

(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2007-527914

(P2007-527914A)

(43) 公表日 平成19年10月4日(2007.10.4)

(51) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)
C O 7 D 277/20	(2006.01)	C O 7 D 277/56	C S P	4 C O 3 3
C O 7 D 277/56	(2006.01)	C O 7 D 417/04		4 C O 6 3
C O 7 D 417/04	(2006.01)	C O 7 D 417/12		4 C O 8 6
C O 7 D 417/12	(2006.01)	C O 7 D 417/14		
C O 7 D 417/14	(2006.01)	A 6 1 K 31/496		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 163 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願2007-502989 (P2007-502989)	(71) 出願人	506305687
(86) (22) 出願日	平成17年3月8日 (2005.3.8)		ミイカナ セラピューティクス インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成18年10月25日 (2006.10.25)		アメリカ合衆国 20850 メリーランド州 ロックヴィル メディカル センター ドライブ 9640
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/007906	(74) 代理人	100083806
(87) 国際公開番号	W02005/086898		弁理士 三好 秀和
(87) 国際公開日	平成17年9月22日 (2005.9.22)	(74) 代理人	100095500
(31) 優先権主張番号	60/551,644		弁理士 伊藤 正和
(32) 優先日	平成16年3月8日 (2004.3.8)	(74) 代理人	100111235
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 原 裕子
(31) 優先権主張番号	10/992,303		
(32) 優先日	平成16年11月17日 (2004.11.17)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒストン脱アセチル化酵素の阻害剤

(57) 【要約】

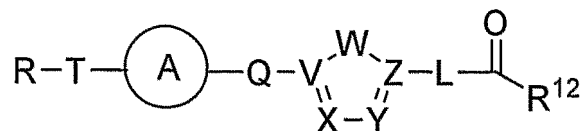
ヒストン脱アセチル化酵素 (H D A C) 酵素活性を阻害する化合物を開示する。そうした化合物を含む薬剤組成物、ならびに少なくとも部分的に H D A C によって媒介された状態、特に増殖状態を治療する方法も開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 1】



I

10

(式中、

Rは、水素、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され、

R^{12} は、 $-NR^{14}OH$ 、 $-OH$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキレン- SR^{14} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキレン- OR^{14} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキレン- $NR^{14}R^{15}$ 、 $-CF_3$ からなる群から選択され、

R^{14} 、 R^{15} は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ 置換アルキル、アリール、置換アリールからなる群から選択され、 R^{14} と R^{15} はそれに結合している窒素原子と一緒に複素環または置換複素環を形成することができ、

20

V、W、X、YおよびZは、5員のヘテロアリールを形成し、W、XおよびYは独立に、 $=C(R^{14})-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^{14})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ および/または $-S(O)_2-$ を形成し、VおよびZは独立に、 $=C(R^{14})-$ および/または $>N-$ を形成し、 R^{14} は上記定義と同様であり、但し、V、W、X、YおよびZのうちの少なくとも1つは $=C(R^{14})-$ であり、V、W、X、YおよびZはチエニルを形成せず、

上記Aで定義される環は、シクロアルキレン、置換シクロアルキレン、ヘテロシクレン、置換ヘテロシクレン、アリーレンおよびヘテロアリーレンからなる群から選択され、

Tは、 $-SO_2-[(C_1 \sim C_3) \text{ アルキレン}]_p-$ 、 $-[(C_1 \sim C_3) \text{ アルキレン}]_p-SO_2-$ 、 $-NR^{16}SO_2-[(C_1 \sim C_3) \text{ アルキレン}]_p-$ 、 $-SO_2NR^{16}-(C_1 \sim C_3) \text{ アルキレン}]_p-$ 、 $-C(O)-[(C_1 \sim C_3) \text{ アルキレン}]_p-$ 、 $-[(C_1 \sim C_3) \text{ アルキレン}]_p-C(O)-$ 、 $-NR^{16}C(O)-[(C_1 \sim C_3) \text{ アルキレン}]_p-$ 、 $-C(O)NR^{16}-[(C_1 \sim C_3) \text{ アルキレン}]_p-$ 、 $-N(R^{16})-[(C_1 \sim C_3) \text{ アルキレン}]_p$ および $(C_1 \sim C_3)$ アルキレンからなる群から選択され、pは0または1であり、 R^{16} は水素、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

30

Qは、共有結合、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキレン、 $-NR^1C(O)NR^1-$ 、 $-NR^1C(O)-$ 、 $-C(O)NR^1-$ 、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_pNR^1-$ および $-NR^1-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_p$ からなる群から選択され、 R^1 は水素またはアルキルであり、pは0または1であり、但し、Wが $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ である場合、QはX、YおよびWと結合しておらず、さらに、Qが $-NR^1-$ である場合、Qは上記Aで定義される環の炭素原子と結合しており、

40

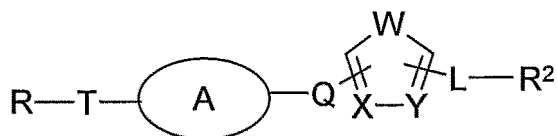
Lは、共有結合、アルキレン ($C_1 \sim C_4$)、置換アルキレン ($C_1 \sim C_4$)、アルケニレン ($C_2 \sim C_4$) および置換アルケニレン ($C_2 \sim C_4$)、シクロアルキレン ($C_3 \sim C_8$) および置換シクロアルキレン ($C_3 \sim C_8$) からなる群から選択される)

ならびにその互変異性体、異性体、プロドラッグおよび薬剤として許容される塩。

【請求項 2】

式 Ia を有する請求項 1 に記載の化合物

【化 2】

**Ia**

(式中、

Rは、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、 10

R²は、-C(O)NR⁴R⁵、-N(H)C(O)R⁶-C(O)(C₁~C₆)アルケニルSR⁶、NR⁷C(O)N(OH)R⁶、NR⁷C(O)(C₁~C₆)アルケニルSR⁶からなる群から選択され、

R⁴およびR⁵は独立に、水素、ヒドロキシル、(C₁~C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、アミノ(C₁~C₆)アルキルおよびアミノアリールからなる群から選択され、但し、R⁴およびR⁵の両方がヒドロキシルではなく、

R⁶は独立に、水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルカルボニル、アリール(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルピラジニル、ピリジノン、ピロリジノンおよびメチルイミダゾリルからなる群から選択され、 20

R⁷は独立に、水素および(C₁~C₆)アルキルからなる群から選択され、

上記Aで定義される環は、シクロアルキレン、置換シクロアルキレン、ヘテロシクレンおよび置換ヘテロシクレンからなる群から選択され、

Tは、結合部、-SO₂-[(C₁~C₃)アルキレン]_p-、-NR¹SO₂-[(C₁~C₃)アルキレン]_p-、-SO₂NR¹-[(C₁~C₃)アルキレン]_p-、-C(O)-[(C₁~C₃)アルキレン]_p-、-NR¹C(O)-[(C₁~C₃)アルキレン]_p-、-C(O)NR¹-[(C₁~C₃)アルキレン]_p-および(C₁~C₃)アルキレンからなる群から選択され、pは、0または1であり、R¹は、水素またはアルキルであり、

Wは-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-および-NR¹-からなる群から選択され、R¹は上記定義と同様であり、 30

XおよびYは、W、X、Yおよび2つの>CH基で定義される5員環がヘテロアリール環であるように>CHおよび>Nからなる群から選択され、但し、前記ヘテロアリール環はチエニルではなく、

Qは、共有結合、(C₁~C₃)アルキレン、-NR¹C(O)NR¹-、-NR¹C(O)-、-C(O)NR¹-、-(C₁~C₃-アルキレン)_pR¹-およびR¹-(C₁~C₃-アルキレン)_pからなる群から選択され、R¹は水素またはアルキルであり、pは0または1であり、但し、Wが-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-である場合、QはX、YおよびWと結合しておらず、さらにQが-NR¹-である場合、Qは上記Aで定義される環の炭素原子と結合しており、 40

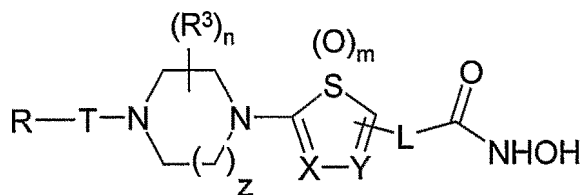
Lは、共有結合、アルキレン、置換アルキレン、アルケニレンおよび置換アルケニレン、シクロアルキレンおよび置換シクロアルキレンからなる群から選択され、但し、Lは5員のヘテロアリール基の炭素原子と結合している)

ならびにその互変異性体、異性体、プロドラッグおよび薬剤として許容される塩。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の化合物であって、前記化合物が式 I I

【化 3】



II

(式中、

10

Rは、水素、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され、

XおよびYは独立に、 $=C(R^{1\ 4})-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^{1\ 4})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ および/または $-S(O)_2-$ を形成し、VおよびZは独立に、 $=C(R^{1\ 4})-$ および/または $>N-$ を形成し、 $R^{1\ 4}$ は上記定義であり、但し、V、W、X、YおよびZの少なくとも1つは $=C(R^{1\ 4})-$ であり、V、W、X、YおよびZはチエニルを形成せず、

Tは、 $-SO_2-[(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}]_p-$ 、 $-[(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}]_p-SO_2-$ 、 $-NR^{1\ 6}SO_2-[(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}]_p-$ 、 $-SO_2NR^{1\ 6}-[(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}]_p-$ 、 $-C(O)-[(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}]_p-$ 、 $-[(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}]_p-C(O)-$ 、 $-NR^{1\ 6}C(O)-[(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}]_p-$ 、 $-C(O)NR^{1\ 6}-[(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}]_p-$ 、 $-N(R^{1\ 6})-[(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}]_p$ および $(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}$ からなる群から選択され、pは0または1であり、 $R^{1\ 6}$ は水素、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

20

Lは、共有結合、アルキレン($C_1 \sim C_4$)、置換アルキレン($C_1 \sim C_4$)、アルケニレン($C_2 \sim C_4$)および置換アルケニレン($C_2 \sim C_4$)、シクロアルキレン($C_3 \sim C_8$)および置換シクロアルキレン($C_3 \sim C_8$)からなる群から選択され、

各 R^3 は独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

30

m、nおよびzは独立に、0、1または2の整数である)

ならびにその互変異性体、異性体、プロドラッグおよび薬剤として許容される塩で表される化合物。

【請求項 4】

Rがアリールまたは置換アリールである請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

Rがフェニル、ナフチル、3,4-ジメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-ニトロフェニル、4-アセチルフェニル、チオフェン-2-イル、ビフェニル、5-(N,N-ジメチルアミノ)-ナフタレニル、4-フルオロフェニル、メチル、ベンジル、2-ヒドロキシエチル、2-アミノエチルおよび2-フェニルエチルからなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

40

【請求項 6】

R^3 がアルキルであり、nが1および0からなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項 7】

mが0である請求項1に記載の化合物。

【請求項 8】

Qが共有結合であり、上記Aで定義の環がピペリジニルである請求項1に記載の化合物

。

50

【請求項 9】

X が窒素であり、Y が C H である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

T が結合部、 $-SO_2-$ および $-SO_2NH-$ からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

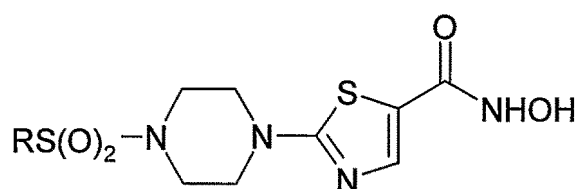
【請求項 11】

L が共有結合、アルケニレン基およびシクロアルキレンからなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

式 XI を有する請求項 3 に記載の化合物またはその互変異性体、異性体、プロドラッグ および薬剤として許容される塩。

【化 4】



XI

(式中、

R はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択され、

但し、R は 4-アミノフェニルではない)

【請求項 13】

R がアリールまたは置換アリールである請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

R が

フェニル、ナフチル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-ニトロフェニル、4-アセチルフェニル、4-[(N-モルホリノ)-メチル]フェニル、4-[(N-ピロリジニル)-メチル]フェニル、4-(N,N-ジメチルアミノ-メチル)フェニル、5-(N,N-ジメチルアミノ)ナフチル、4-ピロリンド-1-イルフェニル、4-アセトアミドフェニル、4-メチル-2,3-ジヒドロベンズイソキサジニル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシ-6-イル、2-クロロフェニル、2-クロロ-6-メチルフェニル、3-クロロ-2,5-ジメチルフェニル、3-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-クロロ-2-メチルフェニル、3-クロロ-4-メチルフェニル、4-クロロフェニル、3-シアノフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-フルオロ-2-メチルフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、5-フルオロ-2-メチルフェニル、4-メチル-スルホニルフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、3-(N,N-ジメチルアミノメチル)フェニル、3-(ピロリジン-1-イル)メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-メチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、4-イソプロピルフェニル、4-n-プロピルフェニル、t-ブチルフェニル、(4-ピラゾール-1-イル)フェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、4-(3-N,N-ジメチルアミノメチルフェニル)フェニル、4-(3-N,N-ジメチルアミノフェニル)フェニル、4-[(3-ピロリンド-N-イルメチル)-フェニル]フェニル、4

ー〔(N-モルホリノカルボニル)フェニル〕フェニル、4- (N, N-ジメチルーアミノカルボニルフェニル)フェニル、4- (4-フルオロフェニル)フェニル、4- (ピリド-4-イル)フェニル、4- (3-クロロフェニル)フェニル、4- (2-クロロフェニル)フェニル、4- (3-フルオロフェニル)フェニル、4- (2-フラニル)フェニル、4- [2- (ピロリジン-N-イルメチル)チエン-3-イル]フェニル、4- [5- (ピロリジン-N-イルメチル)チエン-2-イル]フェニル、4- [3- (ピロリジン-N-イルメチル)チエン-2-イル]フェニル、4- [3- (4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル]フェニル、4- [(3- (N-メチル-N- {2-N, N-ジメチルエト-1-イル} アミノメチル)フェニル)フェニル]フェニル、4- [(3- (N-メチル-N-エチルアミノメチル)フェニル)フェニル]フェニル、4- [(3- (N-メチル-N-イソプロピル)アミノメチル)フェニル]フェニル、4- (メチルスルホンアミドフェニル)フェニル、4- [1, 3- (ベンゾジオキソール-5-イル)]フェニル、4- (ピリミジン-5-イル)フェニル、2- (2-メチル-チオピリミジン-4-イル)チエン-5-イル、4- [4- (アセトアミドフェニル)]フェニル、4- (2-N, N-ジメチルアミノチエン-3-イル)フェニル、および4- (ピリド-3-イル)フェニルからなる群から選択される請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

Rがヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである請求項12に記載の化合物。

【請求項16】

Rがチエン-2-イル、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、およびベンゾチオーフレン-2-イル、3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル、2- (4-モルホリノ)-ピリド-5-イル、および2-フェノキシピリド-5-イルからなる群から選択される請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

Rがアルキルまたは置換アルキルである請求項12に記載の化合物。

【請求項18】

Rがn-ブチル、ベンジルおよび2-フェニルエチルからなる群から選択される請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

Rがアルケニルまたは置換アルケニルである請求項12に記載の化合物。

【請求項20】

Rがトランス-2-フェニルエテン-1-イルである請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

Rがアミノ、置換アミノ、ジメチルアミノおよび複素環基からなる群から選択される請求項12に記載の化合物。

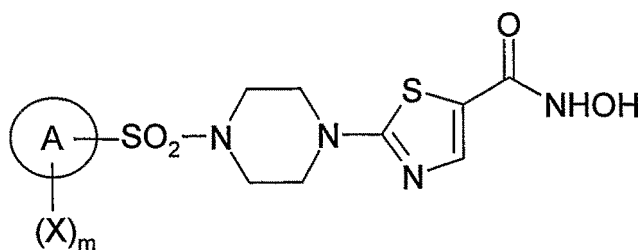
【請求項22】

Rが1-メチル-イミダゾール-4-イルである請求項21に記載の化合物。

【請求項23】

式X I Iを有する請求項3に記載の化合物

【化5】



XII

(式中、

10

20

30

40

50

A は、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

X は、アシル、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロ、複素環、置換複素環、ニトロ、チオアルキル、置換チオアルキルおよび $R^2-S(O)_2(NH)_n$ からなる群から選択され、 R^2 は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

m は、0、1、2 または 3 であり、

n は、0 または 1 であり、

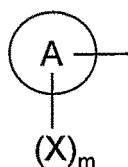
但し、 $-A-(X)_m$ は 4-アミノフェニルではない)

またはその互変異性体、異性体、プロドラッグおよび薬剤として許容される塩。

10

【請求項 24】

【化 6】



で定義される置換基がフェニル、ナフチル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-ニトロフェニル、4-アセチルフェニル、4-[(N-モルホリノ)メチル]フェニル、4-[(N-ピロリジン)メチル]フェニル、4-(N, N-ジメチルアミノメチル)フェニル、5-(N, N-ジメチルアミノ)ナフチル、4-ピロリンド-1-イルフェニル、4-アセトアミドフェニル、4-メチル-2, 3-ジヒドロベンズイソキサジニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-5-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-6-イル、2-クロロフェニル、2-クロロ-6-メチルフェニル、3-クロロ-2, 5-ジメチルフェニル、3-クロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3-クロロ-2-メチルフェニル、3-クロロ-4-メチルフェニル、4-クロロフェニル、3-シアノフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-フルオロ-2-メチルフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、5-フルオロ-2-メチルフェニル、4-メチルスルホニルフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、3-(N, N-ジメチルアミノメチル)フェニル、3-(ピロリジン-1-イル)メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-メチルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、3, 5-ジメチルフェニル、4-イソプロピルフェニル、4-n-プロピルフェニル、t-ブチルフェニル、チエン-2-イル、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、ベンゾチオフラン-2-イル、3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル、2-(4-モルホリノ)ピリド-5-イル、および 2-フェノキシピリド-5-イルからなる群から選択される請求項 23 に記載の化合物。

20

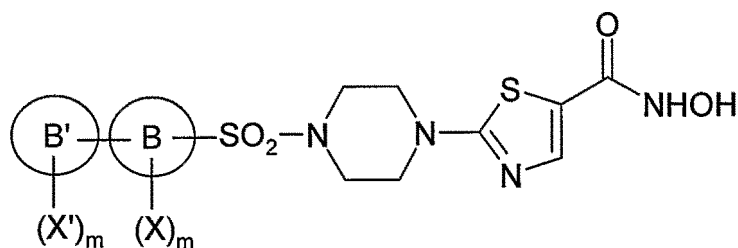
30

40

【請求項 25】

式 X I I I を有する請求項 3 に記載の化合物

【化 7】



XIII

(式中、

BおよびB'は独立に、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

XおよびX'は独立に、アシル、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、ニトロ、チオアルキル、置換チオアルキル、 $R^2-S(O)_2(NH)_n-$ (R^2 はアルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される) からなる群から選択され、

mは、0、1、2または3であり、

m'は、0、1または2であり、

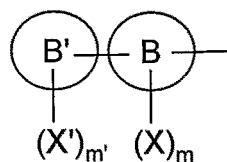
nは、0または1である)

またはその互変異性体、異性体、プロドラッグおよび薬剤として許容される塩。

【請求項 26】

次式

【化 8】



で定義される置換基が (4-ピラゾール-1-イル) フェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、4-(3-N, N-ジメチルアミノメチルフェニル) フェニル、4-(3-N, N-ジメチルアミノフェニル) フェニル、4-[(3-ピロリンド-N-イルメチル) フェニル] フェニル、4-[(N-モルホリノカルボニル) フェニル] フェニル、4-(N, N-ジメチルアミノカルボニルフェニル) フェニル、4-(4-フルオロフェニル) フェニル、4-(ピリド-4-イル) フェニル、4-(3-クロロフェニル) フェニル、4-(2-クロロフェニル) フェニル、4-(3-フルオロフェニル) フェニル、4-(2-フラニル) フェニル、4-[2-(ピロリジン-N-イルメチル) チエン-3-イル] フェニル、4-[5-(ピロリジン-N-イルメチル) チエン-2-イル] フェニル、4-[3-(ピロリジン-N-イルメチル) チエン-2-イル] フェニル、4-[3-(4-メチルピペリジン-1-イル) フェニル] フェニル、4-[(3-(N-メチル-N- {2-N, N-ジメチルエト-1-イル} アミノメチル) フェニル] フェニル、4-[(3-(N-メチル-N-エチルアミノメチル) フェニル] フェニル、4-[(3-(N-メチル-N-イソプロピル) アミノメチル) フェニル] フェニル、4-(メチルスルホンアミドフェニル) フェニル、4-[1, 3-(ベンゾジオキソール-5-イル)] フェニル、4-(ピリミジン-5-イル) フェニル、2-(2-メチルチオピリミジン-4-イル) チエン-5-イル、4-[4-(アセトアミドフェニル)] フェニル、4-(2-N, N-ジメチルアミノチエン-3-イル) フェニル、および4-(ピリド-3-イル) フェニルからなる群から選択される請求項 25に記載の化合物。

【請求項 27】

1-(2-ナフチルスルホニル)-4-(5-ヒドロキシアミノカルボニルチアゾール

10

20

30

40

50

- 2 - イル) ピペラジン ;
 1 - (2 - ナフチルスルホニル) - 4 - (5 - ヒドロキシアミノカルボニルチアゾール
 - 2 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン ;
 1 - (2 - ナフチルスルホニル) - 4 - (4 - ヒドロキシアミノカルボニルチアゾール
 - 2 - イル) ピペラジン ;
 1 - (2 - ナフチルスルホニル) - 4 - [(5 - (2 - ヒドロキシアミノカルボニルエ
 テン - 1 (Z) - イル - チアゾール - 2 - イル) ピペラジン ;
 4 - (2 - ナフチルスルホニルアミノ) - 1 - [(5 - (2 - ヒドロキシアミノカルボ
 ニル - チアゾール - 2 - イル) - ピペラジン ;
 2 - [4 - (3 , 4 - ジメトキシ - ベンゼンスルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 10
 チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;
 2 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホニル) - ピペラジン - 1 - イ
 ル] - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;
 2 - [4 - (4 - トルエン - 4 - スルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - チアゾール
 - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;
 2 - [4 - (4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニル) - ピペラジン - 1 - イル
] - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;
 2 - [4 - (4 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - チアゾ
 ル - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;
 2 - [4 - (4 - アセチル - ベンゼンスルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - チアゾ 20
 ール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;
 2 - [4 - (チオフエン - 2 - スルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - チアゾール -
 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;
 2 - [4 - (ビフェニル - 4 - スルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - チアゾール -
 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;
 2 - [4 - (5 - ジメチルアミノ - ナフタレン - 1 - スルホニル) - ピペラジン - 1 -
 イル] - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;
 2 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - チアゾ
 ール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;
 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシ 30
 アミド ;
 2 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキ
 シアミド ;
 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピペラジン - 1 - イル) - チアゾール - 5 - カ
 ルボン酸ヒドロキシアミド ;
 2 - (4 - (2 - アミノエチル) - ピペラジン - 1 - イル) - チアゾール - 5 - カルボ
 ン酸ヒドロキシアミド ;
 2 - (4 - フェニルエチル - ピペラジン - 1 - イル) - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒ
 ドロキシアミド ;
 2 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル) - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキ 40
 シアミド ;
 2 - (4 - ベンゾイル - ピペラジン - 1 - イル) - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロ
 キシアミド ;
 2 - (4 - フェニルアセチル - ピペラジン - 1 - イル) - チアゾール - 5 - カルボン酸
 ヒドロキシアミド ;
 N - (2 - ナフチルスルホニル) - N ' - { 2 - [5 - (N - ヒドロキシカルボキサミ
 ド)] チアゾリル } - ピペラジン ;
 2 - [4 - (ナフサ - 2 - イル - 4 - スルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - チアゾ
 ール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;
 2 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホニル) - ピペラジン - 1 - イ 50

- ル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(4-トルエン-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(ピフェニル-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(3,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(5-ジメチルアミノ-ナフタレン-1-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(4-アセチル-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(4-ニトロ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(4-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(4-ピロリジニルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(チオフェン-2-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(N-メチル-2,3-ジヒドロベンズイソキサジニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(4-イソプロピルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(トランス-2-フェニルエタンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(2-クロロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(3-クロロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(N,N-ジメチルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(4-メチルスルホニルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(ピリジン-3-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(2-メチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(3-メチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-{4-[(3'-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル}-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(4-n-プロピルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(3,5-ジメチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チア

ゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-[4-(4-tert-ブチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-[4-(ベンジルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-[4-(4'-N, N-ジメチルカルボキサミド-1, 1'-ビフェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル]-1, 3-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-[4-(4'-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル]-1, 3-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-{4-[4'-(ジメチルアミノ)メチル]-1, 1'-ビフェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-[4-(3, 5-ジメチルイソキサゾールスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-[4-(4-モルホリノ)-3-ピリジルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-[4-(3'-(ジメチルアミノ)-1, 1'-ビフェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル]-1, 3-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-{4-[3'-(ピロリジン-1-イルメチル)-1, 1'-ビフェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-[4-(4-ジメチルアミノフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-[4-(3, 4-ジメチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-[4-(4'-(モルホリン-4-イルカルボニル)-1, 1'-ビフェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル]-1, 3-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-(4-{4-[2-(ジメチルアミノ)-メチル]チエン-3-イル}フェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-1, 3-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-{4-[4'-(フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-[4-(3-クロロ-2-メチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-[4-(3-クロロ-4-メチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-[4-(4-メトキシフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-{4-[4-(ピリジン-4-イル)フェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-[4-(3-フルオロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-[4-(2-フルオロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-[4-(2-メチル-5-フルオロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-[4-(2-トリフルオロメチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-{4-[3'-(クロロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾールー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2 - { 4 - [(2' - クロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル } - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - (4 - { [4 - (2 - フリル) フェニル] スルホニル } ピペラジン - 1 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - [4 - (3, 4 - ジフルオロフェニルスルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニルスルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニルスルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - [4 - (2 - メチル - 6 - クロロフェニルスルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - [4 - (2, 5 - ジメチル - 4 - クロロフェニルスルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - [4 - (2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - スルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - [4 - (2 - ベンゾチオフェンスルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - [4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフランスルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - [4 - (3, 4 - ベンゾジオキサンスルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - [4 - (3 - ビフェニルスルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - [4 - (2 - フェノキシピリジン - 5 - スルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - [4 - (2 - { 2 - メチルチオピリミジン - 4 - イル } - 5 - チオフェンスルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - (4 - [4 - { (2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - チエン - 3 - イル) フェニルスルホニル }] - ピペラジン - 1 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - (4 - { 4 - [(5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - チエン - 2 - イル] フェニルスルホニル } - ピペラジン - 1 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - { 4 - [(3' - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 1, 1' - ビフェニルスルホニル] - ピペラジン - 1 - イル } - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - { 4 - [3' - { [(2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ] メチル } - 1, 1' - ビフェニルスルホニル] - ピペラジン - 1 - イル } - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - [4 - (3, 5 - ジフルオロフェニルスルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - (4 - { 4 - [(3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - チエン - 2 - イル] フェニルスルホニル } - ピペラジン - 1 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - { 4 - [(3' - [イソプロピル (メチル) アミノ] メチル] - 1, 1' - ビフェニルスルホニル] - ピペラジン - 1 - イル } - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - { 4 - [(3' - [エチル (メチル) アミノ] メチル] - 1, 1' - ビフェニルスルホニル] - ピペラジン - 1 - イル } - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシ

10

20

30

40

50

アミド；

2- {4- [(3'-フルオロ-1, 1'-ビフェニルスルホニル) ピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4- { [4- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) フェニル] スルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4- (n-ブチルスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4- (クロロフェニルスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [(5-プロモチエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -10
N-ヒドロキシ-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド；

2- {4- [(4'-クロロ-1, 1'-ビフェニルスルホニル) ピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [(4'-メトキシ-1, 1'-ビフェニルスルホニル) ピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [(4'- (2, 2-ジメチルプロピル) -1, 1'-ビフェニルスルホニル) ピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [(4-チエン-2-イルフェニル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4- { [4- (1- (2, 2-ジメチルプロポキシカルボニル) -1H-ピロール-2-イル) フェニル] -スルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド； 20

2- (4- { [4- (1H-ピロール-2-イル) フェニル] スルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [(3'- (ピペリジン-1-イルメチル) -1, 1'-ビフェニルスルホニル) ピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [(3'- (4-メチルピペリジン-1-イルメチル) -1, 1'-ビフェニルスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド； 30

2- {4- [(3'- (ヘキサヒドロアゼピン-1-イルメチル) -1, 1'-ビフェニルスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [(3'- ((ジエチルアミノ) メチル) -1, 1'-ビフェニルスルホニル) ピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [(3'- ((メチル (3-プロペニル) アミノ) メチル) フェニルスルホニル) ピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4- {4- [(3- (ピロリジン-1-イルメチル) -2-フリル] フェニルスルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド； 40

2- (4- {5- [3- (ピロリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4- (4-ピラゾール-1-イル-4-スルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4- (4- {1-メチルイミダゾール-4-イル} -4-スルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4- (4-メトキシフェニル-4-スルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4- {3-トリフルオロメチルフェニル} -4-スルホニル) -ピペラジン-1 50

- ーイル]ーチアゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー[4ー(4ー{N，Nージメチルアミノメチルフェニル}ー4ースルホニル)ーピ
 ペラジンー1ーイル]ーチアゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー[4ー(4ー{Nーモルホリノメチルフェニル}ー4ースルホニル)ーピペラジン
 ー1ーイル]ーチアゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー[4ー(4ー{Nーピロリジニルメチルフェニル}ー4ースルホニル)ーピペラジ
 ンー1ーイル]ーチアゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー[4ー(4ーフェネチルフェニルー4ースルホニル)ーピペラジンー1ーイル]ー
 チアゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー[4ー(4ーエチルフェニルー4ースルホニル)ーピペラジンー1ーイル]ーチア 10
 ザールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー[4ー(3ーヒドロキシメチルフェニルー4ースルホニル)ーピペラジンー1ーイ
 ル]ーチアゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー[4ー(3ーピロリジンー1ーイルメチルフェニルー4ースルホニル)ーピペラジ
 ンー1ーイル]ーチアゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー[4ー(4ーピリミドー5ーイルフェニルー4ースルホニル)ーピペラジンー1ー
 イル]ーチアゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー{4ー[(4'ー(アセトアミドフェニル)ーフェニルスルホニル]ピペラジンー
 1ーイル}ー1，3ーチアゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー[4ー(3ーピリジルフェニルー4ースルホニル)ーピペラジンー1ーイル]ーチ 20
 アゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー[4ー(3ー{N，Nージメチルアミノメチルフェニル}ー4ースルホニル)ーピ
 ペラジンー1ーイル]ーチアゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー[4ー(3ーメトキシメチルベンゼンスルホニル)ーピペラジンー1ーイル]ーチ
 アゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー[4ー(4ーアセトアミドー4ースルホニル)ーピペラジンー1ーイル]ーチアゾ
 ールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー[4ー(3ーシアノフェニル}ー4ースルホニル)ーピペラジンー1ーイル]ーチ
 アゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー{4ー[(2ークロロー5ーメトキシフェニル)スルホニル]ピペラジンー1ーイ 30
 ル}ー1，3ーチアゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー(4ー{[3ー(ジフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピペラジンー1ー
 イル)ー1，3ーチアゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー{4ー[(4ーメチルー3ーニトロフェニル)スルホニル]ピペラジンー1ーイル
 }ー1，3ーチアゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー{4ー[(2，5ージメトキシフェニル)スルホニル]ピペラジンー1ーイル}ー
 1，3ーチアゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー{4ー[(2，5ージメチルフェニル)スルホニル]ピペラジンー1ーイル}ー1
 ，3ーチアゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー(4ー{[2ー(ピロリジンー1ーイルメチル)ー4ーメチルフェニル]スルホニ 40
 ル}ピペラジンー1ーイル)ー1，3ーチアゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー(4ー{[3ーフルオロー4ー(ピロリジンー1ーイル)フェニル]スルホニル}
 ピペラジンー1ーイル)ー1，3ーチアゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー(4ー{[4ー(ピペリジンー1ーイル)フェニル]スルホニル}ピペラジンー1
 ーイル)ー1，3ーチアゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー(4ー{[4ー(モルホリンー4ーイル)フェニル]スルホニル}ピペラジンー1
 ーイル)ー1，3ーチアゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー{4ー[(トリフルオロメチル)スルホニル]ピペラジンー1ーイル}ー1，3ー
 チアゾールー5ーカルボン酸ヒドロキシアミド；
 2ー{4ー[エチルスルホニル]ピペラジンー1ーイル}ー1，3ーチアゾールー5ー 50

カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [3'- { [N-アセチルアミノ] メチル} -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [3'- {メトキシメチル} -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [4- (2- (ピロリジン-1-イルメチル) -チエン-4-イル) フェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4- {4- [3- ((ジメチルアミノ) -メチル) -2-フリル] フェニルスルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド； 10

2- (4- {4- [(4- (ピロリジン-1-イルメチル) -2-フリル] フェニルスルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4- {4- [(3- ((ジメチルアミノ) メチル) -チエン-2-イル] フェニルスルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [3'- { [(2-ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ] メチル} -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド； 20

2- {4- [3'- { [ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] メチル} -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [3'- (3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イルメチル) -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [3'- { [(ブチル) (メチル) アミノ] メチル} -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド； 30

2- {4- [3'- ((ピペラジン-1-イル) メチル) -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [3'- { [(2-メトキシエチル) (メチル) アミノ] メチル} -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [3'- { [ビス (3-プロペニル)) アミノ] メチル} -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [3'- { [メチルアミノ] メチル} -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド； 40

2- {4- [2'- {ピロリジン-1-イルメチル} -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
からなる群から選択される化合物ならびにその互変異性体、異性体、プロドラッグおよび薬剤として許容される塩。

【請求項 28】

有効量の請求項 1 に記載の 1 つまたは複数の化合物、薬剤として不活性な担体、および任意選択で少なくとも 1 種の抗癌剤を含む薬剤組成物。

【請求項 29】

前記抗癌剤が、白金配位化合物、タキサン化合物、トポイソメラーゼ I 阻害剤、トポイ 50

ソメラーゼ I I 阻害剤、抗腫瘍性ピンカアルカロイド、抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体、アルキル化剤、抗腫瘍性アントラサイクリン誘導体、HER2 抗体、エストロゲン受容体拮抗薬、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、アロマターゼ阻害剤、レチノイド、レチノイン酸代謝遮断薬 (RAMBA)、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤および他のHDAC阻害剤から選択される請求項28に記載の薬剤組成物。

【請求項30】

前記抗癌剤が、カルボプラチン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、トポテカン、エトポシド、テニポシド、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、5-フルオロウラシル、ジェムシタビン、カペシタビン、シクロホスファミド、クロラムブシル、カルムスチン、ロムスチン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ダルビシン、ミトキサントロン、トラスツズマ、タモキシフェン、トレミフェン、ドロロキシフェン、ファスロデックス、ラロキシフェン、エグゼメスタン、アナストロゾール、レトラゾール、ボロゾール、ビタミンD、アキュテイン、アザシチジン、フラボペリドール、メシル酸イマチニブおよびゲフィチニブから選択される請求項29に記載の薬剤組成物。

【請求項31】

哺乳動物患者の増殖性障害を阻害するための方法であって、請求項28に記載の薬剤組成物を前記患者に投与することを含む方法。

【請求項32】

哺乳動物患者の増殖性障害を阻害するための方法であって、請求項29に記載の薬剤組成物を前記患者に投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、35 U. S. C. § 119 (e) にもとづき、2004年3月8日出願の米国仮出願番号第60/551, 644号および2004年11月17日出願の米国仮出願番号第10/992, 303号に関する特典を請求するものである。そのそれぞれの全体を参照により本明細書に組み込む。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の酵素活性を阻害する化合物に関する。本発明は、このような化合物を含む薬剤組成物および少なくとも部分的にHDACによって媒介された状態、特に増殖状態を治療することも対象とする。

【0003】

(参考文献)

本出願において、以下の出版物、特許および特許出願を上付きの添え字番号で引用する：

¹ Marks等、Nature Reviews: Cancer 1: 194~202 頁 (2001年) 40

² Finnin等、Nature、401: 188~193 頁 (1999年)

³ Geerts等、1998年3月11日発行の欧州特許出願公開番号第0827742号

上記出版物、特許および特許出願のすべてを、それぞれの個別出版物、特許および特許出願があたかもその全体において具体的個別的に参照により本明細書に組み込まれているのと同程度に、その全体を参照により本明細書に組み込む。

【0004】

(最新技術)

すべての真核細胞において、クロマチンのゲノムDNAはヒストンと会合してヌクレオ 50

ソームを形成する。各ヌクレオソームは、各ヒストン：H 2 A、H 2 B、H 3 および H 4 の 2 つのコピーでできたタンパク質 8 量体からなる。DNA はこのタンパク質コアのまわりに巻き付き、ヒストンの塩基性アミノ酸は DNA の負に荷電したリン酸基と相互に作用する。これらのコアヒストンの最も一般的な翻訳後修飾は、保存された高度に塩基性の N-末端リジン残基の ε-アミノ基の可逆的アセチル化である。ヒストンアセチル化の定常状態は、競合するヒストンアセチルトランスフェラーゼと以降 HDAC と称するヒストン脱アセチル化酵素との間の動的平衡によって確立される。

【0005】

ヒストンアセチル化と脱アセチル化は長く転写調節と関連付けられてきた。最近における、種々のヒストンアセチルトランスフェラーゼとヒストン脱アセチル化酵素をコードする遺伝子のクローニングによって、ヒストンアセチル化と転写調節との間の関係を説明できる可能性がでてきている。ヒストンの可逆的アセチル化はクロマチンのリモデリングをもたらすことができ、したがって、遺伝子転写の調節機序として働くことができる。一般に、ヒストンの高アセチル化は遺伝子の発現を容易にし、他方、ヒストン脱アセチル化は転写抑制と関連している。ヒストンアセチルトランスフェラーゼは転写コアクチベーターとして作用することが示されており、他方、脱アセチル化酵素は転写抑制経路に属することが見出されている。

10

【0006】

ヒストンアセチル化と脱アセチル化の間の動的平衡は正常な細胞成長に必須なものである。ヒストン脱アセチル化の障害は、細胞周期停止、細胞分化、アポトーシスおよび形質転換した表現型の逆転の結果をもたらす。したがって、HDAC 障害剤は細胞増殖性の疾患または状態の治療において非常に高い治療可能性を有することができる¹。

20

【0007】

ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の障害剤の研究によって、これらの酵素が、細胞の増殖および分化において確かに重要な役割を果たすことが示されている。障害剤のトリコスタチン A (TSA) は、G 1 相および G 2 相の両方で細胞周期停止をもたらし、異なる細胞系の形質転換した表現型を復帰させ、フレンド白血病細胞およびその他の分化を誘発する。TSA (およびスベロイルアニリドヒドロキサム酸 SAHA) は、細胞成長を障害し、末端分化を誘発し、マウスでの腫瘍の生成を阻止することが報告されている²。

30

【0008】

トリコスタチン A は線維症、例えば肝臓線維症および肝硬変の治療に有用であることも報告されている³。

【0009】

上記の観点から、HDAC の障害剤／拮抗薬が依然として必要とされている。

【0010】

(発明の概要)

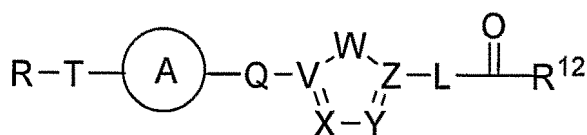
本発明は、障害剤 HDAC 活性を障害し、したがって増殖性疾患の治療において増殖抑制剤として有用である化合物を提供する。

【0011】

したがって、その組成物態様の 1 つでは、本発明は式 I の化合物

40

【化 1】



I

【0012】

(式中、

50

Rは、水素、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され、

$R^{1\ 2}$ は $-NR^{1\ 4}OH$ 、 $-OH$ 、 $-NR^{1\ 4}R^{1\ 5}$ 、 $-OR^{1\ 4}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキレン- $SR^{1\ 4}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキレン- $OR^{1\ 4}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキレン- $NR^{1\ 4}R^{1\ 5}$ 、 $-CF_3$ からなる群から選択され、

$R^{1\ 4}$ 、 $R^{1\ 5}$ は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ 置換アルキル、アリール、置換アリールからなる群から選択され、 $R^{1\ 4}$ と $R^{1\ 5}$ はそれに結合している窒素原子と一緒に複素環または置換複素環を形成することができ、

V、W、X、YおよびZは、5員のヘテロアリールを形成し、W、XおよびYは独立に、 $=C(R^{1\ 1})-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^{1\ 4})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ および/または $-S(O)_2-$ を形成し、VおよびZは独立に、 $=C(R^{1\ 4})-$ および/または $>N-$ を形成し、 $R^{1\ 4}$ は上記定義と同様であり、但し、V、W、X、YおよびZのうちの少なくとも1つは $=C(R^{1\ 4})-$ であり、V、W、X、YおよびZで形成される5員環はチエニルではない前提であり、

上記Aで定義される環は、シクロアルキレン、置換シクロアルキレン、ヘテロシクレン、置換ヘテロシクレン、アリーレンおよびヘテロアリーレンからなる群から選択され、

Tは、 $-SO_2-[(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}]_p-$ 、 $-[(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}]_p-SO_2-$ 、 $-NR^{1\ 6}SO_2-[(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}]_p-$ 、 $-SO_2NR^{1\ 6}-(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}]_p-$ 、 $-C(O)-[(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}]_p-$ 、 $-[(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}]_p-C(O)-$ 、 $-NR^{1\ 6}C(O)-[(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}]_p-$ 、 $-C(O)NR^{1\ 6}-[(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}]_p-$ 、 $-N(R^{1\ 6})-[(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}]_p$ および $(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}$ からなる群から選択され、pは0または1であり、 $R^{1\ 6}$ は水素、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

Qは、共有結合、 $(C_1 \sim C_3) \text{アルキレン}$ 、 $-NR^1C(O)NR^1-$ 、 $-NR^1C(O)-$ 、 $-C(O)NR^1-$ 、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキレン})_pNR^1-$ および $-NR^1-(C_1 \sim C_3 \text{アルキレン})_p$ からなる群から選択され、 R^1 は水素またはアルキルであり、pは0または1であり、但し、Wが $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ である場合、QはX、YおよびWと結合しておらず、さらに、Qが $-NR^1-$ である場合、Qは上記Aで定義される環の炭素原子と結合しており、

Lは、共有結合、アルキレン($C_1 \sim C_4$)、置換アルキレン($C_1 \sim C_4$)、アルケニレン($C_2 \sim C_4$)および置換アルケニレン($C_2 \sim C_4$)、シクロアルキレン($C_3 \sim C_8$)および置換シクロアルキレン($C_3 \sim C_8$)からなる群から選択される)

ならびにその互変異性体、異性体、プロドラッグおよび薬剤として許容される塩を対象とする。

【0013】

V、W、X、YおよびZで定義される好ましいヘテロアリール基には、フラン、イミダゾール、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、チアゾール、テトラゾール、トリアゾール、オキサゾール、ピロール、チアジアゾール等が含まれる。しかし、本発明には、V、W、X、YおよびZがチエニルを形成する化合物は含まれない。

【0014】

別のその組成物態様では、本発明は式I aの化合物

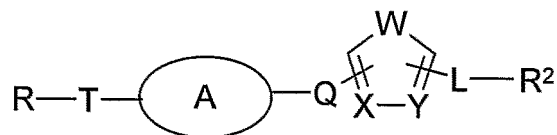
10

20

30

40

【化 2】



Ia

【0015】

(式中、

10

Rは、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

R²は、-C(O)NR⁴R⁵、-N(H)C(O)R⁶-C(O)(C₁~C₆)アルケニルSR⁶、NR⁷C(O)N(OH)R⁶、NR⁷C(O)(C₁~C₆)アルケニルSR⁶からなる群から選択され、

R⁴およびR⁵は独立に、水素、ヒドロキシル、(C₁~C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、アミノ(C₁~C₆)アルキルおよびアミノアリールからなる群から選択され、但し、R⁴およびR⁵の両方がヒドロキシルではなく、

R⁶は独立に、水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルカルボニル、アリール(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルピラジニル、ピリジノン、ピロリジノンおよびメチルイミダゾリルからなる群から選択され、

20

R⁷は独立に、水素および(C₁~C₆)アルキルからなる群から選択され、

上記Aで定義される環は、シクロアルキレン、置換シクロアルキレン、ヘテロシクレンおよび置換ヘテロシクレンからなる群から選択され、

Tは、結合部、-SO₂-[(C₁~C₃)アルキレン]_p-、-NR¹SO₂-[(C₁~C₃)アルキレン]_p-、-SO₂NR¹-[(C₁~C₃)アルキレン]_p-、-C(O)-[(C₁~C₃)アルキレン]_p-、-NR¹C(O)-[(C₁~C₃)アルキレン]_p-、-C(O)NR¹-[(C₁~C₃)アルキレン]_p-および(C₁~C₃)アルキレンからなる群から選択され、pは0または1であり、R¹は水素またはアルキルであり、

30

Wは-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-および-NR¹-からなる群から選択され、R¹は上記定義と同様であり、

XおよびYは、W、X、Yおよび2つの>CH基で定義される5員環がヘテロアリール環であるように>CHおよび>Nからなる群から選択され、但し、上記ヘテロアリール環はチエニルではなく、

Qは、共有結合、(C₁~C₃)アルキレン、-NR¹C(O)NR¹-、-NR¹C(O)-、-C(O)NR¹-、-(C₁~C₃-アルキレン)_pR¹-およびR¹-(C₁~C₃-アルキレン)_pからなる群から選択され、R¹は水素またはアルキルであり、pは0または1であり、但し、Wが-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-である場合、QはX、YおよびWと結合しておらず、さらにQが-NR¹-である場合、Qは上記Aで定義の環の炭素原子と結合しており、

40

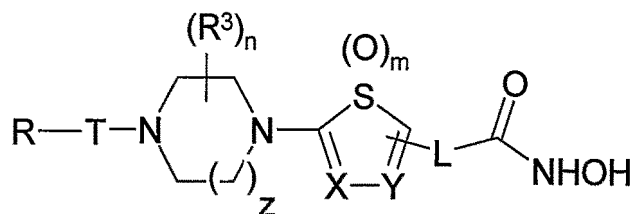
Lは、共有結合、アルキレン、置換アルキレン、アルケニレンおよび置換アルケニレン、シクロアルキレンおよび置換シクロアルキレンからなる群から選択され、但し、Lは5員のヘテロアリール基の炭素原子と結合している)

ならびにその互変異性体、異性体、プロドラッグおよび薬剤として許容される塩を対象とする。

【0016】

1つの好ましい実施形態では、本発明の化合物は式 I I

【化 3】



II

10

【0017】

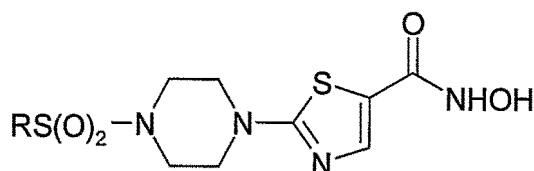
(式中、L、R、T、XおよびYは上記定義と同様であり、各R³は独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、m、nおよびzは独立に、0、1または2に等しい整数である)

ならびにその互変異性体、異性体、プロドラッグおよび薬剤として許容される塩で表される。

【0018】

本発明の好ましい実施形態では、式IIの化合物は、さらに、式XI

【化 4】



XI

20

【0019】

(式中、

Rはアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択され、但し、Rは4-アミノフェニルではない)

30

ならびにその互変異性体、異性体、プロドラッグおよび薬剤として許容される塩で表すことができる。

【0020】

一実施形態では、Rは好ましくはアリールであり、より好ましくはフェニルまたはナフチルである(例えば2-ナフチル)。

【0021】

別の実施形態では、Rは好ましくは置換アリールであり、より好ましくはRは、

40

3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-ニトロフェニル、4-アセチルフェニル、4-[(N-モルホリノ)-メチル]フェニル、4-[(N-ピロリジニル)-メチル]フェニル、4-(N,N-ジメチルアミノ-メチル)フェニル、5-(N,N-ジメチルアミノ)ナフチル、4-ピロリンド-1-イルフェニル、4-アセトアミドフェニル、4-メチル-2,3-ジヒドロベンズイソキサジニル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシ-6-イル、2-クロロフェニル、2-クロロ-6-メチルフェニル、3-クロロ-2,5-ジメチルフェニル、3-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェ

50

ニル、3-クロロ-2-メチルフェニル、3-クロロ-4-メチルフェニル、4-クロロフェニル、3-シアノフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-フルオロ-2-メチルフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、5-フルオロ-2-メチルフェニル、4-メチルスルホニルフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、3-(N, N-ジメチルアミノメチル)フェニル、3-(ピロリジン-1-イル)メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-メチルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、3, 5-ジメチルフェニル、4-イソプロピルフェニル、4-n-プロピルフェニル、t-ブチルフェニル、(4-ピラゾール-1-イル)フェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、4-(3-N, N-ジメチルアミノメチルフェニル)フェニル、4-(3-N, N-ジメチルアミノフェニル)フェニル、4-[(3-ピロリンド-N-イルメチル)-フェニル]フェニル、4-[(N-モルホリノカルボニル)フェニル]フェニル、4-(N, N-ジメチル-アミノカルボニルフェニル)フェニル、4-(4-フルオロフェニル)フェニル、4-(ピリド-4-イル)フェニル、4-(3-クロロフェニル)フェニル、4-(2-クロロフェニル)フェニル、4-(3-フルオロフェニル)-フェニル、4-(2-フラニル)フェニル、4-[2-(ピロリジン-N-イルメチル)チエン-3-イル]フェニル、4-[5-(ピロリジン-N-イルメチル)チエン-2-イル]フェニル、4-[3-(ピロリジン-N-イルメチル)チエン-2-イル]フェニル、4-[3-(4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル]フェニル、4-[(3-(N-メチル-N-{2-N, N-ジメチルエト-1-イル}アミノメチル)フェニル)フェニル、4-[(3-(N-メチル-N-エチルアミノメチル)フェニル)フェニル、4-[(3-(N-メチル-N-イソプロピル)アミノメチル)フェニル]フェニル、4-(メチルスルホンアミドフェニル)フェニル、4-[1, 3-(ベンゾジオキソール-5-イル)]フェニル、4-(ピリミジン-5-イル)フェニル、2-(2-メチル-チオピリミジン-4-イル)チエン-5-イル、4-[4-(アセトアミドフェニル)]フェニル、4-(2-N, N-ジメチルアミノチエン-3-イル)フェニル、および4-(ピリド-3-イル)フェニルからなる群から選択される置換フェニ基である。

【0022】

別の実施形態では、Rは好ましくはヘテロアリールである。好ましいヘテロアリールには、例として、チエン-2イル、ピリド-2-イル、ピリド-3-イルおよびベンゾチオフラン-2-イルが含まれる。

