミノ-2,2'-ビチエン-4-イル)-4-[[[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド	c
68	<i>N</i> -(2-アミノ-5-ブチルフェニル)-4-[[[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}ベンズアミド	b
69	<i>N</i> -(2-アミノ-5-ブチルフェニル)-4-メチルベンズアミド	b
71	<i>N</i> -(2-アミノ-4-ブチルフェニル)-4-メチルベンズアミド	c

10

20

30

40

【表 10-2】

76	<i>N</i> -[2-アミノ-5-(3-ヒドロキシプロプ-1-イン-1-イル)フェニル]-4-[[{(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ}メチル}ベンズアミド]	a
87	<i>N</i> -(2-アミノ-5-ブロモフェニル)-4-[[{(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ}メチル}ベンズアミド]	b
88	<i>N</i> -[2-アミノ-5-[(1 <i>E</i>)-3-アミノ-3-オキソプロプ-1-エン-1-イル]フェニル]-4-[[{(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ}メチル}ベンズアミド]	b
93	<i>N</i> -[2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[[{(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ}メチル}ベンズアミド];	d
94	<i>N</i> -[2,6-ジアミノフェニル]-4-[[{(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ}メチル}ベンズアミド]	b

10

*太線上のデータは、アニリニアミノのパラ位に平面環状構造を有する化合物（即ち、本発明の化合物）のためであり、2つの記号を有するセルは、2種の測定の結果である。他に特に規定しない限り、本願明細書のすべての表中で、 $a < 1$ 、 $1 \leq b < 20$ 、 $c \geq 20$ 、 $d = 9999$ である。

【0761】

以下の表 6 A 及び 6 b は、平面置換基を組み入れることにより HDAC-1 阻害活性が向上したことを示す本発明の化合物に対する比較データを表す。

【0762】

20

【表 1 1】

表6A

化合物	構造	HDAC-1 活性 (μm)
AAA		a
A		b
87		b
6		a
7		a
8		a
9		a

【0 7 6 3】

10

20

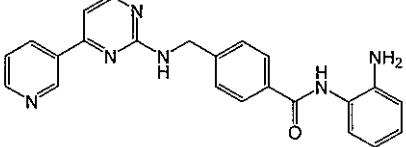
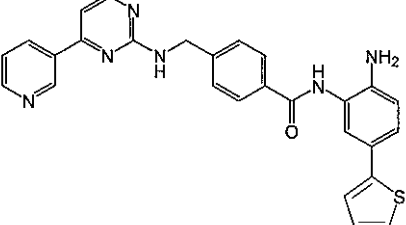
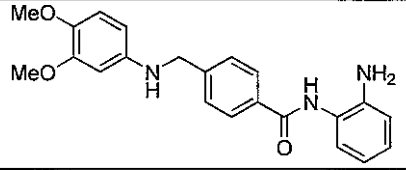
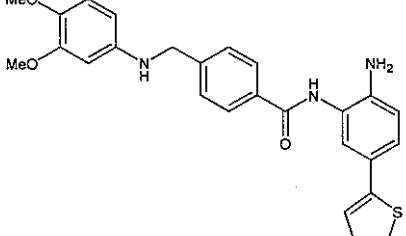
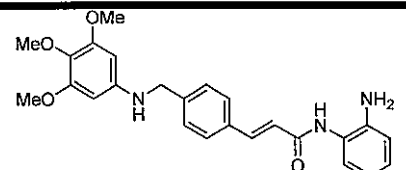
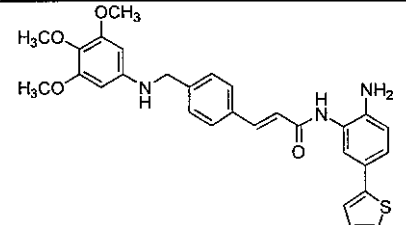
30

40

50

【表 1 2】

表6B

化合物	構造	HDAC-1 活性 (μM)
XX		a
43		a
AAA		a
6		a
QQ		b
67		a

【0764】

(アッセイ実施例2)

