

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-524246

(P2008-524246A)

(43) 公表日 平成20年7月10日 (2008.7.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 235/06 (2006.01)	C O 7 D 235/06	4 C O 3 3
C O 7 D 235/26 (2006.01)	C O 7 D 235/26 C S P C	4 C O 5 6
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	4 C O 6 3
C O 7 D 233/36 (2006.01)	C O 7 D 233/36	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/4166 (2006.01)	A 6 1 K 31/4166	4 C O 7 1
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 185 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-546970 (P2007-546970)
(86) (22) 出願日 平成17年12月16日 (2005.12.16)
(85) 翻訳文提出日 平成19年8月13日 (2007.8.13)
(86) 国際出願番号 PCT/US2005/045779
(87) 国際公開番号 W02006/066133
(87) 国際公開日 平成18年6月22日 (2006.6.22)
(31) 優先権主張番号 60/636, 974
(32) 優先日 平成16年12月16日 (2004.12.16)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

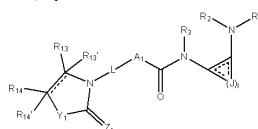
(71) 出願人 504344266
タケダ サン ディエゴ インコーポレイ
テッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
121 サン ディエゴ サイエンス セ
ンター ドライヴ 10410
(74) 代理人 100080791
弁理士 高島 一
(72) 発明者 ブレッシン、ジェローム、シー、
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92
103、サン ディエゴ、イビス ストリ
ート 3799

最終頁に続く

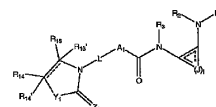
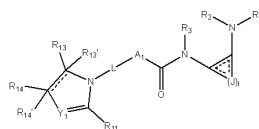
(54) 【発明の名称】 ヒストンデアセチラーゼ阻害剤

(57) 【要約】

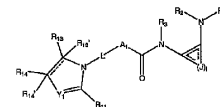
式：



および



and



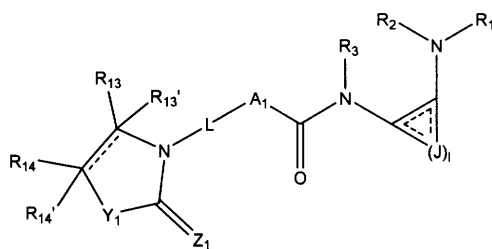
(式中、変数は、本明細書中で定義した通りである)
の化合物を含むヒストンデアセチラーゼ (HDAC) に
関して用いる、化合物、医薬組成物、キット及び方法を
提供する。

【選択図】 なし

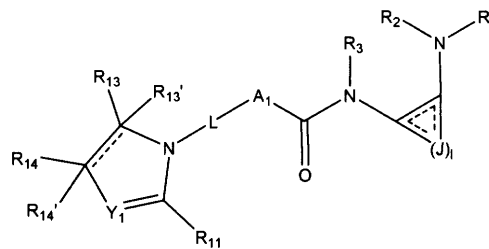
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

【化 1】



および



10

〔式中：

lは、1、2、3、4、5又は6であり；

それぞれのJは、CR₄及びNから成る群より独立して選ばれ；

A₁は、それぞれ置換されていないか若しくは置換されている、(C₃₋₁₂)シクロアルキレン、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキレン、アリーレン、及びヘテロアリーレン、から成る群より選ばれ；

Lは、C、N、O、又はSを含む1乃至10個の原子のバックボーン鎖(backbone chain)を含むリンカーであり、ハロ、ハロ(C₁₋₆)アルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、チオ、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキル(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル(C₁₋₆)アルキル、ヘテロ(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₆)アルキルヘテロ(C₃₋₇)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₇)シクロアルキル(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)ヘテロアルキル、アリール、(C₁₋₆)アルキルアリール、アリール(C₁₋₆)アルキル、ヘテロアリール、(C₁₋₆)アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁₋₆)アルキル、カルボニル(C₁₋₆)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₅)アルキル、スルホニル(C₁₋₆)アルキル、スルフィニル(C₁₋₆)アルキル、及びイミノ(C₁₋₆)アルキルから成る群より選ばれた置換基で任意に置換されていてよく；

20

Y₁は、CR₇R₈、NR₉、O、及びSから成る群より選ばれ；

30

Z₁は、NR₁₂、O及びSから成る群より選ばれ；

R₁及びR₂は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビスシクロアリール、(C₉₋₁₂)ビスシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₄₋₁₂)ビスシクロアリール、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビスシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

40

R₃は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビスシクロアリール、(C₉₋₁₂)ビスシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₄₋₁₂)ビスシクロアリール、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビスシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、及びイミノ(C₁₋₃)アルキル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

50

ル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R_4 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R_7 及び R_8 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ (但し、 R_8 は、それを結合する炭素が二重結合の一部を形成するとき、存在しない)；

R_9 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R_{11} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルキルチオ、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、から成る群より選ばれ；

R_{12} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}

10

20

30

40

50

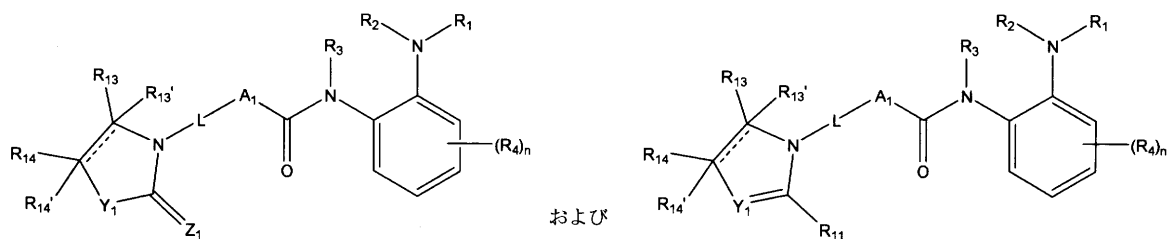
) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；かつ

R₁₃、R₁₃'、R₁₄、及びR₁₄'は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、ペルハロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリール、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ、又はR₁₃ 及びR₁₄ は、一緒に用いられ、置換されているか若しくは置換されていない環を形成する (但し、R₁₃' 及びR₁₄' は、これらが結合する原子が二重結合の一部を形成するとき、存在しない)

(但し、R₁、R₂、R₃、R₁₃、R₁₃'、R₁₄、及びR₁₄' が全てHであり；A₁ がフェニレンであり；L がメチレンであり；Y₁ がNR₉であり；かつR₉ がピリジン-2-イルであるとき、Z₁ は、SでもOでもない)] から成る群より選ばれる式を含む、化合物。

【請求項2】

【化2】



[式中：

n は、0、1、2、3、又は4であり；

A₁ は、それぞれ置換されていないか若しくは置換されている、(C₃₋₁₂) シクロアルキレン、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキレン、アリーレン、及びヘテロアリーレン、から成る群より選ばれ；

L は、C、N、O、又はSを含む1乃至10個の原子のバックボーン鎖 (backbone chain) を含むリンカーであり、ハロ、ハロ (C₁₋₆) アルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、チオ、(C₁₋₆) アルキル、(C₃₋₇) シクロアルキル、(C₁₋₆) アルキル (C₃₋₇) シクロアルキル、(C₃₋₇) シクロアルキル (C₁₋₆) アルキル、ヘテロ (C₃₋₇) シクロアルキル、(C₁₋₆) アルキルヘテロ (C₃₋₇) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₇) シクロアルキル (C₁₋₆) アルキル、(C₁₋₆) ヘテロアルキル、アリール、(C₁₋₆) アルキルアリール、アリール (C₁₋₆) アルキル、ヘテロアリール、(C₁₋₆) アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール (C₁₋₆) アルキル、カルボニル (C₁₋₆) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₅) アルキル、スルホニル

(C_{1-6}) アルキル、スルフィニル (C_{1-6}) アルキル、及びイミノ (C_{1-6}) アルキルから成る群より選ばれた置換基で任意に置換されていてよく；

Y_1 は、 CR_7R_8 、 NR_9 、O、及びSから成る群より選ばれ；

Z_1 は、 NR_{12} 、O及びSから成る群より選ばれ；

R_1 及び R_2 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R_3 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R_4 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R_7 及び R_8 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ (但し、 R_8 は、それを結合する炭素が二重結合の一部を形成するとき、存在しない)；

R_9 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5})

10

20

30

40

50

アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R_{11} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アルキルチオ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、から成る群より選ばれ；

R_{12} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；かつ

R_{13} 、 R_{13}' 、 R_{14} 、及び R_{14}' は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ、又は R_{13} 及び R_{14} は、一緒に用いられ置換されているか若しくは置換されていない環を形成する（但し、 R_{13}' 及び R_{14}' は、これらが結合する原子が二重結合の一部を形成するとき、存在しない）

（但し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{13} 、 R_{13}' 、 R_{14} 、及び R_{14}' が全て H であり； A_1 がフェニレンであり； L がメチレンであり； Y_1 が NR_9 であり；かつ R_9 がピリジン-2-イルであるとき、 Z_1 は、S でも O でもない）] から成る群より選ばれる式を含む、請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

10

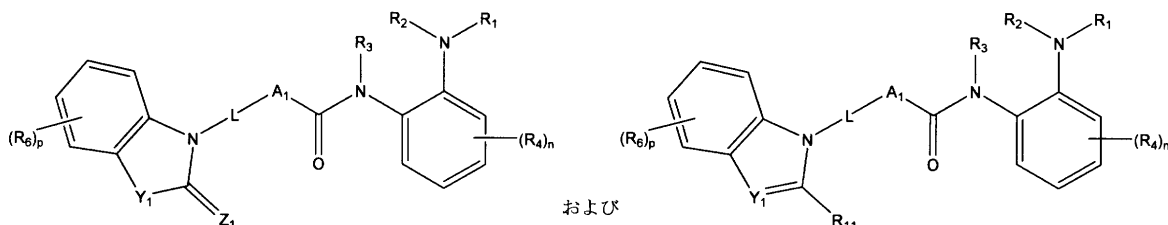
20

30

40

50

【化 3】



[式中:]

n は、0、1、2、3、又は4であり；

p は、0、1、2、3、又は4であり；

A₁ は、それぞれ置換されていないか若しくは置換されている、(C₃₋₁₂) シクロアルキレン、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキレン、アリーレン、及びヘテロアリーレン、から成る群より選ばれ；

L は、C、N、O、又はSを含む1乃至10個の原子のバックボーン鎖 (backbone chain) を含むリンカーであり、ハロ、ハロ(C₁₋₆) アルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、チオ、(C₁₋₆) アルキル、(C₃₋₇) シクロアルキル、(C₁₋₆) アルキル(C₃₋₇) シクロアルキル、(C₃₋₇) シクロアルキル(C₁₋₆) アルキル、ヘテロ(C₃₋₇) シクロアルキル、(C₁₋₆) アルキルヘテロ(C₃₋₇) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₇) シクロアルキル(C₁₋₆) アルキル、(C₁₋₆) ヘテロアルキル、アリール、(C₁₋₆) アルキルアリール、アリール(C₁₋₆) アルキル、ヘテロアリール、(C₁₋₆) アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁₋₆) アルキル、カルボニル(C₁₋₆) アルキル、チオカルボニル(C₁₋₅) アルキル、スルホニル(C₁₋₆) アルキル、スルフィニル(C₁₋₆) アルキル、及びイミノ(C₁₋₆) アルキルから成る群より選ばれた置換基で任意に置換されていてよく；

Y₁ は、CR₇R₈、NR₉、O、及びSから成る群より選ばれ；Z₁ は、NR₁₂、O及びSから成る群より選ばれ；

R₁ 及び R₂ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、アリール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₄₋₁₂) ビシクロアリール、ヘテロ(C₈₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、カルボニル(C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃) アルキル、スルホニル(C₁₋₃) アルキル、スルフィニル(C₁₋₃) アルキル、イミノ(C₁₋₃) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R₃ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、アリール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₄₋₁₂) ビシクロアリール、ヘテロ(C₈₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、カルボニル(C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃) アルキル、スルホニル(C₁₋₃) アルキル、スルフィニル(C₁₋₃) アルキル、イミノ(C₁₋₃) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、

10

20

30

40

50

及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R_4 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

それぞれの R_6 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

R_7 及び R_8 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ (但し、 R_8 は、それを結合する炭素が二重結合の一部を形成するとき、存在しない)；

R_9 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R_{11} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルキルチオ、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}

10

20

30

40

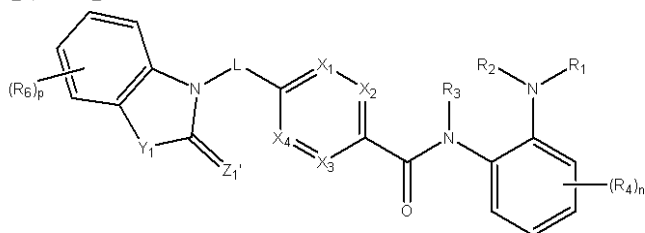
50

）アルキル、チオカルボニル（ C_{1-3} ）アルキル、スルホニル（ C_{1-3} ）アルキル、スルフィニル（ C_{1-3} ）アルキル、アミノ（ C_{1-10} ）アルキル、イミノ（ C_{1-3} ）アルキル、アリール、ヘテロアリール、（ C_{9-12} ）ビシクロアリール、及びヘテロ（ C_{4-12} ）ビシクロアリール、から成る群より選ばれ；かつ

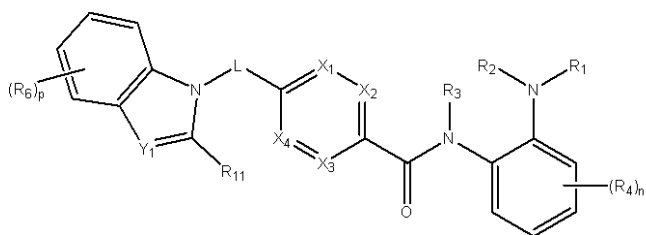
R_{12} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、（ C_{1-10} ）アルキル、（ C_{3-12} ）シクロアルキル、（ C_{3-12} ）シクロアルキル（ C_{1-5} ）アルキル、ヘテロ（ C_{3-12} ）シクロアルキル、ヘテロ（ C_{3-12} ）シクロアルキル（ C_{1-5} ）アルキル、アリール（ C_{1-10} ）アルキル、ヘテロアリール（ C_{1-5} ）アルキル、（ C_{9-12} ）ビシクロアリール、（ C_{9-12} ）ビシクロアリール（ C_{1-5} ）アルキル、ヘテロ（ C_{4-12} ）ビシクロアリール、ヘテロ（ C_{8-12} ）ビシクロアリール（ C_{1-5} ）アルキル、カルボニル（ C_{1-3} ）アルキル、チオカルボニル（ C_{1-3} ）アルキル、スルホニル（ C_{1-3} ）アルキル、スルフィニル（ C_{1-3} ）アルキル、イミノ（ C_{1-3} ）アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれる」から成る群より選ばれる式を含む、請求項 1 の化合物。

【請求項 4】

【化 4】



および



[式中：

n は、0、1、2、3、又は 4 であり；

p は、0、1、2、3、又は 4 であり；

L は、C、N、O、又は S を含む 1 乃至 10 個の原子のバックボーン鎖（backbone chain）を含むリンカーであり、ハロ、ハロ（ C_{1-6} ）アルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、チオ、（ C_{1-6} ）アルキル、（ C_{3-7} ）シクロアルキル、（ C_{1-6} ）アルキル（ C_{3-7} ）シクロアルキル、（ C_{3-7} ）シクロアルキル（ C_{1-6} ）アルキル、ヘテロ（ C_{3-7} ）シクロアルキル、（ C_{1-6} ）アルキルヘテロ（ C_{3-7} ）シクロアルキル、ヘテロ（ C_{3-7} ）シクロアルキル（ C_{1-6} ）アルキル、（ C_{1-6} ）ヘテロアルキル、アリール、（ C_{1-6} ）アルキルアリール、アリール（ C_{1-6} ）アルキル、ヘテロアリール、（ C_{1-6} ）アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール（ C_{1-6} ）アルキル、カルボニル（ C_{1-6} ）アルキル、チオカルボニル（ C_{1-5} ）アルキル、スルホニル（ C_{1-6} ）アルキル、スルフィニル（ C_{1-6} ）アルキル、及びイミノ（ C_{1-6} ）アルキルから成る群より選ばれた置換基で任意に置換されていてよく；

X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 は、CR₅ 及び N から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

10

20

30

40

50

Y_1 は、 CR_7R_8 、 NR_9 、 O 、及び S から成る群より選ばれ；

Z_1' は、 O 及び S から成る群より選ばれ；

R_1 及び R_2 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R_3 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R_4 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

それぞれの R_5 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

それぞれの R_6 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、

ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

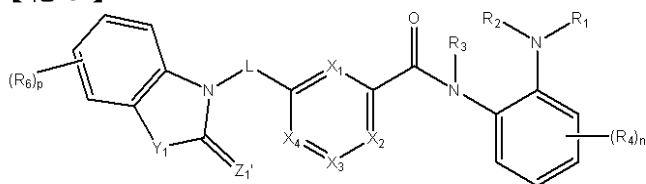
R₇ 及び R₈ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ベルハロ (C₁₋₁₀) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、アリーール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリーール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリーール、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリーール、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R₉ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリーール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリーール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリーール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリーール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリーール、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリーール (C₁₋₅) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アミノ、アリーール、ヘテロアリーール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；かつ

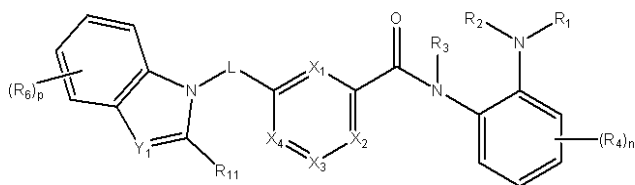
R₁₁ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₁₋₁₀) アルキルチオ、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリーール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリーール (C₁₋₅) アルキル、ベルハロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリーール、及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリーール、から成る群より選ばれる] から成る群より選ばれる式を含む、請求項 1 の化合物。

【請求項 5】

【化 5】



および



〔式中：

n は、0、1、2、3、又は4であり；

p は、0、1、2、3、又は4であり；

L は、C、N、O、又はSを含む1乃至10個の原子のバックボーン鎖 (backbone chain) を含むリンカーであり、ハロ、ハロ (C₁ - 6) アルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、チオ、(C₁ - 6) アルキル、(C₃ - 7) シクロアルキル、(C₁ - 6) アルキル (C₃ - 7) シクロアルキル、(C₃ - 7) シクロアルキル (C₁ - 6) アルキル、ヘテロ (C₃ - 7) シクロアルキル、(C₁ - 6) アルキルヘテロ (C₃ - 7) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 7) シクロアルキル (C₁ - 6) アルキル、(C₁ - 6) ヘテロアルキル、アリール、(C₁ - 6) アルキルアリール、アリール (C₁ - 6) アルキル、ヘテロアリール、(C₁ - 6) アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール (C₁ - 6) アルキル、カルボニル (C₁ - 6) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 5) アルキル、スルホニル (C₁ - 6) アルキル、スルフィニル (C₁ - 6) アルキル、及びイミノ (C₁ - 6) アルキルから成る群より選ばれた置換基で任意に置換されていてよく；

X₁、X₂、X₃、及びX₄ は、CR₅ 及びNから成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

Y₁ は、CR₇R₈、NR₉、O、及びSから成る群より選ばれ；Z₁' は、O及びSから成る群より選ばれ；

R₁ 及びR₂ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R₃ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロ

10

20

30

40

50

R₄ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C₁ - C₁₀) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C₁ - C₁₀) アルキル、(C₃ - C₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - C₁₂) シクロアルキル、アリール (C₁ - C₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - C₅) アルキル、(C₉ - C₁₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈ - C₁₂) ビシクロアリール、カルボニル (C₁ - C₃) アルキル、チオカルボニル (C₁ - C₃) アルキル、スルホニル (C₁ - C₃) アルキル、スルフィニル (C₁ - C₃) アルキル、イミノ (C₁ - C₃) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

それぞれの R_6 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

R₇ 及び R₈ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C₁ - 1₀) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C₁ - 1₀) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) シクロアルキル、アリール (C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈ - 1₂) ビシクロアリール、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R₉ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロ

10

20

30

40

50

アリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；かつ

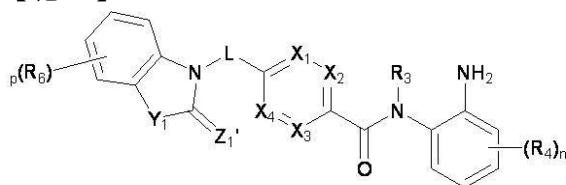
R_{11} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルキルチオ、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、から成る群より選ばれる] から成る群より選ばれる式を含む、請求項 1 の化合物。

10

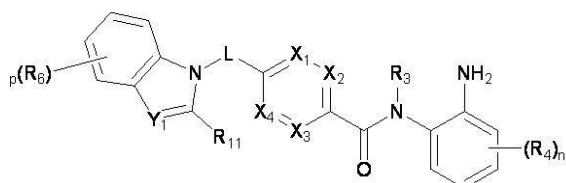
【請求項 6】

【化 6】

20



および



30

[式中：

n は、0、1、2、3、又は 4 であり；

p は、0、1、2、3、又は 4 であり；

L は、C、N、O、又は S を含む 1 乃至 10 個の原子のバックボーン鎖 (backbone chain) を含むリンカーであり、ハロ、ハロ (C_{1-6}) アルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、チオ、(C_{1-6}) アルキル、(C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{1-6}) アルキル (C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロ (C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{1-6}) アルキルヘテロ (C_{3-7}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) ヘテロアルキル、アリール、(C_{1-6}) アルキルアリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール、(C_{1-6}) アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキル、カルボニル (C_{1-6}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-5}) アルキル、スルホニル (C_{1-6}) アルキル、スルフィニル (C_{1-6}) アルキル、及びイミノ (C_{1-6}) アルキルから成る群より選ばれた置換基で任意に置換されていてよく；

40

X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 は、 CR_5 及び N から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

Y_1 は、 CR_7R_8 、 NR_9 、O、及び S から成る群より選ばれ；

50

Z_1' は、O 及び S から成る群より選ばれ；

R_3 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

10

R_4 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

20

それぞれの R_5 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選

30

それぞれの R_6 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選

40

R_7 及び R_8 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立

50

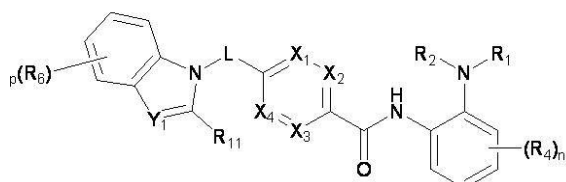
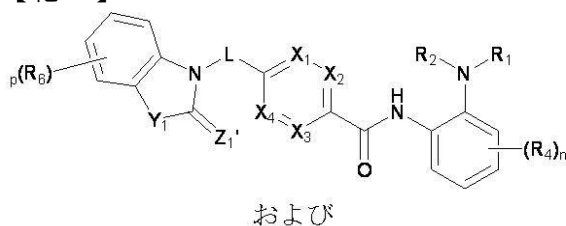
して選ばれ；

R_9 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；かつ

R_{11} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アルキルチオ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、から成る群より選ばれる] から成る群より選ばれる式を含む、請求項 1 の化合物。

【請求項 7】

【化 7】



[式中：

n は、0、1、2、3、又は 4 であり；

p は、0、1、2、3、又は 4 であり；

L は、C、N、O、又は S を含む 1 乃至 10 個の原子のバックボーン鎖 (backbone chain) を含むリンカーであり、ハロ、ハロ (C_{1-6}) アルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、チオ、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロ (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキルヘテロ (C_{3-7}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) ヘテロアルキル、アリール、 (C_{1-6}) アルキルアリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、ヘテロ

アリール、(C₁₋₆) アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール (C₁₋₆) アルキル、カルボニル (C₁₋₆) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₅) アルキル、スルホニル (C₁₋₆) アルキル、スルフィニル (C₁₋₆) アルキル、及びイミノ (C₁₋₆) アルキルから成る群より選ばれた置換基で任意に置換されていてよく；

X₁、X₂、X₃、及びX₄は、CR₅及びNから成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

Y₁は、CR₇R₈、NR₉、O、及びSから成る群より選ばれ；

Z₁'は、O及びSから成る群より選ばれ；

R₁及びR₂は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R₄は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C₁₋₁₀) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

それぞれのR₅は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C₁₋₁₀) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

それぞれのR₆は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C₁₋₁₀) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

R₇及びR₈は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C₁₋₁₀) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C₁₋₁₀) アル

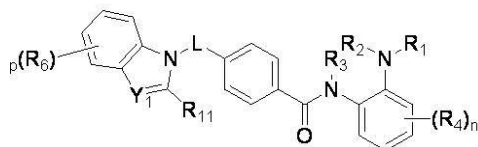
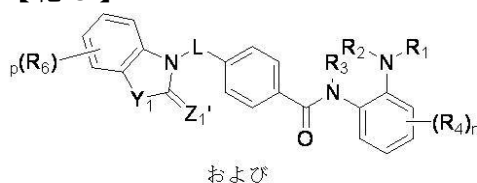
キル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R_9 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；かつ

R_{11} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アルキルチオ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、から成る群より選ばれる」から成る群より選ばれる式を含む、請求項1の化合物。

【請求項8】

【化8】



[式中：

n は、0、1、2、3、又は4であり；

p は、0、1、2、3、又は4であり；

L は、C、N、O、又はSを含む1乃至10個の原子のバックボーン鎖 (backbone chain) を含むリンカーであり、ハロ、ハロ (C_{1-6}) アルキル、アミノ、ニトロ、シアノ

、チオ、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキル (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロ (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキルヘテロ (C_{3-7}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) ヘテロアルキル、アリール、 (C_{1-6}) アルキルアリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール、 (C_{1-6}) アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキル、カルボニル (C_{1-6}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-5}) アルキル、スルホニル (C_{1-6}) アルキル、スルフィニル (C_{1-6}) アルキル、及びイミノ (C_{1-6}) アルキルから成る群より選ばれた置換基で任意に置換されていてよく；

Y_1 は、 CR_7R_8 、 NR_9 、O、及びSから成る群より選ばれ；

Z_1' は、O及びSから成る群より選ばれ；

R_1 及び R_2 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R_3 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R_4 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

それぞれの R_6 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキ

10

20

30

40

50

ニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

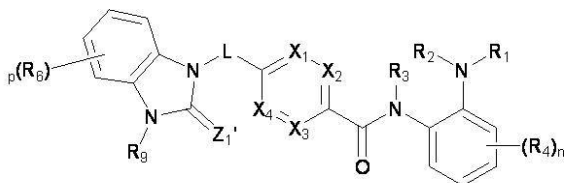
R₇ 及び R₈ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C₁ - 1₀) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C₁ - 1₀) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) シクロアルキル、アリール (C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈ - 1₂) ビシクロアリール、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R₉ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁ - 1₀) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₄ - 1₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈ - 1₂) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；かつ

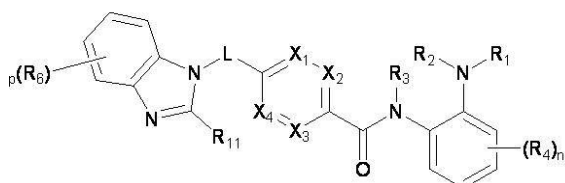
R₁₁ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 1₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 1₀) アルキル、(C₁ - 1₀) アルキルチオ、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) シクロアルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) ビシクロアルキル、アリール (C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、ペルハロ (C₁ - 1₀) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル (C₁ - 1₀) アルキル、ハロ (C₁ - 1₀) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アミノ (C₁ - 1₀) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール、及びヘテロ (C₄ - 1₂) ビシクロアリール、から成る群より選ばれる] から成る群より選ばれる式を含む、請求項 1 の化合物。

【請求項 9】

【化 9】



および



10

20

30

40

50

[式中:]

n は、0、1、2、3、又は4であり；

p は、0、1、2、3、又は4であり；

L は、C、N、O、又はSを含む1乃至10個の原子のバックボーン鎖 (backbone chain) を含むリンカーであり、ハロ、ハロ (C₁₋₆) アルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、チオ、(C₁₋₆) アルキル、(C₃₋₇) シクロアルキル、(C₁₋₆) アルキル (C₃₋₇) シクロアルキル、(C₃₋₇) シクロアルキル (C₁₋₆) アルキル、ヘテロ (C₃₋₇) シクロアルキル、(C₁₋₆) アルキルヘテロ (C₃₋₇) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₇) シクロアルキル (C₁₋₆) アルキル、(C₁₋₆) ヘテロアルキル、アリール、(C₁₋₆) アルキルアリール、アリール (C₁₋₆) アルキル、ヘテロアリール、(C₁₋₆) アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール (C₁₋₆) アルキル、カルボニル (C₁₋₆) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₅) アルキル、スルホニル (C₁₋₆) アルキル、スルフィニル (C₁₋₆) アルキル、及びイミノ (C₁₋₆) アルキルから成る群より選ばれた置換基で任意に置換されていてよく；

10

X₁、X₂、X₃、及びX₄ は、CR₅ 及びNから成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

Z₁' は、O及びSから成る群より選ばれ；

R₁ 及びR₂ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

20

R₃ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

30

R₄ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C₁₋₁₀) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

40

それぞれのR₅ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ

50

、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

それぞれの R_6 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

R_9 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；かつ

R_{11} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルキルチオ、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、から成る群より選ばれる」から成る群より選ばれる式を含む、請求項 1 の化合物。

【請求項 10】

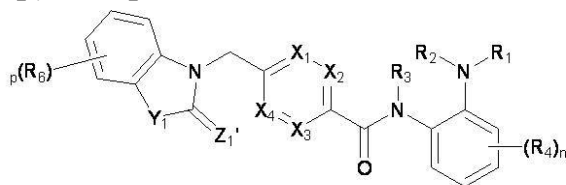
10

20

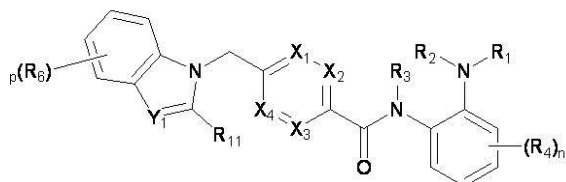
30

40

【化 10】



および



〔式中：

n は、0、1、2、3、又は4であり；

p は、0、1、2、3、又は4であり；

X₁、X₂、X₃、及びX₄は、C R₅ 及びNから成る群よりそれぞれ独立して選ばれ

；

Y₁ は、C R₇ R₈、N R₉、O、及びSから成る群より選ばれ；Z₁' は、O及びSから成る群より選ばれ；

R₁ 及びR₂ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁ - 1₀) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₄ - 1₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈ - 1₂) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R₃ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁ - 1₀) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₄ - 1₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈ - 1₂) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R₄ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C₁ - 1₀) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C₁ - 1₀) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) シクロアルキル、アリール (C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈ - 1₂) ビシクロアリール、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ

10

20

30

40

50

、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

それぞれの R_5 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ベルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリーール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリーール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

10

それぞれの R_6 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ベルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリーール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリーール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

20

R_7 及び R_8 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ベルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリーール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリーール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

30

R_9 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリーール、(C_{9-12}) ビシクロアリーール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリーール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリーール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリーール、ヘテロアリーール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；かつ

40

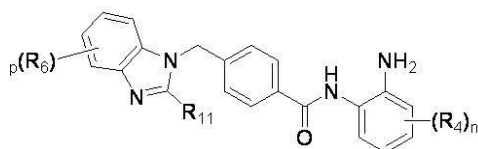
R_{11} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルキルチオ、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、ベルハロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロ

50

アルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、から成る群より選ばれる] から成る群より選ばれる式を含む、請求項 1 の化合物。

【請求項 11】

【化 11】



[式中：

n は、0、1、2、3、又は 4 であり；

p は、0、1、2、3、又は 4 であり；

$Z_{1'}$ は、O 及び S から成る群より選ばれ；

R_4 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

それぞれの R_6 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

R_9 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、

ル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；かつ

R_{11} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルキルチオ、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、から成る群より選ばれる」から成る群より選ばれる式を含む、請求項 1 の化合物。

10

【請求項 12】

L が、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、(C_{1-6}) アルキレン、(C_{2-6}) アルケニレン、及び (C_{2-6}) アルキニレン、から成る群より選ばれる、請求項 1～9 のいずれか 1 つの化合物。

20

【請求項 13】

L が置換されていないか若しくは置換されている (C_{1-4}) アルキレンである、請求項 1～9 のいずれか 1 つの化合物。

【請求項 14】

L が置換されていないか若しくは置換されている (C_{1-3}) アルキレンである、請求項 1～9 のいずれか 1 つの化合物。

【請求項 15】

L が置換されていないか若しくは置換されているメチレンである、請求項 1～9 のいずれか 1 つの化合物。

【請求項 16】

少なくとも 1 つの R_1 及び R_2 が H である、請求項 1～5、7～10 及び 12～15 のいずれか 1 つの化合物。

30

【請求項 17】

R_1 及び R_2 がいずれも H である、請求項 16 の化合物。

【請求項 18】

R_3 が H である、請求項 1～6、8～10 及び 12～17 のいずれか 1 つの化合物。

【請求項 19】

R_4 が、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-5}) アルキル、(C_{3-5}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-5}) シクロアルキル、アリール (C_{1-3}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-3}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、及びイミノである、請求項 1～18 のいずれか 1 つの化合物。

40

【請求項 20】

A_1 がフェニレンである、請求項 1～3 及び 12～19 のいずれか 1 つの化合物。

【請求項 21】

A_1 が 1, 4-フェニレンである、請求項 20 の化合物。

【請求項 22】

50

Y_1 が、NR₉、O、及びSから成る群より選ばれ、R₉が、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₅)シクロアルキル、(C₃₋₅)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₅)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₅)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、スルホニル、及びスルフィニルである、請求項1~8、10及び12~21のいずれか1つの化合物。

【請求項23】

Z₁ が、NR₁₂、O及びSから成る群より選ばれ、R₁₂が、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₅)シクロアルキル、(C₃₋₅)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₅)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₅)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、スルホニル、及びスルフィニル、である、請求項1~3及び12~22のいずれか1つの化合物。

【請求項24】

N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
 4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
 4-((4-アミノ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソイミダゾリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((7-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
 4-((7-アミノ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-クロロ-2-オキソベンゾ[d]チアゾール-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド;
 4-((2-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)ベンズアミド;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソベンゾ[d]チアゾール-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-チオキソベンゾ[d]チアゾール-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(2-アミノフェニル)-4-((4-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(2-アミノフェニル)-4-((3-シクロヘキシル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(2-アミノフェニル)-3-ニトロ-4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(2-アミノフェニル)-4-((3-シクロヘキシル-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(2-アミノフェニル)-4-((3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(2-アミノフェニル)-4-((3-イソプロピル-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(4-アミノピフェニル-3-イル)-4-((2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(4-アミノピフェニル-3-イル)-4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(4-アミノピフェニル-3-イル)-4-((2-チオキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド;

4-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド;

N-(2-アミノフェニル)-4-((5-シアノ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(2-アミノフェニル)-4-((6-シアノ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-((3-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル)ベンジル)-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)ピコリンアミド;

N-((3-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル)ベンジル)-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)ニコチンアミド;

N-((3-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル)ベンジル)-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)イソニコチンアミド;

N-((1-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)ピコリンアミド;

N-((1-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)ニコチンアミド;

N-((1-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)イソニコチンアミド;

(R)-N-(2-アミノフェニル)-4-((3-(1-メチルピペリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(2-アミノフェニル)-4-((6-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(2-アミノフェニル)-4-((6-ブromo-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(2-アミノフェニル)-5-((5-ブromo-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)チオフェン-2-カルボキサミド;

4-((3-アセチル-6-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[

10

20

30

40

50

3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-5-(ピリジン-4-イル))-2,

50

3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
N-(2-アミノフェニル)-4-((5-(フラン-3-イル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
(E)-4-((5-(3-アミノ-3-オキソプロプ-1-エニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド;
N-(2-アミノフェニル)-4-((3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
N-(2-アミノフェニル)-4-((3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
N-(2-アミノフェニル)-4-((1-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド;
N-(2-アミノフェニル)-4-((1-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド;
N-(2-アミノフェニル)-4-((3-(2-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
N-(2-アミノフェニル)-4-((6-フルオロ-3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
N-(2-アミノフェニル)-4-((6-フルオロ-3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
N-(2-アミノフェニル)-4-((1-(2-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド;
N-(2-アミノフェニル)-4-((6-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
N-(2-アミノフェニル)-4-((3-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド;
N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-3-(ピペリジン-3-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
N-(4-アミノピリジン-3-イル)-4-((6-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
N-(4-アミノピリミジン-5-イル)-4-((6-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)-3-フルオロベンズアミド;
4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)-3-クロロベンズアミド;
4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)-3-ブromoベンズアミド;
4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

10

20

30

40

50

4- (1- (1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) エチル) -N- (2-アミノフェニル) ベンズアミド ;

5- ((1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) -N- (2-アミノフェニル) フラン-2-カルボキサミド ;

5- ((1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) -N- (2-アミノフェニル) チオフェン-2-カルボキサミド ;

N- (2-アミノフェニル) -4- (1- (3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) エチル) ベンズアミド ;

N- (2-アミノフェニル) -5- ((3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) チオフェン-2-カルボキサミド ;

N- (2-アミノフェニル) -4- (1- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) エチル) ベンズアミド ;

N- (2-アミノフェニル) -5- ((2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) チオフェン-2-カルボキサミド ;

N- (2-アミノフェニル) -4- (1- (2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) エチル) ベンズアミド ;

N- (2-アミノフェニル) -5- ((2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) チオフェン-2-カルボキサミド ;

N- (2-アミノフェニル) -5- ((2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H) -イル) メチル) チオフェン-2-カルボキサミド ;

N- (4-アミノピフェニル-3-イル) -4- ((6-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

4- ((5-アセトアミド-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) -N- (2-アミノフェニル) ベンズアミド ;

1- (4- (2-アミノフェニルカルバモイル) ベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イルカルバミン酸 2-モルホリノエチル ;

1- (4- (2-アミノフェニルカルバモイル) ベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イルカルバミン酸 2- (ジメチルアミノ) エチル ;

1- (4- (2-アミノフェニルカルバモイル) ベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イルカルバミン酸ピリジン-3-イルメチル ;

N- (1- (4- (2-アミノフェニルカルバモイル) ベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) ニコチンアミド ;

N- (1- (4- (2-アミノフェニルカルバモイル) ベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) イソニコチンアミド ;

N- (1- (4- (2-アミノフェニルカルバモイル) ベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) ピコリンアミド ;

N- (2-アミノフェニル) -4- ((5- (2- (ジメチルアミノ) アセトアミド) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N- (2-アミノフェニル) -4- ((2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-チエノ [3, 4-d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N- (2-アミノフェニル) -4- ((2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N- (2-アミノフェニル) -4- ((2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N- (2-アミノフェニル) -4- ((2-チオキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H) -イル) メチル) ベンズアミド ;

N- (2-アミノフェニル) -4- ((2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ

10

20

30

40

50

- [4, 5-c] ピリジン-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-チオキソ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-ブロモ-2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((1-メチル-2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ; 10
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-1-プロピル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((1-エチル-2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-クロロ-2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((1-(シクロプロピルメチル)-2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((1-イソプロピル-2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ; 20
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-(メチルチオ)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-(エチルチオ)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-(プロピルチオ)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-(イソプロピルチオ)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル) ベンズアミド ;
 4-((1-アセチル-2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) -N-(2-アミノフェニル) ベンズアミド ; 30
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-(シクロプロピルメチルチオ)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-クロロ-2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-クロロ-2-チオキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-メトキシ-2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-メトキシ-2-チオキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ; 40
 N-(2-アミノフェニル)-4-((1-(シクロプロパンカルボニル)-2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-(2-(ジメチルアミノ) アセトアミド) フェニル)-4-((2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-1-プロピオニル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((4-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2, 3 50

ー ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-
 ー ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((7-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-
 ー ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメ
 チル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド
 ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-メチル-2-オキソ-5-(トリフルオロメ
 チル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド
 ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-メチル-2-オキソ-6-(トリフルオロメ
 チル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド
 ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-メチル-2-オキソ-7-(トリフルオロメ
 チル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド
 ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((4-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-
 ー ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-
 ー ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-
 ー ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((7-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-
 ー ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((4-シアノ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-
 ー ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-シアノ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-
 ー ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((7-シアノ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-
 ー ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 1-(4-((2-アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル)-N, 3-ジメチル-2-
 オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキサミド ;
 1-(4-((2-アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル)-N, 3-ジメチル-2-
 オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキサミド ;
 1-(4-((2-アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル)-N, 3-ジメチル-2-
 オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-7-カルボキサミド ;
 (R)-1-(4-((2-アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル)-3-メチル-
 2-オキソ-N-(ピペリジン-3-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イ
 ミダゾール-4-カルボキサミド ;
 (R)-1-(4-((2-アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル)-3-メチル-
 2-オキソ-N-(ピペリジン-3-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イ
 ミダゾール-5-カルボキサミド ;
 (R)-1-(4-((2-アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル)-3-メチル-
 2-オキソ-N-(ピペリジン-3-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イ
 ミダゾール-6-カルボキサミド ;
 (R)-1-(4-((2-アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル)-3-メチル-
 2-オキソ-N-(ピペリジン-3-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イ
 ミダゾール-7-カルボキサミド ;
 1-(4-((2-アミノ-4-フルオロフェニル) カルバモイル) ベンジル)-N, 3

10

20

30

40

50

ージメチルー２ーオキソー２，３ージヒドロー１Hーベンゾ[d]イミダゾールー４ーカルボキサミド；

(R)ーNー(２ーアミノフェニル)ー４ー((２ーオキソー３ー(ピペリジンー３ーイル)ー２，３ージヒドロベンゾ[d]イミダゾールー１ーイル)メチル)ベンズアミド；
Nー(２ーアミノー４ーフルオロフェニル)ー４ー((４ーフルオロー３ーメチルー２ーオキソー２，３ージヒドロベンゾ[d]イミダゾールー１ーイル)メチル)ベンズアミド；

；
Nー(２ーアミノー４ーフルオロフェニル)ー４ー((３ーメチルー２ーオキソー４ー(トリフルオロメチル)ー２，３ージヒドロベンゾ[d]イミダゾールー１ーイル)メチル)ベンズアミド；

Nー(２ーアミノー４ーフルオロフェニル)ー４ー((４ーメトキシー３ーメチルー２ーオキソー２，３ージヒドロベンゾ[d]イミダゾールー１ーイル)メチル)ベンズアミド；

；
Nー(２ーアミノー４ーフルオロフェニル)ー４ー((４ーシアノー３ーメチルー２ーオキソー２，３ージヒドロベンゾ[d]イミダゾールー１ーイル)メチル)ベンズアミド；
Nー(２ーアミノフェニル)ー３ーメチルー４ー((３ーメチルー２ーオキソー２，３ージヒドロベンゾ[d]イミダゾールー１ーイル)メチル)ベンズアミド；

Nー(２ーアミノフェニル)ー４ー((３ーメチルー２ーオキソー２，３ージヒドロベンゾ[d]イミダゾールー１ーイル)メチル)ー３ー(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

；
Nー(２ーアミノフェニル)ー３ーフルオロー４ー((３ーメチルー２ーオキソー２，３ージヒドロベンゾ[d]イミダゾールー１ーイル)メチル)ベンズアミド；

Nー(２ーアミノフェニル)ー３ークロロー４ー((３ーメチルー２ーオキソー２，３ージヒドロベンゾ[d]イミダゾールー１ーイル)メチル)ベンズアミド；

Nー(２ーアミノフェニル)ー３ーブromoー４ー((３ーメチルー２ーオキソー２，３ージヒドロベンゾ[d]イミダゾールー１ーイル)メチル)ベンズアミド；

３ーアセトアミドーNー(２ーアミノフェニル)ー４ー((３ーメチルー２ーオキソー２，３ージヒドロベンゾ[d]イミダゾールー１ーイル)メチル)ベンズアミド；

Nー(２ーアミノフェニル)ー３ーベンゾイルアミノー４ー(３ーメチルー２ーオキソー２，３ージヒドロベンゾイミダゾールー１ーイルメチル)ーベンズアミド；

Nー(５ー((２ーアミノフェニル)カルバモイル)ー２ー((３ーメチルー２ーオキソー２，３ージヒドロベンゾ[d]イミダゾールー１ーイル)メチル)フェニル)チオフェンー２ーカルボキサミド；

Nー(５ー((２ーアミノフェニル)カルバモイル)ー２ー((３ーメチルー２ーオキソー２，３ージヒドロベンゾ[d]イミダゾールー１ーイル)メチル)フェニル)ニコチンアミド；

Nー(２ーアミノー４ーフルオロフェニル)ー３ーメチルー４ー((３ーメチルー２ーオキソー２，３ージヒドロベンゾ[d]イミダゾールー１ーイル)メチル)ベンズアミド；

Nー(２ーアミノー４ーフルオロフェニル)ー４ー((３ーメチルー２ーオキソー２，３ージヒドロベンゾ[d]イミダゾールー１ーイル)メチル)ー３ー(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

Nー(２ーアミノー４ーフルオロフェニル)ー３ーフルオロー４ー((３ーメチルー２ーオキソー２，３ージヒドロベンゾ[d]イミダゾールー１ーイル)メチル)ベンズアミド；

；
Nー(２ーアミノー４ーフルオロフェニル)ー３ークロロー４ー((３ーメチルー２ーオキソー２，３ージヒドロベンゾ[d]イミダゾールー１ーイル)メチル)ベンズアミド；

及び

Nー(２ーアミノー４ーフルオロフェニル)ー３ーブromoー４ー((３ーメチルー２ーオキソー２，３ージヒドロベンゾ[d]イミダゾールー１ーイル)メチル)ベンズアミドから成る群より選ばれる、請求項１の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 25】

医薬上許容され得る塩の形態である、請求項 1～24 のいずれか 1 つの化合物。

【請求項 26】

立体異性体の混合物で存在している、請求項 1～25 のいずれか 1 つの化合物。

【請求項 27】

単一立体異性体を含む、請求項 1～25 のいずれか 1 つの化合物。

【請求項 28】

請求項 1～27 のいずれか 1 つの化合物を有効成分として含む医薬組成物。

【請求項 29】

経口投与に適した固体製剤である、請求項 28 の医薬組成物。

10

【請求項 30】

経口投与に適した液体製剤である、請求項 28 の医薬組成物。

【請求項 31】

錠剤である、請求項 28 の医薬組成物。

【請求項 32】

非経口投与に適した液体製剤である、請求項 28 の医薬組成物。

【請求項 33】

経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、口腔内、鼻腔内、リボソーム、吸入経路、膣、眼内、局所送達経路、皮下、脂肪内、関節内、及びくも膜下腔内から成る群より選ばれる経路での投与に適した、請求項 1～27 のいずれか 1 つの化合物を含む医薬組成物。

20

【請求項 34】

請求項 1～27 のいずれか 1 つの化合物；並びに

該化合物が投与される疾患状態の表示、該化合物の保存情報、投薬情報及び該化合物の投与方法に関する指示からなる群より選ばれる 1 つ以上の形態の情報を含む説明書を含むキット。

【請求項 35】

複数回投与形態の化合物を含む、請求項 34 のキット。

【請求項 36】

請求項 1～27 のいずれか 1 つの化合物；及び

30

包装材料

を含む製品。

【請求項 37】

該包装材料が化合物の収容のための容器を含む、請求項 36 の製品。

【請求項 38】

該容器が、化合物が投与される疾患状態、保存情報、投薬情報及び／又は該組成物の投与方法に関する指示から成る群の 1 つ以上の要素を示すラベルを含む、請求項 37 の製品。

【請求項 39】

複数回投与形態での化合物を含む、請求項 36 の製品。

40

【請求項 40】

請求項 1～27 のいずれか 1 つの化合物を、被検体に投与することを含む、治療方法。

【請求項 41】

請求項 1～27 のいずれか 1 つの化合物とヒストンデアセチラーゼを接触させることを含む、ヒストンデアセチラーゼの阻害方法。

【請求項 42】

請求項 1～27 のいずれか 1 つの化合物を、インビボでヒストンデアセチラーゼを阻害するために、被検体内に存在させることを含む、ヒストンデアセチラーゼの阻害方法。

