

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5042626号
(P5042626)

(45) 発行日 平成24年10月3日(2012.10.3)

(24) 登録日 平成24年7月20日(2012.7.20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 235/08	(2006.01)	C O 7 D 235/08	C S P
C O 7 D 235/10	(2006.01)	C O 7 D 235/10	
C O 7 D 235/12	(2006.01)	C O 7 D 235/12	
C O 7 D 235/14	(2006.01)	C O 7 D 235/14	
C O 7 D 235/22	(2006.01)	C O 7 D 235/22	

請求項の数 19 (全 120 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-527948 (P2006-527948)
(86) (22) 出願日	平成16年9月21日 (2004.9.21)
(65) 公表番号	特表2007-505942 (P2007-505942A)
(43) 公表日	平成19年3月15日 (2007.3.15)
(86) 国際出願番号	PCT/SG2004/000307
(87) 国際公開番号	W02005/028447
(87) 国際公開日	平成17年3月31日 (2005.3.31)
審査請求日	平成19年9月12日 (2007.9.12)
(31) 優先権主張番号	60/504, 214
(32) 優先日	平成15年9月22日 (2003.9.22)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	60/530, 890
(32) 優先日	平成15年12月22日 (2003.12.22)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	506096349
	エス*バイオ プライベート リミティッド
	シンガポール国、シンガポール 1175
	28、シンガポール サイエンス パーク
	2、ナンバー05-09 ザ カプリコ
	ーン、サイエンス パーク ロウド 1
(74) 代理人	100078662
	弁理士 津国 肇
(74) 代理人	100075225
	弁理士 篠田 文雄
(72) 発明者	チェン、ディホン
	シンガポール国、シンガポール 6802
	12、ナンバー11-126、チュア チ
	ユ カン センター、ブロック 212
	最終頁に続く

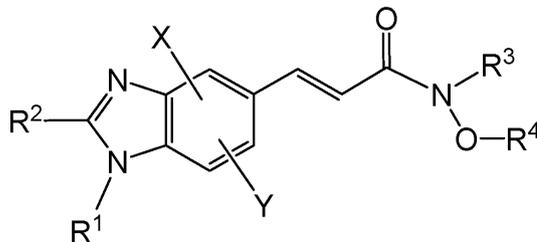
(54) 【発明の名称】 ベンズイミダゾール誘導体：製造及び医薬適用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物

【化1】



(式中、

R¹ は、H、C₁-C₁₄アルキル、C₂-C₁₄アルケニル、C₂-C₁₄ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル C₁-C₁₄アルキル、C₆-C₁₂アリール C₁-C₁₄アルキル、ヘテロアリール C₁-C₁₄アルキル、ヒドロキシ C₁-C₁₄アルキル、C₁-C₆アルコキシ C₁-C₁₄アルキル、及びアミノ C₁-C₁₄アルキル からなる群から選択され、これらのそれぞれは、非置換であってもよいし、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、C₁-C₁₄アルキル、C₂-C₁₄ヘテロアルキル、C₃-C₉シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₆-C₁₂アリール C₁-C₁₄アルキル、ヘテロアリール

C₁ - C₁₄ アルキル、C₆ - C₁₂ アリール、C₁ - C₆ アルキルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、アミノ、C₁ - C₁₄ アルキルアミノ、-COOH 及び -OH からなる群から独立して選択される一以上の置換基によって置換されていてもよく、

R² は、H、C₁ - C₁₄ アルキル、C₂ - C₁₄ ヘテロアルキル、C₃ - C₉ シクロアルキル、C₆ - C₁₂ アリール、ヘテロアリール、C₃ - C₉ シクロアルキル、C₁ - C₁₄ アルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁ - C₁₄ アルキル、C₆ - C₁₂ アリール、C₁ - C₁₄ アルキル、ヘテロアリール、C₂ - C₁₄ ヘテロアルキル、C₆ - C₁₂ アリール、C₂ - C₁₄ ヘテロアルキル及び C₁ - C₆ アルコキシ、C₆ - C₁₂ アリールからなる群から選択され、これらのそれぞれは、非置換であってもよいし、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、C₁ - C₁₄ アルキル、C₂ - C₁₄ ヘテロアルキル、C₃ - C₉ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₆ - C₁₂ アリール、C₁ - C₁₄ アルキル、ヘテロアリール、C₁ - C₁₄ アルキル、C₆ - C₁₂ アリール、C₁ - C₆ アルキルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、アミノ、C₁ - C₁₄ アルキルアミノ、-COOH 及び -OH からなる群から独立して選択される一以上の置換基によって置換されていてもよく、

R³ は H であり、

X 及び Y は H であり、

R⁴ は H であり、

ここで、前記「ヘテロシクロアルキル」は、窒素、硫黄、及び酸素から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含む 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルであり；前記「ヘテロアリール」は、窒素、硫黄、及び酸素から選択される一以上のヘテロ原子を含む単環又は縮合多環の 5 ~ 10 員のヘテロアリールである）

又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

R¹ が、H、ヒドロキシ、C₁ - C₁₄ アルキル、C₁ - C₁₄ アルキル、C₂ - C₁₄ ヘテロアルキル、C₆ - C₁₂ アリール、C₁ - C₁₄ アルキル、ヘテロアリール、C₁ - C₁₄ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₁₄ アルキル、アミノ、C₁ - C₁₄ アルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、これらのそれぞれは非置換であってもよいし、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、C₁ - C₁₄ アルキル、C₂ - C₁₄ ヘテロアルキル、C₃ - C₉ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₆ - C₁₂ アリール、C₁ - C₁₄ アルキル、ヘテロアリール、C₁ - C₁₄ アルキル、C₆ - C₁₂ アリール、C₁ - C₆ アルキルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、-アミノ、C₁ - C₁₄ アルキルアミノ、-COOH 及び -OH からなる群から独立して選択される一以上の置換基によって置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ が、H、メチル、(ピリジン - 2 - イル)メチル、(ピリジン - 3 - イル)メチル、エチル、2 - ヒドロキシ - エチル、2 - (ピリジン - 2 - イル)エチル、2 - (ピリジン - 3 - イル)エチル、2 - フェニル - エチル、2 - カルボキシ - エチル、2 - (モルホリン - 4 - イル) - エチル、2 - (ピペリジン - 1 - イル) - エチル、2 - (ピロリジン - 1 - イル) - エチル、2 - ジエチルアミノ - エチル、プロピル、2, 3 - ジ - ヒドロキシ - プロピル、3 - ヒドロキシ - プロピル、3 - メトキシ - プロピル、3 - イソプロポキシ - プロピル、2, 2 - ジメチル - プロピル、3 - ジメチルアミノ - プロピル、3 - ジメチルアミノ - 2, 2 - ジメチル - プロピル、3 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - プロピル、3 - (モルホリン - 4 - イル) - プロピル、3 - (イミダゾール - 1 - イル) - プロピル、3 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル、3 - (ピロリジン - 1 - イル) - プロピル、4 - ジメチルアミノ - プロピル、5 - ヒドロキシ - ペンチル、アリル、ベンジル、3, 4, 5 - トリメトキシベンジルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4】

10

20

30

40

50

R²が、H、C₁-C₁₋₄アルキル、C₆-C₁₋₂アリールC₁-C₁₋₄アルキル、C₆-C₁₋₂アリール、ヘテロアリール、C₂-C₁₋₄ヘテロアルキル、及びC₃-C₉シクロアルキルからなる群から選択され、これらのそれぞれは非置換であってもよいし、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、C₁-C₁₋₄アルキル、C₂-C₁₋₄ヘテロアルキル、C₃-C₉シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₆-C₁₋₂アリールC₁-C₁₋₄アルキル、ヘテロアリールC₁-C₁₋₄アルキル、C₆-C₁₋₂アリールC₁-C₆アルキルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、-アミノ、C₁-C₁₋₄アルキルアミノ、-COOH及び-OHからなる群から独立して選択される一以上の置換基によって置換されていてもよい、請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物。

10

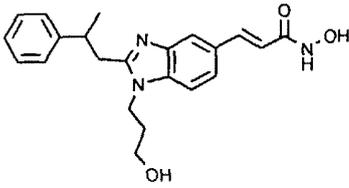
【請求項5】

R²が、H、メチル、ベンジルアミノ-メチル、ジベンジルアミノ-メチル、[2-(4-フルオロ-フェニル)-アセチルアミノ]-メチル、[2-(4-メトキシ-フェニル)-アセチルアミノ]-メチル、4-メトキシ-ベンジルアミノ-メチル、ベンジルオキシ-メチル、フェニルアセチルアミノ-メチル、1-アミノ-2-フェニル-エチル、2-ベンジルアミノ-エチル、2-(3-メトキシ-フェニル)-エチル、2-(ピリジン-3-イル)エチル、2-(2-フェノキシアセチルアミノ)-エチル、2-ベンゼンスルホニルアミノ-エチル、2-フェニル-エチル、イソプロピル、2-フェニル-プロピル、3-フェニル-プロピル、3-フェノキシ-プロピル、3-(1H-インドール-3-イル)-プロピル、4-メトキシ-フェニル、4-フルオロ-フェニル、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル、イソブチル、シクロヘキシル、オクチル、ベンジル、ピリジン-2-イル、ピリジン-4-イル、チオフェン-3-イル、ベンジルスルファニル及び2-フェニルメタンスルファニルである、請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物。

20

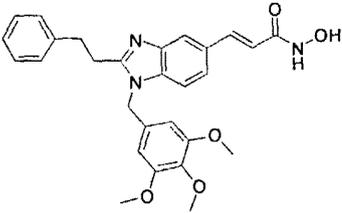
【請求項6】

【化 2 - 1】

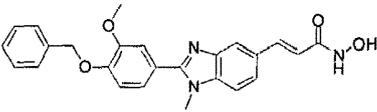


N-ヒドロキシ-3-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-2-(2-フェニルプロピル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド

10

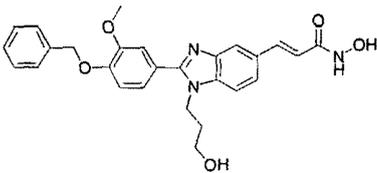


N-ヒドロキシ-3-[1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-2-(2-フェニルエチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド



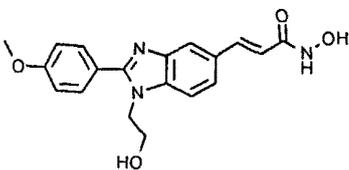
N-ヒドロキシ-3-[2-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド

20



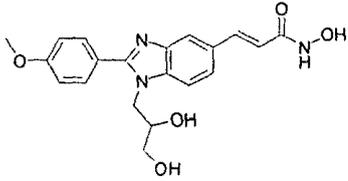
N-ヒドロキシ-3-[2-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド

30

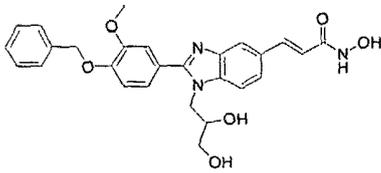


N-ヒドロキシ-3-[1-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド

【化 2 - 2】

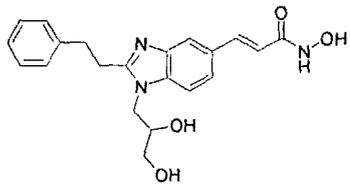


N-ヒドロキシ-3-〔1-(2,3-ヒドロキシ-プロピル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド



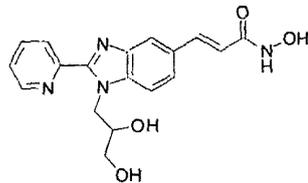
N-ヒドロキシ-3-〔2-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル)-1-(2,3-ヒドロキシ-プロピル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

10



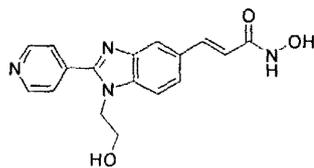
N-ヒドロキシ-3-〔1-(2,3-ヒドロキシ-プロピル)-2-(2-フェニル-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

20

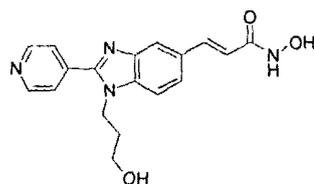


N-ヒドロキシ-3-〔1-(2,3-ヒドロキシ-プロピル)-2-(2-ピリジル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

30



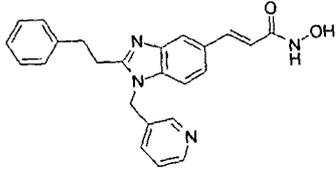
N-ヒドロキシ-3-〔1-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-(4-ピリジル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド



N-ヒドロキシ-3-〔1-(3-ヒドロキシ-プロピル)-2-(4-ピリジル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

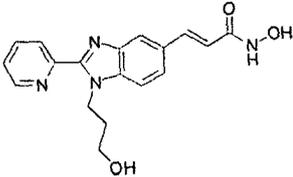
40

【化 2 - 3】

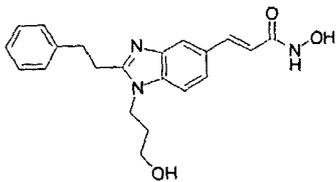


N-ヒドロキシ-3-〔1-(3-ピリジルメチル)-2-(2-フェニル-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

10

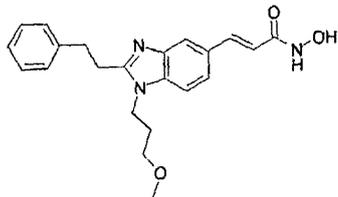


N-ヒドロキシ-3-〔1-(3-ヒドロキープロピル)-2-(2-ピリジル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド



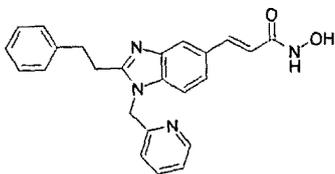
N-ヒドロキシ-3-〔1-(3-ヒドロキープロピル)-2-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

20

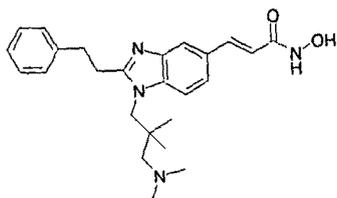


N-ヒドロキシ-3-〔1-(3-メトキープロピル)-2-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

30



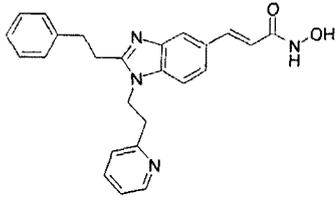
N-ヒドロキシ-3-〔2-フェネチル-1-(ピリジン-2-イル)メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド



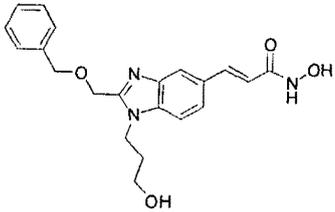
N-ヒドロキシ-3-〔1-(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピル)-2-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

40

【化 2 - 4】

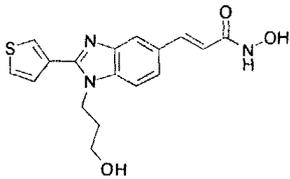


N-ヒドロキシ-3-[2-フェネチル-1-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド



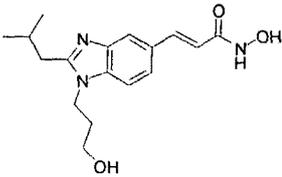
N-ヒドロキシ-3-[2-ベンジルオキシメチル-1-(3-ヒドロキシ-プロピル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド

10



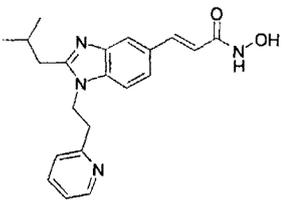
N-ヒドロキシ-3-[1-(3-ヒドロキシ-プロピル)-2-チオフェン-3-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド

20



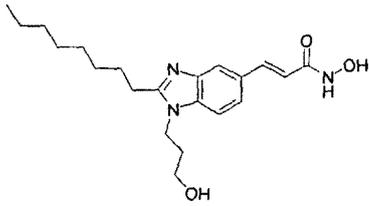
N-ヒドロキシ-3-[1-(3-ヒドロキシ-プロピル)-2-イソブチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド

30

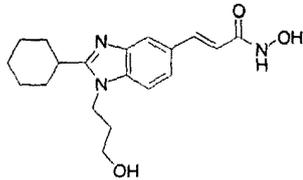


N-ヒドロキシ-3-[2-イソブチル-1-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド

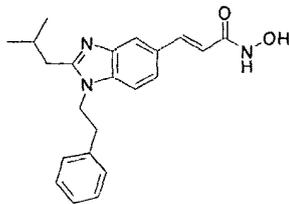
【化 2 - 5】



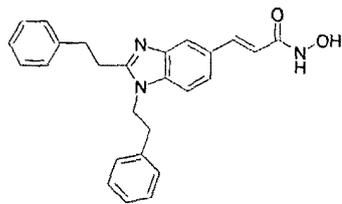
N-ヒドロキシ-3-〔1-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オクチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド



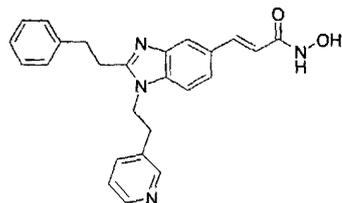
N-ヒドロキシ-〔2-シクロヘキシル-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド



N-ヒドロキシ-3-(2-イソブチル-1-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド



N-ヒドロキシ-3-(1,2-ジフェネチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド



N-ヒドロキシ-3-(2-フェネチル-1-(2-ピリジン-3-イル-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド

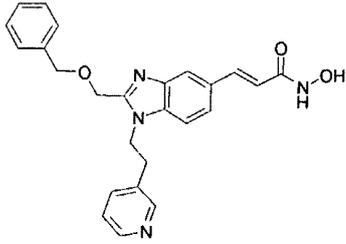
10

20

30

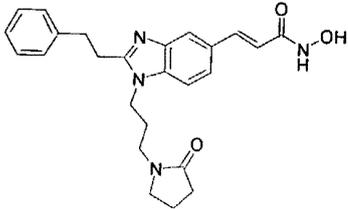
40

【化2-6】



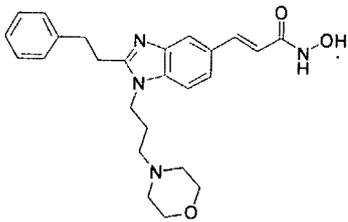
N-ヒドロキシ-3-〔2-ベンジルオキシメチル-1-(2-ピリジン-3-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

10



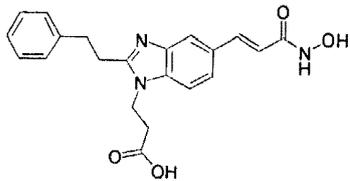
N-ヒドロキシ-3-〔1-[3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)プロピル]-2-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

20



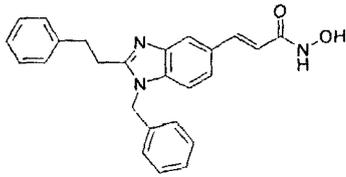
N-ヒドロキシ-3-〔1-(3-モルホリン-4-プロピル)-2-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

30

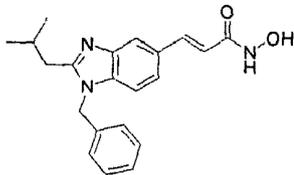


3-〔5-(2-ヒドロカルバモイル-ビニル)-2-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル〕-プロピオン酸

【化 2 - 7】

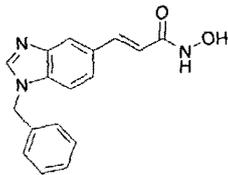


N-ヒドロキシ-3-(1-ベンジル-2-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド



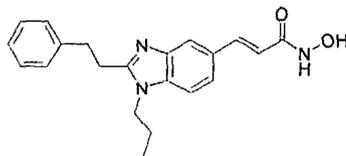
N-ヒドロキシ-3-(1-ベンジル-2-イソプロチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド

10



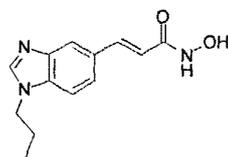
N-ヒドロキシ-3-(1-ベンジル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド

20

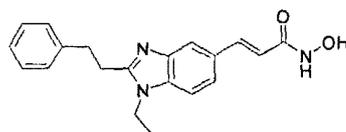


N-ヒドロキシ-3-(2-フェネチル-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド

30



N-ヒドロキシ-3-(1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド

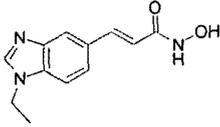


N-ヒドロキシ-3-(1-エチル-2-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド

40

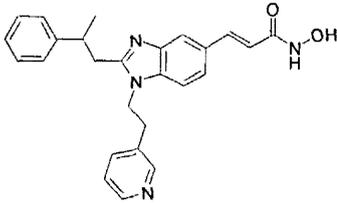
【化 2 - 8】

N-ヒドロキシ-3-(1-エチル-1H-ベンズ
イミダゾール-5-イル)-アクリルアミド



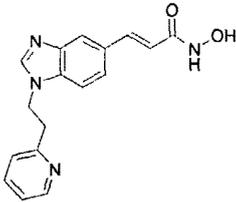
10

N-ヒドロキシ-3-[2-(2-フェニル-プロピル)
)-1-(2-ピリジン-3-イル-エチル)-1H-
ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド



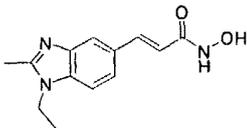
N-ヒドロキシ-3-[1-(2-ピリジン-
2-イル-エチル)-1H-ベンズイミダゾ-
ール-5-イル]-アクリルアミド

20



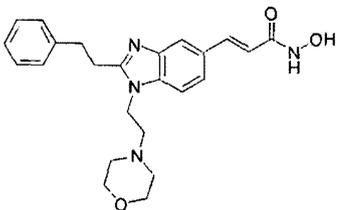
N-ヒドロキシ-3-(1-エチル-2-メチル-1H-
ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド

30

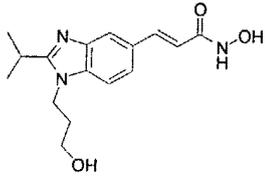


N-ヒドロキシ-3-[1-(2-モルホリン-4-
イル-エチル)-2-フェネチル-1H-ベンズ
イミダゾール-5-イル]-アクリルアミド

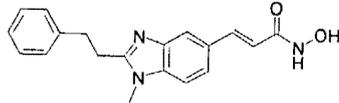
40



【化 2 - 9】

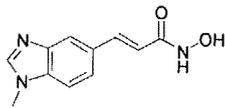


N-ヒドロキシ-3-〔1-(3-ヒドロキシプロピル)-2-イソプロピル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド



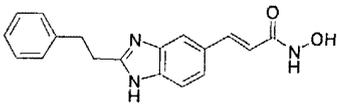
N-ヒドロキシ-3-(1-メチル-2-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド

10

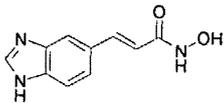


N-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド

20



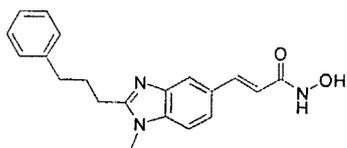
N-ヒドロキシ-3-(2-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド



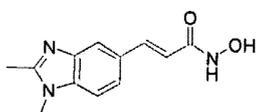
N-ヒドロキシ-3-(1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド

30

【化 2 - 1 0】

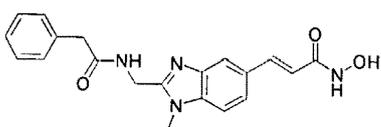


N-ヒドロキシ-3-〔1-メチル-2-(3-フェニル
ループロピル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル
〕-アクリルアミド



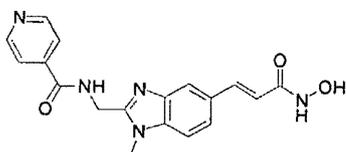
N-ヒドロキシ-3-(1,2-ジメチル-1H-ベンズ
イミダゾール-5-イル)-アクリルアミド

10

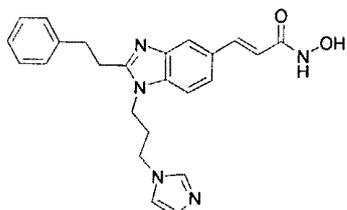


N-ヒドロキシ-3-〔1-メチル-2-(フェニル
アセチルアミノ-メチル)-1H-ベンズイミダゾ
ール-5-イル〕-アクリルアミド

20

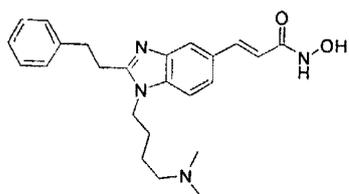


N-〔5-(2-ヒドロキシカルボモイル-ビニル)
-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル
メチル〕-イソニコチンアミド



N-ヒドロキシ-3-〔1-(3-イミダゾール-
1-イル-プロピル)-2-フェネチル-1H-ベ
ンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

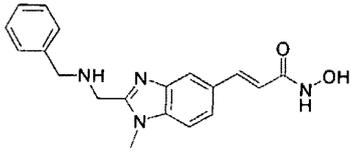
30



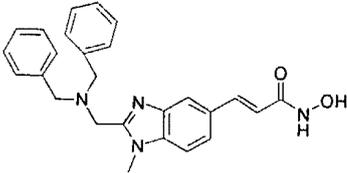
N-ヒドロキシ-3-〔1-(4-ジメチルアミノ
-プロピル)-2-フェネチル-1H-ベンズイミダ
ゾール-5-イル〕-アクリルアミド

40

【化 2 - 1 1】

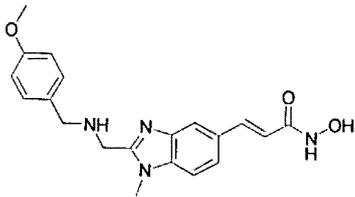


N-ヒドロキシ-3-〔2-(ベンジルアミノメチル)
)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル
〕-アクリルアミド



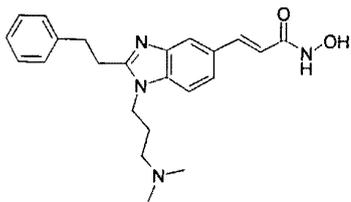
N-ヒドロキシ-3-〔2-〔(ジベンジルアミノ)
)-メチル〕-1-メチル-1H-ベンズイミダゾ
ール-5-イル〕-アクリルアミド

10



N-ヒドロキシ-3-〔2-〔(4-メトキシ-ベン
ジルアミノ)-メチル〕-1-メチル-1H-ベン
ズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