インビボでのヒト腫瘍異種移植片に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の抗新生物作用

8週から10週齢のメスのBCD1マウス(Taconic Labs、Great Barrington、ニューヨーク州)の側腹部領域に、 2×10^6 個の予め条件づけしたHCT116ヒト結腸直腸癌細胞、A549ヒト肺癌、SW48ヒト結腸直腸癌、A431産卵口癌及びcolo205ヒト結腸直腸癌を皮下注入した。同系のヌードマウスに、最低3回連続して腫瘍を移植することにより、これらの細胞の予備条件づけを行った。続いて、約30mgの腫瘍断片を切除し、続いて、Forene麻酔(Abbott Labs、ジュネーブ、スイス)下に、マウスの左側腹部領域に皮下移植した。腫瘍が平

10

20

30

40

50

均容量 100 mm^3 に達したら、PBS、DMSO／水、又はツイーン80／水などの適切なビヒクル中のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の溶液を、 10 mg/kg の開始用量で毎日、静脈内、皮下、又は心膜内に注射することにより、マウスを処理した。HDAC阻害剤の最適な用量を、標準的なプロトコルによる用量応答実験により確立した。腫瘍容量を、標準的な方法による注入の後に2日おきに算出した（例えば、MeyerらのInt. J. Cancer、43巻、851～856頁（1989年））。本発明によるHDAC阻害剤での処理により、ビヒクルのみ（即ち、HDAC阻害剤なし）で処理された対照に比較して腫瘍重量及び容量が有意に減少した。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤である化合物6、29、67、258aa、及び43による結果を、図1～10に示す。

【0765】

10

（アッセイ実施例3）

インビボの腫瘍細胞に対する、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤とヒストン脱アセチル化酵素アンチセンスオリゴヌクレオチドとの組合せ抗新生物作用

この実施例の目的は、本発明のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤とヒストン脱アセチル化酵素アンチセンスオリゴヌクレオチドとを組み合わせると、哺乳動物での腫瘍増殖の阻害を増強できることを説明することである。好ましくは、アンチセンスオリゴヌクレオチド及びHDAC阻害剤は、同じヒストン脱アセチル化酵素の発現及び活性を阻害する。

【0766】

移植されたHCT116腫瘍（平均容量 100 mm^3 ）を有するマウスを毎日、体重 1 kg 当たりヒストン脱アセチル化酵素アンチセンスオリゴヌクレオチド約 0.1 mg から約 30 mg を含有する生理食塩水製剤で処理する。第2群のマウスは毎日、体重 1 kg 当たりHDAC阻害剤約 0.01 mg から約 5 mg を含有する、薬剤として許容される製剤で処理する。

20

【0767】

数匹のマウスには、アンチセンスオリゴヌクレオチド及びHDAC阻害剤の両方を与える。これらのマウスのうち、1群には、アンチセンスオリゴヌクレオチド及びHDAC阻害剤を同時に、尾静脈を介して静脈内で与える。他の群には、尾静脈を介してアンチセンスオリゴヌクレオチドを、皮下でHDAC阻害剤を与える。さらに他の群には、アンチセンスオリゴヌクレオチド及びHDAC阻害剤を両方とも皮下で与える。処置を受けない（例えば、生理食塩水のみ）か、ミスマッチアンチセンスオリゴヌクレオチドのみを与えられるか、ヒストン脱アセチル化酵素活性を阻害しない対照化合物を与えられるか、及びミスマッチアンチセンスオリゴヌクレオチドを対照化合物と共に与えられる、マウスの対照群も同様に用意する。

30

【0768】

腫瘍容量を、キャリパーを用いて測定する。本発明によるアンチセンスオリゴヌクレオチドとヒストン脱アセチル化酵素タンパク質阻害剤との併用処理により、対照に比較して、腫瘍重量及び容量が有意に減少した。

【0769】

表6Cは、HDAC1酵素の阻害、3-〔4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル-2, 5-ジフェニルテトラゾリウム〕ブロミド（MTT）アッセイを用いての化合物の抗増殖性活性（ヒト大腸癌HCT116細胞）の他、p21^{WAF1/Cip1} 癌抑制遺伝子の誘発に関するデータを提供する。