【請求項 43】

インビボで第二の化合物に変換される第一の化合物を被検体に投与することを含み、第

50

二の化合物がヒストンデアセチラーゼをインビボで阻害し、第二の化合物が、請求項 1 ～ 27 のいずれか 1 つの化合物である、ヒストンデアセチラーゼの阻害方法。

【請求項 44】

請求項 1 ～ 27 のいずれか 1 つの化合物を該疾患状態の治療的有効量で被検体に存在させることを含む方法であって、ヒストンデアセチラーゼが疾患状態の病理及び／又は総合的病状に寄与する活性を有する疾患状態を治療する方法。

【請求項 45】

インビボで請求項 1 ～ 27 のいずれか 1 つの第二の化合物に変換される第一の化合物を被検体に投与することを含み、該第二の化合物が、該疾患状態の治療的有効量で被検体に存在する、ヒストンデアセチラーゼが疾患状態の病理及び／又は総合的病状に寄与する活性を有する疾患状態を治療する方法。

10

【請求項 46】

請求項 1 ～ 27 のいずれか 1 つの化合物を投与することを含み、該化合物が該疾患状態の治療的有効量で被検体に存在する、ヒストンデアセチラーゼが疾患状態の病理及び／又は総合的病状に寄与する活性を有する疾患状態の治療方法。

【請求項 47】

請求項 1 ～ 27 のいずれか 1 つの組成物を癌の治療を必要とする哺乳類種に投与することを含む、癌の治療方法。

【請求項 48】

該癌が、扁平上皮癌、星状細胞腫、カポジ肉腫、グリア芽腫、非小細胞肺癌、膀胱癌、頭頸部癌、黒色腫、卵巣癌、前立腺癌、乳癌、小細胞肺癌、神経膠腫、結腸直腸癌、泌尿生殖器癌及び消化管癌から成る群より選ばれる、請求項 47 の方法。

20

【請求項 49】

請求項 1 ～ 27 のいずれか 1 つの化合物を治療を必要とする哺乳類種に投与することを含む、炎症、炎症性腸疾患、乾癬、又は移植拒絶反応の治療方法。

【請求項 50】

請求項 1 ～ 27 のいずれか 1 つの化合物を治療を必要とする哺乳類種に投与することを含む、関節炎の治療方法。

【請求項 51】

請求項 1 ～ 27 のいずれか 1 つの化合物を治療を必要とする哺乳類種に投与することを含む、目の変性疾患の治療方法。

30

【請求項 52】

請求項 1 ～ 27 のいずれか 1 つの化合物を治療を必要とする哺乳類種に投与することを含む、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、甲状腺新生物又はアルツハイマー病の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、ヒストンデアセチラーゼ（H D A C）を阻害するために用いられ得る化合物、ならびにこれらの化合物を含む組成物（compositions of matter）、及びキットに関連する。本発明は、H D A C 阻害方法及び本発明化合物を使用した治療方法にも関連する。特に、本発明は、クラス I の H D A C（例えば、H D A C 1、H D A C 2、H D A C 6 及び H D A C 8）を阻害するために用いられる、化合物、組成物、キット及び方法に関連する。

40

【背景技術】

【0002】

発明の背景

真核細胞中の D N A は、強く蛋白質（ヒストン）に複合してクロマチンを形成している。ヒストンは小さく、塩基性アミノ酸（生理学的 p H で、正に帯電している）に富んだ、

50

正に帯電した蛋白質であり、DNAのリン酸基（生理学的pHで、負に帯電している）と接触している。ヒストンH1、H2A、H2B、H3、及びH4の主な5つのクラスがある。H2A、H2B、H3、及びH4のアミノ酸配列は、種の間に顕著な保存（conservation）を示し、H1は、いくらか変化して、いくつかの場合他のヒストン（例、H5）で置き換えられている。それぞれのH2A、H2B、H3及びH4の4対は、一緒に円盤状の八量体タンパクコアを形成し、周囲でDNA（約140ベースペア）は、巻きつけられてヌクレオソームを形成する。個々のヌクレオソームは、他のヒストン分子と結合した（associated）ひと続きの短い（short stretches）リンカーDNAで結合して、ビーズ状の糸に似た構造を形成し、自身、ソレノイド（solenoid）として知られるらせん状スタック（helical stack）で配列する。

10

【0003】

ヒストンの大部分は、細胞周期のS期の間合成され、新たに合成されたヒストンは、迅速に細胞核に入りDNAと結合（associated）する。その合成の数分以内に、新たなDNAは、ヌクレオソーム構造でヒストンと結合（associated）する。

【0004】

ヒストンのわずかな部分、より具体的には、該アミノ酸側鎖自身は、メチル、アセチル、又はリン酸基の翻訳後の付加（post-translational addition）により酵素的に修飾され、該側鎖の該正電荷を相殺するか、又は負電荷に転換する。例えば、リシン及びアルギニン基は、メチル化され得、リシン基は、アセチル化され得て、セリン基はリン酸化され得る。リシンでは、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 側鎖は、アセチル化され得、例えば、アセチルトランスフェラーゼ酵素によりアミド $-(CH_2)_4-NHC(=O)CH_3$ を得る。該ヌクレオソームのコア（nucleosomal core）から伸びたヒストンのアミノ末端のメチル化、アセチル化、及びリン酸化は、クロマチン構造及び遺伝子発現に影響する。Spencer 及びDavie 1999. Gene 240:11-12。

20

【0005】

ヒストンのアセチル化及び脱アセチル化は、細胞増殖及び／又は分化を導く転写現象（transcriptional events）に関連する。転写因子（transcriptional factors）の機能の制限はまた、アセチル化を通じて仲介される。ヒストンの脱アセチル化についての最近のレビューとしては、Kouzarides et al., 1999, Curr. Opin. Genet. Dev. 9:1, 40-48 and Pazin et al., 1997, 89:3325-328が挙げられる。

30

【0006】

ヒストンのアセチル化状態と遺伝子の転写の間の相関関係は、かなり以前から知られていた。ある酵素、特にアセチラーゼ（例、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ（HAT）及びデアセチラーゼ（ヒストンデアセチラーゼ又はHDAC）は、ヒストンのアセチル化状態を制御し、多くの生物で同定され、多数の遺伝子の制御に関わり合っており、アセチル化と転写の間の関連を確証している。一般的に、ヒストンのアセチル化は、転写活性化と相関すると信じられており、一方、ヒストンの脱アセチル化は、遺伝子抑制に関係していると信じられている。

【0007】

より多くのヒストンデアセチラーゼ（HDAC）が同定されてきている。HDACは、大きな多蛋白質複合体（multiprotein complexes）の部分として働き、プロモーターにつながれて、転写を抑制する。MAD、核内受容体及びYY1のような、よく特徴づけられた転写レプレッサーは、HDAC複合体に結合して（associate）それらのリプレッサー機能を発揮する。

40

【0008】

HDAC阻害剤の研究は、これらの酵素が細胞増殖及び分化に重要な役割を果たすことを示している。HDACは、様々な異なった疾患状態（細胞増殖疾患及び状態（Marks, P. A., Richon, V. M., Breslow, R. and Rifkind, R. A., J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 92, 1210-1215, 2000）（例えば、白血病（Lin et al., 1998. N

50

ature 391:811-814; Grignani et al. 1998, Nature 391:815-818; Warrell et al., 1998, J. Natl. Cancer Inst. 90:1621-1625; Gelmetti et al., 1998, Mol. Cell Biol. 18:7185-7191; Wang et al., 1998, PNAS 95:10860-10865)、メラノーマ/扁平上皮癌 (Gillenwater et al., 1998, Int. J. Cancer 75:217-224; Saunders et al., 1999, Cancer Res. 59:399-404)、乳癌、前立腺癌 (prostate cancer)、膀胱癌 (Gelmetti et al., 1998, Mol. Cell Biol. 18:7185-7191; Wang et al., 1998, PNAS 95:10860-10865)、肺癌、卵巣癌及び結腸癌 (Hassig et al., 1997, Chem. Biol. 4:783-789; Archer et al., 1998, PNAS, 95:6791-6796; Swendeman et al., 1999, Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 40, Abstract #3836)を含むが、限定されない)に関連すると信じられている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、培養液中の様々な形質転換細胞において、及び癌を有した動物において、成長停止、分化、又はアポトーシス細胞死の強力な誘発剤である (新規制癌薬としてのヒストンデアセチラーゼ阻害剤 (Histone deacetylase inhibitors as new cancer drugs), Marks, P. A., Richon, V. M., Breslow, R. and Rifkind, R. A., Current Opinions in Oncology, 2001, Nov. 13 (6): 477-83; ヒストンデアセチラーゼ及び癌: 原因と治療 (Histone deacetylases and cancer: causes and therapies), Marks, P., Rifkind, R. A., Richon, V. M., Breslow, R., Miller, T. and Kelly, W. K., Nat. Rev. Cancer 2001 Dec. 1 (3): 194-202)。加えて、HDAC阻害剤は、原虫症 (米国特許 5,922,837) 及び乾癬 (PCT公開公報第WO 02/26696号) の治療又は予防に有用である。

【0010】

それ故、今までに報告された様々なHDAC阻害剤にもかかわらず、新規でより有効なHDACの阻害剤の存在の必要が依然としてある。

【課題を解決するための手段】

【0011】

発明の要旨

本発明は、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害活性を有する化合物に関する。本発明は、これらの化合物を含む、組成物、製品及びキットも提供する。

【0012】

1つの態様において、有効成分として本発明のHDAC阻害剤を含む医薬組成物が提供される。本発明の医薬組成物は、0.001%-100%の1つ以上の本発明のHDAC阻害剤を任意に含み得る。これらの医薬組成物は、広く多様な経路 (例えば、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、口腔内 (transbuccally)、鼻腔内、リポソーム、吸入経路、膺、眼内、局所送達経路 (例えば、カテーテル又はステントによる)、皮下、脂肪内、関節内、又はくも膜下腔内を含む) によって投与又は同時投与され得る。組成物はまた、徐放される剤形で、投与又は同時投与され得る。

【0013】

本発明は、1つ以上のHDACに関連した疾患状態の治療のためのキット及び別の製品にも向けられる。

【0014】

10

20

30

40

50

1つの態様において、少なくとも1つの本発明のH D A C阻害剤を含む組成物を含むキットが、説明書と共に提供される。該説明書は、組成物が投与される疾患状態、保存情報、投薬情報、及び／又は組成物の投与方法に関する指示を示し得る。キットはまた、包装材料を含み得る。包装材料は、組成物の収容のための容器を含み得る。キットはまた、追加成分（例えば、組成物の投与のためのシリンジ）を任意に含み得る。キットは、単回投与形態又は複数回投与形態で組成物を含み得る。

【0015】

他の態様において、少なくとも1つの本発明のH D A C阻害剤を含む組成物を含む製品が、包装材料との組み合わせで提供される。包装材料は、組成物の収容のための容器を含み得る。容器は、組成物が投与される疾患状態、保存情報、投薬情報、及び／又は組成物の投与方法に関する指示を示したラベルを任意に含み得る。キットはまた、追加成分（例えば、組成物の投与のためのシリンジ）を任意に含み得る。キットは、単回投与形態又は複数回投与形態での組成物を含み得る。

10

【0016】

本発明の、化合物、組成物及びキットの調製方法も提供される。例えば、いくつかの合成スキームは、本発明化合物の合成のために、本明細書にて提供される。

【0017】

本発明の、化合物、組成物、キット及び製品の使用方法も提供される。

【0018】

1つの態様において、化合物、組成物、キット及び製品は、1つ以上のH D A Cを阻害するために用いられる。

20

【0019】

他の態様において、化合物、組成物、キット及び製品は、1つ以上のH D A Cが、疾患状態の病理（pathology）及び／又は総合的病状（symptomology）に寄与する活性を有する、疾患状態を治療するために用いられる。

【0020】

他の態様において、化合物は、被検体内にてH D A C活性が変化する、好ましくは、減少する、被検体に投与される。

【0021】

他の態様において、インビボで1つ以上のH D A Cを阻害する化合物に変換される化合物のプロドラッグが、被検体に投与される。

30

【0022】

他の態様において、本発明化合物とH D A Cを接触させることを含む1つ以上のH D A Cを阻害する方法が提供される。

【0023】

他の態様において、インビボでH D A Cを阻害するため、本発明化合物を被検体内に存在させることを含む1つ以上のH D A Cを阻害する方法が提供される。

【0024】

他の態様において、インビボで第二の化合物に変換される第一の化合物を被検体に投与し、該第二の化合物がインビボでH D A Cを阻害することを含む、H D A C阻害方法が提供される。本発明化合物は、該第一の又は第二の化合物であってもよいことを特に言及する。

40

【0025】

他の態様において、本発明化合物を投与することを含む、治療方法が提供される。

【0026】

他の態様において、1つ以上のH D A Cが介在していると知られているか、又はH D A C阻害剤によって治療されると知られている、患者の状態の治療の方法は、該患者に治療的有効量の本発明化合物を投与することを含む。

【0027】

他の態様において、1つ以上のH D A Cが、該疾患状態の、病理及び／又は総合的病状

50

に寄与する活性を有する疾患状態の治療の方法を提供し、該方法は、本発明化合物を該疾患状態の治療の有効量で被検体に存在させることを含む。

【0028】

他の態様において、1つ以上のHDACが、該疾患状態の病理及び／又は総合的病状に寄与する活性を有する疾患状態の治療の方法を提供し、該方法は、インビボで第二の化合物に変換される第一の化合物を、該第二の化合物が該疾患状態の治療の有効量で該被検体に存在するように、被検体に投与することを含む。本発明化合物は、該第一の又は第二の化合物であってもよいことを特に言及する。

【0029】

他の態様において、1つ以上のHDACが、該疾患状態の病理及び／又は総合的病状に寄与する活性を有する疾患状態の治療の方法を提供し、該方法は、本発明化合物を、該化合物が該被検体に該疾患状態の治療の有効量で存在するように、被検体に投与することを含む。

10

【0030】

他の態様において、1つ以上のHDACが介在していると知られているか、又はHDAC阻害剤によって治療されると知られている、疾患状態の治療に用いるための薬剤の製造のために本発明化合物を使用する方法を提供する。

【0031】

全ての上記の実施態様に関して、本発明は、その化合物のあらゆる医薬上許容されるイオン化型（例えば、塩）及び溶媒和物（例えば、水和物）（これらイオン化型及び溶媒和物が特定されているか否かとは無関係に）を包含することを意図するものであることを特に言及する。なぜならば、薬剤をイオン化又は溶媒和型で投与することは、当分野において周知であるからである。具体的な立体化学が特定されていない場合、化合物の列挙は、該化合物が個々の異性体又は異性体の混合物として存在するか否かとは無関係に、あらゆる可能な立体異性体（例えば、キラル中心の数に依存して、エナンチオマー又はジアステレオマー）を包含することを意図するものであることにも特に言及する。さらに、他に特定されない限り、化合物の列挙は、あらゆる可能な共鳴型及び互変異性体を包含することを意図する。特許請求の範囲に関連して、用語「式を含む化合物」とは、特定の請求項において他のように特に特定しない限り、該化合物並びにあらゆる医薬上許容され得るイオン化形態及び溶媒和物、あらゆる可能な立体異性体、並びにあらゆる可能な共鳴型及び互変異性体を包含することを意図するものである。

20

30

【0032】

さらに、プロドラッグも投与され得ることを特に言及し、これらはインビボで変換されて本発明化合物になる。プロドラッグの送達が特定されているか否かに関わらず、本発明化合物を用いる様々な方法は、インビボで本発明化合物に変換されるプロドラッグの投与を包含することを意図する。本発明の特定の化合物は、キナーゼを阻害する前にインビボで改変され得、従ってそれ自体他の化合物のプロドラッグとなり得ることに特に言及する。このような他の化合物のプロドラッグは、それ自体独立に、キナーゼ阻害活性を有していてもよいし、有していなくてもよい。

【0033】

定義類

特に言及しなければ、本明細書及び特許請求の範囲で用いられる以下の用語は、本出願の目的で次の意味を有するものである。

40

【0034】

「脂環式」は、非芳香族環構造を含む部分を意味する。脂環式部分は、飽和であるか又は、1つ、2つ若しくはそれ以上の二重若しくは三重結合で部分的に不飽和であってもよい。脂環式部分はまた、ヘテロ原子（例えば、窒素、酸素及び硫黄）を任意に含み得る。該窒素原子は、任意に4級化（quaternerized）されているか、又は酸化されていてもよく、該硫黄原子は、任意に酸化されていてもよい。脂環式部分の例としては、C₃ - 8環（例えば、シクロプロピル、シクロヘキサン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロ

50

ペンタジエン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロオクタン、シクロオクテン、及びシクロオクタジエン)を有した部分が挙げられるが、限定されない。

【0035】

「脂肪族」は、直鎖又は分岐鎖の構成する炭素原子の配置で特徴付けられる部分を意味し、飽和又は、1つ、2つ若しくはそれ以上の二重若しくは三重結合で部分的に不飽和であってもよい。

【0036】

「アルコキシ」は、さらにアルキル置換基を有した酸素部分を意味する。本発明のアルコキシ基は、任意に置換されていてもよい。

10

【0037】

それ自体によって表される「アルキル」は、該炭素原子の間に酸素(「オキサアルキル」参照)又は窒素原子(「アミノアルキル」参照)を任意に有した炭素原子鎖を有した、直鎖又は分岐鎖の、飽和又は不飽和の、脂肪族基(radical)を意味する。X及びYが鎖における炭素原子の数を示す、 C_X アルキル及び C_{X-Y} アルキルが、典型的に用いられる。例えば、 C_{1-6} アルキルは、1個と6個の間の炭素鎖を有するアルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチルアリル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、など)を含む。他の基(radical)と共に表されるアルキル(例、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルなどの場合)は、示された原子の数を有した、直鎖又は分岐鎖の、飽和又は不飽和の脂肪族の二価の基(radical)を意味し、又は、何も原子が示されないときには、結合を意味する(例、(C_{6-10})アリール(C_{1-3})アルキルは、ベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-チエニルメチル、2-ピリジニルメチルなどを含む)。

20

【0038】

「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む、直鎖又は分岐鎖の炭素鎖を意味する。アルケニルの例としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、などが挙げられる。

30

【0039】

「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む、直鎖又は分岐鎖の炭素鎖を意味する。アルキニルの例としては、エチニル、プロパルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニルなどが挙げられる。

【0040】

「アルキレン」は、特に示さなければ、直鎖又は分岐鎖の、飽和又は不飽和の、脂肪族の、二価の基(radical)を意味する。X及びYが、該鎖における炭素原子の数を示す、 C_X アルキレン及び C_{X-Y} アルキレンが、典型的に用いられる。例えば、 C_{1-6} アルキレンは、メチレン($-CH_2-$)、エチレン($-CH_2CH_2-$)、トリメチレン($-CH_2CH_2CH_2-$)、テトラメチレン($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)、2-ブテニレン($-CH_2CH=CHCH_2-$)、2-メチルテトラメチレン($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$)、ペンタメチレン($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$)などを含む。

40

【0041】

「アルケニレン」は、1つ以上の炭素-炭素二重結合を有した、直鎖又は分岐鎖の、二価の炭素鎖を意味する。アルケニレンの例としては、エテン-1, 2-ジイル、プロペン-1, 3-ジイル、メチレン-1, 1-ジイル、などが挙げられる。

【0042】

「アルキニレン」は、1つ以上の炭素-炭素三重結合を有する、直鎖又は分岐鎖の、二価の炭素鎖を意味する。アルキニレンの例としては、エチン-1, 2-ジイル、プロピン

50

ー 1, 3-ジイル、などが挙げられる。

【0043】

「アルキリデン」は、二重結合によって親分子と結合した、直鎖又は分岐鎖の、飽和若しくは不飽和の、脂肪族基 (radical) を意味する。X 及び Y が、該鎖における炭素原子の数を示す、 C_X アルキリデン及び $C_X - Y$ アルキリデンが、典型的に用いられる。例えば、 C_{1-6} アルキリデンとしては、メチレン ($=CH_2$)、エチリデン ($=CHCH_3$)、イソプロピリデン ($=C(CH_3)_2$)、プロピリデン ($=CHCH_2CH_3$)、アリリデン ($=CH-CH=CH_2$)、などが挙げられる。

【0044】

「アミノ」は、2つのさらなる置換基を有した窒素部分を意味し、例えば、水素又は炭素原子が、該窒素に結合している。例えば、典型的なアミノ基としては、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHC_{1-10}$ アルキル、 $-N(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ 、 $-NH$ アリール、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-N$ (アリール) $_2$ 、 $-N$ (ヘテロアリール) $_2$ 、などが挙げられる。任意に、該窒素と一緒に該2つの置換基はまた、環を形成してもよい。別に示さないならば、アミノ部分を含んだ本発明化合物は、その保護された誘導体を含み得る。アミノ部分の適切な保護基としては、アセチル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、などが挙げられる。

【0045】

「アミノアルキル」は、上に定義したようなアルキルであって、1つ以上の置換されているか若しくは置換されていない窒素原子 ($-N-$) が、該アルキルの炭素原子の間に位置しているアルキルを意味する。例えば、(C_{2-6}) アミノアルキルは、2個と6個の間の炭素及び該炭素原子の間に位置した1個以上の窒素原子を含む鎖を指す。

【0046】

「動物」は、ヒト、ヒトではない哺乳類 (例、イヌ、ネコ、ウサギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シカ、など) 及び非哺乳類 (例、鳥、など) を含む。

【0047】

「芳香族」は、構成原子が不飽和環系 (unsaturated ring system) を組成し、該環系 (ring system) の全ての原子が sp^2 混成であり、かつ該 π 電子の合計数が $4n+2$ に等しい部分を意味する。芳香族環は、該環原子が炭素原子のみであってもよく、又は炭素及び非炭素原子を含み得る (ヘテロアリール参照)。

【0048】

「アリール」は、それぞれの環が芳香族であるか、又は1つ以上の環が縮合しているとき、芳香族環集合 (ring assembly) を形成する、単環式若しくは多環式環集合 (ring assembly) を意味する。もし、1つ以上の環原子が炭素ではないならば (例、N、S)、該アリールは、ヘテロアリールである。X 及び Y が該環の原子の数を示す C_X アリール及び $C_X - Y$ アリールが、典型的に用いられる。

【0049】

「ビシクロアルキル」は、飽和の若しくは一部不飽和の縮合した二環式の若しくは架橋した、多環式環集合 (ring assembly) を意味する。

【0050】

「ビシクロアリール」は、該環が単結合によって結合しているか、又は縮合しており、該集合 (assembly) を構成する該環の少なくとも1つが芳香族である、二環式環集合 (ring assembly) を意味する。X 及び Y が該二環式環集合 (ring assembly) 内の直接に、該環に結合している炭素原子の数を示す C_X ビシクロアリール及び $C_X - Y$ ビシクロアリールが、典型的に用いられる。

【0051】

「架橋環 (bridging ring)」は、本明細書で用いられるとき、他の環に結合して二環式構造を有した化合物を形成し、両方の環に共通した2つの環原子が互いに直接結合していない環を指す。架橋環 (bridging ring) を有した一般化合物の非限定的な例としては、ボルネオール、ノルボルナン、7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、などが挙

10

20

30

40

50

げられる。該二環式系 (bicyclic system) の 1 つ又は両方の環は、ヘテロ原子も含み得る。

【0052】

「カルバモイル」は、基 (radical) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ を意味し、式中、 R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、2 つのさらなる置換基であり、水素又は炭素原子が該窒素に結合する。

【0053】

「炭素環」は、炭素原子から成る環を意味する。

【0054】

「炭素環式ケトン誘導体」は、該環が $-\text{CO}-$ 部分を含む炭素環式誘導体を意味する。

10

【0055】

「カルボニル」は、基 (radical) $-\text{CO}-$ を意味する。該カルボニル基 (radical) は、いろいろな置換基でさらに置換されて、種々のカルボニル基 (groups) (酸、酸ハライド、アルデヒド、アミド、エステル、及びケトンを含む) を形成してもよいことを特に言及する。

【0056】

「カルボキシ」は、基 (radical) $-\text{CO}_2-$ を意味する。カルボキシ部分を含む本発明化合物は、その保護された誘導体 (即ち、該酸素が保護基で置換されている) を含むことを特に言及する。カルボキシ部分の適切な保護基としては、ベンジル、tert-ブチル、などが挙げられる。

20

【0057】

「シアノ」は基 (radical) $-\text{CN}$ を意味する。

【0058】

「シクロアルキル」は、非芳香族の、飽和若しくは一部不飽和の、単環式、縮合二環式又は架橋多環式環集合 (ring assembly) を意味する。 X 及び Y が環集合 (ring assembly) での炭素原子の数を示す C_x シクロアルキル及び C_{x-y} シクロアルキルが、典型的に用いられる。例えば、 C_{3-10} シクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、2, 5-シクロヘキサジエニル、ビシクロ [2. 2. 2] オクチル、アダマンタン-1-イル、デカヒドロナフチル、オキソシクロヘキシル、ジオキソシクロヘキシル、チオシクロヘキシル、2-オキソビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-1-イル、などが挙げられる。

30

【0059】

「シクロアルキレン」は、二価の飽和若しくは一部不飽和の、単環式又は多環式環集合 (ring assembly) を意味する。 X 及び Y が環集合 (ring assembly) での炭素原子の数を示す C_x シクロアルキレン及び C_{x-y} シクロアルキレンが、典型的に用いられる。

【0060】

「疾患」は、具体的には、動物又はその部分のどんな不健康な状態も含み、その動物に適応される、医学的又は獣医学的な療法によって引き起こされ得るか、又は付随して起こり得る、不健康な状態 (即ち、そのような療法の「副作用」) を含む。

【0061】

40

「縮合環」は、本明細書で用いるとき、両方の環に共通した該環原子が互いに直接結合するとき、他の環に結合して二環式構造を有した化合物を形成する環を指す。一般的縮合環の非限定的な例としては、デカリン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、インドール、フラン、ベンゾフラン、キノリン、などが挙げられる。縮合環系を有する化合物は、飽和、一部飽和の、炭素環式化合物、ヘテロ環式化合物、芳香族化合物、ヘテロ芳香族化合物、などであり得る。

【0062】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを意味する。

【0063】

「ハロ置換アルキル」は、単独の基又はより大きな基の一部として、1 つ以上の「ハロ

50

」原子で置換されている「アルキル」（用語は、本出願で定義された通り）を意味する。ハロ置換アルキルとしては、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、ペルハロアルキルなど（例えば、ハロ置換（C₁₋₃）アルキルとしては、クロロメチル、ジクロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペルフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジクロロエチル、などが挙げられる）が挙げられる。

【0064】

「ヘテロ原子」は、炭素原子ではない原子を指す。ヘテロ原子の具体的な例としては、窒素、酸素、及び硫黄が挙げられるが、限定されない。

【0065】

「ヘテロ原子部分」は、該部分を結合している該原子が炭素ではない部分を含む。ヘテロ原子部分の例としては、-N=、-NR_c-、-N⁺(O⁻)=、-O-、-S-又は-S(O)₂-（式中、R_cはさらなる置換基）が挙げられる。

【0066】

「ヘテロビシクロアルキル」は、本出願中で定義したように、ビシクロアルキル（但し、該環内の1つ以上の該原子がヘテロ原子である）を意味する。例えば、ヘテロ(C₉₋₁₂)ビシクロアルキルは、本出願で用いられるとき、3-アザ-ビシクロ[4.1.0]ヘプト-3-イル、2-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキシ-2-イル、3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキシ-3-イル、などを含むが、限定されない。

【0067】

「ヘテロシクロアルキレン」は、本出願で定義されるように、シクロアルキレン（但し、1つ以上の該環構成炭素原子がヘテロ原子で置換されている）を意味する。

【0068】

「ヘテロアリール」は、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子であり、該残りの環原子が炭素である、5又は6つの環原子を有した環式芳香族基を意味する。該窒素原子は、任意に4級化されていることができ、該硫黄原子は、任意に酸化されていることができる。本発明のヘテロアリール基としては、フラン、イミダゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、オキサゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロリン、チアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、トリアゾール及びテトラゾールから誘導されるものが挙げられるが、限定されない。「ヘテロアリール」はまた、二環式又は三環式環（該ヘテロアリール環は、アリール環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、及び他の単環式ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキル環から成る基より独立して選ばれる1又は2つの環に縮合している）を含むが、限定されない。これらの二環式又は三環式ヘテロアリールとしては、ベンゾ[b]フラン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンズイミダゾール、イミダゾ[4, 5-c]ピリジン、キナゾリン、チエノ[2, 3-c]ピリジン、チエノ[3, 2-b]ピリジン、チエノ[2, 3-b]ピリジン、インドリジン、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、キノキサリン、ナフチリジン、キノリジン、インドール、イソインドール、インダゾール、インドリン、ベンゾキサゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾ[1, 5-a]ピリジン、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン、イミダゾ[1, 2-c]ピリミジン、イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン、イミダゾ[1, 5-c]ピリミジン、ピロロ[2, 3-b]ピリジン、ピロロ[2, 3-c]ピリジン、ピロロ[3, 2-c]ピリジン、ピロロ[3, 2-b]ピリジン、ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、ピロロ[3, 2-d]ピリミジン、ピロロ[2, 3-b]ピラジン、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン、ピロロ[1, 2-b]ピリダジン、ピロロ[1, 2-c]ピリミジン、ピロロ[1, 2-a]ピリミジン、ピロロ[1, 2-a]ピラジン、トリアゾ[1, 5-a]ピリジン、プテリジン、プリン、カルバゾール、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン（phenothiazene）、フェノキサジン、1, 2-ジヒドロピロロ[3, 2, 1-hi]インドール、インドリジン、ピリド[1, 2-a]インドール及び2(1H)-ピリジノンから誘導されるものが

10

20

30

40

50

挙げられるが、限定されない。該二環式又は三環式ヘテロアリール環は、該ヘテロアリール基自身、或いは縮合した該アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクロアルキル基のいずれかを通して、該親分子に結合することができる。本発明のヘテロアリール基は、置換または非置換であり得る。

【0069】

「ヘテロビシクロアリール」は、本出願中で定義したように、ビシクロアリール（但し、該環内の1つ以上の該原子がヘテロ原子である）を意味する。例えば、ヘテロ(C₄-_{1,2})ビシクロアリールは、本出願で用いられるとき、2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロプテリジン-6-イル、テトラヒドロイソキノリニル、などを含むが、限定されない。

10

【0070】

「ヘテロシクロアルキル」は、本出願中で定義したように、シクロアルキル（但し、該環を形成する1つ以上の該原子は、N、O、又はSから独立して選ばれるヘテロ原子である）を意味する。ヘテロシクロアルキルの非限定的な例としては、ピペリジル、4-モルホルル、4-ピペラジニル、ピロリジニル、ペルヒドロピロリジニル、1,4-ジアザペルヒドロエピニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニルなどが挙げられる。

【0071】

「ヒドロキシ」は、基(radical)-OHを意味する。

【0072】

「イミノケトン誘導体」は、部分-C(NR)-（式中、Rは、該窒素に結合した水素又は炭素原子を含む）を含む誘導体を意味する。

20

【0073】

「異性体」とは、同一の分子式を有するが、それら原子の結合の性質もしくは順序が異なるか、それらの原子の空間配置が異なる任意の化合物を意味する。原子の空間配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像でない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、重ね合わせられない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」と呼ばれ、「光学異性体」と呼ばれる場合もある。4つの非同置換基に結合した炭素原子は「キラル中心」と呼ばれる。1つのキラル中心を有する化合物は、反対のキラリティーを有する二つのエナンチオマー形態を有する。これら2つのエナンチオマー形態の混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。1個よりも多くのキラル中心を有する化合物は、2ⁿ⁻¹個のエナンチオマー対を有する（式中、nは、キラル中心の数である）。1個よりも多くのキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして、或いはジアステレオマーの混合物（「ジアステレオマー混合物」と呼ばれる）として存在してもよい。キラル中心が1個存在する場合、立体異性体は、キラル中心の絶対配置により特徴付けることができる。絶対配置とは、キラル中心に結合した置換基の空間配置をいう。エナンチオマーは、それらのキラル中心の絶対配置により特徴付けられ、Cahn、Ingold及びPrelogのR-及びS-順位則（the R- and S-sequencing rules of Cahn, Ingold and Prelog）によって示される。立体化学命名法に関する規定、立体化学の決定に関する方法及び立体異性体の分離法は、当該分野で周知である（例えば、“Advanced Organic Chemistry”, 4th edition, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992を参照）。

30

40

【0074】

「ニトロ」は、基(radical)-NO₂を意味する。

【0075】

「オキサアルキル」は、上記に定義したようなアルキルであって、1つ以上の酸素原子(-O-)が該アルキルの炭素原子の間に位置するものを意味する。例えば、(C₂₋₆)オキサアルキルは、2個と6個の間の炭素、及び該炭素原子の間に位置した1つ以上の酸素原子を含む鎖を指す。

【0076】

「オキソアルキル」は、カルボニル基でさらに置換されているアルキルを意味する。該

50

カルボニル基は、アルデヒド、ケトン、エステル、アミド、酸又は酸クロライドであり得る。

【0077】

「医薬上許容され得る」とは、医薬組成物の製造に有用であることを意味し、この医薬組成物は、一般に安全で無毒性であり、そして生物学的にもそれ以外にも望ましく、かつ獣医学的用途と同様にヒトの医薬的用途のために許容され得ることを含む。

【0078】

「医薬上許容され得る塩」とは、上で定義したように、医薬上許容され、かつ所望の薬理学的活性を有する本発明の阻害剤の塩を意味する。このような塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸；又は例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、ヘプタン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、琥珀酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、*o*-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、カンファスルホン酸、4-メチルビスクロ[2.2.2]オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、*tert*-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸等の有機酸で形成された酸付加塩が挙げられる。

10

20

【0079】

医薬上許容され得る塩としては、存在する酸性プロトンが無機又は有機の塩基と反応できる場合に形成され得る、塩基付加塩も挙げられる。許容される無機塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウム及び水酸化カルシウムが挙げられる。許容される有機塩基としては、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、*N*-メチルグルカミン等が挙げられる。

【0080】

「プロドラッグ」とは、インビボで代謝的に本発明の阻害剤に変換可能な化合物を意味する。該プロドラッグ自体もまた、キナーゼ阻害活性を有していても、有していなくてもよい。例えば、ヒドロキシ基を含む阻害剤は、インビボでの加水分解によってヒドロキシ化合物に変換されるエステルとして投与され得る。インビボでヒドロキシ化合物に変換され得る適当なエステルとしては、アセテート、シトレート、ラクテート、タータレート、マロネート、オキサレート、サリチレート、プロピオネート、サクシネート、フマレート、マレエート、メチレンビス-*b*-ヒドロキシナフトエート、ゲンチジン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ-*p*-トルオイルタータレート、メタンスルホネート、エタンスルホネート、ベンゼンスルホネート、*p*-トルエンスルホネート、シクロヘキシルスルファメート、キニン酸エステル、アミノ酸のエステル等が挙げられる。同様に、アミン基を含む阻害剤は、インビボでの加水分解によってアミン化合物に変換されるアミドとして投与することができる。

30

【0081】

「保護された誘導体」とは、反応性部位（単数又は複数）が保護基でブロックされた阻害剤の誘導体を意味する。保護された誘導体は、阻害剤の製造に有用であるか、又はそれ自体が阻害剤として活性であってもよい。適切な保護基の包括的リストは、T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999に見受けられ得る。

40

【0082】

「環」は、炭素環又はヘテロ環系を意味する。

【0083】

「置換されているか若しくは置換されていない」とは、所定の部分が、利用可能な原子

50

価にわたって水素置換基のみからなってもよいこと（置換されていない）、或いは利用可能な原子価にわたって所定の部分の名称によって別段特定されていない1個以上の非水素置換基をさらに含んでいてもよいこと（置換されている）を意味する。例えば、イソプロピルは、 $-\text{CH}_3$ によって置換されたエチレン部分の例である。一般に、非水素置換基は、置換されることが明記された所定の部分の1原子に結合され得る任意の置換基であってもよい。置換基の例としては、アルデヒド、脂環式、脂肪族、 (C_{1-10}) アルキル、アルキレン、アルキリデン、アミド、アミノ、アミノアルキル、芳香族、アリール、ビシクロアルキル、ビシクロアリール、カルバモイル、炭素環、カルボキシル、カルボニル基、シクロアルキル、シクロアルキレン、エステル、ハロ、ヘテロビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキレン、ヘテロアリール、ヘテロビシクロアリール、ヘテロシクロアルキル、オキソ、ヒドロキシ、イミノケトン、ケトン、ニトロ、オキサアルキル及びオキソアルキル部分が挙げられるが、限定されない。それぞれはまた、場合によって置換又は非置換であってもよい。

10

【0084】

「スルフィニル」は、基(radical) $-\text{SO}-$ を意味する。該スルフィニル基(radical)は、さらに様々な置換基で置換されて、スルフィン酸、スルフィンアミド、スルフィニルエステル、及びスルホキシドを含む、種々のスルフィニル基を形成してもよいことを特に言及する。

【0085】

「スルホニル」は、基(radical) $-\text{SO}_2-$ を意味する。該スルホニル基(radical)は、さらに様々な置換基で置換されて、スルホン酸、スルホンアミド、スルホン酸エステル、及びスルホンを含む種々のスルホニル基を形成してもよいことを特に言及する。

20

【0086】

「治療的有効量」は、疾患の治療のために動物に投与するとき、該疾患の治療の効果に十分である量を意味する。

【0087】

「チオカルボニル」は、基(radical) $-\text{CS}-$ を意味する。該チオカルボニル基(radical)は、さらに様々な置換基で置換されて、チオ酸、チオアミド、チオエステル、及びチオケトンを含む、種々のチオカルボニル基を形成してもよいことを特に言及する。

【0088】

30

「治療」又は「治療する」とは、本発明化合物の任意の投与を意味し、以下を含む：

- (1) 疾患に罹りやすい可能性があるが、該疾患の病理又は症候をまだ経験していない又は示していない動物における、疾患の発生の予防、
- (2) 疾患の病理又は症候を経験している又は示している動物における、該疾患の阻害（即ち、病理及び／又は症候のさらなる発生の停止）、或いは
- (3) 疾患の病理又は症候を経験している又は示している動物における、該疾患の改善（すなわち、病理及び／又は症候の逆転）。

【0089】

本明細書中に示す定義の全てに関して、これらの定義は、明記した置換基以外にさらなる置換基を含み得るという意味で、オープンエンドとして解釈されるべきであることを特に言及する。従って、 C_1 アルキルは、1個の炭素原子が存在しているが、炭素原子上の置換基が何であるか示していないことを表す。従って、 C_1 アルキルは、メチル（即ち、 $-\text{CH}_3$ ）並びに $-\text{CR}_a\text{R}_b\text{R}_c$ を含み、式中、 R_a 、 R_b 及び R_c は、それぞれ独立して、水素、又は炭素に結合した原子がヘテロ原子である任意の他の置換基、或いはシアノであってもよい。従って、例えば、 CF_3 、 CH_2OH 及び CH_2CN は、全て C_1 アルキルである。

40

【発明を実施するための最良の形態】**【0090】**

発明の詳細な説明

本発明は、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)、特に、クラスIのHDAC（例えば

50

、H D A C 1、H D A C 2、H D A C 6 及びH D A C 8) の阻害に用いられ得る、化合物、組成物、キット及び製品に関する。

【0091】

証明されているか若しくは推定されているH D A Cをコードする少なくとも17のヒト遺伝子が、今まで、同定されており、いくつかはJ o h n s t o n e, R. W., “H i s t o n e - D e a c e t y l a s e I n h i b i t o r s : N o v e l D r u g s f o r t h e T r e a t m e n t o f C a n c e r”, N a t u r e R e v i e w s, V o l u m e I, p p. 2 8 7 - 2 9 9, (2002) 並びにP C T公開公報第00/10583号, 第01/18045号, 第01/42437号及び第02/08273号に記載されている。

10

【0092】

H D A Cは、それらの相対的大きさ及び配列相同性に基づいた3つの異なったクラスに分類されている。種々のH D A C (ホモサピエンス)、H D A Cクラス、配列及び種々のH D A Cを記載している文献は、表1-3において提供される。

【0093】

【表 1】

表 1 : クラス I HDAC

HDAC	GenBank 受託番号	参考文献
1	NP_004955	Histone deacetylase: a regulator of transcription, Wolffe, A.P., Science 272 (5260), 371-372 (1996)
2	NP_001518	Isolation and mapping of a human gene (RPD3L1) that is homologous to RPD3, a transcription factor in Saccharomyces cerevisiae; Furukawa, Y., Kawakami, T., Sudo, K., Inazawa, J., Matsumine, A., Akiyama, T. and Nakamura, Y., Cytogenet. Cell Genet. 73 (1-2), 130-133 (1996)
3	NP_003874	Isolation and characterization of cDNAs corresponding to an additional member of the human histone deacetylase gene family, Yang, W.M., Yao, Y.L., Sun, J.M., Davie, J.R. and Seto, E., J. Biol. Chem. 272 (44), 28001-28007 (1997)
8	NP_060956	Buggy, J.J., Sideris, M.L., Mak, P., Lorimer, D.D., McIntosh, B. and Clark, J.M. Biochem. J. 350 Pt 1, 199-205 (2000)
11	NP_079103	Cloning and Functional Characterization of HDAC11, a Novel Member of the Human Histone Deacetylase Family, Gao, L., Cueto, M.A., Asselbergs, F. and Atadja, P., J. Biol. Chem. 277 (28), 25748-25755 (2002)

10

20

30

【表 2】

表 2 : クラス I I HDAC

HDAC	GenBank 受託番号	参照文献
4	NP_006028	Transcriptional control. Sinful repression, Wolffe,A.P., Nature 387 (6628) , 16-17 (1997)
5	NP_631944	Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. IX. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which can code for large proteins in vitro, Nagase,T., Ishikawa,K., Miyajima,N., Tanaka,A., Kotani,H., Nomura,N. and Ohara,O., DNA Res. 5 (1) , 31-39 (1998)
6	NP_006035	Transcriptional control. Sinful repression, Wolffe,A.P., Nature 387 (6628) , 16-17 (1997)
HDAC	GenBank 受託番号	参照文献
7	NP_057680	Isolation of a novel histone deacetylase reveals that class I and class II deacetylases promote SMRT-mediated repression, Kao,H.Y., Downes,M., Ordentlich,P. and Evans,R.M., Genes Dev. 14 (1) , 55-66 (2000)
9	NP_478056	MEF-2 function is modified by a novel co-repressor, MITR, Sparrow,D.B., Miska,E.A., Langley,E., Reynaud-Deonauth,S., Kotecha,S., Towers,N., Spohr,G., Kouzarides,T. and Mohun,T.J., EMBO J. 18 (18) , 5085-5098 (1999)
10	NP_114408	Isolation and characterization of mammalian HDAC10, a novel histone deacetylase, Kao,H.Y., Lee,C.H., Komarov,A., Han,C.C. and Evans,R.M., J. Biol. Chem. 277 (1) , 187-193 (2002)

【表 3】

表 3 : クラス I I I HDAC

HDAC	GenBank 受託番号	参照文献	
サーチュ イン (Sirtuin) 1	NP_036370	Characterization of five human cDNAs with homology to the yeast SIR2 gene: Sir2-like proteins (sirtuins) metabolize NAD and may have protein ADP-ribosyltransferase activity; Frye,R.A.; Biochem. Biophys. Res. Commun. 260 (1) , 273-279 (1999)	10
サーチュ イン 2	NP_085096 / NP_036369	A 'double adaptor' method for improved shotgun library construction; Andersson,B., Wentland,M.A., Ricafronte,J.Y., Liu,W. and Gibbs,R.A.; Anal. Biochem. 236 (1) , 107-113 (1996)	20
サーチュ イン 3	NP_036371	Characterization of five human cDNAs with homology to the yeast SIR2 gene: Sir2-like proteins (sirtuins) metabolize NAD and may have protein ADP-ribosyltransferase activity; Frye,R.A.; Biochem. Biophys. Res. Commun. 260 (1) , 273-279 (1999)	30
サーチュ イン 4	NP_036372	Characterization of five human cDNAs with homology to the yeast SIR2 gene: Sir2-like proteins (sirtuins) metabolize NAD and may have protein ADP-ribosyltransferase activity; Frye,R.A.; Biochem. Biophys. Res. Commun. 260 (1) , 273-279 (1999)	40

【表 4】

HDAC	GenBank 受託番号	参考文献
サーチュ イン 5	NP_112534 / NP_036373	Characterization of five human cDNAs with homology to the yeast SIR2 gene: Sir2-like proteins (sirtuins) metabolize NAD and may have protein ADP-ribosyltransferase activity; Frye, R.A.; Biochem. Biophys. Res. Commun. 260 (1), 273-279 (1999)
サーチュ イン 6	NP_057623	Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins; Frye, R.A.; Biochem. Biophys. Res. Commun. 273 (2), 793-798 (2000)
サーチュ イン 7	NP_057622	Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins; Frye, R.A.; Biochem. Biophys. Res. Commun. 273 (2), 793-798 (2000)

10

20

【0097】

特に重要なのは、クラス I の HDAC である。全てのクラス I の HDAC は、トリコスタチン A (trichostatin A) (TSA) による阻害に敏感であるように思われる。特に注目すべきである HDAC 2 及び HDAC 8 は、出願人がその結晶構造を決定し、本発明への到達に関連して (in conjunction with) 用いられた蛋白質である。

【0098】

HDAC 2 は、幅広い組織、及びいくつかのヒト腫瘍細胞株の細胞核に集中して存在する、488 残基、55 kDa の蛋白質である。HDAC 2 全長の野生型形態は、GenBank 受託番号 NM_001527, Furukawa, Y. et al., Cryogenet. Cell Genet., 73 (1-2), 130-133 (1996) に記載されている。Zn²⁺ は、恐らく蛋白質に固有であり、HDAC 2 活性に要求される。

30

【0099】

HDAC 8 は、幅広い組織、及びいくつかのヒト腫瘍細胞株の細胞核に集中して存在する、377 残基、42 kDa の蛋白質である。HDAC 8 全長の野生型形態は、GenBank 受託番号 NP_060956; Buggy, J. J. et al., Biochem. J., 350 (Pt 1), 199-205 (2000) に記載されている。Zn²⁺ は、恐らく蛋白質に固有であり、HDAC 8 活性に要求される。

40

【0100】

ヒストンデアセチラーゼの結晶構造

カリフォルニア、サンディエゴの Syrrx, Inc. は、HDAC 2 (米国特許第 10/826, 134 号及び第 10/826, 170 号、いずれも 2004 年 4 月 16 日に
出願され、それぞれ、本明細書によってその全体が参照によって援用される) 及び HDAC 8 (米国特許第 10/601, 058 号及び第 10/601, 335 号、いずれも 2003 年 6 月 20 日に
出願され、それぞれ、本明細書によってその全体が参照によって援用される) の結晶構造を解いた。

50

【0101】

H D A C 2 は、1 2 の α -ヘリックスの間にはさまれた 8 つの中心の平行 β -シートから成るむき出しの (open-faced) α/β 構造をとっていることが分かっている。リガンド結合クレフト (cleft) は、ほとんど中心の β -シートの平面に位置し、シートを構成する β -ストランドのカルボキシ末端から生じているループによって主に形成されている。 β -ストランド 1 と α -ヘリックス 1 の間、及び α -ヘリックス 4 と α -ヘリックス 5 の間に広がったループ領域を形成する残基は、結合リガンドとの鍵となる表面相互作用をもたらす。 β -ストランド 3 と α -ヘリックス 6 の間、及び β -ストランド 4 と α -ヘリックス 7 の間、及び β -ストランド 8 と α -ヘリックス 10 の間に広がったループ領域を形成する残基は、リガンド結合ポケットの形を決定するのに重要な役割を果たし、結合リガンドとの多くの鍵となる相互作用に参与している。

10

【0102】

H D A C 8 は、開かれた α/β クラスの折り畳みに属する単ドメイン構造を有することが分かっている。その構造は、 α -ヘリックスの層の間にはさまれた中心の 8 ストランドの平行 β -シートから成る。リガンド結合クレフトは、中心の β -シートの平面にほとんど位置し、シートを構成する β -ストランドのカルボキシ末端から生じているループによって主に形成されている。 α/β モチーフの核をこえ、中心の β -シートの第二番目と最後の β -ストランドから離れて起こる、2 つの大きな構造拡張がある。第二番目の β -ストランドから離れた拡張部分に含まれる残基は、蛋白質の核の上に球状の「キャップ」を形成し、リガンド結合ポケットの形状を定めるのに重要な役割を果たし、結合リガンドとの多くの鍵となる相互作用に参与する。