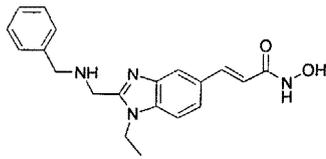
20



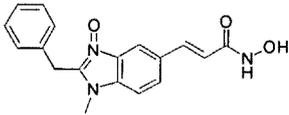
N-ヒドロキシ-3-〔1-(3-ジメチルアミノ
-プロピル)-2-フェネチル-1H-ベンズイミ
ダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

30

【化 2 - 1 2】

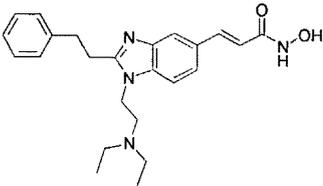


N-ヒドロキシ-3-〔2-(ベンジルアミノ)エチル〕-エチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド



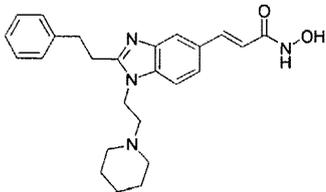
N-ヒドロキシ-3-(2-(ベンジル-1-メチル-3-オキソ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)エチル)-アクリルアミド

10



N-ヒドロキシ-3-〔1-(2-ジエチルアミノ)エチル〕-2-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

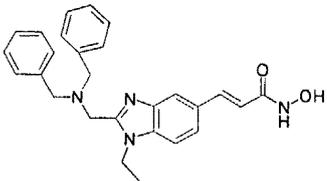
20



N-ヒドロキシ-3-〔2-フェネチル-1-(ピペリジン-1-イル)エチル〕-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

N-ヒドロキシ-3-〔2-〔(ジベンジルアミノ)メチル〕-1-エチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

30

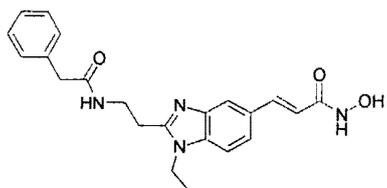


N-ヒドロキシ-3-(2-〔〔2-(4-フルオロフェニル)-アセチルアミノ〕メチル〕-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)エチル)-アクリルアミド

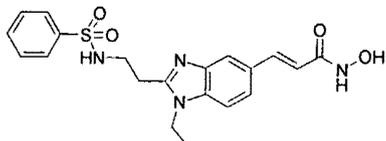
40

【化 2 - 1 3】

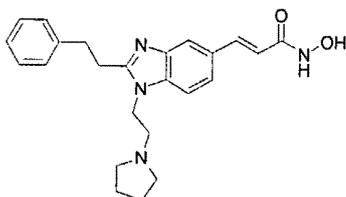
N-ヒドロキシ-3-[1-エチル-2-(2-フェニルアセチルアミノ-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド



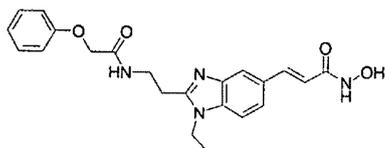
N-ヒドロキシ-3-[2-(2-ベンゼンスルホニルアミノ-エチル)-1-エチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド



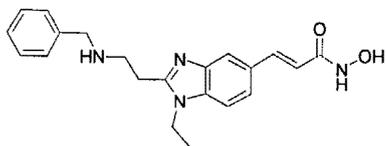
N-ヒドロキシ-3-[2-フェニエチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド



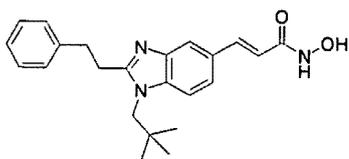
N-ヒドロキシ-3-[1-エチル-2-[2-(2-フェノキシアセチルアミノ)-エチル]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド



N-ヒドロキシ-3-[2-(2-ベンジルアミノ-エチル)-1-エチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド



N-ヒドロキシ-3-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド



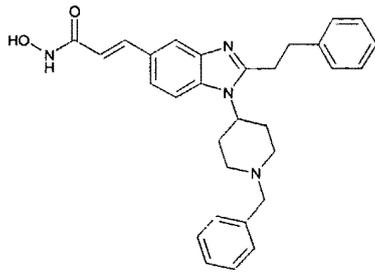
10

20

30

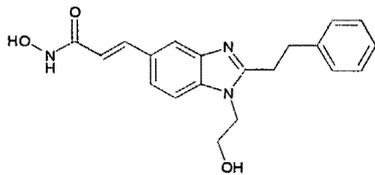
40

【化 2 - 1 4】



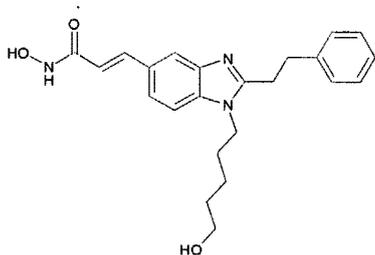
N-ヒドロキシ-3-〔1-（1-ベンジル-ピペ
リジン-4-イル）-2-フェネチル-1H-ベン
ズイミダゾール-5-イル〕アクリルアミド

10



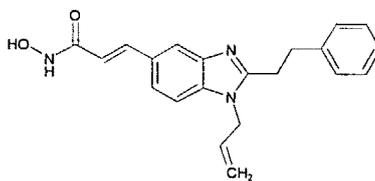
N-ヒドロキシ-3-〔1-（2-ヒドロキエチル）-
2-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕
-アクリルアミド

20



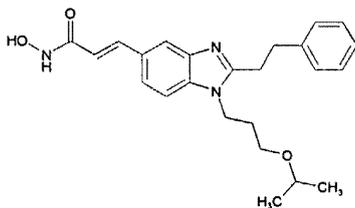
N-ヒドロキシ-3-〔1-（5-ヒドロキシ-ペン
チル）-2-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール
-5-イル〕-アクリルアミド

30



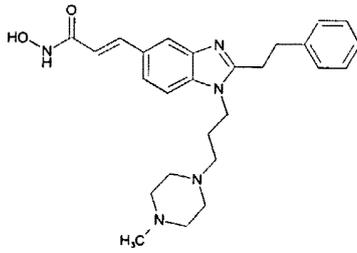
N-ヒドロキシ-3-（1-アリル-2-
フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-
5-イル）-アクリルアミド

40



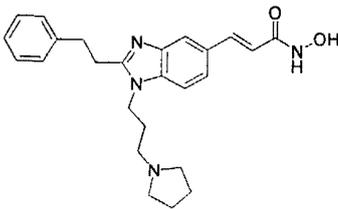
N-ヒドロキシ-3-（1-（3-イソプロキシ-プロ
ピル）-2-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-
5-イル）-アクリルアミド

【化 2 - 1 5】

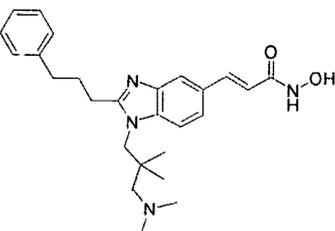


N-ヒドロキシ-3-〔1-〔3-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-2-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-エチル〕-フェニル-アクリルアミド

10

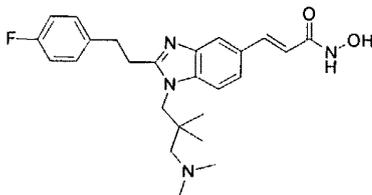


N-ヒドロキシ-3-〔2-フェネチル-1-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド



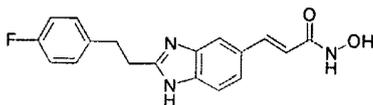
N-ヒドロキシ-3-〔1-(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピル)-2-(3-フェニル-プロピル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

20



N-ヒドロキシ-3-〔1-(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピル)-2-〔2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル〕-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

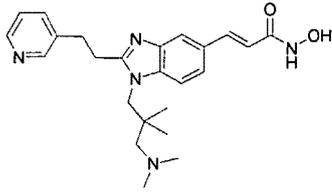
30



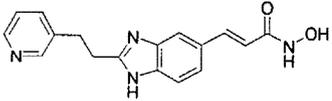
N-ヒドロキシ-3-〔2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル〕-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

40

【化 2 - 1 6】

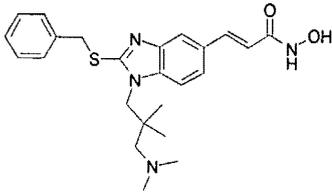


N-ヒドロキシ-3-〔1-(3-ジメチルアミノ-2, 2-ジメチル-プロピル)-2-(2-ピリジン-3-イル-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド



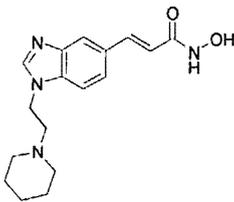
N-ヒドロキシ-3-〔2-(2-ピリジン-3-イル-プロピル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

10



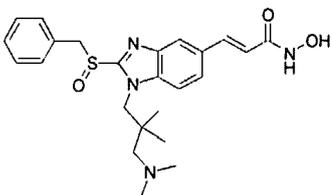
N-ヒドロキシ-3-〔2-ベンジルスルファニル-1-(3-ジメチルアミノ-2, 2-ジメチル-プロピル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

20



N-ヒドロキシ-3-〔1-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

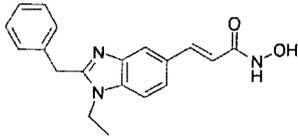
30



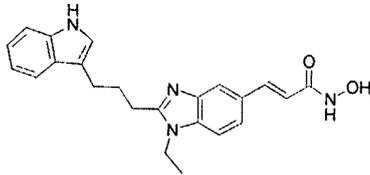
N-ヒドロキシ-3-〔1-(3-ジメチルアミノ-2, 2-ジメチル-プロピル)-2-フェニルメタンСуルホニル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

【化 2 - 17】

N-ヒドロキシ-3-(2-ベンジル-1-エチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド

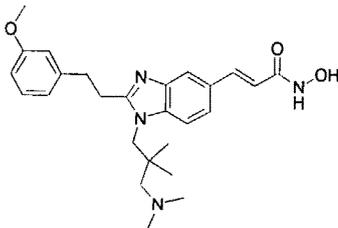


N-ヒドロキシ-3-[1-エチル-2-[3-(1H-インドール-3-イル)-プロピル]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド



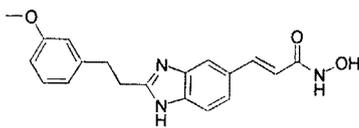
10

N-ヒドロキシ-3-[1-(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチルプロピル)-2-[2-(3-メトキシフェニル)-エチル]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド

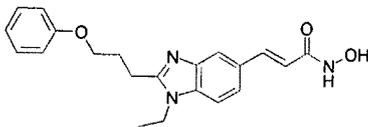


20

N-ヒドロキシ-3-[2-(3-メトキシフェニル)-エチル]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド

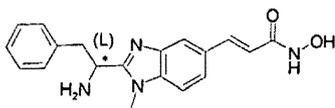


N-ヒドロキシ-3-[1-エチル-2-(3-フェノキシプロピル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド



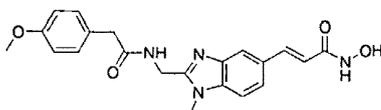
30

(L)-N-ヒドロキシ-3-[2-(1-アミノ-2-フェニルエチル)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド



40

N-ヒドロキシ-3-(2-{[2-(4-メトキシフェニル)-アセチルアミノ]-メチル}-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド



からなる群から選択される化合物、及びそれらの医薬的に許容される塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物及び医薬的に許容される希釈剤、賦形剤又

50

は担体を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

細胞増殖及び/又は血管新生の混乱によって起こるか、これと関連するか又はこれを伴う障害の治療用の医薬の製造における、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 9】

障害が増殖性障害である、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

増殖性障害が癌である、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】

ヒストンデアセチラーゼの阻害によって治療されうる障害の治療用の医薬の製造における、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 12】

障害が、増殖性障害である、請求項 11 に記載の使用。

【請求項 13】

障害が癌である、請求項 11 に記載の使用。

【請求項 14】

細胞増殖の阻害用の医薬の製造における、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 15】

患者における神経変性障害の治療用の医薬の製造における、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 16】

神経変性障害がハンチントン病である、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 17】

炎症性疾患及び/又は免疫系障害の治療用の医薬の製造における、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 18】

炎症性疾患及び/又は免疫系障害が関節リウマチである、請求項 17 に記載の使用。

【請求項 19】

炎症性疾患及び/又は免疫系障害が全身性エリテマトーデスである、請求項 17 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤であるヒドロキサメート化合物に関する。より詳細には、本発明は、ベンズイミダゾール含有化合物及びその製造方法に関する。これらの化合物は、増殖性障害、及び、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) の調節不全を伴うか、調節不全に関連するか又は付随する他の疾患の治療用医薬として有用でありうる。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

局所クロマチン構造は、遺伝子発現の調節における重要な要素として一般に認識されている。タンパク質-DNA複合体であるクロマチンの構造は、タンパク質成分であるヒストンの翻訳後修飾に強く影響される。ヒストンの可逆的アセチル化は、転写因子のDNAへの接近可能性を変えることによる遺伝子発現の調節の主要因子である。一般的に、ヒストンアセチル化のレベルの増加は転写活性の増加と関連しているのに対し、アセチル化のレベルの減少は遺伝子発現の抑制と関連している [Wadem P. A. Hum. Mol. Genet. 10, 693-698 (2001)、De Ruijter A. J. 40 50

M.ら, *Biochem. J.*, 370, 737-749 (2003)]. 正常細胞においては、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) とヒストンアセチルトランスフェラーゼは、バランスを維持するため、共にヒストンのアセチル化のレベルを制御している。HDACの阻害は、アセチル化ヒストンの蓄積をもたらし、これは、アポトーシス、ネクロシス、分化、細胞生存、増殖及び細胞分裂の阻害など、様々な細胞型依存性細胞応答をもたらす。

【0003】

HDAC阻害剤は、その癌細胞への治療効果について研究されてきた。例えば、スベロイルアニリドヒドロキサム酸 (SAHA) は、マウス赤白血病、膀胱、及び骨髄腫細胞株における分化及び/又はアポトーシスの強力な誘導剤である [Richon V. M.ら, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 5705-5708 (1996)、Richon V. M.ら, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95: 3003-3007 (1998)]. SAHAは、インビトロ及びインビボにおいて、前立腺癌細胞の増殖を抑制することが示されている [Butler L. M.ら, *Cancer Res.* 60, 5165-5170 (2000)]. その抗癌活性について広く研究されている他のHDAC阻害剤は、トリコスタチンA (TSA) 及びトラボキシシンBである [Yoshida M.ら, *J. Biol. Chem.*, 265, 17174 (1990)、Kijima M.ら, *J. Biol. Chem.*, 268, 22429 (1993)]. トリコスタチンAは、哺乳類のHDACの可逆的阻害剤である。トラボキシシンBは環状テトラペプチドであり、これは哺乳類のHDACの不可逆的阻害剤である。しかしながら、これらは、これらの化合物のインビボにおける不安定性のため、抗癌剤としてはそれほど望ましくない。近年、他の小分子HDAC阻害剤が、臨床評価に利用できるようになっている [US 6, 552, 065]。さらなるHDAC阻害化合物は文献 [Bouchain G.ら, *J. Med. Chem.*, 46, 820-830 (2003)] 及び特許 [WO 03/066579A2、WO 01/38322 A1] において報告されている。そのような阻害剤のインビボ活性は、それらの生物学的サンプル中のアセチル化ヒストンの量を増加させるその能力によって、直接モニターすることができる。HDAC阻害剤は神経変性過程を妨げることが報告されており、例えば、HDAC阻害剤は、ポリグルタミン依存神経変性を停止させる [Nature, 413 (6857): 739-43, 18 October, 2001]。さらに、HDAC阻害剤はまた、炎症性疾患及び/又は免疫系障害に関与することが知られているTNF、IFN、IL-1などのサイトカインの産生を阻害することが知られている [J. Biol. Chem. 1990; 265 (18): 10230-10237; Science, 1998; 281: 1001-1005; Dinarello C. A. 及び Moldawer L. L. *Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians. 2nd Edition*, Amgen Inc., 2000]。

【0004】

それでもなお、抗癌剤のような有用で改良された医薬特性を有することが期待されるさらなるHDAC阻害剤を提供する必要が未だ存在する。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0005】

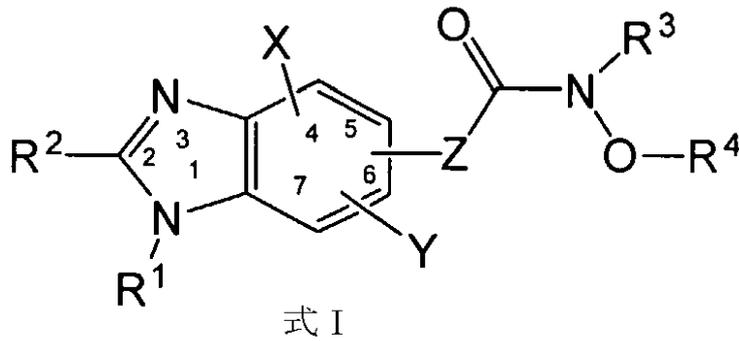
発明の要旨

【0006】

一つの局面において、本発明は式 (I) の化合物を提供する。

【0007】

【化1】



10

【0008】

(式中、

R¹は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキルヘテロアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルヘテロアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルコキシ(cycloalkyloxy)、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノ、アリールアミノ、フェノキシ、ベンジルオキシ、COOH、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、スルホニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルホニル、アリールスルフィニル、アミノスルホニル、SR⁶及びアシルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、非置換であってもよいし、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールスルフィニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ(alkoxyalkyl)、-COOH、-C(O)OR⁵、-COR⁵、-SH、-SR⁶、-OR⁶及びアシルからなる群から独立して選択される一以上の置換基によって置換されていてもよいが、

又はR¹=Lであり、

20

30

40

R²は、H、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキルヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルヘテロアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノ、アリールアミノ、フェノキシ、ベンジルオキシ、COOH、アルコキシカル

50

ボニル、アルキルアミノカルボニル、スルホニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルホニル、アリールスルフィニル、アミノスルホニル、 SR^6 及びアシルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、非置換であってもよいし、ハロゲン、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、 $-COOH$ 、 $-COR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-SH$ 、 $-SR^6$ 、 $-OR^6$ 及びアシルからなる群から独立して選択される一以上の置換基によって置換されていてもよいが、又は $R^2 = L$ であり、

R^3 は、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル及びアシルからなる群から選択されるか、又は、ナトリウム、カルシウム、マグネシウムから選択される金属イオンであり、

X 及び Y は同一であるか又は異なっており、 H 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、 $-COOH$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-COR^5$ 、 $-SH$ 、 $-SR^6$ 、 $-OR^6$ 、アシル及び $-NR^7R^8$ からなる群から独立して選択され、

R^4 は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル及びアシルからなる群から選択され、

各 R^5 は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル及びアシルからなる群から独立して選択され、

各 R^6 は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル及びアシルからなる群から独立して選択され、

各 R^7 及び R^8 は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択され、

L は、

a) $L = Cy - L^1 - W -$

(式中、

Cy は、 $C_1 - C_{15}$ アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアル

10

20

30

40

50

キル、アリール、アリーロキシ又はヘテロアリールであり、これらのいずれも、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、-COOH、-C(O)OR⁵、-COR⁵、-SH、-SR⁶、-OR⁶及びアシルからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

L¹は、C₁-C₅アルキルからなる群から選択され、これは、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、アルキル、アルコキシ、アシルアミノ及びアルキルアミノからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

Wは、単結合、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R⁹)-、-C(O)N(R⁹)-、-SO₂N(R⁹)-、N(R⁹)C(O)-、N(R⁹)SO₂-及び-N(R⁹)-C(O)-N(R¹⁰)-からなる群から選択される。))

b) L=Cy-L¹-W-L²

(式中、

Cyは、C₁-C₁₅アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、アリール、アリーロキシ又はヘテロアリールであり、これらのいずれも、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、-COOH、C(O)OR⁵、-COR⁵、-SH、-SR⁶、-OR⁶及びアシルからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

L¹及びL²は、同一であるか又は異なっており、独立してC₁-C₅アルキルであり、これらは、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルコキシ、アシルアミノ及びアルキルアミノからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

Wは、単結合、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R⁹)-、-C(O)N(R⁹)-、-SO₂N(R⁹)-、N(R⁹)C(O)-、N(R⁹)SO₂-及び-N(R⁹)-C(O)-N(R¹⁰)-からなる群から選択される。))

c) L=Cy-(CH₂)_m-W-

(式中、

Cyは、C₁-C₁₅アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、アリール、アリーロキシ又はヘテロアリールであり、これらのいずれも、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル

10

20

30

40

50

、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、 $-COOH$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $-COR^5$ 、 $-SH$ 、 $-SR^6$ 、 $-OR^6$ 及びアシルからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

mは0、1、2、3、4又は5であり、

Wは、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(O)N(R^9)-$ 、 $-SO_2N(R^9)-$ 、 $N(R^9)C(O)-$ 、 $N(R^9)SO_2-$ 及び $-N(R^9)-C(O)-N(R^{10})-$ からなる群から選択される。) 10

d) $L = L^1 - W - L^2$

(L^1 及び L^2 は、同一であるか又は異なっており、 $C_1 - C_5$ アルキルから独立して選択され、これらは、ハロゲン、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アルキル、アルコキシ、アシルアミノ、アルキルアミノからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

Wは、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(O)N(R^9)-$ 、 $-SO_2N(R^9)-$ 、 $N(R^9)C(O)-$ 、 $N(R^9)SO_2-$ 及び $-N(R^9)-C(O)-N(R^{10})-$ からなる群から選択される。) 20

からなる群から選択され、

R^9 及び R^{10} は、同一であるか又は異なっており、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_4 - C_9$ シクロアルキル、 $C_4 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキル及びアシルからなる群から独立して選択され、

Zは単結合であるか、又は、非置換の又は $C_1 - C_4$ アルキルからなる群から独立して選択される一以上の置換基で置換されている、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルから選択される。) 30

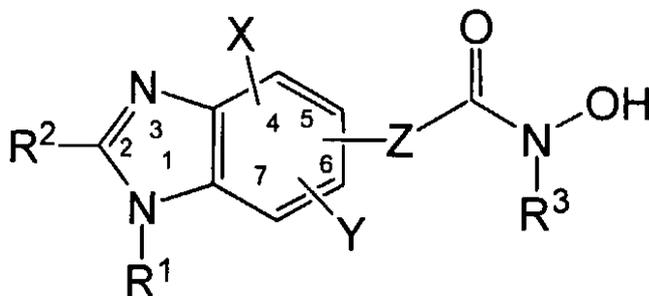
又はその医薬的に許容される塩である。

【0009】

ヒドロキサミック化合物の一つの適切な種類は、式 I a のものである。

【0010】

【化2】



式 I a

【0011】

(式中、

R^1 は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、シク 50

ロアルキルヘテロアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルヘテロアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノ、アリールアミノ、フェノキシ、ベンジルオキシ、COOH、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、スルホニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルホニル、アリールスルフィニル、アミノスルホニル、SR⁶及びアシルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、非置換であってもよいし、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールスルフィニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、-COOH、-C(O)OR⁵、-COR⁵、-SH、-SR⁶、-OR⁶及びアシルからなる群から独立して選択される一以上の置換基で置換されていてもよいが、又はR¹=Lであり、

10

20

R²は、H、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキルヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルヘテロアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノ、アリールアミノ、フェノキシ、ベンジルオキシ、COOH、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、スルホニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルホニル、アリールスルフィニル、アミノスルホニル、SR⁶及びアシルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、非置換であってもよいし、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、-COOH、-COR⁵、-C(O)OR⁵、-SH、-SR⁶、-OR⁶及びアシルからなる群から独立して選択される一以上の置換基で置換されていてもよいが、又はR²=Lであり、

30

40

R³は、H、C₁-C₆アルキル及びアシルからなる群から選択されるか、又は、ナトリウム、カルシウム、マグネシウムから選択される金属イオンであり、

50

X及びYは、同一であるか又は異なっており、H、ハロゲン、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、-COOH、-C(O)OR⁵、-COR⁵、-SH、-SR⁶、-OR⁶、アシル及び-NR⁷R⁸からなる群から独立して選択され、

10

各R⁵は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル及びアシルからなる群から独立して選択され、

各R⁶は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル及びアシルからなる群から独立して選択され、

20

各R⁷及びR⁸は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択され、

Lは、



(式中、

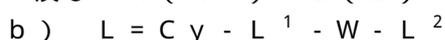
Cyは、C₁-C₁₅アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、アリール、アリールオキシ又はヘテロアリールであり、これらのいずれも、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、-COOH、-C(O)OR⁵、-COR⁵、-SH、-SR⁶、-OR⁶及びアシルからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

30

40

L¹は、C₁-C₅アルキルからなる群から選択され、これは、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、アルキル、アルコキシ、アシルアミノ及びアルキルアミノからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

Wは、単結合、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R⁹)-、-C(O)N(R⁹)-、-SO₂N(R⁹)-、N(R⁹)C(O)-、N(R⁹)SO₂-及び-N(R⁹)-C(O)-N(R¹⁰)-からなる群から選択され、



(式中、

Cyは、C₁-C₁₅アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアル

50

キル、アリール、アリーロキシ又はヘテロアリールであり、これらのいずれも、ハロゲン、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、 $-COOH$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-COR^5$ 、 $-SH$ 、 $-SR^6$ 、 $-OR^6$ 及びアシルからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

10

L^1 及び L^2 は、同一であるか又は異なっており、独立して $C_1 - C_5$ アルキルであり、これらは、ハロゲン、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アルキル、アルコキシ、アシルアミノ及びアルキルアミノからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

Wは、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(O)N(R^9)-$ 、 $-SO_2N(R^9)-$ 、 $N(R^9)C(O)-$ 、 $N(R^9)SO_2-$ 及び $-N(R^9)-C(O)-N(R^{10})-$ からなる群から選択され、

20

c) $L = Cy - (CH_2)_m - W -$

(式中、

Cyは、 $C_1 - C_{15}$ アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、アリール、アリーロキシ又はヘテロアリールであり、これらのいずれも、ハロゲン、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、 $-COOH$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $-COR^5$ 、 $-SH$ 、 $-SR^6$ 、 $-OR^6$ 及びアシルからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

30

mは0、1、2、3、4又は5であり、

Wは、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(O)N(R^9)-$ 、 $-SO_2N(R^9)-$ 、 $N(R^9)C(O)-$ 、 $N(R^9)SO_2-$ 及び $-N(R^9)-C(O)-N(R^{10})-$ からなる群から選択され、