40

【0770】

【表 1 3】

表6C

実施例	化合物	HD-1 μM	MTT HCT116 μM	P21 (HCT116) μM
41a	143a	a	a	b
41b	143b	a	b	b
41c	143c	a	b	b
42	146	a	a	b
46	164	a	a	b
46cc	164cc	a	a	b
49	173	a	b	b
51	181	a	a	b
52	184	a	a	b
66	242	a	a	b
67e	245e	a	a	b
70a	256a	a	a	b
70b	256b	a	a	b
70c	256c	a	a	b
71d	258d	a	a	b
71aa	258aa	a	a	b
71cc	258cc	a	a	b
71hh	258hh	a	a	b
71mm	258mm	a	a	b
71nn	258nn	a	b	b
71pp	258pp	a	a	b
71qq	258qq	a	a	b
78	283	a	a	b
79	286	a	b	b
79aa	286aa	a	a	b
97	349	a	a	b

【0771】

MTTアッセイ

96ウェルプレートに播種したヒト大腸癌HCT116細胞に、化合物を種々の濃度で加えた。細胞を5%CO₂インキュベーター中、37℃で72時間インキュベーションした。MTT(3-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2,5ジフェニルテトラゾリウムブロミド、シグマ)を0.5mg/mlの最終濃度で加え、細胞と共に4時間インキュベーションし、その後、可溶化緩衝剤を等容量(N,N-ジメチルホルムアミド50%、SDS20%、pH4.7)を培養細胞の上に加えた。一晩インキュベーションした後に、630nmでの基準を使用する570nmでの比色読み値により、可溶化された染料を定量した。OD値を、該当する細胞系の標準増殖曲線により、細胞数に変換した。細胞数を、DMSO処理された細胞数の50%まで低減させる濃度を、MTT IC₅₀と決定した。

【0772】

p21^{WAF1/Cip1}アッセイ

HCT116細胞を、p21プロモータ駆動ルシフェラーゼをエンコードするレポータープラスミドで安定して形質移入した。HDAC阻害剤の示した濃度で16時間、細胞を処理した後、細胞を収集し、ルシフェラーゼ活性を分析した。MS-275の有効濃度(EC)を1μMと指定した。HDAC阻害剤の能力をMS-275の能力と比較した(T. SuzukiらのJ. Med. Chem.、3001~3003頁、1999年)。与

えられた化合物の低いECは、この化合物がMS-275よりもp21発現を誘導する能力があることを示している。

【図面の簡単な説明】

【0773】

【図1】化合物6を用いたhct116ヒト直腸結腸癌細胞におけるヒストンデアセチラーゼ阻害剤の抗腫瘍効果を示す図である。

【図2】化合物29を用いたA549ヒト肺癌におけるヒストンデアセチラーゼ阻害剤の抗腫瘍効果を示す図である。

【図3】化合物29を用いたSW48ヒト直腸結腸癌におけるヒストンデアセチラーゼ阻害剤の抗腫瘍効果を示す図である。

【図4】化合物67を用いたW48ヒト直腸結腸癌におけるヒストンデアセチラーゼ阻害剤の抗腫瘍効果を示す図である。

【図5】化合物258aaを用いたA549ヒト肺癌におけるヒストンデアセチラーゼ阻害剤の抗腫瘍効果を示す図である。

【図6】化合物43を用いたA549ヒト肺癌におけるヒストンデアセチラーゼ阻害剤の抗腫瘍効果を示す図である。

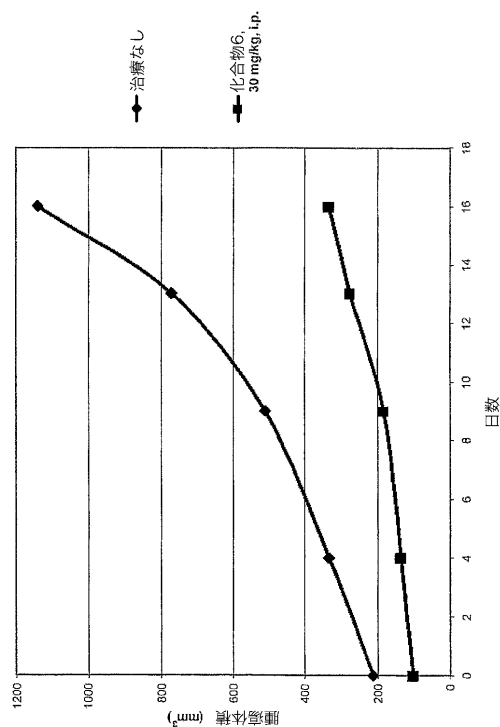
【図7】化合物43を用いたA431外陰癌腫におけるヒストンデアセチラーゼ阻害剤の抗腫瘍効果を示す図である。