【0023】

別の実施形態では、Rは好ましくは置換ヘテロアリールである。好ましい置換ヘテロアリールには、例として、3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル、2-(4-モルホリノ)ピリド-5-イルおよび2-フェノキシピリド-5-イルが含まれる。

【0024】

別の実施形態では、Rは好ましくはアルキルまたは置換アルキルである。好ましいアルキルおよび置換アルキルには、例として、n-ブチル、ベンジルおよび2-フェニルエチルが含まれる。

【0025】

さらに別の実施形態では、Rは好ましくはアルケニルまたは置換アルケニルである。好ましいアルケニルおよび置換アルケニルには、例として、トランス-2-フェニルエテン-1-イルが含まれる。

【0026】

さらに別の実施形態では、Rは好ましくはアミノまたはジメチルアミノなどの置換アミノである。

【0027】

さらに別の実施形態では、Rは1-メチル-イミダゾール-4-イルなどの置換複素環基である。

10

20

30

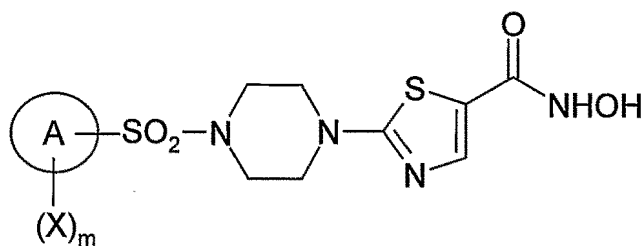
40

50

【0028】

本発明の別の好ましい態様は式XIIの化合物

【化5】



10

XII

【0029】

(式中、

Aは、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

Xは、アシル、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロ、複素環、置換複素環、ニトロ、チオアルキル、置換チオアルキルおよび $R^2-S(O)_2(NH)_n-$ (R^2 はアルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される) からなる群から選択され、

20

mは、0、1、2または3であり、

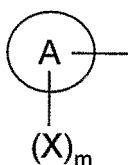
nは、0または1であり、

但し、 $-A-(X)_m$ は4-アミノフェニルではない) を対象とする。

【0030】

次式

【化6】



30

【0031】

で定義される置換基の好ましい例には、例としてだけであるが、フェニル、ナフチル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-ニトロフェニル、4-アセチルフェニル、4-[(N-モルホリノ)メチル]フェニル、4-[(N-ピロリジニル)メチル]フェニル、4-(N,N-ジメチルアミノメチル)フェニル、5-(N,N-ジメチルアミノ)ナフチル、4-ピロリンド-1-イルフェニル、4-アセトアミドフェニル、4-メチル-2,3-ジヒドロベンズイソキサジニル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニン-6-イル、2-クロロフェニル、2-クロロ-6-メチルフェニル、3-クロロ-2,5-ジメチルフェニル、3-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-クロロ-2-メチルフェニル、3-クロロ-4-メチルフェニル、4-クロロフェニル、3-シアノフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-フルオロ-2

40

50

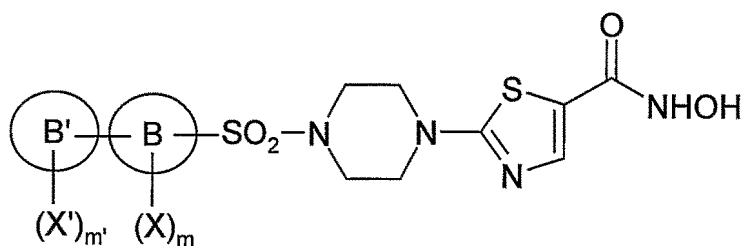
ーメチルフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、5-フルオロ-2-メチルフェニル、4-メチルスルホニルフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、3-(N,N-ジメチルアミノメチル)フェニル、3-(ピロリジン-1-イル)メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-メチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、4-イソプロピルフェニル、4-n-プロピルフェニル、t-ブチルフェニル、チエン-2-イル、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、ベンゾチオフラン-2-イル、3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル、2-(4-モルホリノ)ピリド-5-イル、および2-フェノキシピリド-5-イルが含まれる。

【0032】

10

本発明の別の好ましい態様は以下のような式XIIIの化合物

【化7】



XIII

20

【0033】

(式中、

BおよびB'は独立に、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

XおよびX'は独立に、アシル、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、ニトロ、チオアルキル、置換チオアルキル、 $R^2-S(O)_2(NH)_n-(R^2$ はアルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される)からなる群から選択され、

30

mは、0、1、2または3であり、

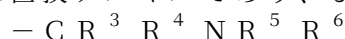
m'は、0、1または2であり、

nは、0または1である)

を対象とする。

【0034】

mは、0であり、m'は、1であることが好ましい。m'が1である場合、X'は、好ましくは置換アルキルであり、より好ましくは次式：



(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 または R^6 は独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールであるか、 R^5 および R^6 はNと一緒に3~10個の原子を含む複素環または置換複素環を形成する)

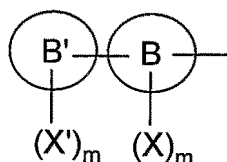
40

で表される。

【0035】

次式

【化 8】



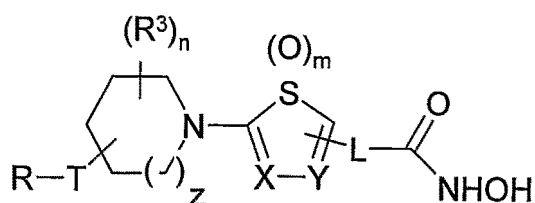
【0036】

で定義される置換基の好ましい例には、例としてだけであるが、（４－ピラゾール－１－イル）フェニル、３－ピフェニル、４－ピフェニル、４－（３－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノメチルフェニル）フェニル、４－（３－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノフェニル）フェニル、４－〔（３－ピロリンド－Ｎ－イルメチル）フェニル〕フェニル、４－〔（Ｎ－モルホリノカルボニル）フェニル〕フェニル、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノカルボニルフェニル）フェニル、４－（４－フルオロフェニル）フェニル、４－（ピリド－４－イル）フェニル、４－（３－クロロフェニル）フェニル、４－（２－クロロフェニル）フェニル、４－（３－フルオロフェニル）フェニル、４－（２－フラニル）フェニル、４－〔２－（ピロリジン－Ｎ－イルメチル）チエン－３－イル〕フェニル、４－〔５－（ピロリジン－Ｎ－イルメチル）チエン－２－イル〕フェニル、４－〔３－（ピロリジン－Ｎ－イルメチル）チエン－２－イル〕フェニル、４－〔３－（４－メチルピペリジン－１－イル）フェニル〕フェニル、４－〔（３－（Ｎ－メチル－Ｎ－〔２－Ｎ，Ｎ－ジメチルエト－１－イル〕アミノメチル）フェニル）フェニル〕フェニル、４－〔（３－（Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノメチル）フェニル）フェニル〕フェニル、４－〔（３－（Ｎ－メチル－Ｎ－イソプロピル）アミノメチル）フェニル〕フェニル、４－（メチルスルホンアミドフェニル）フェニル、４－〔１，３－（ベンゾジオキソール－５－イル）〕フェニル、４－（ピリミジン－５－イル）フェニル、２－（２－メチルチオピリミジン－４－イル）チエン－５－イル、４－〔４－（アセトアミドフェニル）〕フェニル、４－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノメチルチエン－３－イル）フェニル、および４－（ピリド－３－イル）フェニルが含まれる。

【0037】

本発明の別の実施形態では、本発明の化合物は式ⅢⅠ

【化 9】



Ⅲ

【0038】

（但し、 m 、 n 、 z 、 L 、 R 、 R^3 、 T 、 X および Y は上記定義と同様である）

ならびにその互変異性体、異性体、プロドラッグおよび薬剤として許容される塩で表される。

【0039】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は式ⅢⅤ

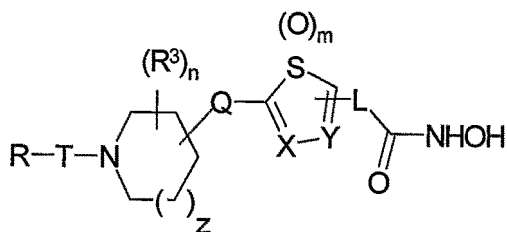
10

20

30

40

【化 1 0】



IV

10

【0 0 4 0】

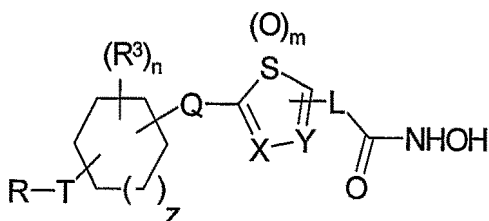
(但し、 m 、 n 、 z 、 L 、 Q 、 R 、 R^3 、 T 、 X および Y は上記定義と同様である)

ならびにその互変異性体、異性体、プロドラッグおよび薬剤として許容される塩で表される。

【0 0 4 1】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物式は式 V

【化 1 1】



V

20

【0 0 4 2】

(但し、 m 、 n 、 z 、 L 、 Q 、 R 、 R^3 、 T 、 X および Y は上記定義と同様である)

ならびにその互変異性体、異性体、プロドラッグおよび薬剤として許容される塩で表される。

【0 0 4 3】

一実施形態では、 R は好ましくはアリールであり、より好ましくはフェニルまたはナフチル（例えば 2-ナフチル）である。

【0 0 4 4】

別の実施形態では、 R は好ましくは置換アリールであり、より好ましくは 3, 4-ジメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-ニトロフェニル、4-アセチルフェニル、チオフェン-2-イル、ビフェニル、5-(N , N -ジメチルアミノ)-ナフタレニル、および 4-フルオロフェニルである。

【0 0 4 5】

さらに別の実施形態では、 R は好ましくはアルキルまたは置換アルキル、より好ましくはメチル、ベンジル、2-ヒドロキシエチル、2-アミノエチル、および 2-フェニルエチルである。

【0 0 4 6】

一実施形態では、 R^3 はアルキルであり、 n は 1 である。別の実施形態では n は 0 である。

【0 0 4 7】

m は 0 であることが好ましい。

50

【0048】

一実施形態では、Qは共有結合であり、上記Aで定義される環はピペリジニルである。さらに別の実施形態では、Qは共有結合であり、上記Aで定義される環はピペラジニルである。

【0049】

Xは好ましくは窒素であり、Yは好ましくはCHである。

【0050】

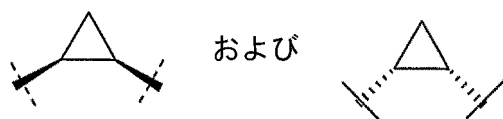
Tは好ましくは結合部、 $-SO_2-$ および $-SO_2NH-$ からなる群から選択される。

【0051】

一実施形態では、Lは、共有結合である。別の実施形態では、Lはアルケニレン基であり、それは好ましくはエテニレン、より好ましくはトランス（またはZ）エテニレンである。さらに別の実施形態では、Lはシクロアルキレン基であり、より好ましくはシスーシクロプロピレンおよびトランスーシクロプロピレンを含むシクロプロピレンである。本出願では、シスーシクロプロピレン（ならびにシスーシクロアルキレン）は

10

【化12】

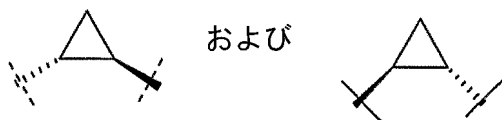


20

【0052】

を指し、他方、トランスーシクロプロピレン（ならびにトランスーシクロアルキレン）は

【化13】



30

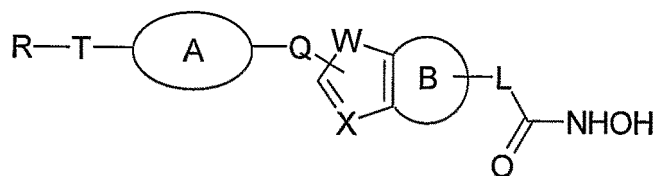
【0053】

を指す。

【0054】

本発明のさらに別の部類の化合物には、式VIの化合物

【化14】



40

VI

【0055】

（式中、

Rはアルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

上記Aで定義される環はシクロアルキレン、置換シクロアルキレン、ヘテロシクレンおよび置換ヘテロシクレンからなる群から選択され、

Tは結合部、 $-SO_2-[(C_1 \sim C_3) \text{ アルキレン}]_p-$ 、 $-NR^1SO_2-[(C$

50

$_1 \sim C_3$) アルキレン] $_p$ -、 $-SO_2NR^1-$ [($C_1 \sim C_3$) アルキレン] $_p$ -、 $-C(O)-$ [($C_1 \sim C_3$) アルキレン] $_p$ -、 $-NR^1C(O)-$ [($C_1 \sim C_3$) アルキレン] $_p$ -、 $-C(O)NR^1-$ [($C_1 \sim C_3$) アルキレン] $_p$ - および ($C_1 \sim C_3$) アルキレンからなる群から選択され、 p は 0 または 1 であり、 R^1 は水素またはアルキルであり、

W は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ および $-NR^1-$ (R^1 は上記定義の通りである) からなる群から選択され、

X は $>CH$ および $>N$ からなる群から選択され、

Q は共有結合、($C_1 \sim C_3$) アルキレン、 $-NR^1C(O)NR^1-$ 、 $-NR^1C(O)-$ 、 $-C(O)NR^1-$ 、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ - アルキレン})_pNR^1-$ および $-NR^1-(C_1 \sim C_3 \text{ - アルキレン})_p$ からなる群から選択され、 R^1 は水素またはアルキルであり、 p は 0 または 1 であり、但し、 W が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ である場合、 Q は X 、 Y および W と結合しておらず、 Q が $-NR^1-$ である場合、 Q は上記 A で定義される環の炭素原子と結合しており、

L は、共有結合、アルキレン、置換アルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、シクロアルキレンおよび置換シクロアルキレンからなる群から選択され、但し、 L は 5 員のヘテロアリール基の炭素原子に結合しており、

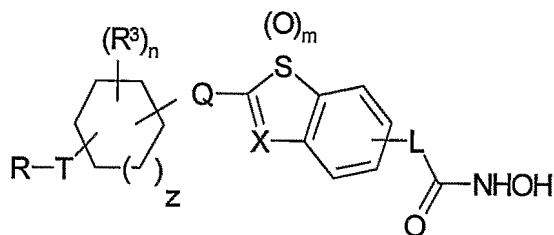
ヘテロアリール環の不飽和部とともに B で定義される環状構造は、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、不飽和複素環および置換された不飽和複素環からなる群から選択される)

ならびにその互変異性体、異性体、プロドラッグおよび薬剤として許容される塩が含まれる。

【0056】

特に好ましい式 V I の化合物には、式 V I I の化合物

【化15】



VII

【0057】

(式中、 m 、 n 、 z 、 R 、 R^3 、 L 、 Q 、 T および X は上記定義と同様である)

ならびにその互変異性体、異性体、プロドラッグおよび薬剤として許容される塩が含まれる。

【0058】

薬剤組成物の態様の 1 つでは、本発明は、有効量の式 I ~ V I I、X I、X I I または X I I I のいずれかによる化合物、および薬剤として不活性な担体を含む薬剤組成物を対象とする。

【0059】

その薬剤としての別の態様では、本発明は、有効量の式 I ~ V I I、X I、X I I または X I I I のいずれかによる化合物、有効量の少なくとも 1 種の抗癌剤、および薬剤として不活性な担体を含む薬剤組成物を対象とする。

【0060】

その方法の態様の 1 つでは、本発明は、哺乳動物患者の増殖性障害を阻害する方法であって、薬剤として許容される担体と、治療上有効な量の式 I ~ V I I、X I、X I I また

10

20

30

40

50

はX I I Iの化合物あるいはその混合物を含む薬剤組成物を、前記患者に投与することを
含む方法を対象とする。

【0061】

その方法の別の態様では、本発明は、哺乳動物患者の増殖性障害を阻害する方法であ
って、薬剤として許容される担体、有効量の少なくとも1種の抗癌剤、および治療上有効な
量の式I~V I I、X I、X I IまたはX I I Iの化合物あるいはその混合物を含む薬剤
組成物を、前記患者に投与することを含む方法を対象とする。

【0062】

その方法のさらに別の態様では、本発明は、哺乳動物患者の増殖性障害を阻害する方
法であって、薬剤として許容される担体、および治療上有効な量の式I~V I I、X I、X
I IまたはX I I Iの化合物あるいはその混合物を、少なくとも1種の抗癌剤と併用して
含む薬剤組成物を、前記患者に投与することを含む方法を対象とする。

【0063】

上記状態の治療のためには、本発明の化合物を、1種または複数の他の薬剤、より具
体的には抗癌剤と併用して有利に使用することができる。抗癌剤の例には、白金配位化合物
、例えばシスプラチン、カルボプラチンまたはオキサリルプラチン；タキサン化合物、例
えばパクリタキセルまたはドセタキセル；

カンプトセシン化合物、例えばイリノテカンまたはトポテカンなどのトポイソメラーゼ
I阻害剤；抗癌性ポドフィロトキシン誘導体、例えばエトポシドまたはテニポシドなどの
トポイソメラーゼI I阻害剤；抗腫瘍性ビンカアルカロイド、例えばビンブラスチン、ビン
クリスチンまたはビンノレルビン；抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体、例えば5-フルオロウ
ラシル、ジェムシタビンまたはカペシタビン；ナイトロジェンマスタードまたはニトロソ
尿素などのアルキル化剤、例えばシクロホスファミド、クロラムブシル、カルムスチンま
たはロムスチン；抗腫瘍性アントラサイクリン誘導体、例えばダウノルビシン、ドキソル
ビシン、イダルビシンまたはミトキサントロン；HER2抗体、例えばトラストズマブ；
エストロゲン受容体拮抗薬または選択的エストロゲン受容体モジュレーター、例えばタモ
キシフェン、トレミフェン、ドロロキシフェン、ファスロデックスまたはラロキシフェン
；エグゼメスタン、アナストロゾール、レトラゾールおよびボロゾールなどのアロマター
ゼ阻害剤；レチノイド、ビタミンDおよびレチノイン酸代謝遮断薬（RAMBA）などの
分化剤、例えばアキュテイン（accutane）；DNAメチルトランスフェラーゼ阻
害剤、例えばアザシチジン；

キナーゼ阻害剤、例えばフラボペリドール、メシル酸イマチニブまたはゲフィチニブ；
ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；あるいは他のHDAC阻害剤がある。

【0064】

その方法の別の態様では、本発明は、血液疾患、例えば異常血色素症（サラセミア、鎌
状赤血球貧血）；常染色体優性障害、例えば脊髄性筋萎縮症およびハンチントン病；遺伝
子関連代謝障害、例えば嚢胞性線維症および副腎脳白質ジストロフィー；乾癬；線維症、
例えば肝臓線維症、肝硬変および線維性皮膚疾患、例えば肥厚性瘢痕、ケロイドおよびデ
ュピュイトラン拘縮；自己免疫疾患、例えば全身性エリテマトーデス；目の急性もしくは
慢性変性の状態または疾患、例えば緑内障、加齢性ドライ型黄斑変性症、網膜色素変性症
ならびに他の形態の遺伝性変性網膜疾患、網膜剥離および網膜裂孔；黄斑ひだ（macu
l a r p u c k e r）、外側網膜に影響を及ぼす虚血、糖尿病性網膜症関連細胞傷害お
よび網膜虚血、光線力学療法を含むレーザー治療（格子、局所的および広範囲網膜）関連
の損傷、外傷誘発、外科的誘発（網膜転位、網膜下手術または硝子体切除術）または光誘
発の医原性網膜症および網膜移植の保護；眼球新生血管または水腫性疾患および障害、例
えば糖尿病性網膜症、虹彩ルベオーシス、ブドウ膜炎、フックの（F u c h ' s）異色性
虹彩毛様体炎、新生血管緑内障、角膜新血管形成、硝子体切除術および水晶体切除術の組
合せによってもたらされる新血管形成、網膜虚血、脈絡膜血管機能不全（i n s u f f i
c i n e n c y）、脈絡膜血栓症、頸動脈虚血、打撲による眼球損傷、未熟児（p e r m
a t u r i t）網膜症、網膜静脈閉塞、増殖性硝子体網膜症、角膜血管形成、網膜微小脈

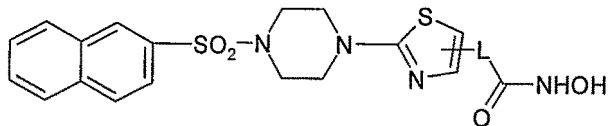
管障害または網膜浮腫（edema）；結合組織疾患、例えば関節リウマチ、全身性進行性硬化症、シェーグレン症候群、皮膚筋炎または複合結合組織疾患；心臓肥大および心不全；インスリン抵抗性；筋萎縮性側索硬化症；多発性硬化症；アルツハイマー病；神経変性疾患；ならびに肺疾患、例えば嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患、喘息または急性および慢性気管支炎を含む1つまたは複数の疾患または障害を有する哺乳動物患者を治療するための方法を対象とする。そうした方法は、薬剤として許容される担体と治療上有効量の式 I ～ V I I、X I、X I I および／または X I I I の1つまたは複数の化合物を含む薬剤組成物を前記患者に投与することを含む。

【0065】

本発明の好ましい化合物は以下の表に示すもの

【表1】

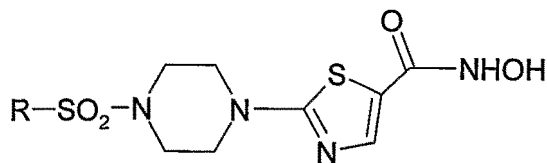
TABLE I



-L-C(O)NHOH
4-ヒドロキシアミノカルボニル
5-ヒドロキシアミノカルボニル
5-[(トランス) -2-ヒドロキシアミノ-カルボニルエテン-1-イル

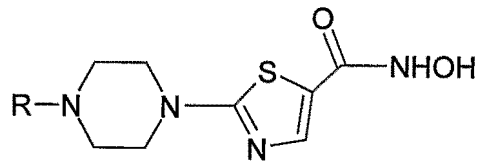
【表2】

TABLE II



R
3, 4-ジメトキシフェニル
4-トリフルオロメトキシフェニル
4-メチルフェニル
4-トリフルオロメチルフェニル
4-ニトロフェニル
4-アセチルフェニル
チオフェン-2-イル
ビフェニル
5-(N, N-ジメチルアミノ)-ナフタレニル
4-フルオロフェニル

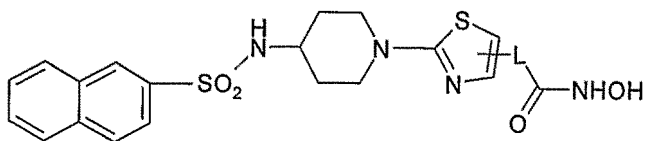
【表 3】

TABLE III

R
メチル
ベンジル
2-ヒドロキシエチル
2-アミノエチル
2-フェニルエチル

10

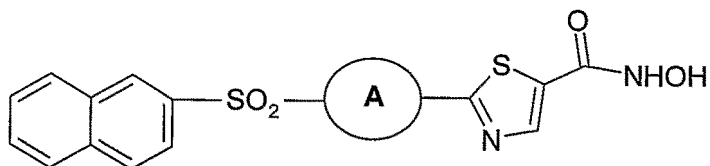
【表 4】

TABLE IV

-L-C(O)NHOH
4-ヒドロキシアミノカルボニル

20

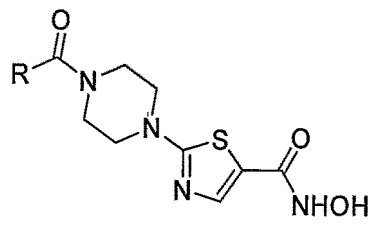
【表 5】

TABLE V

A
ホモピペラジニル

30

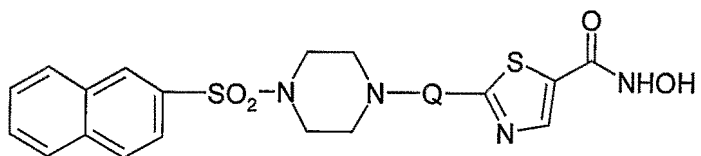
【表 6】

TABLE VI

R
メチル
フェニル
ベンジル

10

【表 7】

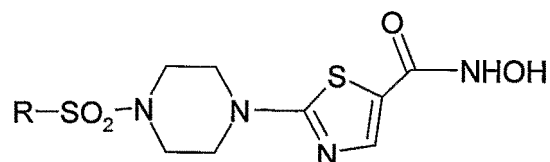
TABLE VII

20

Q
メチレン

【表 8】

TABLE VIII



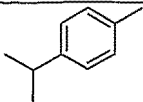
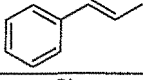
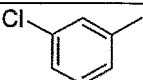
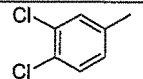
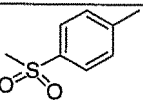
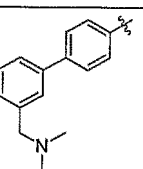
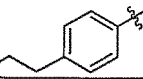
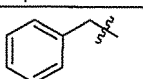
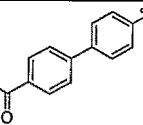
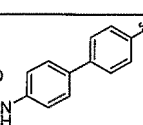
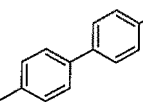
R	Name
	2-〔4-(ナフサ-2-イル-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-(4-トルエン-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-(ビフェニル-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-(4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-(5-ジメチルアミノナフタレン-1-スルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-(4-アセチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-(ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-(4-ピロリジニルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-(チオフェン-2-スルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-(N-メチル-2,3-ジヒドロベンズイソキサジニル-2-スルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

10

20

30

40

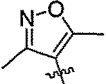
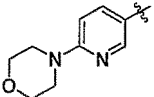
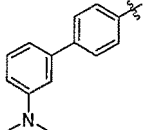
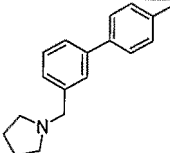
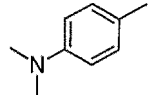
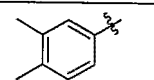
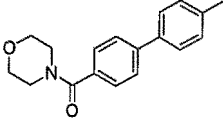
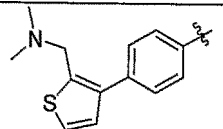
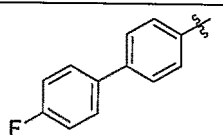
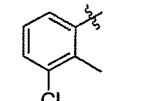
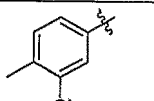
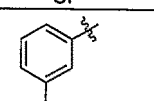
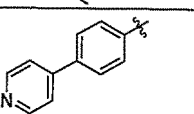
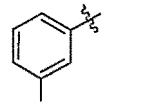
	2-[4-(4-イソプロピルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(トランス-2-フェニルエタンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(2-クロロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(3-クロロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(N,N-ジメチルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(4-メチルスルホニルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(ピリジン-3-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(2-メチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(3-メチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-[(3'-(ジメチルアミノ)メチル)-1,1'-ビフェニルスルホニル]-ピペラジン-1-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(4-n-プロピルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(3,5-ジメチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(4-t-ブチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(ベンジルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(4'-(N,N-ジメチルカルボキサミド-1,1'-ビフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(4'-(メチルスルホニルアミノ-1,1'-ビフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-[(4'-(ジメチルアミノ)メチル)-1,1'-ビフェニルスルホニル]-ピペラジン-1-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

10

20

30

40

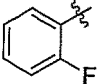
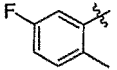
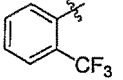
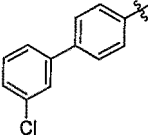
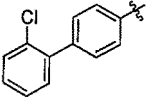
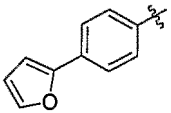
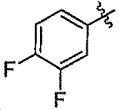
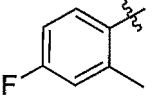
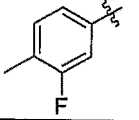
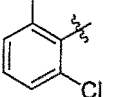
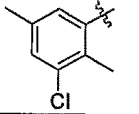
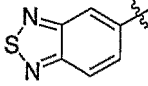
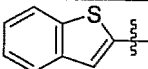
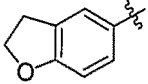
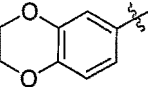
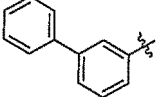
	2-[4-(3,5-ジメチルイソキサゾールスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(4-モルホリノ)-3-ピリジルスルホニル]-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(3'-(ジメチルアミノ)-1,1'-ビフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-[(3'-(ピロリジン-1-イルメチル)-1,1'-ビフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(4-ジメチルアミノフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(3,4-ジメチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(4'-(モルホリン-4-イルカルボニル)-1,1'-ビフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-(4-{4-[(2-(ジメチルアミノ)-1-メチルチエン-3-イル]フェニルスルホニル}ピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-[(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)スルホニル]-ピペラジン-1-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(3-クロロ-2-メチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(3-クロロ-4-メチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(4-メトキシフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-[(4-(ピリジン-4-イル)フェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(3-フルオロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

10

20

30

40

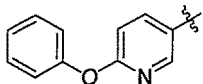
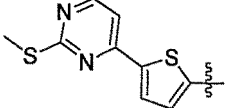
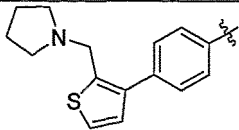
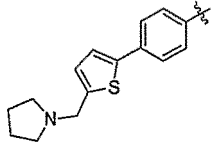
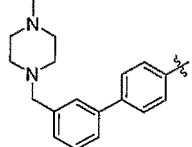
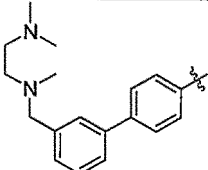
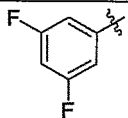
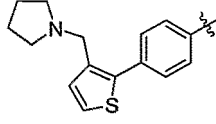
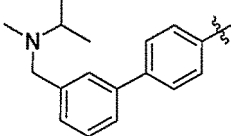
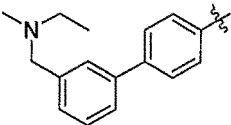
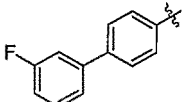
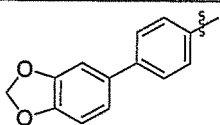
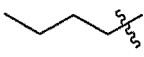
	2-[4-(2-フルオロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(2-メチル-5-フルオロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(2-トリフルオロメチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-{4-[(3'-クロロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-{4-[(2'-クロロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-(4-[[4-(2-フリル) フェニル] スルホニル] ピペラジン-1-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(3, 4-ジフルオロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(3-フルオロ-4-メチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(2-メチル-6-クロロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(2, 5-ジメチル-4-クロロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(2, 1, 3-ベンゾチアゾール-5-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(2-ベンゾチオフェンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(3, 4-ベンゾジオキサン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-[4-(3-ビフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

10

20

30

40

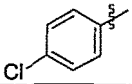
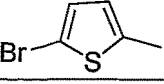
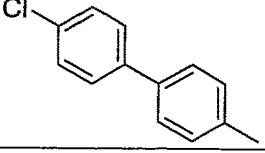
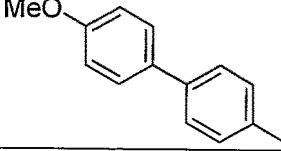
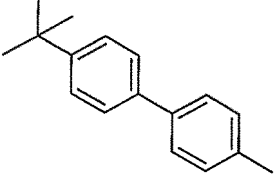
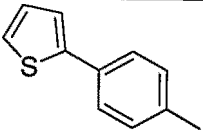
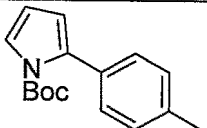
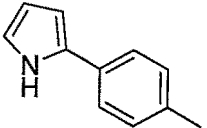
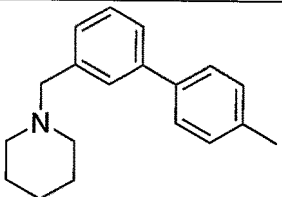
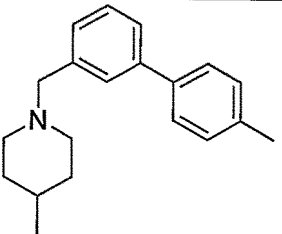
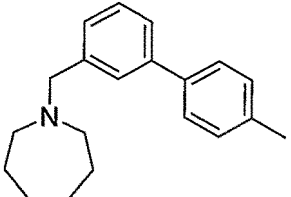
	2-〔4-〔2-フェノキシピリジン-5-スルホニル〕-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔2-〔2-メチルチオピリミジン-4-イル〕-5-チオフェンスルホニル〕-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔4-〔(2-(ピロリジン-1-イルメチル)-チエン-3-イル)フェニルスルホニル〕〕-ピペラジン-1-イル〕-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔4-〔(5-(ピロリジン-1-イルメチル)-チエン-2-イル)フェニルスルホニル〕〕-ピペラジン-1-イル〕-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(3'-((4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-1,1'-ビフェニルスルホニル〕)-ピペラジン-1-イル〕-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(3'-〔(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ〕メチル〕)-1,1'-ビフェニルスルホニル〕-ピペラジン-1-イル〕-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(3,5-ジフルオロフェニルスルホニル〕)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔4-〔(3-(ピロリジン-1-イルメチル)-チエン-2-イル)フェニルスルホニル〕〕-ピペラジン-1-イル〕-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(3'-〔イソプロピル(メチル)アミノ〕メチル〕)-1,1'-ビフェニルスルホニル〕-ピペラジン-1-イル〕-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(3'-〔エチル(メチル)アミノ〕メチル〕)-1,1'-ビフェニルスルホニル〕-ピペラジン-1-イル〕-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(3'-フルオロ-1,1'-ビフェニルスルホニル〕)-ピペラジン-1-イル〕-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔4-〔(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)フェニル〕スルホニル〕〕-ピペラジン-1-イル〕-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(n-ブチルスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

10

20

30

40

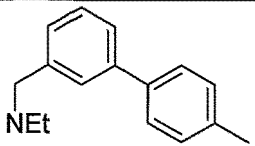
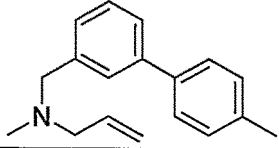
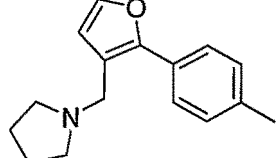
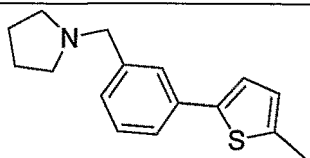
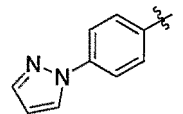
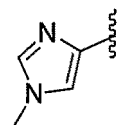
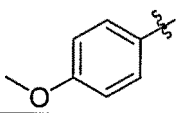
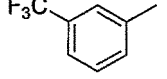
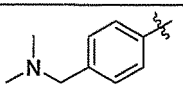
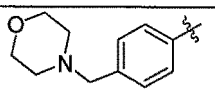
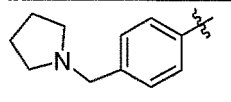
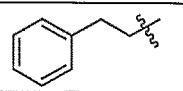
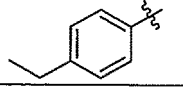
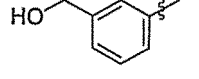
	2- [4- (クロロフェニルスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2- {4- [(5-ブromoチエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -N-ヒドロキシ-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド
	2- {4- [(4'-クロロ-1, 1'-ビフェニルスルホニル) ピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2- {4- [(4'-メトキシ-1, 1'-ビフェニルスルホニル) ピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2- {4- [(4'- (2, 2-ジメチルプロピル) -1, 1'-ビフェニルスルホニル) ピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2- {4- [(4-チエン-2-イルフェニル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2- (4- { [4- (1- (2, 2-ジメチルプロポキシカルボニル) -1H-ピロール-2-イル) フェニル] -スルホニル} -ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2- (4- { [4- (1H-ピロール-2-イル) フェニル] スルホニル} -ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2- {4- [(3'- (ピペリジン-1-イルメチル) -1, 1'-ビフェニルスルホニル) ピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2- {4- [(3'- (4-メチルピペリジン-1-イルメチル) -1, 1'-ビフェニルスルホニル) ピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2- {4- [(3'- (ヘキサヒドロアゼピン-1-イルメチル) -1, 1'-ビフェニルスルホニル) ピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

10

20

30

40

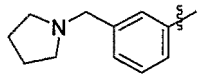
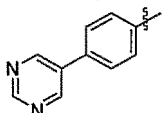
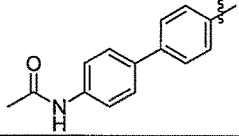
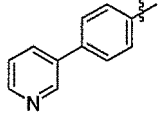
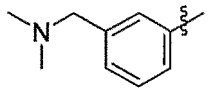
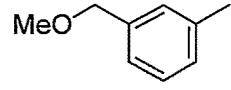
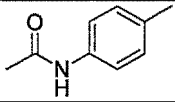
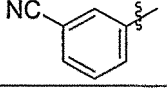
	2-〔4-〔(3'-((ジエチルアミノ)メチル)-1,1'-ビフェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(3'-((メチル(3-プロペニル)アミノ)メチル)フェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔4-〔(3-(ピロリジン-1-イルメチル)-2-フリル]フェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔5-〔3-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホニル]ピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(4-ピラゾール-1-イル-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(4-{1-メチルイミダゾール-4-イル}-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(4-メトキシフェニル-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-スルホニル]-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(4-{N,N-ジメチルアミノメチルフェニル}-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(4-{N-モルホリノメチルフェニル}-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(4-{N-ピロリジニルメチルフェニル}-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(4-フェネチルフェニル-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(4-エチルフェニル-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(3-ヒドロキシメチルフェニル-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

10

20

30

40

	2-〔4-〔(3-ピロリジン-1-イル)メチルフェニル-4-スルホニル〕-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(4-ピリミド-5-イル)フェニル-4-スルホニル〕-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(4'-〔アセトアミドフェニル〕)-フェニルスルホニル〕-ピペラジン-1-イル〕-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(3-ピリジルフェニル-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(3-〔N, N-ジメチルアミノメチルフェニル〕)-4-スルホニル〕-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(3-メトキシメチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(4-アセトアミド-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
	2-〔4-〔(3-シアノフェニル)-4-スルホニル〕-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

10

20

30

40

50

【0073】

ならびにその互変異性体、異性体、プロドラッグおよび薬剤として許容される塩を含む。

【0074】

特に好ましい化合物は以下の化合物およびその薬剤として許容される塩

1-〔2-ナフチルスルホニル〕-4-〔5-ヒドロキシアミノカルボニルチアゾール-2-イル〕ピペラジン；

1-〔2-ナフチルスルホニル〕-4-〔5-ヒドロキシアミノカルボニルチアゾール-2-イル〕-1, 4-ジアゼパン；

1-〔2-ナフチルスルホニル〕-4-〔4-ヒドロキシアミノカルボニルチアゾール-2-イル〕ピペラジン；

1-〔2-ナフチルスルホニル〕-4-〔(5-(2-ヒドロキシアミノカルボニルエテン-1(Z)-イル)-チアゾール-2-イル)ピペラジン；

4-〔2-ナフチルスルホニルアミノ〕-1-〔(5-(2-ヒドロキシアミノカルボニル)-チアゾール-2-イル)-ピペラジン；

2-〔4-〔(3, 4-ジメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-〔4-〔(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-〔4-〔(4-トルエン-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-〔4-〔(4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2-〔4-〔(4-ニトロ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4- (4-アセチル-ベンゼンスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4- (チオフエン-2-スルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4- (ビフェニル-4-スルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4- (5-ジメチルアミノ-ナフタレン-1-スルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4- (4-フルオロ-ベンゼンスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4-ベンジル-ピペラジン-1-イル) -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4- (2-ヒドロキシエチル) -ピペラジン-1-イル) -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4- (2-アミノエチル) -ピペラジン-1-イル) -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4-フェニルエチル-ピペラジン-1-イル) -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4-アセチル-ピペラジン-1-イル) -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4-ベンゾイル-ピペラジン-1-イル) -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4-フェニルアセチル-ピペラジン-1-イル) -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

N- (2-ナフチルスルホニル) -N' - {2- [5- (N-ヒドロキシカルボキサミド)] チアゾリル} -ピペラジン；

ならびにその互変異性体、異性体、プロドラッグおよび薬剤として許容される塩を含む。

【0075】

2- [4- (ナフサ-2-イル-4-スルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4- (4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4- (4-トルエン-4-スルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4- (ビフェニル-4-スルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4- (4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4- (3, 4-ジメトキシ-ベンゼンスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4- (5-ジメチルアミノ-ナフタレン-1-スルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4- (4-アセチル-ベンゼンスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4- (ベンゼンスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4- (4-ニトロ-ベンゼンスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール

10

20

30

40

50

- ルー 5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(4-ピロリジニルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(チオフエン-2-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(N-メチル-2,3-ジヒドロベンズイソキサジニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(4-イソプロピルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(トランス-2-フェニルエタンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(2-クロロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(3-クロロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(N,N-ジメチルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(4-メチルスルホニルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(ピリジン-3-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(2-メチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(3-メチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-{4-[(3'-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(4-n-プロピルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(3,5-ジメチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(4-t-ブチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(ベンジルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(4'-N,N-ジメチルカルボキサミド-1,1'-ビフェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(4'-メチルスルホニルアミノ-1,1'-ビフェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-{4-[(4'-((ジメチルアミノ)メチル)-1,1'-ビフェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(3,5-ジメチルイソキサゾールスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-({4-モルホリノ} -3-ピリジルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
 2-[4-(3'-((ジメチルアミノ)-1,1'-ビフェニルスルホニル)ピペラジ

10

20

30

40

50

ン-1-イル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-{4-[(3'-(ピロリジン-1-イルメチル)-1, 1'-ビフェニルスルホニル) ピペラジン-1-イル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド};

2-[4-(4-ジメチルアミノフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-[4-(3, 4-ジメチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-[4-(4'-(モルホリン-4-イルカルボニル)-1, 1'-ビフェニルスルホニル) ピペラジン-1-イル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド; 10

2-(4-{4-[(2-((ジメチルアミノ)-メチル) チエン-3-イル) フェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-{4-[(4'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-[4-(3-クロロ-2-メチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-[4-(3-クロロ-4-メチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド; 20

2-[4-(4-メトキシフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-{4-[4-(ピリジン-4-イル) フェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-[4-(3-フルオロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-[4-(2-フルオロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-[4-(2-メチル-5-フルオロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド; 30

2-[4-(2-トリフルオロメチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-{4-[(3'-クロロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-{4-[(2'-クロロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-(4-{ [4-(2-フリル) フェニル] スルホニル} ピペラジン-1-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-[4-(3, 4-ジフルオロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド; 40

2-[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-[4-(3-フルオロ-4-メチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-[4-(2-メチル-6-クロロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-[4-(2, 5-ジメチル-4-クロロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-[4-(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-5-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド; 50

- 2- [4- (2-ベンゾチオフェンスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
- 2- [4- (2, 3-ジヒドロベンゾフランスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
- 2- [4- (3, 4-ベンゾジオキサンスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
- 2- [4- (3-ビフェニルスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
- 2- [4- (2-フェノキシピリジン-5-スルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
- 2- [4- (2- {2-メチルチオピリミジン-4-イル} -5-チオフェンスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
- 2- (4- [4- { (2- (ピロリジン-1-イルメチル) -チエン-3-イル) フェニルスルホニル}] -ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
- 2- (4- {4- [(5- (ピロリジン-1-イルメチル) -チエン-2-イル) フェニルスルホニル} -ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
- 2- {4- [(3'- ((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) -1, 1'-ビフェニルスルホニル] -ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
- 2- {4- [3'- { [(2- (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ] メチル} -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
- 2- [4- (3, 5-ジフルオロフェニルスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
- 2- (4- {4- [(3- (ピロリジン-1-イルメチル) -チエン-2-イル) フェニルスルホニル} -ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
- 2- {4- [(3'- [イソプロピル (メチル) アミノ] メチル] -1, 1'-ビフェニルスルホニル] -ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
- 2- {4- [(3'- [エチル (メチル) アミノ] メチル] -1, 1'-ビフェニルスルホニル] -ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
- 2- {4- [(3'-フルオロ-1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
- 2- (4- { [4- (1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) フェニル] スルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
- 2- [4- (n-ブチルスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
- 2- [4- (クロロフェニルスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
- 2- {4- [(5-ブロモチエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -N-ヒドロキシ-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド；
- 2- {4- [(4'-クロロ-1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
- 2- {4- [(4'-メトキシ-1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；
- 2- {4- [(4'- (2, 2-ジメチルプロピル) -1, 1'-ビフェニルスルホニル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

- ル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;
 2- {4- [(4-チエン-2-イルフェニル) スルホニル] ピペラジン-1-イル}
 -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;
 2- (4- { [4- (1- (2, 2-ジメチルプロポキシカルボニル) -1 H-ピロ
 ル-2-イル) フェニル] -スルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール
 -5-カルボン酸ヒドロキシアミド;
 2- (4- { [4- (1 H-ピロール-2-イル) フェニル] スルホニル} ピペラジン
 -1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;
 2- {4- [(3' - (ピペリジン-1-イルメチル) -1, 1' -ビフェニルスルホ
 ニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド 10
 ;
 2- {4- [(3' - (4-メチルピペリジン-1-イルメチル) -1, 1' -ビフェ
 ニルスルホニル] -ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒド
 ロキシアミド;
 2- {4- [(3' - (ヘキサヒドロアゼピン-1-イルメチル) -1, 1' -ビフェ
 ニルスルホニル] -ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒド
 ロキシアミド;
 2- {4- [(3' - ((ジエチルアミノ) メチル) -1, 1' -ビフェニルスルホニ
 ル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;
 2- {4- [(3' - ((メチル (3-プロペニル) アミノ) メチル) フェニルスルホ 20
 ニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;
 2- (4- {4- [(3- (ピロリジン-1-イルメチル) -2-フリル] フェニルス
 ルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシア
 ミド;
 2- (4- {5- [3- (ピロリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-
 スルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシ
 アミド;
 2- [4- (4-ピラゾール-1-イル-4-スルホニル) -ピペラジン-1-イル]
 -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;
 2- [4- (4- {1-メチルイミダゾール-4-イル} -4-スルホニル) -ピペラ 30
 ジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;
 2- [4- (4-メトキシフェニル-4-スルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チ
 アゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;
 2- [4- {3-トリフルオロメチルフェニル} -4-スルホニル) -ピペラジン-1
 -イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;
 2- [4- (4- {N, N-ジメチルアミノメチルフェニル} -4-スルホニル) -ピ
 ペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;
 2- [4- (4- {N-モルホリノメチルフェニル} -4-スルホニル) -ピペラジン
 -1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;
 2- [4- (4- {N-ピロリジニルメチルフェニル} -4-スルホニル) -ピペラジ 40
 ン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;
 2- [4- (4-フェネチルフェニル-4-スルホニル) -ピペラジン-1-イル] -
 チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;
 2- [4- (4-エチルフェニル-4-スルホニル) -ピペラジン-1-イル] -チア
 ザール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;
 2- [4- (3-ヒドロキシメチルフェニル-4-スルホニル) -ピペラジン-1-イ
 ル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;
 2- [4- (3-ピロリジン-1-イルメチルフェニル-4-スルホニル) -ピペラジ
 ン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;
 2- [4- (4-ピリミド-5-イルフェニル-4-スルホニル) -ピペラジン-1- 50

イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [(4'-(アセトアミドフェニル)-フェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4-(3-ピリジルフェニル-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4-(3-{N, N-ジメチルアミノメチルフェニル}-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4-(3-メトキシメチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- [4-(4-アセトアミド-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド； 10

2- [4-(3-シアノフェニル)-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル] -チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [(2-クロロ-5-メトキシフェニル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4- { [3-(ジフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [(4-メチル-3-ニトロフェニル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [(2, 5-ジメトキシフェニル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド； 20

2- {4- [(2, 5-ジメチルフェニル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4- { [2-(ピロリジン-1-イルメチル)-4-メチルフェニル] スルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4- { [3-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イル) フェニル] スルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4- { [4-(ピペリジン-1-イル) フェニル] スルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4- { [4-(モルホリン-4-イル) フェニル] スルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド； 30

2- {4- [(トリフルオロメチル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [エチルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [3'-{[N-アセチルアミノ] メチル} -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- {4- [3'-{メトキシメチル} -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド； 40

2- {4- [4-(2-(ピロリジン-1-イルメチル)-チエン-4-イル) フェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4- {4- [3-((ジメチルアミノ) -メチル) -2-フリル] フェニルスルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4- {4- [(4-(ピロリジン-1-イルメチル) -2-フリル] フェニルスルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2- (4- {4- [(3-((ジメチルアミノ) メチル) -チエン-2-イル] フェニ 50

ルスルホニル} ピペラジン-1-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-{4-[3'-{[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]メチル}-1, 1'-ビフェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-{4-[3'-{[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル}-1, 1'-ビフェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-{4-[3'-(3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イルメチル)-1, 1'-ビフェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-{4-[3'-{[(ブチル)(メチル)アミノ]メチル}-1, 1'-ビフェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-{4-[3'-(ピペラジン-1-イル)メチル)-1, 1'-ビフェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-{4-[3'-{[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]メチル}-1, 1'-ビフェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-{4-[3'-{[ビス(3-プロペニル)アミノ]メチル}-1, 1'-ビフェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-{4-[3'-{[メチルアミノ]メチル}-1, 1'-ビフェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-{4-[2'-{ピロリジン-1-イルメチル}-1, 1'-ビフェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル}-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド;

ならびにその互変異性体、異性体、プロドラッグおよび薬剤として許容される塩。

【0076】

(本発明の詳細な説明)

上記したように、本発明は、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)の酵素活性を阻害するための化合物、薬剤組成物および方法を対象とする。しかし、本発明をより詳細に説明するのに先立って、まず以下の用語を定義することとする。

【0077】

定義

本明細書での特定の言及により別に限定されない限り、次の用語は以下の意味を有するものとする。

【0078】

「アルキル」は、1~10個の炭素原子、好ましくは1~5個の炭素原子、より好ましくは1~3個の炭素原子を有する一価のアルキル基を指す。この用語は、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、n-ペンチルなどの基で例示される。

【0079】

「置換アルキル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択される1~3個、好ましくは1~2個の置換基を有する一価のアルキル基を指す。

【0080】

10

20

30

40

50

「アルキレン」は1～10個の炭素原子、好ましくは1～5個の炭素原子、より好ましくは1～3個の炭素原子を有する二価のアルキレン基を指す。この用語は、例えばメチレン、エチレン、*n*-プロピレン（1，3-プロピレン）、イソ-プロピレン（1，2-プロピレン）、*n*-ブチレン（1，4-ブチレン）、*n*-ペンチレン（1，5-ペンチレン）などの基で例示される。

【0081】

「置換アルキレン」はアルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択される1～3個、好ましくは1～2個の置換基を有する二価のアルキレン基を指す。