40

d) $L = L^1 - W - L^2$

(L^1 及び L^2 は、同一であるか又は異なっており、 $C_1 - C_5$ アルキルから独立して選択され、これらは、ハロゲン、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アルキル、アルコキシ、アシルアミノ、アルキルアミノからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

Wは、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(O)N(R^9)-$ 、 $-SO_2N(R^9)-$ 、 $N(R^9)C(O)-$ 、 $N(R^9)SO_2-$ 及び $-N(R^9)-C(O)-N(R^{10})-$ からなる群から選択される。) からなる群から選択され、

からなる群から選択され、

R^9 及び R^{10} は、同一であるか又は異なっており、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_4 -$

50

C₉シクロアルキル、C₄ - C₉ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル及びアシルから独立して選択され、

Zは、非置換の又はC₁ - C₄アルキルからなる群から独立して選択される一以上の置換基で置換されている、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-、C₃ - C₆シクロアルキルから選択される。))

又はその医薬的に許容される塩である。

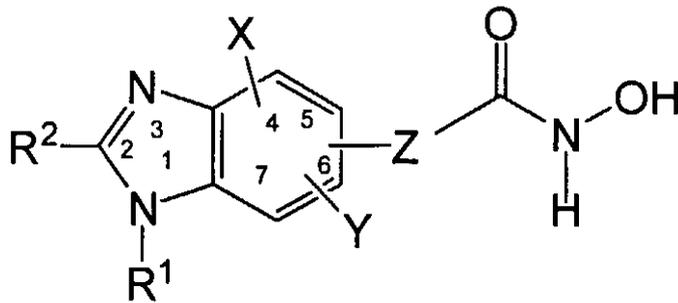
【0012】

有用な化合物の他の群は、式I bのものである。

【0013】

【化3】

10



式I b

20

【0014】

(式中、

R¹は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキルヘテロアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルヘテロアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノ、アリールアミノ、フェノキシ、ベンジルオキシ、COOH、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、スルホニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルホニル、アリールスルフィニル、アミノスルホニル、SR⁶及びアシルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、非置換であってもよいし、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールスルフィニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、-COOH、-C(O)OR⁵、-COR⁵、-SH、-SR⁶、-OR⁶及びアシルからなる群から独立して選択される一以上の置換基で置換されていてもよいが、

30

40

又はR¹ = Lであり、

R²は、H、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、

50

ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキルヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルヘテロアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルキル ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノ、アリールアミノ、フェノキシ、ベンジルオキシ、COOH、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、スルホニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルホニル、アリールスルフィニル、アミノスルホニル、SR⁶ 及びアシルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、非置換であってもよいし、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、-COOH、-COR⁵、-C(O)OR⁵、-SH、-SR⁶、-OR⁶ 及びアシルからなる群から独立して選択される一以上の置換基で置換されていてもよいが、又は R² = L であり、

X 及び Y は、同一であるか又は異なっており、H、ハロゲン、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、-COOH、-C(O)OR⁵、-COR⁵、-SH、-SR⁶、アシル及び -NR⁷R⁸ からなる群から独立して選択され、

各 R⁵ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル及びアシルからなる群から独立して選択され、

各 R⁶ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル及びアシルからなる群から独立して選択され、

各 R⁷ 及び R⁸ は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択され、

L は、

a) L = Cy - L¹ - W -

10

20

30

40

50

(式中、

Cyは、C₁ - C₁₅アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、アリール、アリーロキシ又はヘテロアリールであり、これらのいずれも、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、-COOH、-C(O)OR⁵、-COR⁵、-SH、-SR⁶、-OR⁶及びアシルからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

10

L¹は、C₁ - C₅アルキルからなる群から選択され、これは、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、アルキル、アルコキシ、アシルアミノ及びアルキルアミノからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

Wは、単結合、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R⁹)-、-C(O)N(R⁹)-、-SO₂N(R⁹)-、N(R⁹)C(O)-、N(R⁹)SO₂-及び-N(R⁹)-C(O)-N(R¹⁰)-からなる群から選択され、

20

b) L = Cy - L¹ - W - L²

(式中、

Cyは、C₁ - C₁₅アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、アリール、アリーロキシ又はヘテロアリールであり、これらのいずれも、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、-COOH、C(O)OR⁵、-COR⁵、-SH、-SR⁶、-OR⁶及びアシルからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

30

L¹及びL²は、同一であるか又は異なっており、独立してC₁ - C₅アルキルであり、これらは、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルコキシ、アシルアミノ及びアルキルアミノからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

40

Wは、単結合、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R⁹)-、-C(O)N(R⁹)-、-SO₂N(R⁹)-、N(R⁹)C(O)-、N(R⁹)SO₂-及び-N(R⁹)-C(O)-N(R¹⁰)-からなる群から選択される。))

c) L = Cy - (CH₂)_m - W -

(式中、

Cyは、C₁ - C₁₅アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、アリール、アリーロキシ又はヘテロアリールであり、これらのいずれも、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロア

50

ルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、 $-COOH$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $-COR^5$ 、 $-SH$ 、 $-SR^6$ 、 $-OR^6$ 及びアシルからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

mは、0、1、2、3、4又は5であり、

Wは、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(O)N(R^9)-$ 、 $-SO_2N(R^9)-$ 、 $N(R^9)C(O)-$ 、 $N(R^9)SO_2-$ 及び $-N(R^9)-C(O)-N(R^{10})-$ からなる群から選択され、

d) $L = L^1 - W - L^2$

(L^1 及び L^2 は、同一であるか又は異なっており、 $C_1 - C_5$ アルキルから独立して選択され、これらは、ハロゲン、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アルキル、アルコキシ、アシルアミノ、アルキルアミノからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

Wは、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(O)N(R^9)-$ 、 $-SO_2N(R^9)-$ 、 $N(R^9)C(O)-$ 、 $N(R^9)SO_2-$ 及び $-N(R^9)-C(O)-N(R^{10})-$ からなる群から選択される。) からなる群から選択され、

R^9 及び R^{10} は、同一であるか又は異なっており、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_4 - C_9$ シクロアルキル、 $C_4 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル及びアシルから独立して選択され、

Zは、非置換の又は $C_1 - C_4$ アルキルからなる群から独立して選択される一以上の置換基で置換されている、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルから選択される。) 又はその医薬的に許容される塩である。

【0015】

特定の有用性を有する構造上関連する化合物のいずれの基もそうであるように、その最終用途において、式(I)、(Ia)及び(Ib)の化合物についての特定の基が好適である。

【0016】

特定の好ましい実施態様において、 R^1 は、それぞれが上述のように置換されていてもよい、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_4 - C_9$ ヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択される。

【0017】

他の実施態様において、 R^1 は、それぞれが上述のように置換されていてもよい、 H 、ヒドロキシアルキル、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択されるのが好ましい。

【0018】

他の実施態様において、 R^1 は、それぞれが上述のように置換されていてもよい、 H 、ヒドロキシアルキル、アルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルからなる群から選択されるのが好ましい。

【0019】

10

20

30

40

50

他の実施態様において、 R^1 がアルキル又はヘテロアルキルであるとき、それは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキルで置換されていないのが好ましい。

【0020】

R^1 の特に好ましい値は、H、メチル、(ピリジン-2-イル)メチル、(ピリジン-3-イル)メチル、エチル、2-ヒドロキシ-エチル、2-(ピリジン-2-イル)エチル、2-(ピリジン-3-イル)エチル、2-フェニル-エチル、2-カルボキシ-エチル、2-(モルホリン-4-イル)-エチル、2-(ピペリジン-1-イル)-エチル、2-(ピロリジン(pyrollidin)-1-イル)-エチル、2-ジエチルアミノ-エチル、プロピル、2,3-ジ-ヒドロキシ-プロピル、3-ヒドロキシ-プロピル、3-メトキシ-プロピル、3-イソプロポキシ-プロピル、2,2-ジメチル-プロピル、3-ジメチルアミノ-プロピル、3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピル、3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピル、3-(モルホリン-4-イル)-プロピル、3-(イミダゾール-1-イル)-プロピル、3-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル、3-(ピロリジン-1-イル)-プロピル、4-ジメチルアミノ-ブチル、5-ヒドロキシ-ペンチル、アリル、ベンジル及び3,4,5-トリメトキシベンジルである。

10

【0021】

特に好ましい実施態様において、 R^2 は、それぞれが上述のように置換されていてもよい、H、ハロゲン、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_4 - C_9$ ヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択される。

20

【0022】

他の実施態様において、 R^2 は、それぞれが上述のように置換されていてもよい、H、アルキル、アリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、シクロアルキル及びLからなる群から選択されるのが好ましい。

【0023】

他の実施態様において、 R^2 は、それぞれが上述のように置換されていてもよい、H、ヒドロキシアルキル、アルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルからなる群から選択されるのが好ましい。

30

【0024】

他の実施態様において、 R^2 がアルキル又はヘテロアルキルであるとき、それは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキルで置換されていないのが好ましい。

【0025】

R^2 の特に好ましい値は、H、メチル、ベンジルアミノ-メチル、ジベンジルアミノ-メチル、[2-(4-フルオロ-フェニル)-アセチルアミノ]-メチル、[2-(4-メトキシ-フェニル)-アセチルアミノ]-メチル、4-メトキシ-ベンジルアミノ-メチル、ベンジルオキシ-メチル、フェニルアセチルアミノ-メチル、1-アミノ-2-フェニル-エチル、2-ベンジルアミノ-エチル、2-(3-メトキシ-フェニル)-エチル、2-(ピリジン-3-イル)エチル、2-(2-フェノキシアセチルアミノ)-エチル、2-ベンゼンスルホニルアミノ-エチル、2-フェニル-エチル、イソプロピル、2-フェニル-プロピル、3-フェニル-プロピル、3-フェノキシ-プロピル、3-(1H-インドール-3-イル)-プロピル、4-メトキシ-フェニル、4-フルオロ-フェニル、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル、イソブチル、シクロヘキシル、オクチル、ベンジル、ピリジン-2-イル、ピリジン-4-イル、チオフエン-3-イル、ベンジルスルファニル及び2-フェニルメタンスルファニルである。

40

【0026】

R^1 又は R^2 が置換されているとき、特に好ましい置換基は、ハロゲン、=O、=S、

50

- CN、-NO₂、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノ、フェノキシ、アルコキシアルキル、ベンジルオキシ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、-C(O)OR⁵、COOH、SH及びアシルからなる群から選択される。

【0027】

X及びYは、同一であっても異なってもよく、好ましくは、H、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、-CF₃、-NO₂、-C(O)R⁵、-OR⁶、-SR⁶、-CN及びNR⁷R⁸である。

10

【0028】

Xは、最も好ましくはHであり、

Yは、最も好ましくはHであり、

X及びYは、最も好ましくは芳香環の4及び7位にある。

【0029】

R³は、好ましくは、H、C₁-C₆アルキル又はアシル、より好ましくは、H又はC₁-C₄アルキル、最も好ましくは、Hであり、

R⁴は、好ましくは、H又はC₁-C₄アルキル、最も好ましくは、Hであり、

R⁵は、好ましくは、C₁-C₄アルキル、ヘテロアルキル又はアシル、最も好ましくは、メチルであり、

20

R⁶は、好ましくは、C₁-C₄アルキル、ヘテロアルキル又はアシル、最も好ましくは、C₁-C₄アルキルであり、

R⁷及びR⁸は、好ましくは、H、C₁-C₆アルキル、C₄-C₉シクロアルキル、C₄-C₉ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択される。

【0030】

Z部分は、好ましくは、式-CH=CH-の基である。該部分は、好ましくは、「E」配置であり、好ましくは、5又は6位に、最も好ましくは、5位にある。

【0031】

式Iの化合物に加えて、開示された実施態様はまた、そのような化合物の医薬的に許容される塩、医薬的に許容されるプロドラッグ、及び医薬的に活性な代謝物、ならびにそのような代謝物の医薬的に許容される塩に関する。そのような化合物、塩、プロドラッグ及び代謝物は、時には、「HDAC阻害剤(HDAC inhibiting agent)」又は「HDAC阻害剤(HDAC inhibitor)」と本明細書では呼ばれる。

30

【0032】

本発明はまた、医薬的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤とともに本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。

【0033】

なおさらなる局面において、本発明は、式(I)の化合物の治療有効量の投与を含む、細胞増殖及び/又は血管新生の混乱によって起こるか、これと関連するか又はこれを伴う障害の治療方法を提供する。

40

【0034】

該方法は、好ましくは、本明細書に記載した式(Ia)の化合物、より好ましくは式(Ib)の化合物の投与を含む。

【0035】

該障害は、好ましくは、癌、炎症性疾患/免疫系障害、血管線維腫、循環器疾患(例えば、再狭窄、動脈硬化)、線維性疾患(例えば、肝線維症)、糖尿病、自己免疫疾患、神経組織の崩壊のような慢性及び急性神経変性疾患、ハンチントン病、ならびに、真菌、細菌及びウイルスの感染のような感染性疾患からなるがこれらに限定されない群から選択さ

50

れる。他の実施態様において、該障害は増殖性障害である。増殖性障害は好ましくは癌である。

【0036】

本発明はまた、本明細書で開示された式(I)の化合物を含む、細胞増殖及び/又は血管新生の混乱によって起こるか、これと関連するか又はこれを伴う障害の治療用の薬剤を提供する。該薬剤は好ましくは抗癌剤である。

【0037】

該薬剤は、好ましくは式(Ia)の化合物、より好ましくは式(Ib)の化合物を含む。

【0038】

本発明はまた、細胞増殖及び/又は血管新生の混乱によって起こるか、これと関連するか又はこれを伴う障害の治療用の医薬の製造における、式(I)の化合物の使用に関する。該障害は、好ましくは、増殖性障害であり、最も好ましくは、癌である。

【0039】

本発明の化合物は、強力な抗増殖活性を有するとともに、驚くべきことに低い毒性を示す。

【0040】

なおさらなる実施態様において、本発明は、式(I)の化合物の治療有効量の投与を含む、ヒストンデアセチラーゼの阻害によって治療しうる障害、疾患又は状態の治療方法を提供する。

【0041】

該方法は、好ましくは、本発明書で記載された式(Ia)の化合物、より好ましくは式(Ib)の化合物の投与を含む。

【0042】

該障害は、好ましくは、増殖性障害(例えば、癌);ハンチントン病、ポリグルタミン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、発作、線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、捻転ジストニア、痙性の斜頸及び運動異常、家族性振戦、ジルドラトレット症候群、びまん性レビー小体病、進行性核上性麻痺、ピック病、脳内出血 原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、肥厚性間質性多発性神経障害、網膜色素変性症、遺伝性視神経萎縮症、遺伝性痙性対麻痺、進行性失調症及びシャイ・ドレーガー症候群を含む神経変性疾患; 2型糖尿病を含む代謝性疾患; 緑内障、加齢性黄斑変性症、血管新生緑内障を含む眼の変性疾患; 関節リウマチ(RA)、変形性関節症、若年性慢性関節炎、移植片対宿主病、乾癬、ぜんそく、脊椎関節症、乾癬、クローン病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、アルコール性肝炎、糖尿病、シェーグレン症候群、多発性硬化症、強直性脊椎炎、膜性糸球体症、椎間板性疼痛、全身性エリテマトーデスを含む炎症性疾患及び/又は免疫系障害; 癌、乾癬、関節リウマチを含む血管新生を伴う疾患; 躁うつ病、統合失調症、うつ病及び認知症を含む精神的障害; 心不全、再狭窄及び動脈硬化症を含む循環器疾患; 肝線維症、嚢胞性線維症及び血管線維腫を含む線維性疾患; カンジダ・アルビカンスのような真菌感染、細菌感染、単純ヘルペスのようなウイルス感染、マラリアのような原虫感染、リーシュマニア感染、トリパノソーマ・ブルーセイ感染、トキソプラズマ症及びコクシジウム症を含む感染性疾患、ならびに、サラセミア、貧血及び鎌状赤血球貧血を含む造血性障害からなるが、これらに限定されない群から選択される。

【0043】

本発明はまた、本明細書で開示された式(I)の化合物を含む、ヒストンデアセチラーゼの阻害によって治療されうる障害、疾患又は状態の治療用の薬剤を提供する。該薬剤は、好ましくは抗癌剤である。

【0044】

本発明はまた、ヒストンデアセチラーゼの阻害によって治療されうる障害、疾患又は状態の治療用の医薬の製造における、式(I)の化合物の使用に関する。

【0045】

10

20

30

40

50

本発明はまた、式(Ⅰ)に従う化合物の有効量の投与を含む、細胞増殖の阻害方法を提供する。

【0046】

さらになおさらなる局面において、本発明は、式(Ⅰ)の化合物の治療有効量の投与を含む、患者における神経変性障害の治療方法を提供する。該方法は、好ましくは本明細書で記載された、式(Ⅰa)の化合物、より好ましくは式(Ⅰb)の化合物の投与を含む。該神経変性障害は、好ましくはハンチントン病である。

【0047】

本発明はまた、本明細書で開示された式(Ⅰ)の化合物を含む、神経変性障害の治療用の薬剤を提供する。該薬剤は、好ましくは抗ハンチントン病剤である。

10

【0048】

本発明はまた、神経変性障害の治療用の医薬の製造における、式(Ⅰ)の化合物の使用に関する。該神経変性障害は、好ましくはハンチントン病である。

【0049】

さらになおさらなる局面において、本発明は、式(Ⅰ)の化合物の治療有効量の投与を含む、患者における炎症性疾患及び/又は免疫系障害の治療方法を提供する。該方法は、好ましくは本明細書で記載された式(Ⅰa)の化合物、より好ましくは式(Ⅰb)の化合物の投与を含む。一つの実施態様において、炎症性疾患及び/又は免疫系障害は、関節リウマチである。他の実施態様において、炎症性疾患及び/又は免疫系障害は、全身性エリテマトーデスである。

20

【0050】

本発明はまた、本明細書で記載された式(Ⅰ)の化合物を含む、炎症性疾患及び/又は免疫系障害の治療用の薬剤を提供する。

【0051】

本発明はまた、炎症性疾患及び/又は免疫系障害の治療用の医薬の製造における、式(Ⅰ)の化合物の使用に関する。一つの実施態様において、炎症性疾患及び/又は免疫系障害は、関節リウマチである。他の実施態様において、炎症性疾患及び/又は免疫系障害は、全身性エリテマトーデスである。

【0052】

そのような化合物の有効性をモニターするため、本発明は、腫瘍組織、脳及び血液のような、ヒト又は動物種からのサンプル中の、アセチル化ヒストンのレベルを検出及び定量化するのに適切な方法を記載する。該方法は、酵素免疫測定法(ELISA)に基づいており、腫瘍組織、脳及び血液のような、ヒト又は動物種からの細胞抽出物又はサンプル中のアセチル化ヒストンの定量化に使用されうる。従来のシステムより好ましいELISAは、各生物学的試験系において薬剤治療の効果又は薬剤の有効性を測定する際に、アセチル化ヒストンの濃度の高い処理量の定量的決定を可能とする。従来のELISA技法の一般的な概説については、Crowther JR (1995) *molecular biology vol. 42*、Humana中の方法におけるELISA理論及び実施を参照して下さい。

30

【0053】

さらになおさらなる局面において、本発明は、酵素免疫測定法を用いた生物学的サンプル中のアセチル化ヒストンの濃度を測定する方法を提供し、該酵素免疫測定法は、一次捕捉抗体又はその一部と二次検出抗体又はその一部との組み合わせを含んでいる。

40

【0054】

一次捕捉抗体は、好ましくは、抗H3モノクローナル抗体、抗アセチル化H3ポリクローナル抗体、ヤギ抗H3ポリクローナル抗体、ヤギ抗アセチル化H3ポリクローナル抗体及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。二次検出抗体は、好ましくは、抗H3モノクローナル抗体、抗アセチル化H3ポリクローナル抗体、ヤギ抗H3ポリクローナル抗体、ヤギ抗アセチル化H3ポリクローナル抗体及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

50

【 0 0 5 5 】

特に好ましい実施態様において、一次捕捉抗体はマウス抗H3モノクローナル抗体であり、二次検出抗体はラット抗アセチル化H3ポリクローナル抗体である。

【 0 0 5 6 】

本発明はまた、細胞中のヒストンデアセチラーゼ阻害剤の薬理効果を同定する方法を提供し、該方法は、

- a) ヒストンデアセチラーゼ阻害剤で処理された細胞を提供する工程と、
 - b) 請求項32～35のいずれか1項に記載の方法によって、細胞中のアセチル化ヒストン濃度を測定する工程と、
 - c) 該アセチル化ヒストン濃度と、コントロールサンプルのアセチル化ヒストン濃度とを比較する工程と
- を含む。

10

【 0 0 5 7 】

好ましい実施態様において、コントロールサンプルは、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤によって処理されていない細胞に由来している。他の好ましい実施態様において、細胞は腫瘍細胞である。

【 0 0 5 8 】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、好ましくは、式(1)の化合物を含む。

【 0 0 5 9 】

本発明はまた、被験体におけるヒストンデアセチラーゼ阻害剤の薬理効果を同定する方法を提供し、該方法は、

- a) ヒストンデアセチラーゼ阻害剤で処理された被験体から生物学的サンプルを得る工程と、
 - b) 上記の発明に従った方法によって、生物学的サンプル中のアセチル化ヒストン濃度を測定する工程と、
 - c) 該アセチル化ヒストン濃度と、コントロールサンプルのアセチル化ヒストン濃度とを比較する工程と
- を含む。

20

【 0 0 6 0 】

コントロールサンプルは、好ましくは、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤によって処理されていない被験体由来の生物学的サンプルである。

30

【 0 0 6 1 】

本発明の方法において、生物学的サンプルは、好ましくは、組織、血液、血清、血漿、尿、唾液及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 6 2 】

実施態様の詳細な説明

ヒストンアセチラーゼ阻害剤を含むがこれに限定されないデアセチラーゼ阻害剤でありうるヒドロキサメート化合物(例えば、置換基の一つにヒドロキサム酸を含むベンズイミダゾール)が開示される。該ヒドロキサメート化合物は、単独で又は医薬的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤と共に使用されるとき、細胞増殖及び/又は血管新生の混乱によって起こるか、これと関連するか又はこれを伴う障害の予防又は治療に適切でありうる。そのような障害の例は、癌である。

40

【 0 0 6 3 】

本発明書で用いられている「癌」との用語は、細胞の無制御の異常増殖によって特徴付けられる、非常に多くの状態を含むことを意図する一般的な用語である。

【 0 0 6 4 】

本発明の化合物は、ユーイング肉腫、骨肉種、軟骨肉腫等を含む骨癌、聴神経腫、神経芽細胞腫、神経膠腫及び他の脳腫瘍を含む脳及びCNSの腫瘍、脊髄腫瘍、乳癌、直腸結腸癌、進行直腸結腸腺癌、副腎皮質癌(adenocortical carcinom

50

a)、膵癌、下垂体癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、胸腺癌、多発性内分泌腺腫 (multiple endocrine neoplasia) を含む内分泌腺癌、胃癌、食道癌、小腸癌、肝臓癌、肝外胆管癌 (extra hepatic bile duct cancer)、消化管カルチノイド腫瘍、胆嚢癌を含む消化管癌、精巣癌、陰茎癌、前立腺癌を含む泌尿生殖器癌、子宮頸癌、卵巣癌、膣癌、子宮/子宮内膜癌、外陰癌、妊娠絨毛癌、卵管癌、子宮肉腫を含む婦人科癌、口腔癌、口唇癌、唾液腺癌、喉頭癌、下咽頭癌、中咽頭癌 (orthopharynx cancer)、鼻腔癌、副鼻腔癌、上咽頭癌を含む頭頸部癌、小児白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、有毛細胞白血病、急性前骨髄球性白血病、形質細胞性白血病、骨髄腫を含む白血病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患、再生不良性貧血、ファンコニ貧血、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症を含む血液障害、小細胞肺癌、非小細胞肺癌を含む肺癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、末梢T細胞リンパ腫、AIDS関連リンパ腫を含むリンパ腫、網膜芽細胞腫、眼内黒色腫を含む眼の癌、黒色腫、非黒色腫皮膚癌、メルケル細胞癌、軟部組織肉腫 (例えば、小児軟部組織肉腫、成人軟部組織肉腫)、カボジ肉腫を含む皮膚癌、腎臓癌、ウィルムス腫瘍、膀胱癌、尿道癌を含む泌尿器系の癌、及び移行上皮癌を含むがこれらに限定されない多様な癌の治療に有用であることが予想される。

10

【0065】

本発明の化合物により治療されうる好ましい癌は、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、頭頸部癌、腎臓、胃及び脳の癌である。

20

【0066】

本発明の化合物により治療されうる好ましい癌は、皮膚T細胞リンパ腫 (CTCL) 及び末梢T細胞リンパ腫である。

【0067】

本発明の化合物により治療されうる好ましい癌は、固形腫瘍及び血液悪性腫瘍を含む。

【0068】

該化合物はまた、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 調節不全に伴うか、これに関連するか又は付随する障害の治療に使用されうる。

【0069】

HDAC活性が関係するか又は少なくとも一部は介在することが知られている多くの障害があり、ここで、HDAC活性は、発症の引き金を引く役割を果たしていることが知られているか、又はその症状は、HDAC阻害剤によって軽減されることが知られているか又は示されている。本発明の化合物によって治療されやすいと期待されるこの種の障害には、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない。増殖性障害 (例えば、癌) ; ハンチントン病、ポリグルタミン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、発作、線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、捻転ジストニア、痙性の斜頸及び運動異常、家族性振戦、ジルドラトレット症候群、びまん性レビー小体病、進行性核上性麻痺、ピック病、脳内出血、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、肥厚性間質性多発性神経障害、網膜色素変性症、遺伝性視神経萎縮症、遺伝性痙性対麻痺、進行性失調症及びシャイ・ドレーガー症候群を含む神経変性疾患 ; 2型糖尿病を含む代謝性疾患 ; 緑内障、加齢性黄斑変性症、血管新生緑内障を含む眼の変性疾患 ; 関節リウマチ (RA)、変形性関節症、若年性慢性関節炎、移植片対宿主病、乾癬、ぜんそく、脊椎関節症、乾癬、クローン病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、アルコール性肝炎、糖尿病、シェーグレン症候群、多発性硬化症、強直性脊椎炎、膜性糸球体症、椎間板性疼痛、全身性エリテマトーデスを含む炎症性疾患及び/又は免疫系障害 ; 癌、乾癬、関節リウマチを含む血管新生を伴う疾患 ; 躁うつ病、統合失調症、躁病 (mania)、うつ病及び認知症を含む精神的障害 ; 心不全、再狭窄及び動脈硬化症を含む循環器疾患 ; 肝線維症、嚢胞性線維症及び血管線維腫を含む線維性疾患 ; カンジダ・アルピカンスのような真菌感染、細菌感染、単純ヘルペスのようなウイルス感染、マラリアのような原虫感染、リーシュマニア感染、トリパノソーマ・ブルーセイ感染、トキソプラズマ症及びコクシジウム症を含む感染性疾患、なら