【図8】化合物258aaを用いたA431外陰癌腫におけるヒストンデアセチラーゼ阻害剤の抗腫瘍効果を示す図である。

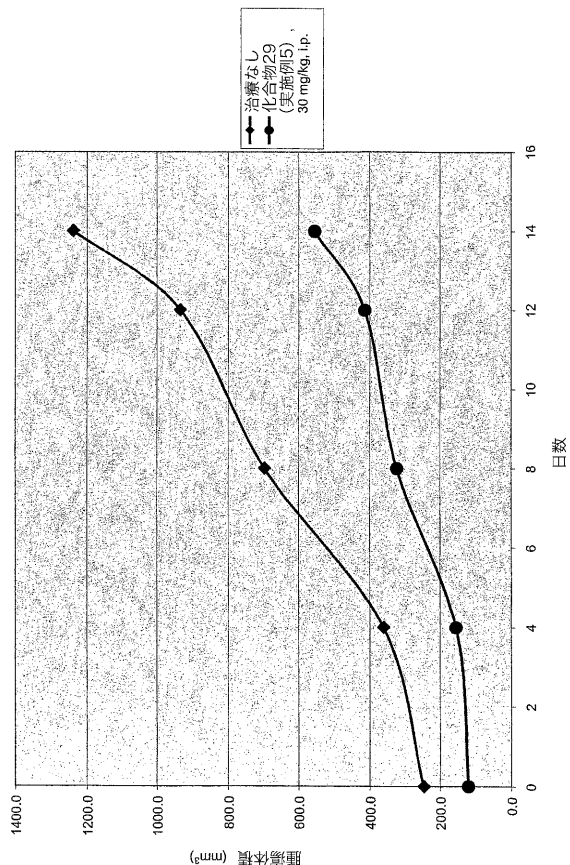
【図9】化合物258aaを用いたhct116ヒト直腸結腸癌におけるヒストンデアセチラーゼ阻害剤の抗腫瘍効果を示す図である。