10

【0082】

「アルコキシ」は、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソ-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*n*-ペントキシ等を含む基「アルキル-O-」を指す。

【0083】

「置換アルコキシ」は「置換アルキル-O-」を指す。

【0084】

「アシル」は基H-C(O)-、アルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、シクロアルキル-C(O)-、置換シクロアルキル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリールC(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)、複素環-C(O)-および置換複素環-C(O)-を指す。

20

【0085】

「アシルアミノ」は、基-C(O)NR¹⁰R¹⁰を指す。但し、各R¹⁰は独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、各R¹⁰は窒素原子と一緒に結合して複素環または置換複素環を形成する。

30

【0086】

「アルケニル」は、2～6個の炭素原子、より好ましくは2～4個の炭素原子を有し、少なくとも1つ、好ましくは1つ～2つの部位のアルケニル不飽和部を有する一価のアルケニル基を指す。「アルケニル」という用語は、不飽和部の存在によるシスおよびトランス異性体の任意すべての組合せを包含する。

【0087】

「置換アルケニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択される1～3個の置換基、好ましくは1～2個の置換基を有するアルケニル基を指し、但し、ヒドロキシル置換はビニル炭素原子上にはない。

40

【0088】

「アルケニレン」は、2～6個の炭素原子、より好ましくは2～4個の炭素原子を有し、少なくとも1つ、好ましくは1つ～2つの部位のアルケニル不飽和部を有する二価のアルケニル基を指す。「アルケニレン」という用語は、不飽和部の存在によるシスおよびトランス異性体の任意すべての組合せを包含する。

【0089】

「置換アルケニレン」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシ

50

ルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択される1～3個の置換基、好ましくは1～2個の置換基を有するアルケニレン基を指し、但し、ヒドロキシル置換はビニル炭素原子上にはない。

【0090】

「アミノ」は基 $-NH_2$ を指す。

【0091】

「置換アミノ」は基 $-NR'R''$ を指す。但し、 R' および R'' は独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、 R' および R'' は、それに結合している窒素と一緒に結合して複素環または置換複素環基を形成し、但し、 R' および R'' はどちらも水素ではない。 R' が水素であり R'' がアルキルである場合、本明細書では置換アミノ基をアルキルアミノと称することがある。 R' および R'' がアルキルである場合、本明細書では置換アミノ基をジアルキルアミノと称することがある。

【0092】

「アミノアシル」または「アシルアミノ」は、基 $-NR^{11}C(O)アルキル$ 、 $-NR^{11}C(O)置換アルキル$ 、 $-NR^{11}C(O)シクロアルキル$ 、 $-NR^{11}C(O)置換シクロアルキル$ 、 $-NR^{11}C(O)アルケニル$ 、 $-NR^{11}C(O)置換アルケニル$ 、 $-NR^{11}C(O)アリール$ 、 $-NR^{11}C(O)置換アリール$ 、 $-NR^{11}C(O)ヘテロアリール$ 、 $-NR^{11}C(O)置換ヘテロアリール$ 、 $-NR^{11}C(O)複素環$ および $-NR^{11}C(O)置換複素環$ を指す。但し、 R^{11} は水素またはアルキルである。

【0093】

「アリール」すなわち「Ar」は、単環（例えばフェニル）または縮合多環（例えばナフチルまたはアントリル）を有する6～14個の炭素原子からなる一価の芳香族炭素環基を指し、その縮合環は、芳香族であっても、結合点が芳香族環原子であれば芳香族でなくともよい（例えば2-ベンゾキサゾリノン、2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン-7-イル等）。好ましいアリールには、フェニルおよびナフチル、例えば2-ナフチルが含まれる。

【0094】

「置換アリール」は、ヒドロキシ、アシル、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシおよび置換ヘテロシクリルオキシからなる群から選択される1～3個の置換基、好ましくは1～2個の置換基で置換されたアリール基を指す。

【0095】

「アリールオキシ」は基 $アリール-O-$ を指す。例としてはフェノキシ、ナフトキシ等が含まれる。

【0096】

「置換アリールオキシ」は置換 $アリール-O-$ 基を指す。

【0097】

「カルボキシル」は $-COOH$ または薬剤として許容されるその塩を指す。

【0098】

「カルボキシルエステル」は基 $-C(O)O-アルキル$ 、 $-C(O)O-置換アルキル$ 、 $-C(O)Oアリール$ および $-C(O)O-置換アリール$ を指す。ここで、アルキル、

置換アルキル、アリールおよび置換アリールは本明細書での定義通りである。

【0099】

「シクロアルキル」は単環または縮合多環を有する3～10個の炭素原子からなる一価の環状アルキル基を指し、その縮合環は、シクロアルキルであっても、結合点がシクロアルキル環原子であれば、シクロアルキルでなくてもよい。シクロアルキル基の例には、例えばアダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル等が含まれる。

【0100】

「置換シクロアルキル」は、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択される1～5個の置換基を有するシクロアルキル基を指す。

10

【0101】

「シクロアルケニル」は、単環または縮合多環を有する4～10個の炭素原子、好ましくは5～8個の炭素原子からなる一価の環状アルケニル基を指し、その縮合環は、シクロアルケニルであっても、結合点がシクロアルケニル環原子であれば、シクロアルケニルでなくてもよい。シクロアルケニル基の例には、例えばシクロペンテン-4-イル、シクロオクテン-5-イル等が含まれる。

20

【0102】

「置換シクロアルケニル」は、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択される1～5個の置換基を有するシクロアルケニル基を指し、但し、ヒドロキシル置換はエチレン系炭素原子上にはない。

【0103】

「シクロアルキレン」は、単環または縮合多環を有する3～10個の炭素原子からなる二価の環状アルキル基を指し、その縮合環は、シクロアルキルであっても、結合点がシクロアルキル環原子であれば、シクロアルキルでなくてもよい。シクロアルキレン環の例には、例えばシクロプロピレン、1,2-シクロブチレン、1,3-シクロペンチレン、1,4-シクロオクチレン等が含まれる。シクロアルキレンは、個々のシクロアルキレン基によって包含されるすべてのシスおよびトランス異性体を含む。

30

【0104】

「置換シクロアルキレン」は、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択される1～5個の置換基を有するシクロアルキレン基を指す。

40

【0105】

「シクロアルコキシ」は-O-シクロアルキル基を指す。

【0106】

「置換シクロアルコキシ」は-O-置換シクロアルキル基を指す。

【0107】

「ハロ」または「ハロゲン」はフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを指し、フルオロまたはクロロであることが好ましい。

【0108】

50

「ヘテロアリール」は、環内に、1～15個の炭素原子、好ましくは1～10個の炭素原子と、酸素、窒素、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を有する一価の芳香族基を指す。そうしたヘテロアリール基は、単環（例えばピリジルまたはフリル）または、結合点がヘテロアリール環原子を介していれば、縮合多環（例えばインドリジニルまたはベンゾチエニル）を有することができる。好ましいヘテロアリールには、ピリジル、ピロリル、インドリル、チオフェニルおよびフリルが含まれる。

【0109】

「置換ヘテロアリール」は、置換アリールについて定義した置換基と同じ基から選択される1～3個の置換基で置換されたヘテロアリール基を指す。

10

【0110】

「ヘテロアリールオキシ」は基 $-O-$ ヘテロアリールを指し、「置換ヘテロアリールオキシ」は基 $-O-$ 置換ヘテロアリールを指す。

【0111】

「ヘテロサイクル」すなわち「複素環」は、単環または縮合多環を有し、その環内に1～10個の炭素原子と、窒素、イオウ、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ または酸素からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を有する一価の飽和もしくは不飽和の基を指し、縮合環系内において、その環の1つまたは複数はアリールであってよく、または、その結合点が複素環（非芳香族）環原子であれば、ヘテロアリールであってもよい。

【0112】

20

「置換複素環」は置換シクロアルキルについて定義した置換基と同じ基の1～3個で置換されている複素環基を指す。

【0113】

「ヘテロシクレン」は、単環または縮合多環を有し、その環内に1～10個の炭素原子および1～4個の窒素、イオウまたは酸素からなる群から選択されるヘテロ原子を有する二価の飽和もしくは不飽和の基を指す。縮合環系内において、1つまたは複数の環はアリールまたはヘテロアリールであってよい。

【0114】

「置換ヘテロシクレン」は置換シクロアルキレンについて定義した置換基と同じ基の1～3個で置換されたヘテロシクレン基を指す。

30

【0115】

ヘテロサイクルおよびヘテロアリールの例には、これらに限定されないが、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナンスリジン、アクリジン、フェナンスロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオ

40

フェン、ベンゾ[b]チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル（チアモルホリニルとも称する）、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニル等が含まれる。

【0116】

「ヘテロシクリルオキシ」は基 $-O-$ 複素環を指し、「置換ヘテロシクリルオキシ」は基 $-O-$ 置換複素環を指す。

【0117】

「チオアルキル」は基 $-S-$ アルキルを指す。

【0118】

「置換チオアルキル」は基 $-S-$ 置換アルキルを指す。

【0119】

50

「チエニル」は単一のイオウ原子を含む5員の複素環を指す。

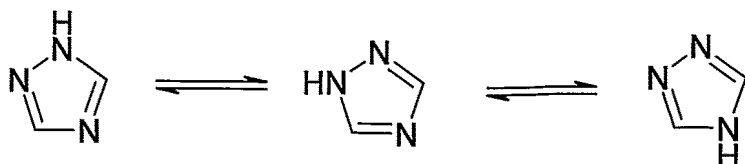
【0120】

「薬剤として許容される塩」は式Iの化合物の薬剤として許容される塩を指す。その塩は、当技術分野で周知の様々な有機および無機の対イオンから誘導され、例としてだけ挙げれば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム等がある。その分子が塩基性官能基を含む場合、その塩は、有機酸または無機酸の塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩等である。

【0121】

「互変異性体」は示された構造と平衡にあると認められた構造を指す。例えば1, 2, 4-イミダゾールは以下の互変異性体構造を有しており、

【化16】



【0122】

そのすべてが当技術分野で確認されている。

20

【0123】

「白金配位化合物」という用語は本明細書では、イオンの形態で白金を備える任意の腫瘍細胞成長を阻害する白金配位化合物を表すのに使用する。

【0124】

「タキサン化合物」という用語は、タキサン環系を有し、イチイ（イチイ属）の木の特定の種に関連するか、またはその抽出物から得られる化合物の部類を指す。

【0125】

「トポイソメラーゼ (topoisomerase) 阻害剤」という用語は、真核細胞中のDNAの形態を変えることができる酵素を示すのに使用する。これらは、重要な細胞機能および細胞増殖に極めて重要なものである。真核細胞中のトポイソメラーゼには2つの部類、すなわちI型およびII型がある。トポイソメラーゼI型は約100,000の分子量のモノマー状酵素である。この酵素はDNAと結合し、過渡的な単一ストランド切断を導入し、二重らせんを巻き戻し（またはそれを巻き戻させ）、続いてDNAストランドから解離する前にその切断を再シール形成する。トポイソメラーゼII型は、遊離基の生成のDNAストランド切断の導入を伴う同様の作用機序を有する。

30

【0126】

「カンプトセシン化合物」という用語は、中国産の樹木であるカレンボク (camptothecin acuminata) およびインド産の樹木であるクサミズキ (Notohapodytes foetida) から得られる水不溶性アルカロイドである親カンプトセシン化合物に関連するか、またはそれから誘導される化合物を指すのに使用する。

40

【0127】

「ポドフィロトキシン化合物」という用語は、植物のマンドラゴラから抽出される親ポドフィロトキシンに関連するか、またはそれから誘導される化合物を指すのに用いる。

【0128】

「抗腫瘍性ビンカアルカロイド」という用語は、植物のツルニチソウ (Vincarosea) の抽出物に関連するか、またはそれから誘導される化合物を指すのに用いる。

【0129】

「アルキル化剤」という用語は、生理学的条件下で、DNAなどの生物学的に必須の巨大分子に、アルキル基を提供する能力を有するという共通の特徴を有する化学品の様々な群を包含する。ナイトロジェンマスタードおよびニトロソ尿素などの、より重要な試薬の

50

うちのほとんどで、複雑な分解反応（そのいくつかは酵素的なものである）後に、活性アルキル化部分がインビボで生成する。アルキル化剤の最も重要な薬理作用は、細胞増殖、特にDNA合成および細胞分裂に関連する基本的機序を妨げるものである。急速に増殖している組織中でDNAの機能と完全性に干渉するアルキル化剤の能力によって、治療への応用、および毒性特性の多くのための基礎が提供される。

【0130】

「抗腫瘍性アントラサイクリン誘導体」という用語は、グリコシド結合で結合された特異な糖、ダウノサミンを有するテトラサイクリン環構造を有することを特徴とする真菌の *Streptomyces caesi* およびその誘導体から得られる抗生物質を含む。

10

【0131】

原発性乳癌におけるヒトの表皮成長因子受容体2タンパク質（HER2）の増幅は、ある種の患者についての悪い臨床的予後と相互に関連することが示されている。トラスツズマブは、高い親和性と特異性でHER2受容体の細胞外ドメインと結合する、高度に精製された組換えDNA誘導のヒト化単クローンIgG1カッパ抗体である。

【0132】

多くの乳癌はエストロゲン受容体を有しており、これらの腫瘍の成長をエストロゲンによって刺激することができる。「エストロゲン受容体拮抗薬」および「選択的エストロゲン受容体モジュレーター」という用語は、エストロゲン受容体（ER）へのエストラジオール結合の競合的阻害剤を示すのに使用する。ERと結合している場合、選択的エストロゲン受容体モジュレーターは受容体の三次元的形状の変化を誘発し、DNA上のエストロゲン応答因子（ERE）とのその結合を阻害する。

20

【0133】

閉経後の女性において、循環エストロゲンの主要な供給源は、末梢組織のアロマターゼ酵素による、副腎および卵巣アンドロゲン（アンドロステジオンおよびテストステロン）のエストロゲン（エストロンおよびエストラジオール）への転換によるものである。アロマターゼ阻害または不活性化によるエストロゲン欠乏は、ホルモン依存性乳癌の一部の閉経後患者のための効果的で選択的な治療である。

【0134】

「抗エストロゲン剤」という用語は本明細書では、エストロゲン受容体拮抗薬および選択的エストロゲン受容体モジュレーターだけでなく、先に考察したアロマターゼ阻害剤も含んで使用する。

30

【0135】

「分化剤」という用語は、様々な方法で、細胞増殖を阻害し、分化を誘発することができる化合物を包含する。ビタミンDおよびレチノイドは、広範囲の正常な細胞型および悪性の細胞型の成長および分化を調節するのに主要な役割を果たすことが知られている。レチノイン酸代謝遮断薬（RAMBA）は、レチノイン酸のシトクロムP450媒介の異化作用を阻害することによって、内因性レチノイン酸のレベルを増大させる。

【0136】

DNAメチル化の変化は、新生組織形成における最も一般的な異常の1つである。選択された遺伝子のプロモーター内での高メチル化は通常、関与する遺伝子の不活性化と関係している。「DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤」という用語は、DNAメチルトランスフェラーゼの薬理的阻害および腫瘍抑制因子遺伝子発現の再活性化によって作用する化合物を示すのに使用する。

40

【0137】

「キナーゼ阻害剤」という用語は、細胞周期進行およびプログラム化された細胞死（アポトーシス）に関わる、効力あるキナーゼの阻害剤を含む。

【0138】

「ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤」という用語は、Rasおよび他の細胞内タンパク質のファルネシル化を阻止するように設計された化合物を示すのに使用する。これ

50

らは、悪性の細胞増殖および生存に影響を及ぼすことが分かっている。

【0139】

(化合物の調製)

本発明の化合物は、以下の一般的方法および手順を用いて、容易に入手可能な出発材料から調製することができる。典型的なプロセス条件または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力等）が与えられている場合、別段の言及のない限り、他のプロセス条件も使用できることを理解されたい。最適の反応条件は、使用する個々の反応物または溶媒によって変わる可能性があるが、そうした条件は通常最適化手順によって当分野の技術者が決定できるものである。

【0140】

さらに、当分野の技術者には明らかなように、特定の官能基が望まない反応を受けるのを阻止するために、通常のプロテクト基を必要とすることがある。種々の官能基のための適切な保護基、ならびに個々の官能基を保護または脱保護するための適切な条件は当技術分野でよく知られている。例えば、多くの保護基が、T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups In Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999年、およびそこで引用されている文献に記載されている。

【0141】

さらに、本発明の化合物は一般に1個または複数の不斉中心を含む。したがって、望むならそうした化合物を、高純度の立体異性体、すなわち個別の光学異性体またはジアステレオマー、あるいは立体異性体の濃縮された混合物として調製または単離することができる。別段の注記のない限り、すべてのそうした立体異性体（および濃縮された混合物）は本発明の範囲に包含される。高純度の立体異性体（または濃縮された混合物）は、例えば当技術分野で周知の光学活性のある出発材料または立体選択的試薬を用いて調製することができる。あるいは、そうした化合物のラセミ混合物は、例えばキラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤等を用いて分離することができる。

【0142】

さらに、本明細書で定義される化合物のいくつかには、シス型、トランス型、またはシス型およびトランス型の混合物で存在できるビニル基が含まれる。そのすべての組合せが本発明の範囲に含まれる。

【0143】

以下の反応のための出発材料は一般に既知の化合物であるか、あるいは既知の手順またはその明白な修正手順によって調製することができる。例えば、出発材料の多くは、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-ChemceまたはSigma (St. Louis, Missouri, USA)などの供給業者から市販されている。その他のものは、Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991年)、Rodd's *Chemistry of Carbon Compounds*, Volumes 1-5 and *Supplementals* (Elsevier Science Publishers, 1989年)、*Organic Reactions*, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991年)、March's *Advanced Organic Chemistry* (John Wiley and Sons, 4th Edition)、およびLarock's *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989年)などの標準的な参考書に記載されている手順またはその明白な修正手順によって調製することができる。

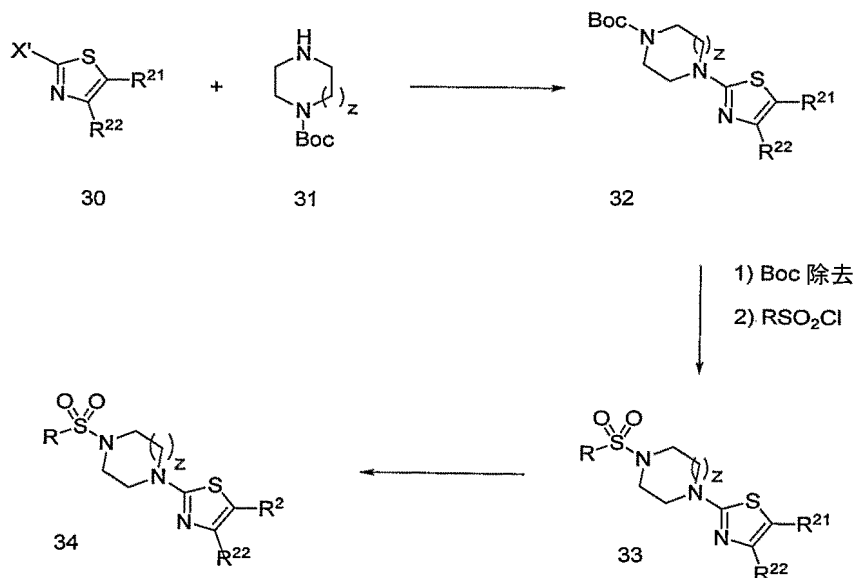
【0144】

本発明の化合物の合成に関して、以下のスキーム1は一般的な合成方法を示す。ここで

、Lは、共有結合であり、XはN、YはCHであり、Aで定義される環は2個の環アミノ基を含む。

【化17】

Scheme 1



【0145】

但し、X'はブromoまたはクロロなどのハロゲンであり、R²¹およびR²²のうちの一方は-C(O)OPg(Pgはアルキル基、例えばメチルなどのカルボキシル保護基である)であり、他方は水素であり、R、R²およびzは上記の定義と同様である。以下の考察での例示のために、zは値1をとり、R²¹はカルボキシメチルエステル(-COOCH₃)、R²²は水素とすることとする。もちろん、zが0または2の場合などの他のジアミノヘテロサイクルおよび他のチアゾール化合物も同様に用いることができることを理解されたい。

30

【0146】

具体的には、市販のメチル2-ハロ-5-カルボキシルチアゾール、化合物30を、通常の条件下で少なくとも1当量、好ましくは過剰のモノ保護の1-tert-ブトキシカルボニル(Boc)ピペラジン、化合物31と縮合させてメチル2-[(1-tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-4-イル]-5-カルボキシルチアゾール、化合物32を得る。この反応は通常、反応の際に生成した酸を捕捉する炭酸カリウムなどの適切な塩基の存在下で、不活性溶媒、例えばアセトニトリル、クロロホルム等の中で実施する。反応は通常、約40℃~100℃の高温で、反応を実質的に完結させるのに十分な時間実施する。その反応は一般に約2~48時間で進行する。得られた生成物、化合物32は、クロマトグラフィー、濾過、結晶化、蒸発などの通常の方法によって回収することができる。あるいは、精製および/または単離することなく、次のステップでそれを使用することができる。

40

【0147】

メチル2-[(1-tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-4-イル]-5-カルボキシルチアゾール、化合物32のBoc保護アミノ基(例えばTFA)の通常の脱保護によって、対応するメチル2-(ピペラジン-4-イル)-5-カルボキシルチアゾール(示されていない)が得られ、次いでこれを適切なスルホニルクロリド(RSO₂Cl)と反応させて対応するスルホニルアミド、化合物33を得る。後者の反応は通常、ジクロロメタン等の不活性希釈剤中で好ましくは約1.5~約2.5当量のスルホニルクロリドを混合して行う。一般に、この反応は約0℃~約40℃の範囲の温度で約1~約24時間実

50

施する。この反応は、反応の際に生成した酸を捕捉する適切な塩基の存在下で実施することが好ましい。適切な塩基の例には、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの第三級アミンが含まれる。あるいは、塩基として水酸化ナトリウムなどのアルカリの水溶液を用いて、Schotten-Baumann型の条件下で反応を実施することができる。反応が完結したら、得られたN-スルホニルアミノ酸、化合物33を、中和、抽出、沈澱、クロマトグラフィー、濾過、蒸発等を含む通常の方法で回収する。

【0148】

上記反応で用いるスルホニルクロリドは、既知の化合物であるか、または通常の合成手順によって既知の化合物から調製できる化合物である。そうした化合物は一般に、三塩化リンおよび五塩化リンを用いて、対応するスルホン酸、すなわち式 $\text{R-SO}_3\text{H}$ （Rは上記定義と同様である）の化合物から調製する。この反応は通常、溶媒を用いないかまたはジクロロメタンなどの不活性溶媒中で、約0～約80℃の範囲の温度で約1～約48時間、スルホン酸を、約2～5モル当量の三塩化リンおよび五塩化リンと接触させて実施してスルホニルクロリドを得る。あるいは、スルホニルクロリドは、通常の反応条件下でチオールを塩素（ Cl_2 ）と水で処理して、対応するチオール化合物から、すなわち式 R-SH （Rは本明細書での定義と同様である）の化合物から調製することができる。

【0149】

本発明での使用に適したスルホニルクロリドの例には、これらに限定されないが、メタンスルホニルクロライド、2-プロパンスルホニルクロライド、1-ブタンスルホニルクロライド、ベンゼンスルホニルクロライド、1-ナフタレンスルホニルクロライド、2-ナフタレンスルホニルクロライド、p-トルエンスルホニルクロライド、2-メチルフェニルスルホニルクロライド、4-アセトアミドベンゼンスルホニルクロライド、4-tert-ブチルベンゼンスルホニルクロライド、4-ブロモベンゼンスルホニルクロライド、2-カルボキシベンゼンスルホニルクロライド、4-シアノベンゼンスルホニルクロライド、3,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロライド、3,5-ジクロロベンゼンスルホニルクロライド、3,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライド、3,5-ジトリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロライド、4-フルオロベンゼンスルホニルクロライド、4-メトキシベンゼンスルホニルクロライド、2-メトキシカルボニルベンゼンスルホニルクロライド、4-メチルアミドベンゼンスルホニルクロライド、4-ニトロベンゼンスルホニルクロライド、4-チオアミドベンゼンスルホニルクロライド、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロライド、4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロライド、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニルクロライド、2-フェニルエタンスルホニルクロライド、2-チオフエンスルホニルクロライド、5-クロロ-2-チオフエンスルホニルクロライド、2,5-ジクロロ-4-チオフエンスルホニルクロライド、2-チアゾールスルホニルクロライド、2-メチル-4-チアゾールスルホニルクロライド、1-メチル-4-イミダゾールスルホニルクロライド、1-メチル-4-ピラゾールスルホニルクロライド、5-クロロ-1,3-ジメチル-4-ピラゾールスルホニルクロライド、3-ピリジンスルホニルクロライド、2-ピリミジンスルホニルクロライド等が含まれる。望むなら、上記反応において、スルホニルクロリドの代わりに、スルホニルフルオリド、スルホニルプロミドまたはスルホン酸無水物を使用してN-スルホニルアミノ酸を生成させることができる。

【0150】

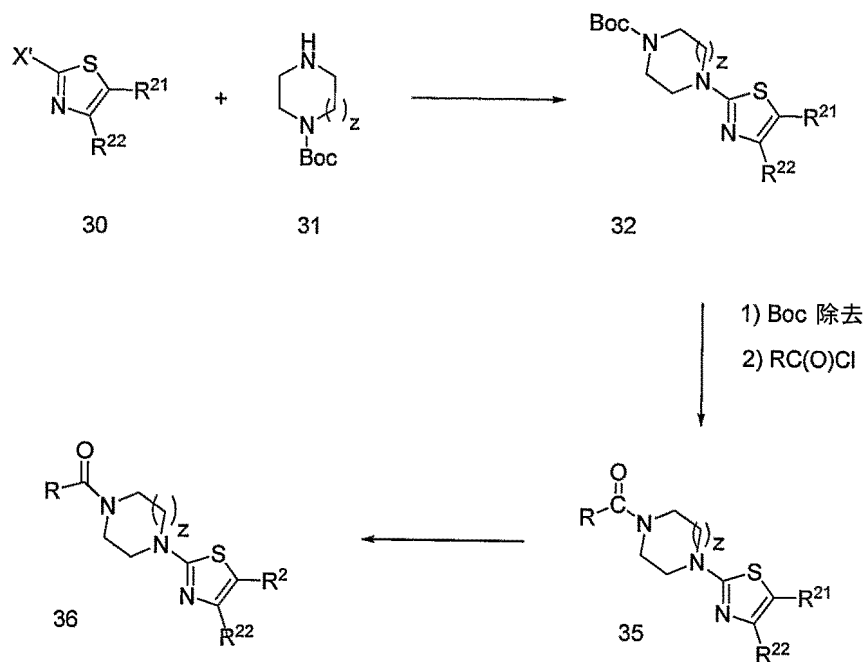
次いで、化合物33の $\text{R}^{2,1}$ メチルカルボキシル基を、2倍～20倍過剰のヒドロキシルアミンなどの適切なアミンとの反応によって、ヒドロキシアミドを含む様々なアミドに転換させることができる。反応は、塩基性の条件下、例えば水酸化ナトリウムの添加によって、メタノールと水の5：2混合物などの適切な希釈剤中で実施する。反応は通常、約-20℃～20℃の温度で、反応を実質的に完結させるのに十分な時間実施する。その反応は一般に約0.5～10時間で進行する。得られたアミド、化合物34は、クロマトグラフィー、濾過、結晶化、蒸発などの通常の方法で回収することができる。

【0151】

スキーム2は式Iの化合物（Tはカルボニル基である）の合成を示す。

【化18】

Scheme 2



10

20

【0152】

ここで、R、 R^2 、 R^{21} 、 R^{22} 、Boc、X'およびzは上記定義と同様である。

【0153】

具体的には、スキーム2では、化合物32を上記スキーム1のようにして調製する。Boc基の通常の除去によって、ピペラジン環上に遊離アミノ基が提供される（示されていない）。次いで、このアミノ基を、ジクロロメタンなどの適切な不活性希釈剤中で、好ましくは反応の際に生成する酸を捕捉するための第三級アミンの存在下で、過剰の酸クロリド、 RC(O)Cl との反応などの一般的手段でアシル化する。得られたアミド、化合物35は、クロマトグラフィー、濾過、結晶化、蒸発などの通常の方法で回収することができる。アミド35の化合物36への転換は上記の方法で進める。

30

【0154】

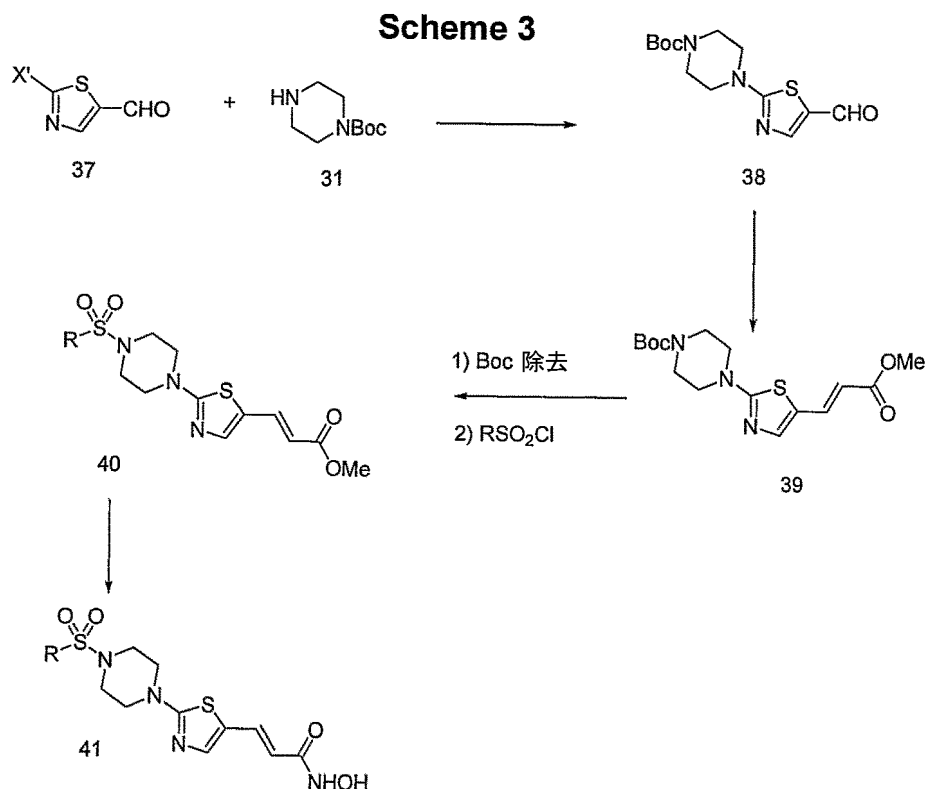
スキーム1および2では、4-Boc-ピペラジンをモノアミノ保護のジアミノ化合物で置き換えることによって、Qがアミノであり、Tがスルホニルアミドであるものなどの式Iの化合物が提供される。市販されているジアミノ化合物の例には、1,4-ジアミノシクロヘキサン、1,2-ジアミノシクロヘキサン、4-アミノピペリジン、3-アミノピペリジン、3-アミノピロリジン、4-(アミノメチル)ピペリジン、2-(アミノメチル)ピロリジン等が含まれる。これらの化合物を、通常の方法でモノアミノ保護化して、本発明で使用するのに適した試薬を提供することができる。

40

【0155】

スキーム3は式Iの化合物（Lはアルケニレン基である）の合成を示す。

【化 1 9】



10

20

【0156】

ここで、X'、RおよびBocは上記定義と同様である。

【0157】

具体的には、市販の2-ブロモ-5-ホルミルチアゾール、化合物37を、上記のようにして、少なくとも1当量、好ましくは過剰のモノ保護の1-tert-ブトキシカルボニル（Boc）ピペラジン、化合物31と縮合させて、メチル2-[(1-tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-4-イル]-5-ホルミルチアゾール、化合物38を得る。あるいは、2-ブロモ-5-ホルミルチアゾールは、通常の変換手順によって、R²¹がカルボキシルまたはカルボキシルエステルである5-カルボキシル前駆体、化合物30から調製することができる。

30

【0158】

化合物38の化合物39への転換は通常の変換Homer反応によって進める。

【0159】

通常の変換でBoc保護基の除去を進めて遊離アミン（示されていない）を得、次いでこれを、上記の方法で過剰のスルホニルクロリドと接触させて化合物40を得る。化合物40のメチルエステルの対応するアミド、例えばヒドロキシルアミドへの転換を、エステルを上記の方法で過剰のアミンと接触させて進め、それによって化合物41を得る。

40

【0160】

別の実施形態では、市販の2-ブロモ-4-ホルミルチオフェンまたは2-ブロモ-5-ホルミルチオフェンを、上記反応で使用する、チアゾール化合物41に対応するチオフェン化合物を得ることができる。

【0161】

別の実施形態では、スルホニルクロリド、R₂SO₂Clを酸クロリド、RC(O)Clで置き換えて、Tがカルボニルである化合物を得ることができる。

【0162】

さらに別の実施形態では、例えば、m-クロロ過安息香酸と接触させることによって、

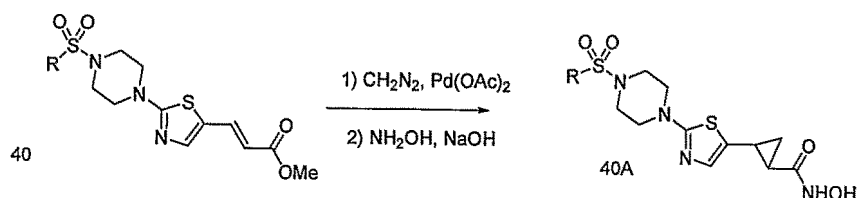
50

チオフェンまたはチアゾリル中の対応するスルホキシドまたはスルホンへのイオウの通常の酸化を進める。

【0163】

さらに別の実施形態では、化合物40のビニレン基は、以下のスキーム3Aに示すように、パラジウムジアセテートの存在下での少なくとも1当量、好ましくは過剰のジアゾメタン (CH_2N_2) との通常の反応によってシクロプロピレン部分に転換させることができる。

【化20】



Scheme 3A

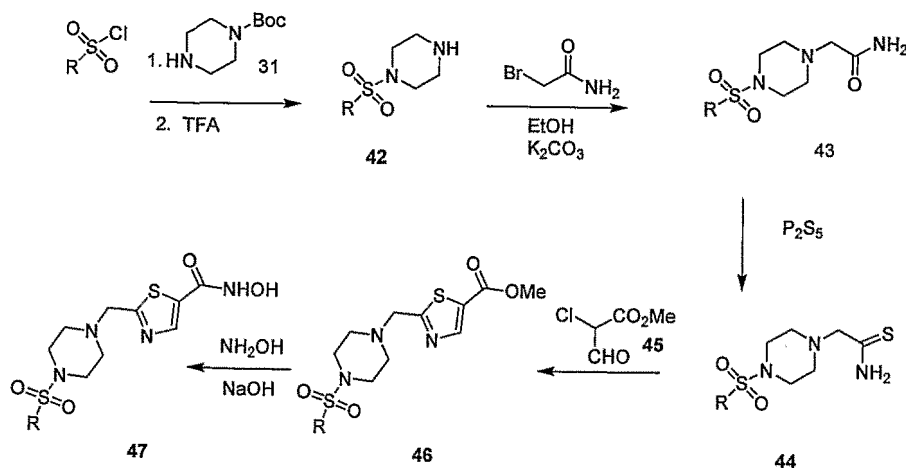
【0164】

続いて、上記のようしにてカルボキシルエステルのヒドロキシルアミドへの転換を進める。

【0165】

スキーム4は式Iの化合物 (Qはアルキレン基である) の合成を示す。例示として、Tはスルホニル基であり、Aで定義の環はピペラジン環であり、WはS、XはNであり、YはCHである。

【化21】



SCHEME 4

【0166】

ここで、RおよびBocは上記定義と同様である。

【0167】

具体的には、上記方法で過剰のルホニルクロリド、 RSO_2Cl を、1-tertブトキシカルボニルピペラジン、化合物31と混合して4-(RSO_2 -)-1-tertブトキシカルボニルピペラジン (示されていない) を得る。Boc保護基の通常除去によって4-(RSO_2 -)-ピペラジン、化合物42を得る。

【0168】

化合物42を、 ω -ハロカルボキシルアミド (2-ブロモアセトアミドで示されている

10

20

30

40

50

）とカップリングさせて化合物 43 を得る。この通常のカップリング反応は、メタノール、エタノールなどの不活性溶媒中で、好ましくは、反応の際に生成する酸を捕捉するための炭酸カリウムなどの適切な塩基の存在下で実施することが好ましい。反応は約 50 ～ 約 100 °C の高温で実施することが好ましい。反応は実質的に完結するまで行う。この反応は一般に約 2 ～ 48 時間で進行する。反応が完結したら、化合物 34 は中和、抽出、沈澱、クロマトグラフィー、濾過、蒸発等を含む通常の方法で回収することができる。あるいは、精製および／または単離することなく、次のステップでそれを使用することができる。

【0169】

P₂S₅ との反応を含む通常の方法で化合物 43 のアミドを、対応するチオアミドに転換させて化合物 44 を得る。この化合物は中和、抽出、沈澱、クロマトグラフィー、濾過、蒸発等を含む通常の方法によって回収することができる。あるいは、精製および／または単離することなく、次のステップでそれを使用することができる。

10

【0170】

メチル 2-クロロ-2-ホルミルアセテート、化合物 45 との反応によって、化合物 44 を環化させて対応するチアゾール誘導体にする。次にこの化合物は適切な塩基の存在下でメチル 2-クロロアセテートとギ酸メチルを反応させて調製する。環化反応によってチアゾールの 5-カルボキシレート（メチルエステル）が得られる。

【0171】

スキーム 4 では、上記の方法で、5-カルボキシレートを対応するヒドロキシルアミドに転換させる。もちろん、このカルボキシレートを、当技術分野で周知の通常の変換条件によって還元させて対応するホルミル基にし、次いで、スキーム 3 の方法で使用してアルケニレン結合基を得ることができることを理解されたい。

20

【0172】

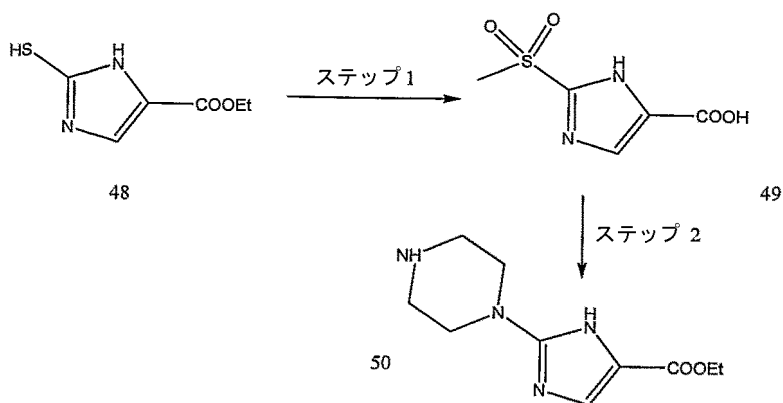
スキーム 4 の化合物は、T がカルボニル基である式 I の類似の化合物を調製するのに使用することができる。例えば、この反応スキームを通して Boc 保護基を保持すると、Boc 保護された化合物 46 同等物の合成が可能になる。Boc 基の除去に続いて、酸クロリド、RC(O)Cl と反応させて化合物 46 のカルボニル同等物が得られる。次いでこの化合物を対応する N-ヒドロキシルアミドに転換させることができる。

【0173】

さらには、本発明で使用するための他の 5 員のヘテロアリール環系を、以下のスキーム 4A および 4B で示す通常の手段で容易に調製することができる。

30

【化 22】



40

Scheme 4A

【0174】

具体的には、スキーム 4A では、ヨウ化メチルを用いたメチル化、続くメタクロロ過安息香酸を用いた酸化によって調製して、エチル 2-チオール-5-カルボキシルイミダゾ

50

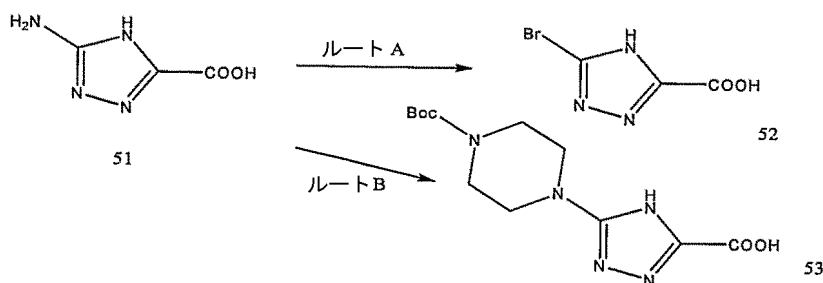
ール化合物 48 を対応するメチルスルホン、化合物 49 に転換させる。続く、再エステル化およびピペラジンとの反応によって化合物 50 を得る。これを上述の手順で使用して本発明の化合物を得ることができる。例えば、エチルカルボキシレートのホルミル官能基への転換は、よく解説された還元手順によって進行させる。次いで、ホルミル官能基を、上記スキーム 3 に記載の方法で、Wittig-Homer 反応で使用するビニレンカルボキシレート誘導体を得ることができる。

【0175】

さらには、スキーム 4B では、市販の 2-アミノ-5-カルボキシル-1,3,4-トリアゾールを、本発明の化合物の合成のための上記スキームで利用できる中間体にいかに転換させるかを示す。

10

【化 23】



20

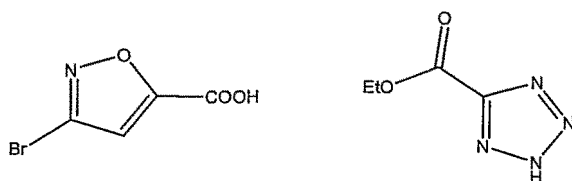
【0176】

化合物 51 を、通常の方法によって対応する 2-ブロモ-5-カルボキシル-1,3,4-トリアゾールまたは 2-(4-Boc-ピペラジン-1-イル)-5-カルボキシル-1,3,4-トリアゾールに転換させることができる。

【0177】

本明細書で挙げる合成スキームに有用なさらに他のヘテロアリアルには以下の市販の化合物が含まれる。

【化 24】



30

【0178】

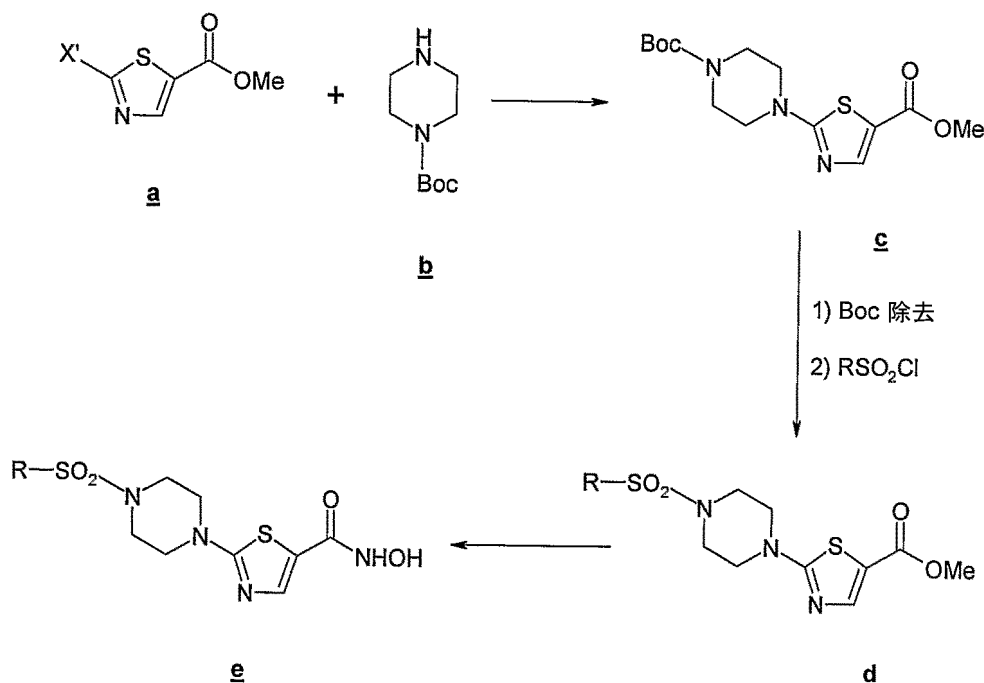
これまで例示したスキームに加えて、本明細書で述べる化合物、具体的には式 II の化合物、より具体的には式 XI、XII および XIII の化合物は以下の方法を用いても合成することができる。

【0179】

40

以下のスキーム 11 は、これらの化合物の合成のための一般的方法を示す。

【化 2 5】



10

20

Scheme 11

【0180】

ここで、X' はブromoまたはクロロなどのハロゲンであり、Pgはアルキル基（スキーム11では、メチル）などのカルボキシル保護基であり、Rは上記の定義と同様のものである。

【0181】

具体的には、市販のメチル2-ハロ-5-カルボキシルチアゾール、化合物aを、通常の条件下で少なくとも1当量、好ましくは過剰のモノ保護の1-tert-ブトキシカルボニル（Boc）ピペラジン、化合物bと縮合させてメチル2-[(1-tert-ブトキシカルボニル)-ピペラジン-4-イル]-5-カルボキシルチアゾール、化合物cを得る。反応は通常、アセトニトリル、クロロホルムなどの不活性溶媒中で反応の際に生成する酸を捕捉するための炭酸カリウムなどの適切な塩基の存在下で実施する。反応は通常、約40℃～100℃の高温で、反応が実質的に完結するのに十分な時間で実施する。その反応は一般に約2～48時間で進行する。得られた生成物、化合物cは、クロマトグラフィー、濾過、結晶化、蒸発などの通常の方法によって回収することができる。あるいは、精製および/または単離することなく、次のステップでそれを使用することができる。

30

【0182】

メチル2-[(1-tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-4-イル]-5-カルボキシルチアゾール、化合物cのBoc保護のアミノ基（例えばTFA）の通常の脱保護によって、対応するメチル2-(ピペラジン-4-イル)-5-カルボキシルチアゾールが得られ（示されていない）、次いでこれを、適切なスルホニルクロリド（ RSO_2Cl ）と反応させて対応するスルホニルアミド、化合物dを得る。後者の反応は通常、ジクロロメタンなどの不活性希釈剤中で、好ましくは約1.5～約2.5当量のスルホニルクロリドを混合して実施する。一般に、反応は約0℃～約40℃の温度範囲で約1～約24時間かけて実施する。この反応は、反応の際に生成する酸を捕捉するための塩基の存在下で実施することが好ましい。適切な塩基の例には、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの第三級アミンが含まれる。あるいはこの反応を、塩基として水酸化ナトリウムなどのアルカリ水溶液を用いてSchotten-Bau

40

50

mann型の条件下で実施することができる。反応が完結したら、得られたメチル2-[1-(R-スルホニルピペラジン-4-イル)]-5-カルボキシルチアゾール、化合物dを中和、抽出、沈澱、クロマトグラフィー、濾過、蒸発等を含む通常の方法で回収する。

【0183】

上記反応で用いるスルホニルクロリドは、既知の化合物か、または通常の合成手順によって既知の化合物から調製できる化合物である。そうした化合物は一般に、三塩化リンおよび五塩化リンを用いて、対応するスルホン酸、すなわち式 $\text{R-SO}_3\text{H}$ (Rは上記定義と同様である)の化合物から調製する。この反応は通常、スルホン酸を、溶媒がないかまたはジクロロメタンなどの不活性溶媒中で約0~約80℃の温度範囲で約1~約48時間、約2~5モル当量の三塩化リンおよび五塩化リンと接触させて実施してスルホニルクロリドを得る。あるいは、スルホニルクロリドは、通常の反応条件下でチオールを塩素(Cl_2)と水で処理することによって、対応するチオール化合物、すなわち式 R-SH (Rは本明細書での定義と同様である)の化合物から調製することができる。

10

【0184】

本発明での使用に適したスルホニルクロリドの例には、これらに限定されないが、メタンスルホニルクロライド、2-プロパンスルホニルクロライド、1-ブタンスルホニルクロライド、ベンゼンスルホニルクロライド、1-ナフタレンスルホニルクロライド、2-ナフタレンスルホニルクロライド、p-トルエンスルホニルクロライド、2-メチルフェニルスルホニルクロライド、4-アセトアミドベンゼンスルホニルクロライド、4-tert-ブチルベンゼンスルホニルクロライド、4-ブロモベンゼンスルホニルクロライド、2-カルボキシベンゼンスルホニルクロライド、4-シアノベンゼンスルホニルクロライド、3,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロライド、3,5-ジクロロベンゼンスルホニルクロライド、3,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライド、3,5-ジトリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロライド、4-フルオロベンゼンスルホニルクロライド、4-メトキシベンゼンスルホニルクロライド、2-メトキシカルボニルベンゼンスルホニルクロライド、4-メチルアミドベンゼンスルホニルクロライド、4-ニトロベンゼンスルホニルクロライド、4-チオアミドベンゼンスルホニルクロライド、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロライド、4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロライド、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニルクロライド、2-フェニルエタンスルホニルクロライド、2-チオフエンスルホニルクロライド、5-クロロ-2-チオフエンスルホニルクロライド、2,5-ジクロロ-4-チオフエンスルホニルクロライド、2-チアゾールスルホニルクロライド、2-メチル-4-チアゾールスルホニルクロライド、1-メチル-4-イミダゾールスルホニルクロライド、1-メチル-4-ピラゾールスルホニルクロライド、5-クロロ-1,3-ジメチル-4-ピラゾールスルホニルクロライド、3-ピリジンスルホニルクロライド、2-ピリミジンスルホニルクロライド等が含まれる。望むなら、上記反応においてスルホニルクロリドの代わりに、スルホニルフルオリド、スルホニルプロミドまたはスルホン酸無水物を使用してN-スルホニルアミノ酸を生成させることができる。

20

30

【0185】

次いで、2倍~20倍過剰のヒドロキシルアミンとの反応によって、化合物dのメチルカルボキシ基をヒドロキサミドに転換させることができる。この反応は通常、メタノールと水の5:2混合物などの適切な希釈剤中、塩基性の条件下で、例えば水酸化ナトリウムを添加して実施する。反応は通常、約-20℃~20℃の温度で反応を実質的に完結させるのに十分な時間実施する。その反応は通常約0.5~10時間で進行する。得られたアミド、化合物eは、クロマトグラフィー、濾過、結晶化、蒸発などの通常の方法で回収することができる。