30

40

50

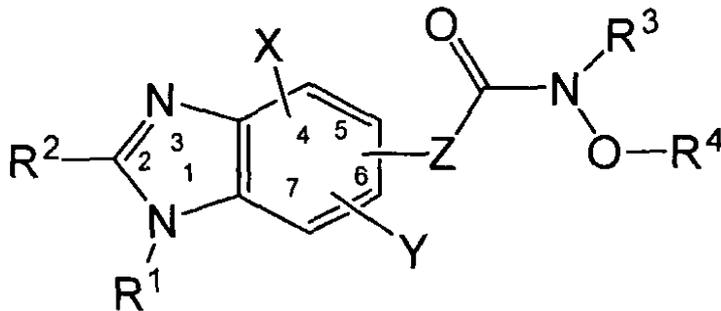
びに、サラセミア、貧血及び鎌状赤血球貧血を含む造血性障害。

【0070】

本発明のヒドロキサマト化合物は、以下の構造(I)を有する。

【0071】

【化4】



式I

【0072】

(式中、

R¹は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキルヘテロアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルヘテロアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノ、アリールアミノ、フェノキシ、ベンジルオキシ、COOH、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、スルホニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルホニル、アリールスルフィニル、アミノスルホニル、SR⁶及びアシルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、非置換であってもよいし、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールスルフィニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、-COOH、-C(O)OR⁵、-COR⁵、-SH、-SR⁶、-OR⁶及びアシルからなる群から独立して選択される一以上の置換基によって置換されていてもよいが、又はR¹=Lであり、

R²は、H、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキルヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルヘテロアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、アリールヘテロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ア

10

20

30

40

50

ルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリアル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、アリアルアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノ、アリアルアミノ、フェノキシ、ベンジルオキシ、COOH、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、スルホニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリアルスルホニル、アリアルスルフィニル、アミノスルホニル、SR⁶及びアシルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、非置換であってもよいし、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリアル、ヘテロアリアル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリアル、アルコキシヘテロアリアル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、アリアルアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリアルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、-COOH、-COR⁵、-C(O)OR⁵、-SH、-SR⁶、-OR⁶及びアシルからなる群から独立して選択される一以上の置換基によって置換されていてもよいが、
又はR²=Lであり、

10

20

R³は、H、C₁-C₆アルキル及びアシルからなる群から選択されるか、又は、ナトリウム、カルシウム、マグネシウムから選択される金属イオンであり、

X及びYは、同一であるか又は異なっており、H、ハロゲン、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリアル、ヘテロアリアル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリアル、アルコキシヘテロアリアル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、アリアルアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリアルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、-COOH、-C(O)OR⁵、-COR⁵、-SH、-SR⁶、アシル及び-NR⁷R⁸からなる群から独立して選択され、

30

R⁴は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル及びアシルからなる群から選択され、

各R⁵は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル及びアシルからなる群から独立して選択され、

40

各R⁶は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル及びアシルからなる群から独立して選択され、

各R⁷及びR⁸は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択され、

50

L は、

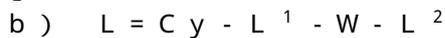


(式中、

C y は、C₁ - C₁₅ アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、アリール、アリーロキシ又はヘテロアリールであり、これらのいずれも、ハロゲン、= O、= S、- CN、- NO₂、- CF₃、- OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、- COOH、- C(O)OR⁵、- COR⁵、- SH、- SR⁶、- OR⁶ 及びアシルからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

L¹ は、C₁ - C₅ アルキルからなる群から選択され、これは、ハロゲン、= O、= S、- CN、- NO₂、アルキル、アルコキシ、アシルアミノ及びアルキルアミノからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

W は、単結合、- O -、- S -、- S(O) -、- S(O)₂ -、- N(R⁹) -、- C(O)N(R⁹) -、- SO₂N(R⁹) -、N(R⁹)C(O) -、N(R⁹)SO₂ - 及び - N(R⁹) - C(O) - N(R¹⁰) - からなる群から選択される。))



(式中、

C y は、C₁ - C₁₅ アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、アリール、アリーロキシ又はヘテロアリールであり、これらのいずれも、ハロゲン、= O、= S、- CN、- NO₂、- CF₃、- OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、- COOH、- C(O)OR⁶、- COR⁵、- SH、- SR⁶、- OR⁶ 及びアシルからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

L¹ 及び L² は、同一であるか又は異なっており、独立して C₁ - C₅ アルキルであり、これらは、ハロゲン、= O、= S、- CN、- NO₂、- CF₃、- OCF₃、アルキル、アルコキシ、アシルアミノ及びアルキルアミノからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

W は、単結合、- O -、- S -、- S(O) -、- S(O)₂ -、- N(R⁹) -、- C(O)N(R⁹) -、- SO₂N(R⁹) -、N(R⁹)C(O) -、N(R⁹)SO₂ - 及び - N(R⁹) - C(O) - N(R¹⁰) - からなる群から選択される。))



(式中、

C y は、C₁ - C₁₅ アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、アリール、アリーロキシ又はヘテロアリールであり、これらのいずれも、ハロゲ

10

20

30

40

50

ン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、アルコキシアルキ、-COOH、C

10

以上) 及びアシルからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

mは0、1、2、3、4又は5であり、

Wは、単結合、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R⁹)-、-C(O)N(R⁹)-、-SO₂N(R⁹)-、N(R⁹)C(O)-、N(R⁹)SO₂-及び-N(R⁹)-C(O)-N(R¹⁰)-からなる群から選択される。))

d) L = L¹ - W - L²

(L¹及びL²は、同一であるか又は異なっており、C₁-C₅アルキルから独立して選択され、これらは、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルコキシ、アシルアミノ、アルキルアミノからなる群から独立して選択される一以上の置換基で必要に応じ置換されていてもよく、

20

Wは、単結合、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R⁹)-、-C(O)N(R⁹)-、-SO₂N(R⁹)-、N(R⁹)C(O)-、N(R⁹)SO₂-及び-N(R⁹)-C(O)-N(R¹⁰)-からなる群から選択される。))

からなる群から選択され、

R⁹及びR¹⁰は、同一であるか又は異なっており、H、C₁-C₆アルキル、C₄-C₉シクロアルキル、C₄-C₉ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル及びアシルから独立して選択され、

Zは単結合であるか、又は、非置換の又はC₁-C₄アルキルからなる群から独立して選択される一以上の置換基で置換されている、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-及びC₃-C₆シクロアルキルから選択される。))

30

又はその医薬的に許容される塩である。

【0073】

本明細書で用いる場合、非置換との用語は、置換基がないか又は唯一の置換基が水素であることを意味する。

【0074】

「ハロゲン」は、塩素、フッ素、臭素又はヨウ素を表す。

【0075】

基又は基の一部としての「アルキル」は、直鎖又は分岐の脂肪族炭化水素基を示し、特に断りのない限り、好ましくはC₁-C₁₄アルキル、より好ましくはC₁-C₁₀アルキル、最も好ましくはC₁-C₆である。適切な、直鎖及び分岐のC₁-C₆アルキル置換基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ヘキシル等が挙げられる。

40

【0076】

「アルキルアミノ」は、指定されていない限り、モノアルキルアミノ及びジアルキルアミノの両方を含む。「モノアルキルアミノ」は、-NH-アルキル基を意味し、「ジアルキルアミノ」は、-N(アルキル)₂基を意味し、ここで、アルキルは上記で定義された通りである。アルキル基は、好ましくはC₁-C₆アルキル基である。

【0077】

「アリールアミノ」は、指定されていない限り、モノ-アリールアミノ及びジ-アリー

50

ルアミノの両方を含む。モノ - アリールアミノは、式アリールNH - 基を意味し、ジ - アリールアミノは、式(アリール₂)N - 基を意味し、ここで、アリールは本明細書に定義された通りである。

【0078】

「アシル」は、アルキル - CO - 基を意味し、ここで、アルキル基は本明細書に記載された通りである。アシルの例には、アセチル及びベンゾイルが挙げられる。アルキル基は、好ましくはC₁ - C₆アルキル基である。

【0079】

基又は基の一部としての「アルケニル」は、少なくとも一つの炭素 - 炭素二重結合を含み、直鎖であっても分岐していてもよく、好ましくは2 ~ 14個の炭素原子、より好ましくは2 ~ 12個の炭素原子、最も好ましくは2 ~ 6個の炭素原子を鎖中に有している脂肪族炭化水素基を意味する。その基は、直鎖中に複数の二重結合を含んでいてもよく、それぞれに関する幾何学的配置は独立してE又はZである。典型的なアルケニル基には、エテニル及びプロペニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0080】

「アルコキシ」は、-O-アルキル基を示し、ここで、アルキルは本明細書に定義される。好ましくは、アルコキシは、C₁ - C₆アルコキシである。例には、メトキシ及びエトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【0081】

「アルケニルオキシ」は、-O-アルケニル基を示し、ここで、アルケニルは本明細書に定義された通りである。好ましいアルケニルオキシ基は、C₁ - C₆アルケニルオキシ基である。

20

【0082】

「アルキニルオキシ」は、-O-アルキニル基を示し、ここで、アルキニルは本明細書に定義された通りである。好ましいアルキニルオキシ基は、C₁ - C₆アルキニルオキシ基である。

【0083】

「アルコキシカルボニル」は、-C(O)-O-アルキル基を示し、ここで、アルキルは本明細書に定義された通りである。アルキル基は、好ましくは、C₁ - C₆アルキル基である。例には、メトキシカルボニル及びエトキシカルボニルが挙げられるが、これらに

30

【0084】

「アルキルスルフィニル」は、-S(O)-アルキル基を意味し、ここで、アルキルは上記で定義された通りである。アルキル基は、好ましくは、C₁ - C₆アルキル基である。典型的なアルキルスルフィニル基には、メチルスルフィニル及びエチルスルフィニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0085】

「アルキルスルホニル」は、-S(O)₂-アルキル基を示し、ここで、アルキルは上記で定義された通りである。アルキル基は、好ましくは、C₁ - C₆アルキル基である。例には、メチルスルホニル及びエチルスルホニルが挙げられるが、これらに限定されない

40

【0086】

基又は基の一部としての「アルキニルは、炭素 - 炭素トリップ(trip)結合を含み、直鎖であっても分岐していてもよく、好ましくは2 ~ 14個からの炭素原子、より好ましくは鎖中に2 ~ 12個の炭素原子、好ましくは鎖中に2 ~ 6個の炭素原子を有している脂肪族炭化水素基を意味する。典型的な構造には、エチニル及びプロピニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0087】

「アルキルアミノカルボニル」は、アルキルアミノ - カルボニル基を示し、ここで、アルキルアミノは上記で定義された通りである。

50

【 0 0 8 8 】

「シクロアルキル」は、特に指定されていない限り、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の、飽和又は一部飽和の、単環又は縮合又はスピロ多環の、好ましくは、1つの環あたり3～9個の炭素を含んでいる炭素環である。

【 0 0 8 9 】

アルキル及びシクロアルキル置換基の上記議論はまた、例えば、制限なく、アルコキシ、アルキルアミン、アルキルケトン、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルスルホニル及びアルキルエステル置換基等の、他の置換基のアルキル部分に適用される。

【 0 0 9 0 】

「シクロアルキルアルキル」は、シクロアルキル - アルキル - 基を意味し、ここで、シクロアルキル及びアルキル部分は上記の通りである。典型的なモノシクロアルキルアルキル基には、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル及びシクロヘプチルメチルが挙げられる。

10

【 0 0 9 1 】

「ヘテロシクロアルキル」は、窒素、硫黄、酸素から選択される少なくとも一つからのヘテロ原子、好ましくは1～3のヘテロ原子を含む環を示す。各環は、好ましくは3～4員、より好ましくは4～7員である。適切なヘテロシクロアルキル置換基の例には、ピロリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチオフラニル、ピペリジル、ピペラジル、テトラヒドロピラニル、モルフィリノ、1,3 - ジアザパン、1,4 - ジアザパン、1,4 - オキサゼパン及び1,4 - オキサチアパンが挙げられる。

20

【 0 0 9 2 】

「ヘテロシクロアルケニル」は、少なくとも一つの二重結合を含む以外は上記の通りのヘテロアルキルを示す。

【 0 0 9 3 】

「ヘテロシクロアルキルアルキル」は、ヘテロシクロアルキル - アルキル基を示し、ここで、ヘテロシクロアルキル及びアルキル部分は上記の通りである。典型的なヘテロシクロアルキルアルキル基には、(2 - テトラヒドロフリル)メチル、(2 - テトラヒドロチオフラニル)メチルが挙げられる。

【 0 0 9 4 】

「ヘテロアルキル」は、好ましくは、2～14個の炭素、より好ましくは2～10個の炭素を鎖中に有し、その一つ以上は、S、O及びNから選択されるヘテロ原子である直鎖又は分岐鎖のアルキル基を示す。典型的なヘテロアルキルには、アルキルエーテル、二級及び三級アルキルアミン、アルキルスルフィド等が挙げられる。

30

【 0 0 9 5 】

基又は基の一部としての「アリール」は、(i)好ましくは、1つの環あたり5～12の原子を有する、必要に応じ置換された単環、又は縮合多環、芳香族炭素環(全て炭素である環原子を有する環構造)。アリール基の例には、フェニル、ナフチル等が挙げられる；(ii)必要に応じ置換された一部飽和二環式芳香族炭素環部分であり、ここで、フェニル及びC₅～₇シクロアルキル又はC₅～₇シクロアルケニル基は、共に縮合して環状構造を形成している(例えば、テトラヒドロナフチル、インデニル又はインダニル)を意味する。アリール基は、一以上の置換基で置換されていてもよい。

40

【 0 0 9 6 】

「アリールアルケニル」は、アリール - アルケニル - 基を意味し、ここで、アリール及びアルケニルは上記の通りである。典型的なアリールアルケニル基には、フェニルアリルが挙げられる。

【 0 0 9 7 】

「アリールアルキル」は、アリール - アルキル - 基を意味し、ここで、アリール及びアルキル部分は上記の通りである。好ましいアリールアルキル基は、C₁～₅アルキル部分を含む。典型的なアリールアルキル基には、ベンジル、フェネチル及びナフテレンメチル

50

が挙げられる。

【0098】

「シクロアルケニル」は、少なくとも一つの炭素 - 炭素二重結合を含み、好ましくは1つの環あたり5 ~ 10個の炭素原子を有する、必要に応じ置換された非芳香族の単環又は多環の環系である。典型的な、単環シクロアルケニル環には、シクロペンテニル、シクロヘキセニル又はシクロヘプテニルが挙げられる。シクロアルケニル基は、一以上の置換基で置換されていてもよい。

【0099】

「ヘテロアリアル」は、単環、又は縮合多環の芳香族ヘテロ環（好ましくは、N、O及びSから選択される一以上のヘテロ原子を含む5 ~ 7員芳香環を有する環構造）を示す。典型的な、ヘテロアリアル置換基には、フリル、チエニル、ピロール、ピラゾール、トリアゾール、チアゾール、オキサゾール、ピリジン、ピリミジン、イソオキサゾリル、ピラジン、インドール、ベンズイミダゾール等が挙げられる。

10

【0100】

「ヘテロアリアルアルキル」は、ヘテロアリアル - アルキル基を意味し、ここで、ヘテロアリアル及びアルキル部分は上記の通りである。好ましいヘテロアリアルアルキル基は、低級アルキル部分を含む。典型的なヘテロアリアルアルキル基には、ピリジルメチルが挙げられる。

【0101】

基としての「低級アルキル」は、特に指定していない限り、1 ~ 6個の炭素原子を、より好ましくは、メチル、エチル、プロピル（n - プロピル又はイソプロピル）又はブチル（n - ブチル、イソブチル又は三級ブチル）などの、1 ~ 4個の炭素を鎖中に有する直鎖であっても分岐であってもよい脂肪族炭化水素基を意味する。

20

【0102】

式Iならびに式I内の化合物のサブセットを定義する式I a ~ I bにおいて、ベンズイミダゾール環系が示される。この環系内に、4 - 、5 - 、6 - 、及び7 - 環位に、置換可能な位置が存在する。式I、I a、及びI bのそれぞれにおいて、これらの環位の一つに、酸性部分の結合を必要とする。この酸性部分は、加水分解された際に酸性部分を提供するヒドロキサム酸又はそのような酸の塩誘導体を含む群によって提供されうるがこれに限定されない。いくつかの実施態様において、該酸性部分は、 $-CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2-$ のようなアルキレン基、あるいは $-CH=CH-$ のようなアルケニル基を介して該環位に結合されていてもよい。酸性部分の結合の好ましい位置は、5 - 及び6 - 環位である。

30

【0103】

式Iの化合物ファミリーには、ジアステレオ異性体、エナンチオマー、互変異性体、及び「E」又は「Z」立体配置異性体の幾何異性体又はE及びZ異性体の混合物を含む異性体が含まれることが理解される。ジアステレオマー、エナンチオマー、及び幾何異性体のようないくつかの異性体は、物理的及び/又は化学的方法により及び当業者により分離されうることも理解される。

【0104】

開示された実施態様のいくつかの化合物は、単独の立体異性体、ラセミ体及び/又はエナンチオマー及び/又はジアステレオマーの混合物として存在しうる。そのような全ての単独の立体異性体、ラセミ体及びそれらの混合物は、記載され特許請求されている対象物の範囲内であることが意図される。

40

【0105】

加えて、式Iは、適用可能な場合に、化合物の溶媒和及び非溶媒和形態を包含することを意図する。それゆえ、各式は、水和及び非水和形態を含む、示した構造を有する化合物を含む。

【0106】

式Iの化合物に加えて、多様な実施態様のHDA C阻害剤は、そのような化合物の医薬

50

的に許容される塩、プロドラッグ及び活性代謝物、及びそのような代謝物の医薬的に許容される塩を含む。

【0107】

「医薬的に許容される塩」との用語は、上記化合物の所望の生物活性を保持する塩を示し、医薬的に許容される酸付加塩及び塩基付加塩を含む。式Iの化合物の適切な医薬的に許容される酸付加塩は、無機酸又は有機酸から製造されうる。そのような無機酸の例は、塩酸、硫酸、及びリン酸である。適切な有機酸は、有機酸の、脂肪族、環状脂肪族、芳香族、複素環式カルボン酸及びスルホン酸の部類から選択されえ、それらの例は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、アルキルスルホン酸、アリールスルホン酸である。式Iの化合物の適切な医薬的に許容される塩基付加塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、及び亜鉛から作られる金属塩、ならびに、コリン、ジエタノールアミン、モルホリンなどの有機塩基から作られる有機塩が挙げられる。有機塩の他の例は、アンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩のような四級塩、グリシン及びアルギニンとの塩のようなアミノ酸付加塩である。医薬的に許容される塩のさらなる情報はRemington's Pharmaceutical Sciences、18th Edition、Mack Publishing Co.、Easton、PA 1990に見出すことができる。固体である薬剤の場合、本発明の化合物、薬剤及び塩は異なる結晶又は多形形態で存在しうることが当業者に理解され、それらの全ては本発明及び特定した式の範囲内であることを意図している。

10

20

【0108】

「プロドラッグ」は、代謝的手段（例えば、加水分解、還元又は酸化）により、式Iの化合物へとインビボで変換可能な化合物を意味する。例えば、水酸基を含む式Iの化合物のエステルプロドラッグは、インビボの加水分解によって親分子に変換可能でありうる。水酸基を含む式Iの化合物の適切なエステルは、例えば、アセテート、シトレート、ラクテート、タートレート、マロネート、オキサレート、サリチレート、プロピオネート、スクシネート、フマレート、マレート、メチレン-ビス- -ヒドロキシナフトエート、ゲンチセート（gestisate）、イセチオネート、ジ-p-トルオイルタートレート、メタンスルホネート、エタンスルホネート、ベンゼンスルホネート、p-トルエンシルホネート、シクロヘキシルスルファメート及びキネートである。他の例として、カルボキシ基を含む式Iの化合物のエステルプロドラッグは、インビボの加水分解によって親分子に変換可能でありうる。（エステルプロドラッグの例は、F. J. Leinweber、Drug Metab. Res.、18: 379、1987により記載されているものである。）

30

【0109】

可能なHDAC阻害剤には、1 μ M以下のIC50値を有するものが挙げられる。

【0110】

式I内の化合物のヒトへの投与は、経口又は直腸などの経腸投与用に認められた任意の方法によるか、あるいは、皮下、筋肉内、静脈内及び皮内経路などの非経口投与によるものでありうる。注入は、ボラスでありうるか又は持続もしくは間欠注入によるものでありうる。活性化合物は、典型的には、医薬的に許容される担体又は希釈剤中に、治療有効量を患者に届けるのに十分な量で含まれる。多様な実施態様において、阻害剤化合物は、急速に増殖する細胞、例えば癌性腫瘍に対して選択的に毒性であるか、又は、正常細胞に対するよりもより毒性でありうる。

40

【0111】

「治療有効量」又は「治療量」との用語は、有利な又は所望の臨床結果をもたらすのに十分な量である。有効量は、一以上の投与で投与されうる。有効量は、典型的には、病状の進行を緩和し、改善し、安定させ、回復させ、遅らせ又は滞らせるのに十分なものである。

【0112】

50

本発明の化合物を用いる際には、化合物を生体利用可能にする、任意の形態又は方法でそれらは投与されうる。製剤を製造する当業者は、選択した化合物の特定の性質、治療される状態、治療される状態の段階及び他の関連する背景に依存して、投与の適切な形態及び方法を容易に選択することができる。本発明者らは、さらなる情報について、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Co. (1990)を紹介する。

【0113】

本発明の化合物は、単独で又は医薬的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤と組み合わせた医薬組成物の形態で投与されうる。本発明の化合物は、それ自身が有効である一方で、それらの医薬的に許容される塩の形態で（典型的により安定で、より容易に結晶化され、かつ増大した溶解性を有するので）、典型的には、処方及び投与される。

10

【0114】

該化合物は、しかしながら、典型的には、所望の投与方法に依存して処方される医薬組成物の形態で用いられる。そのようなものとして、さらなる実施態様において、本発明は、式(I)の化合物及び医薬的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。該組成物は、当該分野において周知の様式で製造される。

【0115】

本発明の化合物は、化学療法薬又はHDAC阻害剤である一以上の追加の薬物、及び/又は、言及された障害/疾患の治療手順（例えば、手術、放射線療法）との組み合わせで、使用され又は投与されうる。該成分は、同じ製剤中又は別々の製剤中で投与されうる。別々の製剤中で投与される場合、本発明の化合物は、他の薬物（単数又は複数）と順番に又は同時に投与されうる。

20

【0116】

非経口注入のための本発明の医薬組成物は、医薬的に許容される滅菌された水性又は非水性の溶液、分散剤、懸濁剤又は乳剤、ならびに、滅菌された注射用液又は分散液へと使用直前に再構築するための滅菌された粉末を包含する。適切な水性及び非水性の担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例には、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）、及びそれらの適切な混合物、植物油（例えば、オリーブ油）、ならびに、オレイン酸エチルのような注射可能な有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティング物質の使用により、分散時必要とされる粒子径の維持により、及び界面活性剤の使用により、維持されうる。

30

【0117】

これらの組成物はまた、保存料、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤のような補助剤を含んでもよい。微生物の働きを予防は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸等の多様な抗菌及び抗真菌剤の含有により確保されうる。例えば、糖、塩化ナトリウム等の等張剤を含んでいることも望ましくありうる。注射可能な医薬形態の持続的吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤の含有によってもたらされうる。

【0118】

所望の場合、そしてより効果的な分布のために、該化合物は、高分子マトリックス、リポソーム及びマイクロソフィアのような、徐放又は標的化輸送システム中に含めることができる。

40

【0119】

注入可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通じた濾過により、又は使用直前に滅菌水又は他の滅菌注射用媒体に溶解又は分散されうる滅菌固体組成物の形態中へ滅菌剤を含めることによって、滅菌されうる。

【0120】

経口投与のための固体剤形には、カプセル、錠剤、ピル、粉末、及び顆粒が挙げられる。そのような固体剤形において、活性化合物は、少なくとも一つの、クエン酸ナトリウム

50

又は第二リン酸カルシウムのような不活性で医薬的に許容される賦形剤又は担体、及び／又は、a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸のようなフィラー又は増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及びアカシアのような結合剤、c) グリセロールのような湿潤剤 (humectant)、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩及び炭酸ナトリウムのような崩壊剤、e) パラフィンのような溶液抑制剤 (solution retarding agent)、f) 四級アンモニウム化合物のような吸収促進剤、g) 例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステアレートのような湿潤剤 (wetting agent)、h) カオリン及びベントナイト粘土のような吸収剤、及びi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムのような滑沢剤、ならびにそれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤及びピルの場合、その剤形には緩衝剤が含まれていてもよい。

10

【0121】

類似のタイプの固体組成物は、ラクトース又は乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコール等のような賦形剤を用いて、軟及び硬充填ゼラチンカプセル中のフィラーとして用いられうる。

【0122】

腸溶性コーティング及び医薬製剤技術の分野において周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて、錠剤、糖衣錠、カプセル、ピル、及び顆粒の固体剤形は製造されうる。それらは任意で、不透明化剤を含んでいてもよく、また腸管の特定部位において、任意で遅延方式で、活性成分のみを又は選択的に放出する組成物でありうる。使用することのできる包埋型組成物の例には、重合物質及びワックスが挙げられる。

20

【0123】

所望の場合、そしてより効果的な分布のために、該化合物は、高分子マトリックス、リポソーム、及びマイクロスフィアのような、徐放又は標的化輸送システム中に含めることができる。

【0124】

活性成分は、適切には、一以上の上記賦形剤と共にマイクロカプセル化された形態でありうる。

30

【0125】

経口投与のための液体剤形には、医薬的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤及びエリキシル剤が挙げられる。活性化合物に加えて、該液体剤形は、例えば、水又は他の溶媒のような当該分野において通常用いられている不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実、落花生、トウモロコシ、胚芽、オリーブ、ヒマシ、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステルのような可溶化剤及び乳化剤、ならびにそれらの混合物を含有していてもよい。