【図10】化合物29を用いたcol205ヒト直腸結腸癌におけるヒストンデアセチラーゼ阻害剤の抗腫瘍効果を示す図である

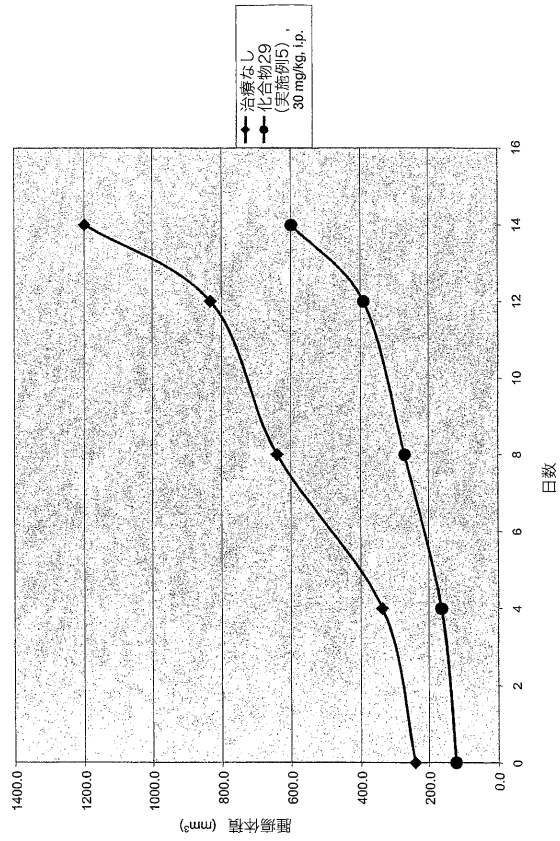
【図1】



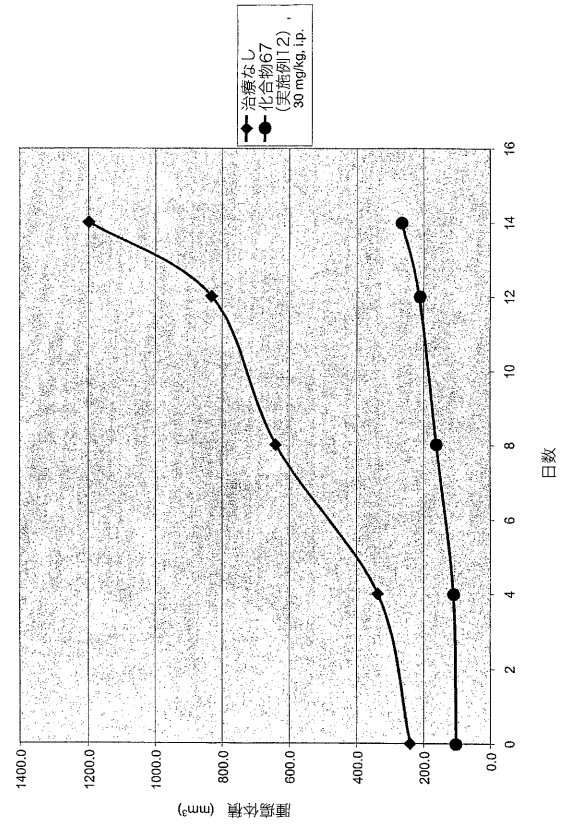
【図2】



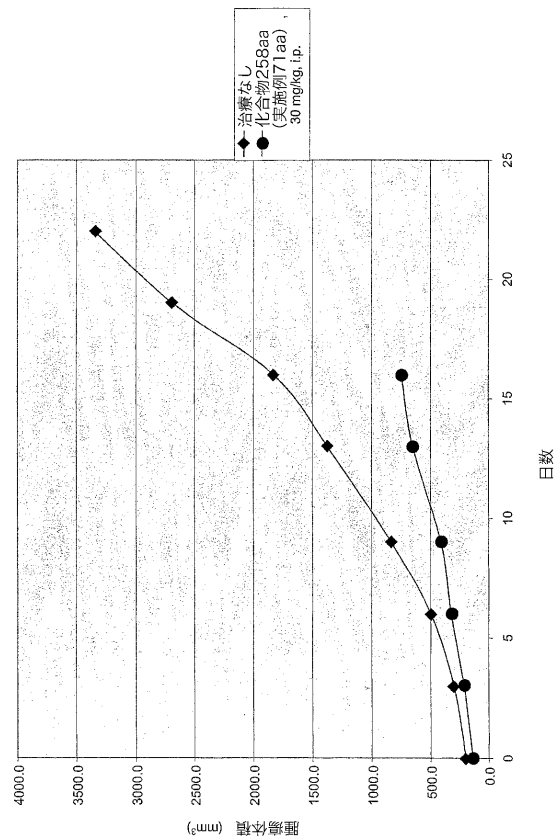
【図 3】



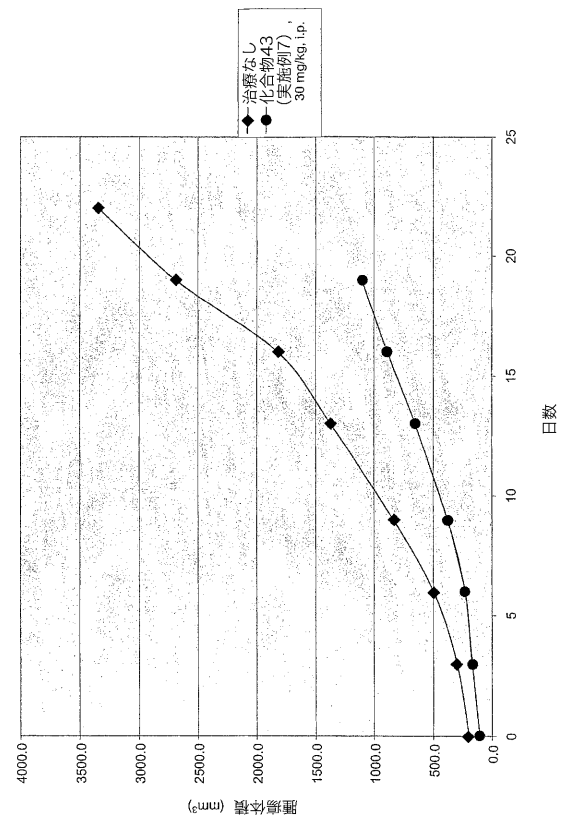
【図 4】



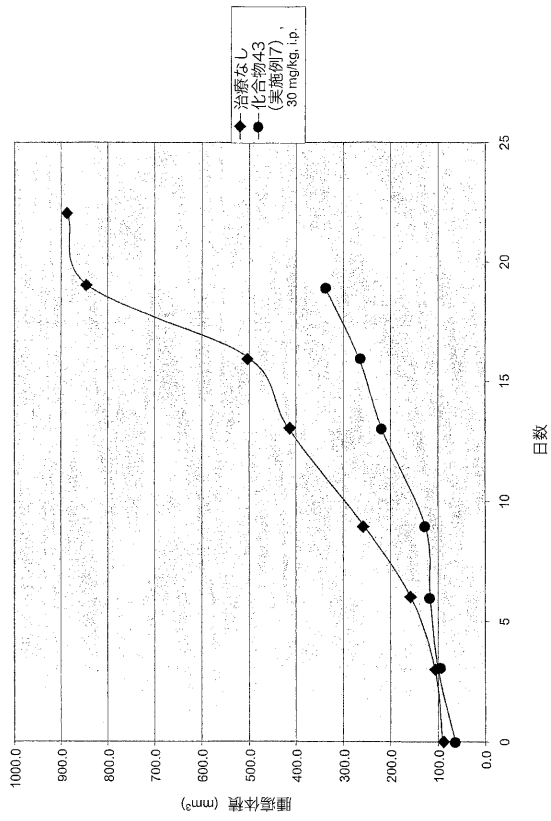
【図 5】



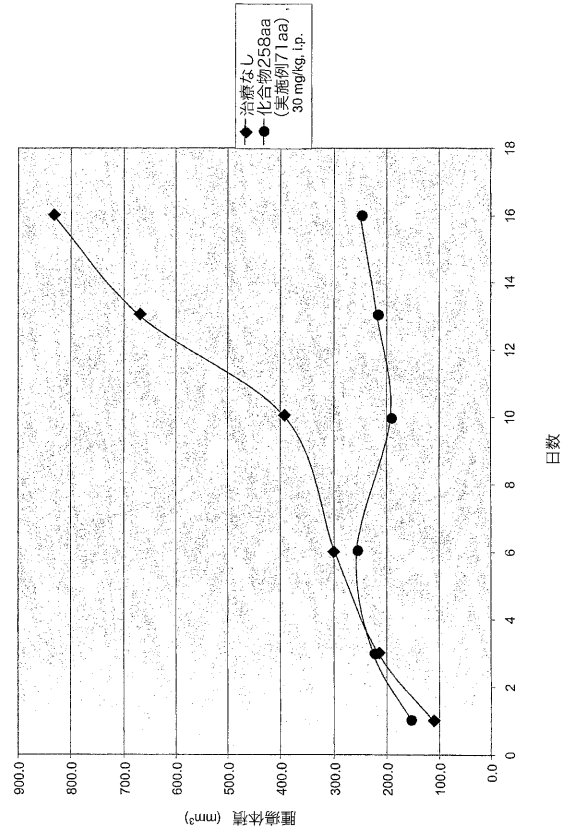
【図 6】



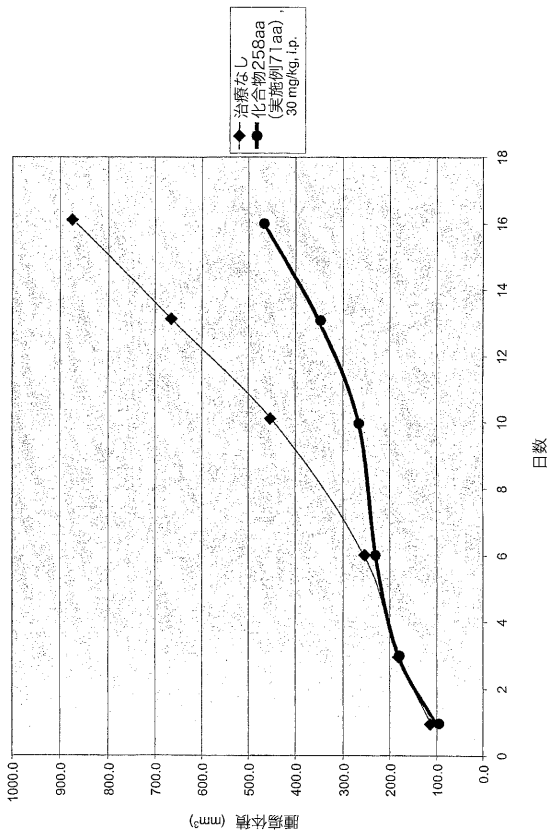
【図 7】



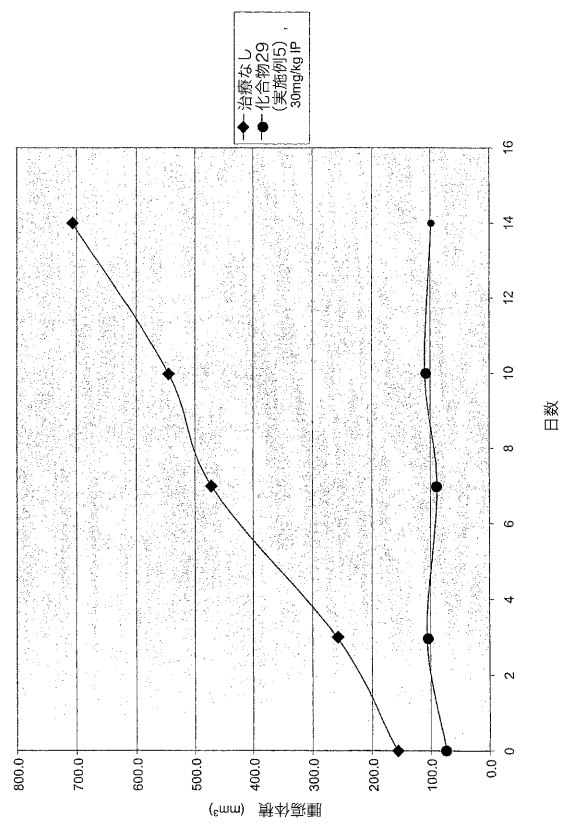
【図 8】



【図 9】



【図 10】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 P 33/02 (2006.01)
A 6 1 P 31/10 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 K 48/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/02 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)
C 1 2 N 9/99 (2006.01)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)
A 6 1 K 31/426 (2006.01)
A 6 1 K 31/44 (2006.01)
A 6 1 K 31/497 (2006.01)