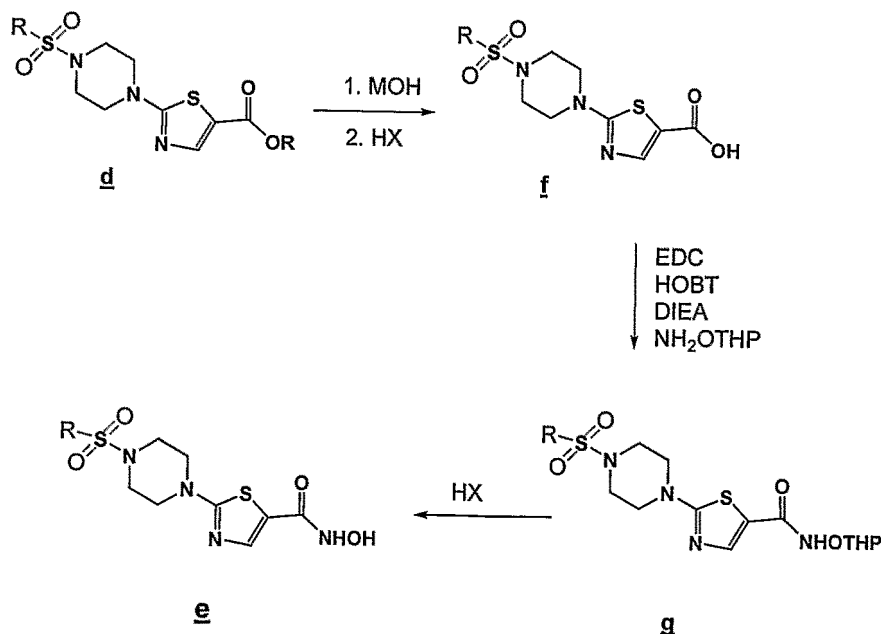
40

【0186】

あるいは、スキーム12に示すようにしてエステルdをヒドロキサム酸eに転換させる。

50

【化 2 6】



10

Scheme 12

20

【0187】

ここで、Xはクロロまたはプロモなどのハロ基であり、Mはナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属である。

【0188】

スキーム11の方法で調製されたエステルを、約1～20当量のアルカリ金属水酸化物を用いて、水と適切な有機溶媒の混合物中で約1～48時間、約20～100℃で加水分解してカルボン酸fにする。適切な有機溶媒には、これらに限定されないが、テトラヒドロフラン、エタノール、メタノールまたはジオキサンが含まれる。反応混合物を塩酸、臭化水素酸または硫酸などの無機酸で中和し、溶媒を蒸発させる。残留物を適切な溶媒中に懸濁させ、約1～5当量の第三級アミン、例えばこれらに限定されないが、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン(DIEA)、約1～5当量のN-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)および約1～5当量のカルボジイミドカップリング試薬、例えばこれらに限定されないが、ジクロロヘキシルカルボジイミドまたは1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-エチルカルボジイミド(EDC)、および約1～5当量のO-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(NH₂OTHP)を用いて、約20～100℃で約1～48時間処理して保護されたヒドロキサム酸gを得る。有機溶媒、例えば、これらに限定されないが、ジクロロメタン、ジクロロエタン、メタノール、エタノールまたはジオキサン中の、約1～50%の強酸、例えば、これらに限定されないが、塩酸またはトリフルオロ酢酸の溶液が、約0℃～80℃で約1分間～24時間でgをヒドロキサム酸eに転換させ、このヒドロキサム酸eを上記した手段で回収する。

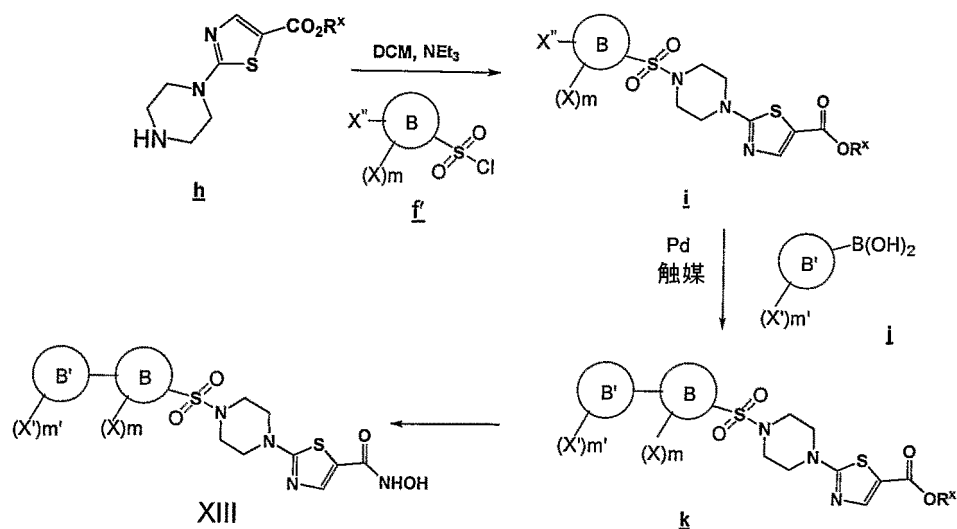
30

40

【0189】

以下のスキーム13は、一般式XIIIの化合物の一般的代替合成を示す。

【化 2 7】



Scheme 13

【0190】

20

ここで、 B 、 B' 、 X 、 X' 、 m 、 m' は定義と同様であり、 R^x はアルキルであり、 X'' はハロ基である。

【0191】

式 **XIII** の化合物を合成する。ここで、スキーム 11 の方法で調製され、ハロ基 X'' 、好ましくはクロロ、ブロモまたはヨードを有するアリールまたはヘテロアリールスルホンアミド **i** を、適切な溶媒中で、約 1～3 当量のアルカリ金属炭酸塩などの塩基および約 0.1～20 モル % のパラジウム触媒の存在下、約 20～150℃ で約 1～72 時間、約 1～3 当量のアリールまたはヘテロアリールボロン酸 **j** と反応させて、置換ビアリール、ヘテロアリールーアリール、アリールーヘテロアリールまたはヘテロアリールーヘテロアリールスルホンアミド **k** を得る。好ましい R^x 基はメチルおよびエチルである。適切な溶媒の例には、これらに限定されないが、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジオキサンおよびテトラヒドロフランが含まれる。パラジウム触媒の例には、これらに限定されないが、ジアセトキシビス(トリフェニルホスフィン)ーパラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)ーパラジウム、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)ーパラジウムが含まれる。適切なアルカリ金属炭酸塩の例には、これらに限定されないが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムが含まれる。続くエステル **k** の式 **XIII** のヒドロキサム酸への転換はスキーム 11 または 12 で述べた手段のいずれか 1 つで実施する。

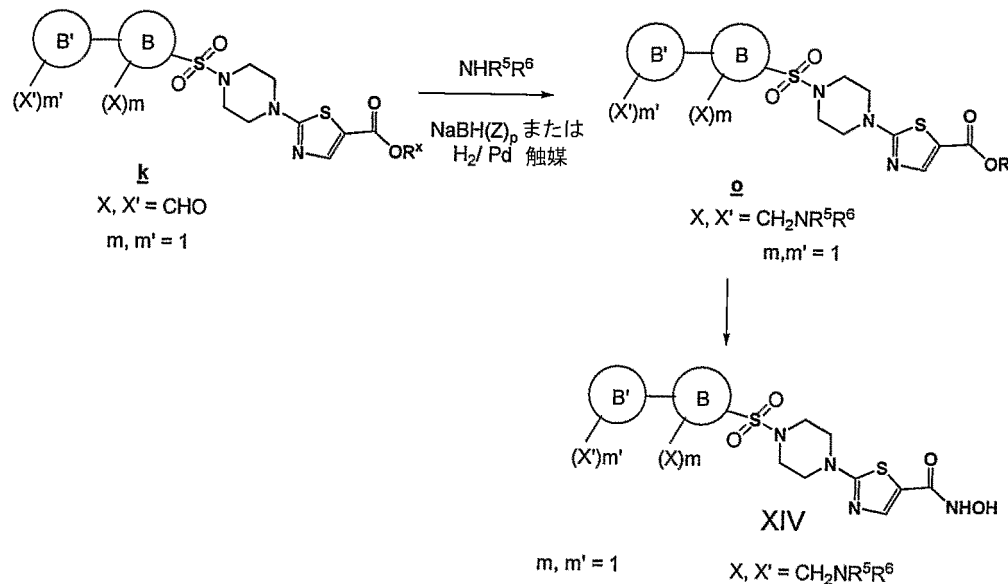
30

【0192】

以下のスキーム 14 で式 **XIII** の化合物の合成を説明する。但し、 X または X' は基 $-\text{CR}^3\text{R}^4\text{NR}^5\text{R}^6$ (R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上記定義と同様である) である。置換基 R^3 および R^4 は水素であることが好ましい。

40

【化 2 8】



10

20

Scheme 14

【0193】

スキーム 13 のようにして調製されたスルホンアミド k （但し、 X または X' はアルデヒド基である）を、適切な溶媒中、1～50 当量のアミン、 NHR^5R^6 またはヒドロキシルアミンで、約 1～10 当量の適切なホウ化水素還元剤の存在下で、約 0°C ～ 80°C で約 1～72 時間、還元的にアミノ化する。あるいは、適切なホウ化水素還元剤は、約 0.05～1 当量の適切なパラジウム触媒および約 1～10 気圧の水素で置き換えることができる。好ましい R^x 基はメチルおよびエチルである。適切な溶媒には、これらに限定されないが、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エタノール、トリメチルオルトギ酸エステル、テトラメチルオルトギ酸エステル、エーテル、ジクロロエタンまたは酢酸エチルが含まれる。適切なホウ化水素還元試薬には、これらに限定されないが、ナトリウムホウ化水素、ナトリウムシアノホウ化水素およびナトリウムトリアセトキシホウ化水素が含まれる。適切なパラジウム触媒には、これらに限定されないが、カーボン担持パラジウム、アルミナ担持パラジウム、炭酸バリウム担持パラジウムまたは酸化パラジウムが含まれる。続くエステル o のヒドロキサム酸への転換はスキーム 11 または 12 で述べた手段のいずれかで実施する。

30

【0194】

（薬剤調合）

薬剤として使用する場合、本発明の化合物は通常薬剤組成物の形態で投与する。これらの化合物は経口、経直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内および経鼻を含む様々な経路で投与することができる。これらの化合物は注入可能な組成物としても経口組成物としても効果的である。そうした組成物は、薬剤技術分野でよく知られている方法で調製され、少なくとも 1 つの活性化合物を含む。

40

【0195】

本発明は、薬剤として許容される担体と合わせて、1 つまたは複数の式 I～VII および XI～XIII の化合物を活性成分として含有する薬剤組成物も含む。本発明の組成物を作製するには、通常その活性成分は、賦形剤と混合するか、賦形剤で希釈するか、あるいはカプセル、サシェ、紙または他の容器の形態であってよいそうした担体に封入する。

50

用いる賦形剤は一般にヒト対象または他の哺乳動物に投与するのに適した賦形剤である。賦形剤が希釈剤として作用する場合、それは活性成分のための媒介物、担体または媒体として働く固体、半固体または液体の材料であってよい。したがって、組成物は、錠剤、丸薬、粉剤、トローチ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル（固体としてまたは液媒体中で）、例えば最大で10重量%の活性化化合物を含む軟膏、軟質ゼラチンおよび硬質ゼラチンカプセル、坐剤、滅菌注射溶液および滅菌パッケージにした粉剤の形態であってよい。

【0196】

製剤を調製するには、他の成分と一緒にする前に、活性化化合物を粉碎して適当な粒子径にする必要があることがある。活性化化合物が実質的に不溶性である場合、通常それを200メッシュ未満の粒子径に粉碎する。活性化化合物が実質的に水溶性である場合、製剤中のほぼ均一な分布、例えば約40メッシュが得られるように、通常粉碎によって調製する。

10

【0197】

あるいは、低い水溶性の化合物を、ナノ粒子の形態に調製して溶解性を向上させることができる。例えば、国際特許出願公開番号WO03/024424の「ナノ粒子形態に調剤することによる活性剤の安定化 (Stabilization of Active Agents by Formulation into Nanoparticulate Form)」を参照されたい。この特許全体を参照により本明細書に組み込む。

【0198】

適切な賦形剤のいくつかの例には、乳糖、ブドウ糖、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ剤およびメチルセルロースが含まれる。製剤はさらに、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油などの滑剤；湿潤剤；乳化剤および懸濁剤；メチルーおよびプロピルヒドロキシベンゾエートなどの保存剤；甘味剤；ならびに香味剤を含むことができる。本発明の組成物は、当技術分野で周知の手順によって患者に投与した後、活性成分を速放的に、持続放出的に、あるいは遅延放出的に放出するように製剤することができる。

20

【0199】

組成物は好ましくは単位剤形で製剤する。「単位剤形」という用語は、ヒト対象および他の哺乳動物用の単位用量として適した物理的に分離した単位を指し、各単位は、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性材料を、適切な薬剤用賦形剤と合わせて含む。

30

【0200】

本発明の化合物は、患者に単独で投与するかまたは他の既知の抗腫瘍剤と併用して投与することができる。単独で投与する場合、患者に約0.005～約100mg/kg、より好ましくは約0.005～約10mg/kgを投与する。より多いかより少ない用量を用いることができる。投与は1日に1回でも1日に複数回でもよい。さらにその治療は7日、14日、21日または28日毎に繰り返すことができる。

【0201】

他の抗癌剤と併用して投与する場合、本発明の化合物は、式I～VIIの化合物と1種または複数の他の抗癌剤の両方を含む製剤に調製することができる。あるいは、他の抗癌剤を、本発明の化合物の前か、後かあるいは同時に投与できる別個の製剤で投与することができる。少なくとも1種の他の抗癌剤と併用して投与する場合、約5～約100mg/kg、より好ましくは約0.005～約10mg/kgの本発明のHDAC阻害剤を患者に投与する。より多いかより少ない用量を用いることができる。他の抗癌剤の用量は当技術分野で周知である。投与は1日に1回でも1日に複数回でもよい。さらにその治療は7日、14日、21日または28日毎に繰り返すことができる。

40

【0202】

活性化化合物は広い用量範囲にわたって効果的であり、一般に薬剤として有効な量で投与

50

する。しかし、実際に投与される化合物の量は、治療すべき状態、選択された投与の経路、投与する実際の化合物、年齢、体重および個々の患者の応答、患者の症状の重篤度等を含む当該の環境に照らして医師が決定することになることを理解されたい。

【0203】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な活性成分を薬剤用賦形剤と混合して、本発明の化合物の均一な混合物を含む固体の予備調合組成物を形成させる。これらの予備調合組成物が均一であるという場合、それは、活性成分が組成物全体に均等に分散しており、それによって組成物を、均等に効果的な錠剤、丸薬およびカプセル剤などの単位剤形に容易に分割できることを意味する。次いでこの固体予備製剤を、例えば0.1～約500mgの本発明の活性成分を含む上記のタイプの単位剤形に分割する。

10

【0204】

本発明の錠剤または丸薬はコーティングするか、あるいは調合して、持続的作用の利点を付与した剤形を得ることができる。例えば、錠剤または丸薬は内部投与成分および外部投与成分を含むことができる。後者は前者を包む形である。胃の中での崩壊に耐え、内部成分を十二指腸内に無傷で送るか、または遅延して放出させるように作用する腸溶性の層によって、2つの成分を隔てさせることができる。腸溶性の層またはコーティングに様々な材料を用いることができる。そうした材料には、多くのポリマー酸ならびにポリマー酸とシェラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの材料との混合物が含まれる。

【0205】

経口または注射で投与するためにその中に本発明の新規の組成物を混ぜ込むことができる液状の形態には、水溶液、適切に香味付けされたシロップ剤、水性または油性懸濁剤、および綿実油、ゴマ油、ココナッツ油またはピーナッツ油などの食用油を用いた香味付けされた乳剤、ならびにエリキシル剤および類似の薬剤用媒介物が含まれる。

20

【0206】

吸入または吹送のための組成物には、薬剤として許容される、水性媒体もしくは有機溶媒またはその混合物中の液剤および懸濁剤ならびに粉剤が含まれる。液体または固体の組成物は上記した適切な薬剤として許容される賦形剤を含むことができる。組成物は、局所的効果または全身的効果のために、経口または経鼻の呼吸器経路で投与することが好ましい。好ましくは薬剤として許容される溶媒中の組成物は、不活性ガスを用いて噴霧させることができる。噴霧された溶液は、噴霧装置から直接吸引するか、あるいは噴霧装置を顔面マスクテントまたは間欠的陽圧呼吸装置に取り付けることができる。溶液、懸濁液または粉末の組成物は、好ましくは経口または経鼻で、適当な方法で製剤を送達するデバイスから投与することができる。

30

【0207】

以下の製剤の実施例は本発明の薬剤組成物を示す。

【0208】

(製剤実施例1)

以下の成分を含む硬質ゼラチンカプセルを調製する：

成分	量 (mg / カプセル)
活性成分	30.0
デンプン	305.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0

上記成分を混合し、340mgの量で硬質ゼラチンカプセル中に充てんする。

40

【0209】

(製剤実施例2)

以下の成分を用いて錠剤処方調製する：

成分	量 (mg / 錠剤)
----	----------------

50

活性成分	25.0
微結晶性セルロース	200.0
コロイド状二酸化ケイ素	10.0
ステアリン酸	5.0

成分を配合し押圧して、それぞれが240mgの重量の錠剤にする。

【0210】

(製剤実施例3)

以下の成分を含む乾燥粉末吸入器用製剤を調製する：

成分	重量%
乳糖	5
活性成分	95

10

活性混合物を乳糖と混合し、その混合物を乾燥粉末吸入装置に加える。

【0211】

(製剤実施例4)

それぞれが30mgの活性成分を含む錠剤を以下のようにして調製する：

成分	量 (mg / 錠剤)
活性成分	30.0mg
デンプン	45.0mg
微結晶性セルロース	35.0mg
ポリビニルピロリドン	4.0mg
(10%水溶液として)	
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
タルク	1.0mg
合計	120mg

20

活性成分、デンプンおよびセルロースをNo. 20メッシュU. S. 篩にかけ、完全に混合する。ポリビニルピロリドンの溶液を得られた粉末と混ぜ、次いでこれを16メッシュU. S. 篩にかける。得られた顆粒を50℃～60℃で乾燥し16メッシュU. S. 篩にかける。次いで、予めNo. 30メッシュU. S. 篩にかけておいたナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクをその顆粒に加え、混合した後、打錠機で押圧して、それぞれが150mgの重量の錠剤を得る。

30

【0212】

(製剤実施例5)

それぞれが40mgの薬剤を含むカプセルを以下のようにして作製する：

成分	量 (mg / カプセル)
活性成分	40.0mg
デンプン	109.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0mg
合計	150.0mg

40

活性成分、セルロース、デンプン、ステアリン酸マグネシウムを配合し、No. 20メッシュU. S. 篩にかけ、150mgの量で硬質ゼラチンカプセルに充てんする。

【0213】

(製剤実施例6)

それぞれが25mgの活性成分を含む坐剤を以下のようにして作製する：

成分	量
活性成分	25mg
飽和脂肪酸グリセリド	2,000mgまで

活性成分をNo. 60メッシュU. S. 篩にかけ、最小限必要な熱で予め溶融させてお

50

いた飽和脂肪酸グリセリド中に懸濁させる。次いで混合物を名目で2.0 gの能力の坐剤用鋳型に注ぎ込み冷却させる。

【0214】

(製剤実施例7)

それぞれが5.0 ml用量当たり50 mgの薬剤を含む懸濁剤を以下のようにして作製する：

成分	量
活性成分	50.0 mg
キサンタンガム	4.0 mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース (11%)	50.0 mg
微結晶性セルロース (89%)	
スクロース	1.75 g
安息香酸ナトリウム	10.0 mg
香味剤および着色剤	任意量 (q. v.)
純水	5.0 ml まで

10

薬剤、スクロースおよびキサンタンガムを配合し、No. 10メッシュU. S. 篩にかけ、次いで予め調製しておいた微結晶性セルロースとナトリウムカルボキシメチルセルロースの水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム、香味剤および着色剤をいくつかの水で希釈して攪拌しながら加える。次いで十分量の水を加えて所要の容積にする。

【0215】

20

(製剤実施例8)

成分	量 (mg / カプセル)
活性成分	15.0 mg
デンプン	407.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg
合計	425.0 mg

活性成分、セルロース、デンプンおよびステアリン酸マグネシウムを配合し、No. 20メッシュU. S. 篩にかけ、560 mgの量を硬質ゼラチンカプセル中に充てんする。

【0216】

30

(製剤実施例9)

静脈内製剤は以下の通り調製することができる：

成分	量
活性成分	250.0 mg
等張食塩水	1000 ml

(製剤実施例10)

局所製剤は以下の通り調製することができる：

成分	量
活性成分	1 ~ 10 g
乳化ワックス	30 g
流動パラフィン	20 g
白色軟質パラフィン	100 g まで

40

白色軟質パラフィンを溶融するまで加熱する。流動パラフィンと乳化ワックスを混合し、溶解するまで攪拌する。活性成分を加え、分散するまで攪拌する。次いで混合物を冷却させて固体にする。

【0217】

本発明の方法で用いる別の好ましい製剤は経皮送達デバイス(「パッチ」)を用いる。そうした経皮パッチは、本発明の化合物の連続的または非連続的注入を、制御された量で行うために使用することができる。薬剤送達のための経皮パッチの構造と使用は当技術分野で周知である。例えば、1991年6月11日発行の米国特許第5,023,252号

50

を参照されたい。この特許を参照により本明細書に組み込む。そうしたパッチは、薬剤の連続的送達、パルス状送達または要求即応送達用に構成することができる。

【0218】

薬剤組成物を脳に導入することが望ましいかまたは必要な場合、直接的または間接的留置技術を用いることができる。直接的留置技術は通常、血液脳関門をバイパスするために、薬物送達カテーテルをホストの脳室系中に留置する必要がある。身体の特定の解剖学的領域への生物学的因子の輸送に用いられるそうした1つの植え込み型送達システムが米国特許第5,011,472号に記載されている。この特許を参照により本明細書に組み込む。

【0219】

一般に好ましい間接的技術は、通常親水性薬物の脂溶性薬物への転換によって薬物の潜在化 (latentiation) をもたらすように組成物を製剤する必要がある。潜在化は、通常薬物上に存在するヒドロキシ、カルボニル、サルフェートおよび第一級アミン基を封鎖して薬物をより脂溶性にし、血液脳関門を通して輸送し易くすることによって実現される。あるいは親水性薬物の送達は、血液脳関門を一時的に開くことができる高張性溶液の動脈内注入によって増進させることができる。

【0220】

有用性

脱アセチル化酵素は転写抑制経路で見出される。さらに、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) は細胞増殖および分化において重要な役割を果たす。ヒストン脱アセチル化の阻害は、細胞周期停止、細胞分化、アポトーシスおよび形質転換した表現型の逆転をもたらす。したがって、HDAC阻害剤は、癌などの細胞増殖疾患または状態の治療および／または改善に有用である。

【0221】

前記HDAC阻害剤が有用な他の疾患は、血液疾患、例えば異常血色素症 (サラセミア、鎌状赤血球貧血)；常染色体優性障害、例えば脊髄性筋萎縮症およびハンチントン病；遺伝子関連代謝障害、例えば嚢胞性線維症および副腎脳白質ジストロフィー (米国特許出願公開第2004/0029903A1号、米国特許第6,124,495号)；乾癬 (McLaughlin, F.; La Thangue, N. B., Current drug Targets - Inflammation, 2004年、3、213~219頁)；線維症、例えば肝臓線維症、肝硬変および線維性皮膚疾患、例えば肥厚性瘢痕、ケロイドおよびデュピュイトラン拘縮 (米国特許第5,993,845号)；自己免疫疾患、例えば全身性エリテマトーデス (米国特許出願公開第2003/0082666A1号)；目の急性もしくは慢性変性の状態または疾患、例えば緑内障、加齢性ドライ型黄斑変性症、網膜色素変性症ならびに他の形態の遺伝性変性網膜疾患、網膜剥離および網膜裂孔；黄斑ひだ、外側網膜に影響を及ぼす虚血、糖尿病性網膜症関連細胞傷害および網膜虚血、光線力学療法を含むレーザー治療 (格子、局所的および広範囲網膜) 関連の損傷、外傷、手術 (網膜転位、網膜下手術または硝子体切除術) または光線によってもたらされる、医原性網膜症および網膜移植片の保護 (米国特許出願公開第2004/0092431A1号)；眼球新生血管または水腫性疾患および障害、例えば糖尿病性網膜症、虹彩ルベオーシス、ブドウ膜炎、フックの異色性虹彩毛様体炎、新生血管緑内障、角膜新血管形成、硝子体切除術および水晶体切除術の組合せによってもたらされる新血管形成、網膜虚血、脈絡膜血管機能不全、脈絡膜血栓症、頸動脈虚血、打撲による眼球損傷、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞、増殖性硝子体網膜症、角膜血管形成、網膜微小脈管障害または網膜浮腫 (米国特許出願公開第2004/0092558A1号)；結合組織疾患、例えば関節リウマチ、全身性進行性硬化症、シェーグレン症候群、皮膚筋炎または複合結合組織疾患 (米国特許出願公開第2003/0206946A1)；心臓肥大および心不全 (米国特許第6,706,686B2号)；インスリン抵抗性 (米国特許出願公開第2004/0058868A1号)；筋萎縮性側索硬化症 (米国特許出願公開第2004/0077591A1号)；多発性硬化症 (米国特許出願公開第2004/0077591A1号)；アルツ

10

20

30

40

50

ハイマー病（米国特許出願公開第2004/0077591A1号）；神経変性疾患（米国特許出願公開第2004/0087657A1号）；ならびに肺疾患、例えば嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患、喘息または急性および慢性気管支炎（米国特許出願公開第2004/0167184A1号）である。上記文献のそれぞれを全体として参照により本明細書に組み込む。

【0222】

以下の合成実施例および生物学的実施例は、本発明を説明するために提供するものであり、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきものではない。別段の指定のない限り、すべての温度は摂氏度である。

【0223】

（実施例）

以下の実施例においては、次の略語は以下の意味を有する。略語が定義されていない場合は、それは一般に認められている意味を有するものとする。

【0224】

μ L = マイクロリットル

μ M = マイクロモル

μ m = ミクロン

B m = 広幅多重線

B o c = N - t e r t - ブトキシカルボニル

B s = 広幅一重線

B t = 広幅三重線

C a l c d = 計算した

D = 二重線

D C M = ジクロロメタン

D d = 二重線の二重線

D I E A = ジイソプロピルエチルアミン

D M E M = D e l b a c o 社の最少イーグル培地

D M F = N , N - ジメチルホルムアミド

D M S O = ジメチルスルホキシド

E D C = 1 - [3 - (ジメチルアミノプロピル) - 1 - エチルカルボジイミド

E t O A c = 酢酸エチル

G = グラム

H = 時間

H O B t = N - ヒドロキシベンゾトリアゾール

H P L C = 高速液体クロマトグラフィー

H P L C % = 純度 %

h r または h = 時間

L = リットル

L C M S または L C / M S = 液体クロマトグラフィー / マススペクトル

M = 多重線

M = モル

m / e または m / z = マススペクトルでの質量と電荷の比

M + 1 = 分子量 + 1

M e = メチル

M e O H = メタノール

M g = ミリグラム

M H z = メガヘルツ

M i n = 分（間）

m L = ミリリットル

M m = ミリメートル

10

20

30

40

50

m M = ミリモル

M m o l = ミリモル

N = 規定

N m = ナノメートル

N M R = 核磁気共鳴

Q = 四重線

q . s . = ある状態に達するまで十分な量加えることを意味する

R P H P L C = 逆相高速液体クロマトグラフィー

R t = 室温

R t = 保持時間

S = 一重線

S e c = 秒

T = 三重線

T C A = トリクロロ酢酸

T F A = トリフルオロ酢酸

T H F = テトラヒドロフラン

T L C または t l c = 薄層クロマトグラフィー

v / v = 容積対容積

w / v = 重量対容積

すべての化学品出発材料は民間の供給業者から入手し、これをさらに精製することなく使用した。 20

【0225】

フラッシュカラムクロマトグラフィーはシリカ（60～120メッシュ）で実施した。分析的R P H P L Cは以下のカラムおよびシステムを用いてP D A検出器を備えたS h i m a d z u H P L Cで実施した。：T h e r m o H y p e r s i l B D S、4.6×150mm、5μM粒子径、C-18カラム、アセトニトリルを用いた均一濃度：水（60：40）中に0.1% T F A、流速=0.5mL/分（システム-1）；T h e r m o H y p e r s i l B D S、4.6×250mm、5μM粒子径、C-18カラム、線形勾配A-アセトニトリル：水中にB-0.1% T F A；0.01分A（10%）：B（90%）；5.00分A（10%）：B（90%）；15.00分A（90%）：B（10%）；20.00分A（90%）：B（10%）；25.00分A（10%）：B（90%）；30.00分A（10%）：B（90%）；30.00分停止；流速=1.5mL/分（システム-2）。 30

【0226】

¹ H N M Rスペクトルを200MHzまたは300MHzで記録し、プロトン化学シフトを内部テトラメチルシランに対するppmで表し、結合定数（J）をヘルツで表す。マススペクトルはM i c r o m a s s m o d e lを用いて実施した。

【0227】

以下の実施例を2つの区分に分ける。パートIは、本明細書で説明するすべての化合物に適用できる実施例を含む。パートIIは、本明細書で説明するすべての化合物に適用できるが、特に、これらに限定されないが、式X I、X I IおよびX I I Iの化合物を含む式I Iの化合物に関連する実施例を含む。 40

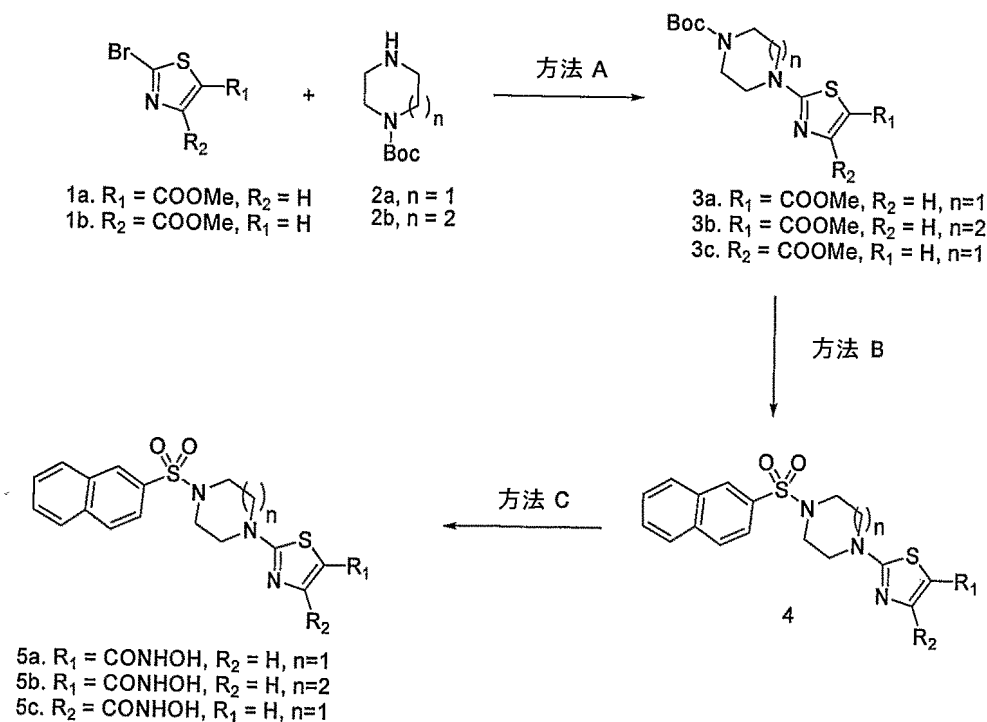
【0228】

（パートI）

次のスキームを以下に説明する。

【化 2 9】

Scheme 5



10

20

【0229】

(方法A)

アセトニトリル (40 ml) 中のプロモチアゾール 1 (1 g、4.18 ミリモル) に、炭酸カリウム (1.32 g、10 ミリモル) を加え、続いて N-Boc ピペリジン 2a (0.935 g、5 ミリモル) を加えた。反応混合物を 80 °C で 16 時間保持した。反応時間の最後に、アセトニトリルを回転式蒸発器 (rotary evaporation) で除去し、残留物を酢酸エチル (50 ml) にとり、ブライン (30 ml) で洗浄した。溶媒を除去して得られた粗生成物 3 (1.4 g、99 %) をそのまま次の反応に供した。

30

【0230】

(方法B)

一般的方法 A で得られた粗生成物 3 (1.4 g、4.15 ミリモル) にジクロロメタン中の TFA (20 %) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去した後、残留物を高真空下で 1 時間保持した。次いで、残留物を DCM (20 ml) 中に再溶解し、それにトリエチルアミン (6.0 ml、41.5 ミリモル) と 2-ナフタレンスルホニルクロリド (1.85 g、8.2 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。続いて DCM (50 ml) をさらに加え、1 N 塩酸 (20 ml) で洗浄した。溶媒を除去して得られた粗生成物をヘキサン (1:1) 中の酢酸エチルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、生成物 4 (1.15 g、%) を白色結晶性固体として得た。

40

【0231】

(方法C)

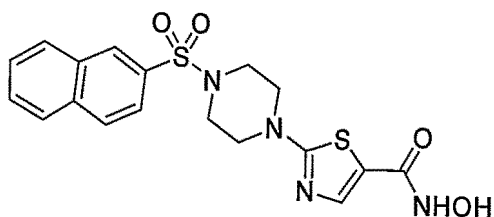
メタノール (5 ml) 中の生成物 4 (200 mg、0.46 ミリモル) に、ヒドロキシルアミン水溶液 (30 μ L、4.60 ミリモル、50 % 溶液) と水 (2 ml) 中の水酸化ナトリウム (118 mg、3.22 ミリモル、2 ml) を加え、反応混合物を 0 °C で 4 時間保持した。1 N HCl で酸性化した後、溶媒を除去し、残留物を酢酸エチル中にとり、ブラインで洗浄した。溶媒を除去して得られた生成物 5 (100 mg) を RPHPLC で精製した。

50

【0232】

(実施例1)

【化30】



10

【0233】

1-(2-(ナフチルスルホニル)-4-(5-ヒドロキシアミノカルボニルチアゾール-2-イル)ピペラジンの合成

中間体3aを、メチル2-ブロモチアゾール-5-カルボキシレート1aとN-Bocピペラジン2aを用いて一般的方法Aによって得た。TLC(Rt):0.41(ヘキサン中の30%EtOAc)。

【0234】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3)、 δ :7.76(s, 1)、3.78(s, 3)、3.66~3.69(m, 4)、3.19~3.22(m, 4)、1.49(s, 9)。

20

【0235】

MS(ES+):328(M+1)。

【0236】

中間体4aを、中間体3aを用いて一般的方法Bを用いることによって得た。TLC(Rt):0.41(ヘキサン中の30%EtOAc)

^1H NMR(300MHz, CDCl_3)、 δ :8.32(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H)、7.89~7.98(m, 4H)、7.76(s, 1H)、7.70~7.73(dd, $J=1.8, 8.4\text{Hz}$, 1H)、7.61~7.66(m, 2H)、3.78(s, 3H)、3.66~3.69(m, 4H)、3.19~3.22(m, 4H)。

30

【0237】

MS(ES+):418(M+1)。

【0238】

標記化合物を、中間体4aを用いて一般的方法Cを用いることによって得た。TLC(Rt):0.41(ヘキサン中の30%EtOAc)。

【0239】

^1H NMR(300MHz, CD_3OD)、 δ :8.41(m, 1H)、7.97~8.10(m, 3H)、7.76~7.80(dd, $J=1.8, 8.4\text{Hz}$, 1H)、7.76(s, 1H)、7.64~7.69(m, 2H)、3.66~3.69(m, 4H)、3.23~3.20(m, 4H)。

40

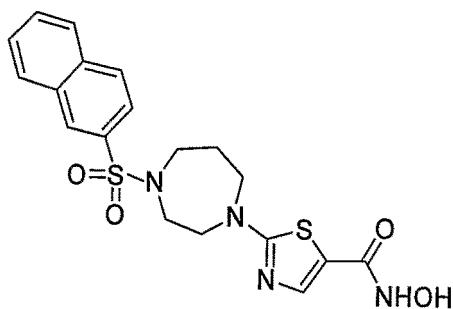
【0240】

MS(ES+):419(M+1)。

【0241】

(実施例2)

【化 3 1】



10

【0 2 4 2】

1-(2-ナフチルスルホニル)-4-(5-ヒドロキシアミノカルボニルチアゾール-2-イル)-1,4-ジアゼパンの合成

中間体 3 b を、メチル 2-ブロモチアゾール-5-カルボキシレート 1 a および N-Boc ホモピペラジン 2 b を用いて一般的方法 A によって得た。収率：(1.56 g、99%)。TLC (Rt)：0.33 (ヘキサン中の 25% EtOAc)。

【0 2 4 3】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)、 δ ：7.70 (s, 1)、3.82~3.85 (m, 2H) 3.78 (s, 3H)、3.68~3.72 (m, 2H)、3.52~3.56 (m, 2H)、3.33~3.37 (m, 2H)、2.09~2.13 (s, 2H) 1.49 (s, 9H)。

20

【0 2 4 4】

MS (ES+)：342 (M+1)。

【0 2 4 5】

中間体 4 b を、中間体 3 b を用いて一般的方法 B を用いることによって得た。収率：50%。TLC (Rt)：0.33 (ヘキサン中の 50% EtOAc)。

【0 2 4 6】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)、 δ ：8.32 (m, 1H)、7.84~7.96 (m, 3H)、7.70 (s, 1H)、7.67~7.71 (m, 1H)、7.58~7.62 (m, 2H)、3.82~3.85 (m, 2H) 3.78 (s, 3H)、3.68~3.72 (m, 2H)、3.52~3.56 (m, 2H)、3.33~3.37 (m, 2H)、2.09~2.13 (s, 2H)。

30

【0 2 4 7】

MS (ES+)：432 (M+1)。

【0 2 4 8】

標記化合物を、中間体 4 b を用いて一般的方法 C を用いることによって得た。TLC (Rt)：0.41 (ヘキサン中の 30% EtOAc)。

【0 2 4 9】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD)、 δ ：8.35 (m, 1H)、7.90~8.00 (m, 3H)、7.72~7.59 (dd, $J=1.8, 8.4\text{ Hz}$, 1H)、7.60~7.64 (m, 2H)、7.52 (s, 1H)、3.74~3.76 (m, 2H)、3.66~3.69 (m, 4H)、3.50~3.52 (m, 2H)、1.95~2.00 (m, 2H)；

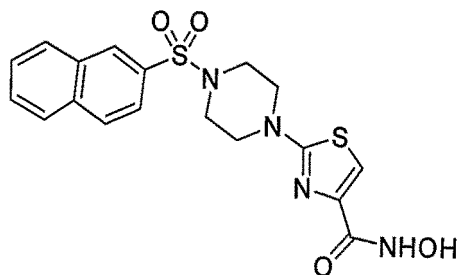
40

MS (ES+)：433 (M+1)。

【0 2 5 0】

(実施例 3)

【化 3 2】



【0 2 5 1】

10

1 - (2 - ナフチルスルホニル) - 4 - (4 - ヒドロキシアミノカルボニルチアゾール - 2 - イル) ピペラジンの合成

中間体 3 c を、メチル 2 - ブロモチアゾール - 4 - カルボキシレート 1 a および N - B o c ピペラジン 2 a を用いて一般的方法 A によって得た。収率：(1.4 g、99%)。T L C (R t)：0.37 (ヘキサン中の 20% E t O A c)。

【0 2 5 2】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)、 δ ：7.40 (s, 1H)、4.31 (q, $J=6.9, 13.8$ Hz, 2H)、3.62~3.66 (m, 4H)、3.19~3.22 (m, 4H)、1.57 (s, 9H)、1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

20

【0 2 5 3】

MS (ES+)：342 (M+1)。

【0 2 5 4】

中間体 4 a を、中間体 3 a を用いて一般的方法 B を用いることによって得た。T L C (R t)：0.41 (ヘキサン中の 30% E t O A c)。

【0 2 5 5】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)、 δ ：8.32 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)、7.89~7.98 (m, 3H)、7.70~7.74 (dd, $J=1.8, 8.4$ Hz, 1H)、7.61~7.66 (m, 2H)、7.40 (s, 1H)、4.31 (q, $J=6.9, 13.8$ Hz, 2H)、3.62~3.66 (m, 4H)、3.19~3.22 (m, 4H)、1.57 (s, 9H)、1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

30

【0 2 5 6】

MS (ES+)：432 (M+1)。

【0 2 5 7】

標記化合物を、中間体 4 c を用いて一般的方法 C を用いることによって得た。

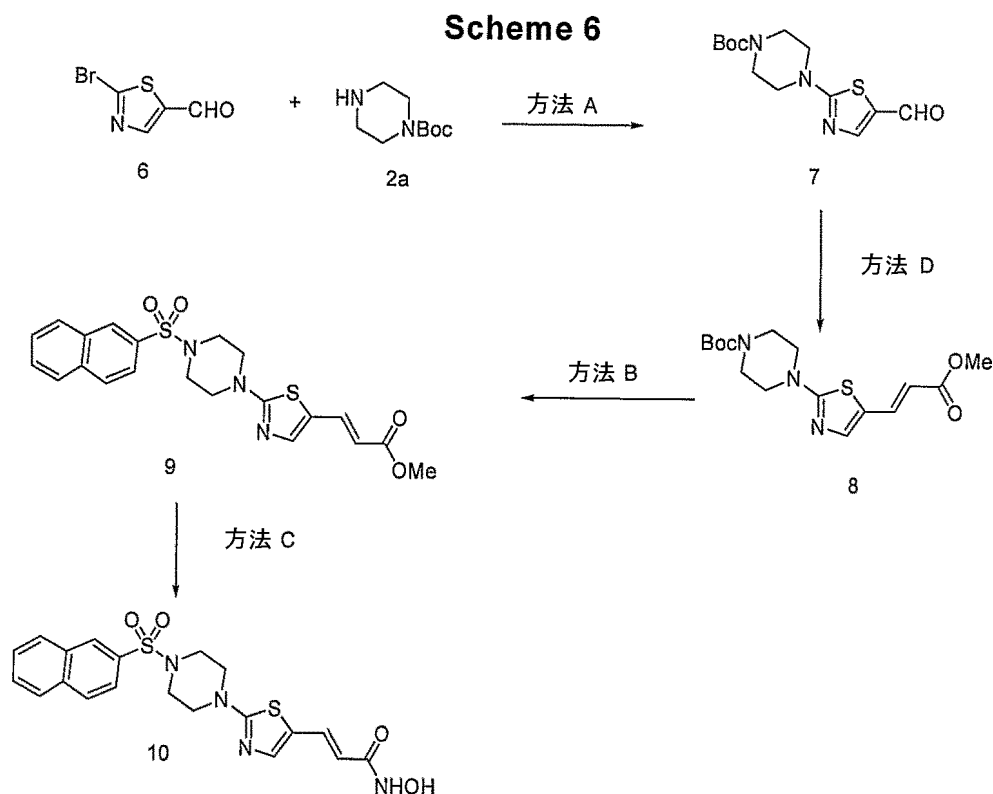
【0 2 5 8】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD)、 δ ：8.41 (m, 1H)、7.97~8.10 (m, 3H)、7.56~7.79 (dd, $J=1.8, 8.4$ Hz, 1H)、7.64~7.69 (m, 2H)、7.37 (s, 1H)、3.61~3.58 (m, 4H)、3.17~3.21 (m, 4H)；

40

MS (ES+)：419 (M+1)。

【化 3 3】



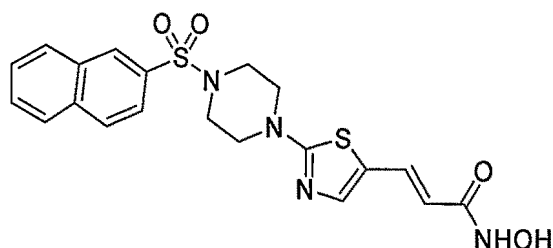
10

20

【 0 2 5 9 】

(実施例 4)

【化 3 4】



30

【 0 2 6 0 】

1 - (2-ナフチルスルホニル) - 4 - [(5 - (2-ヒドロキシアミノカルボニルエテン-1 (Z) -イル-チアゾール-2-イル) ピペラジンの合成

中間体 7 を、2-ブロモ-5-ホルミルチアゾール 6 および N-Boc ピペラジン 2 a を用いて一般的方法 A によって得た。収率：：99%。TLC (R_t)：0.31 (ヘキサン中の50% EtOAc)。

40

【 0 2 6 1 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)、δ：9.69 (s, 1H)、7.85 (s, 1H)、3.57~3.64 (m, 8H)、1.48 (s, 9H)。

【 0 2 6 2 】

MS (ES+)：298 (M+1)。

【 0 2 6 3 】

Wittig Horner 反応によって中間体 8 を得た。したがって、THF (10 ml) 中のトリメチルホスファノアセテート (0.23 ml、1.60 ミリモル) に、-30℃でブチリチウム (0.64 ml、THF 中に 2.5 M の溶液) を加え、-30℃で1時間攪拌した。次いで、THF (5 ml) 中の中間体 7 (0.4 g、1.35 ミリモル

50

）を加え、さらに2時間攪拌し、その間、温度を0℃にした。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液（20ml）でクエンチした後、生成物を酢酸エチルで抽出した。溶媒の除去によって得られた残留物を、ヘキサン中の30%酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（0.4g、84%）。TLC（Rt）：0.57（ヘキサン中の33%EtOAc）。

【0264】

^1H NMR（300MHz， CDCl_3 ）、 δ ：7.68（d， $J=15.9\text{Hz}$ ，1H）、7.34（s，1H）、5.80（d， $J=15.3\text{Hz}$ ，1H）、3.75（s，3H）、3.55（m，8H）、1.48（s，9H）。

【0265】

MS（ES+）：354（M+1）。

10

【0266】

中間体9を、中間体8を用いて一般的方法Bを用いることによって得た。収率：0.3g、40%。TLC（Rt）：0.52（ヘキサン中の50%EtOAc）。

【0267】

^1H NMR（300MHz， CDCl_3 ）、 δ ：8.32（d， $J=1.5\text{Hz}$ ，1H）、7.89～7.98（m，3H）、7.70～7.73（dd， $J=1.8$ ，8.4Hz，1H）、7.61～7.66（m，3H）、7.61（s，1H）、5.70（d， $J=15.3\text{Hz}$ ，1H）、3.73（s，3H）、3.66～3.69（m，4H）、3.19～3.22（m，4H）。

20

【0268】

MS（ES+）：444（M+1）。

【0269】

標記化合物を、中間体9を用いて一般的方法Cを用いることによって得た。

【0270】

^1H NMR（300MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ）、 δ ：10.51（s，1H）、8.92（s，1H）、8.44（s，1H）、8.05～8.21（m，3H）、7.67～7.76（m，3H）、7.39（s，1H）、5.70（d， $J=15.3\text{Hz}$ ，1H）、3.59（m，4）、3.10（m，4H）。

【0271】

MS（ES+）：445（M+1）。

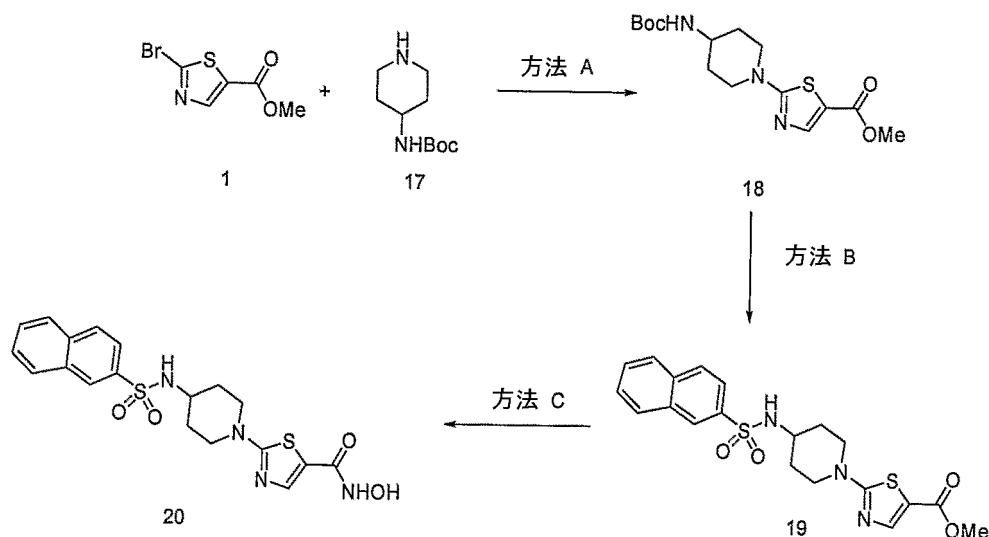
30

【0272】

次のスキームを以下に参照する。

【化 3 5】

Scheme 7



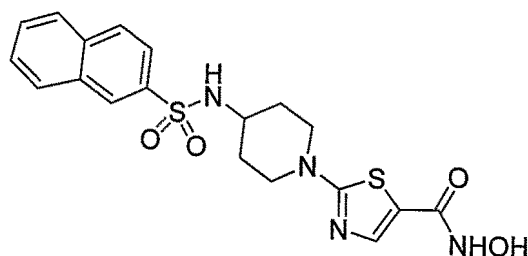
10

【0 2 7 3】

(実施例 5)

20

【化 3 6】



【0 2 7 4】

30

4-(2-ナフチルスルホニルアミノ)-1-[(5-(2-ヒドロキシアミノカルボニル-チアゾール-2-イル)-ピペラジン(20))の合成

中間体 18 を、メチル 2-プロモチアゾール-5-カルボキシレート 1 および 4-N-Boc-アミノピペリジン 17 を用いて一般的方法 A によって得た。TLC (R_t): 0.28 (ヘキサン中の 25% EtOAc)。

【0 2 7 5】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)、δ: 7.79 (s, 1H)、4.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、3.86 ~ 3.91 (m, 2H)、3.50 (m, 1H)、3.07 ~ 3.17 (m, 2H)、1.88 ~ 1.93 (m, 1H)、1.47 ~ 1.60 (m, 2H)、1.49 (s, 9H)。

40

【0 2 7 6】

MS (ES⁺): 342 (M+1)。

【0 2 7 7】

中間体 19 を、中間体 18 を用いて一般的方法 B を用いることによって得た。TLC (R_t): 0.41 (ヘキサン中の 30% EtOAc)。

【0 2 7 8】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)、δ: 8.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.89 ~ 7.98 (m, 3H)、7.80 ~ 7.84 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.61 ~ 7.66 (m, 2H)、4.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、3.86 ~ 3.91 (m, 2H)、3.50 (m, 1H)

50

、3.07～3.17 (m, 2H)、1.88～1.93 (m, 1H)、1.47～1.60 (m, 2H)、1.49 (s, 9H)。

【0279】

MS (ES+) : 432 (M+1)。

【0280】

標記化合物20を、中間体19を用いて一般的方法Cを用いることによって得た。

【0281】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)、δ : 8.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.96～8.07 (m, 3H)、7.85～7.89 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.61～7.68 (m, 2H)、3.81～3.86 (m, 2H)、3.50 (m, 1H)、3.17～3.27 (m, 2H)、1.88～1.93 (m, 2H)、1.47～1.60 (m, 2H)。