20

【0103】

結晶構造の知見は、本明細書中で提供される H D A C 阻害剤の設計を導くために用いられた。

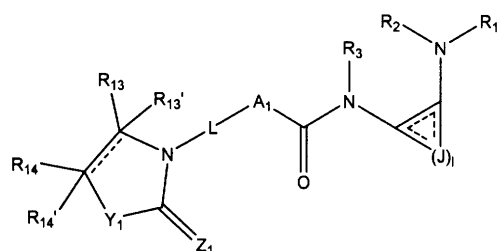
【0104】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤

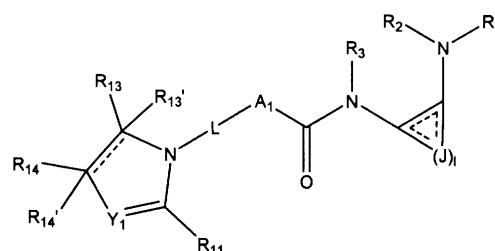
1 つの態様において、本発明の H D A C 阻害剤は、：

【0105】

【化 1】



および



30

【0106】

[式中：

l は、1、2、3、4、5 又は 6 であり；

それぞれの J は、C R₄ 及び N から成る群より独立して選ばれ；

A₁ は、それぞれ置換されていないか若しくは置換されている、(C₃₋₁₂) シクロアルキレン、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキレン、アリーレン、及びヘテロアリーレンから成る群より選ばれ；

L は、C、N、O、又は S を含む 1 乃至 10 個の原子のバックボーン鎖 (backbone chain) を含むリンカーであり、ハロ、ハロ (C₁₋₆) アルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、チオ、(C₁₋₆) アルキル、(C₃₋₇) シクロアルキル、(C₁₋₆) アルキル (C₃₋₇) シクロアルキル、(C₃₋₇) シクロアルキル (C₁₋₆) アルキル、ヘテロ (C₃₋₇) シクロアルキル、(C₁₋₆) アルキルヘテロ (C₃₋₇) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₇) シクロアルキル (C₁₋₆) アルキル、(C₁₋₆) ヘテロアルキ

40

50

ル、アリール、 (C_{1-6}) アルキルアリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール、 (C_{1-6}) アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキル、カルボニル (C_{1-6}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-5}) アルキル、スルホニル (C_{1-6}) アルキル、スルフィニル (C_{1-6}) アルキル、及びイミノ (C_{1-6}) アルキルから成る群より選ばれた置換基で任意に置換されていてよく；

Y_1 は、 CR_7R_8 、 NR_9 、O、及びSから成る群より選ばれ；

Z_1 は、 NR_{12} 、O及びSから成る群より選ばれ；

R_1 及び R_2 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R_3 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R_4 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R_7 及び R_8 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ（但し、 R_8 は、それを結合する炭素が二重結合の一部を形成するとき、存在しない）；

R_9 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、 (C_{1-10})

10

20

30

40

50

アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R_{11} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アルキルチオ、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、から成る群より選ばれ；

R_{12} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；かつ

R_{13} 、 R_{13}' 、 R_{14} 、及び R_{14}' は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ、又は R_{13} 及び R_{14} は、一緒に用いられ、置換されているか若しくは置換されていない環を形成する（但し、 R_{13}' 及び R_{14}' は、これらが結合する原子が二重結合の一部を形成するとき、存在しない）

（但し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{13} 、 R_{13}' 、 R_{14} 、及び R_{14}' が全て H であり； A_1 がフェニレンであり；L がメチレンであり； Y_1 が NR_9 であり；かつ R_9 がピリ

10

20

30

40

50

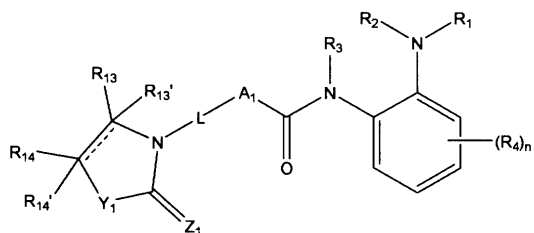
ジン-2-イルであるとき、 Z_1 は、SでもOでもない)]
から成る群より選ばれる式を含む。

【0107】

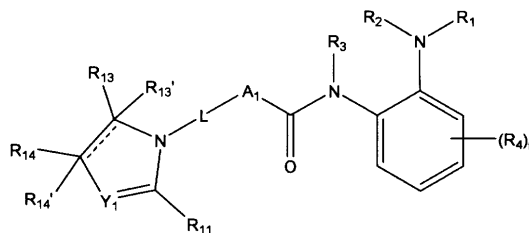
他の態様において、本発明のHDA C阻害剤は、：

【0108】

【化2】



および



10

【0109】

[式中：

n は、0、1、2、3、又は4であり；

A_1 は、それぞれ置換されていないか若しくは置換されている、(C_{3-12}) シクロアルキレン、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキレン、アリーレン、及びヘテロアリーレン、から成る群より選ばれ；

L は、C、N、O、又はSを含む1乃至10個の原子のバックボーン鎖(backbone chain)を含むリンカーであり、ハロ、ハロ(C_{1-6}) アルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、チオ、(C_{1-6}) アルキル、(C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{1-6}) アルキル(C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{3-7}) シクロアルキル(C_{1-6}) アルキル、ヘテロ(C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{1-6}) アルキルヘテロ(C_{3-7}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-7}) シクロアルキル(C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) ヘテロアルキル、アリール、(C_{1-6}) アルキルアリール、アリール(C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール、(C_{1-6}) アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール(C_{1-6}) アルキル、カルボニル(C_{1-6}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-5}) アルキル、スルホニル(C_{1-6}) アルキル、スルフィニル(C_{1-6}) アルキル、及びイミノ(C_{1-6}) アルキルから成る群より選ばれる置換基で任意に置換されていてもよく；

20

Y_1 は、 CR_7R_8 、 NR_9 、O、及びSから成る群より選ばれ；

Z_1 は、 NR_{12} 、O及びSから成る群より選ばれ；

R_1 及び R_2 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、アリール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ(C_{8-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、カルボニル(C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-3}) アルキル、スルホニル(C_{1-3}) アルキル、スルフィニル(C_{1-3}) アルキル、イミノ(C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

30

R_3 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、アリール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ(C_{8-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、カルボニル(C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-3}) アルキル、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

40

50

$C_1 - 3$) アルキル、スルホニル ($C_1 - 3$) アルキル、スルフィニル ($C_1 - 3$) アルキル、イミノ ($C_1 - 3$) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R_4 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ ($C_1 - 10$) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、($C_1 - 10$) アルキル、($C_3 - 12$) シクロアルキル、ヘテロ ($C_3 - 12$) シクロアルキル、アリール ($C_1 - 10$) アルキル、ヘテロアリール ($C_1 - 5$) アルキル、($C_9 - 12$) ビシクロアリール、ヘテロ ($C_8 - 12$) ビシクロアリール、カルボニル ($C_1 - 3$) アルキル、チオカルボニル ($C_1 - 3$) アルキル、スルホニル ($C_1 - 3$) アルキル、スルフィニル ($C_1 - 3$) アルキル、イミノ ($C_1 - 3$) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R_7 及び R_8 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ ($C_1 - 10$) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、($C_1 - 10$) アルキル、($C_3 - 12$) シクロアルキル、ヘテロ ($C_3 - 12$) シクロアルキル、アリール ($C_1 - 10$) アルキル、ヘテロアリール ($C_1 - 5$) アルキル、($C_9 - 12$) ビシクロアリール、ヘテロ ($C_8 - 12$) ビシクロアリール、カルボニル ($C_1 - 3$) アルキル、チオカルボニル ($C_1 - 3$) アルキル、スルホニル ($C_1 - 3$) アルキル、スルフィニル ($C_1 - 3$) アルキル、イミノ ($C_1 - 3$) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ (但し、 R_8 は、それを結合する炭素が二重結合の一部を形成するとき、存在しない)；

R_9 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、($C_1 - 10$) アルキル、($C_3 - 12$) シクロアルキル、($C_3 - 12$) シクロアルキル ($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロ ($C_3 - 12$) シクロアルキル、ヘテロ ($C_3 - 12$) シクロアルキル ($C_1 - 5$) アルキル、アリール ($C_1 - 10$) アルキル、ヘテロアリール ($C_1 - 5$) アルキル、($C_9 - 12$) ビシクロアリール、($C_9 - 12$) ビシクロアリール ($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロ ($C_4 - 12$) ビシクロアリール、ヘテロ ($C_8 - 12$) ビシクロアリール ($C_1 - 5$) アルキル、カルボニル ($C_1 - 3$) アルキル、チオカルボニル ($C_1 - 3$) アルキル、スルホニル ($C_1 - 3$) アルキル、スルフィニル ($C_1 - 3$) アルキル、イミノ ($C_1 - 3$) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R_{11} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、($C_1 - 10$) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、($C_1 - 10$) アルキル、($C_1 - 10$) アルキルチオ、($C_3 - 12$) シクロアルキル、ヘテロ ($C_3 - 12$) シクロアルキル、($C_9 - 12$) ビシクロアルキル、ヘテロ ($C_3 - 12$) ビシクロアルキル、アリール ($C_1 - 10$) アルキル、ヘテロアリール ($C_1 - 5$) アルキル、ペルハロ ($C_1 - 10$) アルキル、($C_3 - 12$) シクロアルキル ($C_1 - 10$) アルキル、ハロ ($C_1 - 10$) アルキル、カルボニル ($C_1 - 3$) アルキル、チオカルボニル ($C_1 - 3$) アルキル、スルホニル ($C_1 - 3$) アルキル、スルフィニル ($C_1 - 3$) アルキル、アミノ ($C_1 - 10$) アルキル、イミノ ($C_1 - 3$) アルキル、アリール、ヘテロアリール、($C_9 - 12$) ビシクロアリール、及びヘテロ ($C_4 - 12$) ビシクロアリール、から成る群より選ばれ；

R_{12} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、($C_1 - 10$) アルキル、($C_3 - 12$) シクロアルキル、($C_3 - 12$) シクロアルキル ($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロ ($C_3 - 12$) シクロアルキル、ヘテロ ($C_3 - 12$) シクロアルキ

10

20

30

40

50

ル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；かつ

R_{13} 、 R_{13}' 、 R_{14} 、及び R_{14}' は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ、又は R_{13} 及び R_{14} は、一緒に用いられ、置換されているか若しくは置換されていない環を形成する (但し、 R_{13}' 及び R_{14}' は、これらが結合する原子が二重結合の一部を形成するとき、存在しない) から成る群より選ばれる式を含む。

【0110】

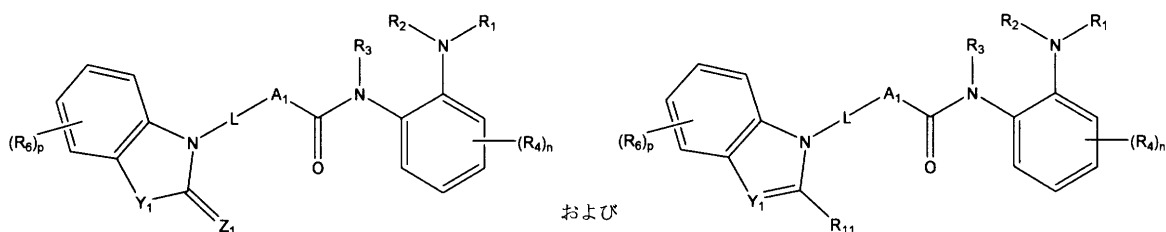
上記の態様の特別な変形において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{13} 、 R_{13}' 、 R_{14} 、及び R_{14}' が全て H であり； A_1 がフェニレンであり；L がメチレンであり； Y_1 が NR₉ であり；かつ R_9 がピリジン-2-イルであるとき、 Z_1 は、S でも O でもない。

【0111】

他の態様において、本発明の HDAC 阻害剤は、：

【0112】

【化3】



【0113】

[式中：

n は、0、1、2、3、又は4であり；

p は、0、1、2、3、又は4であり；

A_1 は、それぞれ置換されていないか若しくは置換されている (C_{3-12}) シクロアルキレン、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキレン、アリーレン、及びヘテロアリーレン、から成る群より選ばれ；

L は、C、N、O、又はSを含む1乃至10個の原子のバックボーン鎖 (backbone chain) を含むリンカーであり、ハロ、ハロ (C_{1-6}) アルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、チオ、(C_{1-6}) アルキル、(C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{1-6}) アルキル (C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロ (C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{1-6}) アルキルヘテロ (C_{3-7}) シクロアルキル

、ヘテロ (C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) ヘテロアルキル、アリール、(C_{1-6}) アルキルアリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール、(C_{1-6}) アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキル、カルボニル (C_{1-6}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-5}) アルキル、スルホニル (C_{1-6}) アルキル、スルフィニル (C_{1-6}) アルキル、及びイミノ (C_{1-6}) アルキルから成る群より選ばれた置換基で任意に置換されていてよく；

Y_1 は、 CR_7R_8 、 NR_9 、O、及びSから成る群より選ばれ；

Z_1 は、 NR_{12} 、O及びSから成る群より選ばれ；

R_1 及び R_2 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R_3 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R_4 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

それぞれの R_6 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

R_7 及び R_8 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、

ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アル
 キル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリー
 ル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシク
 ロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル
 、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィ
 ニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒ
 ドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキ
 ニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独
 立して選ばれ (但し、 R_8 は、それを結合する炭素が二重結合の一部を形成するとき、存在
 しない) ;

R_9 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10})
 アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5})
 アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル
 (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5})
 アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5})
 アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシク
 ロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3})
 アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキ
 ル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ア
 ルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、
 及びスルフィニル、から成る群より選ばれ ;

R_{11} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シア
 ノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボ
 ニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、ス
 ルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルキルチオ、(C_{3-12}) シ
 クロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル
 、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロア
 リール (C_{1-5}) アルキル、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シク
 ロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3})
 アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、
 スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3})
 アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ
 (C_{4-12}) ビシクロアリール、から成る群より選ばれ ; かつ

R_{12} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10})
 アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5})
 アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキ
 ル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5})
 アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5})
 アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシク
 ロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3})
 アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アル
 キル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、
 アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル
 、及びスルフィニル、から成る群より選ばれる」から成る群より選ばれる式を含む。

【0114】

さらなる態様においては、本発明のHDA C阻害剤は、：

【0115】

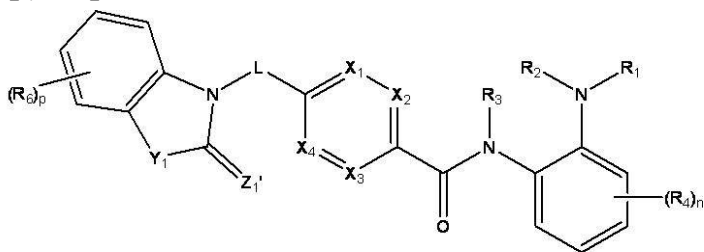
10

20

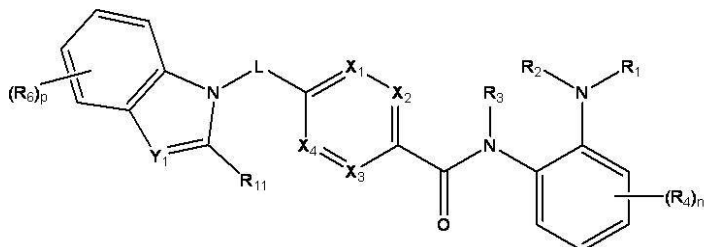
30

40

【化 4】



および



【 0 1 1 6 】

〔式中：

n は、0、1、2、3、又は4であり；

p は、0、1、2、3、又は4であり；

L は、C、N、O、又はSを含む1乃至10個の原子のバックボーン鎖 (backbone chain) を含むリンカーであり、ハロ、ハロ (C₁ - 6) アルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、チオ、(C₁ - 6) アルキル、(C₃ - 7) シクロアルキル、(C₁ - 6) アルキル (C₃ - 7) シクロアルキル、(C₃ - 7) シクロアルキル (C₁ - 6) アルキル、ヘテロ (C₃ - 7) シクロアルキル、(C₁ - 6) アルキルヘテロ (C₃ - 7) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 7) シクロアルキル (C₁ - 6) アルキル、(C₁ - 6) ヘテロアルキル、アリール、(C₁ - 6) アルキルアリール、アリール (C₁ - 6) アルキル、ヘテロアリール、(C₁ - 6) アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール (C₁ - 6) アルキル、カルボニル (C₁ - 6) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 5) アルキル、スルホニル (C₁ - 6) アルキル、スルフィニル (C₁ - 6) アルキル、及びイミノ (C₁ - 6) アルキルから成る群より選ばれた置換基で任意に置換されていてよく；

X₁、X₂、X₃、及びX₄ は、C R₅ 及びNから成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

Y₁ は、C R₇ R₈、N R₉、O、及びSから成る群より選ばれ；Z₁' は、O及びSから成る群より選ばれ；

R₁ 及びR₂ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R₃ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル

10

20

30

40

50

R₄ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C₁ - 1₀) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C₁ - 1₀) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) シクロアルキル、アリール (C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈ - 1₂) ビシクロアリール、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

それぞれの R_6 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

R₉ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル

R₉ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル

(C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；かつ

R_{11} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルキルチオ、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、から成る群より選ばれる」から成る群より選ばれる式を含む。

10

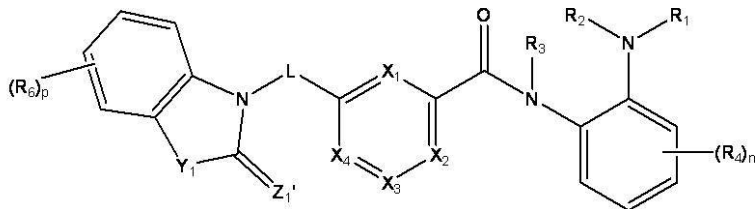
20

【0117】

さらなる他の態様においては、本発明のHDA C阻害剤は、：

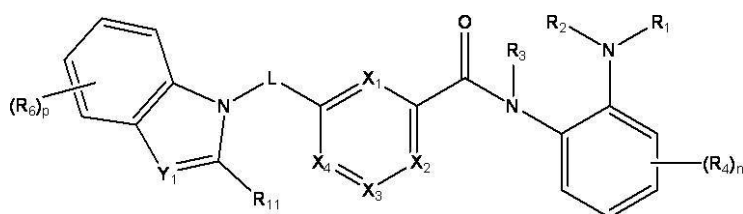
【0118】

【化5】



30

および



40

【0119】

[式中：

n は、0、1、2、3、又は4であり；

p は、0、1、2、3、又は4であり；

L は、C、N、O、又はSを含む1乃至10個の原子のバックボーン鎖 (backbone chain) を含むリンカーであり、ハロ、ハロ (C_{1-6}) アルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、チオ、(C_{1-6}) アルキル、(C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{1-6}) アルキル (C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロ (C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{1-6}) アルキルヘテロ (C_{3-7}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) ヘテロアルキ

50

ル、アリール、 (C_{1-6}) アルキルアリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール、 (C_{1-6}) アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキル、カルボニル (C_{1-6}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-5}) アルキル、スルホニル (C_{1-6}) アルキル、スルフィニル (C_{1-6}) アルキル、及びイミノ (C_{1-6}) アルキルから成る群より選ばれた置換基で任意に置換されていてよく；

X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 は、 CR_5 及び N から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

Y_1 は、 CR_7R_8 、 NR_9 、 O 、及び S から成る群より選ばれ；

Z_1' は、 O 及び S から成る群より選ばれ；

R_1 及び R_2 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R_3 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R_4 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

それぞれの R_5 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

10

20

30

40

50

それぞれの R_6 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ベルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリー (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリー (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリー、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリー、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリー、ヘテロアリー、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

R_7 及び R_8 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ベルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリー (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリー (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリー、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリー、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリー、ヘテロアリー、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R_9 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリー (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリー (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリー、(C_{9-12}) ビシクロアリー (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリー、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリー (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリー、ヘテロアリー、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；かつ

R_{11} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルキルチオ、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリー (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリー (C_{1-5}) アルキル、ベルハロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリー、ヘテロアリー、(C_{9-12}) ビシクロアリー、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリー、から成る群より選ばれる」から成る群より選ばれる式を含む。

【0120】

他の態様において、本発明の H D A C 阻害剤は、：

【0121】

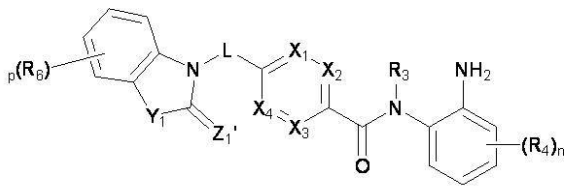
10

20

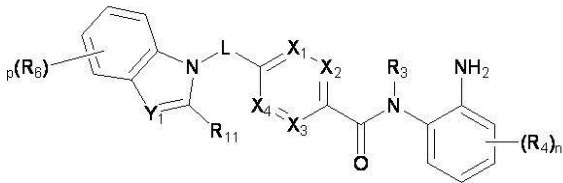
30

40

【化 6】



および



【0122】

〔式中：

n は、0、1、2、3、又は4であり；

p は、0、1、2、3、又は4であり；

L は、C、N、O、又はSを含む1乃至10個の原子のバックボーン鎖 (backbone chain) を含むリンカーであり、ハロ、ハロ (C₁ - 6) アルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、チオ、(C₁ - 6) アルキル、(C₃ - 7) シクロアルキル、(C₁ - 6) アルキル (C₃ - 7) シクロアルキル、(C₃ - 7) シクロアルキル (C₁ - 6) アルキル、ヘテロ (C₃ - 7) シクロアルキル、(C₁ - 6) アルキルヘテロ (C₃ - 7) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 7) シクロアルキル (C₁ - 6) アルキル、(C₁ - 6) ヘテロアルキル、アリール、(C₁ - 6) アルキルアリール、アリール (C₁ - 6) アルキル、ヘテロアリール、(C₁ - 6) アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール (C₁ - 6) アルキル、カルボニル (C₁ - 6) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 5) アルキル、スルホニル (C₁ - 6) アルキル、スルフィニル (C₁ - 6) アルキル、及びイミノ (C₁ - 6) アルキルから成る群より選ばれた置換基で任意に置換されていてよく；

X₁、X₂、X₃、及びX₄ は、CR₅ 及びNから成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

Y₁ は、CR₇R₈、NR₉、O、及びSから成る群より選ばれ；Z₁' は、O及びSから成る群より選ばれ；

R₃ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R₄ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C₁ - 10) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ

、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

それぞれの R_5 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ベルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリーール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリーール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

10

それぞれの R_6 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ベルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリーール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリーール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

20

R_7 及び R_8 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ベルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリーール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリーール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

30

R_9 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリーール、(C_{9-12}) ビシクロアリーール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリーール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリーール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリーール、ヘテロアリーール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；かつ

40

R_{11} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルキルチオ、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、ベルハロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロ

50

アルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、から成る群より選ばれる] から成る群より選ばれる式を含む。

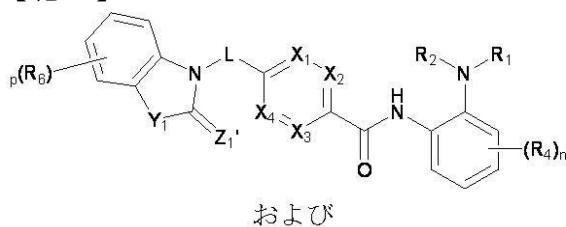
【0123】

なおいっそうの別の態様においては、本発明のHDA C阻害剤は、：

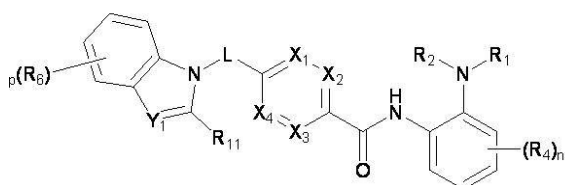
【0124】

【化7】

10



20



【0125】

[式中：

nは、0、1、2、3、又は4であり；

pは、0、1、2、3、又は4であり；

Lは、C、N、O、又はSを含む1乃至10個の原子のバックボーン鎖 (backbone chain) を含むリンカーであり、ハロ、ハロ (C_{1-6}) アルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、チオ、(C_{1-6}) アルキル、(C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{1-6}) アルキル (C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロ (C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{1-6}) アルキルヘテロ (C_{3-7}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) ヘテロアルキル、アリール、(C_{1-6}) アルキルアリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール、(C_{1-6}) アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキル、カルボニル (C_{1-6}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-5}) アルキル、スルホニル (C_{1-6}) アルキル、スルフィニル (C_{1-6}) アルキル、及びイミノ (C_{1-6}) アルキルから成る群より選ばれた置換基で任意に置換されていてもよく；

30

X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 は、 CR_5 及びNから成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

Y_1 は、 CR_7R_8 、 NR_9 、O、及びSから成る群より選ばれ；

40

Z_1' は、O及びSから成る群より選ばれ；

R_1 及び R_2 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロ

50

10

20

30

40

50

R₉ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ア

10

20

30

40

50

c1ccc2c(c1)c(c3ccccc3n2Lc4ccc(cc4)C(=O)Nc5ccc(cc5N()N*)N*)

30

40

50

40

50

R₁ 及び R₂ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、アリール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール(C

[illegible]

1-5) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R₃ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R₄ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C₁₋₁₀) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

それぞれの R₆ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C₁₋₁₀) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

R₇ 及び R₈ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C₁₋₁₀) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R₉ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル

10

20

30

40

50

(C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；かつ

R₁₁ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、(C₁ - 10) アルキルチオ、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、ペルハロ (C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アミノ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール、及びヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリール、から成る群より選ばれる] から成る群より選ばれる式を含む。

10

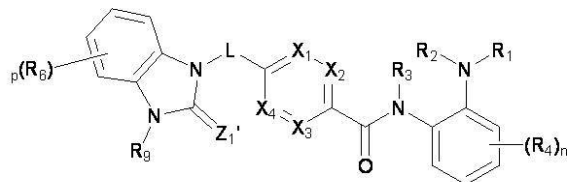
20

【0129】

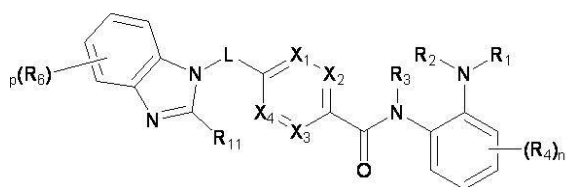
さらなる態様においては、本発明のHDA C阻害剤は、：

【0130】

【化9】



および



30

【0131】

[式中：

nは、0、1、2、3、又は4であり；

pは、0、1、2、3、又は4であり；

Lは、C、N、O、又はSを含む1乃至10個の原子のバックボーン鎖 (backbone chain) を含むリンカーであり、ハロ、ハロ (C₁ - 6) アルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、チオ、(C₁ - 6) アルキル、(C₃ - 7) シクロアルキル、(C₁ - 6) アルキル (C₃ - 7) シクロアルキル、(C₃ - 7) シクロアルキル (C₁ - 6) アルキル、ヘテロ (C₃ - 7) シクロアルキル、(C₁ - 6) アルキルヘテロ (C₃ - 7) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 7) シクロアルキル (C₁ - 6) アルキル、(C₁ - 6) ヘテロアルキル、アリール、(C₁ - 6) アルキルアリール、アリール (C₁ - 6) アルキル、ヘテロアリール、(C₁ - 6) アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール (C₁ - 6) アルキル、カルボニル (C₁ - 6) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 5) アルキル、スルホニル

40

50

(C_{1-6}) アルキル、スルフィニル (C_{1-6}) アルキル、及びイミノ (C_{1-6}) アルキルから成る群より選ばれた置換基で任意に置換されていてよく；

X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 は、 CR_5 及びNから成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

Z_1' は、O及びSから成る群より選ばれ；

R_1 及び R_2 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R_3 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R_4 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

それぞれの R_5 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

それぞれの R_6 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシ

クロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

R_9 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；かつ

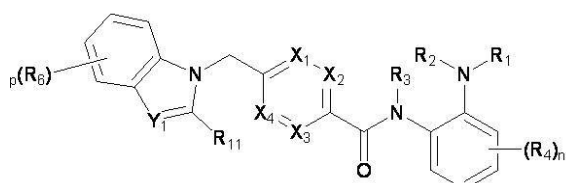
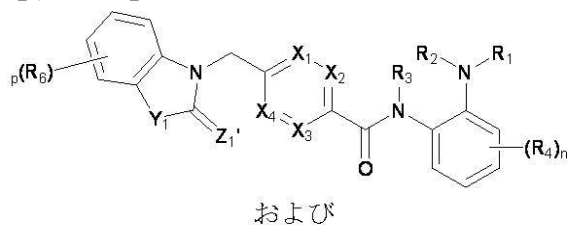
R_{11} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルキルチオ、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、ペルハロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、から成る群より選ばれる] から成る群より選ばれる式を含む。

【0132】

よりさらなる態様においては、本発明のHDA C阻害剤は、：

【0133】

【化10】



【0134】

[式中：

n は、0、1、2、3、又は4であり；

p は、0、1、2、3、又は4であり；

10

20

30

40

50

X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 は、 CR_5 及び N から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

Y_1 は、 CR_7R_8 、 NR_9 、 O 、及び S から成る群より選ばれ；

Z_1' は、 O 及び S から成る群より選ばれ；

R_1 及び R_2 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5})アルキル、(C_{9-12})ビスクロアリール、(C_{9-12})ビスクロアリール(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{4-12})ビスクロアリール、ヘテロ(C_{8-12})ビスクロアリール(C_{1-5})アルキル、カルボニル(C_{1-3})アルキル、チオカルボニル(C_{1-3})アルキル、スルホニル(C_{1-3})アルキル、スルフィニル(C_{1-3})アルキル、イミノ(C_{1-3})アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R_3 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5})アルキル、(C_{9-12})ビスクロアリール、(C_{9-12})ビスクロアリール(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{4-12})ビスクロアリール、ヘテロ(C_{8-12})ビスクロアリール(C_{1-5})アルキル、カルボニル(C_{1-3})アルキル、チオカルボニル(C_{1-3})アルキル、スルホニル(C_{1-3})アルキル、スルフィニル(C_{1-3})アルキル、イミノ(C_{1-3})アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

R_4 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ(C_{1-10})アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5})アルキル、(C_{9-12})ビスクロアリール、ヘテロ(C_{8-12})ビスクロアリール、カルボニル(C_{1-3})アルキル、チオカルボニル(C_{1-3})アルキル、スルホニル(C_{1-3})アルキル、スルフィニル(C_{1-3})アルキル、イミノ(C_{1-3})アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

それぞれの R_5 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ(C_{1-10})アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5})アルキル、(C_{9-12})ビスクロアリール、ヘテロ(C_{8-12})ビスクロアリール、カルボニル(C_{1-3})アルキル、チオカルボニル(C_{1-3})アルキル、スルホニル(C_{1-3})アルキル、スルフィニル(C_{1-3})アルキル、イミノ(C_{1-3})アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

それぞれの R_6 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ(C_{1-10})アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5})アルキル、(C_{9-12})ビスクロアリール、ヘテロ(C_{8-12})ビスクロアリール、カルボニル(C_{1-3})アルキ

10

20

30

40

50

ル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

R_7 及び R_8 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ベルハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群よりそれぞれ独立して選ばれ；

R_9 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；かつ

R_{11} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルキルチオ、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、ベルハロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、から成る群より選ばれる] から成る群より選ばれる式を含む。

【0135】

その上さらなる態様においては、本発明の H D A C 阻害剤は、：

【0136】

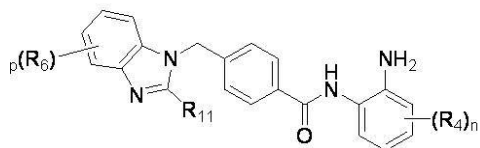
10

20

30

40

【化 1 1】



10

【0137】

〔式中：

n は、0、1、2、3、又は4であり；

p は、0、1、2、3、又は4であり；

Z₁' は、O 及び S から成る群より選ばれ；

R₄ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C₁ - 1₀) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C₁ - 1₀) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) シクロアルキル、アリール (C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈ - 1₂) ビシクロアリール、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；

20

それぞれの R₆ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ (C₁ - 1₀) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、(C₁ - 1₀) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) シクロアルキル、アリール (C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈ - 1₂) ビシクロアリール、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より独立して選ばれ；

30

R₉ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、(C₁ - 1₀) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₄ - 1₂) ビシクロアリール、ヘテロ (C₈ - 1₂) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、イミノ、スルホニル、及びスルフィニル、から成る群より選ばれ；かつ

40

R₁₁ は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 1₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 1₀) アルキル、(C₁ - 1₀) アルキルチオ、(C₃ - 1₂) シ

50

クロアルキル、ヘテロ ($C_3 - 1_2$) シクロアルキル、($C_9 - 1_2$) ビシクロアルキル、ヘテロ ($C_3 - 1_2$) ビシクロアルキル、アリール ($C_1 - 1_0$) アルキル、ヘテロアリール ($C_1 - 5$) アルキル、ペルハロ ($C_1 - 1_0$) アルキル、($C_3 - 1_2$) シクロアルキル ($C_1 - 1_0$) アルキル、ハロ ($C_1 - 1_0$) アルキル、カルボニル ($C_1 - 3$) アルキル、チオカルボニル ($C_1 - 3$) アルキル、スルホニル ($C_1 - 3$) アルキル、スルフィニル ($C_1 - 3$) アルキル、アミノ ($C_1 - 1_0$) アルキル、イミノ ($C_1 - 3$) アルキル、アリール、ヘテロアリール、($C_9 - 1_2$) ビシクロアリール、及びヘテロ ($C_4 - 1_2$) ビシクロアリール、から成る群より選ばれる」から成る群より選ばれる式を含む。

【0138】

それぞれの上記の態様の1つの変形として、Lは、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、($C_1 - 6$) アルキレン、($C_2 - 6$) アルケニレン、及び($C_2 - 6$) アルキニレン、から成る群より選ばれる。他の変形において、Lは、置換されていないか若しくは置換されている($C_1 - 4$) アルキレンである。更なる変形において、Lは、置換されていないか若しくは置換されている、($C_1 - 3$) アルキレンである。更なる他の変形において、Lは、置換されていないか若しくは置換されているメチレンである。

【0139】

それぞれの上記の態様及び変形の1つの変形において、少なくとも1つの R_1 及び R_2 はHである。特定の変形においては、 R_1 及び R_2 は、いずれもHである。

【0140】

それぞれの上記の態様及び変形の他の変形において、 R_3 は、Hである。

【0141】

それぞれの上記の態様及び変形の更なる変形においては、 R_4 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、ハロ、ペルハロ ($C_1 - 3$) アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、チオ、($C_1 - 5$) アルキル、($C_3 - 5$) シクロアルキル、ヘテロ ($C_3 - 5$) シクロアルキル、アリール ($C_1 - 3$) アルキル、ヘテロアリール ($C_1 - 3$) アルキル、カルボニル ($C_1 - 3$) アルキル、チオカルボニル ($C_1 - 3$) アルキル、スルホニル ($C_1 - 3$) アルキル、スルフィニル ($C_1 - 3$) アルキル、イミノ ($C_1 - 3$) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、カルボニル、及びイミノ、である。

【0142】

それぞれの上記の態様及び変形の更なる他の変形において、 A_1 は、フェニレンである。特定の変形において、 A_1 は、1, 4-フェニレンである。

【0143】

それぞれの上記の態様及び変形のさらに他の変形において、 Y_1 は、 NR_9 、O、及びS (式中、 R_9 は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、($C_1 - 5$) アルキル、($C_3 - 5$) シクロアルキル、($C_3 - 5$) シクロアルキル ($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロ ($C_3 - 5$) シクロアルキル、ヘテロ ($C_3 - 5$) シクロアルキル ($C_1 - 5$) アルキル、アリール ($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロアリール ($C_1 - 5$) アルキル、カルボニル ($C_1 - 3$) アルキル、チオカルボニル ($C_1 - 3$) アルキル、スルホニル ($C_1 - 3$) アルキル、スルフィニル ($C_1 - 3$) アルキル、イミノ ($C_1 - 3$) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、スルホニル、及びスルフィニル、である) である。

【0144】

それぞれの上記の態様及び変形の他の変形において、 Z_1 は、 NR_{12} 、O及びS (式中、 R_{12} は、それぞれ置換されているか若しくは置換されていない、水素、($C_1 - 5$) アルキル、($C_3 - 5$) シクロアルキル、($C_3 - 5$) シクロアルキル ($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロ ($C_3 - 5$) シクロアルキル、ヘテロ ($C_3 - 5$) シクロアルキル ($C_1 - 5$) アルキル、アリール ($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロアリール ($C_1 - 5$) アルキル、カルボニル ($C_1 - 3$) アルキル、チオカルボニル ($C_1 - 3$) アルキル、スルホニル

10

20

30

40

50

(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、スルホニル、及びスルフィニル、である) である。

【0145】

本発明のH D A C阻害剤の具体的な例としては、：

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ((2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) ベンズアミド；

4 - ((1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) - N - (2 - アミノフェニル) ベンズアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ((3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) ベンズアミド；

4 - ((4 - アミノ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) - N - (2 - アミノフェニル) ベンズアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ((2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) メチル) ベンズアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ((2 - オキソベンゾ [d] オキサゾール - 3 (2 H) - イル) メチル) ベンズアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ((7 - ニトロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) ベンズアミド；

4 - ((7 - アミノ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) - N - (2 - アミノフェニル) ベンズアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ((5 - ニトロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) ベンズアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ((5 - クロロ - 2 - オキソベンゾ [d] チアゾール - 3 (2 H) - イル) メチル) ベンズアミド；

4 - ((2 - アミノ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) - N - (2 - アミノフェニル) ベンズアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ((2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) ベンズアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ((2 - オキソベンゾ [d] チアゾール - 3 (2 H) - イル) メチル) ベンズアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ((2 - チオキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) ベンズアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ((2 - チオキソベンゾ [d] チアゾール - 3 (2 H) - イル) メチル) ベンズアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ((4 - ニトロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) ベンズアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ((3 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) ベンズアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 3 - ニトロ - 4 - ((2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) ベンズアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ((3 - シクロヘキシル - 2 - チオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) ベンズアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ((3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) ベンズアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ((3 - イソプロピル - 2 - チオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) ベンズアミド；

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 4 - ((2 - オキソ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 3 (2 H) - イル) メチル) ベンズアミド；

N - (4 - アミノピフェニル - 3 - イル) - 4 - ((2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1

10

20

30

40

50

- H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(4-アミノフェニル-3-イル) -4-((2-チオキソ-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H) -イル) メチル) ベンズアミド ;
 4-((1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) メチル) -N-(2-アミノフェニル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル) -4-((5-シアノ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル) -4-((6-シアノ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-((3-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル) ベンジル) -1-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) メチル) ピコリンアミド ; 10
 N-((3-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル) ベンジル) -1-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) メチル) ニコチンアミド ;
 N-((3-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル) ベンジル) -1-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) メチル) イソニコチンアミド ;
 N-((1-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル) ベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) メチル) ピコリンアミド ; 20
 N-((1-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル) ベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) メチル) ニコチンアミド ;
 N-((1-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル) ベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) メチル) イソニコチンアミド ;
 (R) -N-(2-アミノフェニル) -4-((3-(1-メチルピペリジン-3-イル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル) -4-((6-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ; 30
 N-(2-アミノフェニル) -4-((6-ブロモ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル) -5-((5-ブロモ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) チオフェン-2-カルボキサミド ;
 4-((3-アセチル-6-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) -N-(2-アミノフェニル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル) -4-((6-フルオロ-2-オキソ-3-プロピオニル-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 ;
 N-(2-アミノフェニル) -4-((5-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ; 40
 N-(2-アミノフェニル) -4-((5-フルオロ-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル) -4-((4-フルオロ-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル) -4-((6-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル) -4-((6-フルオロ-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル) -4-((4-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ- 50

- 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-プロモ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1
 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-プロモ-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1
 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-シアノ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1
 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-シアノ-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1
 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-シアノ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 10
 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-シアノ-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1
 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1
 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-メチル-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1
 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1
 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-メトキシ-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ 20
 -1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-エトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1
 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-エトキシ-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ
 -1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-5-(チオフェン-3-イル)-2
 , 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-5-(ピリジン-3-イル)-2,
 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-5-(1 H-ピロール-3-イル) 30
 -2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミ
 ド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-5-(ピリジン-4-イル)-2,
 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-5-(ピリジン-4-イル)-2,
 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-(フラン-3-イル)-2-オキソ-2, 3
 -ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 (E)-4-((5-(3-アミノ-3-オキソプロプ-1-エニル)-2-オキソ-2
 , 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) -N-(2-ア 40
 ミノフェニル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-2
 , 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,
 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((1-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-1 H
 -イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2 H)-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((1-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1
 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2 H)-イル) メチル) ベンズアミド ;
 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-(2-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ- 50

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;
;

N-(2-アミノフェニル)-4-((6-フルオロ-3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(2-アミノフェニル)-4-((6-フルオロ-3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(2-アミノフェニル)-4-((1-(2-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(2-アミノフェニル)-4-((6-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(2-アミノフェニル)-4-((3-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-3-(ピペリジン-3-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(4-アミノピリジン-3-イル)-4-((6-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

N-(4-アミノピリミジン-5-イル)-4-((6-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド;

4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)-3-フルオロベンズアミド;

4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)-3-クロロベンズアミド;

4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)-3-プロモベンズアミド;

4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

4-(1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)エチル)-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド;

5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)フラン-2-カルボキサミド;

5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)チオフェン-2-カルボキサミド;

N-(2-アミノフェニル)-4-(1-(3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)エチル)ベンズアミド;

N-(2-アミノフェニル)-5-((3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)チオフェン-2-カルボキサミド;

N-(2-アミノフェニル)-4-(1-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)エチル)ベンズアミド;

N-(2-アミノフェニル)-5-((2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)チオフェン-2-カルボキサミド;

N-(2-アミノフェニル)-4-(1-(2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベ

10

20

30

40

50

- ンゾ [d] イミダゾール-1-イル) エチル) ベンズアミド ;
- N-(2-アミノフェニル)-5-((2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) チオフェン-2-カルボキサミド ;
- N-(2-アミノフェニル)-5-((2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) チオフェン-2-カルボキサミド ;
- N-(4-アミノピフェニル-3-イル)-4-((6-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
- 4-((5-アセトアミド-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) -N-(2-アミノフェニル) ベンズアミド ;
- 1-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル) ベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イルカルバミン酸 2-モルホリノエチル ; 10
- 1-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル) ベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イルカルバミン酸 2-(ジメチルアミノ) エチル ;
- 1-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル) ベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イルカルバミン酸ピリジン-3-イルメチル ;
- N-(1-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル) ベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) ニコチンアミド ;
- N-(1-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル) ベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) イソニコチンアミド ; 20
- N-(1-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル) ベンジル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) ピコリンアミド ;
- N-(2-アミノフェニル)-4-((5-(2-(ジメチルアミノ) アセトアミド) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
- N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-チエノ [3, 4-d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
- N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-イル) メチル) ベンズアミド ; 30
- N-(2-アミノフェニル)-4-((2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
- N-(2-アミノフェニル)-4-((2-チオキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ;
- N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
- N-(2-アミノフェニル)-4-((2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
- N-(2-アミノフェニル)-4-((2-チオキソ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ; 40
- N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ;
- N-(2-アミノフェニル)-4-((6-ブromo-2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ;
- N-(2-アミノフェニル)-4-((1-メチル-2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ;
- N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-1-プロピル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ;
- N-(2-アミノフェニル)-4-((1-エチル-2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H)-イル) メチル) ベンズアミド ; 50

- N- (2-アミノフェニル) -4- ((6-クロロ-2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H) -イル) メチル) ベンズアミド ;
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((1- (シクロプロピルメチル) -2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H) -イル) メチル) ベンズアミド ;
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((1-イソプロピル-2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H) -イル) メチル) ベンズアミド ;
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((2- (メチルチオ) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル) ベンズアミド ;
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((2- (エチルチオ) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル) ベンズアミド ; 10
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((2- (プロピルチオ) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル) ベンズアミド ;
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((2- (イソプロピルチオ) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル) ベンズアミド ;
- 4- ((1-アセチル-2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H) -イル) メチル) -N- (2-アミノフェニル) ベンズアミド ;
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((2- (シクロプロピルメチルチオ) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル) ベンズアミド ;
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((5-クロロ-2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H) -イル) メチル) ベンズアミド ; 20
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((5-クロロ-2-チオキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H) -イル) メチル) ベンズアミド ;
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((5-メトキシ-2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H) -イル) メチル) ベンズアミド ;
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((5-メトキシ-2-チオキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H) -イル) メチル) ベンズアミド ;
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((1- (シクロプロパンカルボニル) -2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H) -イル) メチル) ベンズアミド ;
- N- (2- (2- (ジメチルアミノ) アセトアミド) フェニル) -4- ((2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H) -イル) メチル) ベンズアミド ; 30
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((2-オキソ-1-プロピオニル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H) -イル) メチル) ベンズアミド ;
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((4-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((5-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((7-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ; 40
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((3-メチル-2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((3-メチル-2-オキソ-5- (トリフルオロメチル) -2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((3-メチル-2-オキソ-6- (トリフルオロメチル) -2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;
- N- (2-アミノフェニル) -4- ((3-メチル-2-オキソ-7- (トリフルオロメ 50

チル) - 2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N - (2-アミノフェニル) - 4 - ((4-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N - (2-アミノフェニル) - 4 - ((5-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N - (2-アミノフェニル) - 4 - ((6-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N - (2-アミノフェニル) - 4 - ((7-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N - (2-アミノフェニル) - 4 - ((4-シアノ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N - (2-アミノフェニル) - 4 - ((5-シアノ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N - (2-アミノフェニル) - 4 - ((7-シアノ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

1 - (4 - ((2-アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル) - N, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキサミド ;

1 - (4 - ((2-アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル) - N, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキサミド ;

1 - (4 - ((2-アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル) - N, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-7-カルボキサミド ;

(R) - 1 - (4 - ((2-アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル) - 3-メチル-2-オキソ-N - (ピペリジン-3-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-4-カルボキサミド ;

(R) - 1 - (4 - ((2-アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル) - 3-メチル-2-オキソ-N - (ピペリジン-3-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキサミド ;

(R) - 1 - (4 - ((2-アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル) - 3-メチル-2-オキソ-N - (ピペリジン-3-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキサミド ;

(R) - 1 - (4 - ((2-アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル) - 3-メチル-2-オキソ-N - (ピペリジン-3-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-7-カルボキサミド ;

1 - (4 - ((2-アミノ-4-フルオロフェニル) カルバモイル) ベンジル) - N, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-4-カルボキサミド ;

(R) - N - (2-アミノフェニル) - 4 - ((2-オキソ-3 - (ピペリジン-3-イル) - 2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N - (2-アミノ-4-フルオロフェニル) - 4 - ((4-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N - (2-アミノ-4-フルオロフェニル) - 4 - ((3-メチル-2-オキソ-4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N - (2-アミノ-4-フルオロフェニル) - 4 - ((4-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N - (2-アミノ-4-フルオロフェニル) - 4 - ((4-シアノ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

10

20

30

40

50

N- (2-アミノフェニル) - 3-メチル-4- ((3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N- (2-アミノフェニル) - 4- ((3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) - 3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- (2-アミノフェニル) - 3-フルオロ-4- ((3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N- (2-アミノフェニル) - 3-クロロ-4- ((3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N- (2-アミノフェニル) - 3-ブromo-4- ((3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

3-アセトアミド-N- (2-アミノフェニル) - 4- ((3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N- (2-アミノフェニル) - 3-ベンゾイルアミノ-4- (3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イルメチル) - ベンズアミド ;

N- (5- ((2-アミノフェニル) カルバモイル) - 2- ((3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) フェニル) チオフェン-2-カルボキサミド ;

N- (5- ((2-アミノフェニル) カルバモイル) - 2- ((3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) フェニル) ニコチンアミド ;

N- (2-アミノ-4-フルオロフェニル) - 3-メチル-4- ((3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N- (2-アミノ-4-フルオロフェニル) - 4- ((3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) - 3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N- (2-アミノ-4-フルオロフェニル) - 3-フルオロ-4- ((3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

N- (2-アミノ-4-フルオロフェニル) - 3-クロロ-4- ((3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド ;