40

【0126】

不活性希釈剤以外に、経口組成物は、湿潤剤、乳化及び懸濁剤、甘味、矯味、及び香料のような補助剤を含むことができる。

【0127】

懸濁液は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微細結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、及びトラガカント、ならびにそれらの混合物のような懸濁剤を含んでいてもよい。

【0128】

直腸又は膣投与のための組成物は、好ましくは、室温では固体であるが体温では液体で

50

あるため直腸又は膣の腔中で溶解し活性化合物を放出する、カカオ脂、ポリエチレングリコール又は坐剤ワックスのような適切な非刺激性賦形剤又は担体と、本発明の化合物を混合することにより製造されうる坐剤である。

【0129】

本発明の化合物の局所投与のための剤形には、粉末、パッチ、スプレー、軟膏及び吸入剤が挙げられる。該活性化合物は、医薬的に許容される担体及び任意の必要とされる保存料、緩衝剤、又は必要とされうる噴霧剤と無菌条件下で混合される。

【0130】

好ましい投与量は、1日あたり、体重キログラムあたり、約0.01~300mgの範囲である。より好ましい投与量は、1日あたり、体重キログラムあたり、0.1~100mg、より好ましくは、1日あたり、体重キログラムあたり、0.2~80mg、さらにより好ましくは、1日あたり、体重キログラムあたり、0.2~50mgの範囲内である。適切な用量は、1日あたり複数のサブドーズで投与することができる。

【0131】

上記の通り、開示した実施態様の化合物は、ヒストンデアセチラーゼを阻害する。ヒストンデアセチラーゼの酵素活性は、公知の方法を用いて測定することができる[Yoshida M.ら, J. Biol. Chem., 265, 17174(1990), J. Tauntonら, Science 1996 272:408]。特定の実施態様において、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、細胞中の一より多い公知のヒストンデアセチラーゼの活性に作用し減少させる。いくつかの他の実施態様において、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、主に一つのヒストンデアセチラーゼ、例えば、クラスI HDAC酵素に属するHDAC-1、HDAC-3又はHDAC-8の活性に作用し減少させる[De Ruijter A. J. M.ら, Biochem. J., 370, 737-749(2003)]。特定の好ましいヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、腫瘍形成に關与するヒストンデアセチラーゼの活性に作用し減少させるものであり、これらの化合物は増殖性疾患の治療に有用でありうる。そのような細胞増殖性疾患又は状態の例には、癌及び/又は任意の転移、乾癬、及び再狭窄が挙げられる。本発明の化合物は、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、頭部及び/又は頸部の癌、又は直腸、胃、及び脳の癌などの腫瘍の治療に特に有用でありうる。加えて、本発明の化合物は、他の化学療法薬を用いた治療に不応性の増殖性疾患の治療、及び白血病、乾癬、再狭窄のような過剰増殖性状態の治療に特に有用でありうる。

【0132】

さらに、本明細書で開示された多様な実施態様の化合物は、神経変性疾患、ならびに、炎症性疾患及び/又は免疫系障害の治療に有用でありうる。

【0133】

該障害は、好ましくは、癌、炎症性疾患及び/又は免疫系障害(例えば、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス)、血管線維腫、循環器疾患、線維性疾患、糖尿病、自己免疫疾患、ハンチントン病、パーキンソン病、神経組織崩壊のような慢性及び急性神経変性疾患、及び、真菌、細菌及びウイルスの感染のような感染性疾患からなる群から選択される。他の実施態様において、該障害は増殖性障害である。

【0134】

本発明のヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、顕著な増殖抑制効果を有し、分化、G1又はG2期での細胞周期停止及びアポトーシスを促進する。

デアセチラーゼ阻害剤の合成

【0135】

多様な実施態様の薬剤は、当該分野において利用可能な技術を採用し、容易に入手可能な出発物質を用いて、下記の反応経路及び合成スキームを用いて製造されうる。実施態様の特定の化合物の製造は、以下の実施例において詳細に記載するが、技術者は、記載された化学反応は、多様な実施態様の他の多くの薬剤を製造するために、容易に適合されうることを認識する。例えば、例示されていない化合物の合成は、当業者に明らかな変更によ

10

20

30

40

50

り（例えば、妨害基の適切な保護により、当該分野において公知の他の適切な試薬への変更により、又は、反応条件の慣用の変更を行うことにより）、成功裏に実施されうる。有機合成における適切な保護基の一覧は、T. W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1981に見出されうる。あるいは、本明細書で開示されるか又は当該分野において公知の他の反応は、多様な実施態様の他の化合物の製造に適用性があるものとして認識される。

【0136】

化合物の合成に有用な試薬は、当該分野において公知の技法に従って、得られるか又は製造されうる。

10

【0137】

以下に記載された実施例において、特に示されていない限り、以下の説明における全ての温度は摂氏温度であり、全ての割合及びパーセンテージは、特に示されていない限り、重量によるものである。

【0138】

多様な出発物質及び他の試薬は、Aldrich Chemical Company又はLancaster Synthesis Ltd.などの市販の供給者から購入し、特に示されていない限り、それ以上精製することなく使用した。テトラヒドロフラン（THF）及びN, N -ジメチルホルムアミド（DMF）は、Sure Seal瓶でAldrichから購入し、受領したままで使用した。全ての溶媒は、特に示されていない限り、当該分野における標準的な方法を用いることにより精製した。

20

【0139】

以下に記載する反応は、窒素、アルゴンの陽圧下、又は乾燥管と共に、室温（特に言及されていない限り）において、脱水溶媒中で行われ、その反応フラスコは、シリンジによる基質及び試薬の導入のためのゴム隔膜を取り付けている。ガラス製品は炉乾燥及び/又は加熱乾燥した。分析用薄層クロマトグラフィーは、ガラス支持シリカゲル60F254プレート（E Merck（0.25mm））で行い、適切な溶媒比（v/v）で溶出した。反応を、TLCによって評価し、出発物質の消費量により判断しながら、終了させた。

【0140】

TLCプレートは、UV吸収によって、又は、熱により活性化されるp - アニスアルデヒド噴霧試薬又はリンモリブデン酸試薬（Aldrich Chemical、エタノール中20wt%）を用いて、又はヨウ素槽中での染色によって、視覚化した。ワークアップは、典型的には、反応溶媒又は抽出溶媒で反応容積を2倍にし、抽出容積の25容量%（特に示されていない限り）を用い指示された水溶液で洗浄することによって行った。生成物溶液を濾過の前に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒の蒸発は、ロータリーエバポレーター中減圧下であり、溶媒が真空下で除去されるに従い注目した。E Merckグレードのフラッシュシリカゲル（47~61mm）及びシリカゲル（特に言及されていない限り、約20:1~50:1の粗物質割合）を用いて、フラッシュカラムクロマトグラフィー [Stillら, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)] を行った。水素添加分解は、示した圧力又は周囲圧力において行った。

30

40

【0141】

¹H NMRスペクトルは、400MHzで動作するBruker機器で記録し、¹³C - NMRスペクトルは100MHzで動作して記録した。NMRスペクトルは、参照標準としてクロロホルム（7.25ppm及び77.00ppm）又はCD₃OD（3.4及び4.8ppm及び49.3ppm）、あるいは適切な場合には、内部テトラメチルシラン標準（0.00ppm）を用いて、CDCl₃溶液として得た（ppmで報告）。他のNMR溶媒は必要に応じて用いた。ピークの多重が報告されたときには、以下の略語を用いている：s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、m = マルチプレット、br = ブロード、dd = ダブルダブルレット、dt = ダブルトリプレット。得られたと

50

きには、カップリング定数をH e r t zで報告している。

【0142】

マススペクトルは、E S I又はA P C IのL C / M Sを用いることにより得た。全ての融点は補正していない。

【0143】

全ての最終生成物は、90%を超える純度を有していた(220nm及び254nmの波長におけるH P L Cにより)。

【0144】

以下の実施例は、開示された実施態様を説明するためのものであり、それらに制限を加えるものとして解釈されるべきではない。以下に記載されたものさらなる追加の化合物は、下記の反応スキーム又はそれらの適当な変形又は改良を用いて、製造されうる。

【0145】

合成

スキームIは、式I bの化合物を製造するために用いられる手順を説明しており、式中X及びYは水素であり、式I aの化合物(V I)は、例えば、適切な出発物質の選択により、類似の手順により製造されうる。例えば、Zが-C H = C H -であり、式I b中のC₅-位に結合されていた場合、そのような化合物(単数又は複数)は、置換された桂皮酸(例えば、トランス-3-ニトロ-4-クロロ-桂皮酸)、適切なアミン成分(R¹NH₂)、アルデヒド又はカルボン酸成分(R²CHO又はR²COOH)、及び適切なヒドロキシルアミン又はN-アルキルヒドロキシルアミン(NHR³OH、ここで、R³は式I a中で上記のように定義される)から出発する、スキームIに説明されている類似の方法により合成されうる。

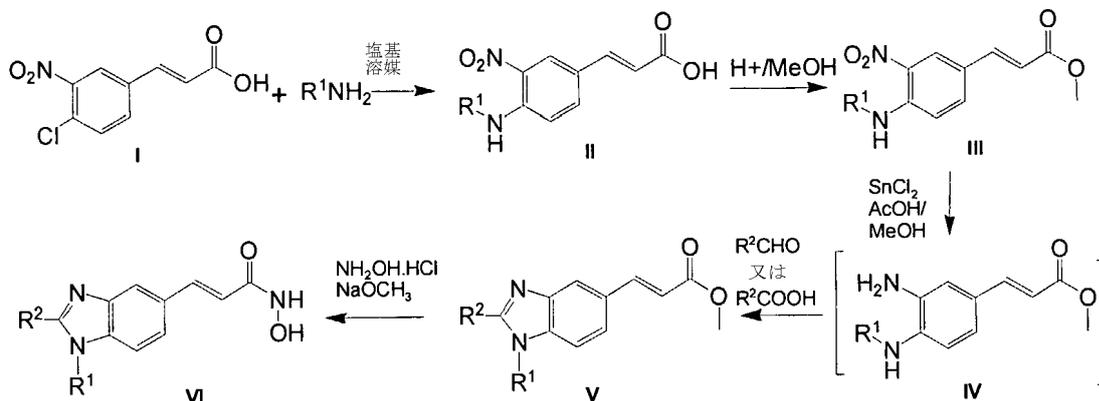
【0146】

スキームI

【0147】

【化5】

スキームI



【0148】

具体的には、ヒドロキサマート化合物式I bは、スキームIに示される合成経路によって合成されうる。塩基(例えば、トリエチルアミン)存在下、適切な溶媒(例えば、ジオキサン)中での、トランス-4-クロロ-3-ニトロ桂皮酸(I)とアミンとの反応により(II)を得た。酸触媒(例えば、硫酸)の下、メタノール中での(II)の処理は、(III)を与えるエステル化をもたらす。(III)のニトロ基は、適切な還元剤(例えば、塩化スズ)により還元することができ、得られたフェニレンジアミンをアルデヒドと共に環化して、(V)を得た。ヒドロキサマート化合物(VI)を、公知の合成方法(J. Med. Chem., 2002, 45, 753-757)により得た。(VI)の製造のための代替の方法は、(IV)を適切な酸と結合させ、次いで、酢酸と共に加熱す

10

20

30

40

50

ることによって環化することによるものである (J . Med . Chem . 2 0 0 1 , 4 4 , 1 5 1 6 - 1 5 2 9) 。

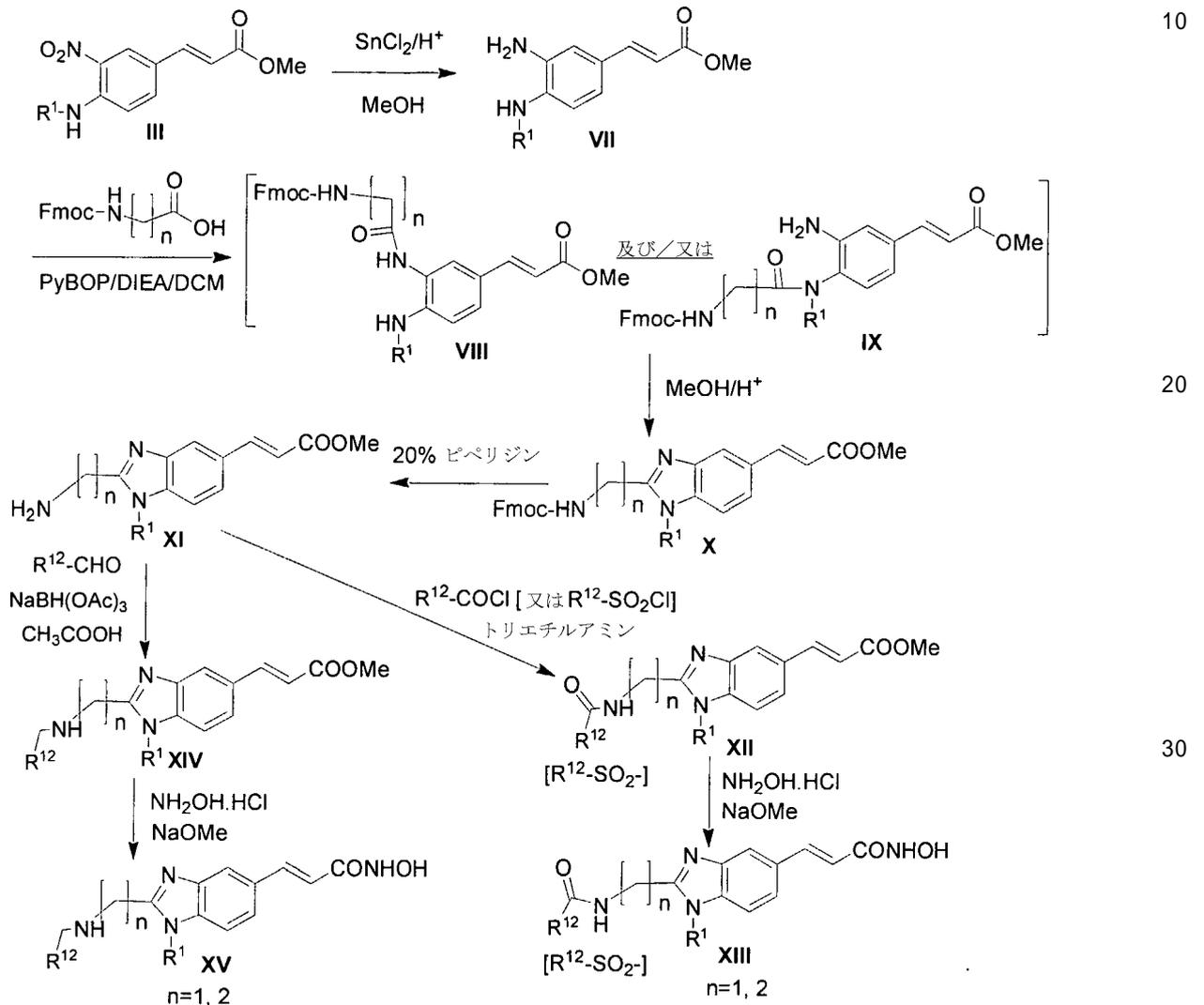
【 0 1 4 9 】

スキーム I I

【 0 1 5 0 】

【 化 6 】

スキーム I I



【 0 1 5 1 】

スキーム I I は、式 I b の化合物を製造するために使用される他の代わりの手順を説明し、ここで X 及び Y は水素、 $R^2 = Cy - L^1 - W - L^2$ である。例えば、Z が $-CH=CH-$ であり、式 I b の C_5 - 位に結合されていた場合、そのような化合物 (単数又は複数) (X V) は、適切な (I I I)、適切な F m o c 保護アミノ酸、適切な酸クロライド又はアルデヒド、及びヒドロキシルアミンから出発する、スキーム I I で説明された類似の方法により、合成される。

【 0 1 5 2 】

より具体的には、例えば、X 及び Y が水素、 $R^2 = Cy - L^1 - W - L^2$ であり、Z が C_5 - 位に結合されたヒドロキサメート化合物式 I b は、スキーム I I に示された合成経路によって合成される。適切な中間体 (I I I) を、対応するジアミン (V I I) に、塩化スズによって還元した。P y B O P 存在中での、適切な F m o c 保護アミノ酸との結

40

50

合反応により、2つの結合生成物(VIII)及び(X)を得た。さらに分離することなく、(VIII)及び(X)を酸性条件下で環化に供し、(X)を得た。主要中間体(XI)は、(X)を20%ピペリジンで処理することにより得ることができる。(XI)を適切な酸クロライド又は適切なスルホニルクロライドで処理することにより(XII)を得、上記と類似の方法を用いることによって目的化合物(XIII)を得た。

【0153】

(XI)を、還元条件下($\text{NaBH}(\text{OAc})_3 / \text{CH}_3\text{COOH}$)、適切なアルデヒドと反応させたとき、(XIV)を得、上記と同様の方法により、対応するヒドロキサマート誘導体(XV)に変換しうる。

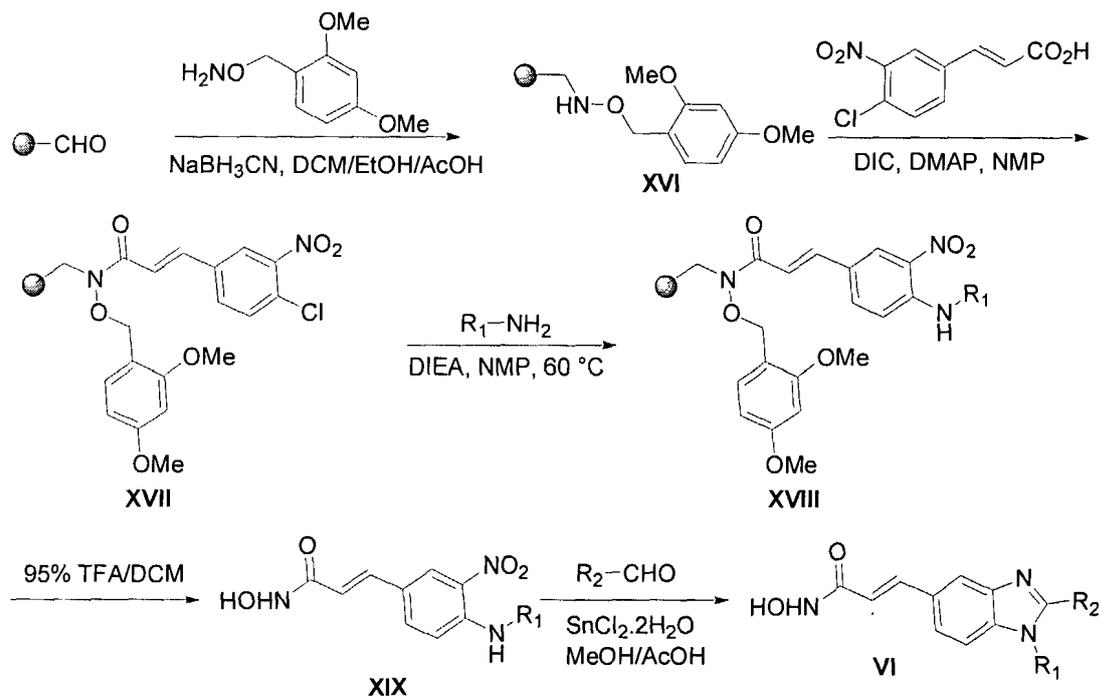
【0154】

スキームIII

【0155】

【化7】

スキームIII



【0156】

式Iのヒドロキサマート化合物はまた、固相合成を通じて製造されうる。スキームIIIは、式Ibのヒドロキサマート化合物の合成を説明している。例えば、式Ib中で、Zが $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、 C_5 -位に結合されていた場合、SASRIN樹脂、適切なヒドロキシルアミン(例えば、O-(2,4-ジメトキシ-フェニル)-ヒドロキシルアミン)、適切な桂皮酸(例えば、トランス-4-クロロ-3-ニトロ-桂皮酸)、適切なアミン及びアルデヒドから出発する、スキームIIIで説明されている類似の方法により、そのような化合物(単数又は複数)(VI)は合成されうる。

【0157】

具体的には、例えば、ヒドロキサマート化合物(VI)式Ibは、スキームIVに示された合成経路によって合成されうる。SASRIN樹脂を、還元性条件下($\text{NaBH}_3\text{CN} / \text{CH}_3\text{COOH}$)、適切な溶媒中で、O-(2,4-ジメトキシ-フェニル)-ヒドロキシルアミンで処理することにより、対応する化合物(XVI)を得た。(XVI)を4-ジメチルアミノピリジンの存在中、トランス-4-クロロ-3-ニトロ-桂皮酸と反応させることにより、(XVII)を得た。さらに、(XVII)を適切なアミンで処理することにより、(XVIII)を得た。対応する樹脂(XVIII)の開裂により(X

10

20

30

40

50

IX)を得た。さらに精製することなく、(XIX)を、上記の方法を用いて、対応するヒドロキサメート化合物(VI)へと変換した。

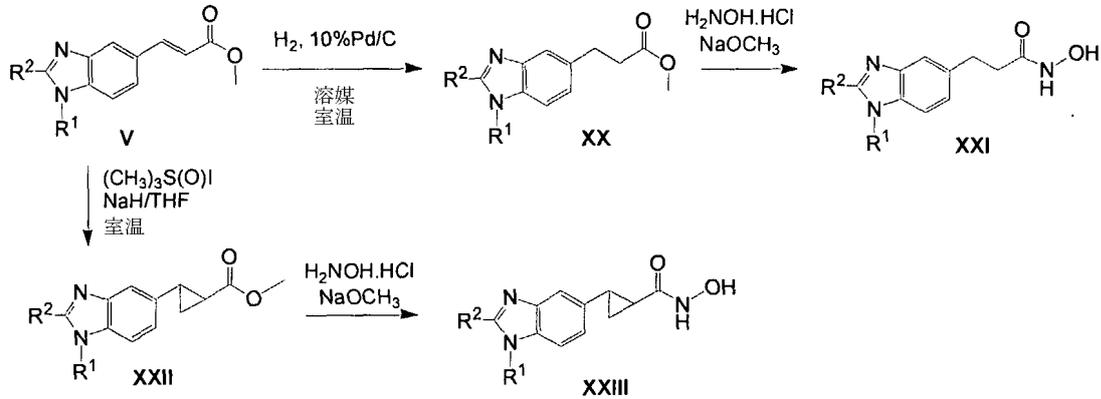
【0158】

スキームIV

【0159】

【化8】

スキームIV



【0160】

スキームIVは、式Iのヒドロキサメート化合物の他の製造手順を説明している。例えば、Zが $-CH_2CH_2-$ であり、式Ibの C_5 -位に結合されていた場合、そのような化合物(単数又は複数)は、還元を通じた適切な中間体(V)から出発するスキームIVに説明されている類似の方法により合成することができ、次いで、得られた生成物(XX)を、式Ibの対応するヒドロキサメート化合物(XXI)へと変換する。Zがシクロプロピレン基

【0161】

【化9】



【0162】

であり、式Ibの C_5 -位に結合された化合物(XXIII)は、 $(CH_3)_3S(O)I$ で処理することにより、Vから製造することができ、得られたシクロプロピル誘導体(XXII)を、ヒドロキサム酸の製造のための上記方法に従って、対応するヒドロキサメート誘導体(XXIII)へと変換した。

【0163】

スキームV

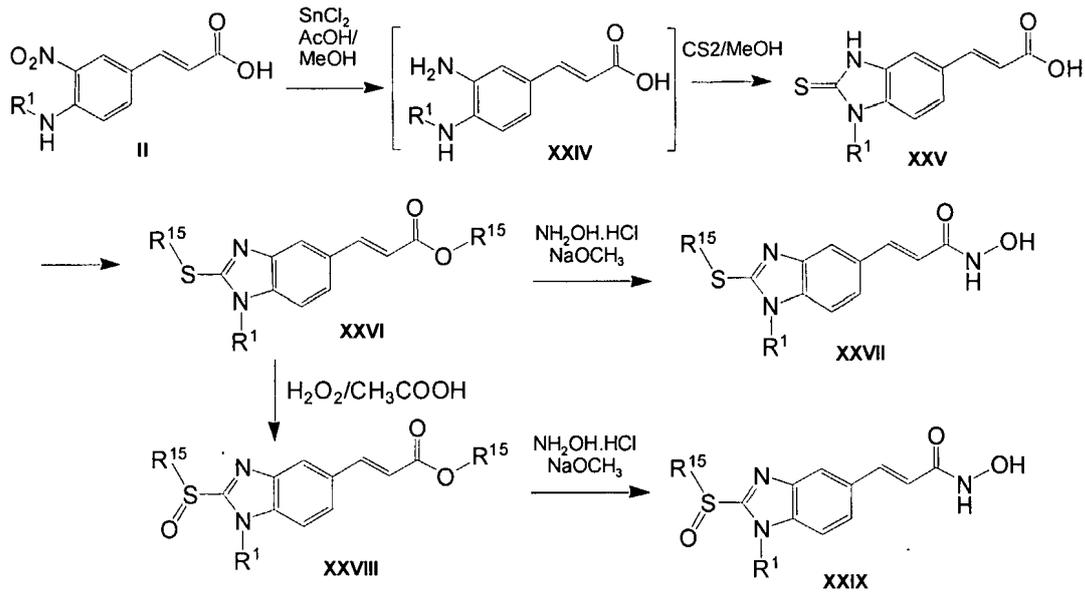
【0164】

20

30

【化10】

スキームV



10

【0165】

スキームVは、式Iのヒドロキサメート化合物の他の合成手順を説明している。例えば、式IbのZが $-CH=CH-$ であり、 C_5 -位に結合されていた場合、そのような化合物(単数又は複数)は、還元を通じた適切な中間体(II)から出発するスキームVに説明されている類似の方法により合成することができ、次いで、得られた生成物(XXIV)を、それ以上精製することなく、環化して、(XXV)を得た。(XXV)を、無機塩基(例えば、炭酸ナトリウム)の存在下、適切な溶媒中で、適切なハロゲン化アルキル(例えば、ベンジルブロマイド)で処理して、(XXVI)を得た。(XXVI)を酢酸中において、過酸化水素で処理することにより、(XXVII)を得た。上記と同様の方法を用いることにより、(XXVI)及び(XXVII)の両者を、対応するヒドロキサメート化合物(XXVIII)及び(XXIX)へとそれぞれ変換した。

20

30

【実施例】

【0166】

以下の製造及び実施例は、当業者がその対象をより明確に理解し実施することができるように提供される。これらは本開示の範囲を限定するものとしてではなく、単にそれらの説明及び代表であるものとして考えられるべきである。

【0167】

実施例1

N-ヒドロキシ-3-[1-(3-ヒドロキシ-プロピル)-2-(2-フェニル-プロピル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド(1)の製造