【0282】

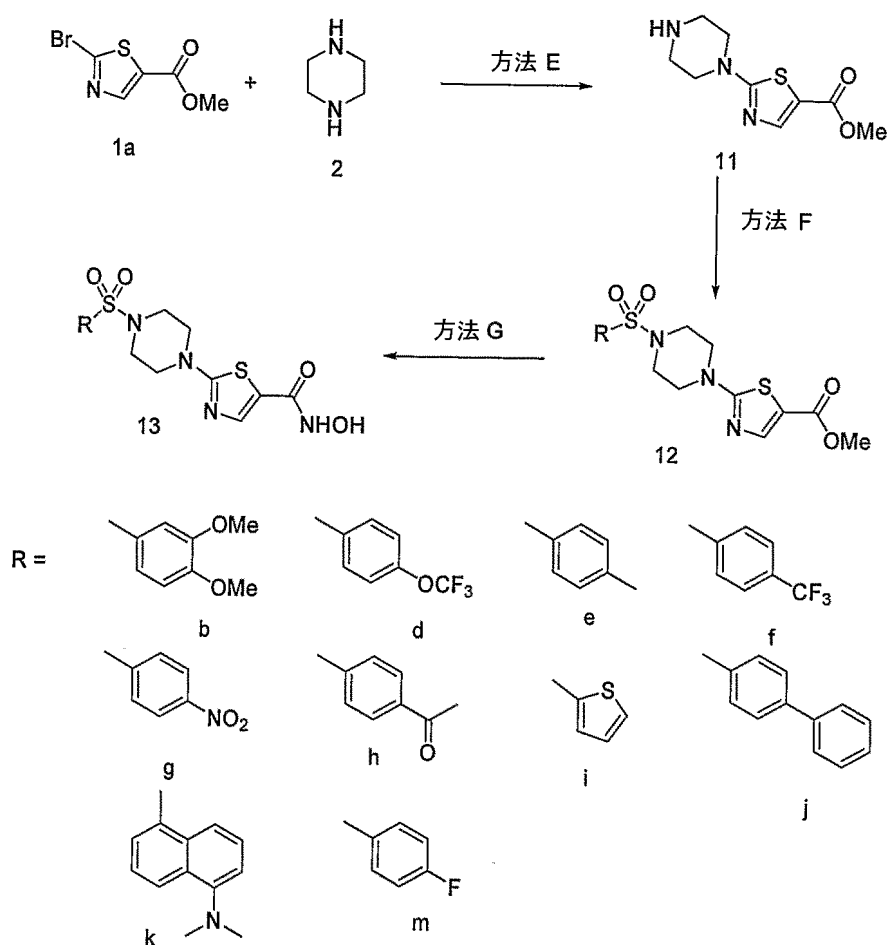
MS (ES+) : 433 (M+1)。

【0283】

次のスキームを以下に参照する。

【化37】

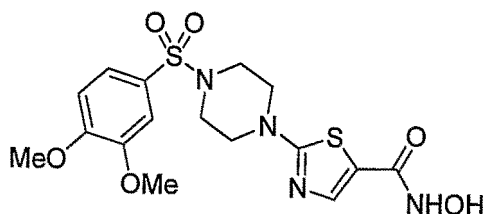
Scheme 8



【0284】

(実施例6)

【化 3 8】



【0 2 8 5】

10

2-ピペラジン-1-イル-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル (11) の調製

アセトニトリル (50 ml) 中のメチル 2-ブロモチアゾール-5-カルボキシレート (1a) (5.00 g、22.50 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下でピペラジン 2 (2.32 g、26.97 mmol) および炭酸カリウム (6.22 g、45.05 mmol) を加えた。反応混合物を 80℃ で 10 時間加熱還流させた。反応混合物をセライト (Celite) で濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して化合物 11 を固体 (4.10 g、79.8%) として得た。HPLC: 92% (R_t = 3.883 分)。

【0 2 8 6】

20

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz)、δ: 7.88 (1H, s)、3.89 (3H, s)、3.55 (4H, t, J = 6.0 Hz)、2.98 (4H, t, J = 6.0 Hz)。

【0 2 8 7】

MS (m/z): 228 (M+1)。

【0 2 8 8】

2-[[4-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル (12b) の調製

ジクロロメタン (7.5 ml) 中の中間体 11 (200 mg、0.886 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下で 3,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド (320 mg、1.320 mmol) とトリエチルアミン (220 mg、2.169 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水 (10 ml) を加え、続いてジクロロメタン (10 ml) に加え、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 12b を固体 (200 mg、53.0%) で得た。HPLC: 99% (R_t 6.507 分)。

30

【0 2 8 9】

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz)、δ: 7.82 (1H, s)、7.38 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz)、7.19 (1H, d, J = 2.2 Hz)、6.96 (1H, d, J = 8.6 Hz)、3.93 (6H, 2s)、3.83 (3H, s)、3.68 (4H, t, J = 5.2 Hz)、3.14 (4H, t, J = 5.2 Hz)。

40

【0 2 9 0】

MS (m/z): 427 (M+1)。

【0 2 9 1】

2-[[4-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド (13b) の調製

1,4-ジオキササン (2 ml) 中の化合物 (12b) (125 mg、0.292 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下でヒドロキシルアミン塩酸塩 (202 mg、2.92 mmol) と新規に調製したナトリウムメトキシドのメタノール中の溶液 (1 ml のメタノール中に 100 mg、4.35 mmol のナトリウムを溶解) を加えた。反応混合物を室温で

50

2時間撈拌した。反応混合物を1M HClでpH約6まで酸性化し、生成した沈殿物を濾別した。濾液を酢酸エチル(5ml)と水(2ml)で希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル(5ml)で洗浄し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取用HPLCで精製して13bを固体として得た。HPLC: 86.09% (Rt = 12.51分)。

【0292】

^1H NMR (CD_3OD , 200MHz): δ : 8.14 (1H, s)、7.61 ~ 7.08 (3H, m)、3.83 (6H, s)、3.54 (4H, m)、3.03 (4H, m)。

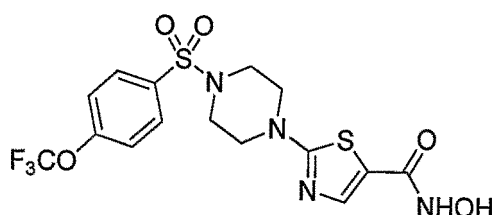
【0293】

MS (ES+): 429 (M+1)。

【0294】

(実施例7)

【化39】



【0295】

2-4 [4-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル(12d)の調製

ジクロロメタン(7.5ml)中の化合物11(200mg、0.886ミリモル)の溶液に、 N_2 雰囲気下で4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロリド(344mg、1.320ミリモル)とトリエチルアミン(220mg、2.169ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で4時間撈拌した。反応混合物に水(10ml)を加え、続いてジクロロメタン(10ml)に加え、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して化合物12dを固体(313mg、78.8%)として得た。HPLC: 98% (Rt = 12.22分)。

【0296】

^1H NMR (CDCl_3 , 200MHz): δ : 7.82 (3H, m)、7.44 (2H, d, J = 8.0Hz)、3.84 (3H, s)、3.74 (4H, t, J = 5.8Hz)、3.20 (4H, t, J = 5.8Hz)。

【0297】

MS (m/z): 451 (M+1)。

【0298】

2-[4-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド(13d)の調製

1,4-ジオキササン(2ml)中の化合物(12d)(125mg、0.276ミリモル)の溶液に、 N_2 雰囲気下でヒドロキシルアミン塩酸塩(191mg、2.76ミリモル)と新規に調製したナトリウムメトキシドのメタノール中の溶液(1mlのメタノール中に95mg、4.14ミリモルのナトリウムを溶解)を加えた。反応混合物を室温で2時間撈拌した。反応混合物を1M HClでpH約6まで酸性化し、生成した沈殿物を濾別した。濾液を酢酸エチル(5ml)と水(2ml)で希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル(5ml)で洗浄し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取用HPLCで精製して13dを固体(mg、%)として得た。HPLC: = 92% (Rt = 14.16分)。

10

20

30

40

50

【0299】

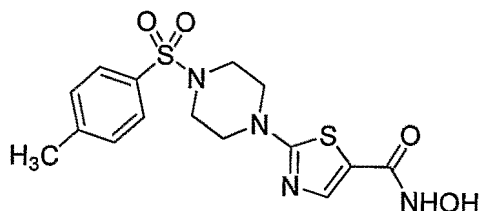
^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 8.00 (3H, m)、7.57 (2H, m)、3.64 (4H, m)、3.19 (4H, m) ;

MS (m/z) : 453 ($M+1$) 。

【0300】

(実施例8)

【化40】



10

【0301】

2-[4-(トルエン-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル(12e)の調製

ジクロロメタン(7.5ml)中の化合物11(200mg、0.886ミリモル)の溶液に、 N_2 雰囲気下で4-メチルベンゼンスルホニルクロリド(251mg、1.320ミリモル)とトリエチルアミン(220mg、2.169ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物に水(10ml)を加え、続いてジクロロメタン(10ml)に加え、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して化合物12eを固体(275mg、82%)として得た。HPLC: 99.62% (R_t = 9.22分)。

20

【0302】

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz)、 δ : 7.82 (1H, s)、7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz)、7.35 (2H, d, J = 8.4 Hz)、3.82 (3H, s)、3.68 (4H, t, J = 5.6 Hz)、3.14 (4H, t, J = 5.6 Hz)、2.44 (3H, s)。

30

【0303】

MS (m/z) : 382 ($M+1$) 。

【0304】

2-[4-(4-トルエン-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド(13e)の調製

1,4-ジオキサン(2ml)中の化合物12e(125mg、0.327ミリモル)の溶液に、 N_2 雰囲気下でヒドロキシルアミン塩酸塩(227mg、3.27ミリモル)と新規に調製したナトリウムメトキシドのメタノール中の溶液(1mlのメタノール中に112mg、4.91ミリモルのナトリウムを溶解)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を1M HClでpH約6まで酸性化し、生成した沈殿物を濾別した。濾液を酢酸エチル(5ml)と水(2ml)で希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル(5ml)で洗浄し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取用HPLCで精製して13eを固体として得た。HPLC: 90% (R_t = 13.23分)。

40

【0305】

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 7.79 (3H, m)、7.44 (2H, d, J = 8.6 Hz)、3.65 (4H, t, J = 5.4 Hz)、3.12 (4H, t, J = 5.4 Hz)、2.46 (3H, s)。

【0306】

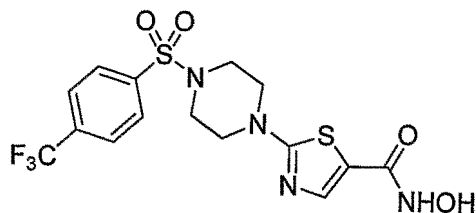
MS (m/z) : 382.6 ($M+1$) 。

50

【0307】

(実施例9)

【化41】



10

【0308】

2-[[4-(4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル)パイペラジン-1-イル]チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル(12f)の調製

ジクロロメタン(7.5ml)中の化合物11(200mg、0.886ミリモルの溶液に、 N_2 雰囲気下で4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド(322mg、1.320ミリモル)とトリエチルアミン(220mg、2.169ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物に水(10ml)を加え、続いてジクロロメタン(10ml)に加え、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して化合物12fを固体(333mg、86.9%)として得た。HPLC: 99.42% ($R_t = 11.936$ 分)。

20

【0309】

^1H NMR ($CDCl_3$, 200MHz)、 δ : 7.88~7.82 (5H, m)、3.81 (3H, s)、3.70 (4H, t, $J = 5.2$ Hz)、3.19 (4H, t, $J = 5.2$ Hz)。

【0310】

MS (m/z): 435 ($M+1$)、245。

【0311】

2-[[4-(4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル)パイペラジン-1-イル]チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド(13f)の調製

30

1,4-ジオキサン(2ml)中の化合物12f(125mg、0.287ミリモルの溶液に、 N_2 雰囲気下でヒドロキシルアミン塩酸塩(199mg、2.87ミリモル)と新規に調製したナトリウムメトキシドのメタノール中の溶液(1mlのメタノール中に99mg、4.30ミリモルのナトリウムを溶解)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を1M HClでpH約6まで酸性化し、生成した沈殿物を濾別した。濾液を酢酸エチル(5ml)と水(2ml)で希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル(5ml)で洗浄し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取用HPLCで精製して13f(20mg、収率: 16%)として得た。HPLC 85.42% ($R_t = 14.11$ 分)。

40

【0312】

^1H NMR (CD_3OD , 200MHz)、 δ : 8.03 (4H, m)、7.81 (1H, s)、3.75 (4H, m)、3.21 (4H, m)。

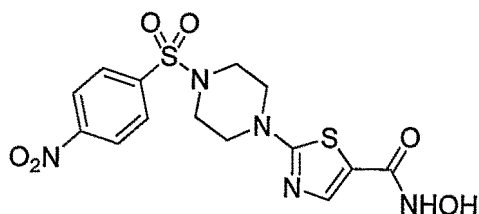
【0313】

MS (m/z): 436 ($M+1$)。

【0314】

(実施例10)

【化 4 2】



【0315】

2-[4-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル (12 g) の調製 10

ジクロロメタン (7.5 ml) 中の化合物 11 (200 mg、0.886 ミリモル) の溶液に、 N_2 雰囲気下で 4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (292 mg、1.320 ミリモル) とトリエチルアミン (220 mg、2.169 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水 (10 ml) を加え、続いてジクロロメタン (10 ml) に加え、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して化合物 12 g を固体 (120 mg、33.3%) として得た。HPLC: 97% ($R_t = 7.76$ 分)。

【0316】

^1H NMR ($CDCl_3$, $DMSO-D_6$, 200 MHz)、 δ : 8.50 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)、8.01 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)、7.84 (1H, s)、3.81 (3H, s)、3.71 (4H, t, $J = 5.6$ Hz)、3.23 (4H, t, $J = 5.6$ Hz)。 20

【0317】

2-[4-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド (13 g) の調製

1,4-ジオキサン (2 ml) 中の化合物 12 g (125 mg、0.303 ミリモル) の溶液に、 N_2 雰囲気下でヒドロキシルアミン塩酸塩 (210 mg、3.03 ミリモル) と新規に調製したナトリウムメトキシドのメタノール中の溶液 (1 ml のメタノール中に 104 mg、4.50 ミリモルのナトリウムを溶解) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 1M HCl で pH 約 6 まで酸性化し、生成した沈殿物を濾別した。濾液を酢酸エチル (5 ml) と水 (2 ml) で希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル (5 ml) で洗浄し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取用 HPLC で精製して 13 g を得た。 30

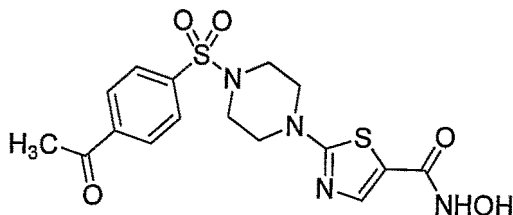
【0318】

MS (m/z): 414 ($M+1$)。

【0319】

(実施例 11)

【化 4 3】



【0320】

2-[4-(4-アセチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル (12 h) の調製 50

ジクロロメタン (7.5 ml) 中の化合物 11 (200 mg、0.886 ミリモル) の溶液に、N₂ 雰囲気下で 4-アセチルベンゼンスルホニルクロリド (288 mg、1.320 ミリモル) とトリエチルアミン (220 mg、2.169 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水 (10 ml) を加え、続いてジクロロメタン (10 ml) に加え、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して化合物 12h を固体 (346 mg、96.2%) として得た。HPLC: 99.72% (R_t = 6.56 分)。

【0321】

¹H NMR (CDCl₃, DMSO-D₆, 200 MHz)、δ: 8.10 (2H, d, J = 8.0 Hz)、7.89 (2H, d, J = 8.0 Hz)、7.79 (1H, s)、3.80 (3H, s)、3.69 (4H, t, J = 5.4 Hz)、3.18 (4H, t, J = 5.4 Hz)、2.66 (3H, s)。

【0322】

MS (m/z): 410 (M+1)。

【0323】

2-[4-(4-アセチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド (13h) の調製

1, 4-ジオキサン (2 ml) 中の化合物 (12h) (125 mg、0.305 ミリモル) の溶液に、N₂ 雰囲気下でヒドロキシルアミン塩酸塩 (211 mg、3.05 ミリモル) と新規に調製したナトリウムメトキシドのメタノール中の溶液 (1 ml のメタノール中に 105 mg、4.57 ミリモルのナトリウムを溶解) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 1M HCl で pH 約 6 まで酸性化し、生成した沈殿物を濾別した。濾液を酢酸エチル (5 ml) と水 (2 ml) で希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル (5 ml) で洗浄し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取用 HPLC で精製して 13h (15 mg、収率: 12.0%) を得た。HPLC: 92.26% (R_t = 12.51 分)。

【0324】

¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz)、δ: 7.86~7.68 (5H, m)、3.64 (4H, m)、3.17 (4H, m)、2.26 (3H, s)。

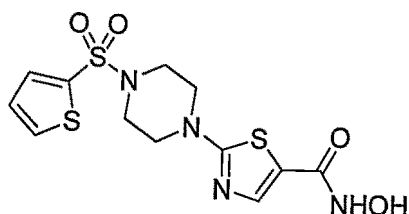
【0325】

MS (m/z): 445 (M+1)。

【0326】

(実施例 12)

【化 44】



40

【0327】

2-[4-チオフエン-2-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル (12i) の調製

ジクロロメタン (7.5 ml) 中の化合物 11 (200 mg、0.886 ミリモル) の溶液に、N₂ 雰囲気下で 2-チオフেনスルホニルクロリド (241 mg、1.320 ミリモル) とトリエチルアミン (220 mg、2.169 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水 (10 ml) を加え、続いてジクロロメタン (10 ml) に加え、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し

50

た。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して化合物 12 i を固体 (300 mg、91.4%) として得た。HPLC: 99.74% ($R_t = 7.22$ 分)。

【0328】

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz)、 δ : 7.83 (1H, s)、7.67~7.55 (2H, m)、7.16 (1H, m)、3.82 (3H, s)、3.71 (4H, t, $J = 5.4$ Hz)、3.20 (4H, t, $J = 5.4$ Hz)。

【0329】

MS (m/z): 373 ($M+1$)。

【0330】

2-[4-(チオフェン-2-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド (13 i) の調製

1,4-ジオキサン (2 ml) 中の化合物 12 i (125 mg、0.334 ミリモル) の溶液に、 N_2 雰囲気下でヒドロキシルアミン塩酸塩 (232 mg、3.34 ミリモル) と新規に調製したナトリウムメトキシドのメタノール中の溶液 (1 ml のメタノール中に 115 mg、5.10 ミリモルのナトリウムを溶解) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 1M HCl で pH 約 6 まで酸性化し、生成した沈殿物を濾別した。濾液を酢酸エチル (5 ml) と水 (2 ml) で希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル (5 ml) で洗浄し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取用 HPLC で精製して 13 i (14 mg、収率: 11.2%) を得た。HPLC: 58.9% ($R_t = 12.55$ 分)。

【0331】

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 8.67 (1H, m)、7.85 (1H, m)、7.78 (1H, s)、7.59 (1H, m)、7.20 (1H, m)、3.67 (4H, m)、3.17 (4H, m)。

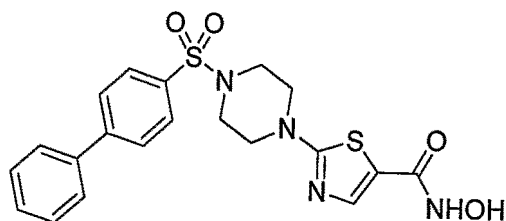
【0332】

MS (m/z): 375 ($M+1$)。

【0333】

(実施例 13)

【化 45】



【0334】

2-[4-(ビフェニル-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル (12 j) の調製

ジクロロメタン (7.5 ml) 中の化合物 11 (200 mg、0.886 ミリモル) の溶液に、 N_2 雰囲気下で 4-ビフェニルスルホニルクロリド (333 mg、1.320 ミリモル) とトリエチルアミン (220 mg、2.169 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水 (10 ml) を加え、続いてジクロロメタン (10 ml) に加え、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して化合物 12 j を固体 (200 mg、51.2%) として得た。HPLC: 99.88% ($R_t = 15.46$ 分)。

【0335】

10

20

30

40

50

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz)、 δ : 7.89~7.76 (5H, m)、7.64~7.47 (5H, m)、3.82 (3H, s)、3.72 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$)、3.22 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$)。

【0336】

2-[4-(ビフェニル-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド (13j) の調製

1,4-ジオキサン (2 ml) 中の化合物 12j (125 mg、0.281 ミリモル) の溶液に、 N_2 雰囲気下でヒドロキシルアミン塩酸塩 (194 mg、2.80 ミリモル) と新規に調製したナトリウムメトキシドのメタノール中の溶液 (1 ml のメタノール中に 96 mg、4.20 ミリモルのナトリウムを溶解) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間 10 攪拌した。反応混合物を 1M HCl で pH 約 6 まで酸性化し、生成した沈殿物を濾別した。濾液を酢酸エチル (5 ml) と水 (2 ml) で希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル (5 ml) で洗浄し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取用 HPLC で精製して 13j (9 mg、収率: 7.2%) を得た。HPLC: 97.51% ($R_t=14.61$ 分)。

【0337】

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 7.91 (1H, s)、7.76~7.41 (9H, m)、3.69 (4H, m)、3.21 (4H, m)。

【0338】

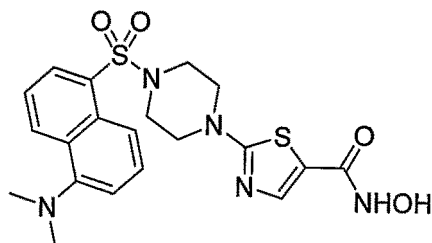
MS (m/z): 445 ($M+1$)。

20

【0339】

(実施例 14)

【化 46】



30

【0340】

2-[4-(5-ジメチルアミノ-ナフタレン-1-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル (12k) の調製

ジクロロメタン (7.5 ml) 中の化合物 11 (200 mg、0.886 ミリモル) の溶液に、 N_2 雰囲気下で 5-ジメチルアミノ-ナフタレン-1-スルホニルクロリド (356 mg、1.320 ミリモル) とトリエチルアミン (220 mg、2.169 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水 (10 ml) を加え、続いてジクロロメタン (10 ml) に加え、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで 40 精製して化合物 12k を固体 (233 mg、57.50%) として得た。HPLC: 99.04% ($R_t=12.33$ 分)。

【0341】

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz)、 δ : 8.59 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)、8.37 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)、8.21 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)、7.80 (1H, s)、7.55 (2H, m)、7.19 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)、3.80 (3H, s)、3.62 (4H, t, $J=5.6\text{ Hz}$)、3.32 (4H, t, $J=5.6\text{ Hz}$)、2.88 (6H, s)。

【0342】

MS (m/z): 460 ($M+1$)。

【0343】

50

2-〔4-（5-ジメチルアミノ-ナフタレン-1-スルホニル）-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド（13k）の調製

1, 4-ジオキサン（2 ml）中の化合物（12k）（125 mg、0.270ミリモル）の溶液に、N₂ 雰囲気下でヒドロキシルアミン塩酸塩（187 mg、2.70ミリモル）と新規に調製したナトリウムメトキシドのメタノール中の溶液（1 mlのメタノール中に92 mg、4.00ミリモルのナトリウムを溶解）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した（反応の進行はTLC分析でモニターした）。反応混合物を1M HClでpH約6まで酸性化し、生成した沈殿物を濾別した。濾液を酢酸エチル（5 ml）と水（2 ml）で希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル（5 ml）で洗浄し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取用HPLCで精製して13k（10 mg、収率：8.0%）を得た。HPLC：90.69%（R_t = 12.77分）。 10

【0344】

¹H NMR（CD₃OD, 200 MHz）、δ：8.12（2H, m）、8.33（1H, m）、7.86～7.59（4H, m）、3.62（4H, m）、3.36（4H, m）、3.16（6H, s）。

【0345】

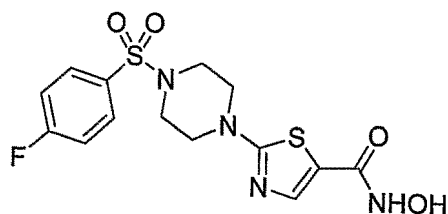
MS（m/z）：462（M+1）。

【0346】

（実施例15）

20

【化47】



【0347】

30

2-〔4-（4-フルオロ-ベンゼン-スルホニル）-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル（12m）の調製

ジクロロメタン（7.5 ml）中の化合物11（200 mg、0.886ミリモル）の溶液に、N₂ 雰囲気下で4-フルオロベンゼン-スルホニルクロリド（256 mg、1.320ミリモル）とトリエチルアミン（220 mg、2.169ミリモル）を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物に水（10 ml）を加え、続いてジクロロメタン（10 ml）を加え、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して化合物12mを固体（300 mg、88.4%）として得た。HPLC：86.16%（R_t = 7.72分）。 40

【0348】

¹H NMR（CDCl₃, 200 MHz）、δ：7.82（1H, s）、7.78～7.75（2H, m）、7.23（2H, d, J = 8.8 Hz）、3.81（3H, s）、3.69（4H, t, J = 4.8 Hz）、3.14（4H, t, J = 4.8 Hz）。

【0349】

MS（m/z）：385（M+1）、101。

【0350】

2-〔4-（4-フルオロ-ベンゼン-スルホニル）-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド（13m）の調製

1, 4-ジオキサン（2 ml）中の化合物（12m）（125 mg、0.320ミリモ 50

ル)の溶液に、 N_2 雰囲気下でヒドロキシルアミン塩酸塩 (225 mg、3.20ミリモル)と新規に調製したナトリウムメトキシドのメタノール中の溶液 (1 mlのメタノール中に110 mg、4.80ミリモルのナトリウムを溶解)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した (反応の進行はTLC分析でモニターした)。反応混合物を1M HClでpH約6まで酸性化し、生成した沈殿物を濾別した。濾液を酢酸エチル (5 ml)と水 (2 ml)で希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル (5 ml)で洗浄し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取用HPLCで精製して13 mgを得た。HPLC: (Rt = 3.89分)。

【0351】

MS (m/z): 387 (M+1)。

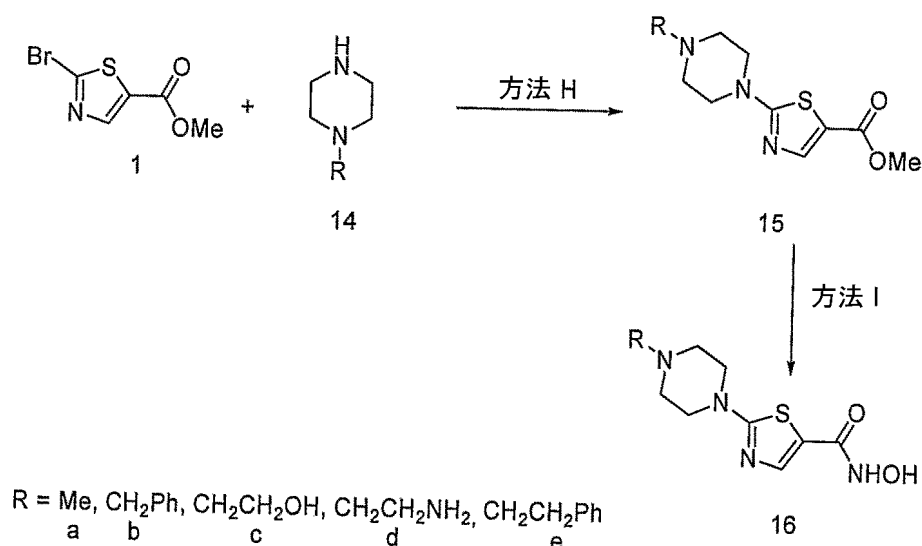
10

【0352】

次のスキームを以下で参照する。

【化48】

Scheme 9



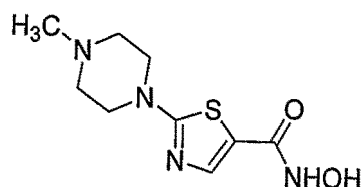
20

30

【0353】

(実施例16)

【化49】



40

【0354】

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル (15a) の調製

アセトニトリル (20 ml) 中のメチル 2-ブロモチアゾール-5-カルボキシレート 1 (222 mg、1.00ミリモル)の溶液に、 N_2 雰囲気下でN-メチルピペラジン 14a (120 mg、1.20ミリモル)と炭酸カリウム (152 mg、1.10ミリモル)を加えた。反応混合物を80℃で10時間加熱還流させた。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して化合物 16a (188 mg、78.1%)を得た。

【0355】

50

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 200MHz)、 δ : 7.93 (1H, s)、3.83 (3H, s)、3.67 (4H, m)、2.75 (4H, t, $J = 5.0\text{Hz}$)、2.49 (3H, s)。

【0356】

MS (m/z): 242 ($M+1$)。

【0357】

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド (16a) の調製

1,4-ジオキサン (2ml) 中の化合物 15a (125mg、0.518ミリモル) の溶液に、 N_2 雰囲気下でヒドロキシルアミン塩酸塩 (360mg、5.18ミリモル) と新規に調製したナトリウムメトキシドのメタノール中の溶液 (1.5mlのメタノール中に178mg、7.72ミリモルのナトリウムを溶解) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を1M HClでpH約6まで酸性化し、生成した沈殿物を濾別した。濾液を酢酸エチル (5ml) と水 (2ml) で希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル (5ml) で洗浄し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取用HPLCで精製して16aを得た。HPLC: ($R_t = 10.74$ 分)。

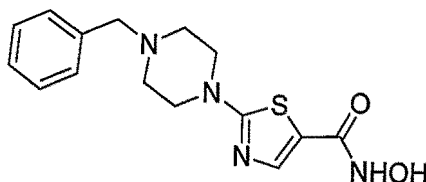
10

【0358】

(実施例17)

【化50】

20



【0359】

2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル (15b) の調製

アセトニトリル (20ml) 中のメチル2-ブロモチアゾール-5-カルボキシレート 1 (222mg、1.00ミリモル) の溶液に、 N_2 雰囲気下でN-ベンジルピペラジン 14b (211mg、1.20ミリモル) と炭酸カリウム (152mg、1.10ミリモル) を加えた。反応混合物を80℃で10時間加熱還流させた。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して化合物 15b (229mg、72.7%) を得た。

30

【0360】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 200MHz)、 δ : 7.87 (1H, s)、7.40 (5H, m)、3.84 (3H, s)、3.61 (6H, m)、2.60 (4H, t, $J = 5.0\text{Hz}$)。

【0361】

MS (m/z): 318 ($M+1$)。

40

【0362】

2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド (16b-ヒドロキサメート) の調製

1,4-ジオキサン (2ml) 中の化合物 15b (125mg、0.394ミリモル) の溶液に、 N_2 雰囲気下でヒドロキシルアミン塩酸塩 (273mg、3.94ミリモル) と新規に調製したナトリウムメトキシドのメタノール中の溶液 (1.5mlのメタノール中に136mg、5.911ミリモルのナトリウムを溶解) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を1M HClでpH約6まで酸性化し、生成した沈殿物を濾別した。濾液を酢酸エチル (5ml) と水 (2ml) で希釈し、有機層を分離した。

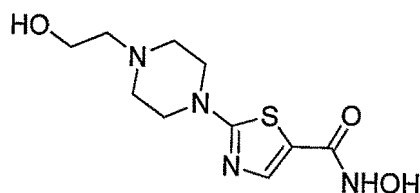
50

水層を酢酸エチル（5 ml）で洗浄し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取用HPLCで精製して16bを得た。HPLC：（Rt = 4.45分）。

【0363】

（実施例18）

【化51】



10

【0364】

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル（15C）の調製

アセトニトリル（20 ml）中のメチル2-ブロモチアゾール-5-カルボキシレート1（222 mg、1.00ミリモル）の溶液に、N₂ 雰囲気下でN-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン14c（156 mg、1.20ミリモル）と炭酸カリウム（152 mg、1.10ミリモル）を加えた。反応混合物を80℃で10時間加熱還流させた。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して化合物15c（185 mg、68.2%）を得た。

20

【0365】

¹H NMR（CD₃OD, 200 MHz）、δ：7.81（1H, s）、3.79（3H, s）、3.70（2H, t, J = 5.4 Hz）、3.63（4H, t, J = 5.6 Hz）、2.70（6H, m）。

【0366】

MS（m/z）：272（M+1）。

【0367】

2-(4-(2-ヒドロキシエチル)-ピペラジン-1-イル)-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド（16c）の調製

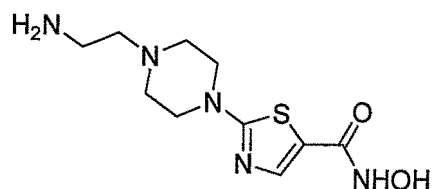
1,4-ジオキサン（2 ml）中の化合物15c（125 mg、0.461ミリモル）の溶液に、N₂ 雰囲気下でヒドロキシルアミン塩酸塩（320 mg、4.61ミリモル）と新規に調製したナトリウムメトキシドのメタノール中の溶液（1.5 mlのメタノール中に159 mg、6.91ミリモルのナトリウムを溶解）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を1M HClでpH約6まで酸性化し、生成した沈殿物を濾別した。濾液を酢酸エチル（5 ml）と水（2 ml）で希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル（5 ml）で洗浄し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取用HPLCで精製して16cを得た。HPLC：（Rt = 2.97分）。

30

【0368】

（実施例19）

【化52】



40

【0369】

2-[4-(2-アミノエチル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボ

50

ン酸メチルエステル（15d）の調製

アセトニトリル（20ml）中のメチル2-ブロモチアゾール-5-カルボキシレート1（222mg、1.00ミリモル）の溶液に、N₂ 雰囲気下でN-（2-アミノエチル）ピペラジン14d（155mg、1.20ミリモル）と炭酸カリウム（152mg、1.10ミリモル）を加えた。反応混合物を80℃で10時間加熱還流させた。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して化合物15d（176mg、65.2%）を得た。

【0370】

¹H NMR (CD₃OD, 200MHz)、δ: 7.82 (1H, s)、7.23 (5H, m)、3.81 (3H, s)、3.60 (4H, t, J=5.0Hz)、2.90 ~ 2.63 (8H, m)。 10

【0371】

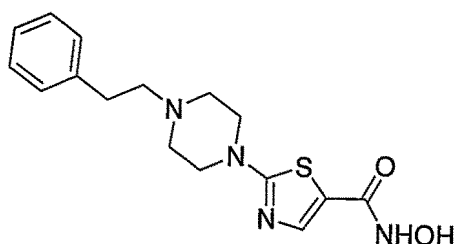
2-（4-（2-アミノエチル）-ピペラジン-1-イル）-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド（16d）の調製

1,4-ジオキサン（2ml）中の化合物15d（125mg、0.462ミリモル）の溶液に、N₂ 雰囲気下でヒドロキシルアミン塩酸塩（321mg、4.62ミリモル）と新規に調製したナトリウムメトキシドのメタノール中の溶液（1.5mlのメタノール中に159mg、6.91ミリモルのナトリウムを溶解）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を1M HClでpH約6まで酸性化し、生成した沈殿物を濾別した。濾液を酢酸エチル（5ml）と水（2ml）で希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル（5ml）で洗浄し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取用HPLCで精製して16dを得た。HPLC: (Rt=2.93分)。 20

【0372】

（実施例20）

【化53】



30

【0373】

2-〔4-フェニルエチル-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル（15e）の調製

アセトニトリル（20ml）中のメチル2-ブロモチアゾール-5-カルボキシレート1（222mg、1.00ミリモル）の溶液に、N₂ 雰囲気下でN-フェニルエチルピペラジン14e（228mg、1.20ミリモル）と炭酸カリウム（152mg、1.10ミリモル）を加えた。反応混合物を80℃で10時間加熱還流させた。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して化合物15e（245mg、66.4%）を得た。 40

【0374】

¹H NMR (CD₃OD, 200MHz)、δ: 7.78 (1H, s)、3.81 (3H, s)、3.62 (4H, m)、2.77 ~ 2.31 (8H, m)。

【0375】

2-（4-フェニルエチル-ピペラジン-1-イル）-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド（16e）の調製

1,4-ジオキサン（2ml）中の化合物15e（125mg、0.377ミリモル） 50

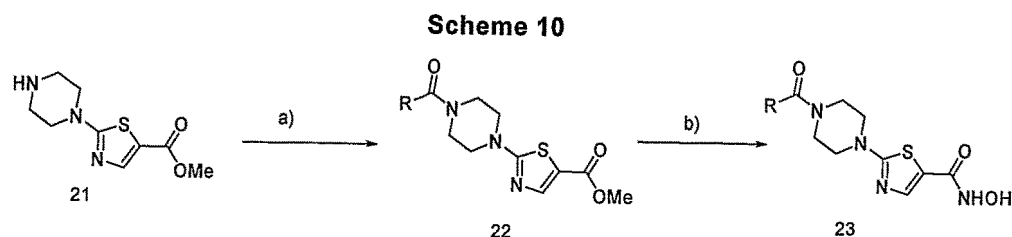
溶液に、 N_2 雰囲気下でヒドロキシルアミン塩酸塩（262 mg、3.77ミリモル）と新規に調製したナトリウムメトキシドのメタノール中の溶液（1.5 mlのメタノール中に130 mg、5.655ミリモルのナトリウムを溶解）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を1 M HClでpH約6まで酸性化し、生成した沈殿物を濾別した。濾液を酢酸エチル（5 ml）と水（2 ml）で希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル（5 ml）で洗浄し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取用HPLCで精製して16eを得た。HPLC：
（ $R_t = 13.41$ 分）。

【0376】

次のスキームを以下で参照する。

10

【化54】

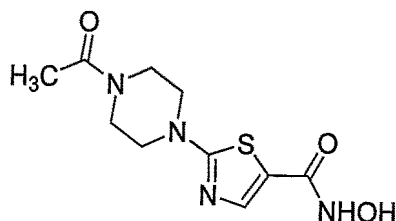


【0377】

（実施例21）

20

【化55】



【0378】

2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル（22a）の調製

30

ジクロロメタン（7.5 ml）中の化合物21（200 mg、0.886ミリモル）の溶液に、 N_2 雰囲気下で無水酢酸（107 mg、1.056ミリモル）とトリエチルアミン（106 mg、1.056ミリモル）を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した（反応の進行はTLC分析でモニターした）。反応混合物に水（10 ml）を加え、続いてジクロロメタン（10 ml）に加え、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して化合物22a（120 mg、収率：50.8%）を得た。HPLC： $R_t = 4.14$ 。

【0379】

^1H NMR（ $CDCl_3$ ，200 MHz）、 δ ：7.82（1H，s）、3.84（3H，s）、3.77（4H，t， $J = 5.4$ Hz）、3.54（4H，t， $J = 5.4$ Hz）、2.15（3H，s）。

40

【0380】

2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシミド（23a）の調製

1，4-ジオキサン（2 ml）中の化合物22a（100 mg、0.300ミリモル）の溶液に、 N_2 雰囲気下でヒドロキシルアミン塩酸塩（208 mg、2.991ミリモル）と新規に調製したナトリウムメトキシドのメタノール中の溶液（1.5 mlのメタノール中に103 mg、4.511ミリモルのナトリウムを溶解）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を1 M HClでpH約6まで酸性化し、生成した沈殿

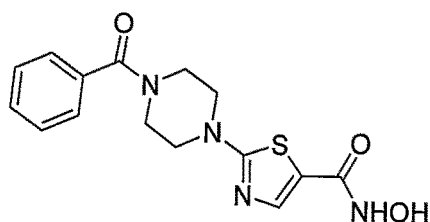
50

物を濾別した。濾液を酢酸エチル（5 ml）と水（2 ml）で希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル（5 ml）で洗浄し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取用HPLCで精製して23aを得た。HPLC：R_t = 4.42分。

【0381】

（実施例22）

【化56】



10

【0382】

2-(4-ベンゾイル-ピペラジン-1-イル)-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル(22b)の調製

ジクロロメタン(7.5 ml)中の化合物21(200 mg、0.886ミリモル)の溶液に、N₂雰囲気下で塩化ベンゾイル(148 mg、1.056ミリモル)とトリエチルアミン(106 mg、1.047ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した(反応の進行はTLC分析でモニターした)。反応混合物に水(10 ml)を加え、続いてジクロロメタン(10 ml)に加え、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して化合物22b(180 mg、収率：61.8%)を得た。

20

【0383】

2-(4-ベンゾイル-ピペラジン-1-イル)-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキサミド(23b)の調製

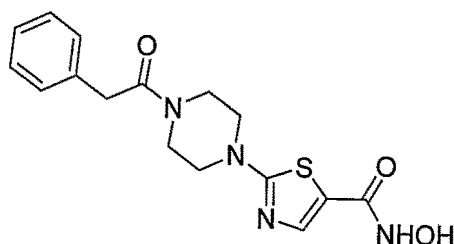
1,4-ジオキサン(2 ml)中の化合物22b(100 mg、0.321ミリモル)の溶液に、N₂雰囲気下でヒドロキシルアミン塩酸塩(222 mg、3.191ミリモル)と新規に調製したナトリウムメトキシドのメタノール中の溶液(1.5 mlのメタノール中に110 mg、4.712ミリモルのナトリウムを溶解)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を1M HClでpH約6まで酸性化し、生成した沈殿物を濾別した。濾液を酢酸エチル(5 ml)と水(2 ml)で希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル(5 ml)で洗浄し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取用HPLCで精製して23bを得た。HPLC：R_t = 3.69分。

30

【0384】

（実施例23）

【化57】



40

【0385】

2-(4-フェニルアセチル-ピペラジン-1-イル)-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル(22c)の調製

50

ジクロロメタン (7.5 ml) 中の化合物 21 (200 mg、0.886 ミリモル) の溶液に、N₂ 雰囲気下でフェニルアセチルクロリド (162 mg、1.056 ミリモル) とトリエチルアミン (106 mg、1.047 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した (反応の進行は T L C 分析でモニターした)。反応混合物に水 (10 ml) を加え、続いてジクロロメタン (10 ml) に加え、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して化合物 22 c (130 mg、収率: 42.9%) を得た。H P L C: 99.400% (R t = 11.93 分)。

【0386】

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz)、δ: 7.85 (1H, s)、7.27 (5H, m)、3.82 (3H, s)、3.73 (4H, m)、3.51 (4H, m)、3.34 (2H, m)。

【0387】

2-(4-フェニルアセチル-ピペラジン-1-イル)-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキサミド (23 c) の調製

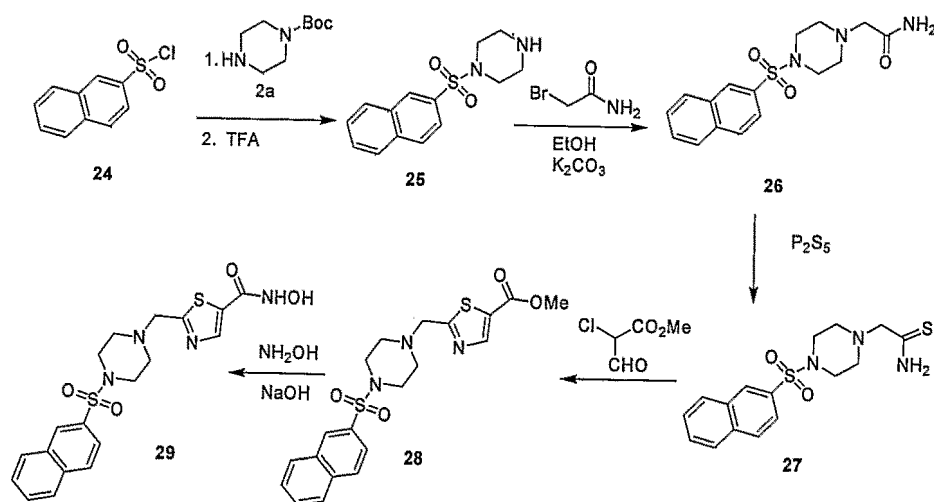
1,4-ジオキサン (2 ml) 中の化合物 22 c (100 mg、0.377 ミリモル) の溶液に、N₂ 雰囲気下でヒドロキシルアミン塩酸塩 (208 mg、3.771 ミリモル) と新規に調製したナトリウムメトキシドのメタノール中の溶液 (1.5 ml のメタノール中に 103 mg、4.471 ミリモルのナトリウムを溶解) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 1M HCl で pH 約 6 まで酸性化し、生成した沈殿物を濾別した。濾液を酢酸エチル (5 ml) と水 (2 ml) で希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル (5 ml) で洗浄し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取用 H P L C で精製して 23 c を得た。H P L C: R t = 5.62 分。

【0388】

次のスキームを以下で参照する。

【化58】

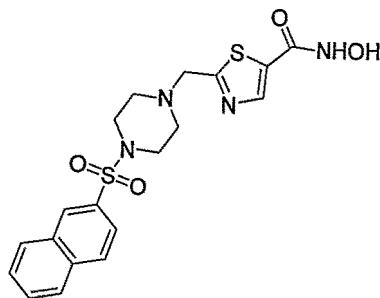
Scheme 11



【0389】

(実施例 24)

【化 5 9】



10

【0390】

N-(2-ナフチルスルホニル)ピペラジン(25)の調製

DCM(50ml)中の2-ナフタレンスルホニルクロリド(2.27g)の溶液を滴下しながら、DCM(100ml)中のN-tert-ブトキシカルボニルピペラジン(2a)(1.86g)およびN,N-ジ-2-プロピル-エチルアミン(2ml)の溶液を氷水で冷却した。添加後、冷却浴をとり外し、反応物を終夜攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を水と酢酸エチルに分配させた。有機相を0.5N塩酸、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで順次洗浄した。乾燥後、溶媒を蒸発させて白色の固体を得た。白色の固体をDCM(35ml)中に溶解し、トリフルオロ酢酸(15ml)で処理した。1時間後、溶媒を蒸発させ、残留物を水に懸濁させ、1N水酸化ナトリウムで溶液を塩基性にした。混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄し、乾燥し、溶媒を蒸発させて白色の固体(2.7g)を得た。

20

【0391】

^1H NMR(CD_3OD , 300MHz)、 δ : 8.41(s, 1H)、8~8.13(3H, m)、7.6~7.8(3H, m)、3.17~3.21(4H, m)、3.09~3.13(4H, m)。

【0392】

N-(2-ナフチルスルホニル)-N'-(2-アセトアミド)ピペラジン(26)の調製

25(2.2g)、2-プロモアセトアミド(1.15g)炭酸カリウム(1.16g)とエタノール(40ml)の混合物を終夜加熱還流させた。溶媒を蒸発させ、残留物を水に懸濁させ、30分間攪拌した。固体を濾取し、完全に乾燥して白色の固体(2.8g)を得た。

30

【0393】

^1H NMR(CD_3OD , 300MHz)、 δ : 8.39(s, 1H)、7.99~8.11(m, 3H)、7.63~7.79(m, 3H)、3.14(m, 4H)、2.98(s, 2H)、2.60(t, 4H)。

【0394】

N-(2-ナフチルスルホニル)-N'-(2-チオアセトアミド)ピペラジン(27)の調製

五硫化リン(1.89g)を分割して加えながら、テトラヒドロフラン(10ml)中の26(0.94g)の懸濁液を攪拌した。次いで反応物を1時間加熱還流させた。溶媒をデカントし、固体残留物をテトラヒドロフランで摩砕した。溶媒を抽出物から蒸発させ、残留物を、30gのシリカゲルを用いてフラッシュクロマトグラフィーで1:1酢酸エチル:ヘキサンを溶出させて精製した。最終的に所望の成分を60%酢酸エチル-ヘキサンで溶出させた。高純度の画分を蒸発させて白色の固体(0.23g)を得た。

40

【0395】

^1H NMR(CD_3OD , 300MHz)、 δ : 8.27(s, 1H)、7.88~8.0(m, 3H)、7.52~7.68(m, 3H)、3.23(s, 2H)、3.03(m, 4H)、2.46(t, 4H)。

50

【0396】

MS (EI+) : 350 (m+1)。

【0397】

メチルクロロ (ホルミル) アセテートの調製

メチルクロロアセテート (3.2 g) とギ酸メチル (1.8 g) をトルエン (5 ml) 中に溶解させ、その混合物を氷水中で冷却した。ナトリウムメトキシド (2 g) を分割して加え、反応物を5時間攪拌した。反応物を水 (100 ml) でクエンチし、混合物をトルエン (100 ml) とエーテル (100 ml) で抽出した。水層を分離し、氷水中で冷却し、溶液のpHを6N塩酸で4に調節した。次いで水層を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を乾燥し、溶媒を完全に蒸発させて粘着性の固体 (2 g) を得た。これをさらに精製することなく使用した。シリカゲルを用いたTLCで、1:1酢酸エチル:ヘキサンで溶出させると、2つのスポット $R_f = 0.36$ および 0.38 を示す。

10

【0398】

N-(2-ナフチルスルホニル)-N'-[2-(5-カルボメトキシ)チアゾリル]ピペラジン (28) の調製

トルエン (3 ml) 中の27 (84 mg) とメチルクロロ (ホルミル) アセテート (180 mg) の混合物を3時間加熱還流させた。反応物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、10%炭酸カリウム水溶液および水で順次洗浄した。有機層を乾燥し、溶媒を蒸発させて褐色のオイル状残留物を得た。残留物を、シリカゲル (15 g) を用いてフラッシュクロマトグラフィーで1:1酢酸エチル:ヘキサンで溶出させて精製した。所望の画分を60%酢酸エチル-ヘキサンで溶出させた。最も純度の高い画分を蒸発させて褐色のガラス状物 (40 mg) を得た。

20

【0399】

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz)、 δ : 8.33 (s, 1H)、8.23 (s, 1H)、7.92~8.0 (m, 3H)、7.6~7.76 (m, 3H)、3.836 (s, 3H)、3.828 (s, 2H)、3.15 (m, 4H)、2.71 (m, 4H)。

【0400】

MS (EI+) : 432 (m+1)。

【0401】

N-(2-ナフチルスルホニル)-N'-{2-[5-(N-ヒドロキシカルボキサミド)]チアゾリル}ピペラジン (29) の調製

エタノール (1.5 ml) 中の28 (32 mg) の溶液を氷水中で冷却した。50%ヒドロキシルアミン水溶液 (50 μL) を加え、続いて1N水酸化ナトリウム (53 μL) を加えた。4時間後冷却を停止し、反応物を終夜攪拌した。追加の50%ヒドロキシルアミン (25 μL) と1N水酸化ナトリウム (20 μL) を加え、攪拌を8時間継続した。反応物を1N塩酸 (70 μL) で中和し、溶媒を蒸発させて黄味がかかった固体を得た。この生成物を、19×50 mm C-18カラムを用いたHPLCで、100%水-0.1%トリフルオロ酢酸でスタートし、30%水-0.1%トリフルオロ酢酸/70%アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸で終了する直線勾配で10分間溶出させて精製した。4.8分に溶出した成分の純度の高い画分を凍結乾燥して白色の固体 (0.1 mg) を得た。