及び

N- (2-アミノ-4-フルオロフェニル) - 3-ブromo-4- ((3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミドが挙げられるが、限定されない。

【0146】

本発明化合物は、医薬上許容され得るその塩、生物学的に加水分解可能なそのエステル、生物学的に加水分解可能なそのアミド、生物学的に加水分解可能なそのカルバメート、その溶媒和物、その水和物又はそのプロドラッグの形態であってもよいことを特に言及する。例えば、該化合物は、インビボで水素などの異なる置換基に変換可能な置換基を含んでいてもよい。

【0147】

本発明化合物は、その活性状態において、全て又は大部分がエノール互変異性体であってもよいことを更に言及する。加えて、本発明化合物は、立体異性体の混合物で存在してもよい。或いは、該化合物は、単一の立体異性体を含み得る。

【0148】

別の態様において、本発明は、上記の態様及び変形のいずれか1つに記載の化合物を有効成分として含む医薬組成物に関する。一つの変形において、該医薬組成物は経口投与に適した固体製剤である。他の変形において、該医薬組成物は経口投与に適した液体製剤である。更なる変形において、該医薬組成物は錠剤である。更に他の変形において、該医薬

10

20

30

40

50

組成物は非経口投与に適した液体製剤である。

【0149】

さらなる態様においては、本発明は、上記の態様及び変形のいずれか1つの化合物を含む医薬組成物に関し、該組成物は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、口腔内、鼻腔内、リボソーム、吸入経路、膣、眼内、局所送達経路（例えば、カテーテル又はステントによる）、皮下、脂肪内、関節内、及びくも膜下腔内から成る群より選ばれる経路による投与に適合される。

【0150】

さらなる他の態様においては、本発明は、上記の態様及び変形のいずれか1つの化合物を含むキット、並びに説明書に関連する。1つの変形において、該説明書は、化合物が投与される疾患状態の表示、化合物の保存情報、投薬情報及び化合物の投与方法についての指示から成る群より選ばれる1つ以上の形態の情報を含む。他の変形において、キットは、複数回投与形態での該化合物を含む。

10

【0151】

なおいっそうの別の態様においては、本発明は、上記の態様及び変形のいずれか1つの化合物を含む製品、並びに包装材料に関する。1つの変形において、該包装材料は、該化合物を収容するための容器を含む。1つの特別な変形において、該容器は、化合物が投与される疾患状態、保存情報、投薬情報及び／又は組成物の投与方法についての指示からなる群の1つ以上の要素を示すラベルを含む。他の変形において、製品は、複数回投与形態での化合物を含む。

20

【0152】

他の態様において、本発明は、上記の態様及び変形のいずれか1つの化合物を、被検体に投与することを含む治療方法に関連する。

【0153】

さらなる態様においては、本発明は、ヒストンデアセチラーゼと上記の態様及び変形のいずれか1つの化合物とを接触させることを含むヒストンデアセチラーゼの阻害方法に関連する。

【0154】

なおいっそうの別の態様においては、本発明は、上記の態様及び変形のいずれか1つの化合物をインビボでヒストンデアセチラーゼを阻害するために被検体に存在させることを含むヒストンデアセチラーゼの阻害方法に関連する。

30

【0155】

さらなる他の態様においては、本発明は、インビボで第二の化合物に変換される第一の化合物を被検体に投与することを含み、第二の化合物がヒストンデアセチラーゼをインビボで阻害する、ヒストンデアセチラーゼの阻害方法に関連し、第二の化合物は、上記の態様及び変形のいずれか1つの化合物である。

【0156】

他の態様において、本発明は、ヒストンデアセチラーゼが疾患状態の病理及び／又は総合的病状に寄与する活性を有する疾患状態の治療方法に関連し、該方法は、上記の態様及び変形のいずれか1つの化合物を該疾患状態の治療的有効量で被検体中に存在させることを含む。

40

【0157】

さらなる態様においては、本発明は、ヒストンデアセチラーゼが疾患状態の病理及び／又は総合的病状に寄与する活性を有する疾患状態の治療方法に関連し、該方法は、インビボで上記の態様及び変形のいずれか1つの第二の化合物に変換される第一の化合物を被検体に投与することを含み、第二の化合物は該疾患状態の治療的有効量で被検体内に存在する。

【0158】

さらなる他の態様においては、本発明は、ヒストンデアセチラーゼが疾患状態の病理及び／又は総合的病状に寄与する活性を有する疾患状態の治療方法に関連し、該方法は、上

50

記の態様及び変形のいずれか1つの化合物を投与することを含み、ここで該化合物は、該疾患状態の治療的有効量で被検体中に存在する。

【0159】

なおいっそうの別の態様においては、本発明は、上記の態様及び変形のいずれか1つの化合物を、癌の治療を必要としている哺乳類種に投与することを含む、癌の治療方法に関連する。1つの変形においては、癌は、扁平上皮癌、星状細胞腫、カボジ肉腫、グリア芽腫、非小細胞肺癌、膀胱癌、頭頸部癌、黒色腫、卵巣癌、前立腺癌、乳癌、小細胞肺癌、神経膠腫、結腸直腸癌、泌尿生殖器癌及び消化管癌から成る群より選ばれる。

【0160】

他の態様において、本発明は、炎症、炎症性腸疾患、乾癬、又は移植による拒絶反応の治療方法に関連し、上記の態様及び変形のいずれか1つの化合物を治療を必要としている哺乳類種に投与することを含む。

【0161】

さらなる態様においては、本発明は、上記の態様及び変形のいずれか1つの化合物を治療を必要としている哺乳類種に投与することを含む、関節炎の治療方法に関連する。

【0162】

さらなる他の態様においては、本発明は、上記の態様及び変形のいずれか1つの化合物を治療を必要としている哺乳類種に投与することを含む、目の変性疾患の治療方法に関連する。

【0163】

なおいっそうの別の態様においては、本発明は、上記の態様及び変形のいずれか1つの化合物を治療を必要としている哺乳類種に投与することを含む、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、甲状腺新生物又はアルツハイマー病の治療方法に関連する。

【0164】

それぞれの上記の態様及び変形において、ヒストンデアセチラーゼは、任意に、クラスIヒストンデアセチラーゼである。それぞれの上記の態様及び変形の特別な変形において、ヒストンデアセチラーゼは、HDAC2及び／又はHDAC8である。

【0165】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤の塩、水和物、及びプロドラッグ

本発明化合物は、塩、水和物及びインビボで本発明化合物に変換されるプロドラッグの形態で存在し得、またこれらの形態で投与され得ることを認識すべきである。例えば、本発明化合物をこれらに変換し、これらを、当該技術分野において周知の手順に従い、種々の有機及び無機の酸及び塩基から誘導されるこれらの医薬上許容され得る塩の形態で使用することは、本発明の範囲内にある。

【0166】

本発明化合物が遊離の塩基形態を有するとき、化合物は、遊離の塩基形態の化合物と医薬上許容され得る無機又は有機酸との反応によって医薬上許容され得る酸付加塩、〔例、ハロゲン化水素酸塩(hydrohalides) (塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩など) ; 他の鉱酸及びそれらの対応する塩(例えば、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、など) ; 並びにアルキル及びモノアリアルスルホン酸塩(エタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩及びベンゼンスルホン酸塩など) ; 並びに他の有機酸及びそれらの対応する塩(例えば、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩及びアスコルビン酸塩)〕として調製され得る。本発明のさらなる酸付加塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギニン酸塩(arginate)、アスパラギン酸塩、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、フマル酸塩、ガラクトアル酸塩(粘液酸由来)、ガラクトツロン酸塩、グルコヘプタオエート(glucoheptaate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミスクシナート、ヘミスルファート、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタン

10

20

30

40

50

スルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩及びフタル酸塩が挙げられるが、限定されない。遊離の塩基形態は、典型的に、それらそれぞれの塩形態と極性溶媒中の溶解度のよう物理的特性において幾分異なるであろうが、それ以外、該塩は、本発明の目的に関しそれぞれの遊離塩基形態と同等であることを認識すべきである。

【0167】

本発明化合物が遊離酸型を有する場合、この遊離酸型の化合物を、医薬上許容され得る無機塩基又は有機塩基と反応させることにより、医薬上許容され得る塩基付加塩を製造できる。このような塩基の例は、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム及び水酸化リチウムといったアルカリ金属水酸化物；水酸化バリウム及び水酸化カルシウムといったアルカリ土類金属水酸化物；アルカリ金属アルコキシド、例えばカリウムエタノラート及びナトリウムプロパノラート；並びに水酸化アンモニウム、ピペリジン、ジエタノールアミン及びN-メチルグルタミンといった様々な有機塩基である。また、本発明化合物のアルミニウム塩も含まれる。本発明のさらなる塩基塩としては：銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（I I I）（manganic）、マンガン（I I）、カリウム、ナトリウム及び亜鉛の塩が挙げられるが、これらに限定されない。有機塩基塩としては、一級、二級及び三級アミンの塩、天然産の置換アミンを含む置換アミンの塩、環状アミンの塩及び塩基性イオン交換樹脂の塩、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン（ベンザチン）、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン（hydrabamine）、イソプロピルアミン、リドカイン、リジン、メグルミン（meglumine）、N-メチル-D-グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン及びトリス-（ヒドロキシメチル）-メチルアミン（トロメタミン）の塩が挙げられるが、これらに限定されない。典型的には、これらの遊離酸型は、それらの各塩型とは極性溶媒中の溶解度等の物性において幾分異なるが、この点を除けば、該塩は、本発明の目的のために、それらの各遊離酸型と同等であることを認識すべきである。

【0168】

塩基性窒素含有基を含む本発明化合物は、（C₁-4）アルキルハライド、例えばメチル、エチル、イソプロピル及びtert-ブチルの塩化物、臭化物及びヨウ化物；ジ（C₁-4）アルキル硫酸塩、例えばジメチル硫酸塩、ジエチル硫酸塩及びジアミル硫酸塩；（C₁₀-18）アルキルハライド、例えばデシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリの塩化物、臭化物及びヨウ化物；並びにアリール（C₁-4）アルキルハライド、例えば塩化ベンジル及び臭化フェネチルといった薬剤で四級化され得る。このような塩により、本発明の水溶性化合物及び油溶性化合物双方の製造が可能となる。

【0169】

本発明化合物のN-オキシドは、当業者に公知の方法で製造できる。例えばN-オキシドは、適切な不活性有機溶媒（例、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素）中、約0℃で、酸化剤（例、トリフルオロ酢酸、パーマレイン酸、過安息香酸、過酢酸、メタクロロパーオキシ安息香酸等）で、非酸化型の該化合物を処理することにより、製造できる。或いはまた、該化合物のN-オキシドは、適当な出発物質のN-オキシドから製造できる。

【0170】

本発明化合物のプロドラッグ誘導体は、本発明化合物の置換基を変更することによって製造でき、これらは後にインビボで異なる置換基に変換される。多くの例においては、該

プロドラッグ自体もまた一連の本発明化合物の範囲内に入ることには注意すべきである。例えば、プロドラッグは、化合物を、カルバミル化剤（例、1, 1-アシルオキシアルキルカルボノクロリデート、パラ-ニトロフェニルカーボネート等）又はアシル化剤と反応させることにより製造できる。プロドラッグ製造方法の更なる例は、Saulnier et al. (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985に記載されている。

【0171】

本発明化合物の保護された誘導体もまた製造できる。保護基の生成及びその除去に適用できる技術の例は、T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999に見出すことができる。

10

【0172】

本発明化合物はまた、溶媒和物（例、水和物）として、本発明のプロセスの間に簡便に製造又は形成してもよい。本発明化合物の水和物は、ジオキサン（dioxin）、テトラヒドロフラン又はメタノールといった有機溶媒を用いて、水性／有機溶媒混合物から再結晶化することにより簡便に製造できる。

【0173】

「医薬上許容され得る塩」とは、本明細書で用いられるとき、特に該塩が、該化合物の遊離型又は該化合物の異なる塩型と比較して改善された薬物動態学的諸特性を該化合物に付与するものである場合、その塩の形態で使用される本発明の任意の化合物を包含する意図である。この医薬上許容され得る塩型はまた、以前は有していなかった望ましい薬物動態学的特性を、該化合物に初めに付与することも可能であり、そして身体内における治療活性に対して該化合物の薬力学に正の影響を与える可能性さえもある。好ましい影響を与え得る薬物動態学的特性の例は、該化合物が細胞膜を横切って輸送される様式であり、これは結果的に該化合物の吸収、分配、生体内変換及び排出に、直接的かつ正の影響を与える可能性がある。医薬組成物の投与経路は重要であり、また様々な解剖学的、生理学的及び病理学的因子が、バイオアベイラビリティに多大な影響を与える可能性があるが、該化合物の溶解度は通常、使用されたその特定の塩型の特性に依存する。当業者は、この化合物の水溶液が治療される対象の身体内への該化合物の最も迅速な吸収をもたらし、一方で脂質溶液及び懸濁液、並びに固体投与形態が、該化合物のあまり迅速でない吸収をもたらすことを理解するであろう。

20

30

【0174】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤の調製

本発明化合物を合成するために、種々の方法が開発され得る。これらの化合物を合成するための代表的な方法を実施例において提供する。しかしながら、本発明化合物は、他の者が考案し得る他の合成経路によって合成することも可能であることを特に言及する。

【0175】

ある本発明化合物が、特定の立体化学を該化合物に付与する他の原子と結合した原子（例えば、キラル中心）を有することは容易に認識されよう。本発明化合物の合成は、異なる立体異性体（エナンチオマー、ジアステレオマー）の混合物の製造をもたらし得ることを認識すべきである。具体的な立体化学が指定されていない限り、化合物の列挙は、異なる可能な全ての立体異性体を包含することを意図している。

40

【0176】

異なる立体異性体の混合物を分離する様々な方法が、当分野において公知である。例えば、ある化合物のラセミ混合物を、光学的に活性な分割剤（resolving agent）と反応させて、一对のジアステレオマー化合物を製造することができる。次いで、光学的に純粋なエナンチオマーを回収するために該ジアステレオマーを分離することができる。解離可能な錯体を利用して、エナンチオマーの分割を行うことも可能である（例えば、結晶性のジアステレオマー塩）。ジアステレオマーは、十分に異なる物性（例えば、融点、沸点、溶

50

解度、反応性等)を典型的に有しており、従ってこれらの非類似性を利用して、容易に分離することができる。例えば、ジアステレオマーは、クロマトグラフィーによって、又は溶解度の違いに基づく分離/分割技術により典型的に分離できる。ラセミ混合物から化合物の立体異性体を分割するのに利用できる技術のより詳細な説明は、Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981)に見受けられ得る。

【0177】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤を含む組成物

本発明のHDAC阻害剤と組み合わせて、多種多様な組成物及び投与方法が用いられてもよい。このような組成物は、本発明のHDAC阻害剤に加えて、従来の医薬上の賦形剤及び他の従来の医薬的に不活性な薬剤を含むことができる。さらに、該組成物は、本発明のHDAC阻害剤に加えて、活性な薬剤を含み得る。これら追加の活性薬剤は、本発明のさらなる化合物及び/又は1種以上の他の医薬的に活性な薬剤を含み得る。

【0178】

該組成物は、気体、液体、半液体又は固体状であってよく、使用するその投与経路に適した方法で処方され得る。経口投与には典型的に、カプセル剤及び錠剤が用いられる。非経口投与には、本明細書中に記載されるように調製した凍結乾燥粉末の再構成が、典型的に用いられる。

【0179】

本発明のHDAC阻害剤を含む組成物は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、口腔内、鼻腔内、リボソーム、吸入経由、膻、眼内、局所送達経由(例えば、カテーテル又はステントによる)、皮下、脂肪内、関節内、又はくも膜下腔内で、投与又は同時投与され得る。本発明化合物及び/又は組成物はまた、徐放性の投与形態で投与又は同時投与され得る。

【0180】

該HDAC阻害剤及びこれらを含む組成物は、任意の従来の投与形態で、投与又は同時投与することが可能である。本発明の文脈における同時投与とは、改善された臨床的結果を達成するための協調治療の過程で1より多い治療剤を投与することを意味する意図であり、治療剤の1つとしてHDAC阻害剤が挙げられる。このような同時投与はまた、同一の広がりを持ち得る、即ち重複する時間中に行われてもよい。

【0181】

非経口、皮内、皮下又は局所適用のために使用する溶液又は懸濁液は、必要に応じて1種以上の以下の成分を含んでもよい：注射用の水、生理食塩溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶媒のような無菌希釈剤；ベンジルアルコール及びメチルパラベンのような抗菌剤；アスコルビン酸及び重亜硫酸ナトリウムのような抗酸化物質；エチレンジアミン四酢酸(EDTA)のようなキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩及びリン酸塩のような緩衝液；塩化ナトリウム又はデキストロースのような張力調節用の薬剤、並びにアルカリ又は酸性化剤或いは炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩、塩酸、並びに酢酸及びクエン酸などの有機酸のような緩衝液といった、組成物の酸性度又はアルカリ性を調整するための薬剤。非経口製剤は、ガラス、プラスチック或いは他の適当な材料製の、アンプル、使い捨て用シリンジ又は単回もしくは複数回投与バイアルに封入してもよい。

【0182】

本発明のHDAC阻害剤が不十分な溶解度を示す場合には、該化合物を可溶化させる方法が用いられ得る。このような方法は、当業者にとっては公知であり、ジメチルスルホキシド(DMSO)のような共溶媒の使用、TWEENのような界面活性剤の使用又は重炭酸ナトリウム水溶液への溶解を含むが、限定されない。該化合物の誘導体、例えば該化合物のプロドラッグを、有効な医薬組成物の処方に際して使用することも可能である。

【0183】

本発明のH D A C阻害剤を、ある組成物に混合するか添加すると、溶液、懸濁液、エマルジョン等が製造できる。得られた組成物の形態は、意図した投与様式及び選択した担体又はビヒクルにおける該化合物の溶解度を含む、多数の要素に依存するであろう。治療される疾患を改善するために必要な有効濃度は、経験的に決定され得る。

【0184】

本発明の組成物は、ヒト及び動物に投与するために、適量の該化合物、特にその医薬上許容され得る塩、好ましくはそのナトリウム塩を含む、単位投与形態、例えば錠剤、カプセル剤、丸剤、粉末剤、吸入器用の乾燥粉末剤、顆粒剤、無菌非経口溶液もしくは懸濁液及び経口溶液もしくは懸濁液、並びに油-水エマルジョンとして与えられてもよい。医薬上治療上活性な化合物及びその誘導体は、典型的に単位投与形態又は複数回投与形態で処方され、そして投与される。本明細書で使用する時、単位投与形態は、ヒト及び動物対象に適しかつ当分野において公知であるように別々に包装された、物理的に別個の単位をいう。各単位用量は、必要な医薬上の担体、ビヒクル又は希釈剤に関連した、望ましい治療効果を得るのに十分な、所定量の治療上活性な化合物を含む。単位投与形態の例としては、アンプル及びシリンジ 別々に包装された錠剤又はカプセル剤が挙げられる。単位投与形態は、分割して又はその複数を投与できる。複数回投与形態は、分離された単位投与形態で投与する単一の容器内に収容された複数の同等な単位投与形態である。複数回投与形態の例としては、バイアル、錠剤もしくはカプセル剤のボトル又はポイントボトル又はガロンボトルが挙げられる。従って、複数回投与形態は、包装によって分離されていない、複数の単位用量である。

【0185】

1以上の本発明のH D A C阻害剤に加えて、該組成物は、ラクトース、スクロース、リン酸二カルシウム又はカルボキシメチルセルロース等の希釈剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及びタルク等の滑沢剤；及びデンプン、ゴムアカシアゼラチン (gum acaciagelatin) 等の天然ゴム、グルコース、糖蜜、ポリビニルピロリドン (polyvinylpyrrolidone)、セルロース及びその誘導体、ポビドン、クロスポビドン及び当業者に公知の他のこのような結合剤等の結合剤、を含み得る。液体の医薬的に投与可能な組成物は、例えば上記した活性化合物及び任意の医薬的アジュバントを、担体、例えば水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、グリコール、エタノールなどの中に、溶解、分散又は他の方法で混合して溶液或いは懸濁液を得ることにより製造できる。必要ならば、投与すべき医薬組成物は、少量の補助的な物質、例えば湿潤剤、乳化剤又は可溶化剤、pH緩衝剤等、例えばアセテート、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンナトリウムアセテート、トリエタノールアミンオレエート及び他のこのような薬剤をも含み得る。このような投与形態を製造する実際の方法は、当業者に公知であるか又は当業者に明らかとなろう；例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975を参照。投与すべき組成物又は製剤は、何れにしても、インビボでH D A C活性を低下させるのに十分な量の本発明のH D A C阻害剤を含み、それにより対象の疾患状態を治療するであろう。

【0186】

投与形態又は組成物は、本明細書において上述したような、追加の物質を含むバランスで、場合により0.005%~100% (重量/重量)の範囲で、1つ以上の本発明のH D A C阻害剤を含むことができる。経口投与のために、医薬上許容され得る組成物は、任意の1種以上の一般に使用される賦形剤、例えば医薬グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルカム、セルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム等の場合により含むことができる。このような組成物としては、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル剤、粉末剤、吸入器用の乾燥粉末剤及び徐放性製剤 (例えば、限定されないが、インプラント及びマイクロカプセル化送達系) 並びにコラーゲン、エチレン酢酸

ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸等といった生分解性の生体適合性ポリマーが挙げられる。これら製剤の製法は、当業者には公知である。該組成物は、場合により 0.01%~100% (重量/重量) の、場合により 0.1%~95% の、及び場合により 1%~95% の 1 種以上の HDAC 阻害剤を含むことができる。

【0187】

HDAC 阻害剤の塩、好ましくはナトリウム塩は、タイムリリース製剤又はコーティングのように、該化合物が身体から迅速に放出されないように保護する担体を用いて調製され得る。該製剤は、諸特性の所望の組合せを得るために、他の活性化化合物をさらに含み得る。

10

【0188】

経口投与用の製剤

経口医薬的投与形態は、固体、ゲル又は液体としてであり得る。固体投与形態の例としては、錠剤、カプセル剤、顆粒、及びバルク粉末剤が挙げられるが、限定されない。経口錠剤のより具体的な例としては、圧縮成型したチュワブルロゼンジ及び錠剤が挙げられ、これらは腸溶性コーティング、糖衣コーティング又はフィルムコーティングされ得る。カプセル剤の例としては、硬質又は軟質ゼラチンカプセル剤が挙げられる。顆粒及び粉末剤は、非発泡型又は発泡型で提供され得る。各々は、当業者に公知の他の成分と併用されてよい。

【0189】

ある態様において、本発明の HDAC 阻害剤は、固体投与形態、好ましくはカプセル剤又は錠剤として提供される。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチなどは、1 以上の以下の成分：結合剤；希釈剤；崩壊剤；滑沢剤；流動促進剤 (glidant)；甘味剤；及び香料添加剤、又は同様の特性を持つ化合物を任意で含み得る。

20

【0190】

使用可能な結合剤の例としては、微結晶性セルロース、トラガカントゴム、グルコース溶液、アラビアゴム粘液、ゼラチン溶液、スクロース及びスターチペーストが挙げられるが、限定されない。

【0191】

使用可能な滑沢剤の例としては、タルク、スターチ、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウム、石松子及びステアリン酸が挙げられるが、限定されない。

30

【0192】

使用可能な希釈剤の例としては、ラクトース、スクロース、スターチ、カオリン、塩、マンニトール及びリン酸二カルシウムが挙げられるが、限定されない。

【0193】

使用可能な流動促進剤の例としては、コロイド状二酸化ケイ素が挙げられるが、限定されない。

【0194】

使用可能な崩壊剤の例としては、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム (sodium starch glycolate)、アルギン酸、コーンスターチ、ポテトスターチ、ベントナイト、メチルセルロース、寒天及びカルボキシメチルセルロースが挙げられるが、限定されない。

40

【0195】

使用可能な着色剤の例としては、任意の承認され認証された、水溶性 FD 及び C 色素、その混合物；及びアルミナ水和物に懸濁した不水溶性 FD 及び C 色素が挙げられるが、限定されない。

【0196】

使用可能な甘味剤の例としては、スクロース、ラクトース、マンニトール及びシクラミン酸ナトリウム及びサッカリンなどの人工甘味剤、並びに任意の数の噴霧乾燥 (spray-dried) 香料が挙げられるが、限定されない。

50

【0197】

使用可能な香料添加剤の例としては、果実などの植物から抽出した天然香料及び快い感覚を生じさせる化合物の合成ブレンド（例えば、限定されないがペパーミント及びサリチル酸メチル）が挙げられるが、限定されない。

【0198】

使用可能な湿潤剤の例としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレート及びポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられるが、限定されない。

【0199】

使用可能な制吐（anti-emetic）コーティングの例としては、脂肪酸、脂肪、ワックス、セラック、アンモニア処理セラック及び酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、限定されない。

10

【0200】

使用可能なフィルムコーティングの例としては、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000及び酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、限定されない。

【0201】

経口投与が所望される場合、化合物の塩は、胃の酸性の環境からそれを保護する組成物中に任意で提供され得る。例えば、組成物は、胃においてその完全性を維持し腸において活性化化合物を放出する腸溶性コーティングで処方することができる。組成物はまた、制酸剤又は他のそのような成分と組み合わせて処方され得る。

20

【0202】

投与単位形態がカプセル剤の場合、脂肪油などの液体担体を任意でさらに含み得る。加えて、投与単位形態は、投与単位の物理的形状を修飾する多様な他の物質、例えば、糖及び他の腸溶性薬剤のコーティングを任意でさらに含み得る。

【0203】

本発明化合物はまた、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハ、スプリンクル（sprinkle）、チューインガムなどの成分として投与され得る。シロップは、活性化化合物に加えて、甘味剤としてのスクロース及び特定の防腐剤、色素及び着色剤並びに香料を任意で含み得る。

30

【0204】

本発明のH D A C阻害剤はまた、所望の作用を損なわない他の活性物質、又は制酸剤、H2ブロッカー、及び利尿剤などの所望の作用を補足する物質と混合し得る。例えば、化合物が喘息又は高血圧の治療に用いられる場合、それぞれ他の気管支拡張剤及び降圧剤とともに用いられ得る。

【0205】

本発明のH D A C阻害剤を含む錠剤に含まれ得る、医薬上許容され得る担体の例としては、結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香料添加剤及び湿潤剤が挙げられるが、限定されない。腸溶性コーティング錠剤は、腸溶性コーティングがあるので、胃酸の作用に侵されず、中性又はアルカリ性の腸内で溶解又は崩壊する。糖衣コーティング錠剤は、異なる層の医薬上許容され得る物質が適用された、圧縮成型された錠剤であり得る。フィルムコーティング錠剤は、ポリマー又は他の適切なコーティングで覆われた、圧縮成型された錠剤であり得る。多重圧縮成型錠剤は、上述した医薬上許容され得る物質を用いて、1回より多い圧縮サイクルにより製造した、圧縮成型された錠剤であり得る。着色剤もまた、錠剤に使用し得る。香味料及び甘味剤は、錠剤に用いられ得、そしてチュワブル錠剤及びロゼンジの形成において特に有用である。

40

【0206】

使用可能な液体の経口投与形態の例としては、水溶液、エマルジョン、懸濁液、非発泡性顆粒から再構成した溶液及び／又は懸濁液並びに発泡性顆粒から再構成した発泡性の製剤が挙げられるが、限定されない。

50

【0207】

使用可能な水溶液の例としては、エリキシル及びシロップが挙げられるが、限定されない。本明細書で用いられるとき、エリキシルは、透明で、甘味のある、水性アルコール製剤を意味する。エリキシルにおいて使用可能な医薬上許容され得る担体の例としては、溶媒が挙げられるが、限定されない。使用可能な溶媒の特定の例としては、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール及びシロップが挙げられる。本明細書で用いられるとき、シロップは、糖、例えば、スクロースの濃縮水溶液を意味する。シロップは、防腐剤を任意でさらに含み得る。

【0208】

エマルジョンとは、一方の液体が、他方の液体全体に、小さな球の形態で分散されている2相系を意味する。エマルジョンは任意で、水中油型又は油中水型エマルジョンであり得る。エマルジョンにおいて使用可能な医薬上許容され得る担体の例としては、非水性の液体、乳化剤及び防腐剤が挙げられるが、限定されない。

10

【0209】

液体の経口投与形態へと再構成される非発泡性顆粒において使用可能な医薬上許容される物質の例としては、希釈剤、甘味料及び湿潤剤が挙げられる。

【0210】

液体の経口投与形態へと再構成される発泡性顆粒において使用可能な医薬上許容され得る物質の例としては、有機酸及び二酸化炭素の供給源が挙げられる。

【0211】

着色剤及び香料添加剤は、上記投与形態の全てにおいて任意で使用され得る。

20

【0212】

使用可能な防腐剤の特定の例としては、グリセリン、メチルパラベン及びプロピルパラベン、安息香酸 (benzoic add)、安息香酸ナトリウム並びにアルコールが挙げられる。

【0213】

エマルジョンにおいて使用可能な非水性液体の特定の例としては、鉱物油及び綿実油が挙げられる。

【0214】

使用可能な乳化剤の特定の例としては、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどの界面活性剤が挙げられる。

30

【0215】

使用可能な懸濁化剤の特定の例としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、ビーガム (Veegum) 及びアカシアが挙げられる。希釈剤としては、ラクトース及びスクロースが挙げられる。甘味剤としては、スクロース、シロップ、グリセリン並びにシクラミン酸ナトリウム及びサッカリンなどの人工甘味剤が挙げられる。

【0216】

使用可能な湿潤剤の特定の例としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレート及びポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。

40

【0217】

使用可能な有機酸の特定の例としては、クエン酸及び酒石酸が挙げられる。

【0218】

発泡性組成物において使用可能な二酸化炭素の供給源としては、重炭酸ナトリウム及び炭酸ナトリウムが挙げられる。着色剤としては、任意の承認され認証された、水溶性FD及びC色素、並びにそれらの混合物が挙げられる。

【0219】

使用可能な香料添加剤の特定の例としては、果実などの植物から抽出した天然香料、及び快い味覚を生じさせる化合物の合成ブレンドが挙げられる。

【0220】

50

固体投与形態に関連して、例えばプロピレンカーボネート、植物油又はトリグリセリド中の溶液又は懸濁液は、好ましくはゼラチンカプセル中に封入される。そのような溶液、及びその製造及び封入は、米国特許第4,328,245号；同第4,409,239号；及び同第4,410,545号に開示されている。液体投与形態について、溶液、例えば、ポリエチレングリコールでの溶液などは、投与のために容易に秤量できるよう、十分量の医薬上許容され得る液体担体、例えば水で希釈され得る。

【0221】

或いは、液体又は半固体の経口製剤は、活性化合物又は塩を、植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル（例えば、プロピレンカーボネート）及び他のそのような担体中に溶解又は分散させ、これらの溶液又は懸濁液を、硬質又は軟質ゼラチンカプセルシェル内に封入することにより製造され得る。他の有用な製剤としては、米国再発行特許第28,819号及び米国特許第4,358,603号に示されたものが挙げられる。

【0222】

注射剤、溶液、及びエマルジョン

本発明はまた、一般に皮下、筋肉内又は静脈内のいずれかへの注射により特徴付けられる非経口投与によって、本発明のHDA C阻害剤を投与するように設計された組成物も目的とする。注射剤は、任意の従来の形状で、例えば液体の溶液又は懸濁液、注射前に液体中に溶解又は懸濁するのに適した固体形状、或いはエマルジョンとして製造されてもよい。

【0223】

本発明の注射剤と組合せて使用可能な賦形剤の例としては、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロール又はエタノールが挙げられるが、限定されない。注射可能な組成物はまた、少量の無毒性の補助物質、例えば湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝剤、安定剤、溶解度増進剤、並びに例えば酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート及びシクロデキストリンといった他のそのような薬剤を任意で含み得る。一定レベルの用量を維持する、遅延放出性又は徐放性の系を移植すること（例、米国特許第3,710,795号参照）もまた、本明細書において意図するものである。このような非経口組成物に含まれる活性化合物の割合は、その特定の性質並びに化合物の活性及び対象の必要性に大きく依存する。

【0224】

製剤の非経口投与としては、静脈内、皮下及び筋肉内投与が挙げられる。非経口投与用製剤としては、そのまま注射できる無菌溶液、皮下錠剤を含む、本明細書中に記載された凍結乾燥された粉末のような、使用直前に溶媒とそのまま組み合わせられる無菌の乾燥した可溶性製品、そのまま注射できる無菌懸濁液、使用直前にビヒクルとそのまま組み合わせられる無菌の乾燥した不溶性製品及び無菌エマルジョンが挙げられる。溶液は、水性か又は非水性であり得る。

【0225】

静脈内投与の場合、適切な担体の例としては、生理食塩水又はリン酸緩衝化生理食塩水（PBS）、並びにグルコース、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコール並びにそれらの混合物などの増粘剤及び可溶化剤を含む溶液が挙げられるが、限定されない。

【0226】

非経口製剤において任意で使用可能な医薬上許容され得る担体の例としては、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤、等張剤、緩衝液、抗酸化物質、局所麻酔薬、懸濁化剤及び分散剤、乳化剤、捕捉剤又はキレート剤並びに他の医薬上許容され得る物質が挙げられるが、限定されない。

【0227】

任意で使用可能な水性ビヒクルの例としては、塩化ナトリウム注射液、リングエル（Ringers）注射液、等張デキストロース注射液、無菌水注射液、デキストロース及び乳酸加（L

10

20

30

40

50

actated) リンゲル注射液が挙げられる。

【0228】

任意で使用可能な非水性の非経口ビヒクルの例としては、植物性の不揮発性油、綿実油、コーン油、ゴマ油及びピーナッツ油が挙げられる。

【0229】

特に、製剤が多重投与用容器に包装され、結果的に保存でき、また多数回のアリコート取出しを可能とするように設計されている場合には、静菌性又は静真菌性濃度の抗菌剤を、非経口製剤に添加してもよい。使用可能な抗菌剤の例としては、フェノール又はクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、p-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル及びp-ヒドロキシ安息香酸プロピルエステル、チメロサル、塩化ベンザルコニウム及び塩化ベンゼトニウムが挙げられる。

10

【0230】

使用可能な等張剤の例としては、塩化ナトリウム及びデキストロースが挙げられる。使用可能な緩衝液の例としては、リン酸塩及びクエン酸塩が挙げられる。使用可能な抗酸化物質の例としては、重硫酸ナトリウムが挙げられる。使用可能な局所麻酔薬の例としては、塩酸プロカインが挙げられる。使用可能な懸濁化剤及び分散剤の例としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリドンが挙げられる。使用可能な乳化剤の例としては、ポリソルベート80 (TWEEN 80) が挙げられる。金属イオンの捕捉剤又はキレート剤としては、EDTAが挙げられる。

20

【0231】

医薬担体はまた、水混和性ビヒクルのためにエチルアルコール、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコールを、そしてpH調整のために水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸又は乳酸を任意で含み得る。

【0232】

非経口製剤中のHDA C阻害剤の濃度は、注射により、所望の薬理学的効果を生じるのに十分な、医薬的に有効な量が投与されるように調節され得る。HDA C阻害剤の正確な濃度及び／又は使用すべき用量は、結局のところ、当該技術分野で公知のように患者又は動物の年齢、体重及び状態に依存するであろう。

【0233】

単位用量の非経口製剤は、アンプル、バイアル又は注射針を備えたシリンジで包装し得る。当該技術分野で公知でありかつ実践されているように、全ての非経口投与用製剤は無菌であるべきである。

30

【0234】

注射剤は、局所投与及び全身投与できるように設計してもよい。典型的に、治療有効用量は、少なくとも約0.1% w/wから約90% w/wまで又はそれ以上、好ましくは1% w/wを超える濃度のHDA C阻害剤が、治療された組織に含まれるように処方される。HDA C阻害剤は、一回で投与してもよく、又は多数のより少ない用量に分割して、時間間隔で投与してもよい。正確な用量及び治療期間は、組成物が非経口投与される部位、担体、及び公知のテストプロトコルを用いて経験的に決定できるかインビボ若しくはインビトロにおけるテストデータから外挿することで経験的に決定できる他の変数の関数であると理解される。濃度及び用量の値もまた、治療される個体の年齢により変動し得ることを特に言及する。任意の特定の対象に対しては、具体的な用量レジメンは、各個体の必要性及び製剤を投与し又はその投与を監督する人間の専門的な判断に従って、時間の経過に伴って調節する必要があることもさらに理解すべきである。従って、本明細書中に示された濃度範囲は例示的なものであり、特許請求された製剤の範囲又はその実施を限定することを意図してはいない。

40

【0235】

HDA C阻害剤は、微細化された状態又は他の適当な形状で任意で懸濁し得、或いはより可溶性の活性生成物を製造するかプロドラッグを製造するために誘導体化し得る。得ら

50

れた混合物の型は、意図した投与様式及び選択された担体又はビヒクルにおける化合物の溶解度を含む、多くの要素に依存する。有効な濃度は、疾患状態の症候を改善するのに十分なものであり、経験的に決定され得る。

【0236】

凍結乾燥粉末

本発明のH D A C阻害剤はまた、凍結乾燥粉末として製造することもでき、これは、溶液、エマルジョン及び他の混合物として投与するために再構成することができる。凍結乾燥粉末はまた、固体又はゲルとして処方され得る。

【0237】

無菌の凍結乾燥粉末は、化合物を、デキストロース又は他の適当な賦形剤を含むリン酸ナトリウム緩衝液に溶解することで製造し得る。次いで溶液の滅菌濾過及びこれに続く当業者に公知の標準的条件下での凍結乾燥により、所望の製剤が提供される。簡潔には、凍結乾燥粉末は、典型的にはほぼ中性p Hの適切な緩衝液、例えばクエン酸塩、リン酸ナトリウム又はリン酸カリウム或いは当業者に公知の他のこの種の緩衝液中に、約1～20%、好ましくは、約5～15%で、デキストロース、ソルビトール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロース又は他の適切な薬剤を溶解することにより任意に製造され得る。次いで、H D A C阻害剤を、好ましくは、室温より上、より好ましくは、約30～35℃にて、得られた混合物に添加し、それが溶解するまで攪拌する。得られた混合物は、さらに緩衝液を添加して所望の濃度まで希釈する。得られた混合物を滅菌濾過又は処理し、粒状物質を除去して無菌性を保証し、凍結乾燥のためにバイアルに分配する。各バイアルは、H D A C阻害剤の単回用量又は複数回用量を含み得る。

【0238】

局所投与

本発明のH D A C阻害剤は、局所混合物としても投与し得る。局所混合物は、局所並びに全身投与のために利用し得る。得られた混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョンなどであり得、またクリーム、ゲル、軟膏、エマルジョン、溶液、エリキシル、ローション、懸濁液、チンキ剤、ペースト、泡沫、エアロゾル、灌注剤(irrigation)、スプレー、坐剤、絆創膏、皮膚パッチ又は局所投与に適したあらゆる他の製剤として処方される。

【0239】

H D A C阻害剤は、吸入などによる局所適用のために、エアロゾルとして処方され得る(米国特許第4, 044, 126号、同第4, 414, 209号、及び同第4, 364, 923号参照、これらは、炎症性疾患、特に喘息の治療に有用なステロイドを送達するためのエアロゾルを記載する)。気道に投与するためのこれらの製剤は、単独又はラクトースなどの不活性担体と組合せた、噴霧器(nebulizer)用のエアロゾル又は溶液の形状、或いは吸入用の微細な粉末としてであり得る。このような場合、製剤の粒子は、典型的に、50 µm未満、好ましくは、10 µm未満の粒径を有するであろう。

【0240】

H D A C阻害剤はまた、局部又は局所適用、例えば皮膚及び粘膜など(目の中など)への局所適用のためなどに、ゲル、クリーム及びローションの形状で、並びに目に適用するために、或いは嚢内又は脊髄内適用のために、処方し得る。局所投与は、経皮的送達及びまた目又は粘膜への投与、又は吸入療法を意図している。H D A C阻害剤単独又は他の医薬上許容され得る賦形剤と組合せての経鼻溶液もまた、投与することができる。

【0241】

他の投与経路用の製剤

治療される疾患状態に依存して、局所適用、経皮パッチ及び直腸投与などの他の投与経路もまた、利用してもよい。例えば、直腸投与用の医薬投与形態は、全身的作用を得るための直腸坐剤、カプセル剤及び錠剤である。本明細書において使用する直腸坐剤とは、体温で溶融又は軟化して、1以上の薬理学的又は治療的に活性な成分を放出する、直腸に挿入するための固体本体を意味する。直腸坐剤において使用される医薬上許容され得る物質

は、基剤又はビヒクル及び融点を上げる薬剤である。基剤の例としては、カカオバター（カカオ脂）、グリセリン－ゼラチン、カーボワックス、（ポリオキシエチレングリコール）、及び脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリド及びトリグリセリドの適当な混合物が挙げられる。多様な基剤の組合せを使用してもよい。坐剤の融点を上げる薬剤としては、鯨蝟及びワックスが挙げられる。直腸坐剤は、圧縮法又は成型法のどちらによっても調製され得る。直腸坐剤の典型的な重量は約 2 ～ 3 g m である。直腸投与用の錠剤及びカプセル剤は、経口投与用の製剤と同じ医薬上許容され得る物質を用いて、同じ方法により製造してもよい。

【0242】

製剤例

以下は、本発明化合物とともに任意で使用可能な経口、静脈内及び錠剤製剤の特定の例である。これらの製剤は、使用する特定の化合物及び製剤を使用しようとする適応症により変化し得ることを特に言及する。

経口製剤

本発明化合物	10 – 100 mg
クエン酸一水和物	105 mg
水酸化ナトリウム	18 mg
香料	
水	全体が 100 mL となるよう適量

静脈内製剤

本発明化合物	0.1 – 10 mg
デキストロース一水和物	等張となるよう適量
クエン酸一水和物	1.05 mg
水酸化ナトリウム	0.18 mg
注射用水	全体が 1.0 mL となるよう適量

錠剤製剤

本発明化合物	1 %
微結晶性セルロース	73 %
ステアリン酸	25 %
コロイド状シリカ	1 %

【0243】

H D A C 阻害剤を含むキット

本発明はまた、H D A C に関連する疾患を治療するための、キット及び他の製品も対象とする。疾患とは、その状態の病理及び／又は症候に寄与する活性を H D A C が有する全ての状態を包含することを意図していることを特に言及する。

【0244】

1つの態様において、少なくとも1つの本発明のH D A C 阻害剤を含む組成物を、説明書と共に含むキットが提供される。説明書は、組成物を投与すべき疾患状態、保存情報、投薬情報及び／又は組成物を投与する方法に関する指示を示すものであり得る。キットはまた、包装材料を含み得る。包装材料は、組成物を収容するための容器を含み得る。キットはまた、組成物の投与のためのシリンジなどの追加の要素を任意で含み得る。キットは、組成物を単回投与又は複数回投与形態で含み得る。

【0245】

他の態様において、製品が提供され、これは少なくとも1つの本発明のH D A C 阻害剤を含む組成物を、包装材料との組合せで含むものである。包装材料は、組成物を収容するための容器を含み得る。容器は、組成物を投与すべき疾患状態、保存情報、投薬情報及び／又は組成物を投与する方法に関する指示を示すラベルを任意で含み得る。キットはまた、組成物の投与のためのシリンジなどの追加の要素を任意で含み得る。キットは、組成物

を単回投与又は複数回投与形態で含み得る。

【0246】

本発明のキット及び製品において使用する包装材料は、分割されたボトル又は分割されたホイルの包みのような複数の分割された容器を形成し得ることを特に言及する。容器は、当該技術分野において公知であるような、あらゆる従来の型又は形状であってよく、これは医薬上許容され得る材料で作られており、例えば、紙もしくはボール箱、ガラス又はプラスチックのボトル又はジャー、再封入可能なバッグ（例えば、別の容器に移すために、錠剤の「詰替え」を保持する）、或いは治療のスケジュールに従ってパックから押し出すための、個々の服用量を含むブリスターパックであり得る。使用する容器は、関連する正確な投与形態に依存し、例えば従来のボール箱は、一般に液体懸濁剤を保持するためには使用されない。1より多い容器を単一の包装内で一緒に使用して、単回投与形態を販売することも可能である。例えば、錠剤をボトルに収容し、このボトルを次いで箱に収納することができる。典型的には、キットは別々の成分を投与するための指示を含む。このキット型は、別々の成分が、好ましくは異なる投与形態（例えば、経口、局所、経皮及び非経口）で投与される場合、異なる投与間隔で投与される場合、又は組合せの個々の成分の用量設定（titration）が処方する医師に望まれる場合に、特に有利である。

10

【0247】

本発明のキットの一具体例は、いわゆるブリスターパックである。ブリスターパックは、包装産業において周知であり、医薬的な単位投与形態（錠剤、カプセル剤など）の包装のために広く利用されている。ブリスターパックは一般に、好ましくは透明なプラスチック材料のホイルで被覆された、比較的堅い物質のシートからなる。包装工程中に、プラスチックホイルに窪みが形成される。窪みは、包装される個々の錠剤又はカプセル剤のサイズ及び形状を有するか、或いは包装される多数の錠剤及び／又はカプセル剤を収容するサイズ及び形状を有し得る。次に、錠剤又はカプセル剤を窪みに然るべく配置し、比較的堅い材料のシートを、プラスチックホイルの、窪みが形成された方向と逆の面に対して封着する。結果として、錠剤又はカプセル剤は、プラスチックホイルとシートとの間の窪み中に、所望により個々に封入されるか、集合的に封入される。シートの強度は、好ましくは、窪みに手で圧をかけることによりその窪み部分におけるシートに開口が形成されて、ブリスターパックから錠剤又はカプセル剤が取り出せるような強度である。錠剤又はカプセル剤は次いで、該開口を介して取り出すことができる。

20

30

【0248】

キットのもう1つの具体的な態様は、意図した使用の順に1回に1つずつ毎日の服用量を分配するように設計された、ディスペンサーである。好ましくは、このディスペンサーは、このレジメンへの従順をさらに得やすくするために、メモリー補助具（memory-aid）を備えている。このようなメモリー補助具の例は、分配された毎日の服用量の数を示す、機械的な計数器である。このようなメモリー補助具のもう一つの例は、例えば最後に毎日の用量を取り出した日付を読み出しそして／又は次の用量を摂取する時期を思い起こさせる、液晶読み出し装置と組み合わされた電池駆動式のマイクロチップメモリー又は音声合図信号である。

【0249】

併用療法

幅広い治療剤が、本発明のH D A C阻害剤と治療の相加的效果又は相乗効果を有し得る。そのような治療剤は、相加的又は相乗的にH D A C阻害剤と組み合わせたり、好ましくはない細胞増殖（例えば、好ましくない良性症状又は腫瘍増殖をもたらす不適切な細胞増殖）を阻害し得る。

【0250】

1つの態様において、本明細書中、併用療法と称される、細胞増殖性疾患状態を治療するための、抗増殖剤と組み合わせて、本発明化合物で細胞を治療することを含む方法を提供し、該細胞は、該細胞が抗増殖剤で、治療される前に、治療されるのと同時に、及び／又は治療された後に本発明化合物で治療される。他の薬剤の前にある薬剤での治療をする

50

ことを、該薬剤と一緒に投与されても、本明細書中、継続治療と呼ぶことを特に言及する。併用療法は、薬剤が互いに前又は後で投与されるとき（継続治療）及び薬剤が同時に投与されるときに及ぶことを意図することを特に言及する。

【0251】

H D A C 阻害剤との組み合わせに用いられ得る治療剤の例としては、抗癌剤、アルキル化剤、抗生剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、植物由来の薬剤（plant-derived agents）、及び生物剤が挙げられるが、限定されない。

【0252】

アルキル化剤は、水素イオンをアルキル基に置換する能力を有する多官能化合物である。アルキル化剤の例としては、ビスクロロエチルアミン（ナイトロジェンマスタード、例、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ウラシルマスタード）、アジリジン（例、チオテパ）、アルキルアルコン（alkyl alkone）スルホナート（例、ブスルファン）、ニトロソウレア（例、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン）、非古典的アルキル化剤（アルトレタミン、ダカルバジン、及びプロカルバジン）、白金化合物（カルボプラスチン及びシスプラチン）が挙げられるが、限定されない。これらの化合物は、ホスファート、アミノ、ヒドロキシル、スルフヒドリル（sulfhydryl）、カルボキシル、及びイミダゾール基と反応する。生理条件下、これらの薬剤は、イオン化し、感受性核酸及び蛋白質に結合する正に帯電したイオンを生み出して、細胞周期停止及び／又は細胞死を導く。H D A C 阻害剤及びアルキル化剤を含む併用療法は、癌に関して治療の相乗効果を有し、これらの化学療法剤と関連した副作用を減少させ得る。