工程1

ジオキサン中のトランス-4-クロロ-3-ニトロ桂皮酸(1.0g, 4.4mmol)の事前攪拌溶液に、トリエチルアミン(2mL)、3-アミノ-1-プロパノール(1.5mL)を加えた。得られた溶液を85°Cで19時間加熱し、その後室温まで冷却した。溶媒を真空下で除去した。水(100mL)を残渣に加え、pHを1~1.5に調整した。析出物を回収し、冷水で2回洗浄し、乾燥した。生成物3-[3-ニトロ-4-(ヒドロキシプロピルアミン)-フェニル]-アクリル酸を黄色固体として得た(1.10g, 95%)。MS(m/z): 267(MH)⁺。

40

工程2

濃硫酸(0.5mL)を、トランス-4-(3-ヒドロキシプロピルアミン)-3-ニトロ桂皮酸(1.10g, 3.9mmol)及びMeOH(15mL)の溶液に加えた。

50

得られた溶液を、18時間加熱還流した。反応混合物を、 -10°C ~ -15°C で3時間冷却した。3-[3-ニトロ-4-(ヒドロキシプロピルアミン)-フェニル]-アクリル酸メチルエステルを結晶性黄色固体として回収した(1.06g, 91%)。MS (m/z): 281 (MH)⁺。

工程 3

氷酢酸(5mL)中の、メチル トランス-4-(3-ヒドロキシプロピルアミン)-3-ニトロ桂皮酸(280mg, 1.0mmol)及び3-フェニルブチルアルデヒド(500mg, 3.4mmol)の事前攪拌溶液に、塩化スズを加えた(1.18g, 10.0mmol)。得られた溶液を、 45°C で17時間加熱し、その後室温まで冷却した。溶媒を真空下で除去した。水(20mL)及びジクロロメタン(20mL)を残渣に加え、30分間攪拌した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、油状残渣まで濃縮した。100mLジエチルエーテルを加え、4時間攪拌した。生成物3-[1-(3-ヒドロキシ-プロピル)-2-(2-フェニル-プロピル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリル酸メチルエステルを、34.9%の収率(132.0mg)で得た。MS (m/z): 379 (MH)⁺。

工程 4

ナトリウムメトキシド(メタノール中30%)(782mg, 4.1mmol)を、MeOH(1.5mL)中の、3-[1-(3-ヒドロキシ-プロピル)-2-(2-フェニル-プロピル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリル酸メチルエステル(130mg, 0.34mmol)及びヒドロキシルアミン塩酸塩(242mg, 3.4mmol)の事前攪拌溶液に加えた。反応混合物を継続して室温で40分間攪拌し、その後1.0mL濃塩酸を含んだ氷水溶液中に注いだ。混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し濃縮した。所望の生成物を逆相分取HPLCで分離した。凍結乾燥後、7.8mg(6%)のN-ヒドロキシ-3-[1-(3-ヒドロキシ-プロピル)-2-(2-フェニル-プロピル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミドを粉末として得た。HPLC: 96%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0x150mm 5μ カラム; 0.8mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A: 0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O; 溶媒B: 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 7.22分; 92%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 1.35(3H, d, J = 6.5Hz), 1.83(2H, m), 3.00-4.00(6H, m), 4.33(2H, t, J = 7.1Hz), 6.55(1H, d, J = 15.8Hz), 7.19-7.33(5H, m), 7.62(1H, d, J = 15.8Hz), 7.70(1H, d, J = 8.60Hz), 7.82(1H, d, J = 8.60Hz), 7.92(1H, s), 10.15(1H, bs), 10.33(1H, bs)。MS (m/z): 380 [MH]⁺。

【0168】

実施例 2

N-ヒドロキシ-3-[1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-2-(2-フェニル-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド(2)の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例1に記載した手順に従って表題化合物(2)を製造した。HPLC: 91%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0x150mm 5μ カラム; 0.8mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A: 0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O; 溶媒B: 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 7.22分。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 3.08(2H, t, J = 7.72Hz), 3.48(2H, t, 7.72Hz), 3.63(3H, s), 3.67(6H, s), 5.58(2H, s), 6.59(2H, s), 7.22-7.31(7H, m), 7.63(1H, d, J = 15.78Hz), 7.71(1H, d, J = 8.76Hz), 7.83(1H, d, J = 8.76Hz), 7.98(1H, s), 11.00(2H, bs)。MS

(m/z) : 488 [MH]⁺。

【0169】

実施例 3

N - ヒドロキシ - 3 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (3) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (3) を製造した。HPLC : 92% ; t_R = (LC / PDA : Phenomenex Luna C18 2.0 x 150 mm 5 μ カラム ; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A : 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O ; 溶媒 B : 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル ; UV254) : 7.32 分。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 3.87 (3 H , s) , 4.01 (3 H , s) , 5.24 (2 H , s) , 6.56 (1 H , d = 15.80 Hz) , 7.32 - 7.50 (8 H , m) , 7.74 (1 H , d , J = 8.72 Hz) , 7.88 (1 H , d , J = 8.72 Hz) , 7.94 (1 H , s) , 10.85 (1 H , bs) 。 MS (m / z) : 431 [MH]⁺。

10

【0170】

実施例 4

N - ヒドロキシ - 3 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 1 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (4) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (4) を製造した。HPLC : 95% ; t_R = (LC / PDA : Phenomenex Luna C18 2.0 x 150 mm 5 μ カラム ; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A : 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O ; 溶媒 B : 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル ; UV254) : 6.82 分。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 1.96 (2 H , m) , 3.88 (3 H , s) , 4.48 (2 H , t , J = 7.12 Hz) , 5.24 (2 H , s) , 6.56 (1 H , d , J = 15.76 Hz) , 7.32 - 7.50 (8 H , m) , 7.65 (1 H , d , J = 15.76 Hz) , 7.74 (1 H , d , J = 8.60 Hz) , 7.91 (1 H , d , J = 8.60 Hz) , 7.95 (1 H , s) , 10.85 (1 H , bs) 。 MS (m / z) : 474 [MH]⁺。

20

30

【0171】

実施例 5

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (5) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (5) を製造した。HPLC : 98% ; t_R = (LC / PDA : Phenomenex Luna C18 2.0 x 150 mm 5 μ カラム ; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A : 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O ; 溶媒 B : 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル ; UV254) : 4.12 分。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 3.80 (2 H , t , J = 5.36 Hz) , 3.87 (3 H , s) , 4.39 (2 H , t , J = 5.36 Hz) , 6.56 (1 H , d , 15.72 Hz) , 7.17 (2 H , d , J = 8.88 Hz) , 7.61 (1 H , d , J = 8.52 Hz) , 7.62 (1 H , d , J = 15.72 Hz) , 7.78 (1 H , d , J = 8.52 Hz) , 7.88 (1 H , d , J = 8.88 Hz) , 7.90 (1 H , s) , 10.77 (1 H , bs) 。 MS (m / z) : 354 [MH]⁺。

40

【0172】

実施例 6

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 , 3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (6) の製造

50

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (6) を製造した。HPLC: 98%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A: 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O; 溶媒 B: 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 3.39 分。NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.90 (3H, s), 4.01 (1H, m), 4.35 (2H, m), 4.58 (2H, dd, J = 2.48 及び 14.48 Hz), 6.62 (1H, d, J = 15.84 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.92 Hz), 7.68 (1H, d, J = 15.84 Hz), 8.01 (4H, m), 10.13 (1H, bs)。MS (m/z): 383 [M]⁺。

10

【0173】

実施例 7

N - ヒドロキシ - 3 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 1 - (2 , 3 - ヒドロキシ - プロピル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (7) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (7) を製造した。HPLC: 100%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A: 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O; 溶媒 B: 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 2.06 分。NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 4.04 - 4.38 (3H, m), 4.05 (3H, s), 4.49 (2H, m), 5.22 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 15.72 Hz), 7.29 - 7.94 (11H, m), 8.01 (1H, s)。MS (m/z): 490 [MH]⁺。

20

【0174】

実施例 8

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 , 3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - (2 - ピリジル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (9) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (9) を製造した。HPLC: 93.7%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A: 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O; 溶媒 B: 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 2.61 分。NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.20 - 3.37 (4H, m), 3.90 (1H, m), 4.90 - 4.95 (2H, m), 6.54 (1H, d, J = 15.52 Hz), 7.98 (1H, s), 8.04 (1H, m), 8.27 (1H, m), 9.73 (1H, d, J = 8.0 Hz)。MS (m/z): 355 [MH]⁺。

30

【0175】

実施例 9

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 2 - (4 - ピリジル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (10) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (10) を製造した。HPLC: 97%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A: 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O; 溶媒 B: 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 1.14 分。NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.78 (2H, t, J = 5.80 Hz), 4.43 (2H, t, J = 5.80 Hz), 6.50 (1H, d, J = 15.80 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.56 Hz), 7.94 (1H, s), 8.00 (2H, d, J = 5.97 Hz), 8.81 (2H, d, J = 5.97 Hz)。MS (m/z): 325 [MH]⁺。

40

50

+

【0176】

実施例10

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - (4 - ピリジル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (1 1) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例1に記載した手順に従って表題化合物(11)を製造した。HPLC: 98.2%; $t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 \times 150 \text{ mm } 5 \mu \text{ カラム}; 0.8 \text{ mL/分、勾配 } 5 \sim 65\% \text{ B } 15.5 \text{ 分間、溶媒A: } 0.1\% \text{ トリフルオロ酢酸含有 } H_2O; \text{ 溶媒B: } 0.1\% \text{ トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV } 254) : 2.61 \text{ 分}$ 。NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.91 (2H, m), 3.37 (2H, t, $J = 5.84 \text{ Hz}$), 4.49 (2H, t, $J = 7.84 \text{ Hz}$), 6.54 (1H, d, $J = 15.52 \text{ Hz}$), 7.98 (1H, s), 8.06 (2H, d, $J = 6.26 \text{ Hz}$), 8.90 (2H, d, $J = 6.26 \text{ Hz}$)。MS (m/z): 339 [MH]⁺。

10

【0177】

実施例11

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - ピリジルメチル) - 2 - (2 - フェニル - エチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (1 2) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例1に記載した手順に従って表題化合物(12)を製造した。HPLC: 97.9%; $t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 \times 150 \text{ mm } 5 \mu \text{ カラム}; 0.8 \text{ mL/分、勾配 } 5 \sim 65\% \text{ B } 15.5 \text{ 分間、溶媒A: } 0.1\% \text{ トリフルオロ酢酸含有 } H_2O; \text{ 溶媒B: } 0.1\% \text{ トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV } 254) : 3.32 \text{ 分}$ 。NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 3.11 (2H, t, $J = 8.40 \text{ Hz}$), 5.71 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J = 15.80 \text{ Hz}$), 7.20 - 7.31 (6H, m), 7.43 (1H, m), 7.40 - 7.57 (4H, m), 7.94 (1H, s), 8.57 (1H, s)。MS (m/z): 399 [MH]⁺。

20

【0178】

実施例12

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - (2 - ピリジル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (1 3) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例1に記載した手順に従って表題化合物(13)を製造した。HPLC: 98.3%; $t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 \times 150 \text{ mm } 5 \mu \text{ カラム}; 0.8 \text{ mL/分、勾配 } 5 \sim 65\% \text{ B } 15.5 \text{ 分間、溶媒A: } 0.1\% \text{ トリフルオロ酢酸含有 } H_2O; \text{ 溶媒B: } 0.1\% \text{ トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV } 254) : 3.37 \text{ 分}$ 。NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.98 (2H, m), 3.30 (2H, m), 4.86 (2H, t, $J = 7.00 \text{ Hz}$), 6.51 (1H, d, $J = 15.76 \text{ Hz}$), 7.77 (2H, d, $J = 8.56 \text{ Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, m), 8.30 (1H, d, $J = 7.92 \text{ Hz}$), 8.78 (1H, d, $J = 4.28 \text{ Hz}$)。MS (m/z): 339 [MH]⁺。

30

40

【0179】

実施例13

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - フェネチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (1 4) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例1に記載した手順に従って表題化合物(14)を製造した。HPLC: 97.3%; $t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 \times 150 \text{ mm } 5 \mu \text{ カラム}; 0.8 \text{ mL/分、勾配 } 5 \sim 65\% \text{ B } 15.5 \text{ 分間、溶媒A: } 0.1\% \text{ トリフルオロ酢酸含有 } H_2O; \text{ 溶媒B: } 0.1\% \text{ トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV } 254) : 2.63 \text{ 分}$ 。NMR (4

50

00 MHz, DMSO- d_6) 1.87 (2H, m), 3.18 (2, t, J = 7.40 Hz), 4.41 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.57 (1H, d, J = 17.60 Hz), 7.15 (5H, m), 7.64 (1, d, J = 17.60 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.64 Hz), 7.95 (1H, s)。MS (m/z): 366 [MH]⁺。

【0180】

実施例 14

N-ヒドロキシ-3-(2-フェネチル-1-(ピリジン-2-イル)メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド(16)の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (16) を製造した。HPLC: 99.7%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 x 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配 5~65% B 15.5 分間で、溶媒 A: 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O; 溶媒 B: 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 3.11 分。NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 3.31 (2H, t, J = 7.56 Hz), 5.81 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 17.60 Hz), 7.20 - 7.36 (6H, m), 7.52 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 17.60 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.48 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.48 Hz), 7.87 (1H, m), 8.44 (1H, d, J = 3.92 Hz)。MS (m/z): 399 [MH]⁺。

10

20

【0181】

実施例 15

N-ヒドロキシ-3-[1-(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピル)-2-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド(17)の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (17) を製造した。HPLC: 100%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 x 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配 5~65% B 15.5 分間で、溶媒 A: 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O; 溶媒 B: 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 2.13 分。NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.08 (6H, s), 2.89 (6H, s), 4.30 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 15.80 Hz), 7.03 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.22 - 7.32 (6H, m), 7.65 (1H, d, J = 15.80 Hz), 7.91 (1H, s)。MS (m/z): 421 [MH]⁺。

30

【0182】

実施例 16

N-ヒドロキシ-3-[2-ベンジルオキシメチル-1-(3-ヒドロキシ-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド(19)の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (19) を製造した。HPLC: 98.6%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 x 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配 5~65% B 15.5 分間で、溶媒 A: 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O; 溶媒 B: 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 4.50 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.94 (2H, m), 3.43 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.67 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.38 (5H, m), 7.63 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (1H, s), 10.77 (1H, bs)。MS (m/z): 382 [MH]⁺。

40

【0183】

実施例 17

50

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (2 0) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (2 0) を製造した。HPLC : 97.9% ; $t_R = (LC / PDA : Phenomenex Luna C18 2.0 \times 150mm 5\mu$ カラム ; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A : 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H_2O ; 溶媒 B : 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル ; UV 254) : 3.06 分。 1H NMR (400 MHz , $DMSO - d_6$) 1.98 (2 H , m) , 3.49 (2 H , t , $J = 5.8$ Hz) , 4.56 (2 H , t , $J = 7.2$ Hz) , 6.56 (1 H , d , $J = 15.8$ Hz) , 7.65 (1 H , d , $J = 15.8$ Hz) , 7.69 (1 H , d , $J = 8.7$ Hz) , 7.75 (1 H , dd , $J = 5.1$ Hz , 1.2 Hz) , 7.89 (2 H , m) , 7.93 (1 H , s) , 8.42 (1 H , dd , $J = 2.6$ Hz) , 10.90 (1 H , bs) ;。MS (m / z) : 344 [MH] $^+$ 。

【 0 1 8 4 】

実施例 1 8

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - イソブチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (2 1) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (2 1) を製造した。HPLC : 100% ; $t_R = (LC / PDA : Phenomenex Luna C18 2.0 \times 150mm 5\mu$ カラム ; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A : 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H_2O ; 溶媒 B : 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル ; UV 254) : 3.14 分。 1H NMR (400 MHz , $DMSO - d_6$) 1.01 (6 H , d , $J = 6.6$ Hz) , 1.94 (2 H , m) , 2.28 (1 H , m) , 3.04 (2 H , d , $J = 7.4$ Hz) , 3.47 (2 H , t , $J = 5.8$ Hz) , 4.46 (2 H , t , $J = 7.1$ Hz) , 6.56 (1 H , d , $J = 15.8$ Hz) , 7.65 (1 H , d , $J = 15.8$ Hz) , 7.73 (1 H , d , $J = 8.6$ Hz) , 7.89 (1 H , d , $J = 8.6$ Hz) , 7.94 (1 H , s)。MS (m / z) : 318 [MH] $^+$ 。

【 0 1 8 5 】

実施例 1 9

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - オクチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (2 3) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (2 3) を製造した。HPLC : 99.0% ; $t_R = (LC / PDA : Phenomenex Luna C18 2.0 \times 150mm 5\mu$ カラム ; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A : 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H_2O ; 溶媒 B : 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル ; UV 254) : 7.38 分。 1H NMR (400 MHz , $DMSO - d_6$) 0.86 (3 H , t , $J = 6.8$ Hz) , 1.32 (10 H , m) , 1.83 (2 H , m) , 1.94 (2 H , m) , 3.12 (2 H , t , $J = 7.7$ Hz) , 3.46 (2 H , t , $J = 5.8$ Hz) , 4.44 (2 H , t , $J = 7.0$ Hz) , 6.56 (1 H , d , $J = 15.8$ Hz) , 7.64 (1 H , d , $J = 15.8$ Hz) , 7.71 (1 H , d , $J = 8.6$ Hz) , 7.87 (1 H , d , $J = 8.6$ Hz) , 7.92 (1 H , s)。MS (m / z) : 374 [MH] $^+$ 。

【 0 1 8 6 】

実施例 2 0

N - ヒドロキシ - [2 - シクロヘキシル - 1 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (2 4) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (2 4) を製造した。HPLC : 98.0% ; $t_R = (LC / PDA : Phenomenex Luna C18 2.0 \times 150mm 5\mu$ カラム ; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~

10

20

30

40

50

65% B 15.5分間で、溶媒A：0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O；溶媒B：0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル；UV254）：7.38分。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）1.28-2.03（12H，m），3.33（1H，m），3.47（2H，t，J=5.7Hz），4.51（2H，t，J=6.9Hz），6.58（1H，d，J=15.8Hz），7.65（1H，d，J=15.8Hz），7.76（1H，d，J=8.6Hz），7.92（1H，d，J=8.7Hz），7.93（1H，s），10.85（1H，bs）。MS（m/z）：344[MH]⁺。

【0187】

実施例21

N-ヒドロキシ-3-(2-イソブチル-1-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド(25)の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例1に記載した手順に従って表題化合物(25)を製造した。HPLC：99.1%；t_R=(LC/PDA：Phenomenex Luna C18 2.0×150mm 5μ カラム；0.8mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A：0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O；溶媒B：0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル；UV254）：6.51分。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）0.90（6H，d，J=6.6Hz），2.10（1H，m），2.70（2H，d，J=7.3Hz），3.11（2H，t，J=7.0Hz），4.66（2H，t，J=7.0Hz），6.57（1H，d，J=15.8Hz），7.14（2H，m），7.26（3H，m），7.64（1H，d，J=15.8Hz），7.70（1H，d，J=8.8Hz），7.86（1H，d，J=8.6Hz），7.92（1H，s）；¹³C NMR（100MHz，DMSO-d₆）22.0，26.9，33.3，34.5，45.8，113.0，114.3，119.7，123.7，126.9，128.5，129.0，132.2，132.7，137.2，137.8，154.4，162.5。MS（m/z）：364[MH]⁺。

【0188】

実施例22

N-ヒドロキシ-3-(1,2-ジフェネチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド(26)の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例1に記載した手順に従って表題化合物(26)を製造した。HPLC：98.3%；t_R=(LC/PDA：Phenomenex Luna C18 2.0×150mm 5μ カラム；0.8mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A：0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O；溶媒B：0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル；UV254）：7.68分。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）2.99（4H，m），3.09（2H，m），4.59（2H，t，J=6.9Hz），6.56（1H，d，J=15.8Hz），7.07（2H，m），7.23（6H，m），7.31（2H，m），7.64（1H，d，J=15.5Hz），7.66（1H，d，J=7.2Hz），7.78（1H，d，J=8.6Hz），7.92（1H，s）；¹³C NMR（100MHz，DMSO-d₆）27.0，31.9，34.5，45.6，112.7，114.7，119.4，123.5，126.5，126.9，128.3，128.5，129.0，131.8，133.0，137.3，138.0，139.5，154.6，162.6。MS（m/z）：412[MH]⁺。

【0189】

実施例23

N-ヒドロキシ-3-(2-フェネチル-1-(2-ピリジン-3-イル-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド(27)の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例1に記載した手順に従って表題化合物(27)を製造した。HPLC：99.9%；t_R=(LC/PDA：Phenomenex

10

20

30

40

50

x Luna C18 2.0 x 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~ 65 % B 15.5 分間で、溶媒 A : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有 H₂O ; 溶媒 B : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル ; UV 254) : 3.42 分。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 3.10 (4 H , m) , 3.28 (2 H , t) , 4.63 (2 H , t) , 6.53 (1 H , d) , 7.22 - 7.33 (7 H , m) , 7.54 - 7.74 (4 H , m) , 8.55 (2 H , d) , 10.88 (1 H , bs)。MS (m / z) : 413 [MH]⁺。

【 0190 】

実施例 24

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - イソブチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - プロピオンアミド (29) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (29) を製造した。HPLC : 99.6 % ; t_R = (LC / PDA : Phenomenex Luna C18 2.0 x 150 mm 5 μ カラム ; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~ 65 % B 15.5 分間で、溶媒 A : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有 H₂O ; 溶媒 B : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル ; UV 254) : 2.88 分。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 1.00 (6 H , d , J = 6.4 Hz) , 2.06 (2 H , m) , 2.27 (1 H , m) , 2.42 (2 H , t , J = 7.6 Hz) , 3.05 - 3.11 (4 H , m) , 3.57 (2 H , t , J = 6.0 Hz) , 4.52 (2 H , t , J = 7.2 Hz) , 7.45 (1 H , d , J = 8.0 Hz) , 7.56 (1 H , s) , 7.78 (1 H , d , J = 8.0 Hz) ; ¹³C NMR (100 MHz , MeOD) 20.6 (2 C) , 27.2 , 30.4 , 30.6 , 32.7 , 33.5 , 41.5 , 57.0 , 112.0 , 112.3 , 112.4 , 126.3 , 129.9 , 139.6 , 152.3 , 169.4。MS (m / z) : 320 [MH]⁺。

【 0191 】

実施例 25

N - ヒドロキシ - 3 - { 1 - [3 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - プロピル] - 2 - フェネチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル } - アクリルアミド (30) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (30) を製造した。HPLC : 99.7 % ; t_R = (LC / PDA : Phenomenex Luna C18 2.0 x 150 mm 5 μ カラム ; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~ 65 % B 15.5 分間で、溶媒 A : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有 H₂O ; 溶媒 B : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル ; UV 254) : 2.88 分。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 1.84 (4 H , m) , 3.14 - 3.41 (8 H , m) , 4.29 (2 H , t , J = 7.04 Hz) , 6.54 (1 H , d , J = 15.76 Hz) , 7.21 - 7.33 (5 H , m) , 7.62 (1 H , d , J = 15.76 Hz) , 7.71 (1 H , d , J = 8.36 Hz) , 7.84 (1 H , d , J = 8.36 Hz) , 7.93 (1 H , s)。MS (m / z) : 433 [MH]⁺。

【 0192 】

実施例 26

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - モルホリン - 4 - プロピル) - 2 - フェネチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (31) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (31) を製造した。HPLC : 99.7 % ; t_R = (LC / PDA : Phenomenex Luna C18 2.0 x 150 mm 5 μ カラム ; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~ 65 % B 15.5 分間で、溶媒 A : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有 H₂O ; 溶媒 B : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル ; UV 254) : 2.16 分。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 2.12 (2 H , m) , 3.11 (6 H , m) , 3.39 (2 H , t , J = 7.44 Hz) , 4.39 (2 H , t , J = 7.01 Hz) ,

10

20

30

40

50

6.56 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.23 - 7.33 (5H, m), 7.62 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.60 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.60 Hz), 7.95 (1H, s)。MS (m/z): 435 [MH]⁺。

【0193】

実施例27

3 - [5 - (2 - ヒドロカルバモイル - ビニル) - 2 - フェネチル - ベンズイミダゾール - 1 - イル] - プロピオン酸 (32) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例1に記載した手順に従って表題化合物(32)を製造した。HPLC: 95.6%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A: 0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O; 溶媒B: 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 2.55分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.74 (2H, t, J = 6.68 Hz), 4.49 (2H, t, J = 6.68 Hz), 3.16 (2H, t, J = 7.44 Hz), 6.52 (1H, d, J = 15.76 Hz), 7.22 - 7.33 (5H, m), 7.62 (1H, d, J = 15.76 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.56 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.56 Hz), 7.89 (1H, s), 11.00 (1H, s) MS (m/z): 380 [MH]⁺。

【0194】

実施例28

N - ヒドロキシ - 3 - (1 - ベンジル - 2 - フェネチル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - アクリルアミド (33) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例1に記載した手順に従って表題化合物(33)を製造した。HPLC: 99.0%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A: 0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O; 溶媒B: 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 7.82分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.08 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.34 (2H, t, J = 7.5 Hz), 5.62 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.14 (2H, m), 7.30 (8H, m), 7.63 (3H, m), 7.92 (1H, s), 10.78 (1H, br); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) 27.8, 32.2, 46.8, 112.1, 115.9, 118.6, 123.0, 126.4, 126.8, 127.9, 128.3, 128.4, 128.9, 131.0, 134.4, 135.7, 138.4, 139.9, 155.3, 162.7。MS (m/z): 398 [MH]⁺。

【0195】

実施例29

N - ヒドロキシ - 3 - (1 - ベンジル - 2 - イソブチル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - アクリルアミド (34) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例1に記載した手順に従って表題化合物(34)を製造した。HPLC: 89.2%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A: 0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O; 溶媒B: 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 6.07分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.92 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.13 (1H, m), 3.02 (2H, d, J = 7.4 Hz), 5.72 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.21 (2H, m), 7.35 (3H, m), 7.66 (3H, m), 7.96 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 22.0, 27.2, 34.0, 47.2, 112.8, 114.9, 119.4,

123.7, 126.8, 128.0, 128.9, 131.9, 133.6, 135.3, 138.0, 155.0, 162.6。MS (m/z): 350 [MH]⁺。