30

40

【0402】

MS (EI+) : 433 (m+1)。

【0403】

(生物学的実施例)

(実施例A)

インビトロでの蛍光ヒストン脱アセチル化酵素アッセイ

ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 活性アッセイを、基本的にはメーカーの説明書にしたがってHDAC蛍光活性アッセイ/薬物ディスカバリーキット (drug disc

50

covery kit) (Biomol Research Laboratories、Plymouth Meeting、PA) を用いて実施した。寄せ集めのHDAC酵素および他の核因子を含む内包のHeLa細胞核抽出物をHDAC活性源として使用した。アッセイ混合物での最終の基質濃度は50 μ Mであった。反応を室温で10分間進行させ、次いで反応を停止させた。試験化合物をDMSO (Molecular Biology grade、Sigma-Aldrich Co.、St. Louis、MO) 中の20mMストック溶液として調製し、-70℃で保存した。試験の直前に、アッセイバッファー中で試験化合物の連続的希釈物を調製した。別個のトライアルで、5%までの濃度でDMSOはこのアッセイの活性に対して有意の影響を及ぼさないと判断された。ウェル中の最終DMSO濃度は2%以下であり、したがってDMSOの影響は支障なく無視した。アッセイを白色ポリスチレン96-ウェルのハーフエリアアッセイプレート (Corning、Corning、NY) で実施し、Wallace 1420 蛍光プレートリーダー (Wallace Oy、Turku、Finland) を用いて、355nmの励起波長、460nmの発光波長、および1秒のシグナル平均時間で測定した。 10

【0404】

いくつかのアッセイでは、組換えHDAC8 (Biomol) を酵素活性源として使用した。ここで、最終基質濃度は250 μ Mであり、HDAC8の最終濃度は0.02 u/ μ Lであり、反応は37℃で1時間進行させて停止した。すべての曲線について、IC₅₀ 値をGraFit曲線あてはめプログラム (Eritacus、Horley、Surrey、UK) を用いて算出した。 20

【0405】

(実施例B)

全細胞毒性アッセイ：スルホローダミンB

以下の手順は、<http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/ivclsp.html>のDevelopmental Therapeutics Program NCI/NIHのウェブサイトに見ることができる。

【0406】

1. HT29、A549およびMCF7のヒト腫瘍細胞系を10%ウシ胎仔血清および2mM L-グルタミンを含むDMEM中で増殖させる。細胞を、100 uLの増殖媒体中において、ウェル当たり5000細胞の密度で96ウェルプレート内で平板培養し、試験化合物の添加の前に、37℃、5%CO₂で24時間インキュベートする。 30

【0407】

2. 使用の直前に、実験薬物を20mMの最終濃度でDMSO中に可溶化させる。合計9つの薬物濃度と増殖対照について、薬物を増殖培地でさらに希釈する。24時間の時点で、細胞の1プレートを、時間ゼロ、すなわち薬物添加の時点の細胞集団の測定として、TCAを用いてその場で固定する。

【0408】

3. プレートを薬物でさらに48時間インキュベートする。

【0409】

4. 培地を緩やかに吸引して取り除き、次いでウェル当たり50 uLの氷冷した10% TCAを加えて細胞をその場で固定し、4℃で60分間インキュベートする。プレートを水道水で5回洗浄し、5分間空気乾燥させる。 40

【0410】

5. 1% (容積/容積) 酢酸中の50 uLの0.4% (重量/容積) スルホローダミンB溶液を各ウェルに加え、室温で30分間インキュベートする。

【0411】

6. 染色に続いて、プレートを1%酢酸で5回洗浄して結合してしない染料をすべて除去し、次いで5分間空気乾燥させる。

【0412】

7. ウェル当たり100 uLの10mM Tris pH10.5で染色を安定化させ 50

、軌道式回転器 (orbital rotator) に 5 分間かける。

【0413】

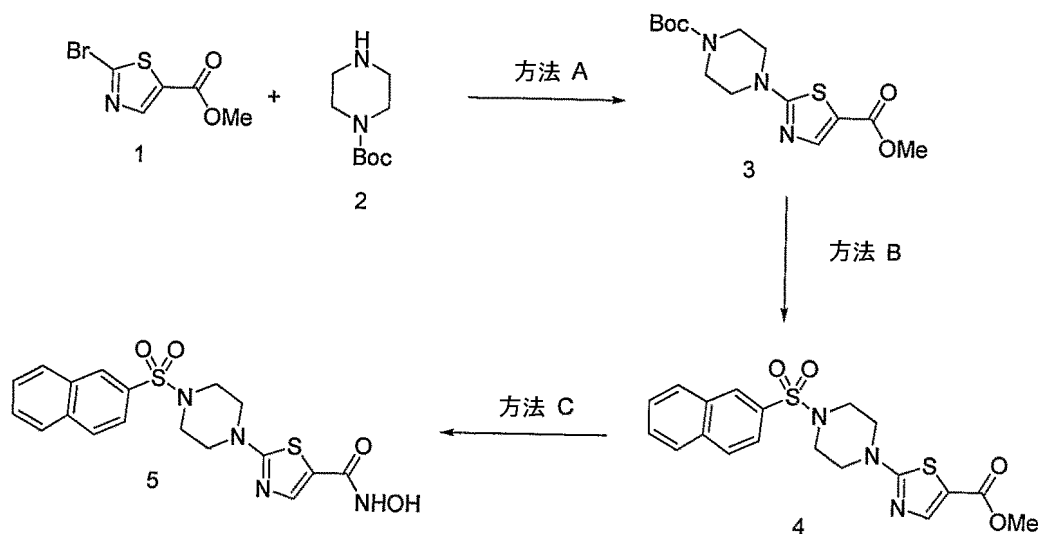
8. 570 nm で吸光度を読取る。

【0414】

(パート I I)

次のスキームを以下で参照する。

【化60】



Scheme 15

【0415】

(実施例 201)

2-[4-ナフター-2-イル-4-スルホニル]-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミドの合成

[別名-1-(2-ナフチルスルホニル)-4-(5-ヒドロキシアミノカルボニルチアゾール-2-イル)ピペラジン]

(方法 A)

アセトニトリル (40 ml) 中のブromoチアゾール 1 (1 g、4.18 ミリモル) に炭酸カリウム (1.32 g、10 ミリモル) を加え、続いて N-Boc ピペラジン 2 (0.935 g、5 ミリモル) を加えた。反応混合物を 80 °C で 16 時間保持した。反応時間の最後に、アセトニトリルを回転式蒸発器で除去し、残留物を酢酸エチル (50 ml) にとり、ブライン (30 ml) で洗浄した。溶媒の除去によって得られた粗生成物 3 (1.4 g、99%) をそのまま次の反応に供した。

【0416】

TLC (Rf) : 0.41 (ヘキサン中 30% EtOAc)。

【0417】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)、δ : 7.76 (s, 1)、3.78 (s, 3)、3.66~3.69 (m, 4)、3.19~3.22 (m, 4)、1.49 (s, 9)。MS (ES+) : 328 (M+1)。

【0418】

(方法 B)

方法 A による粗生成物 3 (1.4 g、4.15 ミリモル) に、ジクロロメタン中の TFA (20%) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去した後、残留物を高真空下で 1 時間保持した。次いで、残留物を DCM (20 ml) 中に再溶解し、それにトリエチルアミン (6.0 ml、41.5 ミリモル) と 2-ナフタレンスルホニルクロリド (1.85 g、8.2 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。続いて、さらに DCM (50 ml) を加え、1 N 塩酸 (20 ml) で洗浄した。溶媒の除去によって得られた粗生成物をヘキ

10

20

30

40

50

サン中の酢酸エチル（１：１）を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して生成物４（１．１５ｇ、％）を白色結晶性固体として得た。

【０４１９】

TLC (Rf) : 0.41 (ヘキサン中 30% EtOAc)。

【０４２０】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)、δ : 8.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.89 ~ 7.98 (m, 4H)、7.76 (s, 1H)、7.70 ~ 7.73 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H)、7.61 ~ 7.66 (m, 2H)、3.78 (s, 3H)、3.66 ~ 3.69 (m, 4H)、3.19 ~ 3.22 (m, 4H)。MS (ES+) : 418 (M+1)。

10

【０４２１】

(方法 C)

メタノール（５ｍｌ）中の生成物４（２００ｍｇ、０．４６ミリモル）に、ヒドロキシルアミン水溶液（３０μＬ、４．６０ミリモル、５０％溶液）と水（２ｍｌ）中の水酸化ナトリウム（１１８ｍｇ、３．２２ミリモル、２ｍｌ）を加え、反応混合物を０℃で４時間保持した。１Ｎ ＨＣｌで酸性化させた後、溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルにとり、ブラインで洗浄した。溶媒の除去によって得られた生成物５（１００ｍｇ）をＲＰＨＰＬＣで精製した。

【０４２２】

TLC (Rf) : 0.41 (ヘキサン中 30% EtOAc)。

20

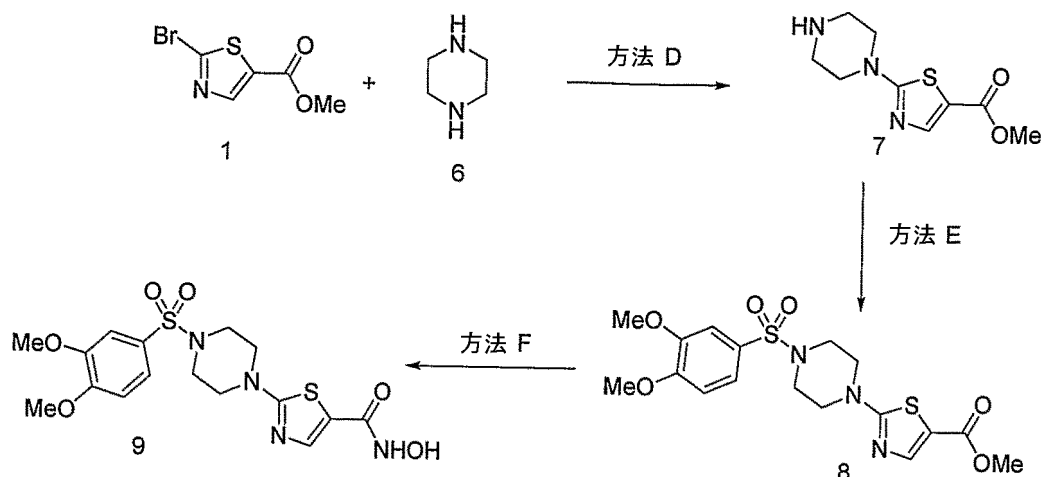
【０４２３】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD)、δ : 8.41 (m, 1H)、7.97 ~ 8.10 (m, 3H)、7.76 ~ 7.80 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.64 ~ 7.69 (m, 2H)、3.66 ~ 3.69 (m, 4H)、3.23 ~ 3.20 (m, 4H)。MS m/e : 418 (M+1)。

【０４２４】

次のスキームを以下で参照する。

【化６１】



30

40

【０４２５】

(実施例 202)

２－〔４－（３，４－ジメトキシーベンゼンスルホニル）－ピペラジン－１－イル〕－チアゾール－５－カルボン酸ヒドロキシアミドの調製

(方法 D)

アセトニトリル（５０ｍｌ）中のメチル２－ブロモチアゾール－５－カルボキシレート １（５．００ｇ、２２．５０ミリモル）の溶液に、N₂ 雰囲気下でピペラジン ６（２．３

50

2 g、26.97ミリモル)と炭酸カリウム(6.22 g、45.05ミリモル)を加えた。反応混合物を80℃で10時間加熱還流させた。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して2-ピペラジン-1-イル-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル7を固体(4.10 g、79.8%)として得た。

【0426】

HPLC: 92% (Rt = 3.883分)。

【0427】

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz)、δ: 7.88 (1H, s)、3.89 (3H, s)、3.55 (4H, t, J = 6.0 Hz)、2.98 (4H, t, J = 6.0 Hz)。MS (m/z): 228 (M+1)。

【0428】

(方法E)

ジクロロメタン(7.5 ml)中の中間体7(200 mg、0.886ミリモル)の溶液に、N₂ 雰囲気下で3,4-ジメトキシベンゼンスルホンクロリド(320 mg、1.320ミリモル)とトリエチルアミン(220 mg、2.169ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物に水(10 ml)を加え、続いてジクロロメタン(10 ml)に加え、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して化合物2-[4-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホン)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル(8)を固体(200 mg、53.0%)として得た。

【0429】

HPLC: 99% (Rt = 6.507分)。

【0430】

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz)、δ: 7.82 (1H, s)、7.38 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz)、7.19 (1H, d, J = 2.2 Hz)、6.96 (1H, d, J = 8.6 Hz)、3.93 (6H, 2s)、3.83 (3H, s)、3.68 (4H, t, J = 5.2 Hz)、3.14 (4H, t, J = 5.2 Hz)。

【0431】

MS (m/z): 427 (M+1)。

【0432】

(方法F)

1,4-ジオキササン(2 ml)中の化合物8(125 mg、0.292ミリモル)の溶液に、N₂ 雰囲気下でヒドロキシルアミン塩酸塩(202 mg、2.92ミリモル)と新規に調製したナトリウムメトキシドのメタノール中の溶液(1 mlのメタノール中に100 mg、4.35ミリモルのナトリウムを溶解)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を1M HClでpH約6まで酸性化し、生成した沈殿物を濾別した。濾液を酢酸エチル(5 ml)と水(2 ml)で希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル(5 ml)で洗浄し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取用HPLCで精製して9を固体として得た。

【0433】

HPLC: 86.09% (Rt = 12.51分)。

【0434】

¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz)、δ: 8.14 (1H, s)、7.61~7.08 (3H, m)、3.83 (6H, s)、3.54 (4H, m)、3.03 (4H, m)。

【0435】

MS m/e: 429 (M+1)。

【0436】

上記実施例 202 で示した手順にしたがって、適切な出発材料を用いて以下の実施例の化合物を調製した。¹H NMR データ、HPLC および／またはマスペクトルデータを以下に示す。

【0437】

(実施例 203)

2-〔4-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

実施例 7 と同じ。

【0438】

(実施例 204)

2-〔4-(4-トルエン-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

実施例 8 と同じ。

【0439】

(実施例 205)

2-〔4-(4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

実施例 9 と同じ。

【0440】

(実施例 206)

2-〔4-(4-ニトロ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

実施例 10 と同じ。

【0441】

(実施例 207)

2-〔4-(4-アセチル-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

実施例 11 と同じ。

【0442】

(実施例 208)

2-〔4-(チオフェン-2-スルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミドの調製

実施例 12 と同じ。

【0443】

(実施例 209)

2-〔4-(ビフェニル-4-スルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

実施例 13 と同じ。

【0444】

(実施例 210)

2-〔4-(5-ジメチルアミノ-ナフタレン-1-スルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

実施例 14 と同じ。

【0445】

(実施例 211)

2-〔4-(4-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

実施例 15 と同じ。

【0446】

(実施例 291)

10

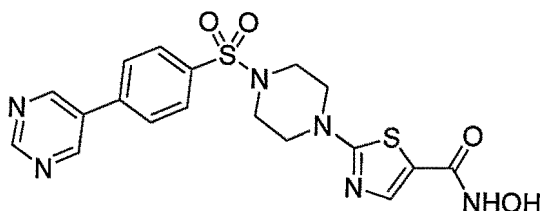
20

30

40

50

【化 6 2】



【0 4 4 7】

2-[4-{(4-pyrimidinyl)benzenesulfonyl}piperidin-1-yl]-thiazole-5-carboxamide hydroxide 10

HPLC: 94.58% ($R_t = 11.98$ 分);

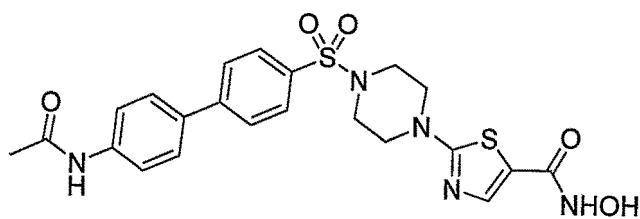
^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz), δ : 9.22 (1H, s), 9.16 (2H, s), 8.01 (4H, s), 7.75 (1H, bs), 3.69 (4H, m), 3.24 (4H, m);

MS (m/z) 447 ($M+1$).

【0 4 4 8】

(実施例 292)

【化 6 3】



20

【0 4 4 9】

2-[4-{(4-acetamidophenyl)benzenesulfonyl}piperidin-1-yl]-thiazole-5-carboxamide hydroxide 30

HPLC: 90.18% ($R_t = 12.90$ 分);

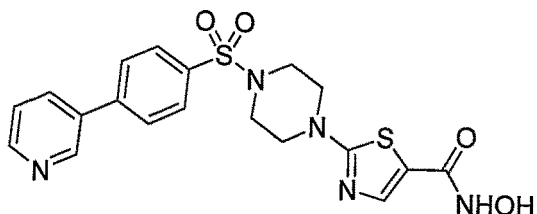
^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz), δ : 7.88 (4H, bs), 7.70 (5H, bs), 3.68 (4H, m), 3.22 (4H, m), 2.16 (3H, s);

MS (m/z) 502 ($M+1$).

【0 4 5 0】

(実施例 293)

【化 6 4】



40

【0 4 5 1】

2-[4-{(3-pyridyl)benzenesulfonyl}piperidin-1-yl]-thiazole-5-carboxamide hydroxide 50

HPLC: 93.06% ($R_t = 11.23$ 分);

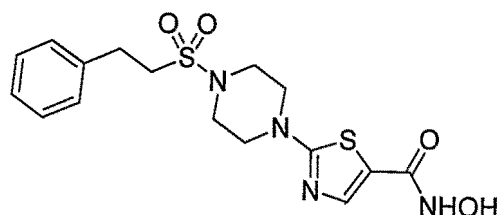
^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz), δ : 8.93 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.22 (1H, m), 7.98 (4H, bs), 7.7

3 (1H, m)、7.61 (1H, m)、3.71 (4H, m)、3.24 (4H, m) ; MS (m/z) 446 (M+1)。

【0452】

(実施例294)

【化65】



10

【0453】

2-[4-(フェネチルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC: 97.63% (Rt = 13.41分) ;

¹H NMR (CD₃OD, 200MHz)、δ: 7.81 (1H, bs)、7.31 (5H, m)、3.74 (4H, m)、3.53 (4H, m)、3.45 (2H, m)、3.13 (2H, m) ;

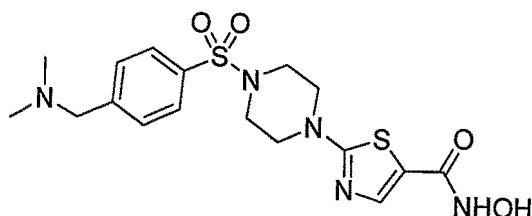
MS (m/z) 397 (M+1)。

20

【0454】

(実施例295)

【化66】



30

【0455】

2-[4-(4-N,N-ジメチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

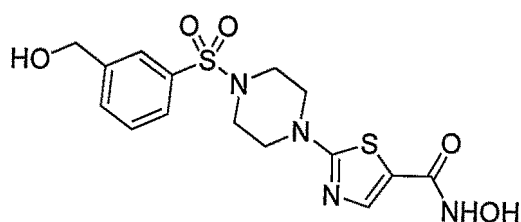
HPLC: 71.37 (Rt = 11.17分) ;

¹H NMR (CD₃OD, 200MHz)、δ: 8.00~7.79 (5H, m)、4.43 (2H, s)、3.81 (4H, m)、3.37 (4H, m)、2.95 (6H, s) ; MS (m/z) 426 (M+1)。

【0456】

(実施例296)

【化67】



40

【0457】

2-[4-(4-ヒドロキシメチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

50

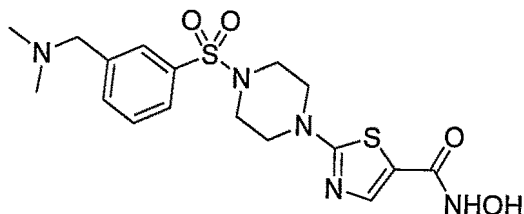
HPLC: 84.57% ($R_t = 11.41$ 分) ;

^1H NMR (CD_3OD , 200MHz)、 δ : 7.82 (1H, bs)、7.66 (4H, m)、4.72 (2H, s)、3.66 (4H, m)、3.16 (4H, m) ;
MS (m/z) 399 ($M+1$) 。

【0458】

(実施例297)

【化68】



10

【0459】

2-[4-(3-N, N-ジメチルアミノベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC: 80.24% ($R_t = 10.91$ 分) ;

^1H NMR (CD_3OD , 200MHz)、 δ : 7.93~7.71 (5H, m)、4.08 (2H, s)、3.68 (4H, m)、3.18 (4H, m)、2.62 (6H, s) ;

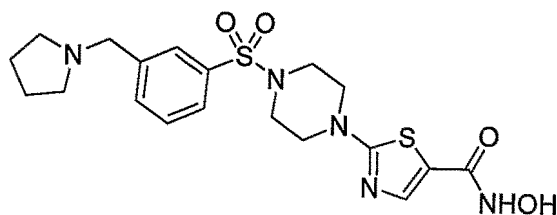
MS (m/z) 426 ($M+$, 100.00) 。

20

【0460】

(実施例298)

【化69】



30

【0461】

2-[4-(3-ピロリドノベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC: 99.21% ($R_t = 11.13$ 分) ;

^1H NMR (CD_3OD , 200MHz)、 δ : 7.82~7.60 (5H, m)、3.76 (2H, s)、3.65 (4H, m)、3.16 (4H, m)、2.58 (4H, m)、1.83 (4H, m) ;

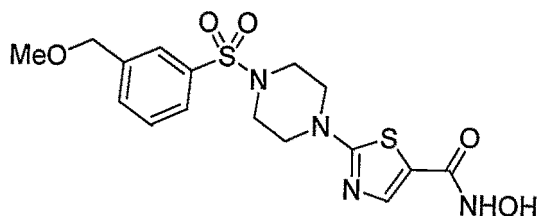
MS (m/z) 452 ($M+1$) 。

40

【0462】

(実施例299)

【化70】



50

【0463】

2-〔4-〔3-メトキシメチルベンゼンスルホニル〕-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC: 93.25% (Rt = 12.71分);

^1H NMR (CD_3OD , 200MHz)、 δ : 7.79~7.60 (5H, m)、4.57 (2H, s)、3.56 (4H, m)、3.44 (3H, s)、3.15 (4H, m);

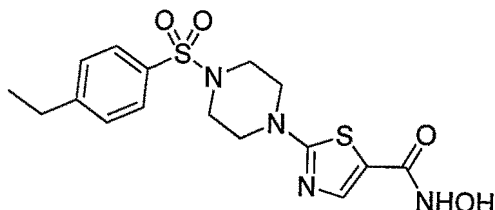
MS (m/z) 413 (M+1)。

【0464】

(実施例300)

10

【化71】



【0465】

2-〔4-〔4-エチルベンゼンスルホニル〕-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド 20

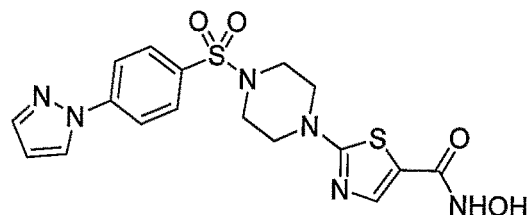
HPLC: 96.32% (Rt = 14.02分);

^1H NMR (CD_3OD , 200MHz)、 δ : 7.73 (3H, m)、7.48 (2H, m)、3.66 (4H, m)、3.14 (4H, m)、2.77 (2H, q, J = 7.4 Hz)、1.28 (3H, t, J = 7.5 Hz);

MS (m/z): 396 (M+1)

(実施例301)

【化72】



30

【0466】

2-〔4-〔4-ピラゾリルベンゼンスルホニル〕-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC: 93.63% (Rt = 12.87分);

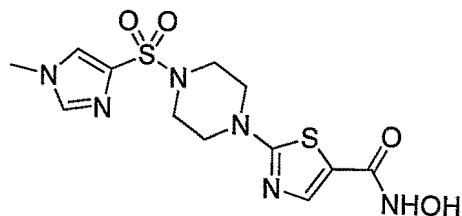
^1H NMR (CD_3OD , 200MHz)、 δ : 8.20 (1H, s)、8.13 (2H, d, J = 8.5 Hz)、7.91 (2H, d, J = 8.5 Hz)、7.81 (1H, s)、7.52 (1H, m)、6.64 (1H, s)、3.79 (4H, m)、3.27 (4H, m); 40

MS (m/z) 435 (M+1)。

【0467】

(実施例302)

【化 7 3】



【0 4 6 8】

2-[4-(1-メチル-イミダゾール-4-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド 10

HPLC: 96.97% (Rt = 7.69分);

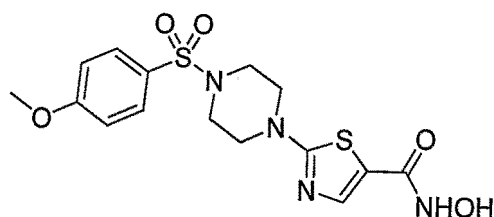
¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz), δ: 8.74 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.78 (1H, bs), 3.95 (3H, s), 3.87 (4H, m), 3.42 (4H, m);

MS (m/z) 373 (M+1)。

【0 4 6 9】

(実施例 303)

【化 7 4】



20

【0 4 7 0】

2-[4-(4-メトキシベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC 88.16% (Rt = 14.96分);

30

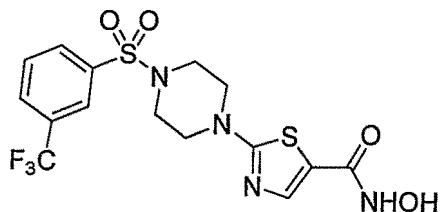
¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz), δ: 7.79 (3H, m), 7.17 (2H, d, J = 9.2 Hz), 3.90 (3H, s), 3.76 (4H, m), 3.28 (4H, m);

MS (m/z) 399 (M+1)。

【0 4 7 1】

(実施例 304)

【化 7 5】



40

【0 4 7 2】

2-[4-(4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC: 95.02% (Rt = 16.12分);

¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz), δ: 8.11 (3H, m), 7.92 (2H, m), 3.78 (4H, m), 3.23 (4H, m);

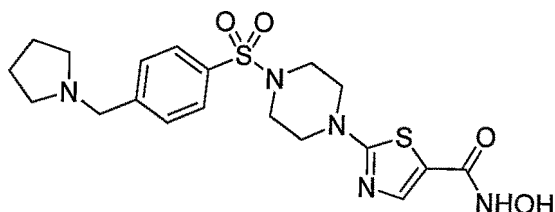
50

MS (m/z) 437 (M+1)。

【0473】

(実施例305)

【化76】



10

【0474】

2-[4-(4-ピロリジノベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC: 91.98% (Rt=11.05分)；

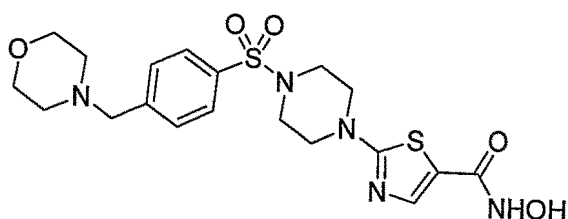
¹H NMR (CD₃OD, 200MHz)、δ: 7.97~7.82 (5H, m)、4.52 (2H, s)、3.83~3.77 (4H, m)、3.60 (2H, m)、3.34~3.18 (6H, m)、2.22~2.05 (4H, m)；

MS (m/z) 451 (M+1)。

【0475】

(実施例306)

【化77】



20

【0476】

2-[4-(4-モルホリニベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC: 91.80% (RT 10.89分)；

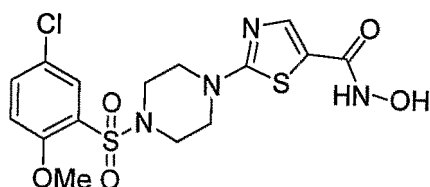
¹H NMR (CD₃OD, 200MHz)、δ: 7.95 (3H, m)、7.85 (2H, d, J=7.2Hz)、4.51 (2H, s)、4.05 (2H, m)、3.87~3.71 (6H, m)、3.49~3.22 (8H, m)；

MS (m/z) 468 (M+1)。

【0477】

(実施例322)

【化78】



30

【0478】

2-{4-[(2-クロロ-5-メトキシフェニル) スルホニル] ピペラジン-1-イル}-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

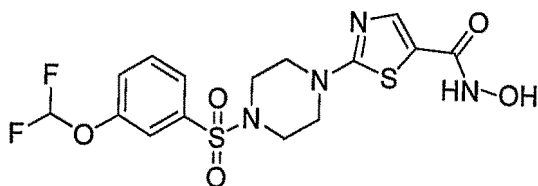
¹H NMR (CD₃OD, 200MHz)、δ: 7.84 (1H, d, J=2.2H 50

z)、7.70 (1H, m)、7.64 (1H, m)、7.26 (1H, d, $J = 9.2$ Hz)、3.96 (3H, s)、3.64 (4H, m)、3.40 (4H, m); MS (m/e) = 433 ($M + H^+$)。

【0479】

(実施例323)

【化79】



10

【0480】

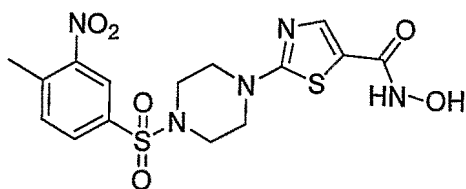
2-(4-{[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 7.69~7.00 (4H, m)、3.67 (4H, m)、3.24 (4H, m); MS (m/e) = 435 ($M + H^+$)。

【0481】

(実施例324)

【化80】



20

【0482】

2-{4-[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]ピペラジン-1-イル}-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

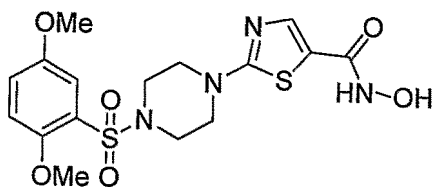
^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 8.34 (1H, d, $J = 1.4$ Hz)、8.00 (1H, dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz)、7.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)、7.70 (1H, m)、3.68 (4H, t, $J = 5.6$ Hz)、3.22 (4H, t, $J = 5.6$ Hz)、2.67 (3H, s); MS (m/e) = 428 ($M + H^+$)。

30

【0483】

(実施例325)

【化81】



40

【0484】

2-{4-[(2,5-ジメトキシフェニル)スルホニル]ピペラジン-1-イル}-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

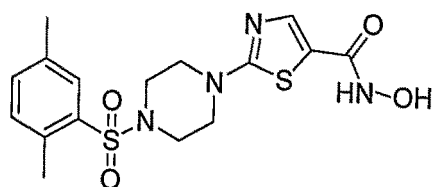
^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 7.84 (1H, m)、7.40 (1H, m)、7.12 (2H, m)、3.90 (3H, s)、3.82 (3H, s)、3.63 (4H, m)、3.37 (4H, m); MS (m/e) = 429 ($M + H^+$)。

【0485】

50

(実施例 3 2 6)

【化 8 2】



【0 4 8 6】

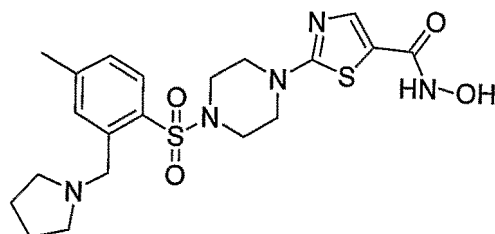
2 - { 4 - [(2 , 5 - ジメチルフェニル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド 10

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz) 、 δ : 7 . 7 5 (2 H , m) 、 7 . 3 8 ~ 7 . 3 6 (2 H , m) 、 3 . 6 4 (4 H , m) 、 3 . 3 9 (4 H , m) 、 2 . 6 0 (3 H , s) 、 2 . 4 0 (3 H , s) ; MS (m/e) = 3 9 7 ($M = \text{H}^+$) 。

【0 4 8 7】

(実施例 3 2 7)

【化 8 3】



20

【0 4 8 8】

2 - (4 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - メチルフェニル] スルホニル } ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド

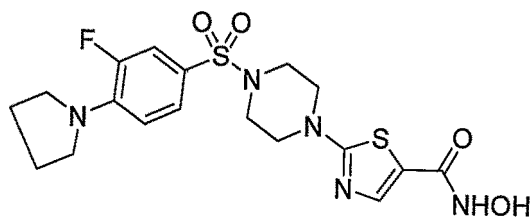
^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz) 、 δ : 7 . 7 1 (4 H , m) 、 4 . 3 4 (2 H , m) 、 3 . 6 7 (4 H , m) 、 3 . 3 4 (4 H , m) 、 3 . 2 4 (4 H , m) 、 2 . 0 7 (4 H , m) ; MS (m/e) = 4 6 6 ($M + \text{H}^+$) 。

30

【0 4 8 9】

(実施例 3 2 8)

【化 8 4】



40

【0 4 9 0】

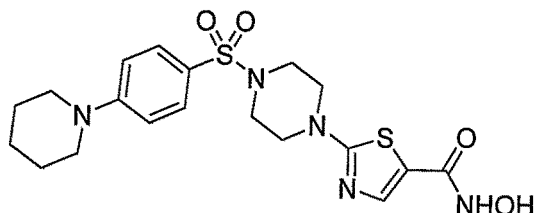
2 - (4 - { [3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル] スルホニル } ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz) 、 δ : 7 . 7 1 (1 H , m) 、 7 . 4 0 (2 H , m) 、 6 . 8 5 (1 H , m) 、 3 . 6 5 (4 H , m) 、 3 . 5 4 (4 H , m) 、 3 . 1 1 (4 H , m) 、 2 . 0 0 (4 H , m) ; MS (m/e) 4 5 6 ($M + \text{H}^+$) 。

【0 4 9 1】

(実施例 3 2 9)

【化 8 5】



【0492】

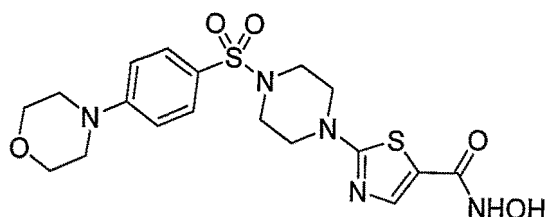
2-(4-{[4-(ピペリジン-1-イル)フェニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド 10

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 7.71 (1H, m)、7.65 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$)、7.15 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$)、3.66 (4H, t, $J=5.2\text{ Hz}$)、3.44 (4H, t, $J=4.8\text{ Hz}$)、3.12 (4H, t, $J=5.4\text{ Hz}$)、1.72 (6H, m); MS (m/e) = 452 ($M+H^+$)。

【0493】

(実施例 330)

【化 8 6】



20

【0494】

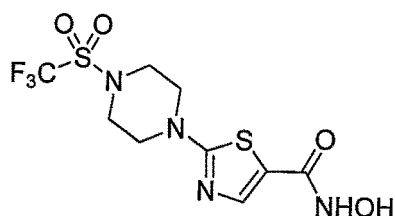
2-(4-{[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 8.45 (2H, s)、7.88 (1H, s)、7.65 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)、7.10 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)、3.86 (4H, t, $J=5.0\text{ Hz}$)、3.62 (4H, m)、3.24 (4H, m)、3.12 (4H, t, $J=5.6\text{ Hz}$); MS (m/e) = 454 ($M+H^+$)。 30

【0495】

(実施例 331)

【化 8 7】



40

【0496】

2-{4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]ピペラジン-1-イル}-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

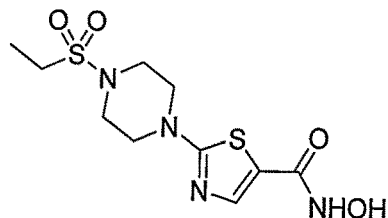
^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 7.85 (1H, m)、3.68 (4H, m)、3.34 (4H, m); MS (m/e) = 361 ($M+H^+$)。

【0497】

(実施例 332)

50

【化 8 8】



【0 4 9 8】

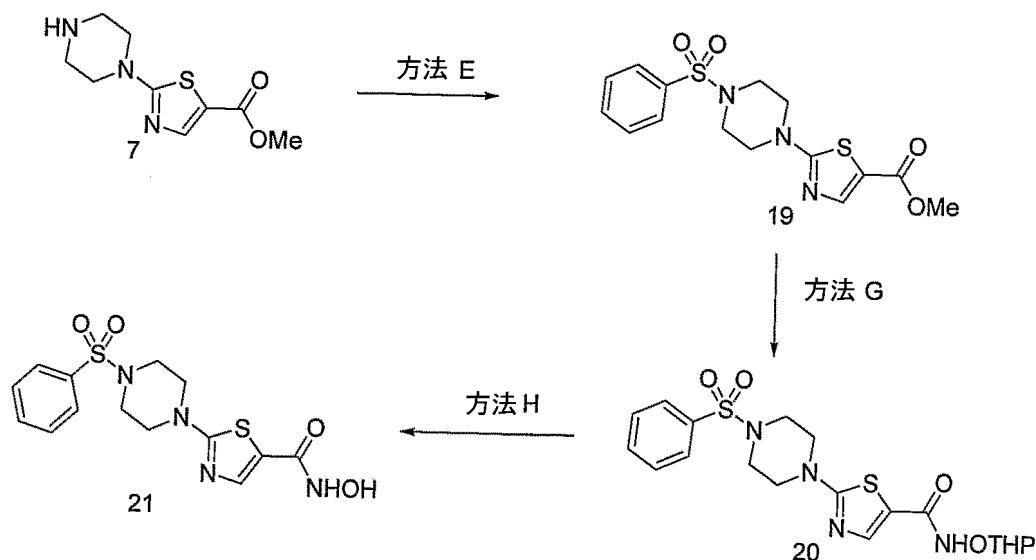
2-〔4-〔エチルスルホニル〕ピペラジン-1-イル〕-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 7.79 (1H, bs)、3.65 (4H, m)、3.42 (4H, m)、3.15 (2H, m)、1.37 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$) ; MS (m/e) = 321.0 ($M+H^+$)。

【0 4 9 9】

次のスキームを以下で参照する。

【化 8 9】



Scheme 17

【0 5 0 0】

(実施例 212)

2-〔4-(ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

(方法 E)

ジクロロメタン (7.5 mL) 中の化合物 (7) (150 mg、0.660 ミリモル) の溶液に、 N_2 雰囲気下でベンゼンスルホニルクロリド (133 mg、0.750 ミリモル) とトリエチルアミン (146 mg、2.169 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した (反応の進行は TLC 分析でモニターした)。反応混合物に水 (10 mL) を加え、続いてジクロロメタン (10 mL) に加え、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して化合物 19 を固体 (190 mg) として得た。

【0 5 0 1】

HPLC: 96.50% ($R_t = 15.13$ 分)。

【0 5 0 2】

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz)、 δ : 7.82 (1H, s)、7.80~7.56 (5H, m)、3.81 (3H, s)、3.68 (4H, t, $J = 5.2\text{ Hz}$)

、3.14 (4H, t, J = 5.2 Hz)。

【0503】

(方法G:)

メタノール (5 ml) 中の化合物 (19) (200 mg、0.545 ミリモル) の溶液に、水 (5 ml) 中の水酸化ナトリウム (152 mg、3.81 ミリモル) の溶液を加え、反応混合物を室温で5時間攪拌した。1N HClを加えて反応混合物のpHを中性に調節し、メタノールを回転式蒸発器 (rotavap) で蒸発させた。化合物を酢酸エチルで3回抽出し、一緒にした酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し濃縮して、減圧下で1時間乾燥して対応する酸を得た。DCM (15 ml) 中の単離した酸 (160 mg、0.453 ミリモル) に、窒素雰囲気下でEDC (173 mg、0.907 ミリモル)、HOBt (91 mg、0.679 ミリモル)、DIEA (112 mg、0.907 ミリモル) およびNH₂OTHP (51 mg、0.430 ミリモル) を同時に加え、反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、化合物をDCMで3回抽出し、一緒にしたDCM層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し濃縮して、シリカゲルで精製して化合物20 (93 mg) を得た。

10

【0504】

HPLC: 92.62% (R_t = 14.17分)。

【0505】

(方法H:)

MeOH (2 mL) 中の化合物20 (93 mg、0.205 ミリモル) の溶液に、新規に調製したエーテル (10 mL) 中の0℃でのHClの20%溶液を加え、反応混合物をその温度で20分間攪拌した (反応の進行はHPLC分析でモニターした)。出発材料が完全に消失した後、減圧下で溶媒を反応混合物から蒸発させ、高真空のポンプを用いて残留物を完全に乾燥した。残留物に冷エーテル (10 mL) を加えて化合物21を白色の固体 (58 mg) として得た。

20

【0506】

HPLC: 98.72% (R_t 12.523分)。

【0507】

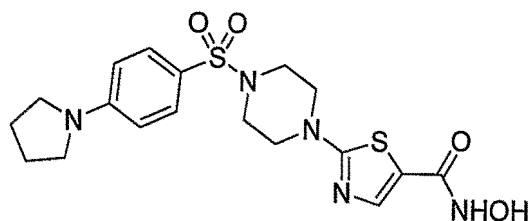
上記実施例212で示した手順にしたがって、適切な出発材料を用いて以下の実施例の化合物を調製した。¹H NMRデータ、HPLCおよび/またはマスペクトルデータを以下に示す。

30

【0508】

(実施例213)

【化90】



40

【0509】

2-[4-(4-ピロリジニルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

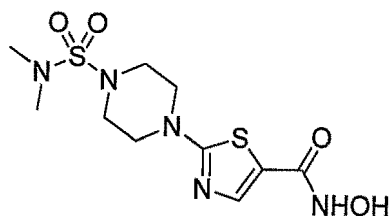
HPLC: 98.72% (R_T 12.523分) ;

MS m/e: 438 (M+1)。

【0510】

(実施例214)

【化 9 1】



【0 5 1 1】

2-[4-(N,N-ジメチルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

10

HPLC: 95% (Rt = 10.81分)。

【0 5 1 2】

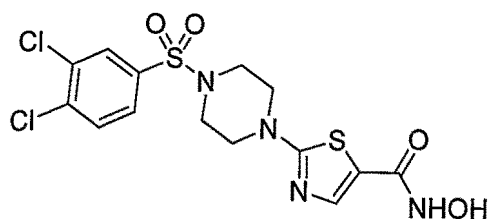
¹H NMR (CD₃OD, 200MHz)、δ: 7.92 (1H, s)、3.77 (4H, t, J = 4.8Hz)、3.48 (4H, t, J = 4.8Hz)、2.88 (6H, s) ;

MS m/e: 336 (M+1)。

【0 5 1 3】

(実施例 215)

【化 9 2】



20

【0 5 1 4】

2-[4-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC: 94.85% (Rt = 14.24分) ;

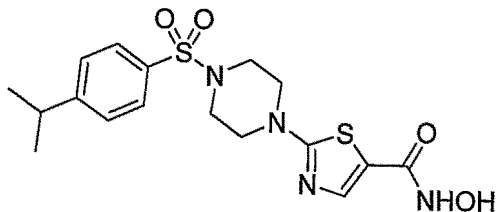
MS m/e: 436 (M+1)。

30

【0 5 1 5】

(実施例 216)

【化 9 3】



【0 5 1 6】

2-[4-(4-イソプロピルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

40

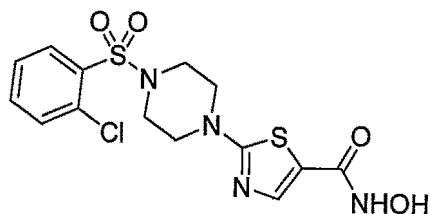
HPLC: 95.14% (Rt = 14.20分) ;

MS m/e: 411 (M+1)。

【0 5 1 7】

(実施例 217)

【化 9 4】



【0 5 1 8】

2-[4-(2-クロロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

10

HPLC: 95.66% (Rt = 13.01分)。

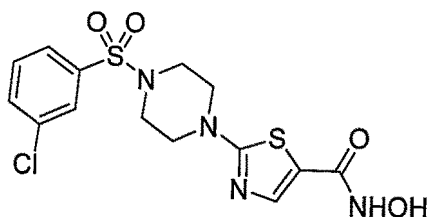
【0 5 1 9】

^1H NMR (CD_3OD , 200MHz)、 δ : 8.13~7.52 (m, 5H)、3.71 (4H, t, $J=5.4\text{Hz}$)、3.51 (4H, t, $J=5.4\text{Hz}$) ; MS m/e : 402 ($M+1$)。

【0 5 2 0】

(実施例 218)

【化 9 5】



20

【0 5 2 1】

2-[4-(3-クロロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC: 96.91% (Rt = 13.45分) ;

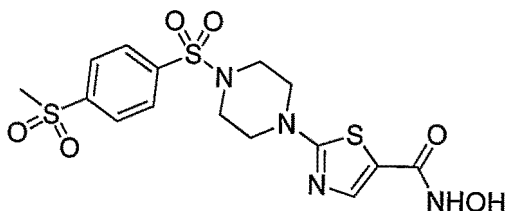
MS m/e : 403 ($M+1$)。

30

【0 5 2 2】

(実施例 219)

【化 9 6】



【0 5 2 3】

2-[4-(4-メチルスルホニルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

40

HPLC: 93.09% (Rt = 12.02分)。

【0 5 2 4】

^1H NMR (CD_3OD , 200MHz)、 δ : 8.25 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)、8.11 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)、7.81 (1H, bs)、3.77 (4H, m)、3.22 (4H, m)、3.21 (3H, s) ;

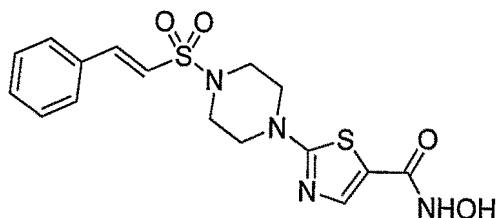
MS m/e : 447 ($M+1$)。

【0 5 2 5】

(実施例 220)

50

【化 9 7】



【0 5 2 6】

2-〔4-（トランス-2-フェニルエタンスルホニル）-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

10

HPLC：96.66%（Rt=13.44分）。

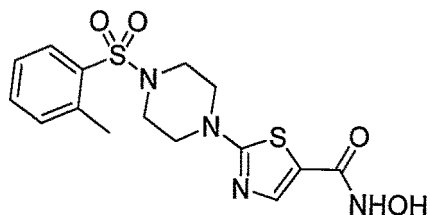
【0 5 2 7】

MS m/e：395（M+1）。

【0 5 2 8】

（実施例 2 2 1）

【化 9 8】



20

【0 5 2 9】

2-〔4-（2-メチルフェニルスルホニル）-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC：90.21%（Rt=13.14分）。

【0 5 3 0】

¹H NMR（CD₃OD, 200MHz）、δ：7.92～7.31（5H, m）、3.77（4H, t, J=4.8Hz）、3.48（4H, t, J=4.8Hz）、2.88（3H, s）；

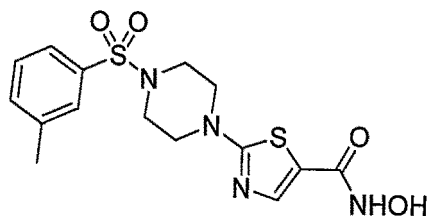
30

MS m/e：383（M+1）。

【0 5 3 1】

（実施例 2 2 2）

【化 9 9】



40

【0 5 3 2】

2-〔4-（3-メチルフェニルスルホニル）-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC：96.27%（Rt=13.17分）；

¹H NMR（CD₃OD, 200MHz）、δ：7.92～7.31（5H, m）、3.77（4H, t, J=4.8Hz）、3.48（4H, t, J=4.8Hz）、2.88（3H, s）；

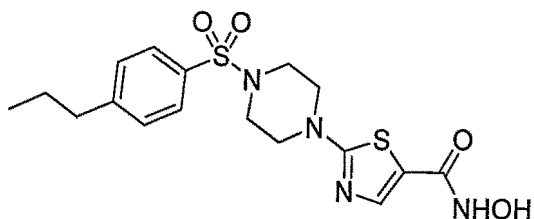
MS（m/z）383（M+1）。

【0 5 3 3】

50

(実施例 2 2 3)

【化 1 0 0】



【0 5 3 4】

2-[4-(4-n-プロピルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド 10

HPLC: 95.53% (Rt = 14.35分);

¹H NMR (CD₃OD, 200MHz)、δ: 7.77 (3H, m)、7.50 (2H, d, J = 8.4Hz) 3.73 (4H, t, J = 4.6Hz)、3.23 (4H, t, J = 4.6Hz)、2.72 (2H, t, J = 7.6Hz)、1.68 (2H, m)、0.98 (2H, t, J = 7.2Hz);

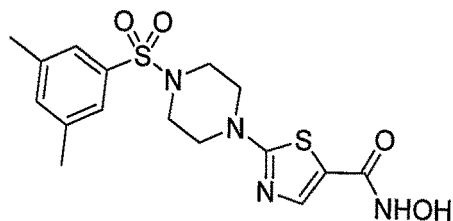
MS (m/z) 411 (M+1)。

【0 5 3 5】

(実施例 2 2 4)

【化 1 0 1】

20



【0 5 3 6】

2-[4-(3,5-ジメチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド 30

HPLC: 94.72% (Rt = 13.71分);

¹H NMR (CD₃OD, 200MHz)、δ: 7.92~7.37 (4H, m)、3.77 (4H, t, J = 4.8Hz)、3.23 (4H, t, J = 4.8Hz)、2.42 (6H, s);

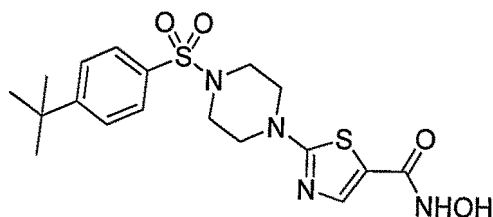
MS (m/z) 397 (M+1)。

【0 5 3 7】

(実施例 2 2 5)

【化 1 0 2】

40



【0 5 3 8】

2-[4-(4-tert-ブチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド 50

HPLC: 95.73% (Rt = 14.62分);

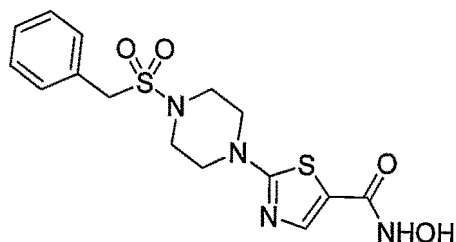
¹H NMR (CD₃OD, 200MHz)、δ: 7.79~7.67 (5H, m)、3.76 (4H, m)、3.25 (4H, m)、1.34 (9H, s);

MS (m/z) 425 (M+1)。

【0539】

(実施例226)

【化103】



10

【0540】

2-[4-(ベンジルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC: 98.36% (Rt = 12.72分) ;