【0253】

抗生剤は、天然物の修飾としての抗生物質に類似する方法で製造される薬剤の群である。抗生剤の例としては、アントラサイクリン（例、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン及びアントラセンジオン）、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカトマイシン（plicatomycin）が挙げられるが、限定されない。これらの抗生剤は、種々の細胞成分を標的とすることによって細胞増殖を妨げる。例えば、アントラサイクリンは、転写活性のあるDNAの領域においてDNAトポイソメラーゼIIの作用を妨げると一般的に信じられており、DNA鎖切断を導く。ブレオマイシンは、鉄をキレートし活性複合体を形成し、これが次いでDNAの塩基に結合して、鎖切断及び細胞死を引き起こすと信じられている。H D A C 阻害剤及び抗生剤を含む併用療法は、癌に関して治療的な相乗効果を有し、これらの化学療法剤と関連した副作用を減少させ得る。

【0254】

代謝拮抗剤は、癌細胞の生理機能及び増殖に不可欠である代謝過程を妨げる薬剤の群である。活発な増殖型癌細胞は、多量の核酸、蛋白質、脂質、及び他の必須の細胞構成要素の継続的合成を必要とする。多くの代謝拮抗物質は、プリン又はピリミジンヌクレオシドの合成を阻害するか、或いはDNAの複製酵素を阻害する。いくつかの代謝拮抗物質はまた、リボヌクレオシドの合成、並びにRNA及び／又はアミノ酸代謝、及び蛋白質合成も妨げる。必須の細胞構成要素の合成を妨げることにより、代謝拮抗物質は、癌細胞の成長を遅らせるか停止することができる。代謝拮抗剤の例としては、フルオロウラシル（5-FU）、フロクスウリジン（5-FUdR）、メトトレキサート、ロイコボリン、ヒドロキシウレア、チオグアニン（6-TG）、メルカプトプリン（6-MP）、シタラビン、ペントスタチン、リン酸フルダラビン、クラドリビン（2-CD A）、アスパラギナーゼ、及びゲムシタビンが挙げられるが、限定されない。H D A C 阻害剤及び代謝拮抗剤を含む併用療法は、癌に関して治療的な相乗効果を有し、これらの化学療法剤と関連した副作用（sides affects）を減少させ得る。

【0255】

ホルモン剤は、標的器官の成長及び発達を制御する薬剤の群である。ほとんどのホルモン剤は、性ステロイド並びにそれらの誘導体及び類縁体（例えば、エストロゲン、アンド

ロゲン、及びプロゲステイン)である。これらのホルモン剤は、性ステロイドの受容体のアンタゴニストとして働き、受容体発現及び必須の遺伝子の転写を下方制御し得る。そのようなホルモン剤の例は、合成エストロゲン(例、ジエチルスチベストロール(diethyls tibestrol))、抗エストロゲン(例、タモキシフェン、トレミフェン、フルオキシメステロール(fluoxymesterol)及びラロキシフェン)、抗アンドロゲン(ビカルタミド、ニルタミド、フルタミド)、アロマターゼ阻害剤(例、アミノグルテチミド、アナストロゾール及びテトラゾール)、ケトコナゾール、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロール及びミフェプリストンである。H D A C 阻害剤及びホルモン剤を含む併用療法は、癌に関して治療的な相乗効果を有し、これらの化学療法剤と関連した副作用を減少させ得る。

10

【0256】

植物由来の薬剤(plant-derived agents)は、植物から誘導されるか、又は薬剤の分子構造に基づいて修飾された薬剤の群である。植物由来の薬剤(plant-derived agents)の例としては、ビンカアルカロイド(例、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビンゾリジン及びビノレルビン)、ポドフィロトキシン(例、エトポシド(V P-16)及びテニポシド(V M-26))、タキサン(例、パクリタキセル及びドセタキセル)が挙げられるが、限定されない。これらの植物由来の薬剤(plant-derived agents)は、一般的に、チューブリンに結合する抗分裂剤として作用して、有糸分裂を阻害する。ポドフィロトキシン(例えば、エトポシド)は、トポイソメラーゼ I I と相互作用することにより D N A 合成を妨げ、D N A 鎖切断を導くと信じられている。H D A C 阻害剤及び植物由来の薬剤(plant-derived agents)を含む併用療法は、癌に関して治療的な相乗効果を有し、これらの化学療法剤と関連した副作用を減少させ得る。

20

【0257】

生物剤は、単独又は化学療法及び／もしくは放射線療法と組み合わせて用いられる時、癌／腫瘍の退行を引き出す生体分子の群である。生物剤の例としては、免疫調製蛋白質(例えば、サイトカイン)、腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体、腫瘍抑制遺伝子、及び癌ワクチンが挙げられるが、限定されない。H D A C 阻害剤及び生物剤を含む併用療法は、癌に関して治療的な相乗効果を有し、腫瘍形成性シグナルに対する患者の免疫反応を高め、この化学療法剤と関連した潜在的副作用を減少させ得る。

【0258】

サイトカインは、甚大な免疫調節活性を有する。いくつかのサイトカイン(例えば、インターロイキン-2(I L-2、アルデスロイキン)及びインターフェロン)は、抗腫瘍活性を示し、転移性腎細胞癌及び転移性悪性黒色腫の患者の治療に認可されている。I L-2は、T細胞を介した免疫応答の中核をなすT細胞増殖因子である。いくつかの患者についてのI L-2の選択的抗腫瘍効果は、細胞を介した、自己及び非自己の間を識別する免疫応答の結果であると信じられている。H D A C 阻害剤と併用され得るインターロイキンの例としては、インターロイキン2(I L-2)、及びインターロイキン4(I L-4)、インターロイキン12(I L-12)が挙げられるが、限定されない。

30

【0259】

インターフェロンは、重複した活性を有する23より多くの関連したサブタイプ、本発明の範囲内の全てのI F Nサブタイプを含む。I F Nは、多くの固形及び血液悪性腫瘍に対する活性を示し、後者は、特に鋭敏であるように見える。

40

【0260】

H D A C 阻害剤と併用され得る他のサイトカインとしては、造血及び免疫機能に甚大な効果を発揮するサイトカインが挙げられる。かかるサイトカインの例としては、エリスロポエチン、顆粒球-C S F(フィルグラスチム(filgrastin))、及び顆粒球、マクロファージ-C S F(サルグラモスチム)が挙げられるが、限定されない。これらのサイトカインは、H D A C 阻害剤と併用され、化学療法が引き起こす骨髓造血毒性を減少させ得る。

【0261】

50

サイトカイン以外の、他の免疫調節剤もまた、異常細胞増殖を阻害するため、H D A C 阻害剤と併用されてもよい。かかる免疫調節剤の例としては、カルメット・ゲラン菌 (baccillus Calmette-Guerin)、レバミゾール、及び天然に存在するホルモンソマトスタチン (hormone somatostatin) の効果を模倣する長時間作用型オクタペプチドであるオクトレオチドが挙げられるが、限定されない。

【0262】

腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体は、腫瘍によって発現された抗原、好ましくは、腫瘍特異的抗原に対して誘発された抗体である。例えば、モノクローナル抗体 H E R C E P T I N (登録商標) (トラスツズマブ (T r a s t r u z u m a b)) は、転移性乳癌を含むいくつかの乳房腫瘍において過剰発現するヒト上皮増殖因子レセプター 2 (H E R 2) に対して産生される。H E R 2 蛋白質の過剰発現は、より侵攻性の疾患及び臨床におけるより悪い予後と関係がある。H E R C E P T I N (登録商標) は、腫瘍が H E R 2 蛋白質を過剰発現する転移性乳癌の患者の治療に単一剤として用いられる。H D A C 阻害剤及び H E R C E P T I N (登録商標) を含む併用療法は、腫瘍、特に、転移性癌に関して治療的な相乗効果を有し得る。

10

【0263】

腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体のその他の例は、リンパ腫細胞の C D 2 0 に対して産生され、通常の若しくは転移性の C D 2 0 + プレ B (p r e - B) 細胞及び成熟 B 細胞を選択的に消耗する R I T U X A N (登録商標) (リツキシマブ (R i t u x i m a b)) である。R I T U X A N (登録商標) は、再発性又は難治性の、低悪性度の又は濾胞性の、C D 2 0 +、B 細胞非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin's lymphoma) の患者の治療に単一剤として用いられる。H D A C 阻害剤及び R I T U X A N (登録商標) を含む併用療法は、リンパ腫のみならず他の形式又は型の悪性腫瘍にも治療的な相乗効果を有し得る。

20

【0264】

腫瘍抑制遺伝子は、細胞増殖及び分裂周期を阻害する機能の遺伝子であり、新生組織形成の発達を妨げる。腫瘍抑制遺伝子における突然変異は、細胞に、阻害シグナルのネットワークの 1 つ以上の構成要素を無視させ、細胞周期チェックポイントを圧倒し、高速に制御された細胞増殖-癌をもたらす。腫瘍抑制遺伝子の例としては、D P C - 4、N F - 1、N F - 2、R B、p 5 3、W T 1、B R C A 1 及び B R C A 2 が挙げられるが、限定されない。

30

【0265】

D P C - 4 は、膵臓癌に関係し、細胞分裂を阻害する細胞質の経路に関与する。N F - 1 は、細胞質の阻害蛋白質である、ラス (Ras) を阻害する蛋白質をコードする。N F - 1 は、神経系統の、神経線維腫及び褐色細胞腫、並びに骨髄性白血病に関係する。N F - 2 は、神経系統の髄膜腫、神経鞘腫 (schwannoma)、及び上衣腫に関係する核蛋白質をコードする。R B は、細胞周期の主要な阻害剤である核蛋白質の、p R B 蛋白質をコードする。R B は、網膜芽細胞腫、並びに骨、膀胱、小細胞肺癌及び乳癌に関係する。P 5 3 は、細胞分裂を制御し、アポトーシスを誘導し得る p 5 3 蛋白質をコードする。p 5 3 の突然変異及び／又は不活動 (inaction) は、広い範囲の癌で見受けられる。W T 1 は、腎臓のウィルムス腫瘍に関係する。B R C A 1 は、乳癌及び卵巣癌に関係し、B R C A 2 は、乳癌に関係する。腫瘍抑制遺伝子は、腫瘍細胞に移ることができ、そこで腫瘍抑制機能を発揮する。H D A C 阻害剤及び腫瘍抑制因子を含む併用療法は、様々な形式の癌を患った患者に治療的な相乗効果を有し得る。

40

【0266】

癌ワクチンは、腫瘍に対する体の特異的免疫反応を誘導する薬剤の群である。研究及び開発、並びに臨床試験中のほとんどの癌ワクチンは、腫瘍関連抗原 (tumor-associated antigen) (T A A) である。T A A は、腫瘍細胞にあり、相対的に正常細胞では、無いか少ない構造体 (即ち、蛋白質、酵素又は炭化水素) である。腫瘍細胞に極めて特有であることによって、T A A は、認識する免疫系に標的を提供し、その破壊をもたらす。T A A

50

の例としては、ガングリオシド（GM2）、前立腺特異抗原（prostate specific antigen）（PSA）、αフェトプロテイン（alpha-fetoprotein）（AFP）、癌胎児性抗原（carcinoembryonic antigen）（CEA）（結腸癌及び他の腺癌（例えば乳癌、肺癌、胃癌、及び膵臓癌）により作られる）、黒色腫関連抗原（MART-1、gp100、MAGE 1、3チロシナーゼ）、パピローマウイルスE6及びE7フラグメント、自己（autologous）腫瘍細胞及び同種異系腫瘍細胞の全細胞又は一部/溶解物が挙げられるが、限定されない。

【0267】

アジュバントは、TAAに対する免疫反応を増大するために用いられ得る。アジュバントの例としては、カルメット・ゲラン菌（bacillus Calmette-Guerin）（BCG）、エンドトキシシリポ多糖体、キーホールリンペットヘモシアニン（keyhole limpet hemocyanin）（GKLH）、インターロイキン-2（IL-2）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor）（GM-CSF）及びシトキサン（cytotoxin）、低用量で与えられた時に腫瘍誘導の抑制（tumor-induced suppression）を減少すると信じられている化学療法剤が挙げられるが、限定されない。

10

【実施例】

【0268】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤の調製

本発明化合物を合成するために、種々の方法が開発され得る。これらの化合物を合成するための代表的な方法を、本実施例において提供する。しかしながら、本発明化合物は、他の者が考案し得る他の合成経路によっても合成され得ることを特に言及する。

20

【0269】

ある本発明化合物が、特定の立体化学を化合物に付与する他の原子と結合した原子（例、キラル中心）を有することは容易に認識されよう。本発明化合物の合成は、異なる立体異性体（エナンチオマー、ジアステレオマー）の混合物の製造をもたらし得ることを認識すべきである。特定の立体化学が指定されていない限り、化合物の列挙は、異なる可能な立体異性体の全てを包含することを意図している。

【0270】

異なる立体異性体の混合物を分離するための多様な方法が、当技術分野で公知である。例えば、化合物のラセミ混合物を、光学的に活性な分割剤（resolving agent）と反応させて、一対のジアステレオマー化合物を製造し得る。ジアステレオマーは、次いで光学的に純粋なエナンチオマーを回収するために分離し得る。解離可能な錯体もまた、エナンチオマーの分割を行うのに用いられ得る（例えば、結晶性ジアステレオマー塩）。ジアステレオマーは、典型的に、十分に異なる物性（例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など）を有しており、これらの非類似性を利用して、容易に分離することができる。例えば、ジアステレオマーは、典型的に、クロマトグラフィー又は溶解度の違いに基づく分離/分割技術によって分離できる。ラセミ混合物から化合物の立体異性体を分割するのに利用できる技術の、より詳細な説明は、Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981)に見受けられうる。

30

40

【0271】

本発明化合物はまた、遊離塩基型の化合物を医薬上許容される無機酸又は有機酸と反応させることにより、医薬上許容され得る酸付加塩として製造することが可能である。或いはまた、化合物の医薬上許容され得る塩基付加塩は、遊離酸型の化合物を医薬上許容され得る無機塩基又は有機塩基と反応させることにより、製造することが可能である。化合物の医薬上許容され得る塩の製造に適した無機及び有機の酸及び塩基は、本願の定義の部分で説明されている。或いはまた、化合物の塩型は、出発物質又は中間体の塩を用いて製造することができる。

50

【0272】

化合物の遊離酸型又は遊離塩基型は、対応する塩基付加塩型又は酸付加塩型から製造できる。例えば、酸付加塩型にある化合物は、適切な塩基（例、水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウムなど）で処理することにより、対応する遊離塩基に変換することができる。塩基付加塩型にある化合物は、適切な酸（例、塩酸など）で処理することにより、対応する遊離酸に変換することができる。

【0273】

本発明化合物のN-オキシドは、当業者に公知の方法によって製造できる。例えば、N-オキシドは、非酸化型の化合物を、適切な不活性有機溶媒（例、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素）中、約0℃で、酸化剤（例、トリフルオロ過酢酸、パーマレイン酸、過安息香酸、過酢酸、メタクロロパーオキシ安息香酸等）で処理することによって製造できる。或いはまた、化合物のN-オキシドは、適当な出発物質のN-オキシドから製造できる。

10

【0274】

非酸化型の化合物は、適切な不活性有機溶媒（例、アセトニトリル、エタノール、ジオキサン水など）中、0乃至80℃で、還元剤（例、硫黄、二酸化硫黄、トリフェニルホスフィン、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、三塩化リン、三臭化リンなど）で処理することによって、化合物のN-オキシドから製造できる。

【0275】

化合物のプロドラッグ誘導体は、当業者に公知の方法によって製造できる（例、さらなる詳細は、Saulnier et al. (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985参照）。例えば、適当なプロドラッグは、誘導体化されていない化合物を、適切なカルバミル化剤（例えば、1, 1-アシルオキシアルキルカルボノクロリデート、パラニトロフェニルカーボネートなど）と反応させることで製造できる。

20

【0276】

化合物の保護された誘導体は、当業者に公知の方法により製造できる。保護基の生成及びその除去のために適用できる技術の詳細な説明は、T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999に見受けられうる。

30

【0277】

本発明化合物は、本発明のプロセスの間に、溶媒和物（例、水和物）として簡便に製造又は形成され得る。本発明化合物の水和物は、ジオキサン(dioxin)、テトラヒドロフラン又はメタノールのような有機溶媒を用いて、水性／有機溶媒混合物から再結晶することにより、簡便に製造し得る。

【0278】

本発明化合物はまた、化合物のラセミ混合物を、光学的に活性な分割剤と反応させて一対のジアステレオマー化合物を形成し、ジアステレオマーを分離し、そして光学的に純粋なエナンチオマーを回収することにより、個々の立体異性体として製造できる。エナンチオマーの分割は、化合物の共有結合ジアステレオマー誘導体を用いて行うことが可能であるが、解離可能な錯体が好ましい（例、結晶性のジアステレオマー塩）。ジアステレオマーは、異なる物性（例、融点、沸点、溶解度、反応性など）を有しており、これらの非類似性を利用することで容易に分離することができる。ジアステレオマーは、クロマトグラフィーによって、又は、好ましくは、溶解度の違いに基づく分離／分割技術により分離できる。次に、光学的に純粋なエナンチオマーを、ラセミ化を生じない任意の実際的な手段で、分割剤と共に回収する。ラセミ混合物から化合物の立体異性体を分割するのに適用できる技術のより詳細な説明は、Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981)に見受けられうる。

40

50

【0279】

本明細書において使用される場合、これらのプロセス、スキーム及び実施例で用いられる記号及び慣行は、現代の科学的文献、例えば、the Journal of the American Chemical Society又はthe Journal of Biological Chemistryにおいて使用されているものと一致する。標準的な一文字又は三文字略記法を一般に使用してアミノ酸残基を示すが、特に断りのない限り、アミノ酸残基は、L配置にあると推定される。特に断りのない限り、全ての出発物質は民間の供給業者から入手し、さらなる精製をすることなしに用いた。具体的には、以下の略号を、実施例及び本明細書全体において使用し得る：

【0280】

10

【表5】

g (グラム)	mg (ミリグラム)
L (リットル)	mL (ミリリットル)
μ L (マイクロリットル)	psi (平方インチ当たりのポンド)
M (モル濃度)	mM (ミリモル濃度)
i.v. (静脈内)	Hz (ヘルツ)
MHz (メガヘルツ)	mol (モル)
mmol (ミリモル)	RT (周囲温度)
min (分); h (時間)	mp (融点)
TLC (薄層クロマトグラフィー)	Tr (保持時間)
RP (逆相)	MeOH (メタノール)
i-PrOH (イソプロパノール)	TEA (トリエチルアミン)
TFA (トリフルオロ酢酸)	TFAA (トリフルオロ酢酸無水物)
THF (テトラヒドロフラン)	DMSO (ジメチルスルホキシド)
EtOAc (酢酸エチル)	DME (1,2-ジメトキシエタン)
DCM (ジクロロメタン)	DCE (ジクロロエタン)

20

30

【0281】

【表 6】

DMF (N,N-ジメチルホルムアミド)	DMPU (N,N'-ジメチルプロピレン尿素)
CDI (1,1-カルボニルジイミダゾール)	IBCF (クロロギ酸イソブチル)
HOAc 又は AcOH (酢酸)	HOSu (N-ヒドロキシスクシンイミド)
HOBT (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)	Et ₂ O (ジエチルエーテル)
EDCI (エチルカルボジイミド・塩酸塩)	BOC (tert-ブチルオキシカルボニル)
FMOC (9-フルオレニルメトキシカルボニル)	DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド)
CBZ (ベンジルオキシカルボニル)	Ac (アセチル)
atm (気圧)	TMSE (2-(トリメチルシリル)エチル)
TMS (トリメチルシリル)	TIPS (トリイソプロピルシリル)
TBS (t-ブチルジメチルシリル)	DMAP (4-ジメチルアミノピリジン)
Me (メチル)	OMe (メトキシ)
Et (エチル)	NaOAc (酢酸ナトリウム)
tBu (tert-ブチル)	SPA (シンチレーション近接アッセイ)
BOP (ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド)	TBAF (テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド)
mCPBA (メタクロロ過安息香酸)	ATP (アデノシントリホスファターゼ (Triphosphatase))
BSA (ウシ血清アルブミン)	EDTA (エチレンジアミン四酢酸)
MOPS (モルホリンプロパンスルホン酸)	HPLC (高圧液体クロマトグラフィー)

10

20

30

【0282】

エーテル又は Et₂O に対する全ての言及は、ジエチルエーテルに対する言及であり；ブラインは、NaCl の飽和水溶液を意味する。特に示されない限り、全ての温度は℃（セ氏温度）で表す。特に断りのない限り、全ての反応は、RT で、不活性雰囲気下で行った。

【0283】

¹H NMR スペクトルは、Bruker Avance 400 で記録した。化学シフトをパーツ・パー・ミリオン (ppm) で表示する。結合定数はヘルツ (Hz) 単位である。分裂パターンは、見かけ上の多重度を表し、s (シングレット)、d (ダブルット)、t (トリプレット)、q (カルテット)、m (マルチプレット)、br (ブロード) として記載する。

40

【0284】

低分解能マスペクトル (MS) 及び化合物純度のデータは、エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 源、UV 検出器 (220 及び 254 nm) 及び蒸発光散乱検出器 (ELSD) を備えた Waters ZQ LC/MS シングル四重極システムで得た。薄層クロマトグラフィーは、0.25 mm の E. Merck シリカゲルプレート (60F-254) 上で行い、UV 光、5% エタノール性リンモリブデン酸、ニンヒドリン又は p-アニスアルデヒド溶液で可視化した。フラッシュカラムクロマトグラフィーを、シリカゲル (2

50

30-400メッシュ、Merck) 上で行った。

【0285】

これらの化合物の製造において用いられる出発物質及び試薬は、Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI)、Bachem (Torrance, CA)、Sigma (St. Louis, MO) のような民間の供給業者から入手可能であるか、又は、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, vols. 1-17, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vols. 1-5 and supps., Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions, vols. 1-40, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; March J.: Advanced Organic Chemistry, 4th ed., John Wiley and Sons, New York, NY; 及び Larock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989 のような標準的な参考文献に記載されている手順に従って、当業者に周知の方法により製造され得る。

【0286】

本出願を通して挙げられている全ての文献の全開示は、参照することにより本書に援用される。

【0287】

本発明のヒストンデアセチラーゼ阻害剤の合成スキーム

本発明のHDAC阻害剤は、以下に示す反応スキームにより合成され得る。他の反応スキームは、当業者により容易に考案できる。様々な異なる溶媒、温度及び他の反応条件が、反応の収率を最適化するために変化できることも、同様に理解されるべきである。

【0288】

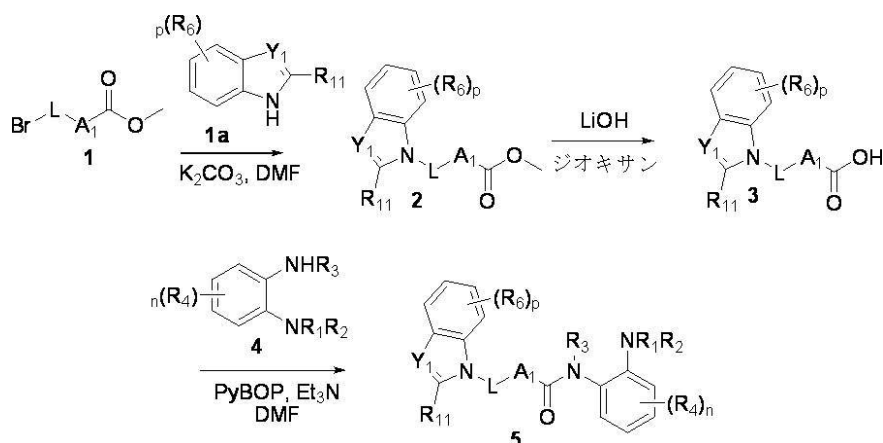
後述の反応において、例えばヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ又はカルボキシ基といった反応性官能基が最終生成物において所望される場合、反応におけるそれらの不要な関与を避けるために、これらを保護することが必要であり得る。慣用の保護基が、標準のプラクティスに従って用いられ得る。例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991 を参照。

【0289】

スキーム 1:

【0290】

【化12】



【0291】

化合物1のアルキル化

DMF (2.5 mL) 中の化合物 1 (0.5 mmol) の溶液を、化合物 1a (0.5 mmol) 及び固体 K_2CO_3 (0.6 mmol) で処理する。攪拌後、反応物を水 (10 mL) に注ぎ、得られた固体を任意に濾過により単離する。濾過ケーキを水で洗い流し、真空中乾燥して、化合物 2 を得ることができる。

【0292】

化合物 2 の加水分解

ジオキサン (1 mL) 中の化合物 2 (0.25 mmol) の溶液を、LiOH (1 M、1.0 mL) 水で処理する。攪拌後、反応物を HCl (1 M、2.0 mL) 水で中和し、得られた固体を濾過により単離する。濾過ケーキを水で洗い流し、真空中乾燥して、化合物 3 を得ることができる。

【0293】

化合物 4 とのアミド形成

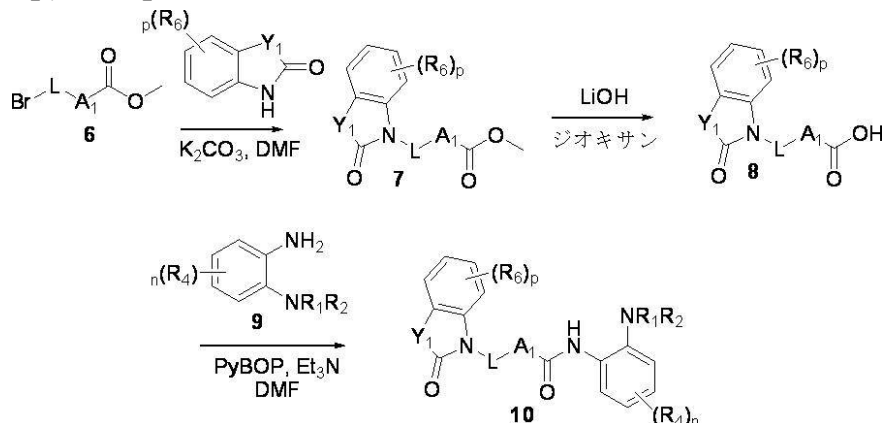
DMF (1 mL) 中の化合物 3 (0.1 mmol) の溶液を、PyBOP (0.12 mmol)、化合物 4 (0.12 mmol) 及び Et_3N (0.3 mmol) で、順次処理する。攪拌後、反応物を濾過し、粗製物を HPLC で任意に精製して、化合物 5 を得る。

【0294】

スキーム 2 :

【0295】

【化13】



【0296】

スキーム 1 と関連して記載される手順に類似の手順で、化合物 6 をアルキル化して、化合物 7 を得る。化合物 7 の加水分解で、カルボン酸 8 を得る。化合物 8 のフェニレンジアミン 9 との反応で、ベンズアミド 10 を得る。

【0297】

スキーム 3 :

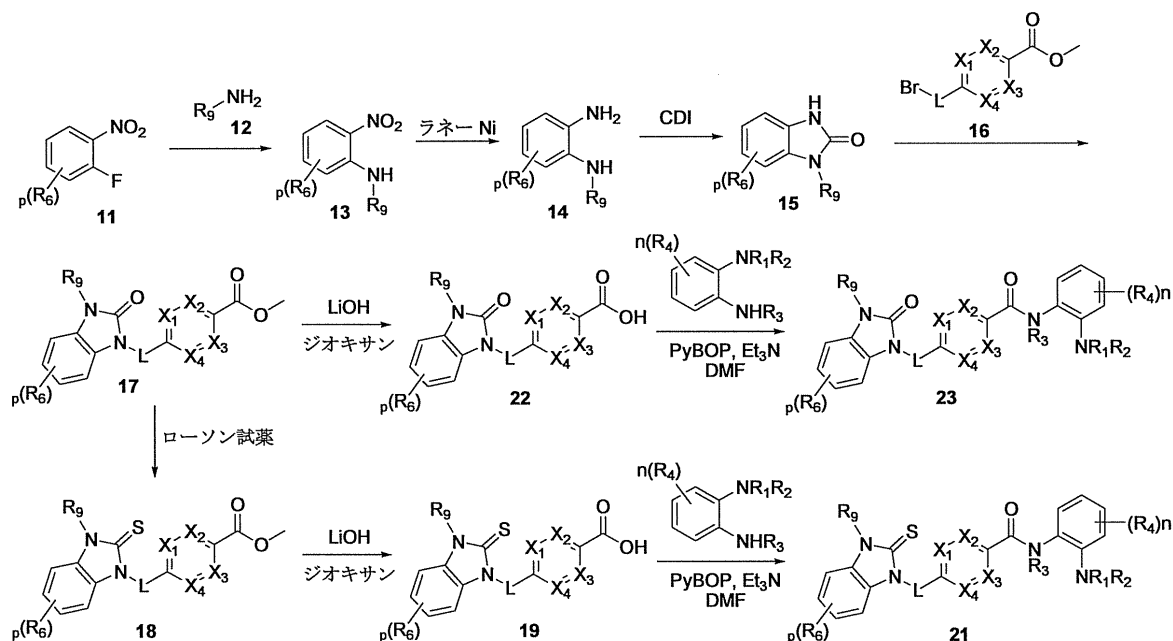
【0298】

10

20

30

【化 1 4】



10

【0299】

20

1-フルオロ-2-ニトロベンゼンの求核芳香族置換

DMF (5 mL) 中の 1-フルオロ-2-ニトロベンゼン 11 (400 mg、2.8 mmol) 及びアミン 12 (167 mg、2.8 mmol) の溶液を、DIEA (591 μ L、3.4 mmol) を加えながら攪拌する。反応物を、60℃で18時間、任意に加熱する。反応物を、続いて冷却し、EtOAc (50 mL) で希釈して、0.05 M HCl 及びブラインで洗浄する。有機層を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過して、真空中、濃縮することができる。粗製物を、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、化合物 13 を得ることができる。

【0300】

30

ニトロベンゼンの還元

MeOH (10 mL) 中の化合物 13 (180 mg、1.0 mmol) 及びヒドラジン水和物 (485 μ L、10 mmol) の溶液を、ラネーニッケル (水中、100 μ L) を加えながら、23℃で激しく攪拌する。1時間攪拌後、反応物を濾過して、真空中、濃縮する。粗製化合物 14 は、精製せずに次に用いることができる。

【0301】

カルボニルジイミダゾールでの環化

合成化合物 15 は、例えば、Tapia, I. et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 2870-2880 に記載の手順で合成することができる。或いは、チオカルボニルジイミダゾールを、チオ尿素を形成するために用いることができる。

【0302】

40

化合物 15 のアルキル化

上記のスキーム 1 及び 2 に関連して記載されるように、化合物 15 を、化合物 16 との反応により、アルキル化して、化合物 17 を得る。

【0303】

尿素カルボニルの尿素チオカルボニルへの変換

トルエン中の化合物 17 (1 当量) の溶液を、ローソン試薬 (5 当量) で処理して、18時間加熱還流する。反応物を冷却し、濾過して、ろ液を真空中濃縮する。粗製化合物 18 を、フラッシュクロマトグラフィーで精製することができる。

【0304】

アルキル化、加水分解及びカップリング反応

50

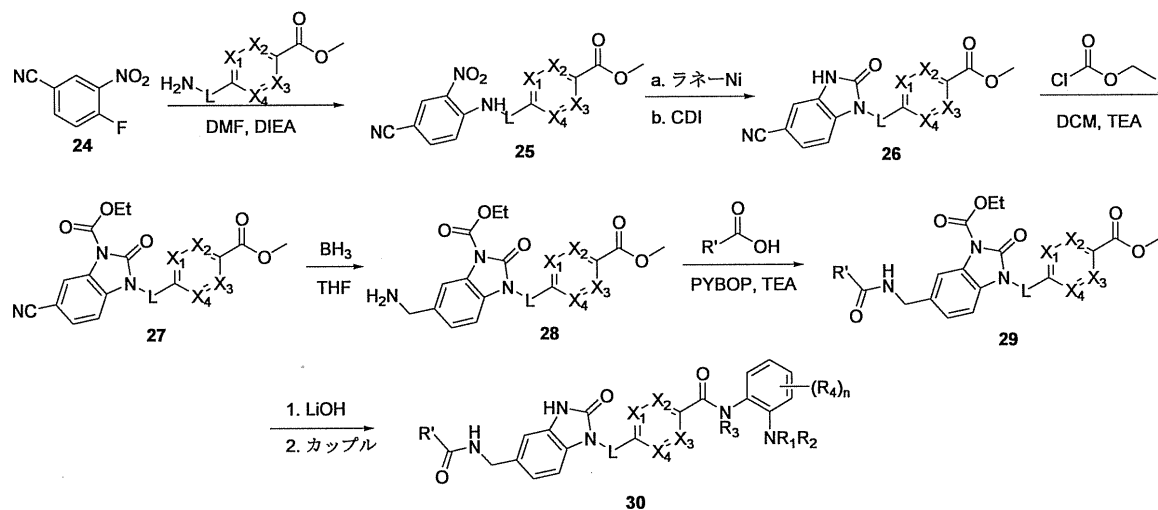
化合物 23 及び 21 は、スキーム 1 及び 2 に関連して上に記載した、アルキル化、加水分解及びカップリング条件を用いて、それぞれ化合物 17 及び 18 から調製することができる。

【0305】

スキーム 4

【0306】

【化15】



10

20

【0307】

化合物 24 の求核置換

化合物 25 を、上記のスキーム 3 に関連して記載された手順と類似した手順を用いて、化合物 24 の求核置換により合成することができる。

【0308】

ニトロベンゼンの還元及びカルボニルジイミダゾールとの環化

化合物 26 を、スキーム 3 と関連した上に記載の手順と類似の手順を用いて、化合物 25 の、還元及び環化によって合成することができる。

【0309】

クロロギ酸エチル (ethylchloroformate) での保護

23℃の、DCM中の化合物 26 (1当量) の溶液を、順次クロロギ酸エチル (1.2当量) 及びトリエチルアミン (2.0当量) で処理する。2時間後、反応物をDCMで希釈し、0.05M HCl及びブラインで洗浄し、有機層を乾燥し (MgSO₄)、真空中で濃縮して、化合物 27 を得る。

【0310】

ニトリルの還元

THF中の化合物 27 (1当量) の溶液に、THF中のBH₃ (1M、2当量) をゆっくり滴下する。反応物を、任意に2時間加熱還流する。反応をMeOH中のHCl (1M、4当量) で停止し、反応物を30分間再度還流する。続けて、反応物を冷却し、任意に真空中で濃縮して、HCl塩として化合物 28 を得る。

30

40

【0311】

加水分解及びカップリング反応

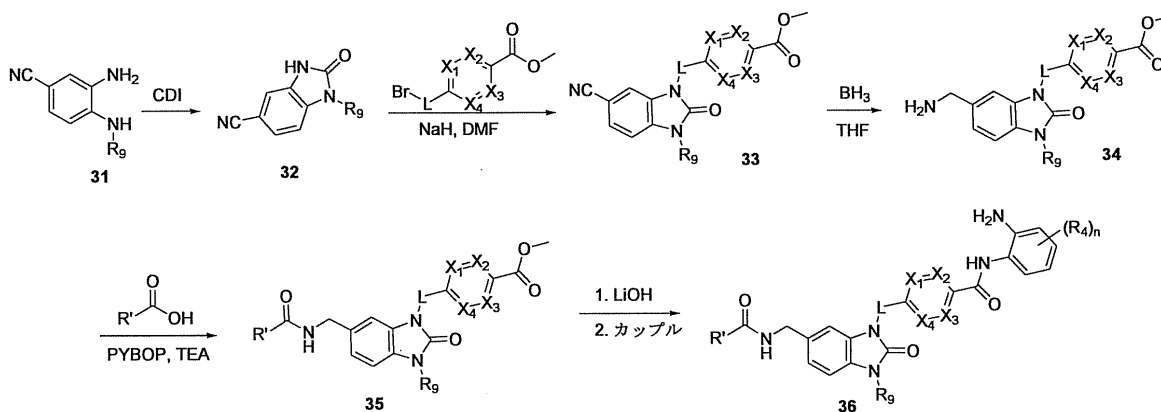
化合物 29 及び 30 を、スキーム 1-3 に関連して上に記載された、加水分解及びカップリング条件を用いて、化合物 28 から調製することができる。

【0312】

スキーム 5:

【0313】

【化 1 6】



10

【0 3 1 4】

化合物 3 6 を、スキーム 3 及び 4 に関連して上に記載された、環化、アルキル化、ニトリル還元、加水分解及びカップリング条件を用いて、化合物 3 1 から調製することができる。

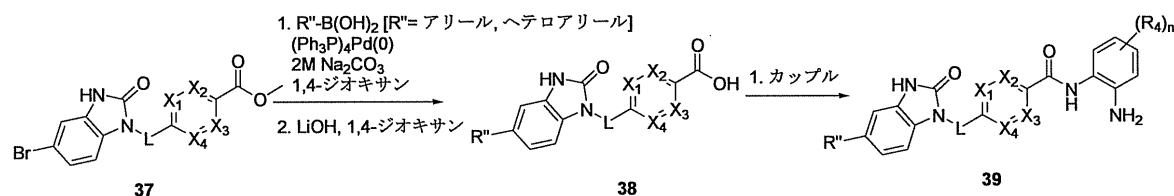
【0 3 1 5】

スキーム 6 :

【0 3 1 6】

20

【化 1 7】



【0 3 1 7】

鈴木カップリング

化合物 3 7 (200 mg、0.55 mmol)、ボロン酸 (68 mg、0.55 mmol)、テトラキス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウム (0) (32 mg、0.03 mmol)、2 M Na₂CO₃ (1.38 mL、2.77 mmol)、及び 1, 4-ジオキサン (3 mL) の混合物を、115 °C で 45 分間、マイクロ波照射に付す。冷却後、追加の一連の、ボロン酸 (17 mg、0.14 mmol)、テトラキス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウム (0) (8 mg、0.01 mmol)、及び 2 M Na₂CO₃ (0.35 mL、0.69 mmol) を反応物に加え、混合物を、115 °C で 1 時間、マイクロ波照射に付す。冷却後、続いて粗製の混合物を濾過し、得られた残渣を任意に 1, 4-ジオキサンで洗い流す。濾液及び洗液を濃縮し、続いて 1, 4-ジオキサン及び LiOH (1 N 水溶液、7.5 mL) の 1 : 1 混合物で戻す。この反応物を周囲温度で 30 分間攪拌し、続いて HCl (1 N 水溶液、4.5 mL) で pH = 1 ~ 2 に酸性にすることができる。得られた固体を濾過し、水で洗浄して、化合物 3 8 を得る。

30

40

【0 3 1 8】

加水分解及びカップリング反応

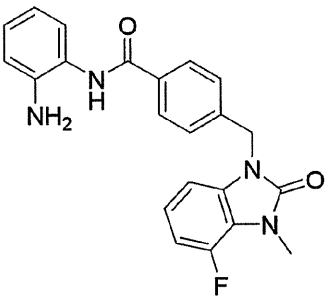
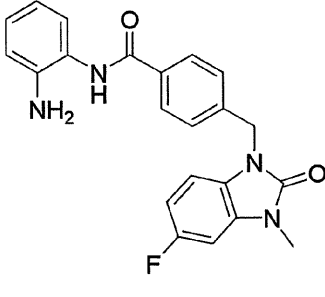
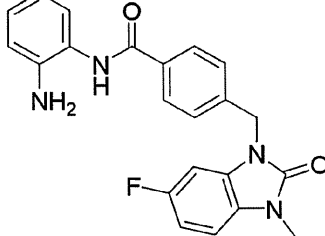
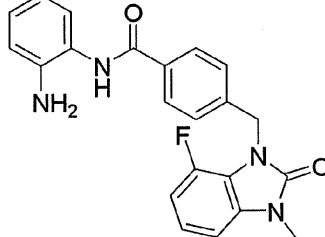
化合物 3 9 を、スキーム 3 と関連した上に記載の、加水分解及びカップリング条件を用いて、化合物 3 8 から調製することができる。

【0 3 1 9】

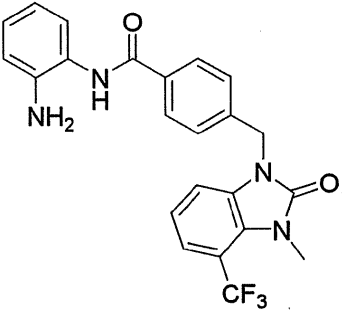
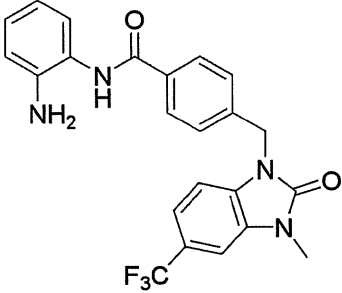
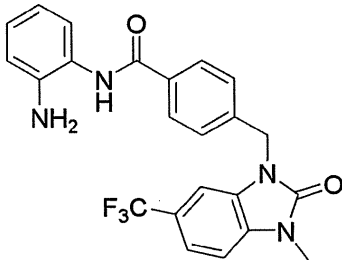
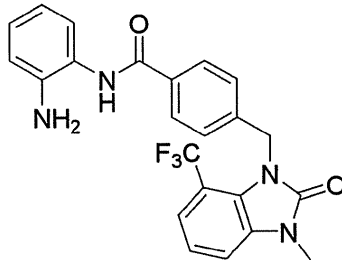
例えば、上記の反応スキーム及びそのバリエーションを、以下を調製するために用いることができる：

【0 3 2 0】

【表 7】

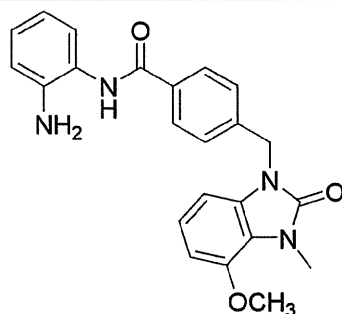
 N-(2-アミノフェニル)-4-((4-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド	10
 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド	20
 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド	30
 N-(2-アミノフェニル)-4-((7-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド	40

【表 8】

 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-メチル-2-オキソ-4-(トリフル オロメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル) ベンズアミド	10
 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-メチル-2-オキソ-5-(トリフル オロメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル) ベンズアミド	20
 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-メチル-2-オキソ-6-(トリフル オロメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル) ベンズアミド	30
 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-メチル-2-オキソ-7-(トリフル オロメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル) ベンズアミド	40

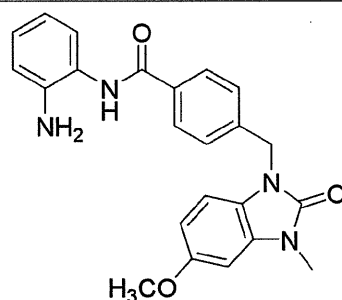
【 0 3 2 2 】

【 表 9 】



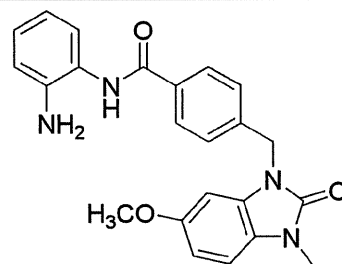
10

N- (2-アミノフェニル) -4- ((4-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド



20

N- (2-アミノフェニル) -4- ((5-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド



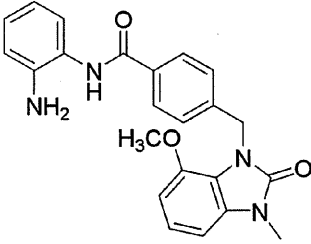
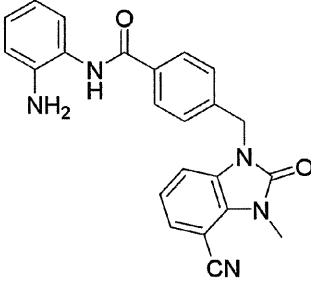
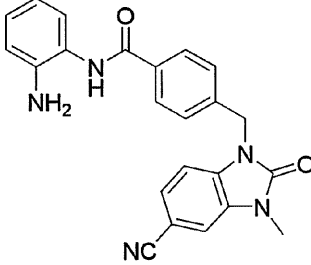
30

N- (2-アミノフェニル) -4- ((6-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド

【 0 3 2 3 】

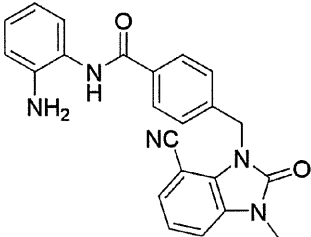
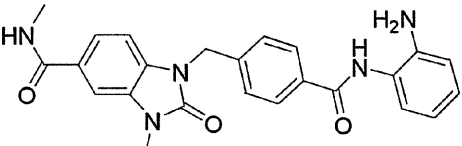
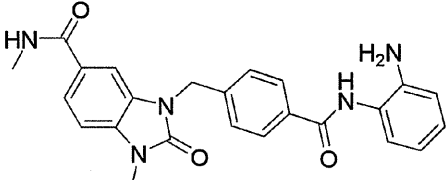
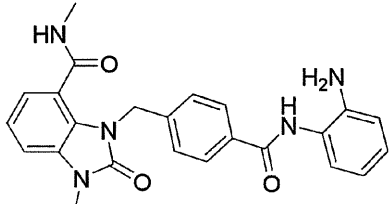
40

【表 10】

 N- (2-アミノフェニル) - 4 - ((7-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド	10
 N- (2-アミノフェニル) - 4 - ((4-シアノ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド	20
 N- (2-アミノフェニル) - 4 - ((5-シアノ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド	30

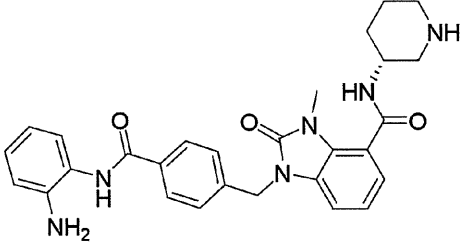
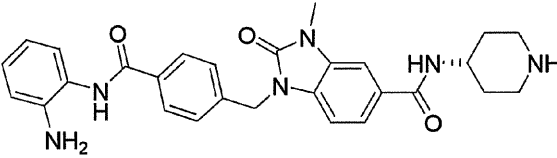
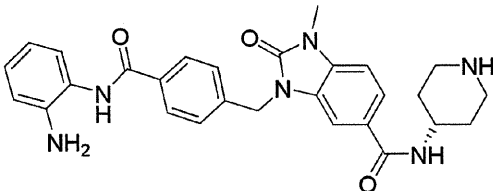
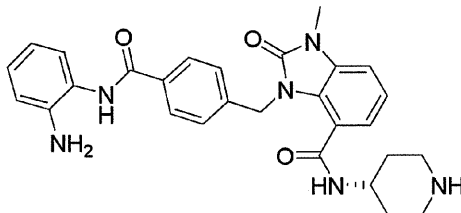
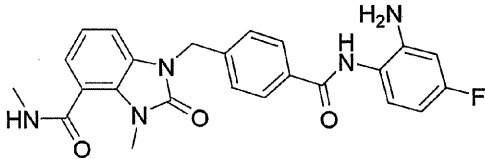
【0324】

【表 1 1】

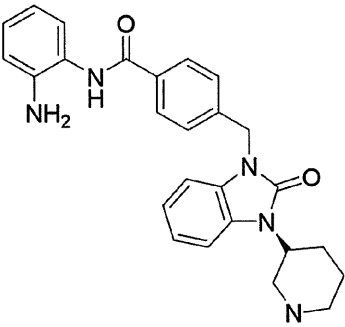
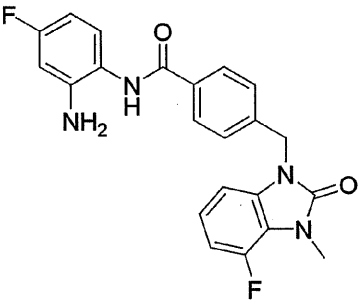
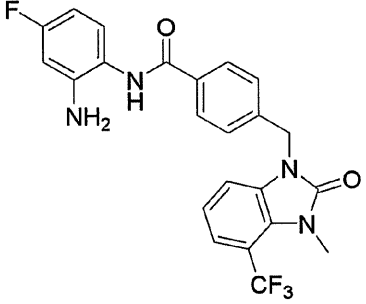
 N- (2-アミノフェニル) -4- ((7-シアノ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド	10
 1- (4- ((2-アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル) -N, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキサミド	20
 1- (4- ((2-アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル) -N, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキサミド	30
 1- (4- ((2-アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル) -N, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-7-カルボキサミド	40