【0196】

実施例30

N - ヒドロキシ - 3 - (1 - ベンジル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル } - アクリルアミド (35) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例1に記載した手順に従って表題化合物(35)を製造した。HPLC: 97.0%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A: 0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O; 溶媒B: 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 3.69分。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 5.68 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.37 (5H, m), 7.66 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.75 (2H, s), 7.94 (1H, s), 9.36 (1H, br); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) 51.7, 114.8, 116.1, 120.6, 126.5, 129.2, 130.2, 130.4, 135.0, 135.3, 140.1, 165.6。MS (m/z): 294 [MH]⁺。

10

【0197】

実施例31

N - ヒドロキシ - 3 - (2 - フェネチル - 1 - プロピル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル } - アクリルアミド (36) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例1に記載した手順に従って表題化合物(36)を製造した。HPLC: 93.9%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A: 0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O; 溶媒B: 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 6.05分。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.70 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.48 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.21 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.54 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.20 (5H, m), 7.65 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) 11.2, 23.6, 28.7, 34.0, 47.7, 114.4, 114.6, 120.5, 126.3, 128.3, 129.5, 130.0, 132.7, 134.0, 135.2, 139.9, 140.1, 155.5, 165.6。MS (m/z): 350 [MH]⁺。

20

30

【0198】

実施例32

N - ヒドロキシ - 3 - (1 - プロピル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル } - アクリルアミド (37) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例1に記載した手順に従って表題化合物(37)を製造した。HPLC: 95.2%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A: 0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O; 溶媒B: 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 2.92分。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.98 (2H, m), 4.42 (2H, t, J = 7.3 Hz), 6.55 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.92 (1H, s), 9.24 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃CD) 11.1, 23.8, 48.4, 114.3, 116.1, 120.3, 126.4, 133.8, 134.9, 13

40

50

5.0, 140.3, 143.5, 165.7。MS (m/z) : 246 [MH]⁺。

【0199】

実施例 33

N - ヒドロキシ - 3 - (1 - エチル - 2 - フェネチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - アクリルアミド (38) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (38) を製造した。HPLC : 99.0% ; t_R = (LC / PDA : Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム ; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A : 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O ; 溶媒 B : 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル ; UV 254) : 5.06 分。¹H NMR : (400 MHz, CD₃OD) 1.37 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.26 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.53 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.78 (2H, dd, J = 7.3 Hz), 6.60 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.21 - 7.31 (5H, m), 7.72 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.83 - 7.89 (3H, m)。MS (m/z) : 336 [MH]⁺。

【0200】

実施例 34

N - ヒドロキシ - 3 - (1 - エチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - アクリルアミド (39) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (39) を製造した。HPLC : 99.0% ; t_R = (LC / PDA : Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム ; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A : 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O ; 溶媒 B : 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル ; UV 254) : 1.86 分。¹H NMR : (400 MHz, CD₃OD) 1.64 (3H, t, J = 7.3 Hz), 4.55 (2H, dd, J = 7.3 Hz), 6.61 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.86 - 7.97 (3H, m), 9.38 (1H, s)。MS (m/z) : 232 [MH]⁺。

【0201】

実施例 35

1 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - フェネチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸ヒドロキシアミド (40) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (40) を製造した。HPLC : 96.0%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD,) : 1.88 (2H, m), 3.16 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.46 (4H, m), 4.34 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.12 - 7.21 (5H, m), 7.82 (2H, m), 8.05 (1H, s)。MS (m/z) : 340 [MH]⁺。

【0202】

実施例 36

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (42) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (42) を製造した。HPLC : 98.4% ; t_R = (LC / PDA : Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム ; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A : 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O ; 溶媒 B : 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル ; UV 254) : 1.05 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 3.43 (2H, t), 4.84 (2H, t), 6.53 (1H, d), 7.41 (2H, m), 7.64 (2H, m), 7.77 - 7.95 (4H, m), 8.56 (1H, s), 9.16 (1H, s)。MS (m/z) : 309 [MH]⁺。

【0203】

実施例37

N - ヒドロキシ - 3 - (1 - エチル - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - アクリルアミド (4 3) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例1に記載した手順に従って表題化合物(43)を製造した。HPLC: 96.5%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 x 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A: 0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O; 溶媒B: 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 2.52分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.38 (3H, t), 2.85 (3H, s), 4.42 (2H, t), 6.58 (1H, d), 7.31 (1H, m), 7.50 (1H, d), 7.88 (2H, m), 10.31 (1H, bs), 11.18 (1H, bs)。MS (m/z): 246 [MH]⁺。

10

【0204】

実施例38

N - ヒドロキシ - 3 [1 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (4 7) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例1に記載した手順に従って表題化合物(47)を製造した。HPLC: >99%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 x 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A: 0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O; 溶媒B: 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 1.02分。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 2.12 (2H, m), 3.58 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.57 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.55 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.92 (1H, s), 9.22 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) 32.7, 45.3, 59.2, 114.3, 116.1, 120.3, 126.4, 135.0, 140.3, 143.8, 165.7。MS (m/z): 262 [MH]⁺。

20

【0205】

実施例39

N - ヒドロキシ - 3 - (1 - メチル - 2 - フェネチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - アクリルアミド (4 8) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例1に記載した手順に従って表題化合物(48)を製造した。HPLC: 99%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 x 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A: 0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O; 溶媒B: 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 4.53分。¹H NMR: (400 MHz, CD₃OD) 3.18 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.47 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.76 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.10 - 7.26 (5H, m), 7.65 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.75 - 7.82 (3H, m)。MS (m/z): 322 [MH]⁺。

30

40

【0206】

実施例40

N - ヒドロキシ - 3 - (2 - フェネチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - アクリルアミド (5 0) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例1に記載した手順に従って表題化合物(50)を製造した。HPLC: 99%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 x 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A: 0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O; 溶媒B: 0.

50

1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 4.36分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.16 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.36 (2H, t, J = 7.9 Hz), 6.53 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.17 - 7.29 (5H, m), 7.58 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.66 - 7.87 (3H, m)。MS (m/z): 308 [MH]⁺。

【0207】

実施例41

N-ヒドロキシ-3-(1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド(51)の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例1に記載した手順に従って表題化合物(51)を製造した。HPLC: 99%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 x 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A: 0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O; 溶媒B: 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 0.99分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 6.62 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.85 - 7.99 (3H, m), 9.32 (1H, s)。MS (m/z): 204 [MH]⁺。

10

【0208】

実施例42

N-ヒドロキシ-3-[1-メチル-2-(3-フェニル-プロピル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド(52)の製造

20

工程1

40 mLメタノール及び10 mL氷酢酸中の、メチル トランス-4-(メチルアミン)-3-ニトロシナメ-ト(1.0 g, 4.0 mmol; 実施例1に記載したように製造)の事前攪拌溶液に、塩化スズ(3.0 g, 16.0 mmol)を加えた。得られた溶液を55 まで24時間加熱し、その後室温まで冷却した。溶媒を除去し、混合物を炭酸水素ナトリウムでpH = 8に中和した。粗生成物をジクロロメタン(20 mL)で3回抽出した。有機抽出液を合わせて、水(10 mL)で2回及びブライン(10 mL)で1回洗浄し、さらにNa₂SO₄で1時間乾燥し、濾過し濃縮した。生成物メチル トランス-4-(メチルアミン)-3-アミノシナメ-トを、82.5%の収率(726 mg)で得た。MS (m/z): 207 [MH]⁺。

30

工程2

4-フェニル酪酸(68 mg, 0.41 mmol)、メチル トランス-4-(メチルアミン)-3-アミノシナメ-ト(85 mg, 0.40 mmol)及びPyBOP(236 mg, 0.46 mmol)を、25 mL丸底フラスコ中で、10 mLの乾燥ジクロロメタンと混合した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で5分間攪拌した。DIEA(288 μL, 1.62 mmol)を注入し、得られた混合物を室温でさらに4時間攪拌した。反応の進行は、TLCでモニターした。カラムクロマトグラフィ-を用いた精製の後、結合生成物、3-{3-アミノ-4-[メチル-(4-フェニル-ブチリル)アミノ]-フェニル}-アクリル酸メチルエステル及び3-[4-メチルアミノ-3-(4-フェニル-ブチリルアミノ)-フェニル]-アクリル酸メチルエステルを得た(110 mg 78%)。(溶媒系: 酢酸エチル: ヘキサン = 1: 1) MS (m/z): 353 [MH]⁺。

40

工程3

上記結合生成物(59 mg, 0.17 mmol)を5 mLの氷酢酸と共に、70 度で4時間加熱した。室温まで冷却後、真空下で氷酢酸を除去することにより、純粋生成物3-[1-メチル-2-(3-フェニル-プロピル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリル酸メチルエステルを、定量的に得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.14 (2H, m), 2.75 (2H, t), 3.14 (2H, t), 3.95 (3H, s), 6.58 (1H, d), 7.16 - 7.30 (5H, m), 7.65 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.90 (2H, m)。MS (m/z): 33

50

5 [MH]⁺。

工程 4

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載したヒドロキサム酸の製造手順に従って表題化合物 (52) を製造した。HPLC : 99.8% ; t_R = (LC/PDA : Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム ; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A : 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O ; 溶媒 B : 0.1% トリフルオロ酢酸含有 アセトニトリル ; UV 254) : 5.01 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.14 (2H, m), 2.75 (2H, t), 3.14 (2H, t), 3.95 (3H, s), 6.58 (1H, d), 7.16 - 7.30 (5H, m), 7.65 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.90 (2H, m), 10.89 (1H, bs)。MS (m/z) : 336 [MH]⁺。

10

【0209】

実施例 4 3

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - 2 - フェネチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (5 6) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (56) を製造した。HPLC : 98.0% ; t_R = (LC/PDA : Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム ; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A : 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O ; 溶媒 B : 0.1% トリフルオロ酢酸含有 アセトニトリル ; UV 254) : 3.50 分。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 2.20 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.39 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.28 (4H, t, J = 7.6 Hz), 6.52 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.17 (5H, m), 7.52 (1H, t, J = 1.5 Hz), 7.58 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.65 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.68 (2H, s), 7.85 (1H, s), 8.84 (1H, s) ; ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) 29.3, 30.7, 34.4, 42.4, 47.6, 113.0, 116.2, 119.2, 121.6, 123.1, 125.7, 128.0, 129.6, 129.9, 133.7, 135.1, 136.6, 137.2, 140.7, 140.9, 156.5, 166.0。MS (m/z) : 416 [MH]⁺。

20

30

【0210】

実施例 4 4

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - (4 - ジメチルアミノ - ブチル) - 2 - フェネチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (5 7) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (57) を製造した。HPLC : 97.0% ; t_R = (LC/PDA : Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム ; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A : 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O ; 溶媒 B : 0.1% トリフルオロ酢酸含有 アセトニトリル ; UV 254) : 3.70 分。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.71 (4H, m), 2.82 (6H, s), 3.05 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.21 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.44 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.27 (2H, t, J = 7.5 Hz), 6.53 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.20 (5H, m), 7.65 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.73 (2H, m), 7.85 (1H, s) ; ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) 22.8, 27.3, 29.1, 34.2, 43.5, 45.1, 58.3, 113.5, 115.6, 119.6, 125.9, 128.1, 129.5, 130.0, 134.2, 134.7, 140.4, 140.6, 156.2, 162.7, 165.9。MS (m/z) : 407 [MH]⁺。

40

【0211】

50

実施例 4 5

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - イソブチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (2 9) の製造工程 1

10 mL の MeOH 中の、3 - [1 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - イソブチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリル酸メチルエステル (実施例 1、工程 1 ~ 3 に従って製造) (126.6 mg、0.4 mmol) 及び 10% Pd/C (40 mg) を、水素バルーンを用いて、一晩水素化した。ショートカラムシリカゲルを通じて濾過した後、濾液を減圧下で蒸発させ、3 - [1 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - イソブチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - プロピオン酸メチルエステル (127 mg) を定量的な収率で得た：MS m/z ($M+H$)⁺ : 319 ; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 0.95 (6 H, d, J = 6.4 Hz), 1.92 (2 H, m), 2.19 (1 H, m), 2.60 (2 H, t, J = 8.0 Hz), 2.74 (2 H, d, J = 7.2 Hz), 2.96 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 3.50 (2 H, t, J = 4.1 Hz), 3.54 (3 H, s), 4.25 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 7.05 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.30 - 7.40 (2 H, m) ; ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) 20.9 (2 C), 27.3, 30.1, 31.5, 34.6, 35.3, 39.5, 50.1, 57.4, 109.1, 116.4, 122.1, 132.6, 134.2, 141.3, 154.2, 173.2。

10

工程 2

ヒドロキサム酸の製造について上記した方法に従って表題化合物 (2 9) を製造した。
: MS m/z ($M+H$)⁺ : 320 ; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 1.00 (6 H, d, J = 6.4 Hz), 2.06 (2 H, m), 2.27 (1 H, m), 2.42 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 3.05 - 3.11 (4 H, m), 3.57 (2 H, t, J = 6.0 Hz), 4.52 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 7.45 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.56 (1 H, s), 7.78 (1 H, d, J = 8.0 Hz) ; ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) 20.6 (2 C), 27.2, 30.4, 30.6, 32.7, 33.5, 41.5, 57.0, 112.0, 112.3, 112.4, 126.3, 129.9, 139.6, 152.3, 169.4。

20

【 0 2 1 2 】

30

実施例 4 6

N - ヒドロキシ - 3 - [2 - (ベンジルアミノ - メチル) - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (6 0) の製造工程 1

3 - [2 - (N - Fmoc - アミノメチル) - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリル酸メチルエステル (43 mg、0.176 mmol、適切な出発物質を用いることによって実施例 4 2、工程 1 ~ 3 に従って製造) を、10 mL のジクロロメタン中に溶解した。得られた溶液を、2.0 mL のピペリジンで処理した。真空下、全ての溶媒及びピペリジンを除去し、3 - (2 - アミノメチル - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - アクリル酸メチルエステルを得た。MS (m/z) : 246 [MH]⁺。

40

工程 2

ベンズアルデヒド (47 mg、0.445 mmol)、3 - (2 - アミノメチル - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - アクリル酸メチルエステル (109 mg、80%、0.445 mmol) 及び酢酸 (27 mg、0.445 mmol) を、15 mL のジクロロメタン中に溶解した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (142 mg、95%、0.668 mmol) を上記溶液に加えた。12 時間後、反応は完了し、有機層を飽和 NaHCO₃ (10 mL) で 2 回洗浄し、その後、水 (10 mL) で 2 回、ブライン (10 mL) で 1 回洗浄し、次いで、Na₂SO₄ で乾燥した。濾過後、溶媒を除去することにより、粗生成物 (100 mg、収率 67.)

50

6%)、3-[2-(ベンジルアミノ-メチル)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリル酸メチルエステルを得た。MS(m/z): 336[MH]⁺。

工程 3

出発物質として、3-[2-(ベンジルアミノ-メチル)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリル酸メチルエステルを用いることによって、実施例1の工程4に記載した手順に従って表題化合物(60)を製造した。HPLC: 89.6%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A: 0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O; 溶媒B: 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 3.68分。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 3.78(3H, s), 4.37(2H, s), 4.58(2H, s), 6.48(1H, d), 7.46(3H, m), 7.55(3H, m), 7.64(2H, t), 7.88(1H, s), 9.88(1H, bs), 10.74(1H, bs)。MS(m/z): 337[MH]⁺。

【0213】

実施例 47

N-ヒドロキシ-3-[1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-2-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド(63)の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例1に記載した手順に従って表題化合物(63)を製造した。HPLC: 100%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A: 0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O; 溶媒B: 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 3.52分。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 2.09(2H, m), 2.75(3H, s), 2.76(3H, s), 3.12-3.22(4H, m), 3.37(2H, b), 4.50(2H, b), 6.55(1H, d, J = 15.76 Hz), 7.22-7.34(5H, m), 7.63(1H, d, J = 15.76 Hz), 7.66(1H, d, J = 7.80 Hz), 7.82(1H, d, 7.80 Hz), 7.92(1H, s)。MS(m/z): 393[MH]⁺。

【0214】

実施例 48

N-ヒドロキシ-3-[2-(ベンジルアミノ-メチル)-エチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド(64)の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例46に記載した手順に従って表題化合物(64)を製造した。HPLC: 98.5%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A: 0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O; 溶媒B: 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 3.52分。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 1.31(3H, t), 3.37(2H, m), 3.50(2H, t), 4.28(4H, m), 6.48(1H, d), 7.43-5.0(3H, m), 7.55(3H, m), 7.73-7.83(2H, t), 7.95(1H, s), 9.25(1H, bs), 10.76(1H, bs)。MS(m/z): 351[MH]⁺。

【0215】

実施例 49

N-ヒドロキシ-3-(2-(ベンジル-1-メチル-3-オキシ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド(65)の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例42に記載した手順に従って表題化合物(65)を製造した。HPLC: 99%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex

10

20

30

40

50

Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~ 6
5% B 15.5 分間で、溶媒 A : 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O ; 溶媒 B : 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV 254) : 4.48 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.87 (3H, s), 4.59 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.09 - 7.36 (5H, m), 7.62 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.73 - 7.95 (3H, m)。MS (m/z) : 309 [MH]⁺。

【0216】

実施例 50

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - 2 - フェネチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (66) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (66) を製造した。HPLC : 100% ; t_R = (LC/PDA : Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~ 6
5% B 15.5 分間で、溶媒 A : 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O ; 溶媒 B : 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV 254) : 3.72 分。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.29 (6H, t, J = 7.3 Hz), 3.26 (8H, m), 3.40 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.60 (2H, t, J = 8.0 Hz), 6.50 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.21 (5H, m), 7.62 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.70 (2H, m), 7.85 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) 9.0, 29.4, 34.3, 39.9, 48.4, 50.3, 112.7, 116.6, 119.3, 125.8, 128.1, 129.6, 130.0, 133.9, 134.9, 137.6, 140.8, 157.0, 166.0。MS (m/z) : 407 [MH]⁺。

【0217】

実施例 51

N - ヒドロキシ - 3 - [2 - フェネチル - 1 - (ピペリジン - 1 - イル - エチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (67) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (67) を製造した。HPLC : 100% ; t_R = (LC/PDA : Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~ 6
5% B 15.5 分間で、溶媒 A : 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O ; 溶媒 B : 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV 254) : 3.90 分。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.86 (6H, br s), 3.26 (8H, m), 3.40 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.62 (2H, t, J = 7.9 Hz), 6.50 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.23 (5H, m), 7.62 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.70 (2H), 7.84 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) 22.5, 24.2, 29.4, 34.3, 39.6, 54.4, 54.9, 112.7, 116.6, 119.2, 125.7, 128.1, 129.6, 130.0, 133.8, 134.9, 137.8, 140.8, 157.0, 166.0。MS (m/z) : 419 [MH]⁺。

【0218】

実施例 52

N - ヒドロキシ - 3 - [2 - フェネチル - 1 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (72) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (72) を製造した。HPLC : 100% ; t_R = (LC/PDA : Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL / 分、勾配 5 ~ 6
5% B 15.5 分間で、溶媒 A : 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O ; 溶媒 B : 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV 254) : 3.71 分。¹H NMR

10

20

30

40

50

(400 MHz, CD₃OD) 2.06 (4H, br), 3.21 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.26 (4H, m), 3.37 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.42 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.57 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.47 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.21 (5H, m), 7.58 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.83 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) 24.1, 29.4, 34.3, 41.1, 52.8, 55.7, 112.9, 116.5, 119.2, 125.8, 128.1, 129.6, 130.0, 133.9, 134.9, 137.2, 140.7, 140.8, 157.0, 165.9。MS (m/z): 405 [MH]⁺。

10

【0219】

実施例 53

N - ヒドロキシ - 3 - [2 - (2 - ベンジルアミノ - エチル) - 1 - エチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (74) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 46 に記載した手順に従って表題化合物 (74) を製造した。HPLC: 98.5%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A: 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O; 溶媒 B: 0.1% トリフルオロ酢酸含有 アセトニトリル; UV 254): 3.52 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.31 (3H, t), 3.37 (2H, m), 3.50 (2H, t), 4.28 (4H, m), 6.48 (1H, d), 7.43 - 5.0 (3H, m), 7.55 (3H, m), 7.73 - 7.83 (2H, t), 7.95 (1H, s), 9.25 (1H, bs), 10.76 (1H, bs)。MS (m/z): 365 [MH]⁺。

20

【0220】

実施例 54

N - ヒドロキシ - 3 - [2 - フェネチル - 1 - (3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (82) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (82) を製造した。HPLC: 100%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A: 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O; 溶媒 B: 0.1% トリフルオロ酢酸含有 アセトニトリル; UV 254): 1.18 分。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 2.01 (2H), 2.17 (4H), 3.03 (2H), 3.26 (4H), 3.48 (2H), 3.62 (2H), 4.37 (2H), 6.60 (1H), 7.27 (5H), 7.71 (1H), 7.78 (2H), 7.91 (1H)。MS (m/z): 419 [MH]⁺。

30

【0221】

実施例 55

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - ジメチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロピル) - 2 - (2 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (86) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 42 に記載した手順に従って表題化合物 (86) を製造した。HPLC: 90.4%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A: 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O; 溶媒 B: 0.1% トリフルオロ酢酸含有 アセトニトリル; UV 254): 1.24 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.00 (6H, s), 2.94 (6H, s), 3.32 (2H, m), 3.38 (4H, m), 4.35 (2H, m), 6.52 (1H, d), 7.58 - 7.86 (5H, m), 8.20 (1H, d), 8.65 (1H,

40

50

m) 8.77 (1H, s), 9.50 (1H, s)。MS (m/z): 422 [MH]⁺。

【0222】

実施例56

2-[2-フェネチル-1-(3,4,5-トリメトキシ-ベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-シクロプロパンカルボン酸ヒドロキシアミド(88)の製造

工程1

(CH₃)₃SOI(132mg、0.6mmol)の無水DMSO(1mL)溶液に、窒素ガス下室温で、水素化ナトリウム(28mg、鉍油中60%)を加え、次いで、10分後、4mLの無水THF中の、化合物(244mg、0.5mmol)3-[2-フェネチル-1-(3,4,5-トリメトキシ-ベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリル酸メチルエステル(実施例1、工程1~3に従って製造)の溶液を加えた。次いで、得られた混合物を、室温で一晩攪拌した。水溶性のワークアップ後、残渣を油状物(135mg)として得、次いで、これをそれ以上精製することなく次の工程に供した。

10

工程2

上記粗生成物の0.5mL MeOH溶液に、前に行ったように、事前製造した2.0M NH₂OHストック溶液(2mL)を加えた。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。TFA(0.4mL)でクエンチ後、得られた混合物をHPLC精製に供し、10mgの所望の表題化合物(88)を得た。HPLC:99%;t_R=(LC/PDA:Phenomenex Luna C18 2.0x150mm 5μカラム;0.8mL/分、勾配5~65%B 15.5分間で、溶媒A:0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O;溶媒B:0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル;UV254):6.36分。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) 1.21-1.29(1H,m),1.45-1.52(1H,m),1.75-1.79(1H,m),2.48-2.55(1H,m),2.99(2H,t,J=8.0Hz),3.45(2H,t,J=8.0Hz),3.61(6H,s),3.64(3H,s),5.42(2H,s),6.40(2H,s),7.00-7.18(5H,m),7.26(1H,d,J=8.4Hz),7.45(1H,s),7.59(1H,d,J=8.4Hz)。MS(m/z):502[MH]⁺。

20

30

【0223】

実施例57

N-ヒドロキシ-3-[2-ベンジルスルファニル-1-(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド(89)の製造

工程1

3-[4-(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピルアミノ)-3-ニトロ-フェニル]-アクリル酸(1.93g、6.0mmol、実施例1、工程1に記載したように製造)、塩化スズ(13.5g、60mmol)及びMeOH(50mL)を混合し、45で20時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を除去した。残渣に、100mLジクロロメタン及び100mL水を加えた。pHを濃アンモニアで10に調整した。層を分離し、水層を100mLジクロロメタンで抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で溶媒を除去した。得られた残渣に、MeOH(100mL)、CS₂(18mL)及び水酸化カリウム(3.4g)を加えた。反応混合物を80で16時間加熱し、次いで、室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。得られた粗生成物をMeOHから再結晶した。

40

生成物3-[1-(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリル酸を二つの工程で75%の収率で得た(1.5g)。MS(m/z):334[MH]⁺。

工程2

50

3 - [1 - (3 - ジメチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロピル) - 2 - チオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリル酸 (1 0 0 m g , 0 . 3 m m o l) 、 ベンジルプロマイド (3 6 0 m g , 3 . 6 m m o l) 、 及び炭酸カリウム (0 . 8 3 g) を 1 0 m L の DMF と混合した。得られた混合物を 4 5 ° で一晩攪拌した。所望の生成物 3 - [2 - ベンジルスルファニル - 1 - (3 - ジメチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロピル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリル酸ベンジルエステルを分取 H P L C で精製した： 1 5 0 m g (収率、 7 6 . 6 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 . 0 8 (6 H , s) , 2 . 8 8 (3 H , s) , 2 . 8 9 (3 H , s) , 3 . 3 0 (2 H) , 4 . 1 1 (2 H , s) , 4 . 6 5 (2 H , s) , 5 . 2 4 (2 H , s) , 6 . 7 2 (2 H , d , J = 1 5 . 9 6 H z) , 7 . 2 6 - 7 . 4 7 (1 0 H , m) , 7 . 6 8 (2 H , b s) , 7 . 8 3 (1 H , d , J = 1 5 . 9 6 H z) , 8 . 0 0 (1 H , s) 。 M S (m / z) : 5 1 4 [M H] ⁺。

10

工程 3

ヒドロキサム酸の製造について上記した方法 (実施例 1 の工程 4) に従って、 3 - [2 - ベンジルスルファニル - 1 - (3 - ジメチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロピル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリル酸ベンジルエステルを処理することにより、表題化合物 (8 9) を得た。H P L C : 9 9 % ; t_R = (L C / P D A : P h e n o m e n e x L u n a C 1 8 2 . 0 × 1 5 0 m m 5 μ カラム ; 0 . 8 m L / 分、勾配 5 ~ 6 5 % B 1 5 . 5 分間で、溶媒 A : 0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有 H₂O ; 溶媒 B : 0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル ; U V 2 5 4) : 2 . 8 7 分。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 . 0 9 (6 H , s) , 2 . 8 8 (3 H , s) , 2 . 8 9 (3 H , s) , 3 . 2 6 (2 H) , 4 . 1 1 (2 H , s) , 4 . 6 5 (2 H , s) , 6 . 4 8 (2 H , d , J = 1 5 . 7 9 H z) , 7 . 2 6 - 7 . 4 7 (6 H , m) , 7 . 5 8 (1 H , d , J = 1 5 . 7 9 H z) , 7 . 6 5 (1 H , d , J = 8 . 4 8 H z) , 7 . 8 0 (1 H , s) 。 M S (m / z) : 4 3 9 [M H] ⁺。

20

【 0 2 2 4 】

実施例 5 8

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - ジメチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロピル) - 2 - フェニルメタンスルホニル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (9 1) の製造

30

工程 1

1 1 8 m g の 3 - [2 - ベンジルスルファニル - 1 - (3 - ジメチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロピル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリル酸ベンジルエステル (実施例 5 7 、 工程 1 ~ 2 に従って製造) 、 1 . 0 m L の過酸化水素 (3 0 %) 及び 1 0 m L の酢酸を、氷浴中、 0 ° で混合した。追加の氷を加えることなく、反応混合物を一晩攪拌した。生成物 3 - [1 - (3 - ジメチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロピル) - 2 - フェニルメタンスルフィニル - 2 , 3 - ヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリル酸ベンジルエステルを定量的に得た。M S (m / z) : 5 3 0 [M H] ⁺。

40

工程 2

ヒドロキサム酸の製造について上記した方法 (実施例 1 の工程 4) に従って、 3 - [1 - (3 - ジメチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロピル) - 2 - フェニルメタンスルフィニル - 2 , 3 - ヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリル酸ベンジルエステルを処理することにより、表題化合物 (9 1) を得た。H P L C : 7 7 . 1 % ; t_R = (L C / P D A : P h e n o m e n e x L u n a C 1 8 2 . 0 × 1 5 0 m m 5 μ カラム ; 0 . 8 m L / 分、勾配 5 ~ 6 5 % B 1 5 . 5 分間で、溶媒 A : 0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有 H₂O ; 溶媒 B : 0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル ; U V 2 5 4) : 1 . 4 6 分。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 . 1 1 (6 H , s) , 2 . 9 0 (3 H , s) , 2 . 9 1 (3 H , s) , 3 . 1 2 (2 H , s) ,

50

3.82 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 15.80 Hz), 7.15 - 7.32 (5H, m), 7.59 - 7.66 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.68 Hz), 8.06 (1H, s). MS (m/z): 455 [MH]⁺.