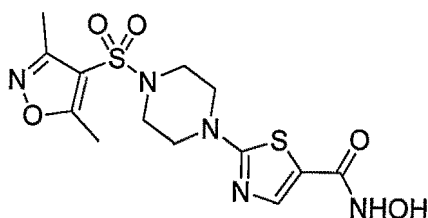
¹H NMR (CD₃OD, 200MHz)、δ: 7.83 (1H, m)、7.46~7.39 (5H, m)、4.46 (2H, s)、3.64 (4H, t, J = 4.8 Hz)、3.34 (4H, t, J = 4.8 Hz) ;

MS (m/z) 383 (M+1)。

【0541】

(実施例227)

【化104】



20

【0542】

2-[4-(3,5-ジメチルイソキサゾールスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC: 96.54% (Rt = 12.48分) ;

¹H NMR (CD₃OD, 200MHz)、δ: 7.83 (1H, m)、3.78 (4H, bt)、3.37 (4H, bt)、2.69 (3H, s)、2.42 (3H, s) ;

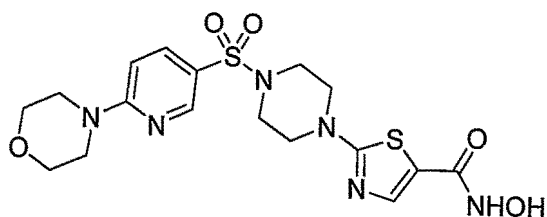
MS (m/z) 388 (M+1)。

30

【0543】

(実施例228)

【化105】



40

【0544】

2-[4-({4-モルホリノ } -3-ピリジルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC: 90.72% (Rt = 11.98分) ;

¹H NMR (CD₃OD, 200MHz)、δ: 8.50 (1H, bs)、8.20

50

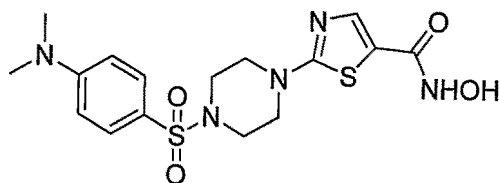
～ 7. 20 (4 H, m)、3. 83 (12 H, m)、3. 33 (4 H, m) ;

MS (m/z) 455 (M+1)。

【0545】

(実施例229)

【化106】



10

【0546】

2-[4-(4-dimethylaminophenyl)sulfonyl]piperazine-1-yl-5-thiazolyl-3-hydroxyimino-1H-benzotriazole-5-carboxamide hydroxide

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz)、δ: 7. 8 (bs, 1 H, Ar-H)、7. 5 (d, J=8 Hz, 2 H, Ar-H)、6. 81 (d, J=8 Hz, 2 H, Ar-H)、3. 54 (t, J=4 Hz, 4 H, 2 CH₂)、3. 01 (s, 6 H, N(Me)₂)、2. 92 (t, J=4 Hz, 2 CH₂)。

【0547】

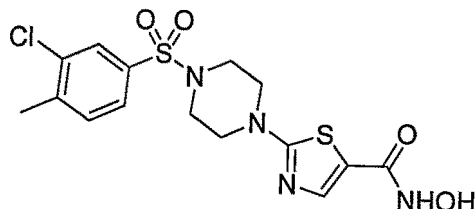
MS (m/z) = 412 (M+1)。

20

【0548】

(実施例230)

【化107】



【0549】

2-[4-(3-chloro-4-methylphenyl)sulfonyl]piperazine-1-yl-5-thiazolyl-3-hydroxyimino-1H-benzotriazole-5-carboxamide hydroxide

HPLC: 92% (R_t = 14. 31分)。

30

【0550】

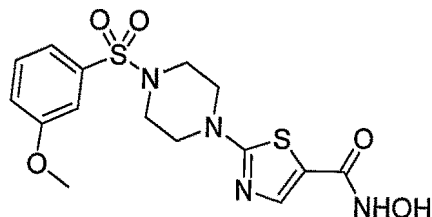
¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz)、δ: 7. 81 (2 H, m)、7. 62 (2 H, m)、3. 81 (4 H, m)、3. 32 (4 H, m)、2. 47 (3 H, s) ;

MS m/e: 417 (M+1)。

【0551】

(実施例231)

【化108】



40

【0552】

2-[4-(4-methoxyphenyl)sulfonyl]piperazine-1-yl-5-thiazolyl-3-hydroxyimino-1H-benzotriazole-5-carboxamide hydroxide

HPLC: 91% (R_t = 13. 37分)。

50

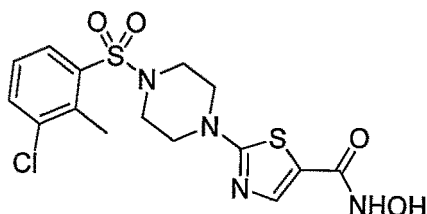
【0553】

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 7.55 (2H, m)、7.33 (3H, m)、3.89 (3H, s)、3.60 (4H, m)、3.32 (4H, m);
MS m/e : 399 ($M+1$)。

【0554】

(実施例232)

【化109】



10

【0555】

2-[4-(3-chloro-2-methylphenylsulfonyl)piperazin-1-yl]-thiazole-5-carboxamide hydroxide
HPLC: 97.4% (R_t = 14.45分)。

【0556】

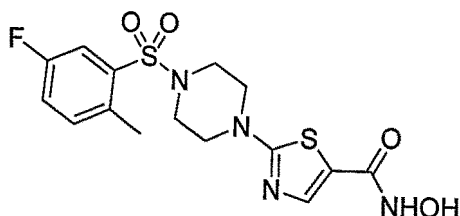
^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 7.94 (2H, m)、7.75 (1H, m)、7.45 (1H, m)、3.78 (4H, m)、3.48 (4H, m)、2.71 (3H, s);
MS m/e : 417 ($M+1$)。

20

【0557】

(実施例233)

【化110】



30

【0558】

2-[4-(2-methyl-5-fluorophenylsulfonyl)piperazin-1-yl]-thiazole-5-carboxamide hydroxide
HPLC: 97.5% (R_t = 13.86分)。

【0559】

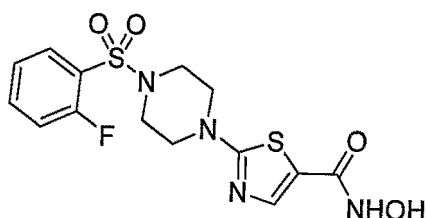
^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 7.70 (1H, d, J = 2.6 Hz)、7.66 (1H, d, J = 2.6 Hz)、7.48 (1H, m)、7.35 (1H, m)、3.81 (4H, m)、3.49 (4H, m)、2.62 (3H, s);
MS m/e : 401 ($M+1$)。

40

【0560】

(実施例234)

【化111】



50

【0561】

2-〔4-(2-フルオロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC: 95% (R_t = 13.06分)。

【0562】

¹H NMR (CD₃OD, 200MHz)、δ: 7.90 (2H, m)、7.77 (1H, m)、7.43 (2H, m)、3.78 (4H, m)、3.39 (4H, m)；

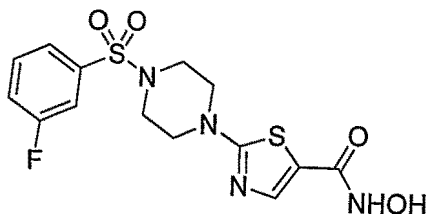
MS m/e: 387 (M+1)。

【0563】

(実施例235)

10

【化112】



【0564】

2-〔4-(3-フルオロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

20

HPLC: 90% (R_t = 13.21分)。

【0565】

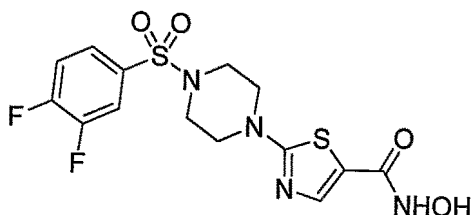
¹H NMR (CD₃OD, 200MHz)、δ: 7.92 (1H, s)、7.65 (2H, m)、7.51 (2H, m)、3.82 (4H, m)、3.34 (4H, m)；

MS m/e: 387 (M+1)。

【0566】

(実施例236)

【化113】



30

【0567】

2-〔4-(3,4-ジフルオロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC: 82% (R_t = 13.71分)。

【0568】

¹H NMR (CD₃OD, 200MHz)、δ: 7.83 (2H, m)、7.63 (2H, m)、3.84 (4H, m)、3.33 (4H, m)；

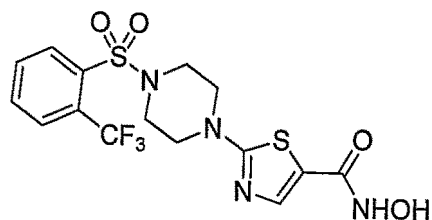
40

MS m/e: 405 (M+1)。

【0569】

(実施例237)

【化 1 1 4】



【0 5 7 0】

2-[4-(2-(トリフルオロメチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル)-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド 10
HPLC: 95.03% (Rt = 13.94)。

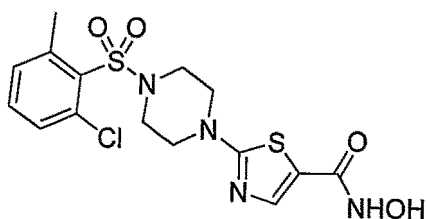
【0 5 7 1】

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 8.21 (1H, m)、8.04 (1H, m)、7.90 (3H, m)、3.81 (4H, m)、3.53 (4H, m);
MS m/e: 437 (M+1)。

【0 5 7 2】

(実施例 238)

【化 1 1 5】



20

【0 5 7 3】

2-[4-(2-(メチル-6-クロロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル)-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
HPLC: 90% (Rt = 13.89分)。

30

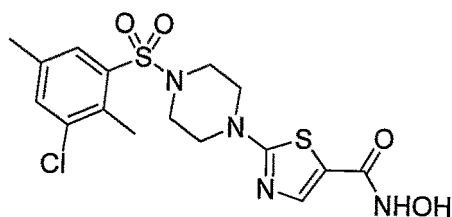
【0 5 7 4】

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 7.93 (1H, s)、7.47 (2H, m)、7.40 (1H, m)、3.66 (4H, m)、3.32 (4H, m)、2.74 (3H, s);
MS m/e: 417 (M+1)。

【0 5 7 5】

(実施例 239)

【化 1 1 6】



40

【0 5 7 6】

2-[4-(2,5-ジメチル-4-クロロフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル)-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
HPLC: 96.3% (Rt = 15.01分)。

【0 5 7 7】

50

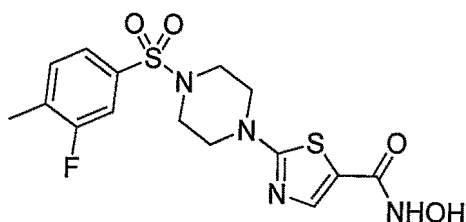
^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 7.85 (2H, m)、7.48 (1H, m)、3.76 (4H, m)、3.42 (4H, m)、2.59 (3H, s)、2.43 (3H, s);

MS m/e : 431 ($M+1$)。

【0578】

(実施例240)

【化117】



10

【0579】

2-[4-(3-fluoro-4-methylphenylsulfonyl)piperidin-1-yl]-1H-thiazole-5-carboxamide hydroxide

HPLC: 93% (R_t = 13.90分)。

【0580】

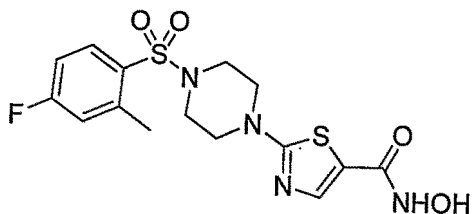
^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 7.90 (1H, s)、7.53 (3H, m)、3.77 (4H, m)、3.30 (4H, m)、2.37 (3H, s);

MS m/e : 401 ($M+1$)。

【0581】

(実施例241)

【化118】



30

【0582】

2-[4-(4-fluoro-2-methylphenylsulfonyl)piperidin-1-yl]-1H-thiazole-5-carboxamide hydroxide

HPLC: 97.5% (R_t = 13.88分)。

【0583】

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 8.01 (1H, m)、7.92 (1H, s)、7.20 (2H, m)、3.71 (4H, m)、3.43 (4H, m)、2.66 (3H, s);

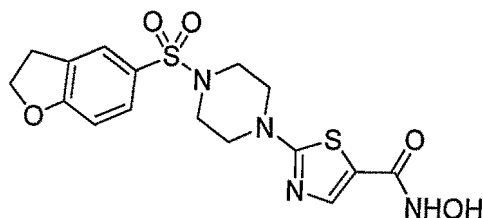
MS m/e : 401 ($M+1$)。

40

【0584】

(実施例242)

【化119】



50

【0585】

2-〔4-(2,3-ジヒドロベンゾフランスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC: 93.2% (Rt = 13.14分)。

【0586】

^1H NMR (CD_3OD , 200MHz)、 δ : 7.67 (1H, s)、7.63 (1H, d, $J = 2.2\text{ Hz}$)、7.59 (1H, d, $J = 2.2\text{ Hz}$)、4.69 (2H, t, $J = 8.8\text{ Hz}$)、3.81 (4H, m)、3.34 (2H, m)、3.24 (4H, m)；

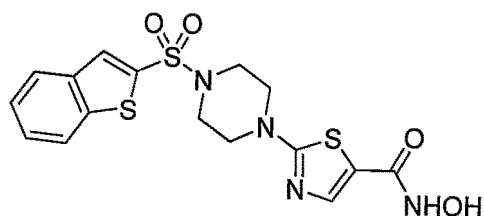
MS m/e: 411 ($M+1$)。

10

【0587】

(実施例243)

【化120】



20

【0588】

2-〔4-(2-ベンゾチオフェンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC: 93% (Rt = 14.30分)。

【0589】

^1H NMR (CD_3OD , 200MHz)、 δ : 8.01 (4H, m)、7.54 (2H, m)、3.79 (4H, m)、3.44 (4H, m)。

【0590】

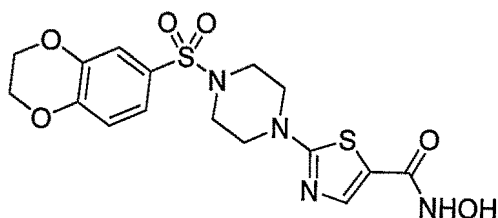
MS m/e: 425 ($M+1$)。

【0591】

(実施例244)

30

【化121】



40

【0592】

2-〔4-(3,4-ベンゾジオキサンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC: 98.8% (Rt = 13.14分)。

【0593】

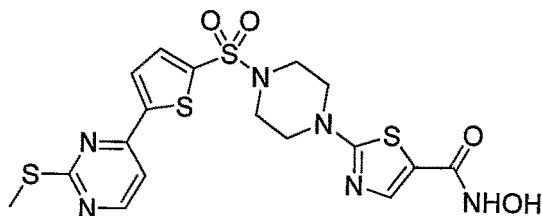
^1H NMR (CD_3OD , 200MHz)、 δ : 7.30 (2H, m)、7.06 (2H, m)、4.33 (4H, m)、3.75 (4H, m)、3.34 (4H, m)；

MS m/e: 427 ($M+1$)。

【0594】

(実施例245)

【化 1 2 2】



【0 5 9 5】

2-[4-(2-{2-methylthiothiazol-4-yl}-5-thiophenyl)-1-pyrazolyl]-thiazole-5-carboxamide hydroxide 10

HPLC: 96.3% ($R_t = 14.31$ 分)。

【0 5 9 6】

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 8.60 (1H, d, $J = 5.2$ Hz)、8.01 (1H, d, $J = 4.4$ Hz)、7.68 (1H, m)、7.62 (1H, s)、7.59 (1H, s)、3.73 (4H, m)、3.31 (4H, m)、2.62 (3H, s)；

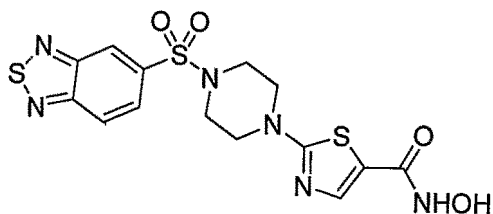
MS m/e : 499 ($M+1$)。

【0 5 9 7】

(実施例 2 4 6)

20

【化 1 2 3】



【0 5 9 8】

2-[4-(2,1,3-benzothiazol-5-yl)-1-pyrazolyl]-thiazole-5-carboxamide hydroxide 30

HPLC: 90.46% ($R_t = 16.04$ 分)、

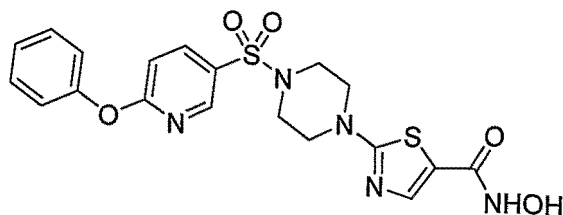
^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 8.59 (1H, m)、8.24 (1H, m)、8.03 (1H, d, $J = 1.8$ Hz)、7.79 (1H, m)、3.72 (4H, m)、3.32 (4H, m)；

MS m/e : 427 ($M+1$)。

【0 5 9 9】

(実施例 2 4 7)

【化 1 2 4】



40

【0 6 0 0】

2-[4-(2-phenoxypyridin-5-yl)-1-pyrazolyl]-thiazole-5-carboxamide hydroxide

HPLC: 92% ($R_t = 14.27$ 分)。

【0 6 0 1】

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 8.52 (1H, m)、8.19 (50

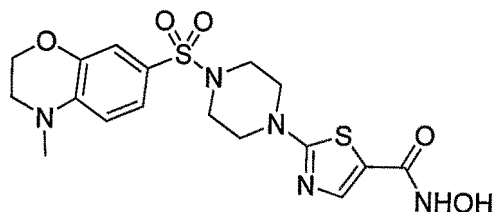
1 H, m)、8.15 (1H, m)、7.30 (2H, m)、7.15 (2H, m)、3.68 (4H, m)、3.34 (4H, m) ;

MS m/e : 462 (M+1)。

【0602】

(実施例248)

【化125】



10

【0603】

2-[4-(N-メチル-2,3-ジヒドロベンズイソキサジニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC : 92%。

【0604】

¹H NMR (CD₃OD, 300MHz)、δ : 7.62 (s, 1)、6.99~7.03 (dd, J=1.80, 6.30Hz, 1H)、6.95 (d, J=2.1Hz, 1H)、6.84 (d, J=8.40Hz, 1H)、4.31 (t, J=4.8Hz, 2H)、3.63 (4H, m)、3.34 (4H, m)、3.10 (t, J=6.0Hz, 2H)、2.93 (s, 3H) ;

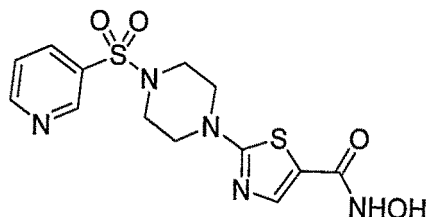
MS m/e : 440 (M+1)。

20

【0605】

(実施例249)

【化126】



30

【0606】

2-[4-(ピリジン-3-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

¹H NMR (CD₃OD, 300MHz)、δ : 8.88 (m, 2H)、8.20 (m, 1H)、7.68 (m, 2H)、3.56 (m, 2H)、3.12 (m, 2H) ;

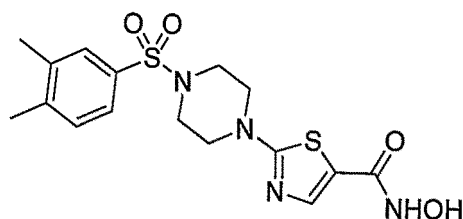
MS m/e : 370 (M+1)。

40

【0607】

(実施例250)

【化127】



【0608】

2-[4-(3,4-ジメチルフェニルスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-チア

50

ゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

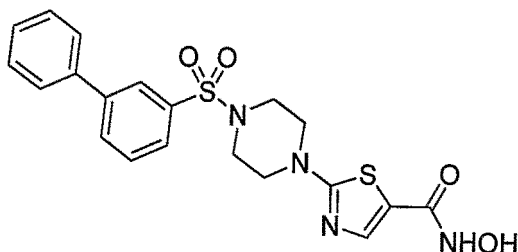
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz)、 δ : 7.74 (s, 1H)、7.53 (m, 2H)、7.37 (m, 1H)、3.63 (m, 4H)、3.10 (m, 4H)、2.36 (s, 6H);

MS m/e : 397 ($M+1$)。

【0609】

(実施例251)

【化128】



10

【0610】

2-[4-(3-biphenylsulfonyl)-piperidin-1-yl]-thiazole-5-carboxylic acid hydroxamide

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz)、 δ : 7.90 (m, 2H)、7.75 (m, 6H)、7.42 (m, 2H)、3.63 (m, 4H)、3.26 (m, 4H)。

20

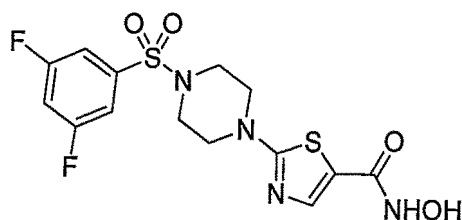
【0611】

MS m/e : 445 ($M+1$)。

【0612】

(実施例252)

【化129】



30

【0613】

2-[4-(3,5-difluorophenylsulfonyl)-piperidin-1-yl]-thiazole-5-carboxylic acid hydroxamide

HPLC: 91.7% (R_t = 13.67分);

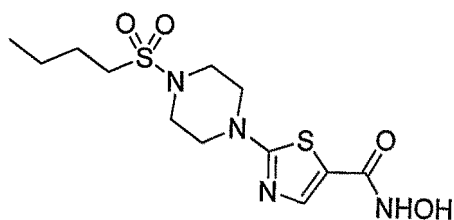
^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 7.8 (1H, コブ形)、7.46 (2H, m)、7.37 (1H, m)、3.68 (4H, m)、3.22 (4H, m);

MS (m/z) 406 ($M+1$)。

【0614】

(実施例253)

【化130】



40

【0615】

2-[4-(n-butylsulfonyl)-piperidin-1-yl]-thiazole-5-carboxylic acid hydroxamide

50

ルボン酸ヒドロキシアミド

HPLC: 96% ($R_t = 12.92$ 分) ;

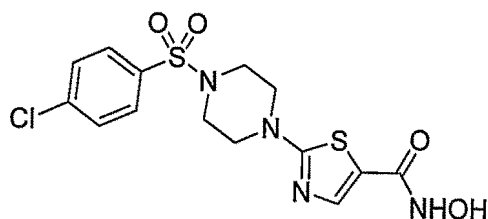
^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 7.76 (1H, s)、3.67 (4H, m)、3.43 (4H, m)、3.07 (2H, t, $J = 6.8$ Hz)、1.78 (2H, m)、1.49 (2H, m)、1.01 (3H, t, $J = 6.8$ Hz) ;

MS (m/z) 349 ($M+1$)。

【0616】

(実施例254)

【化131】



10

【0617】

2-[4-(4-(4-chlorophenylsulfonyl)piperazin-1-yl)-thiazole-5-carboxamide hydroxide]

HPLC: 98% ($R_t = 14.01$ 分) ;

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz)、 δ : 7.79 (2H, m)、7.66 (3H, m)、3.65 (4H, m)、3.19 (4H, m) ;

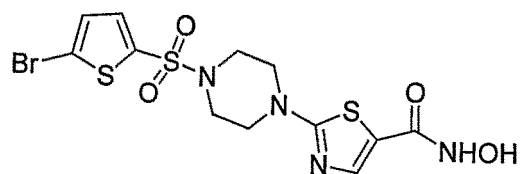
MS (m/z) 403 ($M+1$)。

20

【0618】

(実施例255)

【化132】



30

【0619】

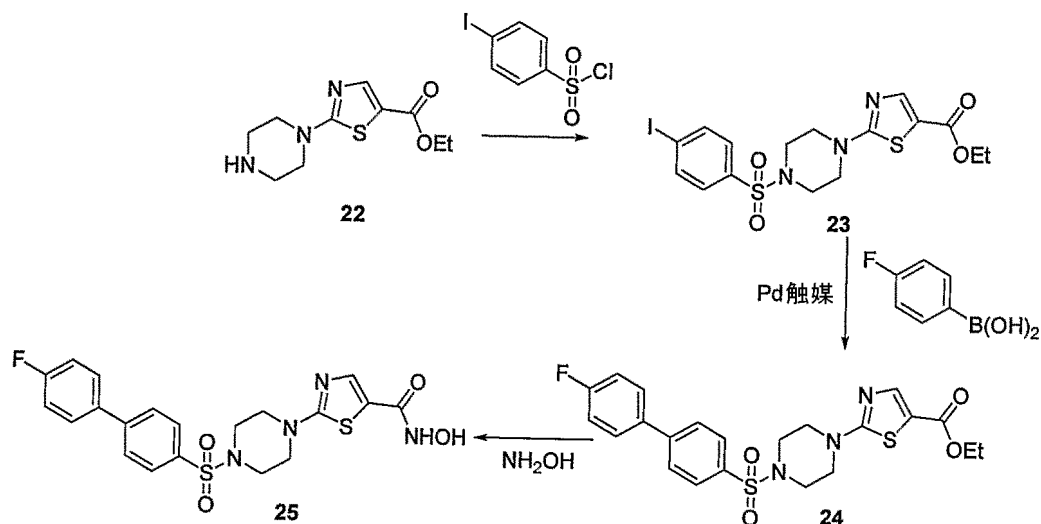
2-{4-[(5-bromothiophen-2-yl) sulfonyl] piperazin-1-yl} -N-hydroxy-1,3-thiazole-5-carboxamide

白色の固体 (2.5 mg)、MS m/e 453 ($M+H^+$)。

【0620】

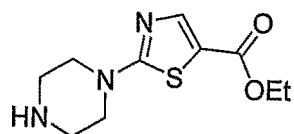
次のスキームを以下で参照する。

【化 1 3 3】



Scheme 18

【化 1 3 4】



中間体 22

【0 6 2 1】

アセトニトリル (60 ml) 中のピペラジン (4.7 g、0.55 モル) の溶液に、 K_2CO_3 (35 g、0.25 モル) とアセトニトリル (40 ml) 中のエチル 2-ピペラジン-1-イル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート (10 g、42.3 ミリモル) を加え、終夜還流させた。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残留物を CH_2Cl_2 (40 ml) にとり、この層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して粗中間体 22 を得た。粗残留物をシリカゲルカラム ($CHCl_3$ 中に 2% の MeOH) を用いて精製して高純度の中間体 22 (5 g、49%) を得た。

【0 6 2 2】

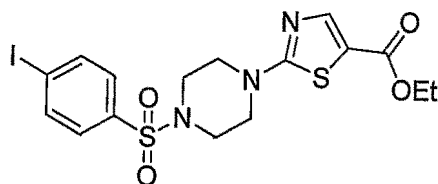
$R_f = 0.3$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)、 δ : 7.86 (s, 1H)、4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 2H)、3.52 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H)、2.97 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H)。1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

【0 6 2 3】

LCMS (エレクトロスプレー)、 m/e 242 ($C_{10}H_{15}N_3O_2S + H$)。

【化 1 3 5】



中間体 23

【0 6 2 4】

CH_2Cl_2 (30 ml) 中の中間体 22 (2.8 g、11.6 ミリモル) の溶液に、

10

20

30

40

50

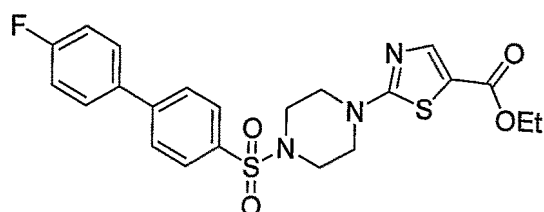
トリエチルアミン（3.2 ml、23ミリモル）と塩化ピプシル（p i p s y l c h l o r i d e）（3.9 g、0.13モル）を1時間にわたって加え、5時間還流させた。混合物をCH₂Cl₂（50 ml）で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラム（CHCl₃中に1% MeOH）を用いて精製して、高純度の中間体23（4.1 g、69%）を得た。

【0625】

R_f = 0.8 ; ¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）、δ : 7.93（d, J = 7.8 Hz, 2H）、7.48（d, J = 7.8 Hz, 2H）、4.31（q, J = 6.7 Hz, 2H）、3.71（t, J = 4.8 Hz, 4H）、3.16（t, J = 4.8 Hz, 4H）、1.35（t, J = 6.7 Hz, 3H）、

LCMS（エレクトロスプレー）、m/e 508（C₁₆H₁₈IN₃O₄S₂+H）。

【化136】



中間体 24

【0626】

DMF（15 ml）中の中間体23（0.5 g、0.99ミリモル）の溶液に、窒素雰囲気下で4-フルオロフェニルフェニル硼酸（0.276 g、1.97ミリモル）、酢酸パラジウム（0.066 g、0.296ミリモル）、トリフェニルホスフィン（0.078 g、0.296ミリモル）および炭酸セシウム（0.964 g、2.96ミリモル）を加え80℃で終夜加熱した。この粗材料をそのままカラム精製（石油エーテル中に50% EtOAc）に供して中間体24（0.54 g、57%）を得た。

【0627】

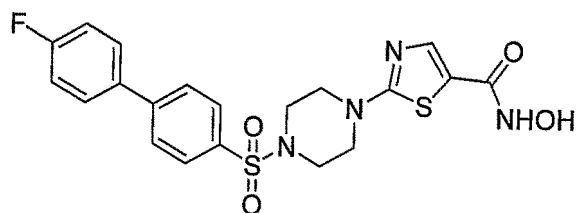
R_f = 0.6 ;

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）、δ : 7.85~7.56（m, 7H）、7.22~7.18（m, 2H）、4.29（q, J = 7.1 Hz, 2H）、3.73（t, J = 5.0 Hz, 4H）、3.22（t, J = 5.0 Hz, 4H）、1.31（t, J = 7.1 Hz, 3H）；

LCMS（エレクトロスプレー）、m/e 476（M⁺+1）（C₂₂H₂₂FN₃O₄S₂+H）

（実施例256）

【化137】



【0628】

2-〔4-〔（4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル）スルホニル〕ピペラジン-1-イル〕-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

〔別名：N-ヒドロキシ-2-〔4-〔（4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル）スルホニル〕ピペラジン-1-イル〕-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

10

20

30

40

50

ド]

ジオキサン（7.0 ml）中の Suzuki カップリングした中間体 24（0.5 g、0.315 mol）の 0℃での攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン（水中に 50%の溶液、0.2 ml、3.15 ミリモル）を加え、得られた混合物を 0℃で 1.0 時間攪拌した。反応混合物を室温にし、終夜攪拌した。ジオキサンを除去した後、水（2.0 ml）を加え、1.5 N HCl で酸性化した。混合物を濃縮し、分取用 HPLC 精製にかけて対応するヒドロキサム酸 14.0 mg（11%）を得た。

【0629】

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）、 δ ：7.95～7.8（m, 6H, 6 Ar-H）、7.36（t, 3H, 3 Ar-H）、3.67（d, 4H, 2 CH₂）、3.1（d, 4H, 2 CH₂）。 10

【0630】

LCMS（エレクトロスプレー）、 m/e 462.8（M⁺）（M, 462.5 C₂₀H₁₉FN₄O₄S₂ の計算値）

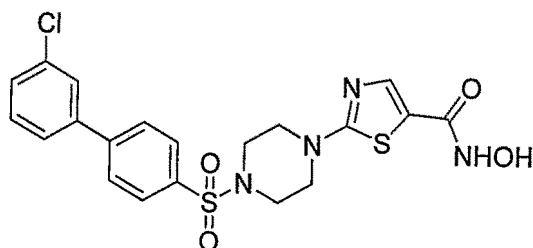
上記実施例 256 で示した手順にしたがって、スキーム 18 によって調製した以下の実施例 257～272 の化合物を適切な出発材料を用いて調製した。 ^1H NMR データ、HPLC および／またはマスペクトルデータを以下に示す。

【0631】

（実施例 257）

【化 138】

20



【0632】

2- {4- [(3'-クロロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド 30
収率（35 mg, 12%）

^1H NMR（DMSO- d_6 , 400 MHz）、 δ ：7.99（d, J=8 Hz, 2H, Ar-H）、7.84（d, J=8 Hz, 2H, Ar-H）、3.55（d, 4H, 2 CH₂）、3.04（d, 4H, 2 CH₂）。

【0633】

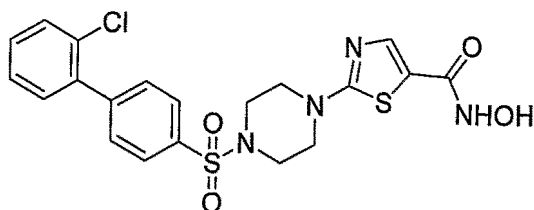
LCMS エレクトロスプレー）、 m/e 478.8（M⁺）（M, 478.9 C₂₀H₁₉ClN₄O₄S₂ の計算値）。

【0634】

（実施例 258）

【化 139】

40



【0635】

2- {4- [(2'-クロロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド 50

収率 (35 mg, 12%)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz)、 δ : 7.86 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H, Ar-H)、7.73 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H, 2Ar-H)、7.64~7.22 (m, 5H, 5Ar-H)、3.6 (t, $J=4.7\text{ Hz}$, 4H, 2CH₂)、3.1 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2CH₂)。

【0636】

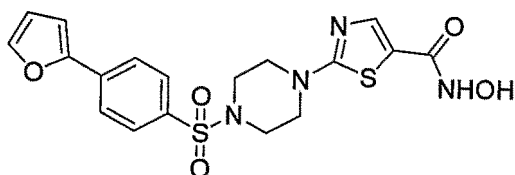
LCMS (エレクトロスプレー)、 m/e 478.8 (M⁺) (M, 478.9 C₂₀H₁₉ClN₄O₄S₂ の計算値)。

【0637】

(実施例 259)

10

【化140】



【0638】

2-(4-{[4-(2-furyl)phenyl]sulfonyl}piperidin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid hydroxamide

20

収率 (17.0 mg, 9%)。

【0639】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz)、 δ : 7.96~7.65 (m, 5H, 5Ar-H)、7.23~6.68 (m, 3H, 3Ar-H)、3.6 (t, $J=4.1\text{ Hz}$, 4H, 2CH₂)、3.06 (t, $J=4.7\text{ Hz}$, 4H, 2CH₂)。

【0640】

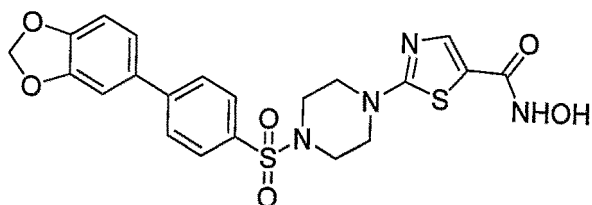
LCMS = 434.8 (M⁺) (M, 434.49 C₁₈H₁₈N₄O₅S₂ の計算値)。

【0641】

(実施例 260)

30

【化141】



【0642】

2-(4-{[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)phenyl]sulfonyl}piperidin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid hydroxamide
オフホワイトの固体。

40

【0643】

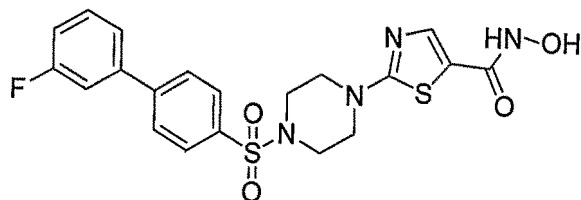
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)、 δ : 7.87 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)、7.75 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)、7.65 (1H, bs)、7.34 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$)、7.26 (1H, m)、7.23 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$)、7.04 (1H, s)、7.02 (1H, s)、6.08 (2H, s)、3.52~3.60 (4H, m)、3.03~3.09 (4H, m)；

LC/MS (エレクトロスプレー)、 m/e 489 (C₂₁H₂₀N₄O₆S₂ + H)

(実施例 261)

50

【化 1 4 2】



【0 6 4 4】

2-〔4-〔(3'-フルオロ-1, 1'-ビフェニルスルホニル) ピペラジン-1-イル〕-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
オフホワイトの固体。

10

【0 6 4 5】

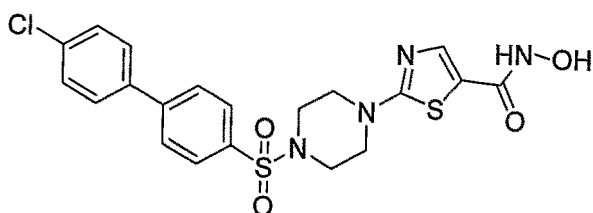
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)、 δ : 7.97 (2H, m)、7.81 (2H, m)、7.49~7.69 (4H, m)、7.27 (1H, m)、3.89 (2H, s)、3.11 (4H, m) ;

LC/MS (エレクトロスプレー)、 m/e 463 ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}$) $^+$ 。

【0 6 4 6】

(実施例 2 6 2)

【化 1 4 3】



20

【0 6 4 7】

2-〔4-〔(4'-クロロ-1, 1'-ビフェニルスルホニル) ピペラジン-1-イル〕-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
オフホワイトの固体。

30

【0 6 4 8】

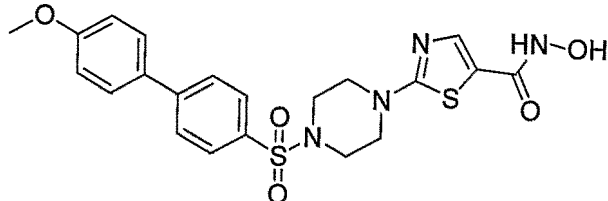
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)、 δ : 7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz)、7.7~7.9 (4H, m)、7.56 (2H, d, $J=8.4$ Hz)、5.31 (1H, s)、2.28 (4H, m)、3.98 (4H, m)、2.35 (4H, m) ;

LC/MS (エレクトロスプレー)、 m/e 479 ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}$) $^+$ 。

【0 6 4 9】

(実施例 2 6 3)

【化 1 4 4】



40

【0 6 5 0】

2-〔4-〔(4'-メトキシ-1, 1'-ビフェニルスルホニル) ピペラジン-1-イル〕-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

50

オフホワイトの固体。

【0651】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)、 δ : 7.88 (2H, d, $J=8.4$ Hz)、7.76 (2H, d, $J=8.4$ Hz)、7.69 (2H, d, $J=8.3$ Hz)、7.65 (1H, brs)、7.05 (2H, d, $J=8.3$ Hz)、3.83 (3H, s)、3.57 (4H, m)、3.06 (4H, m) ;

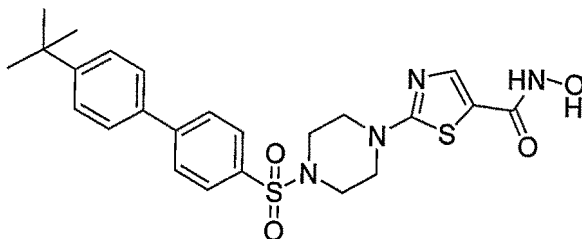
LC/MS (エレクトロスプレー)、 m/e 475 ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H}$) $^+$ 。

【0652】

(実施例264)

10

【化145】



【0653】

2- {4- [(4'- (2, 2-ジメチルプロピル) -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
オフホワイトの固体。 20

【0654】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)、 δ : 7.91 (2H, d, $J=9$ Hz)、7.79 (2H, d, $J=9$ Hz)、7.66 (2H, d, $J=8.4$ Hz)、7.51 (2H, d, $J=8.4$ Hz)、3.58 (4H, m)、3.08 (4H, m)、1.36 (9H, s) ;

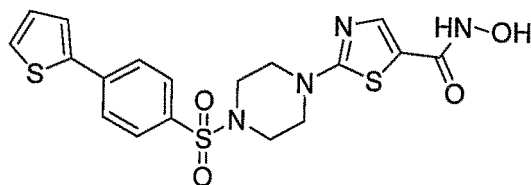
LC/MS (エレクトロスプレー)、 m/s 501 ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}$) $^+$ 。

【0655】

(実施例265)

30

【化146】



【0656】

2- {4- [(4-チエン-2-イルフェニル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
オフホワイトの固体。 40

【0657】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)、 δ : 7.91 (2H, d, $J=7.8$ Hz)、7.56~7.82 (5H, m)、7.19 (1H, t, $J=4.2$ Hz)、3.65 (4H, m)、3.18 (4H, m) ;

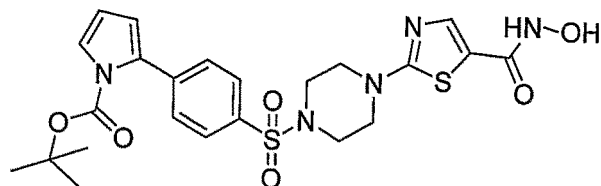
LC/MS (エレクトロスプレー)、 m/e 451 ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_3 + \text{H}$) $^+$ 。

【0658】

(実施例266)

50

【化 1 4 7】



【0 6 5 9】

2-〔4-〔〔4-(1-(2,2-ジメチルプロポキシカルボニル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル〕-スルホニル〕-ピペラジン-1-イル〕-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド 10

オフホワイトの固体：

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)、 δ : 7.5~7.8 (5H, m)、7.41 (1H, bs)、6.39 (1H, bs)、6.32 (1H, t, $J=4.1$ Hz)、3.61 (4H, m)、3.15 (4H, m)、1.24 (9H, s)；

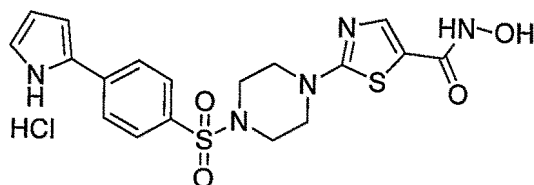
LC/MS (エレクトロスプレー)、 m/e 534 ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2 + \text{H}$) $^+$ 。

【0 6 6 0】

(実施例 2 6 7)

【化 1 4 8】

20



【0 6 6 1】

2-〔4-〔〔4-(1H-ピロール-2-イル)フェニル〕スルホニル〕ピペラジン-1-イル〕-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

オフホワイトの固体。

30

【0 6 6 2】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)、 δ : 7.83 (2H, d, $J=8.48$ Hz)、7.56~7.78 (3H, m)、6.96 (1H, s)、6.72 (1H, s)、6.17 (1H, s)、3.56 (4H, m)、3.04 (4H, m)；

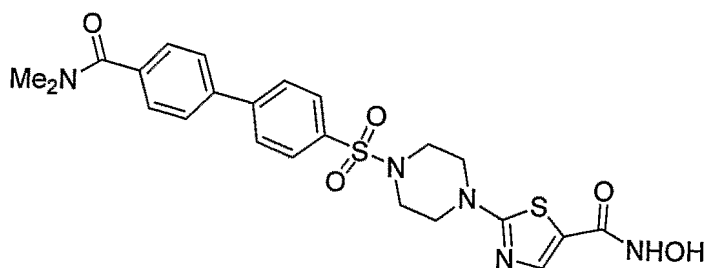
LC/MS (エレクトロスプレー)、 m/e 470 ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}$) $^+$ 。

【0 6 6 3】

(実施例 2 6 8)

【化 1 4 9】

40



【0 6 6 4】

2-〔4-(4'-N,N-ジメチルカルボキサミド-1,1'-ビフェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル〕-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド 50

白色の固体 (15 mg)。

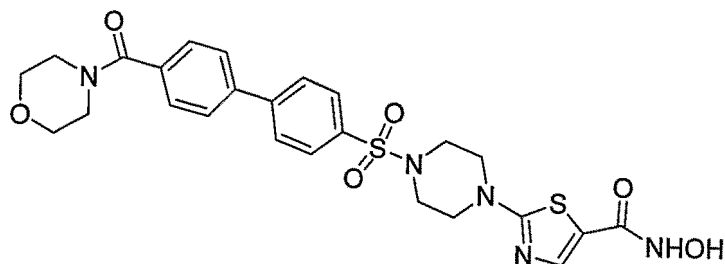
【0665】

m/e 516 ($M+H^+$)。

【0666】

(実施例269)

【化150】



10

【0667】

2-[4-(4'-(モルホリン-4-イルカルボニル)-1,1'-ビフェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

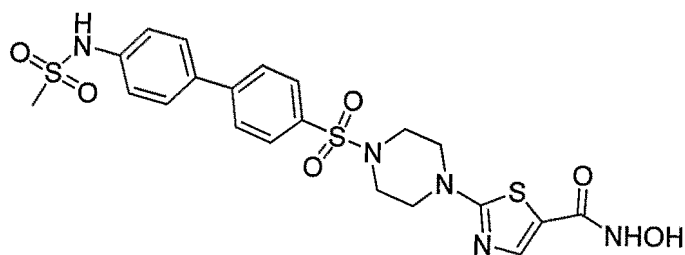
$^1\text{H NMR}$ DMSO- D_6 , δ : 3.15 (m, 4H), 3.40~3.65 (m, 6H), 7.50 (d, 2H), 7.62 (bs, 1H), 7.80 (dd, 4H), 8.0 (d, 2H)。

20

【0668】

(実施例270)

【化151】



30

【0669】

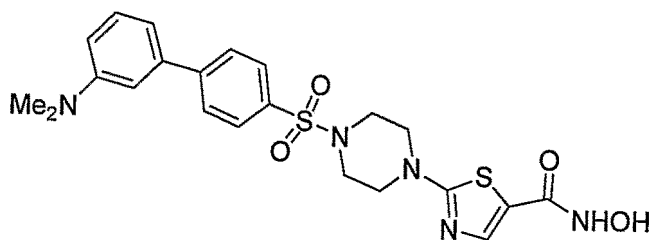
2-[4-(4'-メチルスルホニルアミノ-1,1'-ビフェニル)ピペラジン-1-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

MS m/e: 538 ($M+H^+$)。

【0670】

(実施例271)

【化152】



40

【0671】

2-[4-(3'-(ジメチルアミノ)-1,1'-ビフェニル)ピペラジン-1-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

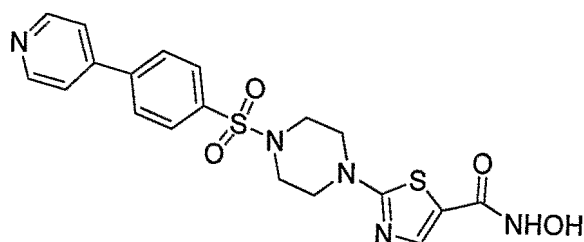
(24 mg) M 488 ($M+H^+$)。

50

【0672】

(実施例272)

【化153】



10

【0673】

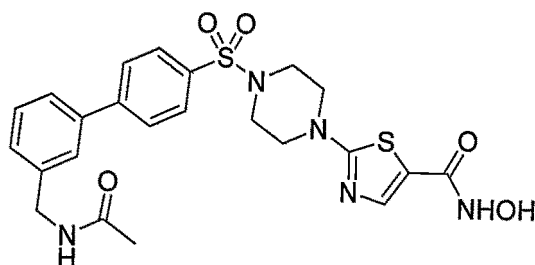
2- {4- [4- (ピリジン-4-イル) フェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

$^1\text{H NMR}$ DMSO- D_6 、 δ : 3.10 (m, 4H, CH_2)、3.60 (bm, 4H, CH_2)、7.70 (bs, 1H, オレフィン)、8.0 (d, 2H, 芳香族)、8.10 (d, 2H, 芳香族)、8.15 (d, 2H, 芳香族)、8.85 (d, 2H, 芳香族)、10.0 (bs, 1H)。

【0674】

(実施例319)

【化154】



20

【0675】

2- {4- [3'- { [N-アセチルアミノ] メチル} -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

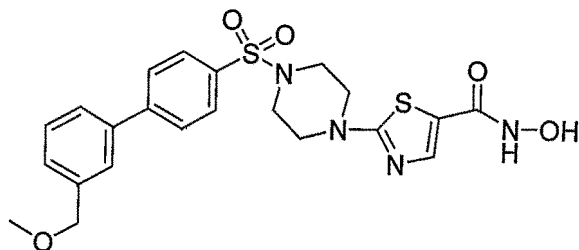
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 200MHz)、 δ : 7.90~7.39 (9H, m)、4.45 (2H, m)、3.68 (4H, m)、3.20 (4H, m)、2.02 (3H, s); MS (m/e) = 516 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

30

【0676】

(実施例320)

【化155】



40

【0677】

2- {4- [3'- {メトキシメチル} -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

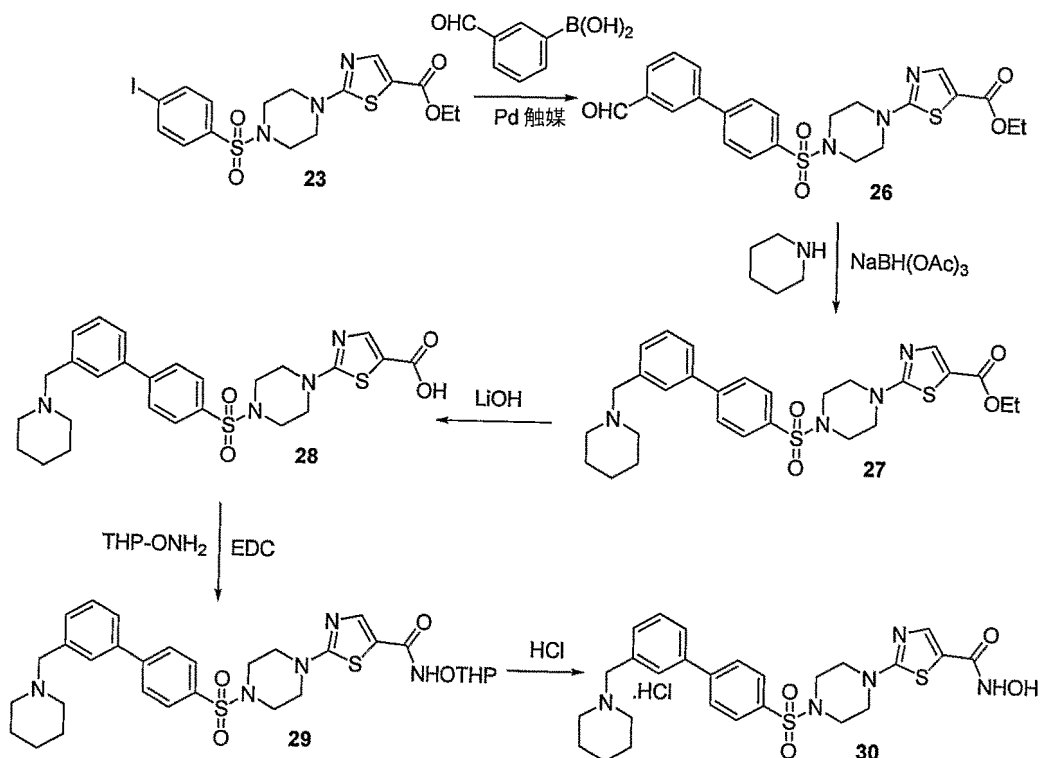
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 200MHz)、 δ : 7.94 (4H, m)、7.69~7.44 (5H, m)、4.56 (2H, s)、3.68 (4H, m)、3.43 (3H, s)、3.20 (4H, m); MS (m/e) = 489.0 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