【0 3 2 5】

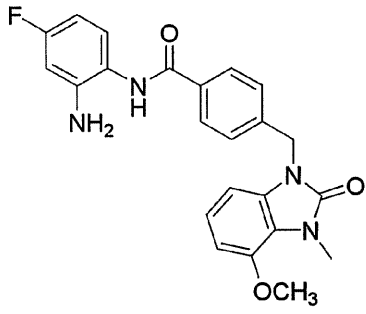
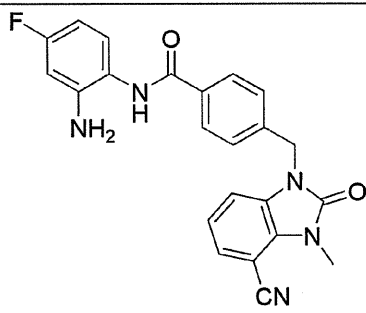
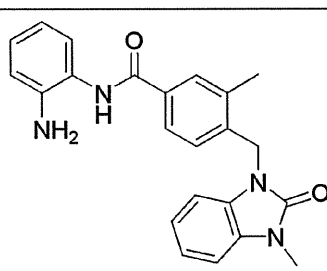
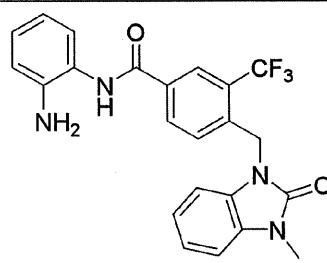
【表 1 2】

 (R) - 1 - (4 - ((2 - アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル) - 3 - メ チル - 2 - オキソ - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベ ンゾ [d] イミダゾール - 4 - カルボキサミド	10
 (R) - 1 - (4 - ((2 - アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル) - 3 - メ チル - 2 - オキソ - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベ ンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド	20
 (R) - 1 - (4 - ((2 - アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル) - 3 - メ チル - 2 - オキソ - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベ ンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキサミド	30
 (R) - 1 - (4 - ((2 - アミノフェニル) カルバモイル) ベンジル) - 3 - メ チル - 2 - オキソ - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベ ンゾ [d] イミダゾール - 7 - カルボキサミド	40
 1 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) ベンジル) - N , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾ ール - 4 - カルボキサミド	

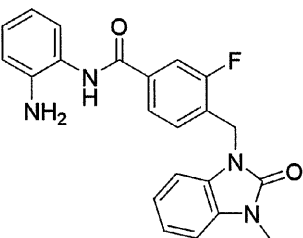
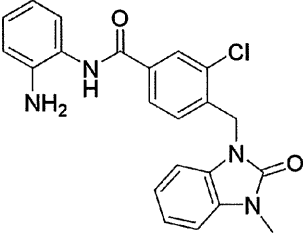
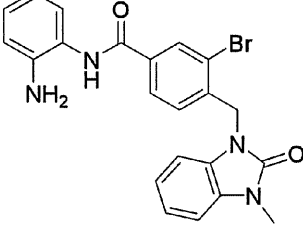
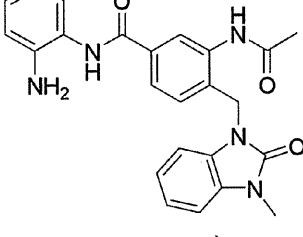
【表 1 3】

 (R) -N- (2-アミノフェニル) -4- ((2-オキソ-3- (ピペリジン-3-イル) -2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド	10
 N- (2-アミノ-4-フルオロフェニル) -4- ((4-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド	20
 N- (2-アミノ-4-フルオロフェニル) -4- ((3-メチル-2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド	30

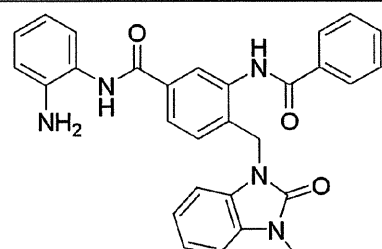
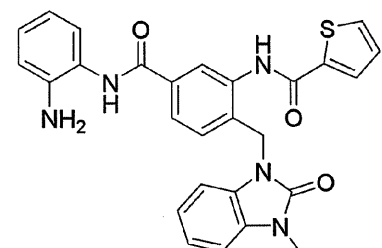
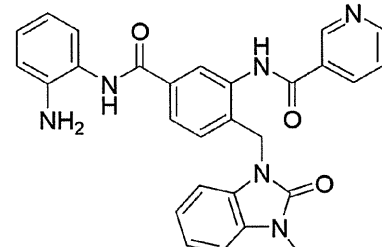
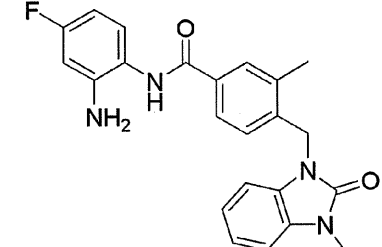
【表 1 4】

 N- (2-アミノ-4-フルオロフェニル) - 4- ((4-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド	10
 N- (2-アミノ-4-フルオロフェニル) - 4- ((4-シアノ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド	20
 N- (2-アミノフェニル) - 3-メチル-4- ((3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド	30
 N- (2-アミノフェニル) - 4- ((3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) - 3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド	40

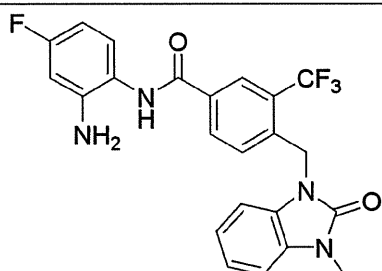
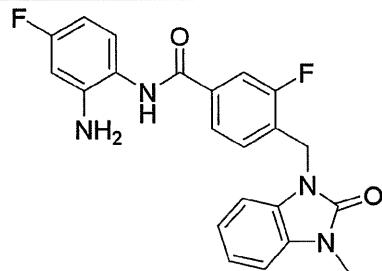
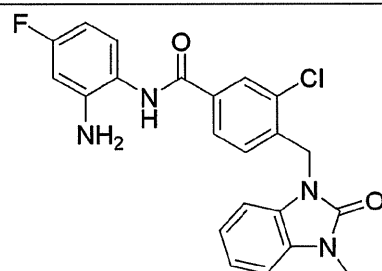
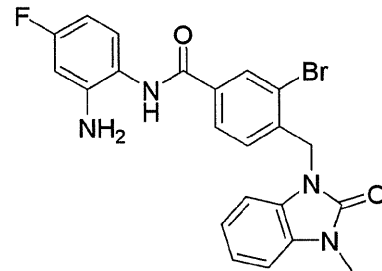
【表 15】

 N-(2-アミノフェニル)-3-フルオロ-4-((3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド	10
 N-(2-アミノフェニル)-3-クロロ-4-((3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド	20
 N-(2-アミノフェニル)-3-ブロモ-4-((3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド	30
 3-アセトアミド-N-(2-アミノフェニル)-4-((3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド	40

【表 16】

 N- (2-アミノ-フェニル) -3-ベンゾイルアミノ-4- (3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イルメチル) -ベンズアミド	10
 N- (5- ((2-アミノフェニル) カルバモイル) -2- ((3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) フェニル) チオフェン-2-カルボキサミド	20
 N- (5- ((2-アミノフェニル) カルバモイル) -2- ((3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) フェニル) ニコチンアミド	30
 N- (2-アミノ-4-フルオロフェニル) -3-メチル-4- ((3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド	40

【表 17】

 N-（2-アミノ-4-フルオロフェニル）-4-（（3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）メチル）-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド	10
 N-（2-アミノ-4-フルオロフェニル）-3-フルオロ-4-（（3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）メチル）ベンズアミド	20
 N-（2-アミノ-4-フルオロフェニル）-3-クロロ-4-（（3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）メチル）ベンズアミド	30
 N-（2-アミノ-4-フルオロフェニル）-3-ブロモ-4-（（3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）メチル）ベンズアミド	40

【0331】

それぞれの上記の反応手順又はスキームにおいて、様々な置換基は、本明細書中で別に

教示した、様々な置換基のなかから選ばれ得る。

【0332】

上記の反応スキームに基づく具体的な本発明化合物の合成の記載は、本明細書中に示される。

【0333】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤の実施例

本発明を具体的な本発明化合物の合成を記載する以下の実施例によってさらに例示するが、これに限定されない。

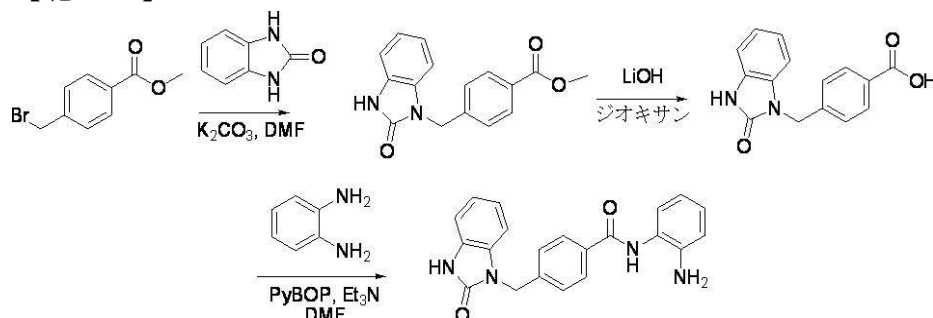
【0334】

実施例1 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

10

【0335】

【化18】



20

【0336】

4-ブロモメチル安息香酸メチルのアルキル化

スキーム1及び2を参照して、DMF(2.5mL)中の4-ブロモメチル安息香酸メチル(0.5mmol)の溶液を1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン(0.5mmol)及び固体 K_2CO_3 (0.6mmol)で処理した。23℃で4時間攪拌後、反応物を水(10mL)に注ぎ、得られた固体を濾過により単離した。濾過ケーキを水で洗い流し、真空中乾燥して、4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イル)メチル)-安息香酸メチルエステルを得た。

【0337】

4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イル)メチル)-安息香酸メチルエステルの加水分解

ジオキサソ(1mL)中の4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イル)メチル)-安息香酸メチルエステル(0.25mmol)の溶液を、LiOH(1M、1.0mL)水で処理した。23℃で2時間攪拌後、反応物をHCl(1M、2.0mL)水で中和し、得られた固体を濾過により単離した。濾過ケーキを水で洗い流し、真空中乾燥して、4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イル)メチル)-安息香酸を得た。

30

【0338】

1,2-フェニレンジアミンとのアミド形成

DMF(1mL)中の4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イル)メチル)-安息香酸(0.1mmol)の溶液を、順次、PyBOP(0.12mmol)、1,2-フェニレンジアミン(0.12mmol)及び Et_3N (0.3mmol)で処理した。23℃で4時間攪拌後、反応物を濾過して、粗製物をHPLCで精製して、N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イル)メチル)-ベンズアミドを得た。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)

40

δ ppm 4.88 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.55 – 6.61 (m, 1H), 6.76 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 6.93 – 7.04 (m, 5H), 7.14 (d, $J=7.58$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 9.61 (s, 1H), 11.02 (s, 1H)。

ESI-MS: m/z 359.3 ($M+H$) $^+$ 。

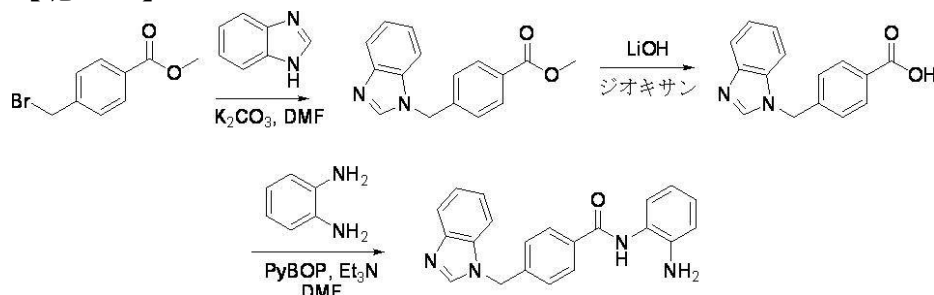
50

【0339】

実施例2 4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

【0340】

【化19】



10

【0341】

4-ブロモメチル安息香酸メチルのアルキル化

スキーム1を参照して、DMF (2.5 mL) 中の4-ブロモメチル安息香酸メチル (0.5 mmol) の溶液をベンズイミダゾール (0.5 mmol) 及び、固体 K_2CO_3 (0.6 mmol) で処理した。23℃で4時間攪拌後、反応物を水 (10 mL) に注ぎ、得られた固体を濾過により単離した。濾過ケーキを水で洗い流し、真空中乾燥して4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)安息香酸メチルを得た。

20

【0342】

4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)安息香酸メチルの加水分解

ジオキサン (1 mL) 中の4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)安息香酸メチル (0.25 mmol) の溶液を、LiOH水 (1 M、1.0 mL) で処理した。23℃で2時間攪拌後、反応物をHCl水 (1 M、2.0 mL) で中和して、得られた固体を濾過により単離した。濾過ケーキを水で洗い流し、真空中乾燥して、4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)安息香酸を得た。

【0343】

1,2-フェニレンジアミンとのアミド形成

30

DMF (1 mL) 中の4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)安息香酸 (0.1 mmol) の溶液を、順次PyBOP (0.12 mmol)、1,2-フェニレンジアミン (0.12 mmol) 及び Et_3N (0.3 mmol) で処理した。23℃で4時間攪拌後、反応物を濾過して、粗製物をHPLCで精製して、4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミドを得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.88 (s, 2 H), 5.60 (s, 2 H), 6.54 – 6.61 (m, 1 H), 6.76 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 6.93 – 6.98 (m, 1 H), 7.13 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.18 – 7.23 (m, 2 H), 7.43 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.48 – 7.54 (m, 1 H), 7.65 – 7.70 (m, 1 H), 7.93 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 8.46 (s, 1 H), 9.60 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 343.3 ($M + H$) $^+$ 。

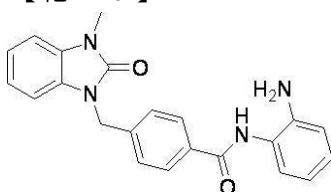
40

【0344】

実施例3 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0345】

【化20】



50

【0346】

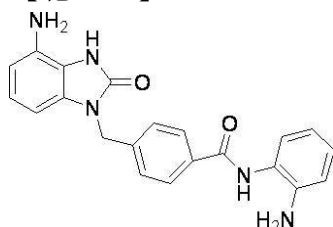
実施例 3 を、スキーム 2 と同様に調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.39 (s, 3 H), 4.89 (s, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 6.56 – 6.60 (m, 1 H), 6.76 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 6.94 – 7.04 (m, 2 H), 7.05 – 7.11 (m, 2 H), 7.14 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J=7.07$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 9.61 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 373.3 ($M + H$) $^+$ 。

【0347】

実施例 4 4-((4-アミノ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

【0348】

【化21】



【0349】

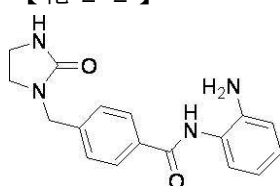
実施例 4 を、スキーム 2 と同様に調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4.88 (s, 2 H), 4.96 (s, 2 H), 5.01 (s, 2 H), 6.29 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 6.32 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 6.55 – 6.62 (m, 1 H), 6.66 – 6.72 (m, 1 H), 6.76 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 6.94 – 6.98 (m, 1 H), 7.14 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 9.60 (s, 1 H), 10.41 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 374.2 ($M + H$) $^+$ 。

【0350】

実施例 5 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソイミダゾリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0351】

【化22】



【0352】

実施例 5 を、スキーム 2 と同様に調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.20 – 3.28 (m, 4 H), 4.32 (s, 2 H), 6.45 – 6.55 (m, 1 H), 6.83 – 6.92 (m, 1 H), 6.98 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.07 – 7.16 (m, 1 H), 7.26 (d, $J=7.07$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 7.98 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 9.91 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 311.3 ($M + H$) $^+$ 。

【0353】

実施例 6 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【0354】

【化23】



10

20

30

40

50

【0355】

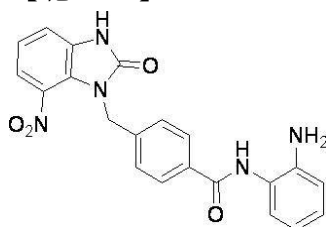
実施例 6 を、スキーム 2 と同様に調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4.90 (s, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 6.56 – 6.61 (m, 1 H), 6.77 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 6.94 – 6.99 (m, 1 H), 7.12 – 7.24 (m, 4 H), 7.39 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 7.97 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 9.64 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 360.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0356】

実施例 7 N-(2-アミノフェニル)-4-((7-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド 10

【0357】

【化 2 4】



20

【0358】

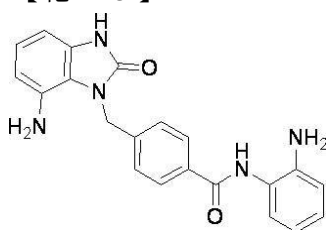
実施例 7 を、スキーム 2 と同様に調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4.91 (bs, 2 H), 5.27 (s, 2 H), 6.56 – 6.61 (m, 1 H), 6.76 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 6.93 – 6.98 (m, 1 H), 7.10 – 7.15 (m, 3 H), 7.16 – 7.21 (m, 1 H), 7.42 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 9.63 (s, 1 H), 11.95 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 404.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0359】

実施例 8 4-((7-アミノ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド 30

【0360】

【化 2 5】



40

【0361】

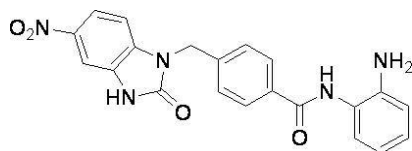
実施例 8 を、スキーム 2 と同様に調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4.72 (s, 2 H), 4.88 (s, 2 H), 5.29 (s, 2 H), 6.30 – 6.40 (m, 2 H), 6.55 – 6.62 (m, 1 H), 6.70 – 6.73 (m, 1 H), 6.74 – 6.78 (m, 1 H), 6.93 – 6.99 (m, 1 H), 7.14 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.90 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 9.58 (s, 1 H), 10.80 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 374.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0362】

実施例 9 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド 50

【 0 3 6 3 】

【 化 2 6 】



【 0 3 6 4 】

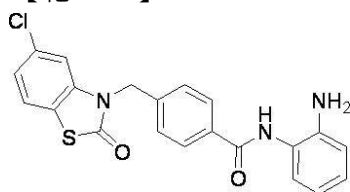
実施例 9 を、スキーム 2 と同様に調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4.88 (s, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 6.54 – 6.61 (m, 1 H), 6.76 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H), 6.93 – 6.99 (m, 1 H), 7.13 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.80 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.97 – 8.01 (m, 1 H), 9.61 (s, 1 H), 11.62 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 404.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【 0 3 6 5 】

実施例 10 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-クロロ-2-オキソベンゾ[d]チアゾール-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【 0 3 6 6 】

【 化 2 7 】



【 0 3 6 7 】

実施例 10 を、スキーム 2 と同様に調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4.90 (s, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.55 – 6.61 (m, 1 H), 6.76 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 6.93 – 6.99 (m, 1 H), 7.14 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.26 – 7.31 (m, 1 H), 7.41 – 7.48 (m, 3 H), 7.76 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 9.62 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 410.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【 0 3 6 8 】

実施例 11 4-((2-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

【 0 3 6 9 】

【 化 2 8 】



【 0 3 7 0 】

実施例 11 を、スキーム 1 と同様に調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4.88 (bs, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 6.55 – 6.61 (m, 1 H), 6.76 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 6.85 – 6.92 (m, 1 H), 6.93 – 7.01 (m, 4 H), 7.08 – 7.16 (m, 2 H), 7.19 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 9.59 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 358.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【 0 3 7 1 】

実施例 12 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)ベンズアミド

【 0 3 7 2 】

10

20

30

40

50

【化 29】



【0373】

実施例 12 を、スキーム 2 と同様に調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.11 (s, 2 H), 6.98 – 7.05 (m, 2 H), 7.07 – 7.11 (m, 1 H), 7.13 – 7.21 (m, 1 H), 7.30 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.93 – 7.96 (m, 3 H), 10.03 (s, 1 H), 11.28 (s, 1 H)。

ESI-MS: m/z 360.3 (M + H)⁺。

【0374】

実施例 13 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソベンゾ[d]チアゾール-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【0375】

【化 30】



【0376】

実施例 13 を、スキーム 2 と同様に調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.88 (s, 2 H), 5.27 (s, 2 H), 6.53 – 6.61 (m, 1 H), 6.71 – 6.79 (m, 1 H), 6.90 – 6.99 (m, 1 H), 7.11 – 7.22 (m, 2 H), 7.25 – 7.34 (m, 2 H), 7.42 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.69 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 9.61 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 376.3 (M + H)⁺。

【0377】

実施例 14 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0378】

【化 31】



【0379】

実施例 14 を、スキーム 3 と同様に調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.01 (s, 2 H), 5.61 (s, 2 H), 6.95 (d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.04 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.12 – 7.22 (m, 3 H), 7.25 (t, J=8.59 Hz, 3 H), 7.49 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.94 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 9.97 (s, 1 H), 12.99 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 375.3 (M + H)⁺。

【0380】

実施例 15 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-チオキソベンゾ[d]チアゾール-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【0381】

【化 3 2】



【0 3 8 2】

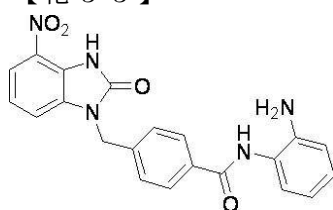
実施例 15 を、スキーム 3 と同様に調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4.89 (s, 2 H), 5.84 (s, 2 H), 6.57 (t, $J=7.45$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 6.95 (t, $J=7.71$ Hz, 1 H), 7.13 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.35 – 7.46 (m, 5 H), 7.84 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=7.83$ Hz, 2 H), 9.61 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 392.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0 3 8 3】

実施例 16 N-(2-アミノフェニル)-4-((4-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0 3 8 4】

【化 3 3】



【0 3 8 5】

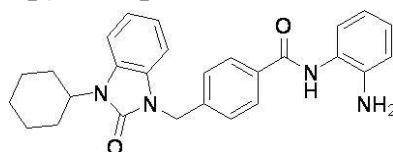
実施例 16 を、スキーム 2 と同様に調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4.89 (s, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 6.58 (t, $J=7.58$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 6.96 (t, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.10 – 7.21 (m, 2 H), 7.43 – 7.52 (m, 3 H), 7.81 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J=7.83$ Hz, 2 H), 9.63 (s, 1 H), 12.02 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 404.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0 3 8 6】

実施例 17 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-シクロヘキシル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0 3 8 7】

【化 3 4】



【0 3 8 8】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19 – 1.34 (m, 1 H), 1.35 – 1.46 (m, 1 H), 1.65 – 1.76 (m, 3 H), 1.84 (s, 1 H), 2.08 – 2.20 (m, 1 H), 2.96 – 3.03 (m, 2 H), 4.14 – 4.30 (m, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 6.90 (m, 1H), 7.01 (m, 3 H), 7.04 – 7.14 (m, 2 H), 7.24 (m, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.42 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.86 – 7.95 (m, 2 H), 9.92 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 441.6 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0 3 8 9】

10

20

30

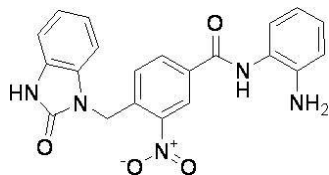
40

50

実施例 18 N-(2-アミノフェニル)-3-ニトロ-4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0390】

【化35】



【0391】

10

表題化合物を、スキーム2に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.45 (s, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 6.92 (s, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 10.09 (s, 1 H), 11.11 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 404.5 (M + H)⁺。

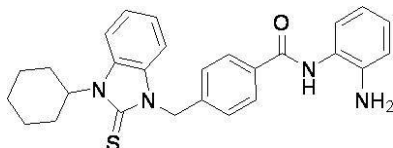
【0392】

実施例 19 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-シクロヘキシル-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0393】

【化36】

20



【0394】

表題化合物を、スキーム3に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.30 - 1.53 (m, 3 H), 1.60 - 1.83 (m, 3 H), 1.83 - 1.95 (m, 2 H), 2.22 (s, 2 H), 5.21 (s, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 6.91 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.05 - 7.13 (m, 1 H), 7.14 - 7.29 (m, 3 H), 7.30 - 7.38 (m, 1 H), 7.45 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.74 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 9.90 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 457.7 (M + H)⁺。

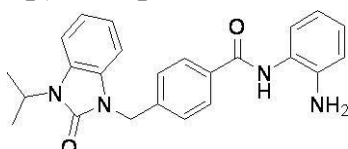
30

【0395】

実施例 20 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0396】

【化37】



40

【0397】

表題化合物を、スキーム3に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.42 - 1.50 (d, 6 H), 4.56 - 4.72 (m, 1 H), 4.80 - 4.98 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 6.49 - 6.63 (m, 1 H), 6.69 - 6.80 (m, 1 H), 6.92 - 7.04 (m, 3 H), 7.06 - 7.14 (m, 2 H), 7.27 - 7.35 (m, 1 H), 7.40 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.91 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 9.58 (s, 1 H)。

ESI-MS: m/z 401.6 (M + H)⁺。

【0398】

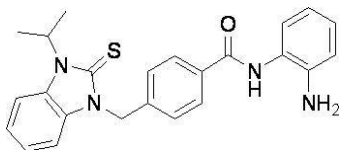
実施例 21 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-イソプロピル-2-チオキソ

50

ー 2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0399】

【化38】



10

【0400】

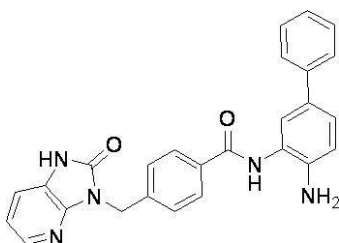
表題化合物を、スキーム3に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.60 (d, 6 H), 4.87 (s, 2 H), 5.56 (m, 1 H), 5.69 (s, 2 H), 6.59 (m, 1 H), 6.69 (m, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.23 (m, 2 H), 7.40 (m, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.73 (m, 1 H), 7.92 (m, 2 H), 9.58 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 417.5 ($M + H$) $^+$ 。

【0401】

実施例22 N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-4-((2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【0402】

【化39】



30

【0403】

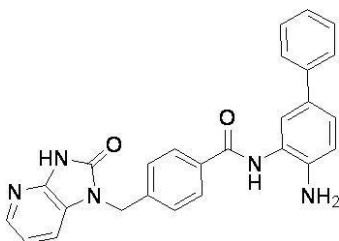
表題化合物を、スキーム2に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.10 (s, 2 H), 6.96 - 7.06 (m, 2 H), 7.26 (t, $J=7.33$ Hz, 1 H), 7.30 - 7.35 (m, 1 H), 7.36 - 7.46 (m, 5 H), 7.52 - 7.61 (m, 3 H), 7.89 - 8.00 (m, 3 H), 9.87 (s, 1 H), 11.25 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 436.5 ($M + H$) $^+$ 。

【0404】

実施例23 N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0405】

【化40】



40

【0406】

表題化合物を、スキーム2に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR

50

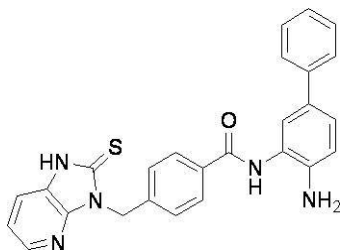
(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.10 (s, 2 H), 6.88 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 6.97 (dd, $J=7.83, 5.31$ Hz, 1 H), 7.18 – 7.27 (m, 1 H), 7.30 – 7.41 (m, 4 H), 7.44 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.47 – 7.57 (m, 3 H), 7.86 – 7.97 (m, 3 H), 9.65 – 9.81 (m, 1 H), 11.70 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 436.5 ($M + H$)⁺。

【0407】

実施例 24 N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-4-((2-チオキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【0408】

【化41】



10

【0409】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.54 (s, 2 H), 6.95 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.18 – 7.29 (m, 2 H), 7.32 – 7.41 (m, 3 H), 7.46 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.50 – 7.60 (m, 4 H), 7.93 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 8.17 (dd, $J=5.05, 1.26$ Hz, 1 H), 9.82 (s, 1 H), 13.18 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 452.5 ($M + H$)⁺。

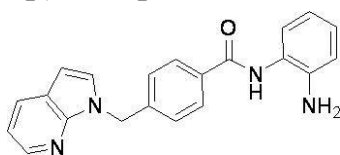
20

【0410】

実施例 25 4-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

【0411】

【化42】



30

【0412】

表題化合物を、スキーム 1 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.97 (s, 2 H), 6.03 (s, 2 H), 6.60 – 6.73 (m, 1 H), 6.76 – 6.85 (m, 1 H), 6.93 – 7.02 (m, 2 H), 7.07 – 7.16 (m, 1 H), 7.34 – 7.39 (m, 2 H), 7.45 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.60 – 7.71 (m, 1 H), 7.89 – 7.99 (m, 2 H), 8.70 – 8.79 (m, 2 H), 9.65 – 9.81 (m, 1 H)。 ESI-MS: m/z 343.4 ($M + H$)⁺。

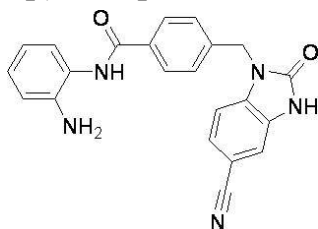
40

【0413】

実施例 26 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-シアノ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0414】

【化 4 3】



【0 4 1 5】

表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.14 (s, 2 H), 6.74 – 6.85 (m, 1 H), 6.92 (d, J=9.85 Hz, 1 H), 7.06 (t, J=7.71 Hz, 1 H), 7.21 (t, J=8.46 Hz, 2 H), 7.38 – 7.49 (m, 4 H), 7.93 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 9.82 (s, 1 H), 11.50 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 384.3 (M + H)⁺。

10

【0 4 1 6】

実施例 2 7 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-シアノ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0 4 1 7】

【化 4 4】



20

【0 4 1 8】

表題化合物を、スキーム 5 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.43 (s, 3 H), 4.89 (s, 2 H), 5.18 (s, 2 H), 6.58 (t, J=7.33 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 6.96 (t, J=7.45 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=7.58 Hz, 2 H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.93 (d, J=7.58 Hz, 2 H), 9.61 (s, 1 H)。SI-MS: m/z 398.3 (M + H)⁺。

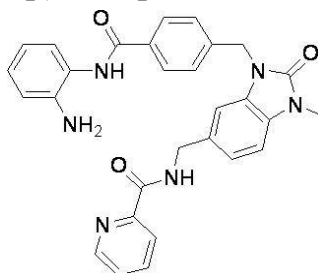
30

【0 4 1 9】

実施例 2 8 N-((3-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル)ベンジル)-1-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)ピコリンアミド

【0 4 2 0】

【化 4 5】



40

【0 4 2 1】

表題化合物を、スキーム 5 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.35 (s, 3 H), 4.45 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 4.87 (s, 2 H), 5.09 (s, 2 H), 6.53 – 6.62 (m, 1 H), 6.75 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 6.95 (t, 1 H), 7.02 – 7.07 (m, J=7.07 Hz, 1 H), 7.08 – 7.17 (m, 3 H), 7.38 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.53 – 7.61 (m, 1 H), 7.86 (d, J=8.08 Hz, 2 H),

50

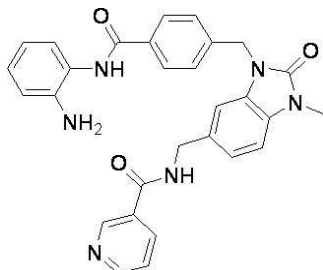
7.94 – 8.05 (m, J=15.92, 7.07 Hz, 2 H), 8.59 – 8.66 (m, J=4.55 Hz, 1 H), 9.17 – 9.25 (m, J=7.58 Hz, 1 H), 9.58 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 507.2 (M + H)⁺。

【0422】

実施例 29 N-((3-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル)ベンジル)-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)ニコチンアミド

【0423】

【化46】



10

【0424】

表題化合物を、スキーム5に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.26 – 3.56 (m, 3 H), 4.47 (d, J=6.06 Hz, 2 H), 4.76 – 5.09 (m, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 6.55 – 6.66 (m, 1 H), 6.78 (dd, J=8.08, 1.26 Hz, 1 H), 6.92 – 7.02 (m, 1 H), 7.02 – 7.20 (m, 4 H), 7.40 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.51 (dd, J=7.96, 4.67 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 8.11 – 8.23 (m, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 9.18 (t, J=5.81 Hz, 1 H), 9.63 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 507.2 (M + H)⁺。

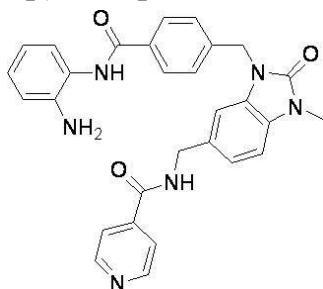
20

【0425】

実施例 30 N-((3-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル)ベンジル)-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)イソニコチンアミド

【0426】

【化47】



30

【0427】

表題化合物を、スキーム5に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.38 (s, 3 H), 4.47 (d, J=6.06 Hz, 2 H), 4.89 (s, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 6.54 – 6.64 (m, 1 H), 6.77 (dd, J=8.08, 1.26 Hz, 1 H), 6.92 – 7.01 (m, 1 H), 7.02 – 7.11 (m, 2 H), 7.15 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.40 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.68 – 7.78 (m, 2 H), 7.91 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 8.64 – 8.84 (m, 2 H), 9.27 (t, J=5.94 Hz, 1 H), 9.61 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 507.2 (M + H)⁺。

40

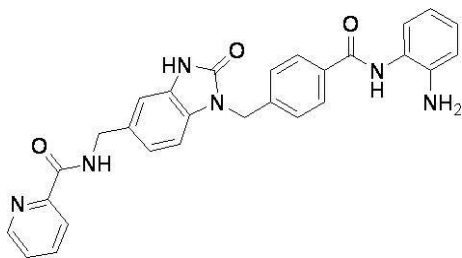
【0428】

実施例 31 N-((1-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)ピコリンアミド

50

【 0 4 2 9 】

【 化 4 8 】



【 0 4 3 0 】

10

表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.46 (d, $J=6.57$ Hz, 2 H), 4.88 (s, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 6.52 – 6.62 (m, 1 H), 6.75 (dd, $J=7.96, 1.39$ Hz, 1 H), 6.89 – 7.00 (m, 3 H), 7.03 (s, 1 H), 7.13 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.56 – 7.65 (m, 1 H), 7.90 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 7.95 – 8.07 (m, 2 H), 8.58 – 8.69 (m, $J=4.80$ Hz, 1 H), 9.31 (t, $J=6.32$ Hz, 1 H), 9.58 (s, 1 H), 10.95 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 493.2 ($M + H$) $^+$ 。

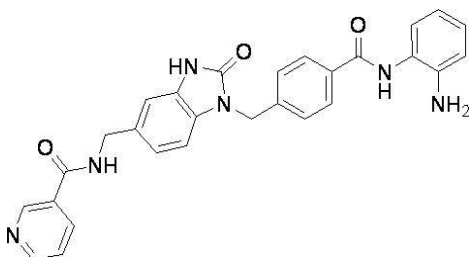
【 0 4 3 1 】

実施例 3 2 N-((1-((4-((2-アミノフェニルカルバモイル)ベンジル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル)メチル)ニコチンアミド

20

【 0 4 3 2 】

【 化 4 9 】



【 0 4 3 3 】

30

表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.47 (d, $J=5.81$ Hz, 2 H), 4.88 (s, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 6.43 – 6.66 (m, 1 H), 6.76 (dd, $J=8.08, 1.26$ Hz, 1 H), 6.87 – 7.06 (m, 3 H), 7.13 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.43 – 7.58 (m, $J=7.07, 4.80$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 8.12 – 8.31 (m, 1 H), 8.70 (dd, $J=4.80, 1.77$ Hz, 1 H), 9.03 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H), 9.20 (t, $J=5.94$ Hz, 1 H), 9.59 (s, 1 H), 10.97 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 493.2 ($M + H$) $^+$ 。

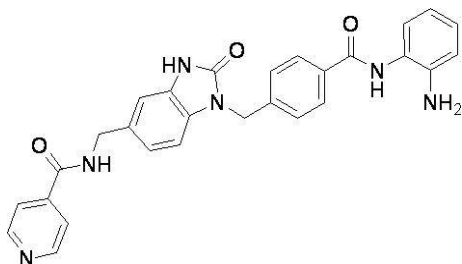
【 0 4 3 4 】

40

実施例 3 3 N-((1-((4-((2-アミノフェニルカルバモイル)ベンジル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル)メチル)イソニコチンアミド

【 0 4 3 5 】

【化 5 0】



【 0 4 3 6 】

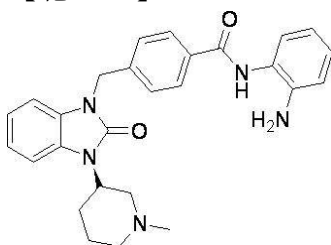
表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.45 (t, $J=6.06$ Hz, 2 H), 4.88 (s, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 6.51 – 6.62 (m, 1 H), 6.76 (dd, $J=7.96, 1.39$ Hz, 1 H), 6.88 – 7.02 (m, 4 H), 7.13 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.73 – 7.81 (m, 2 H), 7.91 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 8.69 – 8.75 (m, 2 H), 9.29 (t, $J=6.06$ Hz, 1 H), 9.59 (s, 1 H), 10.98 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 493.2 ($M + H$) $^+$ 。

【 0 4 3 7 】

実施例 3 4 (R)-N-(2-アミノフェニル)-4-((3-(1-メチルピペリジン-3-イル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【 0 4 3 8 】

【化 5 1】



【 0 4 3 9 】

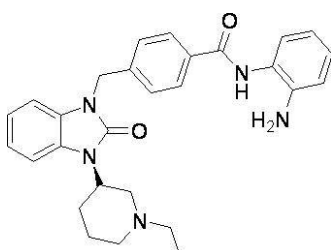
表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.70 – 1.85 (m, 2 H), 1.84 – 1.96 (m, 2 H), 2.23 – 2.37 (m, 2 H), 2.87 (s, 3 H), 3.58 – 3.70 (m, 2 H), 4.40 – 4.48 (m, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 6.62 – 6.72 (m, 1 H), 6.84 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.01 (t, $J=7.07$ Hz, 1 H), 7.07 – 7.13 (m, 2 H), 7.15 – 7.18 (m, 2 H), 7.39 – 7.47 (m, 3 H), 7.93 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H)。ESI-MS: m/z 456.3 ($M + H$) $^+$ 。

【 0 4 4 0 】

実施例 35 (R)-N-(2-アミノフェニル)-4-((3-(1-メチルピペリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【 0 4 4 1 】

【化 5 2】



【0442】

表題化合物を、スキーム3に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (t, J=5.12 Hz, 3 H), 1.70 – 1.85 (m, 2 H), 1.84 – 1.96 (m, 2 H), 2.23 – 2.37 (m, 2 H), 2.49 – 2.55 (m, 2 H), 2.87 (s, 3 H), 3.58 – 3.70 (m, 3 H), 4.42 – 4.48 (m, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 6.62 – 6.72 (m, 1 H), 6.84 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.01 (t, J=7.07 Hz, 1 H), 7.07 – 7.13 (m, 2 H), 7.15 – 7.18 (m, 2 H), 7.39 – 7.47 (m, 3 H), 7.93 (d, J=8.34 Hz, 2 H)。ESI-MS: m/z 470.3 (M + H)⁺。

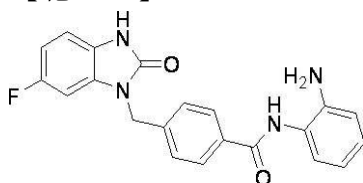
【0443】

実施例36 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

10

【0444】

【化53】



【0445】

表題化合物を、スキーム3に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.88 (s, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 6.55 – 6.61 (m, 1 H), 6.74 – 6.83 (m, 2 H), 6.93 – 7.01 (m, 2 H), 7.04 (dd, J=9.09, 2.53 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.93 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 9.60 (s, 1 H), 11.06 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 377.3 (M + H)⁺。

20

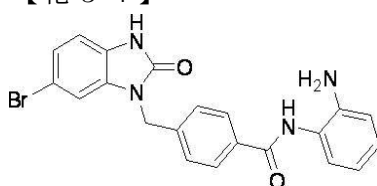
【0446】

実施例37 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-ブロモ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0447】

【化54】

30



【0448】

表題化合物を、スキーム3に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.10 (s, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 6.86 – 6.89 (m, 1 H), 6.95 – 6.98 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.05 – 7.09 (m, 1 H), 7.14 (dd, J=8.21, 1.89 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.29 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.94 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 9.83 (s, 1 H), 11.21 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 437.3 (M + H)⁺。

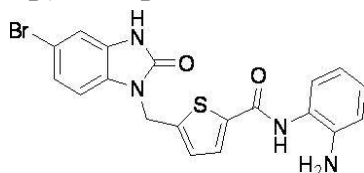
40

【0449】

実施例38 N-(2-アミノフェニル)-5-((5-ブロモ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)チオフェン-2-カルボキサミド

【0450】

【化 5 5】



【0 4 5 1】

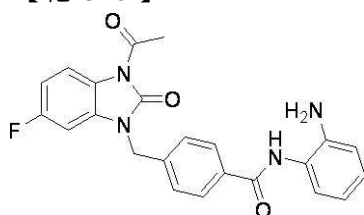
表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.22 (s, 2 H), 6.67 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 6.98 – 7.06 (m, 1 H), 7.10 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.14 – 7.22 (m, 5 H), 7.81 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 11.19 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 443.3 (M + H)⁺。

【0 4 5 2】

実施例 3 9 4 - ((3 - アセチル - 6 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) - N - (2 - アミノフェニル) ベンズアミド

【0 4 5 3】

【化 5 6】



【0 4 5 4】

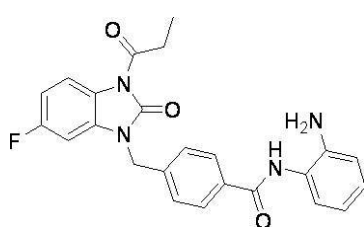
表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.67 (s, 3 H), 5.22 (s, 2 H), 6.67 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 6.98 – 7.06 (m, 1 H), 7.10 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.14 – 7.22 (m, 5 H), 7.81 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 11.19 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 419.3 (M + H)⁺。

【0 4 5 5】

実施例 4 0 N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ((6 - フルオロ - 2 - オキソ - 3 - プロピオニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) ベンズアミド

【0 4 5 6】

【化 5 7】



【0 4 5 7】

表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.15 (t, J=7.20 Hz, 3 H), 3.13 (q, J=7.33 Hz, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 6.95 – 7.06 (m, 2 H), 7.19 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 2 H), 7.51 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.95 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 8.09 (dd, J=8.84, 5.05 Hz, 1 H), 9.78 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 433.3 (M + H)⁺。

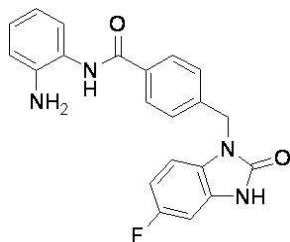
【0 4 5 8】

実施例 4 1 N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) ベンズアミド

3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0459】

【化58】



10

【0460】

表題化合物を、スキーム4に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.87 (s, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 6.57 (t, J=7.45 Hz, 1 H), 6.73 – 6.81 (m, 2 H), 6.87 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 6.95 (t, J=6.95 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J=8.59, 4.55 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.91 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 9.59 (s, 1 H), 11.17 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 377.3 (M + H)⁺。

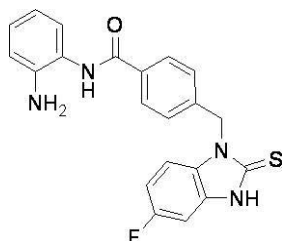
【0461】

実施例42 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-フルオロ-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

20

【0462】

【化59】



【0463】

表題化合物を、スキーム4に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.87 (s, 2 H), 5.57 (s, 2 H), 6.56 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 6.93 – 6.97 (m, 1 H), 6.98 – 7.07 (m, 2 H), 7.12 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J=8.72, 4.42 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.91 (d, J=7.83 Hz, 2 H), 9.59 (s, 1 H), 13.08 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 393.3 (M + H)⁺。

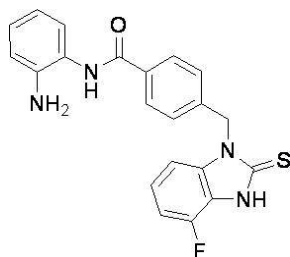
30

【0464】

実施例43 N-(2-アミノフェニル)-4-((4-フルオロ-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0465】

【化60】



40

【0466】

表題化合物を、スキーム4に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR

50

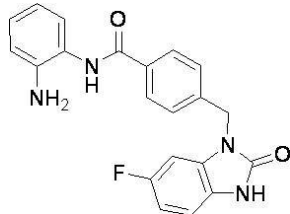
(400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.87 (s, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 6.56 (t, J=7.45 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 6.94 (t, J=7.07 Hz, 1 H), 7.04 – 7.15 (m, 4 H), 7.44 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.91 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 9.59 (s, 1 H), 13.53 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 393.3 (M + H)⁺。

【0467】

実施例 44 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0468】

【化61】



10

【0469】

表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.87 (s, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 6.57 (t, J=7.33 Hz, 1 H), 6.73 – 6.82 (m, 2 H), 6.92 – 6.99 (m, 2 H), 7.04 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.92 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 9.59 (s, 1 H), 11.05 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 377.3 (M + H)⁺。

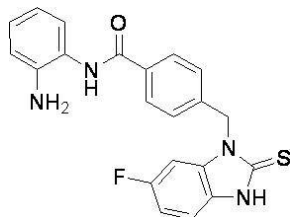
20

【0470】

実施例 45 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-フルオロ-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0471】

【化62】



30

【0472】

表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.87 (s, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 6.57 (t, J=7.45 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 6.95 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 6.99 – 7.06 (m, 1 H), 7.12 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=8.84, 4.55 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.91 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 9.59 (s, 1 H), 13.04 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 393.3 (M + H)⁺。

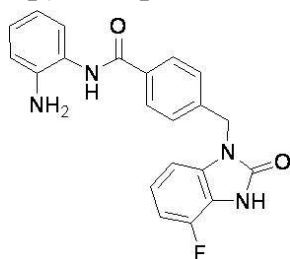
40

【0473】

実施例 46 N-(2-アミノフェニル)-4-((4-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0474】

【化 6 3】



【0 4 7 5】

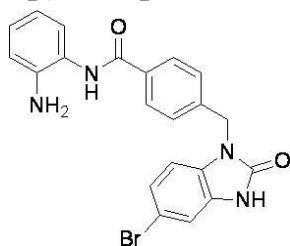
表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4.87 (s, 2 H), 5.09 (s, 2 H), 6.57 (t, $J=7.58$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J=6.57$ Hz, 1 H), 6.86 – 6.98 (m, 4 H), 7.12 (d, $J=7.3$ 3 Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 9.60 (s, 1 H), 11.58 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 377.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0 4 7 6】

実施例 4 7 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-ブロモ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0 4 7 7】

【化 6 4】



【0 4 7 8】

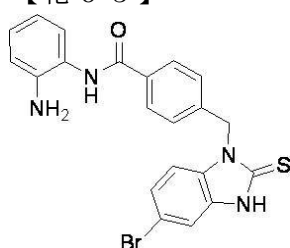
表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4.87 (s, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 6.56 (t, $J=7.71$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 6.91 – 7.00 (m, 2 H), 7.12 (d, $J=9.8$ 5 Hz, 3 H), 7.39 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 7.91 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 9.59 (s, 1 H), 11.18 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 437.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0 4 7 9】

実施例 4 8 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-ブロモ-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0 4 8 0】

【化 6 5】



【0 4 8 1】

表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4.88 (s, 2 H), 5.58 (s, 2 H), 6.58 (t, $J=6.82$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 6.93 – 6.99 (m, 1 H), 7.14 (d, $J=7.8$ 3 Hz, 1 H), 7.23 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.31 – 7.37 (m, 2 H), 7.44 (d, $J=8.$ 34 Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 9.60 (s, 1 H), 13.11 (s, 1 H)。 E

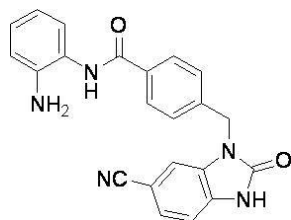
SI-MS: m/z 453.2 ($M + H$)⁺.