A 6 1 K 31/41 (2006.01)
A 6 1 K 31/4535 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
A 6 1 K 31/275 (2006.01)
C 0 7 D 233/84 (2006.01)
C 0 7 D 233/60 (2006.01)
C 0 7 D 207/325 (2006.01)
C 0 7 D 209/08 (2006.01)
A 6 1 K 31/404 (2006.01)
A 6 1 K 31/357 (2006.01)
A 6 1 K 31/517 (2006.01)
C 0 7 D 277/28 (2006.01)
A 6 1 K 31/425 (2006.01)
C 0 7 D 263/56 (2006.01)
A 6 1 K 31/423 (2006.01)
A 6 1 K 31/498 (2006.01)
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
C 0 7 D 417/14 (2006.01)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)
C 0 7 D 333/68 (2006.01)
C 0 7 D 249/06 (2006.01)
C 0 7 D 257/04 (2006.01)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/437 (2006.01)
C 0 7 D 319/18 (2006.01)
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
A 6 1 K 31/428 (2006.01)
C 0 7 D 239/28 (2006.01)
A 6 1 K 31/505 (2006.01)
C 0 7 D 239/52 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 P 33/02
A 6 1 P 31/10
A 6 1 P 35/00
A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 48/00
A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 43/00 1 2 1
C 1 2 N 9/99
C 1 2 N 15/00 A
A 6 1 K 31/426
A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/41
A 6 1 K 31/4535
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/275
C 0 7 D 233/84
C 0 7 D 233/60 1 0 1
C 0 7 D 207/325
C 0 7 D 209/08
A 6 1 K 31/404
A 6 1 K 31/357
A 6 1 K 31/517
C 0 7 D 277/28
A 6 1 K 31/425
C 0 7 D 263/56
A 6 1 K 31/423
A 6 1 K 31/498
A 6 1 K 31/4155
A 6 1 K 31/4025
A 6 1 K 31/4178
C 0 7 D 417/14
A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/4192
C 0 7 D 333/68
C 0 7 D 249/06
C 0 7 D 257/04 E
C 0 7 D 471/04 1 0 7 E
A 6 1 K 31/437
C 0 7 D 319/18
A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K 31/428
C 0 7 D 239/28