50

【0678】

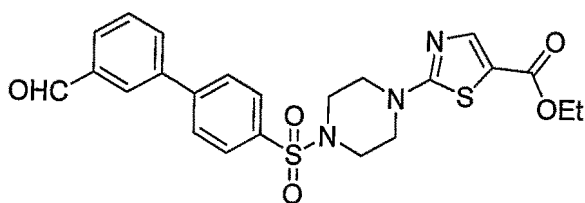
次のスキームを以下で参照する。

【化156】



Scheme 19

【化157】



中間体 26

【0679】

THF：水（40 ml：10 ml）中の3-ホルミルフェニルボロン酸（0.5 g、0.00333 mol）の攪拌溶液に、室温でヨード中間体23（0.85 g、0.001675 mol）を加えた。反応混合物中に窒素ガスを10.0分間吹き込んだ後、新規に調製したテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.184 g、0.0001674 mol）、CsCO₃（4.4 g、0.0135 mol）を加えた。反応混合物を8.0時間還流させた。混合物を濃縮し、残留物を塩化メチレン（100 ml）と水（50 ml）に分配させた。層を分離し、有機層をブライン（25 ml）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレンに5% MeOH）を用いて精製して中間体26（0.6 g、74%）を得た。

【0680】

Rf = 0.8。

【0681】

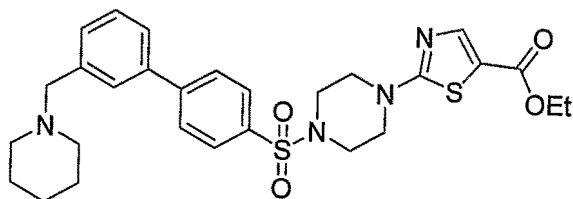
¹H (CDCl₃, 400 MHz)、δ：10.12 (s, 1H, CHO)、8.1 (s, 1H, Ar-H)、7.96 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar-H)、7.88 (d, J = 8 Hz, 3H, 3 Ar-H)、7.82 (d, J = 8 Hz, 3H, 3 Ar-H)、2

. 28 (q, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H, CH_2)、3.73 (t, $J = 4 \text{ Hz}$, 4H, 2 CH_2)、3.22 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 4H, 4 CH_2)、1.33 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 3H, CH_3)。

【0682】

LCMS = 486 ($M + 1$) (M , 485.571 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ の計算値)。

【化158】



中間体 27

10

【0683】

脱水塩化メチレン (50 ml) 中の Suzuki カップリングした中間体 26 (1.0 g、0.00206 mol) 攪拌溶液に、ピペリジン (0.21 g、0.00246 mol) を加え、混合物を N_2 雰囲気下で攪拌した。10.0 分間攪拌後、ナトリウムトリアセトキシホウ化水素 (0.521 g、0.00246 mol) を加えた。反応物を終夜攪拌し、10% NaHCO_3 溶液 (50 ml) で処理した。水層を塩化メチレン (3 × 15 ml) で抽出物した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、真空下で濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルカラム (CH_2Cl_2 中の 1% MeOH) を用いて精製して中間体 27 (580 mg、85%) を得た。

20

【0684】

Rf = 0.5。

【0685】

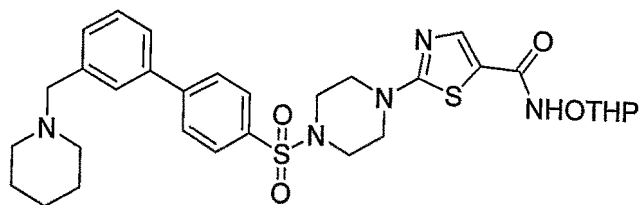
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)、 δ : 7.84 ~ 7.77 (m, 5H, 5 Ar-H)、7.58 (s, 1H, Ar-H)、7.5 ~ 7.39 (m, 3H, 3 Ar-H)、4.28 (q, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H, CH_2)、3.72 (t, $J = 4 \text{ Hz}$, 4H, 2 CH_2)、3.56 (s, 2H, CH_2)、3.21 (t, $J = 4 \text{ Hz}$, 4H, 2 CH_2)、2.42 (bs, 4H, 2 CH_2)、1.6 (m, 4H, 2 CH_2)、1.46 (bs, 2H, CH_2)、1.33 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 3H, CH_3)。

30

【0686】

LCMS = 555 ($M^+ + 1$) (M , 554.726 $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ の計算値)

【化159】



中間体 29

40

【0687】

中間体 27 (0.53 g、0.000955 mol) を THF + MeOH (50 ml + 50 ml) にとった。その混合物に水 (10 ml) 中の NaOH (0.305 g、0.00764 mol) を加えた。終夜攪拌した後、濃 HCl で pH = 7 に達するまで注意深く中和した。混合物を濃縮して乾燥させて粗中間体 28 (520 mg) を得た。これをそのまま次

50

のステップに供した。

【0688】

DCM (100 ml) 中の中間体 28 の溶液に、塩化メチレン (5 ml) 中の DIEA (0.37 g、0.002866 モル)、HOBT (0.194 g、0.00143 モル)、EDC (0.366 g、0.0019 モル) および NH_2OTHP (0.112 g、0.000955 モル) を加えた。終夜撹拌した後、水 (25 ml) を加え、層分離を行った。水層を塩化メチレン (3 × 25 ml) で抽出物した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルカラム (塩化メチレン中に 2% MeOH) で精製して中間体 29 (0.35 g、58%) を得た。

10

【0689】

Rf = 0.5。

【0690】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)、 δ : 7.84~7.77 (m, 5H, 5 Ar-H)、7.60 (bs, 1H, Ar-H)、7.51~7.39 (m, 3H, 3 Ar-H)、4.97 (s, 1H, CH)、3.95 (t, $J=4\text{ Hz}$, 4H, 2 CH_2)、3.69 (s, 2H, CH_2)、3.21 (t, $J=4\text{ Hz}$, 4H, 4 CH_2)、2.44 (bs, 4H, 2 CH_2)、1.84 (bs, 4H, 2 CH_2)、1.47 (bs, 8H, 4 CH_2)、1.27 (bs, 2H, CH_2)。

20

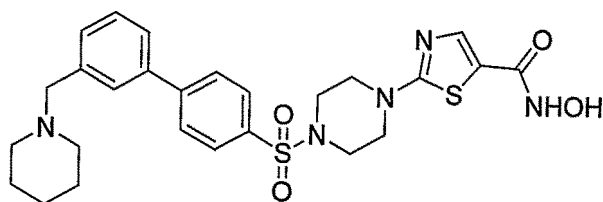
【0691】

LCMS = 626 ($\text{M}^+ + 1$) (M, 625.804 $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$ の計算値)。

【0692】

(実施例 273)

【化160】



30

【0693】

2- {4- [(3'- (ピペリジン-1-イルメチル) -1, 1'-ビフェニルスルホニル) ピペラジン-1-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド 中間体 29 (0.31 g、0.495 ミリモル) を脱水 MeOH (5 ml) 中に溶解し、0℃まで冷却した。エーテル (10 ml) 中の HCl の飽和溶液を加えた。0℃で 3.0 時間撹拌後、反応液を濃縮し、残留物を乾燥した。分取用 HPLC でさらに精製して標記化合物 (40 mg、14%) を得た。

40

【0694】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz)、 δ : 11.0 (bs, 1H, NH または OH)、10.44 (bs, 1H, OH または NH)、8.07~8.01 (m, 3H, 3 Ar-H)、7.85 (m, 3H, 3 Ar-H)、7.67~7.58 (m, 3H, 3 Ar-H)、4.3 (s, 2H, CH_2)、3.65 (bs, 4H, 2 CH_2)、3.3 (m, 2H, CH_2)、3.08 (bs, 4H, 2 CH_2)、2.8 (m, 2H, CH_2)、1.77~1.35 (m, 6H, 3 CH_2)。

【0695】

LCMS = 542 ($\text{M}^+ + 1$) (M, 578.188 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}_2$ の計算値)。

【0696】

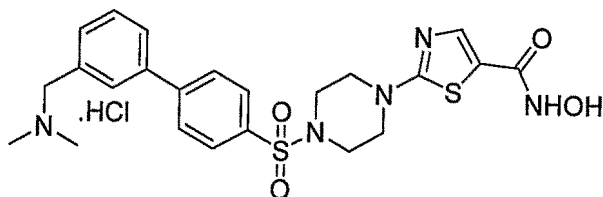
50

実施例 273 に記載したのと同じ一般手順により、適切な出発材料を用いて実施例 274 ~ 290 をスキーム 19 によって調製した。

【0697】

(実施例 274)

【化 161】



10

【0698】

2- {4- [(3'- [(ジメチルアミノ) メチル] -1, 1'-ビフェニルスルホン] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz)、 δ : 10.92 (bs, 1H, NH または OH)、8.06 ~ 8.01 (m, 3H, 3Ar-H)、7.85 (m, 3H, Ar-H)、7.69 (bs, 1H, Ar-H)、7.63 ~ 7.58 (m, 2H, Ar-H)、4.33 (s, 2H, CH_2)、3.6 (bs, 4H, 2 CH_2)、3.08 (m, 4H, 2 CH_2)、2.71 (s, 6H, N(Me) $_2$)。

20

【0699】

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz)、 δ : 144.2、138.75、133.93、131.51、131.52、130.09、129.78、129.59、129.26、128.27、128.00、127.85、127.49、127.24、59.25、47.61、44.95、41.52。

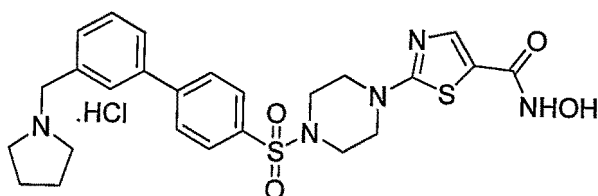
【0700】

MS m/e : 502 ($\text{M}^+ + 1$) (M, 501.124 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$ の計算値)。

【0701】

(実施例 275)

【化 162】



30

【0702】

2- {4- [(3'- (ピロリジン-1-イルメチル) -1, 1'-ビフェニルスルホン] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

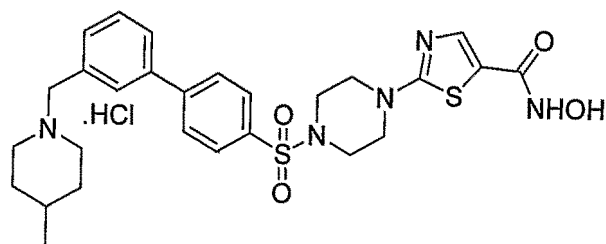
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.09 (bs, 1H, OH または NH)、8.1 (s, 1H, Ar-H)、8.02 (d, 2H, 2Ar-H)、7.87 ~ 7.56 (m, 6H, 6Ar-H)、4.42 (s, 2H, CH_2)、3.6 (bs, 4H, 2 CH_2)、3.35 (m, 2H, CH_2)、3.07 (bs, 6H, 3 CH_2)、2.02 ~ 1.88 (m, 4H, 2 CH_2)。MS m/e : 528 ($\text{M}^+ + 1$) (M, 527.661 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$ の計算値)。

40

【0703】

(実施例 276)

【化 1 6 3】



【0 7 0 4】

10

2- {4- [(3'- (4-メチルピペリジン-1-イルメチル) -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz)、 δ : 10.91 (bs, 1H, OHまたはNH)、9.6 (bs, 1H, OHまたはNH)、7.99~7.85 (m, 6H, 6Ar-H)、7.66 (m, 3H, 3Ar-H)、4.36 (s, 2H, CH₂)、3.59 (bs, 4H, 2CH₂)、3.34 (d, J=12 Hz, 2H, CH₂)、3.08 (bs, 4H, 2CH₂)、2.93 (m, 2H, CH₂)、1.77 (m, 2H, CH₂)、1.6 (m, 1H, CH)、1.33 (m, 2H, CH₂)、0.09 (d, J=8 Hz, 3H, CH₃)。

20

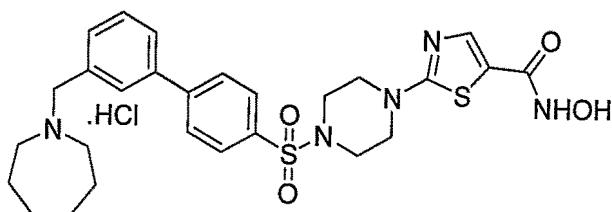
【0 7 0 5】

MS m/e: 556 (M⁺ + 1) (M, 555.714 C₂₇H₃₃N₅O₄S₂の計算値)。

【0 7 0 6】

(実施例 277)

【化 1 6 4】



30

【0 7 0 7】

2- {4- [(3'- (ヘキサヒドロアゼピン-1-イルメチル) -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz)、 δ : 11.0 (bs, 1H, OHまたはNH)、10.01 (bs, 1H, OHまたはNH)、8.01~7.59 (m, 9H, 9Ar-H)、4.4 (s, 2H, CH₂)、3.59 (bs, 4H, 2CH₂)、3.08 (bs, 4H, 2CH₂)、1.84 (m, 4H, 2CH₂)、1.62 (m, 4H, 2CH₂)。

40

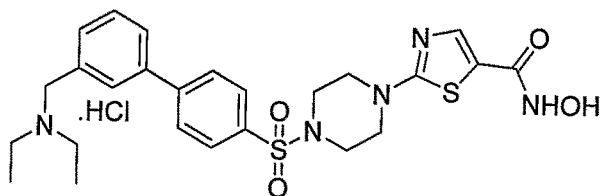
【0 7 0 8】

MS m/e: 556 (M⁺ + 1) (M, 555.714 C₂₇H₃₃N₅O₄S₂の計算値)。

【0 7 0 9】

(実施例 278)

【化 1 6 5】



【0 7 1 0】

2- {4- [(3'- ((ジエチルアミノ) メチル) -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

10

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz)、 δ : 10.5 (bs, 1H, NHまたはOH)、9.53 (bs, 1H, OHまたはNH)、7.99~7.59 (m, 9H, 9Ar-H)、4.38 (s, 2H, CH_2)、3.59 (bs, 4H, 2 CH_2)、3.11 (m, 8H, 4 CH_2)、1.24 (t, $J=8\text{ Hz}$, 6H, 2 CH_3)。

【0 7 1 1】

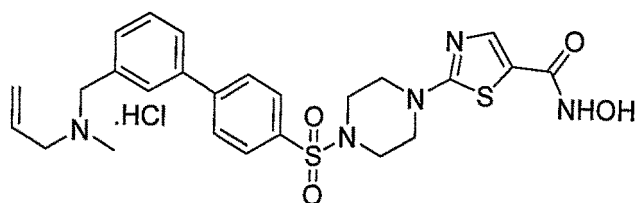
MS m/e : 530 ($M^+ + 1$) (M , 529.677 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$ の計算値)。

【0 7 1 2】

(実施例 279)

【化 1 6 6】

20



【0 7 1 3】

2- {4- [(3'- ((メチル (3-プロペニル) アミノ) メチル) フェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

30

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz)、 δ : 10.6 (bs, 1H, OHまたはNH)、10.7 (bs, 1H, OHまたはNH)、8.03 (m, 3H, 3Ar-H)、7.88 (m, 3H, 3Ar-H)、7.62 (m, 3H, 3Ar-H)、6.05 (m, 1H, =CH)、5.55 (m, 2H, = CH_2)、4.43 (m, 1H, CH)、4.27 (m, 1H, CH)、3.7 (m, 2H, CH_2)、3.5 (bs, 4H, 2 CH_2)、3.08 (bs, 4H, 2 CH_2)、2.6 (s, 3H, CH_3)。

【0 7 1 4】

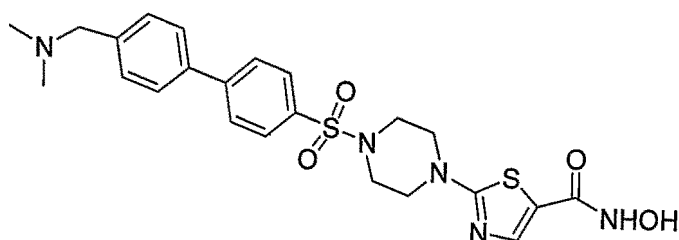
MS m/e : 527 ($M^+ + 1$) (M , 527.161 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$ の計算値)。

【0 7 1 5】

(実施例 280)

40

【化 1 6 7】



【0 7 1 6】

2- {4- [(4'- ((ジメチルアミノ) メチル-1, 1'-ビフェニルスルホニル

50

〕 ピペラジン-1-イル} - 1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド
 白色の固体 (36 mg)、39% 収率。

【0717】

m/e 502 (M+H⁺)。

【0718】

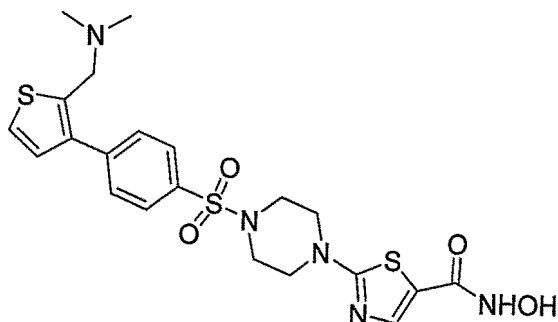
¹H NMR DMSO-D₆, δ: 2.8 (s, 6H)、3.1 (bm, 4H)、3.6 (bm, 4H)、4.3 (s, 2H) 7.55~8 (bm, 9H)、9 (bs, 1H)、10.0 (bs, 1H)。

【0719】

(実施例281)

10

【化168】



20

【0720】

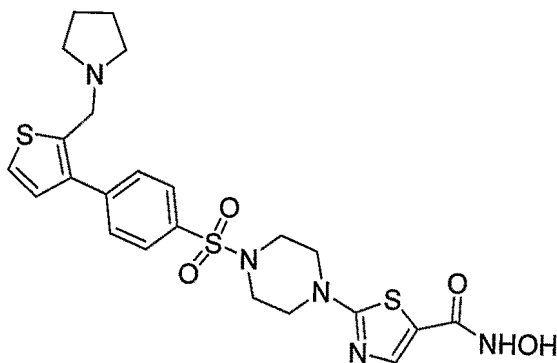
2-(4-{4-[(2-(ジメチルアミノ) -メチル) チエン-3-イル] フェニルスルホニル} ピペラジン-1-イル) - 1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

ゴム、m/e 508 (M+H⁺)。

【0721】

(実施例282)

【化169】



30

【0722】

2-(4-[4-{ (2-(ピロリジン-1-イルメチル) -チエン-3-イル) フェニルスルホニル}] ピペラジン-1-イル) - 1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

40

白色の固体。

【0723】

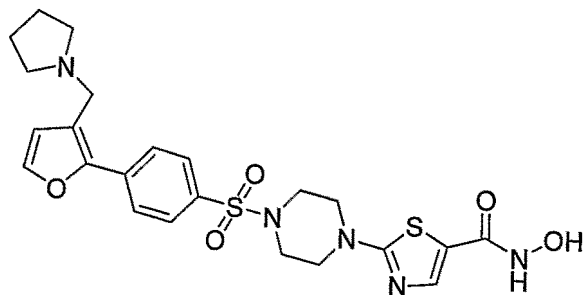
¹H NMR DMSO-D₆, δ: 1.88 (m, 4H)、2.9 (m, 2H)、3.08 (m, 4H)、3.35~3.8 (m, 6H)、4.63 (m, 2H)、7.24 (d, 1H)、7.69 (m, 3H)、7.83 (m, 3H)、9.85 (bs, 1H)、m/e 535 (M+H⁺)。

【0724】

(実施例283)

50

【化 1 7 0】



【0 7 2 5】

10

2- (4- {4- [(3- (ピロリジン-1-イルメチル) -2-フリル] フェニルスルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

白色の固体。

【0 7 2 6】

$^1\text{H NMR}$ DMSO- d_6 、 δ : 1.85 (m, 2H)、1.99 (m, 2H)、3.08 (m, 8H)、3.58 (m, 4H)、4.52 (d, 2H)、6.86 (d, 1H)、7.74 (m, 1H)、7.8~7.92 (m, 5H)、9.85 (bs, 1H)

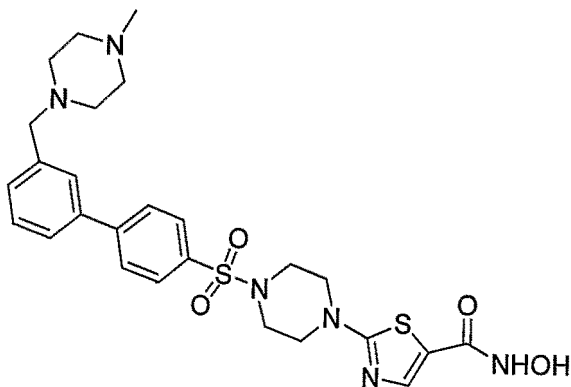
m/e 535 ($M+H^+$)。

20

【0 7 2 7】

(実施例 284)

【化 1 7 1】



30

【0 7 2 8】

2- {4- [(3'- ((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) -1, 1'-ビフェニルスルホニル] -ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

凝集した白色の固体 (6 mg)、

m/e 557 ($M+H^+$)

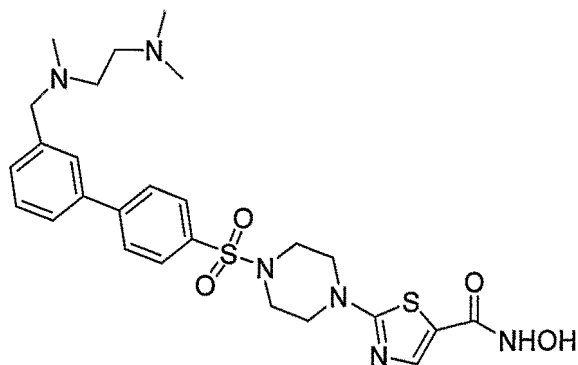
40

$^1\text{H NMR}$ DMSO- d_6 、 δ : 2.78 (m, 3H)、3.0~4 (m, 18H)、7.43 (d, 1H)、7.52 (t, 1H)、7.65 (bs, 1H)、7.72 (d, 2H)、7.83 (d, 2H)、7.93 (d, 2H)。

【0 7 2 9】

(実施例 285)

【化 1 7 2】



10

【0 7 3 0】

2- {4- [3'- { [(2- (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ] メチル } -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

凝集した白色の固体 (6 mg)、

m/e 557 (M+H⁺)。

【0 7 3 1】

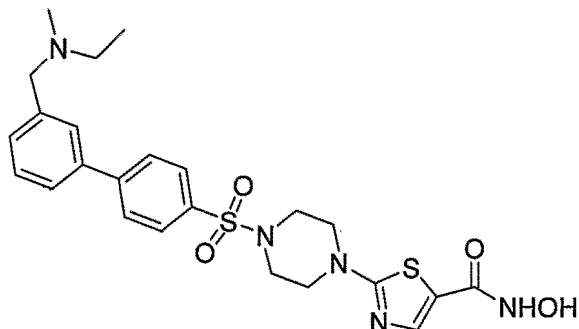
¹H NMR DMSO-d₆、δ: 2.81 (m, 9H)、3.0~4 (m, 14H)、7.6~7.82 (m, 5H)、7.85 (d, 2H)、7.95 (d, 2H)。

20

【0 7 3 2】

(実施例 286)

【化 1 7 3】



30

【0 7 3 3】

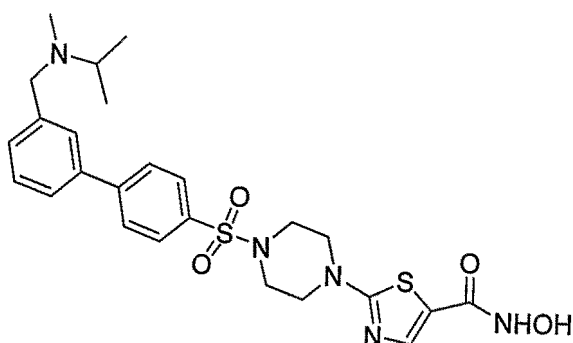
2- {4- [(3'- [エチル (メチル) アミノ] メチル] -1, 1'-ビフェニルスルホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

凝集した白色の固体 (7 mg)、m/e 516 (M+H⁺)。

【0 7 3 4】

(実施例 287)

【化 1 7 4】



40

50

【0735】

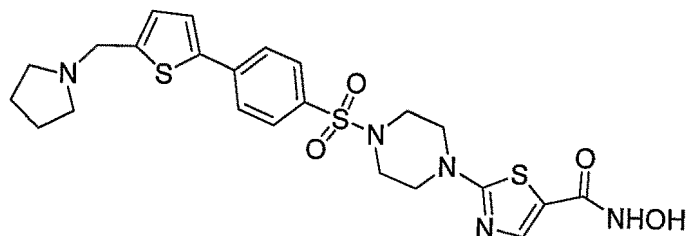
2- {4- [(3'- [イソプロピル (メチル) アミノ] メチル] -1, 1'-ビフェニルスルホニル] -ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

凝集した白色の固体 (6 mg)、 m/e 530 ($M+H^+$)。

【0736】

(実施例 288)

【化175】



10

【0737】

2- (4- {4- [(5- (ピロリジン-1-イルメチル) -チエン-2-イル] フェニルスルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

20

凝集した白色の固体 (3 mg)、

m/e 535 ($M+H^+$)、

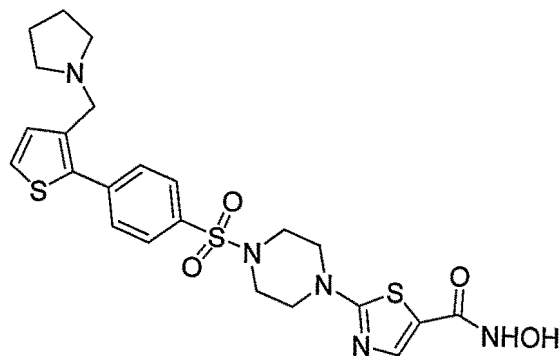
$^1\text{H NMR}$ DMSO- d_6 、 δ : 1.88 (m, 2H)、2.05 (m, 2H)、3.1 (m, 8H)、3.6 (m, 4H)、4.65 (m, 2H)、7.38 (m, 1H)、7.65 (m, 2H)、7.78 (d, 2H)、7.9 (d, 2H)、9.95 (bs, 1H)、10.85 (bs, 1H)、

m/e 535 ($M+H^+$)。

【0738】

(実施例 289)

【化176】



30

40

【0739】

2- (4- {4- [(3- (ピロリジン-1-イルメチル) -チエン-2-イル] フェニルスルホニル} ピペラジン-1-イル) -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

凝集した白色の固体 (8 mg)、

m/e 535 ($M+H^+$)。

【0740】

$^1\text{H NMR}$ DMSO- d_6 、 δ : 1.80 (m, 4H)、3.85 (m, 2H)、3.1 (m, 4H)、3.4 (m, 2H)、3.65 (m, 4H)、4.45 (d, 2H)、7.38 (d, 1H)、7.66 (bm, 1H)、7.73 (d, 2H)、7.81 ~

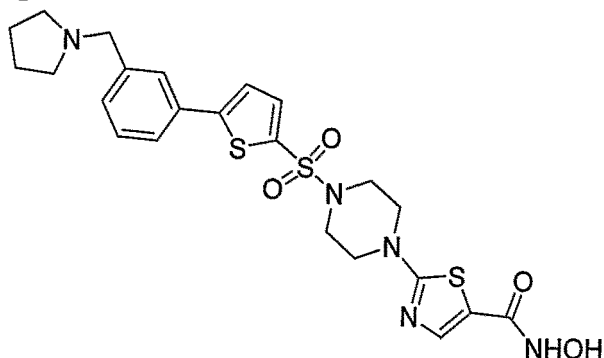
50

7.88 (m, 3H)、7.9 (d, 2H)、9.95 (bs, 1H)、10.85 (bs, 1H)、 m/e 535 ($M+H^+$)。

【0741】

(実施例290)

【化177】



10

【0742】

2-(4-{5-[3-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホニル}ピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

凝集した白色の固体 (3.5 mg)、

m/e 534 ($M+H^+$)。

20

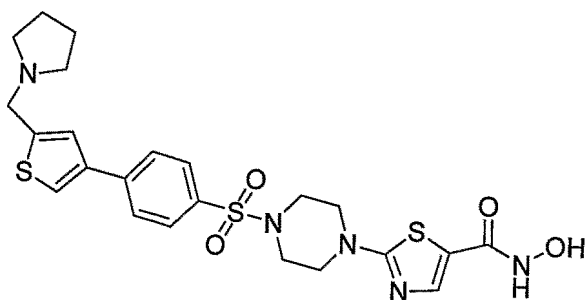
【0743】

$^1\text{H NMR}$ DMSO- d_6 、 δ : 1.85 (m, 2H)、2.08 (m, 2H)、3.15 (m, 8H)、3.68 (m, 4H)、4.4 (m, 2H)、7.5~7.9 (m, 2H)、7.66 (bm, 1H)、7.71 (m, 2H)、7.86 (m, 1H)、7.91 (s, 1H)、9.95 (bs, 1H)、10.9 (bs, 1H)、 m/e 534 ($M+H^+$)。

【0744】

(実施例307)

【化178】



30

【0745】

2-{4-[4-(2-(ピロリジン-1-イルメチル)-チエン-4-イル)フェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル}-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

凝集した白色の固体、 m/e = 534 ($M+H^+$)、 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6)、 δ : 2.0 (m, 4H)、3.05 (m, 4H)、3.17 (m, 4H)、3.57 (m, 4H)、4.62 (d, 2H)、7.64 (m, 1H)、7.78~7.81 (m, 3H)、7.95 (d, 2H)、8.23 (m, 1H)、10 (bs, 1H)、10.9 (bs, 1H)。

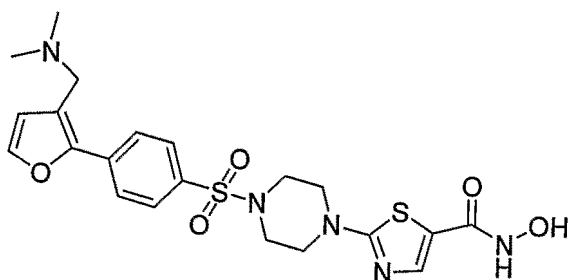
40

【0746】

(実施例308)

50

【化 1 7 9】



【0 7 4 7】

10

2-(4-{4-[3-(ジメチルアミノ)-2-フリル]フェニルスルホニル}ピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

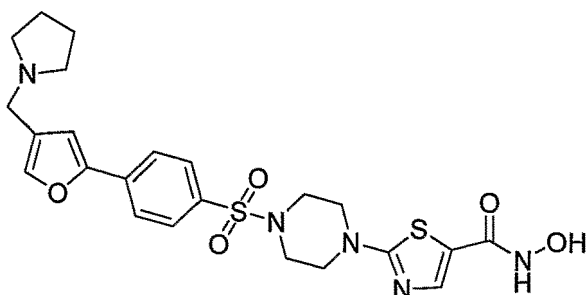
凝集した黄色の固体、 $m/e = 492$ ($M+H^+$)、 ^1H NMR (DMSO- d_6)、 δ : 2.77 (m, 6H)、3.08 (m, 4H)、3.53 (m, 4H)、4.47 (m, 2H)、6.83 (d, 2H)、7.65 (bs, 1H)、7.83 (d, 2H)、7.91 (d, 2H)、7.97 (d, 1H)、9.9 (bs, 1H)、10.9 (bs, 1H)。

【0 7 4 8】

20

(実施例 309)

【化 1 8 0】



30

【0 7 4 9】

2-(4-{4-[3-(4-(ピロリジン-1-イルメチル)-2-フリル]フェニルスルホニル}ピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

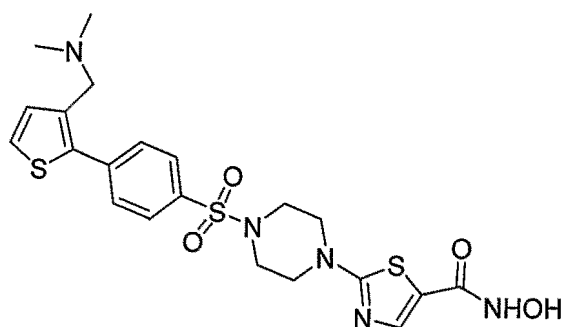
褐色の固体、 $m/e = 518$ ($M+H^+$)、 ^1H NMR (DMSO- d_6)、 δ : 2.0 (m, 4H)、3.1 (m, 8H)、3.6 (m, 4H)、4.25 (d, 2H)、7.3 (s, 1H)、7.65 (bs, 1H)、7.81 (d, 2H)、7.93 (d, 2H)、8.04 (s, 1H)、9.9 (bs, 1H)、10.9 (bs, 1H)。

【0 7 5 0】

40

(実施例 310)

【化 1 8 1】



50

【0751】

2-〔4-〔4-〔(3-((ジメチルアミノ)メチル)-チエン-2-イル]フェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

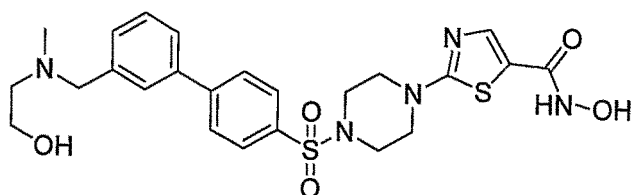
凝集した白色の固体、 $m/e = 508 (M+H^+)$ 、 ^1H NMR (DMSO- d_6)、 δ : 2.62 (d, 6H)、3.10 (m, 4H)、3.55 (m, 4H)、4.33 (d, 2H)、7.36 (d, 1H)、7.65 (bs, 1H)、7.72 (d, 2H)、7.83~7.87 (m, 3H)、9.6 (bs, 1H)、9.9 (bs, 1H)。

【0752】

(実施例311)

10

【化182】



【0753】

2-〔4-〔3'-〔〔(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]メチル]-1, 1'-ビフェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

20

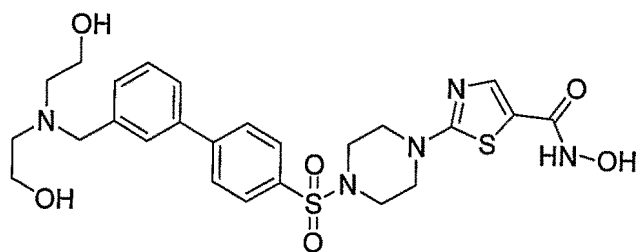
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz)、 δ : 9.6 (brs, 1H, NHまたはOH)、7.97 (m, 3H, 3Ar-H)、7.87 (m, 3H, 3Ar-H)、7.60 (m, 3H, 3Ar-H)、4.46 (m, 1H, H-CH)、4.36 (m, 1H, H-CH)、3.59 (m, 2H, CH_2)、3.50 (m, 5H, 2 CH_2 & H-CH)、3.07 (m, 5H, 2 CH_2 & H-CH)、2.77 (s, 3H, N- CH_3)、 $m/e = 532 (M+H^+)$ 。

【0754】

(実施例312)

30

【化183】



【0755】

2-〔4-〔3'-〔〔ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル]-1, 1'-ビフェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

40

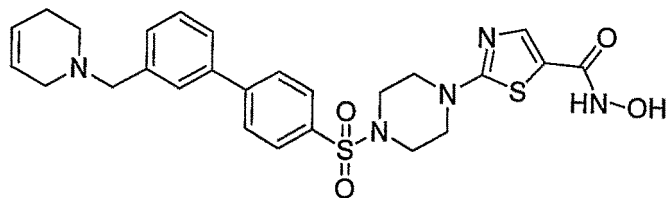
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz)、 δ : 10.9 (brs, 1H, NHまたはOH)、9.43 (brs, 1H, NHまたはOH)、7.98 (m, 3H, 3Ar-H)、7.88 (m, 3H, 3Ar-H)、7.61 (m, 3H, 3Ar-H)、5.4 (brs, 1H, OHまたはNH)、4.51 (s, 2H, CH_2)、3.79 (m, 4H, 2 CH_2)、3.59 (m, 4H, 2 CH_2)、3.32 (m, 4H, CH_2)、3.07 (m, 4H, 2 CH_2)、 $m/e = 562 (M+H^+)$ 。

【0756】

(実施例313)

50

【化 1 8 4】



【0 7 5 7】

2 - { 4 - [3' - (3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イルメチル) - 1, 1' - ビフェニルスルホニル] ピペラジン - 1 - イル } - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド 10

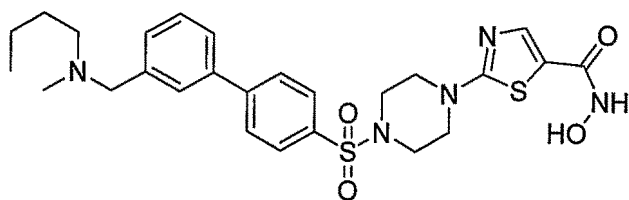
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz)、 δ : 10.5 (brs, 1H, NH またはOH)、10.3 (brs, 1H, NH またはOH)、8.00~7.59 (m, 9H, 9 Ar-H)、5.92 (m, 1H, =CH)、5.7 (m, 1H, =CH)、4.4 (s, 2H, CH₂)、3.59~3.48 (m, 6H, 3 CH₂)、3.07 (brs, 6H, 3 CH₂)、2.34 (m, 2H, CH₂)、 m/e = 540.3 (M+H⁺)。

【0 7 5 8】

(実施例 3 1 4)

【化 1 8 5】

20



【0 7 5 9】

2 - { 4 - [3' - { [(ブチル) (メチル) アミノ] メチル } - 1, 1' - ビフェニルスルホニル] ピペラジン - 1 - イル } - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド 30

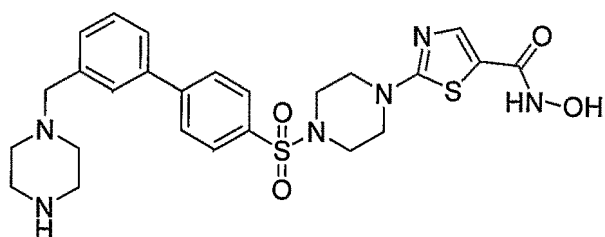
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz)、 δ : 7.99~7.86 (m, 6H, 6 Ar-H)、7.65~7.57 (m, 3H, 3 Ar-H)、4.46 (m, 1H, ベンジルCH)、4.29 (m, 1H, ベンジルCH)、3.59 (brs, 4H, 2 CH₂)、3.44 (brs, 2H, CH₂)、3.07 (m, 4H, 2 CH₂)、2.7 (s, 3H, N-CH₃)、1.68 (m, 2H, CH₂)、1.31 (m, 2H, CH₂)、0.9 (t, 3H, J = 8 Hz, CH₃)、 m/e = 544.1 (M+H⁺)。

【0 7 6 0】

(実施例 3 1 5)

【化 1 8 6】

40



【0 7 6 1】

2 - { 4 - [3' - ((ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 1, 1' - ビフェニルスル 50

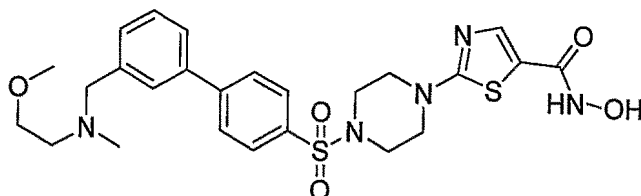
ホニル] ピペラジン-1-イル} -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz)、 δ : 9.38 (brs, 2H, 2NH)、8.02 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$, 3Ar-H)、7.85 (t, 3H, 3Ar-H)、7.64~7.57 (m, 3H, 3Ar-H)、4.3 (brs, 1H, OH)、3.65~3.08 (m, 16H, 8CH₂)、 $m/e=543$ (M+H⁺)。

【0762】

(実施例316)

【化187】



10

【0763】

2-{4-[3'-{[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル}-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

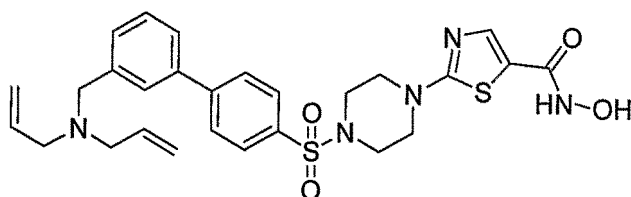
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz)、 δ : 10.5 (brs, 1H, OH または NH)、9.81 (brs, 1H, OH または NH)、7.99~7.58 (m, 6H, 6Ar-H)、7.64~7.58 (m, 3H, 3Ar-H)、4.1 (m, 1H, ベンジルCH)、4.03 (m, 1H, ベンジルCH)、3.61 (m, 2H, CH₂)、3.65 (brs, 4H, 2CH₂)、3.59~3.3 (m, 5H, OCH₃ & CH₂)、3.2 (brs, 4H, 2CH₂)、2.76 (s, 3H, N-CH₃)、 $m/e=546.2$ (M+H⁺)。

20

【0764】

(実施例317)

【化188】



30

【0765】

2-{4-[3'-{[ビス(3-プロペニル)]アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニルスルホニル]ピペラジン-1-イル}-1,3-チアゾール-5-カルボン酸ヒドロキシアミド

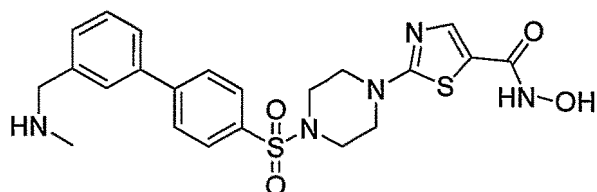
^1H NMR (DMSO, 400 MHz)、 δ : 10.80 (brs, 1H, -NH または -OH)、10.22 (brs, 1H, -NH または -OH)、7.80~7.87 (m, 6H, 6Ar-H)、7.67~7.61 (m, 3H, 3Ar-H)、6.04~5.96 (m, 2H)、5.57~5.53 (m, 4H)、4.38 (brs, 2H)、3.73 (brs, 4H)、3.60 (brs, 4H, -CH₂-CH₂-)、3.08 (brs, 4H, -CH₂-CH₂-); $m/e=554.2$ (M+H⁺)。

40

【0766】

(実施例318)

【化 1 8 9】



【0 7 6 7】

2 - { 4 - [3' - { [メチルアミノ] メチル } - 1, 1' - ビフェニルスルホニル] ピペラジン - 1 - イル } - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド 10

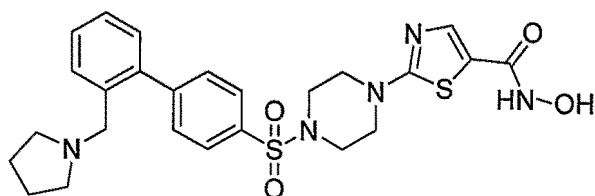
^1H NMR (DMSO, 400 MHz)、 δ : 9.38 (br s, 1H, -NHまたは-OH)、9.14 (br s, 1H, -NHまたは-OH)、8.03~7.81 (m, 6H, 6Ar-H)、7.59 (d, 3H, 3Ar-H)、4.20 (br s, 2H, -CH₂-)、3.61 (d, 4H, -CH₂-CH₂-)、3.15 (d, 4H, -CH₂-CH₂-)、2.57 (br s, 3H, -CH₃) ; m/e = 488.1 (M+H⁺)。

【0 7 6 8】

(実施例 3 2 1)

【化 1 9 0】

20



【0 7 6 9】

2 - { 4 - [2' - { ピロリジン - 1 - イルメチル } - 1, 1' - ビフェニルスルホニル] ピペラジン - 1 - イル } - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド 30

^1H NMR (CD₃OD, 200 MHz)、 δ : 7.97~7.58 (9H, m)、4.35 (2H, m)、3.71 (4H, m)、3.25 (4H, m)、3.21 (4H, m)、1.87 (4H, m) ; MS (m/e) = 528 (M+H⁺)。

【0 7 7 0】

(生物学的実施例)

(実施例 A)

インビトロでの蛍光ヒストン脱アセチル化酵素アッセイ

アッセイをパート I と同様に行った。以下の表に、本発明のいくつかの実施例によって作製した 100 μM の濃度での HDAC の阻害割合を示す。

【表 9】

実施例番号	HDAC阻害% @ 100 μ M	実施例番号	HDAC阻害% @ 100 μ M
201	294	238	100
203	293	239	98
204	300	295	98
209	297	246	98
205	285	306	99
202	299	305	99
210	288	243	99
207	298	294	98
211	298	242	98
299	299	244	98
		251	100
206	297	247	96
208	298	245	95
213	299	282	99
212	298	288	99
		284	100
248	296	285	100
215	292	300	96
218	295	252	96
217	296	289	99
220	297	287	99
216	300	286	99
249	285	261	95
214	298	260	99
219	299	296	100
221	300	298	98
222	300	291	99
274	300	253	94
223	299	254	100
224	300	292	100
225	298	293	100
226	298	297	99
268	299		
270	299	273	100
280	299	229	300
227	299	263	298
228	300		
271	300		
275	300		
250	299		
301	300	264	248
302	299	265	299
269	300	266	299
281	300	267	300
303	300	255	29
304	300	276	299
256	298	277	300
232	299	278	300
230	299	279	299
231	299	262	298
272	298	299	299
235	297		

10

20

30

40

【表 10】

実施例番号	HDAC阻害% @ 100 μ M	実施例番号	HDAC阻害% @ 100 μ M
234	292		
233	296		
237	299		
257	293		
258	295	283	300
259	299	290	299
236	298		
241	298		
240	300		
307	300	320	290
308	300	321	297
309	300	322	298
310	300	323	300
311	300	324	298
312	299	325	299
313	298	326	299
314	298	327	299
315	300	328	299
316	299	329	299
317	298	330	299
318	300	331	291
319	299	332	295

10

20

【0771】

いくつかのアッセイでは、組換えHDAC8 (Biomol) を酵素活性源として使用した。ここで、最終基質濃度は250 μ Mであり、HDAC8の最終濃度は0.02単位/ μ Lであり、反応を、37℃で1時間進行させて停止した。すべての曲線について、IC₅₀値をGraFit曲線あてはめプログラム(Erithacus、Horley、Surrey、UK)を用いて算出した。

【0772】

30

(実施例B)

全細胞毒性アッセイ：スルホローダミンB

アッセイをパートIと同様に行った。以下の表に、本発明のいくつかの実施例によって作製した100 μ Mの濃度でのMCF7細胞増殖の阻害割合を示す。

【表 11】

実施例番号	MCF7細胞阻害% @ 100 μ M	実施例番号	MCF7細胞阻害% @ 100 μ M
201	95	238	97.8
203	95.3	239	97.9
204	95.4	295	96.8
209	97.7	246	77.3
205	97.9	306	82.3
202	98.3	305	93
210	97.8	243	91

40

【0773】

207	83.3	294	90.6
211	96.7	242	90
		244	91.7
		251	97
206	95.1	247	90.2
208	90.1	245	78.7
213	98.9	282	92.7
212	95.5	288	93.8
		284	96.7
248	89.4	285	97.5
215	88.5	300	96.8
218	96.6	252	97.3
217	97.8	289	98.3
220	97.9	287	97.7
216	90.9	286	97.8
249	95.4	261	92.2
214	89.8	260	92.1
219	76.5	296	85.6
221	97.1	298	92.2
222	98	291	94.6
274	97.3	253	89.9
223	96.7	254	97.1
224	95.3	292	88.8
225	90.1	293	92.7
226	90	297	83.9
268	84.7		
270	83.6	273	96.7
280	97.9	229	98.5
227	88.5	263	93.3
228	92.7		
271	97.2		
275	98.6		
250	98.3		
301	98.1	264	87
302	84	265	95
269	87.7	266	97
281	97.1	267	98
303	97.5	255	0
304	97.6	276	98
256	96.9	277	98
232	98.1	278	99
230	97.9	279	98
231	97.7	262	75
272	84.5	299	96
235	97.9		
234	97.7		
233	98.4		
237	98		
257	68.6		
258	97.6	283	98
259	98.9	290	98
236	98.2		
241	98.1		
240	99.1		
307	99	320	92
308	99	321	95

10

20

30

40

309	83	322	99
310	98	323	100
311	98	324	96
312	85	325	98
313	92	326	98
314	97	327	92
315	95	328	96
316	97	329	97
317	66	330	91
318	86	331	76
319	89	332	30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/07906										
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/434, 31/496, 31/551; C07D 401/04, 401/06, 403/04. US CL : 514/218, 254.02,326; 540/575; 544/369; 546/209. 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) U.S. : 514/218, 254.02,326; 540/575; 544/369; 546/209. Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE STRUCTURE SEARCH												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A,T</td> <td>US 2005/0137232 A1 (BRESSI et al) 23 June 2005 (23.06.2005) see entire document.</td> <td>1-32</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A,T	US 2005/0137232 A1 (BRESSI et al) 23 June 2005 (23.06.2005) see entire document.	1-32				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
A,T	US 2005/0137232 A1 (BRESSI et al) 23 June 2005 (23.06.2005) see entire document.	1-32										
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.												
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tbody> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"B" earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"Z" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"B" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	"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)	"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	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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											
"B" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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											
"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)	"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											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 16 August 2005 (16.08.2005)		Date of mailing of the international search report 14 OCT 2005										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Emily Bernhardt <i>Janice Ford</i> Telephone No. (571) 272-1600 <i>for</i>										

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/07906

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-26 and 28-32 (all in part)
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:
Please See Continuation Sheet
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/07906

Continuation of Box II Reason 2:

The claims relate to an extremely large number of permutations based on the scope of variables as generically set forth in the claims which are not all adequately supported in the description within the meaning of PCT Article 6. The claims have been searched based on the structural makeup of species particularly claimed in claim 27.

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 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
	A 6 1 P 11/06	
	A 6 1 P 43/00	1 0 5

(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, 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 アナンダン、 サンパス ケイ.

アメリカ合衆国 9 4 5 3 9 カリフォルニア州 フレモント コーナック テラス 4 1 0 6 9

(72)発明者 シャオ、 シャオーイ

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サン ディエゴ トーレイ ヒル レーン 3 8 5 1

(72)発明者 ペイテル、 ディネッシュ ヴィー.

アメリカ合衆国 94539 カリフォルニア州 フレモント クーガー サークル 45109
(72)発明者 ワード、 ジョン エス.

アメリカ合衆国 94065 カリフォルニア州 レッドウッド シティ コリエンテ ポイント
ドライブ 812

F ターム(参考) 4C033 AD13 AD16 AD17 AD20

4C063	AA01	AA03	BB01	BB02	BB07	BB09	CC62	CC67	CC75	CC76
	CC81	CC82	CC92	CC94	DD04	DD10	DD11	DD12	DD22	DD25
	DD29	DD36	DD51	DD54	DD62	EE01				
4C086	AA01	AA02	AA03	BC82	BC85	GA02	GA04	GA07	GA08	GA09
	GA10	GA12	GA13	MA01	MA02	MA03	MA04	MA05	NA14	NA15
	ZA02	ZA16	ZA22	ZA33	ZA36	ZA51	ZA54	ZA55	ZA59	ZA75
	ZA89	ZA94	ZA96	ZB05	ZB08	ZB15	ZB21	ZB26	ZC20	ZC35