【0482】

実施例 49 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-シアノ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0483】

【化66】



10

【0484】

表題化合物を、スキーム4に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.88 (s, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 6.53 – 6.60 (m, 1 H), 6.75 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 6.91 – 6.98 (m, 1 H), 7.10 – 7.19 (m, 2 H), 7.46 (d, $J=4.80$ Hz, 3 H), 7.62 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 9.60 (s, 1 H), 11.60 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 384.3 ($M + H$)⁺.

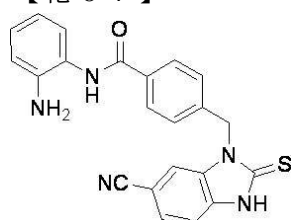
【0485】

実施例 50 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-シアノ-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

20

【0486】

【化67】



【0487】

表題化合物を、スキーム4に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.87 (s, 2 H), 5.57 (s, 2 H), 6.56 (t, $J=7.45$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 6.91 – 6.97 (m, 1 H), 7.12 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 7.61 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H), 7.86 – 7.94 (m, 3 H), 9.59 (s, 1 H), 13.44 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 400.3 ($M + H$)⁺.

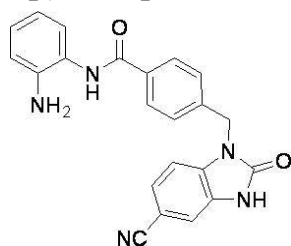
30

【0488】

実施例 51 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-シアノ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0489】

【化68】



【0490】

表題化合物を、スキーム4に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR

50

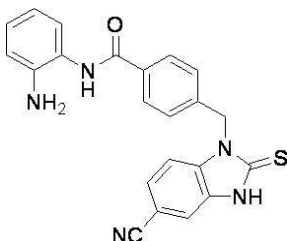
(400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.87 (s, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 6.57 (t, J=7.71 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 6.95 (t, J=7.07 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.38 – 7.48 (m, 4 H), 7.92 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 9.60 (s, 1 H), 11.49 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 384.3 (M + H)⁺。

【0491】

実施例 52 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-シアノ-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0492】

【化69】



10

【0493】

表題化合物を、スキーム4に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.87 (s, 2 H), 5.62 (s, 2 H), 6.57 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 6.95 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.08 Hz, 3 H), 7.62 (d, J=17.68 Hz, 2 H), 7.91 (d, J=7.58 Hz, 2 H), 9.59 (s, 1 H), 13.35 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 400.3 (M + H)⁺。

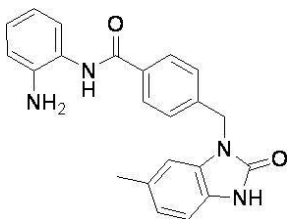
20

【0494】

実施例 53 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0495】

【化70】



30

【0496】

表題化合物を、スキーム4に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.24 (s, 3 H), 4.87 (s, 2 H), 5.04 (s, 2 H), 6.57 (t, J=7.45 Hz, 1 H), 6.76 (dd, J=13.52, 7.71 Hz, 2 H), 6.81 – 6.90 (m, 2 H), 6.94 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.91 (d, J=7.83 Hz, 2 H), 9.59 (s, 1 H), 10.86 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 373.4 (M + H)⁺。

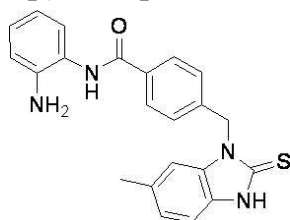
40

【0497】

実施例 54 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-メチル-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0498】

【化 7 1】



【0 4 9 9】

表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.31 (s, 3 H), 4.87 (s, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 6.56 (s, 1 H), 6.75 (d, J=9.60 Hz, 1 H), 6.91 – 7.02 (m, 2 H), 7.10 (d, J=14.15 Hz, 3 H), 7.44 (d, J=6.82 Hz, 2 H), 7.91 (d, J=7.07 Hz, 2 H), 9.59 (s, 1 H), 12.85 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 389.4 (M + H)⁺。

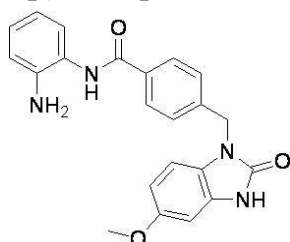
10

【0 5 0 0】

実施例 5 5 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0 5 0 1】

【化 7 2】



20

【0 5 0 2】

表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.69 (s, 3 H), 4.87 (s, 2 H), 5.03 (s, 2 H), 6.51 – 6.60 (m, 3 H), 6.75 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 6.86 – 6.97 (m, 2 H), 7.12 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.91 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 9.61 (s, 1 H), 10.93 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 389.1 (M + H)⁺。

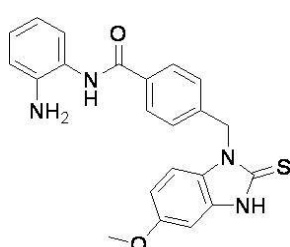
30

【0 5 0 3】

実施例 5 6 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-メトキシ-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0 5 0 4】

【化 7 3】



40

【0 5 0 5】

表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.74 (s, 3 H), 4.87 (s, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 6.56 (t, J=6.95 Hz, 1 H), 6.72 – 6.76 (m, 3 H), 6.94 (t, J=6.95 Hz, 1 H), 7.10 – 7.17 (m, 2 H), 7.43 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.90 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 9.58 (s, 1 H), 12.84 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 405.3 (M + H)⁺。

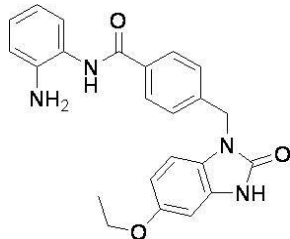
【0 5 0 6】

50

実施例 57 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-エトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0507】

【化74】



10

【0508】

表題化合物を、スキーム4に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.30 (t, 3 H), 3.89 – 3.97 (m, 2 H), 4.87 (s, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 6.50 – 6.60 (m, 3 H), 6.75 (d, J=9.85 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=9.85 Hz, 1 H), 6.94 (t, J=7.07 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=6.82 Hz, 2 H), 7.91 (d, J=6.06 Hz, 2 H), 9.59 (s, 1 H), 10.90 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 403.3 (M + H)⁺。

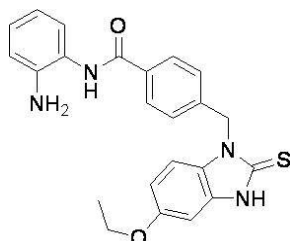
【0509】

実施例 58 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-エトキシ-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

20

【0510】

【化75】



30

【0511】

表題化合物を、スキーム4に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.31 (t, J=6.95 Hz, 3 H), 4.00 (q, J=7.07 Hz, 2 H), 4.89 (s, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 6.58 (t, J=7.20 Hz, 1 H), 6.68 – 6.78 (m, 3 H), 6.96 (t, J=7.71 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.45 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.92 (d, J=7.83 Hz, 2 H), 9.60 (s, 1 H), 12.83 (s, 1 H)。

ESI-MS: m/z 419.3 (M + H)⁺。

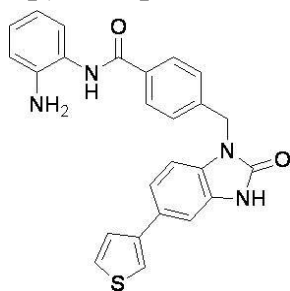
【0512】

実施例 59 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-5-(チオフェン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

40

【0513】

【化 76】



【0514】

10

表題化合物を、スキーム 6 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4.87 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 6.56 (t, $J=7.45$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 6.94 (t, $J=7.07$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J=0.51$ Hz, 2 H), 7.24 – 7.34 (m, 2 H), 7.40 – 7.49 (m, 3 H), 7.59 (dd, $J=5.05, 3.03$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 9.60 (s, 1 H), 11.10 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 441.3 ($M + H$) $^+$ 。

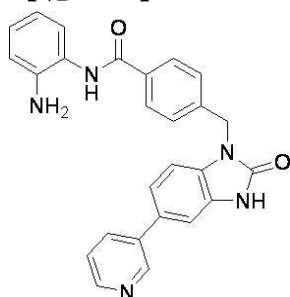
【0515】

実施例 60 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-5-(ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

20

【0516】

【化 77】



30

【0517】

表題化合物を、スキーム 6 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.15 (s, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.08 (t, $J=7.45$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J=15.66, 8.08$ Hz, 2 H), 7.36 – 7.42 (m, 2 H), 7.46 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 7.68 – 7.77 (m, 1 H), 7.95 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 8.36 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 8.65 (d, $J=5.05$ Hz, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 9.88 (s, 1 H), 11.30 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 436.1 ($M + H$) $^+$ 。

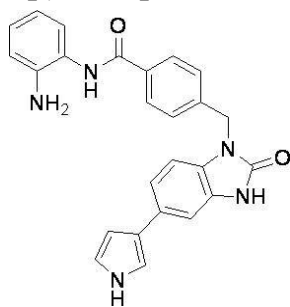
【0518】

実施例 61 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-5-(1H-ピロール-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

40

【0519】

【化 78】



【0520】

10

表題化合物を、スキーム 6 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.06 (s, 2 H), 6.31 – 6.34 (m, 1 H), 6.66 (t, $J=7.20$ Hz, 1 H), 6.74 (q, $J=2.36$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 6.99 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.07 – 7.18 (m, 4 H), 7.42 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 9.69 (s, 1 H), 10.82 (s, 1 H), 10.90 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 424.4 ($M + H$) $^+$ 。

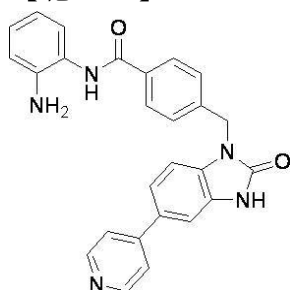
【0521】

実施例 62 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-5-(ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

20

【0522】

【化 79】



30

【0523】

表題化合物を、スキーム 6 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.17 (s, 2 H), 6.76 (t, $J=7.71$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.04 (t, $J=7.71$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.65 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 8.18 (d, $J=6.06$ Hz, 2 H), 8.79 (d, $J=4.55$ Hz, 2 H), 9.80 (s, 1 H), 11.44 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 436.4 ($M + H$) $^+$ 。

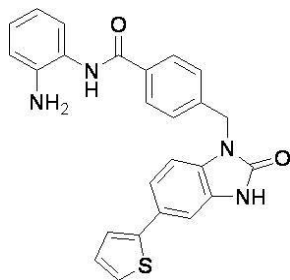
【0524】

実施例 63 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-5-(ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

40

【0525】

【化 8 0】



【 0 5 2 6】

10

表題化合物を、スキーム 6 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.10 (s, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 6.90 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J=4.55$ Hz, 3 H), 7.16 – 7.28 (m, 3 H), 7.37 (s, 1 H), 7.44 (d, $J=4.55$ Hz, 3 H), 7.93 (d, $J=6.06$ Hz, 2 H), 9.81 (s, 1 H), 11.12 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 441.3 ($M + H$) $^+$ 。

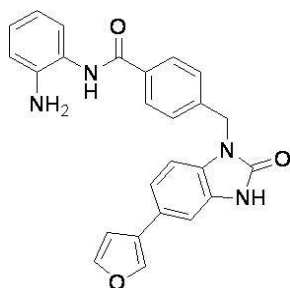
【 0 5 2 7】

実施例 6 4 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-(フラン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【 0 5 2 8】

20

【化 8 1】



【 0 5 2 9】

30

表題化合物を、スキーム 6 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 5.09 (s, 2 H), 6.65 (t, $J=7.45$ Hz, 1 H), 6.81 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.95 – 7.05 (m, 2 H), 7.13 – 7.23 (m, 3 H), 7.42 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 7.69 (t, $J=1.64$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 9.68 (s, 1 H), 11.09 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 425.4 ($M + H$) $^+$ 。

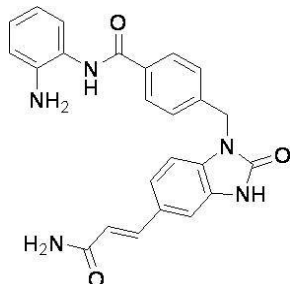
【 0 5 3 0】

実施例 6 5 (E)-4-((5-(3-アミノ-3-オキソプロプ-1-エニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

40

【 0 5 3 1】

【化 8 2】



50

【0532】

表題化合物を、スキーム6に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.87 (s, 2 H), 5.09 (s, 2 H), 6.47 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 6.53 – 6.60 (m, 1 H), 6.74 (d, J=7.07 Hz, 1 H), 6.92 – 6.97 (m, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.06 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.18 (s, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.41 (d, J=10.86 Hz, 4 H), 7.92 (d, J=7.83 Hz, 2 H), 9.59 (s, 1 H), 11.17 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 428.2 (M + H)⁺。

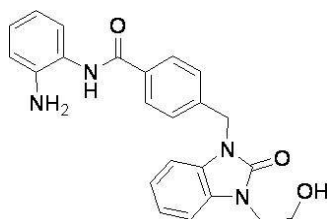
【0533】

実施例66 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

10

【0534】

【化83】



20

【0535】

表題化合物を、スキーム3に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.68 (t, J=5.68 Hz, 2 H), 3.94 (t, J=5.68 Hz, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 6.67 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 6.97 – 7.09 (m, 4 H), 7.17 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.93 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 9.68 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 403.2 (M + H)⁺。

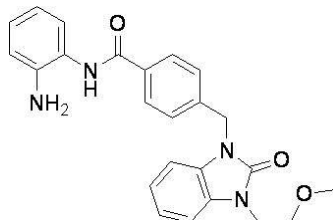
【0536】

実施例67 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

30

【0537】

【化84】



【0538】

表題化合物を、スキーム3に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.24 (s, 3 H), 4.06 (t, J=5.43 Hz, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 6.87 – 6.95 (m, 1 H), 6.98 – 7.04 (m, 2 H), 7.04 – 7.14 (m, 3 H), 7.24 (d, J=6.82 Hz, 2 H), 7.44 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.94 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 9.93 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 417.4 (M + H)⁺。

40

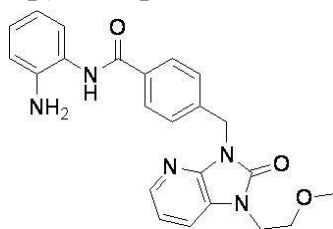
【0539】

実施例68 N-(2-アミノフェニル)-4-((1-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【0540】

50

【化 8 5】



【0 5 4 1】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.22 (s, 3 H), 3.62 (t, J=5.31 Hz, 2 H), 4.06 (t, J=5.31 Hz, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 6.72 – 6.79 (m, 1 H), 6.89 (d, J=6.5 7 Hz, 1 H), 7.01 – 7.11 (m, 2 H), 7.19 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=8. 34 Hz, 2 H), 7.58 (dd, J=7.71, 1.39 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.9 7 (dd, J=5.05, 1.26 Hz, 1 H), 9.77 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 418.2 (M + H)⁺。

10

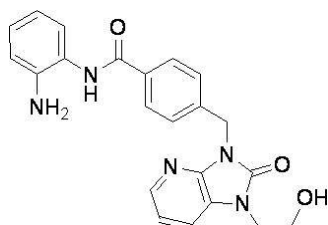
【0 5 4 2】

実施例 6 9 N-(2-アミノフェニル)-4-((1-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【0 5 4 3】

20

【化 8 6】



【0 5 4 4】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.65 – 3.70 (m, 3 H), 3.94 (t, J=4.80 Hz, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 6.76 (t, J=6.44 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.0 2 – 7.12 (m, 2 H), 7.20 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=7.83 Hz, 2 H), 7. 57 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.90 – 7.99 (m, 3 H), 9.78 (s, 1 H)。 ESI-MS: m /z 404.3 (M + H)⁺。

30

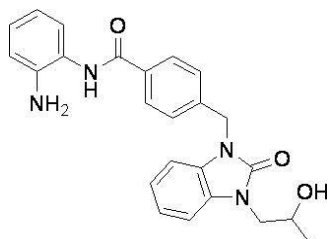
【0 5 4 5】

実施例 7 0 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-(2-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0 5 4 6】

【化 8 7】

40



【0 5 4 7】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.10 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 3.79 (d, J=5.31 Hz, 2

50

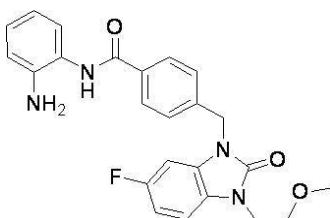
H), 3.97 – 4.04 (m, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 6.84 (t, J=6.57 Hz, 1 H), 6.95 – 7.00 (m, 2 H), 7.02 – 7.09 (m, 3 H), 7.23 (t, J=6.44 Hz, 2 H), 7.44 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.93 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 9.86 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 417.4 (M + H)⁺。

【0548】

実施例 7 1 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-フルオロ-3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0549】

【化88】



【0550】

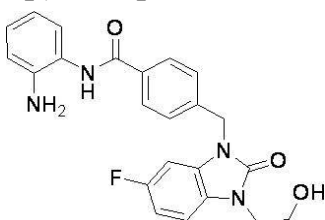
表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.23 (s, 3 H), 3.62 (t, J=5.31 Hz, 2 H), 4.05 (t, J=5.31 Hz, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 6.86 – 6.96 (m, 2 H), 7.02 – 7.06 (m, 1 H), 7.10 – 7.16 (m, 2 H), 7.23 (dd, J=8.59, 4.55 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.95 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 9.96 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 435.1 (M + H)⁺。

【0551】

実施例 7 2 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-フルオロ-3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0552】

【化89】



【0553】

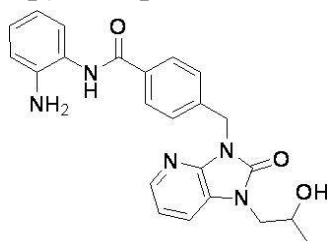
表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.66 (t, J=5.56 Hz, 3 H), 3.92 (t, J=5.56 Hz, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 6.71 (t, J=7.33 Hz, 1 H), 6.84 – 6.91 (m, 2 H), 7.02 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=9.09, 2.27 Hz, 1 H), 7.16 – 7.24 (m, 2 H), 7.46 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.93 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 9.74 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 420.98 (M + H)⁺。

【0554】

実施例 7 3 N-(2-アミノフェニル)-4-((1-(2-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【0555】

【化 9 0】



【0 5 5 6】

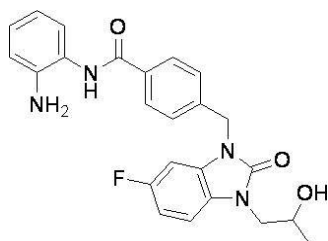
表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.11 (d, $J=6.32$ Hz, 3 H), 3.77 – 3.81 (m, 2 H), 4.00 (dd, $J=11.62, 6.32$ Hz, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 6.90 (t, $J=7.45$ Hz, 1 H), 7.00 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.06 – 7.14 (m, 2 H), 7.25 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.57 (dd, $J=7.71, 1.14$ Hz, 1 H), 7.91 – 7.98 (m, 3 H), 9.92 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 418.1 ($M + H$) $^+$ 。

【0 5 5 7】

実施例 7 4 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0 5 5 8】

【化 9 1】



【0 5 5 9】

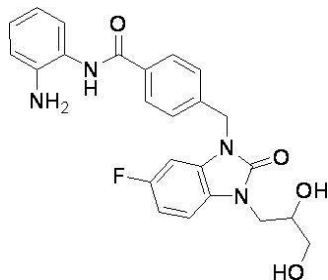
表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.09 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.96 – 4.01 (m, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 6.83 – 6.91 (m, 2 H), 6.98 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H), 7.20 – 7.27 (m, 2 H), 7.46 (d, $J=6.57$ Hz, 2 H), 7.94 (d, $J=6.82$ Hz, 2 H), 9.90 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 435.3 ($M + H$) $^+$ 。

【0 5 6 0】

実施例 7 5 N-(2-アミノフェニル)-4-((3-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0 5 6 1】

【化 9 2】



【0 5 6 2】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR 50

(400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.39 (s, 2 H), 3.75 – 3.83 (m, 3 H), 3.95 (d, J=10.36 Hz, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 6.82 – 6.92 (m, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 7.10 (dd, J=9.09, 2.27 Hz, 2 H), 7.19 – 7.26 (m, 2 H), 7.47 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.94 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 9.88 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 451.3 (M + H)⁺。

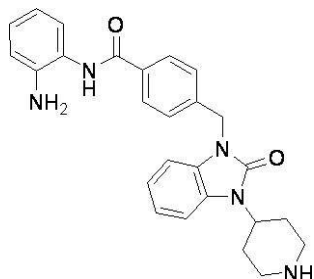
【0563】

実施例 76 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0564】

10

【化93】



【0565】

20

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.94 (s, 2 H), 2.57 (s, 2 H), 3.13 (s, 4 H), 4.62 (s, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 6.68 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.02 (s, 2 H), 7.12 (s, 3 H), 7.41 (s, 3 H), 7.92 (s, 2 H), 8.38 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 9.70 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 442.4 (M + H)⁺。

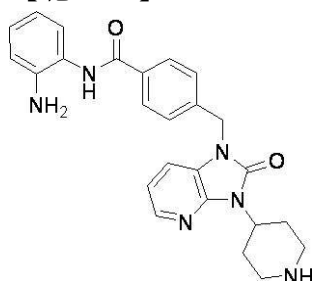
【0566】

実施例 77 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0567】

30

【化94】



【0568】

40

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.97 (d, J=12.13 Hz, 2 H), 2.77 (d, J=12.38 Hz, 2 H), 3.15 (d, J=10.86 Hz, 2 H), 3.44 (d, J=10.61 Hz, 2 H), 4.70 (s, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 6.93 (s, 1 H), 7.03 – 7.14 (m, 3 H), 7.27 (d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=6.57 Hz, 3 H), 7.93 – 8.01 (m, 3 H), 8.54 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 443.4 (M + H)⁺。

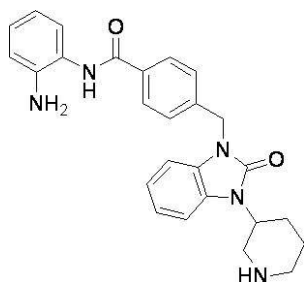
【0569】

実施例 78 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-3-(ピペリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

50

【 0 5 7 0 】

【 化 9 5 】



10

【 0 5 7 1 】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.49 – 1.61 (m, $J=16.67$, 8.72, 8.46, 4.29 Hz, 1 H), 1.75 (d, $J=12.88$ Hz, 1 H), 1.84 (d, $J=11.37$ Hz, 1 H), 2.24 – 2.35 (m, 1 H), 2.86 – 2.95 (m, 2 H), 3.18 (t, $J=11.49$ Hz, 1 H), 4.27 (ddd, $J=11.62$, 7.71, 4.17 Hz, 1 H), 4.88 (s, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 6.54 – 6.61 (m, 1 H), 6.76 (dd, $J=7.96$, 1.39 Hz, 1 H), 6.93 – 6.98 (m, 1 H), 6.99 – 7.06 (m, 2 H), 7.08 – 7.16 (m, 2 H), 7.35 – 7.44 (m, 3 H), 7.92 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 9.60 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 442.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

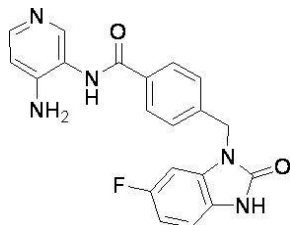
【 0 5 7 2 】

20

実施例 79 N- (4-アミノピリジン-3-イル) -4- ((6-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド

【 0 5 7 3 】

【 化 9 6 】



30

【 0 5 7 4 】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5.09 (s, 2 H), 6.57 (s, 1 H), 6.80 (ddd, $J=10.36$, 8.34, 2.53 Hz, 1 H), 6.92 – 7.03 (m, 3 H), 7.48 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.97 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 8.10 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 9.93 (s, 1 H), 11.08 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 378.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

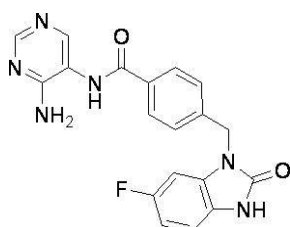
【 0 5 7 5 】

実施例 80 N- (4-アミノピリミジン-5-イル) -4- ((6-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) メチル) ベンズアミド

40

【 0 5 7 6 】

【 化 9 7 】



【 0 5 7 7 】

50

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 5.09 (s, 2 H), 6.80 (ddd, $J=10.42, 8.27, 2.27$ Hz, 1 H), 6.91 (dd, $J=7.45, 6.19$ Hz, 1 H), 6.95 – 7.03 (m, 2 H), 7.48 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.88 – 7.97 (m, 3 H), 9.97 (s, 1 H), 11.07 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 379.3 ($M + H$) $^+$ 。

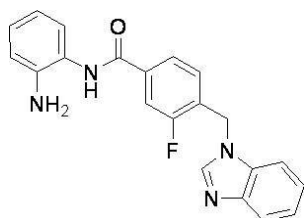
【0578】

実施例 81 4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)-3-フルオロベンズアミド

【0579】

【化98】

10



【0580】

表題化合物を、スキーム 1 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.95 (s, 2 H), 5.66 (s, 2 H), 6.57 (t, $J=7.07$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 6.97 (t, $J=7.20$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H), 7.23 (t, 2 H), 7.40 (t, $J=7.45$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J=7.07$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H), 7.75 – 7.92 (m, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 9.68 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 361.3 ($M + H$) $^+$ 。

20

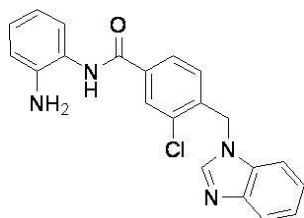
【0581】

実施例 82 4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)-3-クロロベンズアミド

【0582】

【化99】

30



【0583】

表題化合物を、スキーム 1 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.94 (s, 2 H), 5.69 (s, 2 H), 6.57 (t, $J=7.20$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 6.96 (t, $J=7.45$ Hz, 1 H), 7.11 (s, 2 H), 7.23 (d, $J=1.77$ Hz, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.86 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 9.72 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 377.3 ($M + H$) $^+$ 。

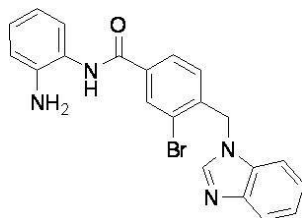
40

【0584】

実施例 83 4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)-3-ブロモベンズアミド

【0585】

【化 1 0 0】



【 0 5 8 6】

表題化合物を、スキーム 1 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.93 (s, 2 H), 5.66 (s, 2 H), 6.57 (t, J=7.45 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 6.93 – 7.04 (m, 2 H), 7.11 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=5.81, 3.03 Hz, 2 H), 7.45 (dd, J=5.56, 3.03 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J=5.68, 2.91 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 9.73 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 421.2 (M + H)⁺。

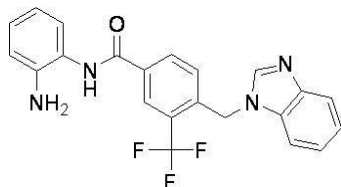
10

【 0 5 8 7】

実施例 8 4 4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【 0 5 8 8】

【化 1 0 1】



20

【 0 5 8 9】

表題化合物を、スキーム 1 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.95 (s, 2 H), 5.81 (s, 2 H), 6.57 (t, J=7.45 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 6.97 (t, J=7.07 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.19 – 7.30 (m, 3 H), 7.73 (s, 1 H), 8.12 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 8.40 (s, 2 H), 9.86 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 411.3 (M + H)⁺。

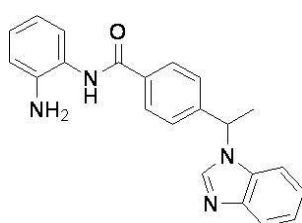
30

【 0 5 9 0】

実施例 8 5 4-((1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)エチル)-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

【 0 5 9 1】

【化 1 0 2】



40

【 0 5 9 2】

表題化合物を、スキーム 1 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.00 (s, 3 H), 4.90 (s, 2 H), 5.94 (s, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.16 (s, 3 H), 7.45 (s, 3 H), 7.67 (s, 1 H), 7.92 (s, 2 H), 8.63 (s, 1 H), 9.60 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 357.2 (M + H)⁺。

【 0 5 9 3】

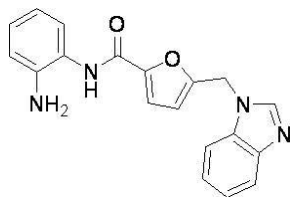
実施例 8 6 5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(

50

2-アミノフェニル) フラン-2-カルボキサミド

【0594】

【化103】



【0595】

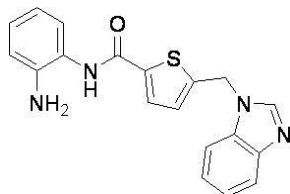
表題化合物を、スキーム1に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4.87 (s, 2 H), 5.62 (s, 2 H), 6.56 (t, $J=7.45$ Hz, 1 H), 6.69 – 6.78 (m, 2 H), 6.96 (t, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.19 – 7.30 (m, 3 H), 7.68 (dd, $J=13.52, 7.96$ Hz, 2 H), 8.39 (s, 1 H), 9.53 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 333.2 ($M + H$) $^+$ 。

【0596】

実施例87 5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)チオフェン-2-カルボキサミド

【0597】

【化104】



【0598】

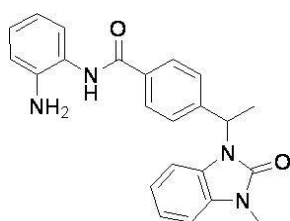
表題化合物を、スキーム1に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4.86 (s, 2 H), 5.76 (s, 2 H), 6.55 (t, $J=7.45$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 6.95 (t, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.19 – 7.29 (m, 3 H), 7.65 (dd, $J=10.99, 8.21$ Hz, 2 H), 7.81 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 9.65 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 349.2 ($M + H$) $^+$ 。

【0599】

実施例88 N-(2-アミノフェニル)-4-(1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)エチル)ベンズアミド

【0600】

【化105】



【0601】

表題化合物を、スキーム2に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.88 (d, $J=7.33$ Hz, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 4.88 (s, 2 H), 5.80 (q, 1 H), 6.58 (t, $J=7.45$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 6.91 – 6.96 (m, 3 H), 7.02 – 7.06 (m, 1 H), 7.12 – 7.18 (m, 2 H), 7.48 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.94 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 9.64 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 387.1 ($M + H$) $^+$ 。

【0602】

20

30

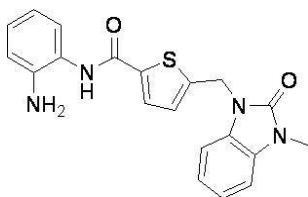
40

50

実施例 89 N-(2-アミノフェニル)-5-((3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)チオフェン-2-カルボキサミド

【0603】

【化106】



10

【0604】

表題化合物を、スキーム2に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.36 (s, 3 H), 4.87 (s, 2 H), 5.27 (s, 2 H), 6.56 (t, J=7.45 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 6.95 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 7.03 – 7.11 (m, 3 H), 7.16 – 7.19 (m, 1 H), 7.22 (d, J=3.54 Hz, 1 H), 7.25 – 7.29 (m, 1 H), 7.79 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 9.63 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 379.3 (M + H)⁺。

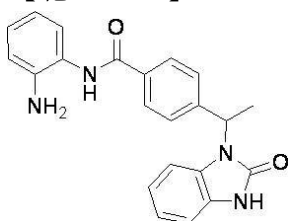
【0605】

実施例 90 N-(2-アミノフェニル)-4-(1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)エチル)ベンズアミド

20

【0606】

【化107】



【0607】

表題化合物を、スキーム2に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.87 (d, J=7.33 Hz, 3 H), 4.88 (s, 2 H), 5.71 – 5.79 (m, 1 H), 6.58 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 6.76 (dd, J=8.08, 1.26 Hz, 1 H), 6.82 – 6.89 (m, 2 H), 6.91 – 7.01 (m, 3 H), 7.14 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.94 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 9.63 (s, 1 H), 10.99 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 373.3 (M + H)⁺。

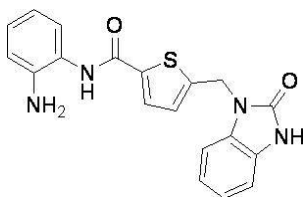
30

【0608】

実施例 91 N-(2-アミノフェニル)-5-((2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)チオフェン-2-カルボキサミド

【0609】

【化108】



40

【0610】

表題化合物を、スキーム2に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.88 (s, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 6.56 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.84 – 7.11 (m, 5 H), 7.21 (s, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 9.66 (s, 1 H), 11.00 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 365.3 (M + H)⁺。

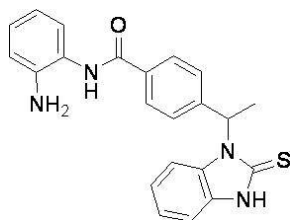
50

【0611】

実施例 92 N-(2-アミノフェニル)-4-(1-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)エチル)ベンズアミド

【0612】

【化109】



10

【0613】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.90 (d, J=7.07 Hz, 3 H), 4.95 (s, 2 H), 6.59 (t, J=7.33 Hz, 1 H), 6.67 (q, J=7.24 Hz, 1 H), 6.77 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 6.89 - 7.02 (m, 3 H), 7.10 - 7.16 (m, 2 H), 7.22 (d, 1 H), 7.46 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.97 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 9.67 (s, 1 H), 13.01 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 389.3 (M + H)⁺。

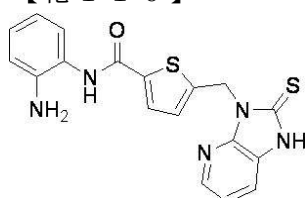
【0614】

実施例 93 N-(2-アミノフェニル)-5-((2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)チオフェン-2-カルボキサミド

20

【0615】

【化110】



【0616】

表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.87 (s, 2 H), 5.70 (s, 2 H), 6.56 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 6.93 - 6.98 (m, 1 H), 7.05 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.18 - 7.22 (m, 3 H), 7.36 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J=6.19, 2.40 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 9.65 (s, 1 H), 12.95 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 381.2 (M + H)⁺。

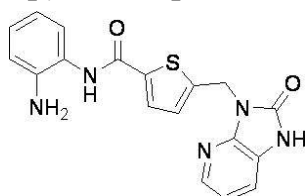
30

【0617】

実施例 94 N-(2-アミノフェニル)-5-((2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)チオフェン-2-カルボキサミド

【0618】

【化111】



【0619】

表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.93 (s, 2 H), 5.67 (s, 2 H), 6.55 (t, J=7.20 Hz, 1 H), 6.72 (ddd, J=14.15, 7.45, 7.20 Hz, 2 H), 6.96 (ddd, J=15.16, 7.45

40

50

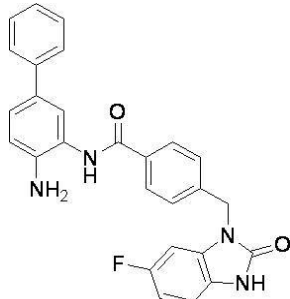
, 7.20 Hz, 2 H), 7.07 (d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.74 (d, J=6.57 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 9.86 (s, 1 H), 10.74 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 366.3 (M + H)⁺。

【0620】

実施例 95 N-(4-アミノビフェニル-3-イル)-4-((6-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0621】

【化112】



10

【0622】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.09 (s, 4 H), 6.77 – 6.88 (m, 2 H), 6.95 – 7.01 (m, 1 H), 7.04 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.23 (t, J=7.45 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.38 (t, J=7.20 Hz, 2 H), 7.44 – 7.57 (m, 5 H), 7.96 (d, J=7.83 Hz, 2 H), 9.70 (s, 1 H), 11.07 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 453.1 (M + H)⁺。

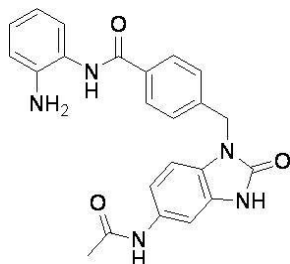
20

【0623】

実施例 96 4-((5-アセトアミド-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

【0624】

【化113】



30

【0625】

表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.00 (s, 3 H), 4.88 (s, 2 H), 5.04 (s, 2 H), 6.53 – 6.61 (m, 1 H), 6.76 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 6.90 – 7.00 (m, 3 H), 7.13 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.55 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 9.60 (s, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 10.93 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 416.4 (M + H)⁺。

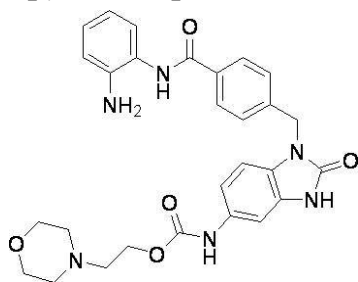
40

【0626】

実施例 97 1-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルカルバミン酸 2-モルホリノエチル

【0627】

【化 1 1 4】



【0 6 2 8】

10

表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.13 – 3.27 (m, 3 H), 3.47 (d, $J=7.83$ Hz, 4 H), 3.92 – 4.06 (m, 5 H), 4.37 – 4.47 (m, 2 H), 5.01 – 5.10 (m, 2 H), 6.73 (t, $J=6.95$ Hz, 1 H), 6.85 – 7.07 (m, 4 H), 7.19 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.42 (d, $J=7.07$ Hz, 2 H), 7.93 (d, $J=7.58$ Hz, 2 H), 9.65 (s, 1 H), 9.76 (s, 1 H), 10.99 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 531.4 ($M + H$) $^+$ 。

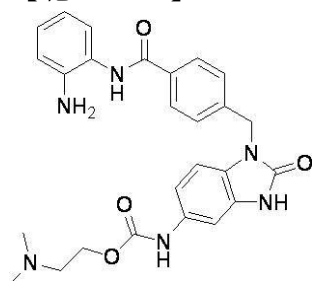
【0 6 2 9】

実施例 9 8 1 – (4 – (2 – アミノフェニルカルバモイル) ベンジル) – 2 – オキソ – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – ベンゾ [d] イミダゾール – 5 – イルカルバミン酸 2 – (ジメチルアミノ) エチル

20

【0 6 3 0】

【化 1 1 5】



30

【0 6 3 1】

表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.25 (s, 6 H), 2.59 (s, 2 H), 4.15 (t, $J=5.56$ Hz, 2 H), 4.88 (s, 2 H), 5.03 (s, 2 H), 6.58 (t, $J=7.45$ Hz, 1 H), 6.74 – 6.78 (m, 1 H), 6.89 – 6.99 (m, 3 H), 7.13 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.40 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 9.55 (s, 1 H), 9.60 (s, 1 H), 10.94 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 489.4 ($M + H$) $^+$ 。

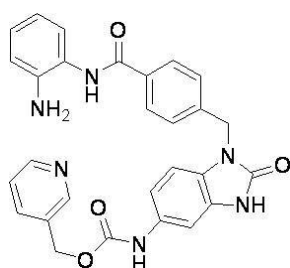
【0 6 3 2】

実施例 9 9 1 – (4 – (2 – アミノフェニルカルバモイル) ベンジル) – 2 – オキソ – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – ベンゾ [d] イミダゾール – 5 – イルカルバミン酸ピリジン – 3 – イルメチル

40

【0 6 3 3】

【化 1 1 6】



50

【0634】

表題化合物を、スキーム4に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.05 (s, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 6.87 – 6.94 (m, 2 H), 6.94 – 7.03 (m, 2 H), 7.08 – 7.15 (m, 1 H), 7.25 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.42 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.61 (dd, J=7.83, 5.05 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 8.04 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 9.71 (s, 1 H), 9.93 (s, 1 H), 10.96 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 509.4 (M + H)⁺。

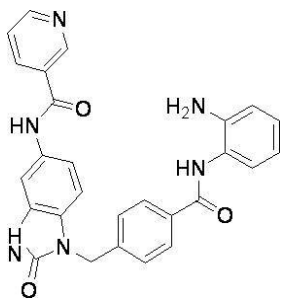
【0635】

実施例100 N-(1-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ニコチンアミド

10

【0636】

【化117】



20

【0637】

表題化合物を、スキーム4に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.10 (s, 2 H), 6.94 – 7.02 (m, 2 H), 7.05 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.15 (t, J=7.45 Hz, 1 H), 7.26 – 7.31 (m, 2 H), 7.45 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.60 (dd, J=7.96, 4.93 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 8.31 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 8.77 (d, J=4.04 Hz, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H), 10.38 (s, 1 H), 11.08 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 479.3 (M + H)⁺。

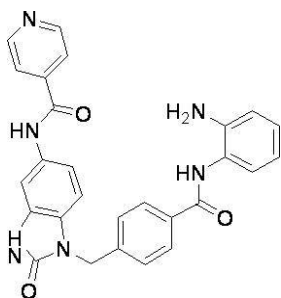
30

【0638】

実施例101 N-(1-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)イソニコチンアミド

【0639】

【化118】



40

【0640】

表題化合物を、スキーム4に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.10 (s, 2 H), 7.01 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.07 (d, J=7.95 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.38 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=8.40, 2 H), 7.45 (d, J=8.25 Hz, 2 H), 7.66 (d, J=1.93, 1 H), 7.90 (d, J=3.08 Hz, 2 H), 7.95 (d, J=8.22 Hz, 2 H), 8.81 (d, J=5.91 Hz, 2 H), 10.02 (s, 1 H), 10.45 (

50

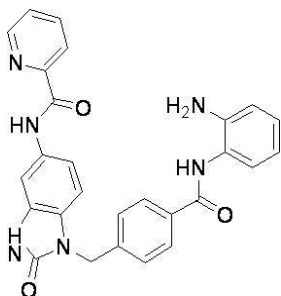
s, 1 H), 11.08 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 479.2 (M + H)⁺。

【0641】

実施例102 N-(1-(4-(2-アミノフェニルカルバモイル)ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピコリンアミド

【0642】

【化119】



10

【0643】

表題化合物を、スキーム4に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.08 (s, 2 H), 6.78 (m, 1 H), 6.91 (d, J=6.73 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 7.05 (t, J=7.49 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=7.81 2 H), 7.39 (dd, J=8.44 Hz, 1.81 Hz, 2 H), 7.45 (d, J=8.18, 1 H), 7.66 (dd, J=6.46, 5.80, 1 H), 7.81 (d, J=1.70 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.14 Hz, 1 H), 8.06 (t, J=7.69 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=7.82 Hz, 1 H), 8.72 (d, J=4.50 Hz, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 10.56 (s, 1 H), 11.06 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 479.3 (M + H)⁺。

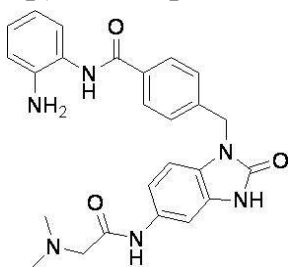
20

【0644】

実施例103 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0645】

【化120】



30

【0646】

表題化合物を、スキーム4に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.27 (s, 6 H), 3.06 (s, 2 H), 4.88 (s, 2 H), 5.04 (s, 2 H), 6.53 - 6.62 (m, 1 H), 6.76 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 6.90 - 6.99 (m, 2 H), 7.05 - 7.16 (m, 2 H), 7.40 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.60 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=7.83 Hz, 2 H), 9.62 (d, J=14.40 Hz, 2 H), 10.98 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 459.2 (M + H)⁺。

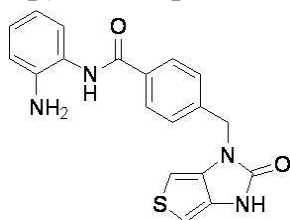
40

【0647】

実施例104 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0648】

【化 1 2 1】



【0 6 4 9】

表題化合物を、スキーム 2 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.89 (s, 2 H), 4.93 (s, 2 H), 6.53 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 6.56 – 6.60 (m, 2 H), 6.76 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 6.96 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.94 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 9.61 (s, 1 H), 10.69 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 365.3 (M + H)⁺。

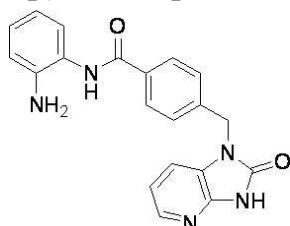
10

【0 6 5 0】

実施例 105 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0 6 5 1】

【化 1 2 2】



20

【0 6 5 2】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.13 (s, 2 H), 6.96 – 7.00 (m, 1 H), 7.06 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 7.11 – 7.15 (m, 1 H), 7.20 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J=7.71, 0.63 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.92 (dd, J=5.18, 0.63 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 10.09 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 360.3 (M + H)⁺。

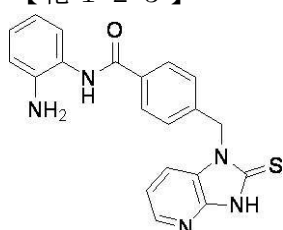
30

【0 6 5 3】

実施例 106 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド

【0 6 5 4】

【化 1 2 3】



40

【0 6 5 5】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.62 (s, 2 H), 6.82 (t, J=7.33 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.08 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=7.83, 5.05 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.65 (dd, J=8.08, 0.76 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 8.17 (dt, J=5.05, 0.63 Hz, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 13.57 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 376.3 (M + H)⁺。

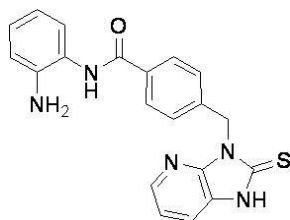
50

【0656】

実施例 107 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-チオキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【0657】

【化124】



10

【0658】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.56 (s, 2 H), 6.96 – 7.02 (m, 1 H), 7.05 – 7.10 (m, 1 H), 7.15 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J=7.83, 5.05 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.61 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 8.18 (d, J=5.05 Hz, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 13.20 (s, 1 H), ESI-MS: m/z 376.3 (M + H)⁺。

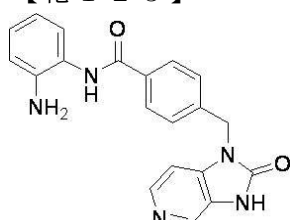
【0659】

実施例 108 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド

20

【0660】

【化125】



【0661】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.29 (s, 2 H), 6.82 (t, J=7.45 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.06 – 7.11 (m, 1 H), 7.22 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.77 (d, J=6.32 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 8.52 (d, J=6.32 Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 9.89 (s, 1 H), 12.46 (s, 1 H)。

30

ESI-MS: m/z 360.3 (M + H)⁺。

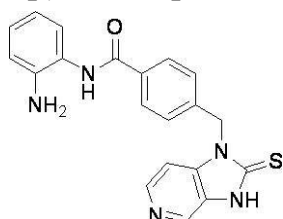
【0662】

実施例 109 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド

40

【0663】

【化126】



【0664】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.66 (s, 2 H), 6.80 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 6.93

50

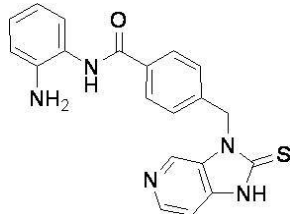
(d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.07 (t, $J=8.21$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.72 (d, $J=5.81$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 8.49 (d, $J=5.81$ Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 9.84 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 376.3 ($M + H$)⁺。

【0665】

実施例 110 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-チオキソ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【0666】

【化127】



10

【0667】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.62 – 5.66 (m, 2 H), 6.77 (t, $J=7.58$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.06 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H), 7.46 – 7.55 (m, 4 H), 7.95 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 8.48 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 9.82 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 376.3 ($M + H$)⁺。

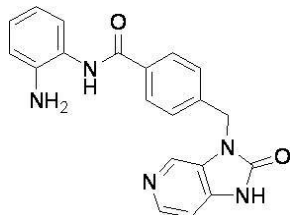
20

【0668】

実施例 111 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【0669】

【化128】



30

【0670】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.23 (s, 2 H), 6.68 (t, $J=7.45$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.02 (t, $J=7.96$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 7.57 (d, $J=6.32$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 8.48 (d, $J=6.06$ Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 9.74 (s, 1 H), 12.78 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 360.3 ($M + H$)⁺。