C O 7 D 413/12	(2006.01)	A 6 1 K 31/505
C O 7 D 277/64	(2006.01)	C O 7 D 239/52
C O 7 D 333/18	(2006.01)	C O 7 D 413/12
C O 7 D 413/04	(2006.01)	C O 7 D 277/64
C O 7 D 333/38	(2006.01)	C O 7 D 333/18
C O 7 D 307/14	(2006.01)	C O 7 D 413/04
A 6 1 K 31/341	(2006.01)	C O 7 D 333/38
A 6 1 K 31/167	(2006.01)	C O 7 D 307/14
C O 7 D 333/52	(2006.01)	A 6 1 K 31/341
C O 7 D 207/335	(2006.01)	A 6 1 K 31/167
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	C O 7 D 333/52
C O 7 D 409/12	(2006.01)	C O 7 D 207/335
A 6 1 K 31/403	(2006.01)	A 6 1 K 31/40
C O 7 D 409/14	(2006.01)	C O 7 D 409/12
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/403
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	C O 7 D 409/14
C O 7 D 333/36	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/24	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184
A 6 1 K 31/192	(2006.01)	C O 7 D 333/36
A 6 1 K 31/245	(2006.01)	A 6 1 K 31/24
A 6 1 K 31/196	(2006.01)	A 6 1 K 31/192
C O 7 D 333/34	(2006.01)	A 6 1 K 31/245
C O 7 D 333/22	(2006.01)	A 6 1 K 31/196
A 6 1 K 31/4436	(2006.01)	C O 7 D 333/34
C O 7 D 277/20	(2006.01)	C O 7 D 333/22
C O 7 D 277/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/4436
		C O 7 D 277/40

(31)優先権主張番号 60/561,082

(32)優先日 平成16年4月9日(2004.4.9)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 パキン、イザベル

カナダ国、ケベック、サン ローラン、ケラー 2250

(72)発明者 レイト、シルヴァナ

カナダ国、ケベック、カークランド、ローランド ラニエル 27

(72)発明者 フレチュット、シルヴィー

カナダ国、ケベック、ヴェルダン、エセル 3693

(72)発明者 ヴァイスバーグ、アーカディー

カナダ国、ケベック、カークランド、リバーウッド グローブ ナンバー10

(72)発明者 ベスターマン、ジェフリー、エム.

カナダ国、ケベック、バイ ダーフ、グレイ クレセント 51

(72)発明者 テシエ、ピエール

カナダ国、オンタリオ、ホークスベリー、ウルフ ストリート 491

(72)発明者 マライス、タミー、シー.

カナダ国、ケベック、カークランド、リュ デ ヒロンデレス 66

審査官 齋藤 恵

(56)参考文献 国際公開第03/087057 (WO, A1)

国際公開第03/024448 (WO, A1)

国際公開第01/038322 (WO, A1)

特開平10-152462 (JP, A)

国際公開第01/016106 (WO, A1)

JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1999年, V42 N15, P3001-3003

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CA/REGISTRY(STN)