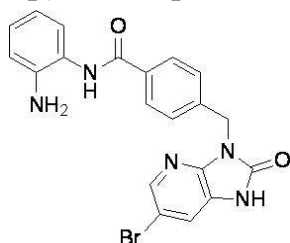
【0671】

実施例 112 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-ブロモ-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【0672】

40

【化 1 2 9】



【 0 6 7 3】

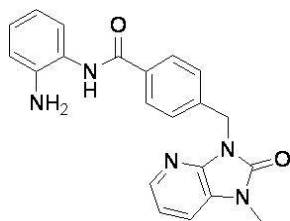
表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 5.09 (s, 2 H), 6.82 (t, $J=7.33$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.08 (t, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 7.56 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 8.05 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 11.50 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 438.2, 440.2 ($M + H$) $^+$ 。

【 0 6 7 4】

実施例 1 1 3 N-(2-アミノフェニル)-4-((1-メチル-2-オキソ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【 0 6 7 5】

【化 1 3 0】



【 0 6 7 6】

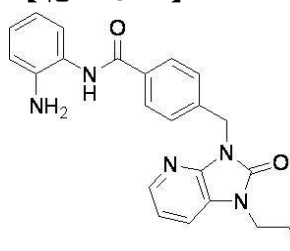
表題化合物を、スキーム 5 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.40 (s, 3 H), 5.16 (s, 2 H), 7.05 (t, $J=7.45$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J=7.58, 5.30$ Hz, 2 H), 7.17 - 7.22 (m, 1 H), 7.31 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.55 (dd, $J=7.83, 1.26$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.98 (dd, $J=5.31, 1.26$ Hz, 1 H), 10.08 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 374.3 ($M + H$) $^+$ 。

【 0 6 7 7】

実施例 1 1 4 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-1-プロピル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【 0 6 7 8】

【化 1 3 1】



【 0 6 7 9】

表題化合物を、スキーム 5 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.88 (t, $J=7.45$ Hz, 3 H), 1.66 - 1.74 (m, 2 H), 3.87 (t, $J=6.95$ Hz, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 7.04 - 7.11 (m, 2 H), 7.12 - 7.15 (m, 1 H), 7.17 - 7.23 (m, 1 H), 7.32 (d, $J=7.07$ Hz, 1 H), 7.45 (

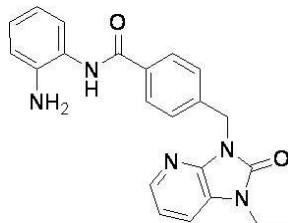
d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.62 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.98 (dd, J=5.31, 1.01 Hz, 1 H), 10.08 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 402.4 (M + H)⁺。

【0680】

実施例 115 N-(2-アミノフェニル)-4-((1-エチル-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【0681】

【化132】



10

【0682】

表題化合物を、スキーム 5 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.25 (t, J=7.20 Hz, 3 H), 3.94 (q, J=7.24 Hz, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 7.04 (t, J=7.07 Hz, 1 H), 7.12 (ddd, J=7.45, 4.93, 4.55 Hz, 2 H), 7.19 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.60 – 7.63 (m, 1 H), 7.96 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.98 – 8.01 (m, 1 H), 10.07 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 388.3 (M + H)⁺。

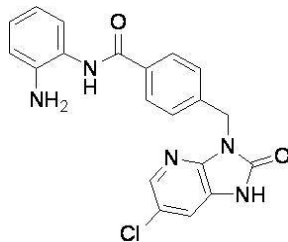
20

【0683】

実施例 116 N-(2-アミノフェニル)-4-((6-クロロ-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【0684】

【化133】



30

【0685】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.10 (s, 3 H), 6.99 (t, J=7.33 Hz, 1 H), 7.06 – 7.10 (m, 1 H), 7.14 – 7.19 (m, 1 H), 7.29 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.48 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.98 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 11.54 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 394.3 (M + H)⁺。

40

【0686】

実施例 117 N-(2-アミノフェニル)-4-((1-(シクロプロピルメチル)-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【0687】

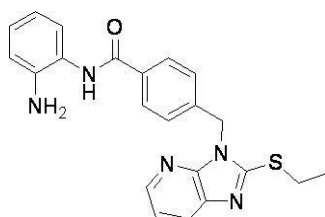
83 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 10.09 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 390.3 ($M + H$)⁺。

【0695】

実施例 120 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-(エチルチオ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)ベンズアミド

【0696】

【化137】



10

【0697】

表題化合物を、スキーム 1 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.39 (t, J=7.07 Hz, 3 H), 3.33 – 3.40 (m, 2 H), 5.49 (s, 2 H), 7.03 (t, J=7.45 Hz, 1 H), 7.08 – 7.13 (m, 1 H), 7.18 (t, J=7.71 Hz, 1 H), 7.26 – 7.32 (m, 2 H), 7.37 (d, J=7.83 Hz, 2 H), 7.95 (d, J=7.58 Hz, 2 H), 8.01 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 10.06 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 404.3 ($M + H$)⁺。

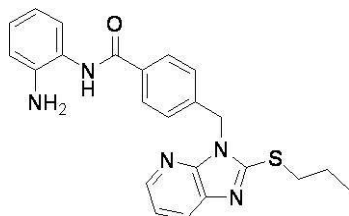
20

【0698】

実施例 121 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-(プロピルチオ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)ベンズアミド

【0699】

【化138】



30

【0700】

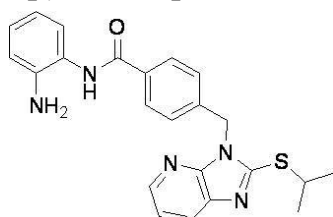
表題化合物を、スキーム 1 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.99 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1.72 – 1.81 (m, 2 H), 3.32 – 3.37 (m, 2 H), 5.50 (s, 2 H), 6.97 (t, J=7.71 Hz, 1 H), 7.05 – 7.09 (m, 1 H), 7.13 – 7.18 (m, 1 H), 7.27 (dd, J=7.96, 4.93 Hz, 2 H), 7.36 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.95 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 8.00 (dd, J=7.96, 1.39 Hz, 1 H), 8.26 (dd, J=4.93, 1.39 Hz, 1 H), 10.01 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 418.3 ($M + H$)⁺。

【0701】

実施例 122 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-(イソプロピルチオ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)ベンズアミド

【0702】

【化139】



50

【0703】

表題化合物を、スキーム 1 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.45 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H), 4.12 (dt, $J=13.64$, 6.82 Hz, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 6.99 (t, $J=7.71$ Hz, 1 H), 7.06 – 7.10 (m, 1 H), 7.14 – 7.19 (m, 1 H), 7.29 (dd, $J=7.83$, 4.80 Hz, 2 H), 7.35 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.94 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 8.02 (dd, $J=7.83$, 1.52 Hz, 1 H), 8.28 (dd, $J=4.93$, 1.39 Hz, 1 H), 10.02 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 418.3 ($M + H$)⁺。

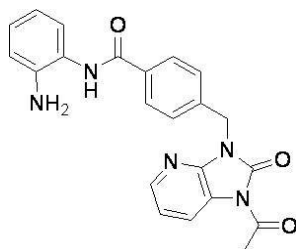
【0704】

実施例 123 4-((1-アセチル-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

10

【0705】

【化140】



20

【0706】

表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.67 (s, 3 H), 5.17 (s, 2 H), 6.79 – 6.88 (m, 1 H), 6.95 (d, $J=5.81$ Hz, 1 H), 7.06 – 7.12 (m, 1 H), 7.18 – 7.26 (m, 2 H), 7.51 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.94 (d, $J=7.58$ Hz, 2 H), 8.13 – 8.17 (m, 1 H), 8.26 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H), 9.87 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 402.3 ($M + H$)⁺。

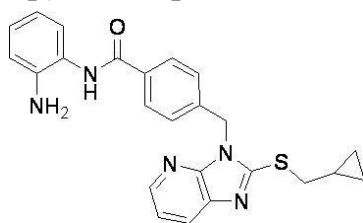
【0707】

実施例 124 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-(シクロプロピルメチルチオ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)ベンズアミド

30

【0708】

【化141】



【0709】

表題化合物を、スキーム 1 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.36 (dt, $J=6.00$, 4.45 Hz, 2 H), 0.54 – 0.59 (m, 2 H), 1.25 (ddd, $J=12.32$, 7.64, 4.80 Hz, 1 H), 3.33 (d, $J=7.33$ Hz, 2 H), 5.50 (s, 2 H), 7.03 (t, $J=7.45$ Hz, 1 H), 7.08 – 7.12 (m, 1 H), 7.18 (t, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.26 – 7.32 (m, 2 H), 7.38 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 7.95 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 8.00 (dd, $J=8.21$, 1.14 Hz, 1 H), 8.27 (dd, $J=4.80$, 0.76 Hz, 1 H), 10.06 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 430.3 ($M + H$)⁺。

40

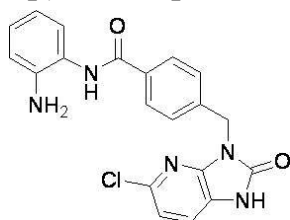
【0710】

実施例 125 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-クロロ-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【0711】

50

【化 1 4 2】



【 0 7 1 2】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.09 (s, 2 H), 6.92 (t, J=7.14 Hz, 1 H), 7.02 (d, J=7.38 Hz, 1 H), 7.10 – 7.15 (m, 2 H), 7.27 (d, J=7.38 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=7.88 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=8.37 Hz, 2 H), 7.95 (d, J=8.37 Hz, 2 H), 9.94 (s, 1 H), 11.47 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 394.3 (M + H)⁺。

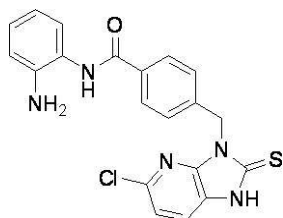
10

【 0 7 1 3】

実施例 1 2 6 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-クロロ-2-チオキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【 0 7 1 4】

【化 1 4 3】



20

【 0 7 1 5】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.51 (s, 2 H), 6.85 (t, J=6.64 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=7.88 Hz, 1 H), 7.09 (t, J=6.89 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=7.38 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=8.37 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.37 Hz, 2 H), 7.64 (d, J=8.37 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=8.37 Hz, 2 H), 9.86 (s, 1 H), 13.37 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 410.2 (M + H)⁺。

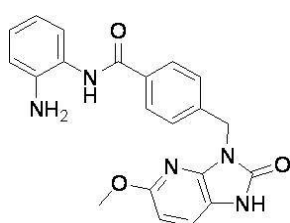
30

【 0 7 1 6】

実施例 1 2 7 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-メトキシ-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【 0 7 1 7】

【化 1 4 4】



40

【 0 7 1 8】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.82 (s, 3 H), 5.06 (s, 2 H), 6.43 (d, J=8.37 Hz, 1 H), 6.92 (t, J=7.38 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=7.88 Hz, 1 H), 7.13 (t, J=7.63 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=7.88 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=8.37 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=8.37 Hz, 2 H), 7.95 (d, J=8.37 Hz, 2 H), 9.94 (s, 1 H), 10.98 (s, 1 H)。 ESI-MS: m/z 390.3 (M + H)⁺。

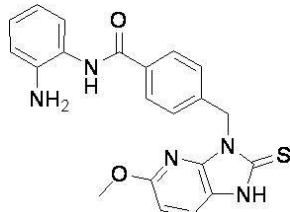
【 0 7 1 9】

50

実施例 128 N-(2-アミノフェニル)-4-((5-メトキシ-2-チオキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【0720】

【化145】



10

【0721】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.87 (s, 3 H), 5.51 (s, 2 H), 6.66 (d, J=8.37 Hz, 1 H), 6.96 (t, J=7.38 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=7.88 Hz, 1 H), 7.15 (t, J=7.63 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=7.38 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=8.86 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=7.88 Hz, 2 H), 7.95 (d, J=7.88 Hz, 2 H), 9.97 (s, 1 H), 12.98 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 406.3 (M + H)⁺。

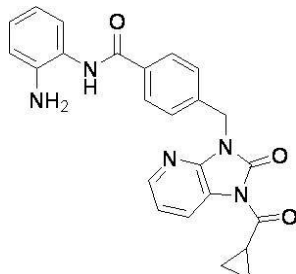
【0722】

実施例 129 N-(2-アミノフェニル)-4-((1-(シクロプロパンカルボニル)-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

20

【0723】

【化146】



30

【0724】

表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12 - 1.17 (m, 5 H), 3.34 (s, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 6.80 - 6.87 (m, 1 H), 6.96 (d, J=6.89 Hz, 1 H), 7.09 (t, J=7.38 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=7.88, 5.41 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=7.88 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=8.37 Hz, 2 H), 7.95 (d, J=8.37 Hz, 2 H), 8.14 (dd, J=5.41, 1.48 Hz, 1 H), 8.23 (dd, J=7.88, 1.48 Hz, 1 H), 9.87 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 428.3 (M + H)⁺。

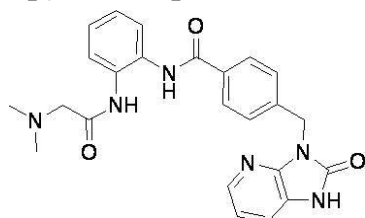
【0725】

実施例 130 N-(2-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)フェニル)-4-((2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

40

【0726】

【化 1 4 7】



【 0 7 2 7】

表題化合物を、スキーム 3 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.82 (s, 6 H), 4.08 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 7.04 (dd, J=7.58, 5.31 Hz, 1 H), 7.24 – 7.29 (m, 2 H), 7.36 (dd, J=7.58, 1.26 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.55 – 7.60 (m, 1 H), 7.63 (ddd, J=4.67, 2.53, 2.40 Hz, 1 H), 7.92 – 7.97 (m, 3 H), 9.80 (s, 2 H), 9.99 (s, 1 H), 11.29 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 445.2 (M + H)⁺。

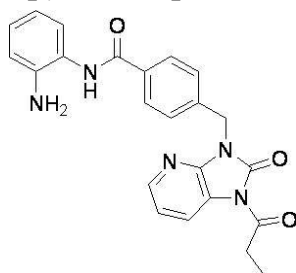
10

【 0 7 2 8】

実施例 1 3 1 N-(2-アミノフェニル)-4-((2-オキソ-1-プロピオニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ベンズアミド

【 0 7 2 9】

【化 1 4 8】



20

【 0 7 3 0】

表題化合物を、スキーム 4 に記載されたものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12 – 1.18 (m, 3 H), 3.12 (q, J=7.33 Hz, 2 H), 4.89 (s, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 6.56 – 6.61 (m, 1 H), 6.77 (dd, J=7.96, 1.39 Hz, 1 H), 6.94 – 6.99 (m, 1 H), 7.15 (d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J=7.83, 5.05 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.93 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 8.14 (dd, J=5.31, 1.52 Hz, 1 H), 8.28 (dd, J=7.96, 1.39 Hz, 1 H), 9.62 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 416.2 (M + H)⁺。

30

【 0 7 3 1】

生物学的試験

H D A C 阻害剤としての化合物の活性は、インビトロ、インビボ又は細胞株で評価され得る。さらに、本発明化合物は、1つ以上のH D A C に対しての活性についてスクリーニングされ得る。以下に提供されるのは、H D A C 1、H D A C 2、H D A C 6 及びH D A C 8 に対しての活性のアッセイである。

40

【 0 7 3 2】

精製されたH D A C 1、H D A C 2、H D A C 6、及びH D A C 8 は、以下のように得られ得る。

【 0 7 3 3】

H D A C 1 では、ヒト酵素の全長配列の残基 1 ~ 4 8 2 をコードするDNAは、P C R で増幅され、p F a s t b a c (I n v i t r o g e n) の B a m H I / X b a I サイトにクローニングされ得、N 末端及びC 末端の両方にF l a g タグを組み込む。配列番号 1 は、N 末端及びC 末端のF l a g タグを有した残基 1 ~ 4 8 2 に相当し、配列番号 2 は、配列番号 1 をコードするために用いられたDNA配列である。

【 0 7 3 4】

50

HDAC 2では、ヒト酵素の全長配列の残基1～488をコードするDNAは、PCRで増幅され、pFastbac (Invitrogen)のBamHI/SmaIサイトにクローニングされ得、C末端で6-ヒスチジンタグを組み込む。配列番号3は、C末端6-ヒスチジンタグを有した残基1～488に相当し、配列番号4は、配列番号3をコードするために用いたDNA配列である。

【0735】

HDAC 6では、ヒト酵素の残基73～845をコードするDNAは、PCRで増幅され、pFastbac (Invitrogen)のSmaIサイトにクローニングされ得、C末端に6xヒスチジンタグを組み込む。配列番号5は、C末端6-ヒスチジンタグを有した残基73～845に相当し、配列番号6は、配列番号5をコードするために用いたDNA配列である。

10

【0736】

HDAC 8では、ヒト酵素の全体の配列に相当する残基1～377をコードするDNAが、PCRで増幅され、pFastbac (Invitrogen)のBamHI/SmaIサイトにクローニングされ得、N末端に6-ヒスチジンタグを組み込む。配列番号7は、N末端6-ヒスチジンタグを有した残基1～377に相当し、配列番号8は、配列番号7をコードするために用いたDNA配列である。

【0737】

HDACコンストラクトを組み込んだ組換えバキュロウイルスは、Bac-to-Bacシステム (Invitrogen)を用いて転位で作られ得る。高力価ウイルスストックは、スポドプテラ・フルギペルダ (Spodoptera frugiperda) Sf9細胞の感染により作られてよい。組換え蛋白質の発現は、10LのWave Bioreactors (Wave Biotech)中でスポドプテラ・フルギペルダ (Spodoptera frugiperda) Sf9細胞又はイラクサギンウワバ (Trichoplusia ni) Hi5細胞 (Invitrogen)の感染によって行われ得る。

20

【0738】

組換え蛋白質は、HDAC 1ではProBond樹脂 (Invitrogen)、又はAnti-Flag M2 Affinity Gel (Sigma)を通すことによって細胞抽出物から単離され得る。部分的に精製されたHDAC 1は、続いてMono Qカラムでの高圧液体クロマトグラフィーによってさらに精製され得る。HDAC 1及びHDAC 6以外のHDACの部分的に精製された抽出物は、BioSep S3000ゲル濾過樹脂での高圧液体クロマトグラフィーによってさらに精製され得る。HDAC蛋白質の純度は、変性SDS-PAGEゲルで測定され得る。精製されたHDACは、続いて終濃度がHDAC 1では0.6 mg/ml、HDAC 2では10 mg/ml、HDAC 6では0.3 mg/ml、及びHDAC 8では3 mg/mlになるように濃縮され得る。これらの蛋白質は、25 mM TRIS-HCl pH 7.6、150 mM NaCl、0.1 mM EDTA及び0.25 mM TCEPを含んだバッファー中で-78℃又はグリセロールの存在下(50%のグリセロールの終濃度)で-20℃のいずれかで保存され得る。或いは、HDAC 6蛋白質は、25 mM TRIS-HCl pH 7.2、250 mM NaCl、及び5% グリセロールを含んだバッファー中で-78℃にて保存することができる。

30

40

【0739】

HDAC 1、HDAC 2、HDAC 6及びHDAC 8に対する化合物の阻害特性は、白色又は黒色の384ウェルプレート形式を用いて、次の反応条件で決定され得る：25 mM Tris pH 8.0、100 mM NaCl、50 mM KCl、0.1 mM EDTA、0.01% Brij 35、0.1 mM TCEP、50 µM tBoc-Lys (Ac)-AMC、2% DMSO。反応生成物は、370 nmの励起波長及び480 nm (白色プレートの場合)又は465 nm (黒色プレートの場合)の発光で蛍光プレートリーダー (Molecular Devices Gemini)を用いた蛍光強度によって定量的に測定され得る。

50

【0740】

アッセイ反応は、次の通り始められ得る：5 μ l の150 μ M t B o c - L y s (A c) A M C をプレートのそれぞれのウェルに加え、続いて6% D M S O を含んだ5 μ l の阻害剤を加える（それぞれの阻害剤について11データポイントにわたり2倍連続希釈）。5 μ l のH D A C 1、H D A C 2、H D A C 6 又はH D A C 8 のいずれかの溶液が、反応を開始するため加えられ得る（終酵素濃度は、H D A C 1 で2.5 nM、H D A C 2 で1 nM、H D A C 6 で2.5 nM 及びH D A C 8 で10 nM であった）。反応混合物を続いて室温で60分間インキュベートし、5 μ l の10 mM フェナントロリン及び4 mg / ml のトリプシン（フェナントロリンの終濃度は2.5 mM であり、トリプシンは1 mg / ml である）の添加によってクエンチし（quenched）、発色させ得る。得られた反応混合物の蛍光強度は、30分間の室温でのインキュベーション後測定され得る。

10

【0741】

I C 5 0 値は、標準的な I C 5 0 の式の、化合物濃度及び蛍光強度の非線形カーブフィッティングにより計算され得る。このアッセイの基準点として、スベラニロヒドロキサム酸（suberanilohydroxamic acid）（S A H A）は、H D A C 1 で63 nM、H D A C 2 で69 nM、H D A C 6 で108 nM 及びH D A C 8 で242 nM の I C 5 0 を示した。

【0742】

当業者にとって、本発明の趣旨又は範囲から逸脱することなく、本発明化合物、組成物、キット、及び方法において様々な修正及び変形がなされ得ることは明らかであろう。従って、添付の特許請求の範囲及びその均等物の範囲内であれば、本発明は本発明の修正及び変形を包含することを意図する。

20

【図面の簡単な説明】

【0743】

【図1】図1は、H D A C 1 の残基1-482 並びにN 及びC 末端両方の F l a g タグを示す（配列番号1）。

【図2】図2は、配列番号1 をコードするために用いられたD N A 配列を示す（配列番号2）。

【図3】図3は、H D A C 2 の残基1-488 及びC 末端の6-ヒスチジンタグを示す（配列番号3）。

【図4】図4は、配列番号3 をコードするために用いられたD N A 配列を示す（配列番号4）。

30

【図5】図5は、H D A C 6 の残基73-845 及びC 末端の6-ヒスチジンタグを示す（配列番号5）。

【図6】図6は、配列番号5 をコードするために用いられたD N A 配列を示す（配列番号6）。

【図7】図7は、H D A C 8 の残基1-377 及びN 末端の6-ヒスチジンタグを示す（配列番号7）。

【図8】図8は、配列番号7 をコードするために用いられたD N A 配列を示す（配列番号8）。

【図 1】

HDAC1の残基1-482並びにN末端及びC末端両方のFlagタグのミノ酸配列

【配列番号 1】

```
MDYKDDDDKMAQTQGTTRKVCYYVDGVDGNYYYQGQHPMKPHRIRMTHNLLNLYGLYRKMB  
EYRPHKANABEMTKYHSDDYIKFLRSIRPDNMSEYSKMQRFNVGDCPVFDGLFQFCQ  
LSTGGSVASAVKLNKQQTDDIANNWAGGLHAKKSEASGFCVYNDIVLAILLELLKYHQRVLY  
YDIDIIHHGDGVSEAFYTTDRVMTVSFHKYGYFPFGTGLDRDIGAGKGYAVNYPLRDSF  
IDDESYEAIKPKVMSKVMEMFQPSAVVLQCGSDSLSGDRLGCFNLTIKGHAKCVFVKSF  
NLPMLMLGGGGYTRINVARCWITYETAVALDTRIPNELPYNDYFIFYFQPDFKLHISPSNMT  
NQNTNEYLEKIKQRLFENLRMLPHAPGVQMQAIPEDAIPRESGDEDDPDKRISICSSD  
KRIACEEFSDSEEBEGGGKRNSSNFKAARVKTEDKEKDPPEKKKEVTESEKTKKEKPE  
AKGVKEEVKLADYKDDDDK
```

【図 2】

HDAC1の残基1-482並びにN末端及びC末端両方のFlagタグをコードするために用いられたDNA配列

【配列番号 2】

```
ATGGACTACAAAGACGACGACGACAAATATGGCGCAGACGAGGGCAACCCGAGGAAAGTC  
TGTACTACTACGACGGGGATGTTGGAATTAATATTATGGACAAGGCCACCCAAATGAAG  
CCTCACCGAATCCGCATGACTCATAAATTTGCTGCTCAACTATGGTCTCTACCGAAAAATG  
GAAATCTATCGCCCTCACAAAGCCAAATGCTGAGGAGATGACCAAGTACCAACGAGGATGAC  
TACATTAATTTCTTGGCTCCATCCGTCAGATAAATCATGTGCGAGTACAGCAAGCAGATG  
CAGAGATTCAACGTTGGTGAGGACTGTCAGTATTTCCATGGCCCTGTTGAGTTCGTCTAG  
TTGCTACTGTTGGTCTCTGGGCAAGTGCTGTGAACTTAATAAGCAGCAGACGGACATC  
GCTGTGAATTTGGGCTGGGGGCTGCACCATGCAAAAGAAATCCGAGGCATCTGGCTCTGT  
TACGTCAATGATATCGTCTTGGCCATCTCGGAATGCTAAAGTATCACCAAGGGTGCTG  
TACATTGACATGATATTACCAATGGTGACGGCGTGGAAAGGCTTCTACACCAAGGAC  
CGGTCATGACTGTGTCTTTCATAAGTATGGAGAGTACTTCCCAAGAACTGGGACCTTA  
CGGGATATCGGGCTGGCAAGGCAAGTATTTATGCTGTTAACTACCCGCTCCGAGACGGG  
ATTGATGACGAGTCCATGAGGCCATTTTCAAGCCGGTCATGTCCAAAGTAAATGGAGATG  
TTCACGCTAGTGGCGGTGCTTACAGTGGGCTCAGACTCCCTATCTGGGGATCGGTATA  
GGTTGCTTCAATCTAACTATCAAGGACACGCCAGTGTGTGGAATTTGTCAAGAGCTTT  
AACCTGCTATGCTGATGCTGGGAGGCGGTGTTACACCATTCGTAACTGTTGCCCGGTGC  
TGGACATATGAGACAGCTGTGGCCCTGGGATACGAGAGATCCCTAATGAGCTTCCATCAAT  
GACTACTTTGAATACTTTGGACAGATTTCAAGCTCCACATCAGTCTCTTCCATATGACT  
AACCAGAACACGAATGAGTACTCTGGAGAAGATCAAAACAGCGACTGTTTGAGAACCTTAGA  
ATGCTGCCGACGCACTCGGGTCCAAATGCAAGCGGATCTCTGAGGACGCCATCCCTGAG  
GAGAGTGGCGATGAGGACGAAGACGACCTGACAAAGCGCATCTCGATCTGCTCCTCTGAC  
AAACGAATTTGCTGTGAGGAAGAGTTCTCCGATTCTGAAGAGGAGGAGAGGGGGGCGC  
AAGAACTCTTCCAACTTCAAAAAAGCCAGAGAGTCAAAACAGAGGATGAAAAAGAGAA  
GACCCAGAGGAGAAAGAAAGATCACCGAAGAGGAGAAAAACCAAGGAGGAGACCGAGAA  
GCCAAAGGGGTCAAGGAGGAGGTCAAGTTGGCCGACTACAAAGACGACGACGACAAATGA
```

【図 5】

HDAC6の残基73-845及びC末端の6-ヒスチジンタグのミノ酸配列

【配列番号 5】

```
MPQMDINLEAEALAGTGLVLDEQLNEFHLWDDSPFEGPERLHAIKEQLIQEGLLDRCVS  
FQARPAEKESLMVLSHEYIDLMEZTQVMNEZGLRVLADTYDSVYLHPNSYSCALASGS  
VLRLVDAVLGAERIRNGMAIIRPPGHHAQHSMDGYCFMHNHVAARYAQKHIRRVLIV  
DWDVHHGQQTQTFDQDPSVLYFSIHRVEQGRFWPHLKASNWSITFGGQGGYITINVPWN  
QVGMRDADYIAAFLHVLVPALEFQPLVLVAAGFDALQDQPKGEMAATPAGFAQLTHLL  
MGLAGGKILLSLGGVYNLRALAEVGSASLHTLLGDPCEMLSPGAPCRSAQVASVSCALBA  
LEFFWEVLVRSPTVERDNMESEDNVESEEBEGFWBPPVLPILTWPVLQSRITGLVVDNMM  
NHCNLWDSHHPEVPQRILIRIMCRLEELGLAGRLITLTPRPAEABELLTHSARVVGHLRA  
TEKMKTRRLHRESSNFDISIYICPSTFACAQLATGAACRLVEAVLSGEVILNGAAVVRPPGH  
HAEQDAACGFCFPNSVAVAAHQAQITSGHALRILLVDVHHNGTGQHMFEDDPSVLVYS  
LHRYDAGTFFPMGDGASSQIGRAAGTQFTVNVANNRPMGDADYLAAMHRLVLP IAYEF  
NPFLVLVSAGFDAARGDFLGGCVQSPFEGYAHLLHMLGLASGRIILLLEGGYNLTSSES  
MAACTRSLGDPPLILITPRPPISGALASITETIQVHRRYRSLRMKVEDREGPSHHHH  
HH
```

【図 3】

HDAC 2の残基1-488及びC末端の6-ヒスチジンタグのミノ酸配列

【配列番号 3】

```
MGSMAYSQGGGKKKVCYYVDGDIQNYYYQGQHPMKPHRIRMTHNLLNLYGLYRKMBIYRP  
HKATAEMTKYHSDDEYIKFLRSIRPDNMSYSKMQRFNVGDCPVFDGLFQFCQSTGG  
SVAGAVKLNKQQTDMAVNNWAGGLHAKKSEASGFCVYNDIVLAILLELLKYHQRVLYDID  
IHHGDGVSEAFYTTDRVMTVSFHKYGYFPFGTGLDRDIGAGKGYAVNYPLRDSF  
YQIFKPIISKVMEYQPSAVVLQCGADSLSGDRLGCFNLTIKGHAKCVFVKTFNPLLL  
MLGGGGYTRINVARCWITYETAVALDCEIPNELPYNDYFIFYFQPDFKLHISPSNMTNQNT  
EYMEKIKQRLFENLRMLPHAPGVQMQAIPEDAVHEDSGDEDDPDKRISIRASDKRIAC  
DREPSDSEDEEGGRRNVADHKKGAKKARIEEDKKEETEDKKTIVKEDKSKDNSGEKTD  
TGKTSRQLSNPQHSHHHH
```

【図 4】

HDAC2の残基1-488及びC末端の6-ヒスチジンタグをコードするために用いられるDNA

【配列番号 4】

```
ATGGGATCCATGGCGTACAGTCAAGGAGCGGCAAAAAAAGTCTGTACTACTACGAC  
GGTGATATTGGAAATATATTTATGGACAGGGTCACTCCCATGAAGCCTCATAGAATCCGC  
ATGACCCATACTTGCTGTTAAATATATGGCTTATACAGAAAAATGGAAATATATAGGCC  
CATAAAGCCACTGCGCAAGAAATGACAAATATCACAGTGATGAGTATATCAAATTTCTA  
CGGTCAATAGACCCAGATACATGCTGTGATATAGTAAGCAGATGAGAGATTTAATGTT  
GGAGAAGATTTGCCAGTGTGTTGATGGAATCTTTGAGTGTGTTGTCAGCTCTCAACTGCGGT  
TCAGTTGCTGGAGCTGTGAAGTTAAACCGCAACAGAGATGATATGGCTGTTAATTTGGGCT  
GGAGGATTACATCATGCTAAGAAATCAGAAAGCATCAGGATTCGTTACGTTAATGATAT  
GTGCTTGCCATCCTTGAATTAATAAGTATCATCAGAGATCTTATATATTGATATAGAT  
ATTCATCATGGTGATGGTGTGTAAGAAAGCTTTTATACAAACAGATCGTGTAATCGGTA  
TCATTCCATAAATATGGGGAATACCTTCTCGGCAACAGGAGACTTGAGGGATATTGGTGCT  
GGAAAGGCAAAATACATGCTGTCATTTTCCAAATGAGAGATGGTATAGATGATGAGTCA  
TATGGGCAAGATATTTAAGCCTATTATCTCAAAGGTGATGGAGATGTATCAACCTAGTGCT  
GTGGTATTAACAGTGTGGTGACAGACTCATTATCTGGTGATAGACTGGGTGTTTCAATCTA  
ACAGTCAAGAGGTATGCTAATGTGTGAAGTGTGAAGAACTTTTAACTTACCATTAAGT  
ATGCTTGAGGAGGTGGCTACCAATCCGTAATGTTGCTGATGATTTGGACATATGAGACT  
CAGTGTGCCCTTGATTGTGAGATTCCCAATGAGTTGACATATGATGATCTTTGAGTAT  
TTTGACACAGACTTCAAACATGCAATATTAGTCTTCAAACATGACAAACAGAACACTCCA  
GAATATATGAAAGATATAAACACGCGTTTGTGTAAGAAATTTGCGCATGTTACCTCATGCA  
CTGGTGTCAGATGCAAGCTATTCCAGAAAGATGCTGTTCTGAAGACAGTGGAGATGAA  
GATGGAGAAGATCCAGACAGAGAAATTTCTATTCCAGGATCAGACAGCGGATAGCTGT  
GATGAGAAGATTTCTAGATTCTGAGGATGAAGGAGAGAGGTGCAAGAAATGTTGGCTGAT  
CATAGAAGAGGAGCAAGAAAGATGAGATTGAAGAAGATAAGAAAGAAACAGAGGACAA  
AAAAACAGACGTTAAGGAAGAAAGATAAATCCAAAGGACAAACAGTGGTGAAAAAACAGATACC  
AAAGGAACCAATCAGAACAGCTCAGCAACCCCGGGCATCCATCACCATCACTAA
```

【図 6】

HDAC6の残基78-845及びC末端の6-ヒスチジンタグをコードするために用いられるDNA配列

【配列番号 6】

```
ATGCCCGGGATGGATCTGAACCTTGAGGCTGAAGCATGGCTGGCACTGGCTGGCTGGTGTG  
GATGAGCAGTTAAATGAATCCATTGCTCTGGGATGACAGCTTCCCGGAAGGCCCTGAG  
CGGCTCCATGCCATCAGGAGCAACTGATCCAGGAGGGCCCTCTAGATCGCTGCGTGTG  
TTTCAGGCCCGGTTTGTGTAAGGAAGAGCTGATGTTGGTTACAGCTCAGATATATT  
GATCTGATGGAACAACCCAGTACATGAATGAGGAGAACTTCGTGTCTCAGACAGACC  
TACGATCAGTTTATCTGCACTCCGAACCTCACTCTCTGCTGCTCGCTGCTCAGGCTCT  
GTCTCTCAGGCTGGTGGATGCGGCTCTGGGGCTGAGATCCGGAATGGCATGGCCATCAT  
AGGCTCTCTGGACATCAGGCCAGCAAGCTCTTATGGATGGCTATTGATGTTTCAACAC  
GTGGCTGTGGCGAGCCGCTATGCTCAACAGAAACACCCGATCCGAGGGTCTTATCTGTA  
GATTGGGATGTGCACCGGTCAAGGAACACAGTTCACTTCCGACAGGACCCCTGAGTGA  
CTCTATTCTCCATCCACCGCTACGAGCAGGCTAGTGTCTGGCCCCACTGAAGGCTCT  
AACTGGTCCACACAGGTTTTCGGCCAGGGCCAGGATATCACTCAATGTGCTCTGGAAC  
CAGGTGGGAGTGCGGATGCTGACTACATTGCTGTCTTCTCGACGCTCTGCTGCCAGT  
GCCCTCGAGTTCCAGCTCAGCTGGTCTGTGGTGTCTGATTTGATGCCCTGCAAGGG  
GACCCCAAGGTTGAGATGGCGGCCACTCGGCGAGGTTTCGCCAGCTAACCCACTGCTC  
ATGGGTCTGGCAGGAGGCAAGCTGATCTGTCTCTGGAGGGTGGCTACAACTCCGCGCC  
CTGGCTGAAGGCGCTCAGTGTCTCGCTCCACACCTCTCTGGGAGACCTCTGCCCATGCTG  
GAGTCACTGGTGCCCTGTCGGGAGTGCCGAGGCTTCAGTTTCTGTTGCTCTGGAAGCC  
CTTGAGGCCCTTCTGGGAGGTTCTTGTGAGATCAACTGAGACAGCTGGAGAGGCAACATG  
GAGGAGGACATGTAGAGGAGCGGAGGAGGAGGACCCCTGGGAGGCCCTGTGCTCCCA  
ATCCTGACATGGCCAGTGCTACAGTCTCGCACAGGGCTGGTCTATGACCAAAATATGATG  
AATCACTGCAACTTTGAGGACAGCCACACCCCTGAGGTACCCGAGCGCATCTTGCGGATC  
ATGTGCGCTCTGGAGGAGCTGGGCTTTCGCGGGCGCTGCTCACTCACTGACACGCGCCCT  
GCCACAGAAATGAAACCCGGGAGCTGACCGGTCAACGTTGAGATGAGAACGGGCCCCGATG  
ACAGAGGAGTACCTTCCGCTGTGCAAGCTTGCCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG  
ATCTGCCCAAGTACCTTCCGCTGTGCAAGCTTGCCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG  
GAGGCTGTGCTCTCAGGAGAGGTTCTGAATGTTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG  
CAGCAGAGCAGGATGAGCAGTTCGGGTTTTTGTCTTTTCAACTCTGTGGCTGTGGCTGCT  
CGCCATGCCCAGACTATCAGTGGGCTGCCCTACGAGTCCGATTGTTGGATTTGGGATGTC  
CACCAAGGTAATGGAACCTCAGACATGTTTGAAGATGACCCCACTGTGCTATATGTGTCC  
CTACCCGCTATGATCATGGCACCTCTTCTTCCCATGGGGATGAGGCTGACAGCAGCCAG  
ATCGGCGGGCTGCGGGCACAGGCTTCCAGCTCAACGTTGGATGAGAACGGGCCCCGATG  
GGTGTGCTGACTACCTAGCTGCTGGCATGCTGCTGCTGCTGCTTCCATTCACGAGTTT  
AACCAGAACTGGTGTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG  
GGCTGCCAGGTGTCACTGAGGGTTATGCCACTCAACCACTGCTGATGGGCTGCTGCC  
AGTGGCCGCTATTCCTTATCTTAGAGGGTGGCTATAACACTGACATCCATCTCAGAGTCC  
ATGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG  
CCCCCACTATCAGGGGCCCTGGCTCAATCACTGAGACCATTCAGCTCCATCGCAGATAC  
TGGCGCAGCTTACGGGTCAAGAAGTAGAAGACAGAGAGGAGCCCGGCTCAGCATCACATCAC  
CATCACTAA
```

【図 7】

HDAC 8 の残基 1-377 及び N 末端の 6-ヒスチジンタグのアミノ酸配列

【配列番号 7】

```
MHHHHHPMEEPPEPADSGQSLVPVYIYSPEYVSMCDLAKIPKRASMVHSLIEAYALHK
QMRIVKPKVASMEEMAAFHTDAYLQHLQKVSQEGDDDDHPDSIEYGLGYDCPATRGIFDYA
AAIGGATITAAQCLIDGMCKVAINWSGGWHHAKKDEASGFCYLNDVILGILRLRRKFERI
LYVDLDLHGGDGVEDAFSFTSKVMTVSLHKFSPGFPPGTDVSDVGLGKGRYYSVNVPIQ
DGIQDEKYYQICRSVLKEVYQAFNPKAVVLQLGADTLAGDPMCSFNMTFVGI GKCLKYIL
QWQLATLILGGGYNLANARCWTYLTGVILGKTLSS EIPDHEFFTAYGPDYVLEITPSC
RPDRNEFHRIQQILNYIKGNLKHVV
```

【図 8】

HDAC8の残基1-377及びN末端の6-ヒスチジンタグをコードするために用いられる

DNA配列

【配列番号 8】

```
ATGCACCATCACCATCACCATCCCATGGAGAGCCCGGAGGAACCGGCGGACAGTGGGCAG
TCGCTGGTCCCAGTTTATATCTATAGTCCCGAGTATGTCAGTATGTGTGACTCCCTGGCC
AAGATCCCCAACCAGGCGCAGTATGGTGCATTCTTTGATTGAAGCATATGCACTGCATAAG
CAGATGAGGATAGTTAAGCCTAAGTGGCTCCATGGAGGAGATGGCCGCCTTCCACACT
GATGCTTATCTGCAGCATCTCCAGAAGGTGAGCCAGAGGGCGATGATGATCATCCGGAC
TCCATAGAAATATGGGCTAGGTTATGACTGCCAGCCACTGAAGGGATATTTGACTATGCA
GCAGCTATAGGAGGGGCTACGATCACAGCTGCCCAATGCCTGATTGACGGAATGTGCAAA
GTAGCAATTAACGTGCTGCGAGGTGGCATCATGCAAGAAAGATGAAGCATCTGGTTTTT
TGTTATCTCAATGATGCTGTCCTGGGAATATTACGATTGCGACGGAAATTTGAGCGTATT
CTCTACGTGGATTGGATCTGCACCATGGAGATGGTGTAGAAGACGCATTCAGTTTCACC
TCCAAAGTCATGACCGTGTCCCTGCACAAATTCTCCCGAGGATTTTTCACGAGAACAGGT
GACGTGTCGATGTTGGCCTAGGGAGGGGACGGTACTACAGTGTAAATGTGCCCATTCAG
GATGGCATCAAGATGAAAAATATTACAGATCTGTGAAAGTGTACTAAAGGAAGTATAC
CAAGCCTTTAATCCCAAGCAGTGGTCTTTACAGCTGGGAGCTGACACAATAGCTGGGGAT
CCCAITGCTCTCTTTAACATGACTCCAGTGGGAATTGGCAAGTGTCTTAAGTACATCCTT
CAATGGCAGTTGGCAACACTCATTTTGGGAGGAGGAGGCTATAACCTTGCCAACACGGCT
CGATGCTGGACATACCTTGACCGGGTTCATCTAGGGAAAAACATACTCTGAGATCCCA
GATCATGAGTTTTTCACAGCATATGGTCTGATTATGTGCTGGAATCACGCCAAGCTGC
CGGCCAGACCGCAATGAGCCCCACCGAATCCAAACAAATCCTCAACTACATCAAGGGAAT
CTGAAGCATGTGGTCTAG
```

【配列表】

2008524246000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2005/045779

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D235/06 C07D235/26 C07D233/32 C07D263/58 C07D277/68
 C07D235/30 C07D471/04 C07D235/28 C07D277/70 C07D401/12
 C07D401/04 C07D409/06 C07D409/04 C07D403/04 C07D405/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	WO 03/092686 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; STOKES, ELAINE, SOPHIE, ELIZAB) 13 November 2003 (2003-11-13) Title; abstract; page 1, lines 10-13; claims; page 34, table 1, compound entry 3; table 3, page 47, compound entry 19; table 4, page 53, compound entry 30.	1-52
X,Y	WO 2004/069803 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 19 August 2004 (2004-08-19) Page 2, paragraph 2; claims; pages 10, 32: example 1-22; pages 18, 41: example 4-9. ----- -/-	1-52



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 July 2006

Date of mailing of the international search report

14/07/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/045779

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	WO 2004/052838 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 24 June 2004 (2004-06-24) Page 2, lines 25-28; claims; page 38, example 6-10; page 39, example 6-20; page 43, example 6-41.	1-52
X,Y	EP 0 847 992 A (MITSUI CHEMICALS, INC; SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 17 June 1998 (1998-06-17) Abstract; page 3, lines 32-33; claims; page 69, example 99; pages 82-83, example 145.	1-52
X,Y	WO 2004/058234 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; SCHUPPAN, DETLEF; HEROLD, CHRISTOPH; GANS) 15 July 2004 (2004-07-15) Page 190, line 9 to page 196, line 1; claims; page 38, lines 23-28; page 38, line 30 to page 43, compounds II; page 44-50, compounds IIa; page 55, compound 47; pages 149, 186, examples 99, 145.	1-52
X	US 2004/142953 A1 (DELORME DANIEL ET AL) 22 July 2004 (2004-07-22) Abstract; page 28, [0155]-[0163], compounds (3); pages 75-76, [0242]; page 140, example 92.	1-52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/045779

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 40-52 are directed to therapeutic methods, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/045779

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03092686	A	13-11-2003	AU 2003226553 A1	17-11-2003
			BR 0309553 A	09-02-2005
			CA 2484065 A1	13-11-2003
			CN 1662236 A	31-08-2005
			EP 1501508 A1	02-02-2005
			JP 2005530748 T	13-10-2005
			MX PA04010686 A	13-12-2004
			US 2005222410 A1	06-10-2005
WO 2004069803	A	19-08-2004	CA 2513408 A1	19-08-2004
			US 2006089403 A1	27-04-2006
			US 2004162317 A1	19-08-2004
WO 2004052838	A	24-06-2004	AU 2003289992 A1	30-06-2004
			BR 0317027 A	25-10-2005
			CA 2507137 A1	24-06-2004
			CN 1723192 A	18-01-2006
			JP 2006509021 T	16-03-2006
			MX PA05005977 A	18-08-2005
			US 2004138270 A1	15-07-2004
EP 0847992	A	17-06-1998	DE 69729626 D1	29-07-2004
			DE 69729626 T2	28-07-2005
			ES 2218645 T3	16-11-2004
			US 6174905 B1	16-01-2001
WO 2004058234	A	15-07-2004	AU 2003292888 A1	22-07-2004
US 2004142953	A1	22-07-2004	US 2004106599 A1	03-06-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/423 (2006.01)
 C 0 7 D 263/58 (2006.01)
 C 0 7 D 277/68 (2006.01)
 A 6 1 K 31/428 (2006.01)
 C 0 7 D 235/30 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 235/28 (2006.01)
 C 0 7 D 277/70 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/455 (2006.01)
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)
 C 0 7 D 409/06 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)
 C 0 7 D 405/04 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 C 0 7 D 405/06 (2006.01)
 C 0 7 D 409/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 C 0 7 D 495/04 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 5/14 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/423
 C 0 7 D 263/58
 C 0 7 D 277/68
 A 6 1 K 31/428
 C 0 7 D 235/30 B
 C 0 7 D 471/04 1 0 7 A
 C 0 7 D 235/28 B
 C 0 7 D 277/70
 A 6 1 K 31/437
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z
 C 0 7 D 401/12
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/455
 C 0 7 D 401/04
 C 0 7 D 409/06
 A 6 1 K 31/454
 C 0 7 D 403/04
 C 0 7 D 405/04
 C 0 7 D 403/12
 A 6 1 K 31/506
 C 0 7 D 405/06
 C 0 7 D 409/04
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 495/04 1 0 3
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 5/14
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/02
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ブラウン、ジェイソン、ダヴリュ。

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 0 7、サン ディエゴ、ディクソン プレイス 3 8
2 6

- (72)発明者 ガングロフ、アンソニー、アール.
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 1 5、サン ディエゴ、ディック ストリート 4 9
6 9
- (72)発明者 ジェニングス、アンドリュー、ジェイ.
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 0 3、サン ディエゴ、カーリュウ ストリート 3
5 4 1
- (72)発明者 カルドール、スティーヴン、ダヴリュ.
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 3 0、サン ディエゴ、デル マール メサ ロード
4 8 8 7
- (72)発明者 スキーン、ロバート、ジェイ.
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 0 7 8、サン マルコス、エルフィン フォレスト ロ
ード イースト 1 2 9 1
- (72)発明者 スタフォード、ジェフェリー、エイ.
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 3 0、サン ディエゴ、サンディ クレスト コート
1 2 7 5 2
- (72)発明者 ヴー、フォン、エイチ.
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 2 9、サン ディエゴ、アローヨ グランデ ロード
7 2 7 2

F ターム(参考) 4C033 AE03 AE05 AE08 AE09 AE15 AE17 AE20
4C056 AA01 AB01 AC02 AD03 AE03 AF05 CA18 CC07 CD01
4C063 AA01 BB01 BB02 BB03 BB07 BB09 CC26 CC29 CC75 CC92
DD04 DD10 DD12 DD26 EE01
4C065 AA04 BB04 BB06 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01 JJ01 JJ02
JJ03 KK09 LL01 LL04 LL09 PP03 PP04 PP06 PP13
4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 DD06 EE13 FF04 GG06 HH08 JJ01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 BC39 BC42 BC70 BC73 BC84 CB05
GA02 GA04 GA07 GA08 MA01 MA04 MA16 MA24 MA35 MA52
MA56 MA57 MA59 MA60 MA63 MA65 MA66 NA14 ZA02 ZA16
ZA20 ZA33 ZA66 ZA89 ZA96 ZB08 ZB11 ZB26 ZC06 ZC20