【0225】

実施例59

N - ヒドロキシ - 3 - (2 - ベンジル - 1 - エチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - アクリルアミド (9 2) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例42に記載した手順に従って表題化合物(92)を製造した。HPLC: 97.0%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A: 0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O; 溶媒B: 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 1.60分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.34 (2H, dd, J = 6.8 Hz), 4.56 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.31 - 7.40 (5H, m), 7.63 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.85 - 7.93 (3H, m). MS (m/z): 322 [MH]⁺.

10

【0226】

実施例60

N - ヒドロキシ - 3 - { 1 - エチル - 2 - [3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - プロピル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル } - アクリルアミド (9 3) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例42に記載した手順に従って表題化合物(93)を製造した。HPLC: 98.5%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A: 0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O; 溶媒B: 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 1.98分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.33 (3H, t), 2.22 (2H, m), 2.87 (2H, t), 3.16 (2H, m), 4.37 (2H, m), 6.53 (1H, d), 6.98 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.33 (1H, d), 7.54 - 7.88 (5H, d), 10.82 (2H, bs). MS (m/z): 389 [MH]⁺.

20

30

【0227】

実施例61

N - ヒドロキシ - 3 - { 1 - (3 - ジメチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロピル) - 2 - [2 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル } - アクリルアミド (9 4) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例42に記載した手順に従って表題化合物(94)を製造した。HPLC: 99.7%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 × 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配5~65% B 15.5分間で、溶媒A: 0.1%トリフルオロ酢酸含有H₂O; 溶媒B: 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV254): 1.34分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.03 (6H, s), 2.90 (6H, s), 3.19 (2H, t), 3.34 (4H, s), 3.71 (3H, s), 4.29 (2H, t), 6.52 (1H, d), 6.80 (1H, m), 6.88 (2H, d), 7.22 (1H, m), 7.62 (2H, m), 7.83 - 7.89 (2H, m), 9.34 (1H, s), 10.77 (1H, bs). MS (m/z): 451 [MH]⁺.

40

【0228】

実施例62

N - ヒドロキシ - 3 - [1 - エチル - 2 - (3 - フェノキシ - プロピル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - アクリルアミド (9 6) の製造

50

適切な出発物質を用いることによって、実施例 4 6 に記載した手順に従って表題化合物 (96) を製造した。HPLC: 99.6%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 x 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A: 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O; 溶媒 B: 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV 254): 1.83 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.36 (3H, t), 2.32 (2H, m), 3.34 (2H, m), 4.12 (2H, m), 4.46 (2H, m), 6.58 (1H, d), 6.73 (2H, d), 6.90 (1H, m), 7.22 (2H, m), 7.65 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.94 (2H, m)。MS (m/z): 366 [MH]⁺。

【0229】

実施例 6 3

N - ヒドロキシ - 3 - (2 - { [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - アセチルアミノ] - メチル } - 1 - メチル - H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - アクリルアミド (99) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 4 2 に記載した手順に従って表題化合物 (99) を製造した。HPLC: 97.0%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 x 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A: 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O; 溶媒 B: 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV 254): 2.75 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.48 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.71 (2H, m), 6.55 (1H, d), 6.86 (3H, m), 7.18 (3H, m), 7.84 - 7.92 (2H, m), 10.77 (1H, s)。MS (m/z): 395 [MH]⁺。

【0230】

実施例 6 4

2 - (1 - メチル - 2 - フェネチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - シクロプロパンカルボン酸ヒドロキシアミド (100) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 5 6 に記載した手順に従って表題化合物 (100) を製造した。HPLC: 99%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 x 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A: 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O; 溶媒 B: 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV 254): 6.36 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 一滴の d₆-DMSO-d₆ を含む) 1.25 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.98 (3H, s), 2.63 (1H, m), 3.23 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.52 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.08 - 7.45 (7H, m), 7.57 (1H, s)。MS (m/z): 336 [MH]⁺。

【0231】

実施例 6 5

N - ヒドロキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - アクリルアミド (49) の製造

適切な出発物質を用いることによって、実施例 1 に記載した手順に従って表題化合物 (49) を製造した。HPLC: 99%; t_R = (LC/PDA: Phenomenex Luna C18 2.0 x 150 mm 5 μ カラム; 0.8 mL/分、勾配 5 ~ 65% B 15.5 分間で、溶媒 A: 0.1% トリフルオロ酢酸含有 H₂O; 溶媒 B: 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル; UV 254): 1.05 分。¹H NMR: (400 MHz, CD₃OD) 4.05 (3H, s), 6.52 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.77 - 7.89 (3H, m), 9.19 (1H, s)。MS (m/z): 218 [MH]⁺。

10

20

30

40

50

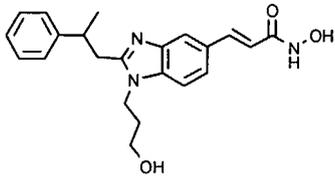
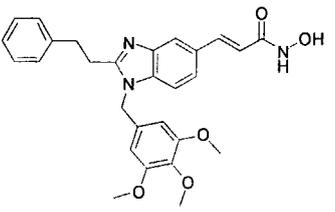
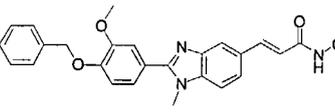
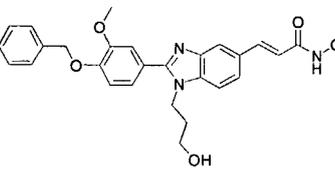
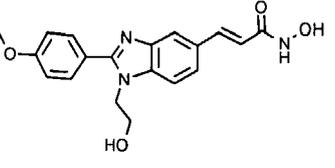
【 0 2 3 2 】

以下の化合物は、上記実施例 1 ~ 6 5 で開示されたか又はそれと類似の方法により製造したいくつかの代表例である。

【 0 2 3 3 】

【 表 1 - 1 】

表 1

化合物	構造	m/z [MH] ⁺
1		380
2		488
3		431
4		474
5		354

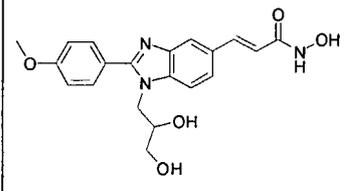
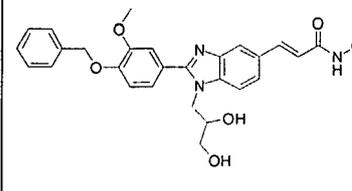
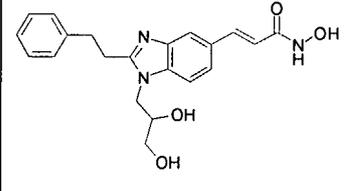
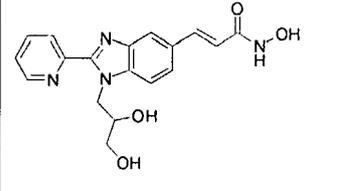
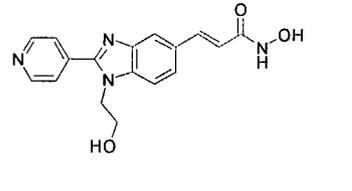
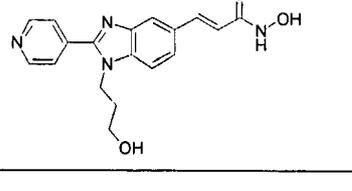
10

20

30

40

【表 1 - 2】

6		383
7		490
8		382
9		355
10		325
11		339

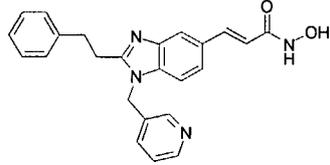
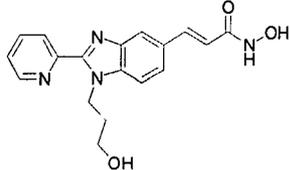
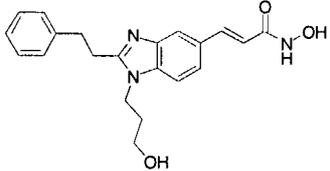
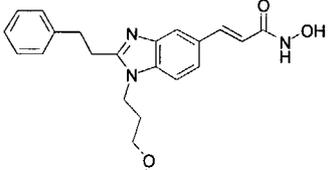
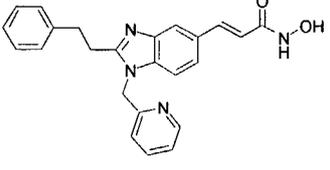
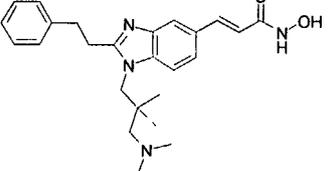
10

20

30

40

【表 1 - 3】

12		399
13		339
14		366
15		380
16		399
17		421

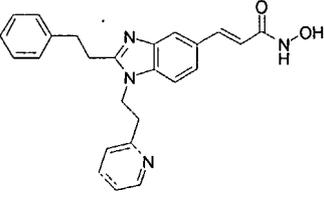
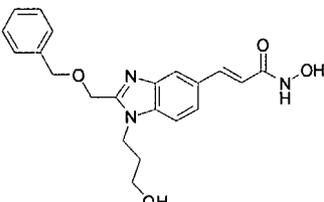
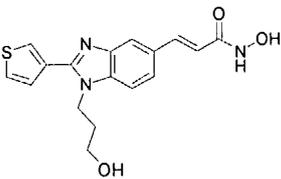
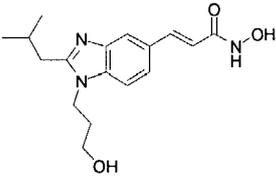
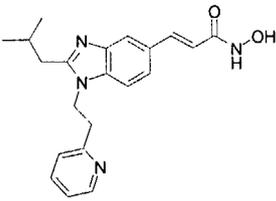
10

20

30

40

【表 1 - 4】

18		413
19		382
20		344
21		318
22		365

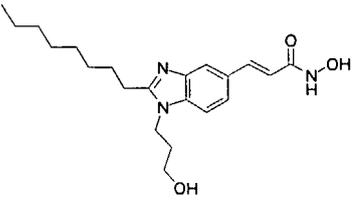
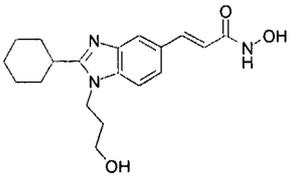
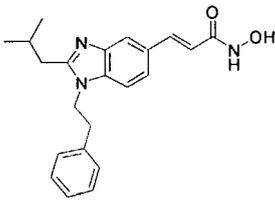
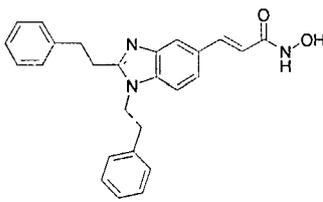
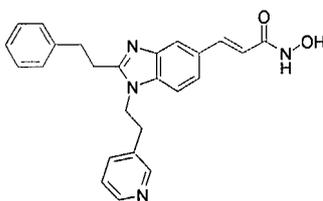
10

20

30

40

【表 1 - 5】

23		374
24		344
25		364
26		412
27		413

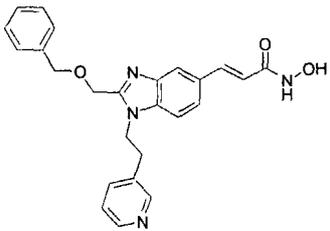
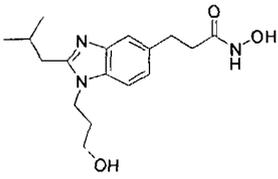
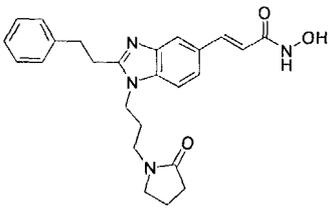
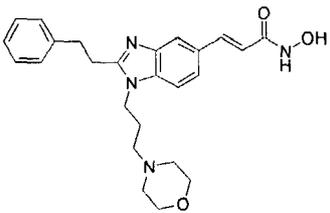
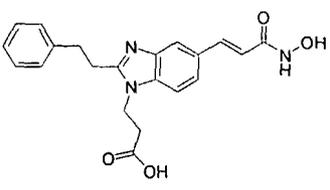
10

20

30

40

【表 1 - 6】

28		429
29		320
30		433
31		435
32		380

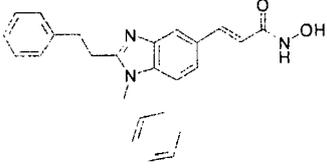
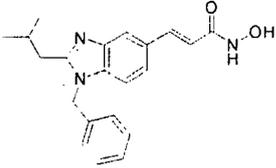
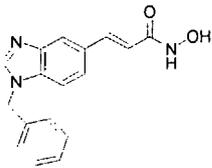
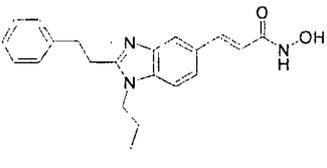
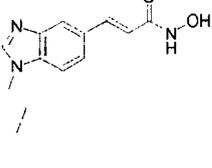
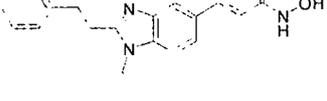
10

20

30

40

【表 1 - 7】

33		398
34		350
35		294
36		350
37		246
38		336

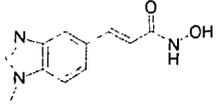
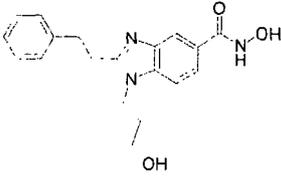
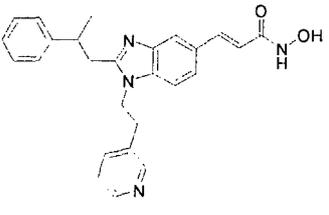
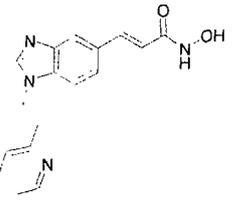
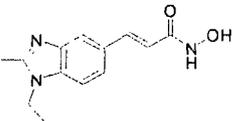
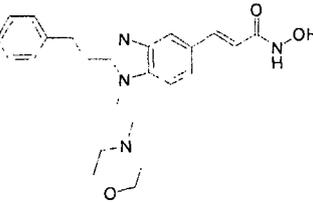
10

20

30

40

【表 1 - 8】

39		232
40		340
41		427
42		309
43		246
44		421

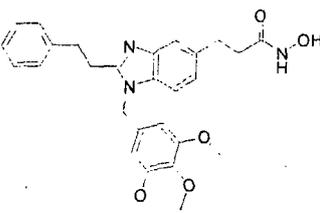
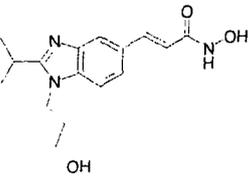
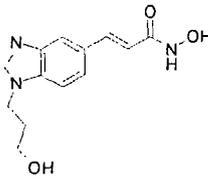
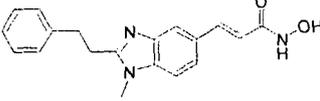
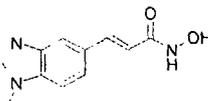
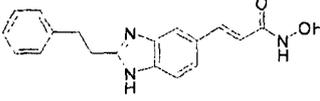
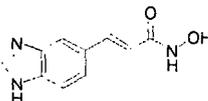
10

20

30

40

【表 1 - 9】

45		490
46		304
47		262
48		322
49		218
50		308
51		204

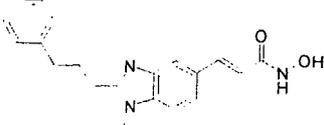
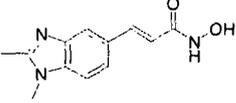
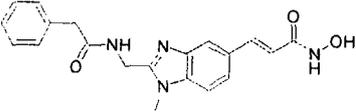
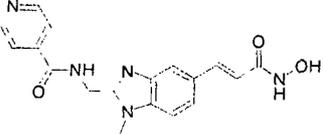
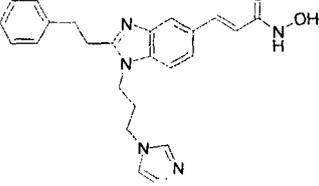
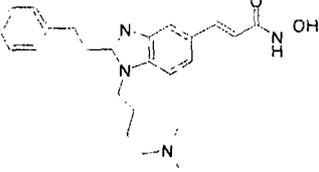
10

20

30

40

【表 1 - 10】

52		336
53		232
54		365
55		352
56		416
57		407

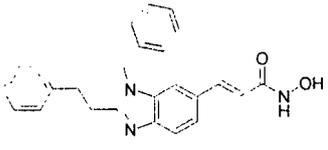
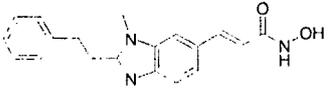
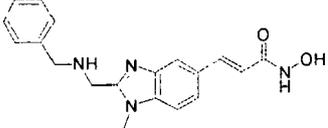
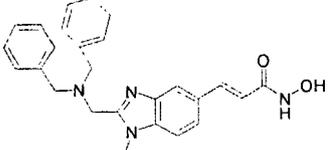
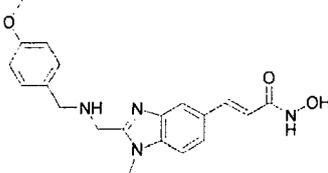
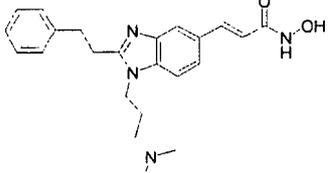
10

20

30

40

【表 1 - 11】

58		398
59		322
60		337
61		427
62		367
63		393

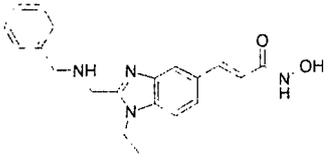
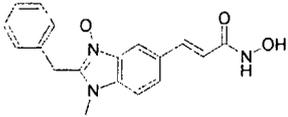
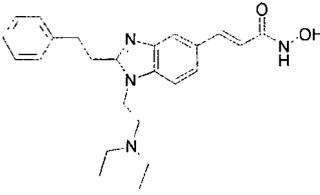
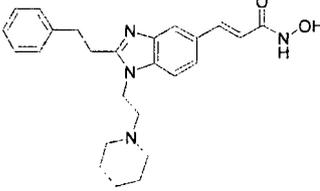
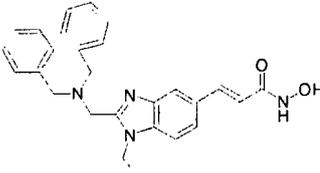
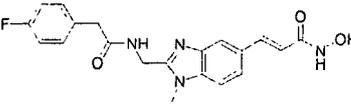
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

64		351
65		309
66		407
67		419
68		441
69		383

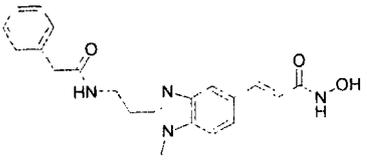
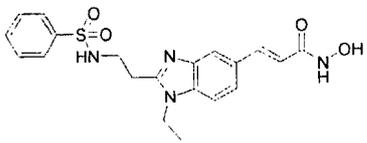
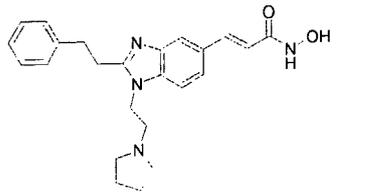
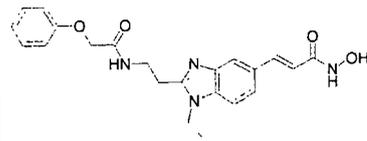
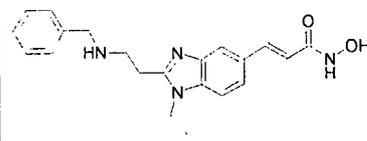
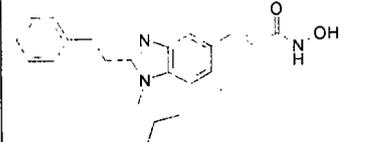
10

20

30

40

【表 1 - 13】

70		393
71		415
72		405
73		409
74		365
75		378

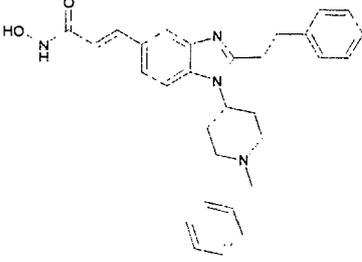
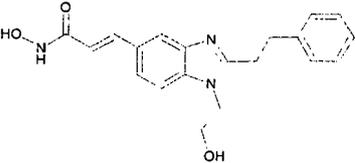
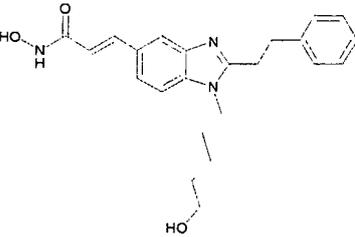
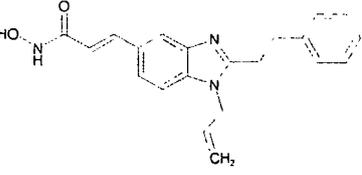
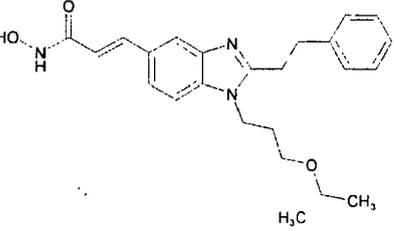
10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

76		481
77		352
78		394
79		348
80		408

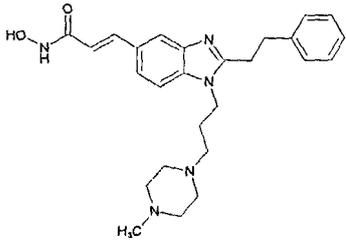
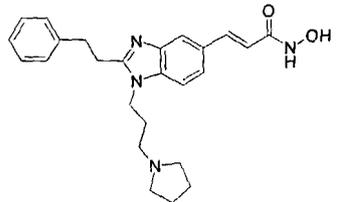
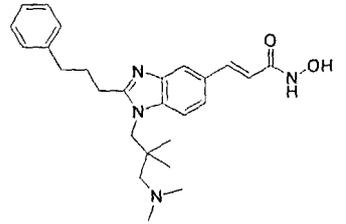
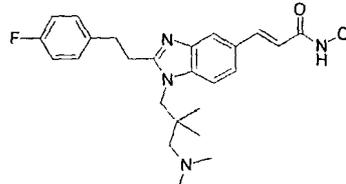
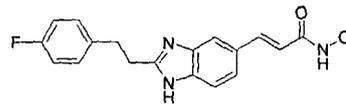
10

20

30

40

【表 1 - 15】

81		448
82		419
83		435
84		439
85		326

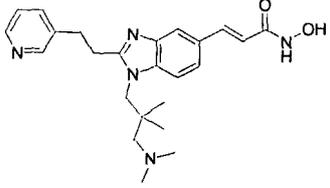
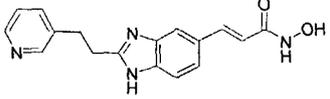
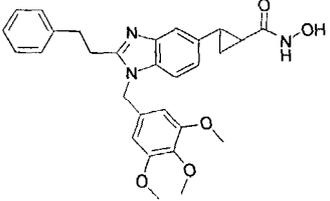
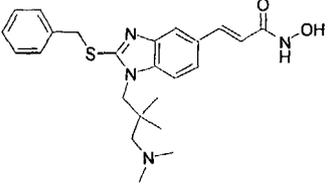
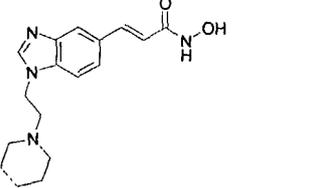
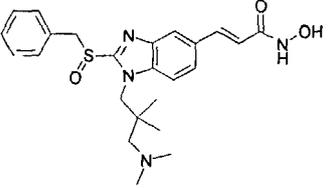
10

20

30

40

【表 1 - 16】

86		422
87		309
88		502
89		439
90		315
91		455

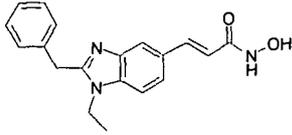
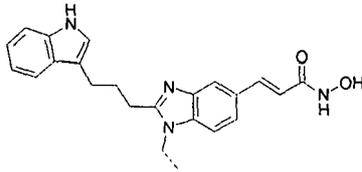
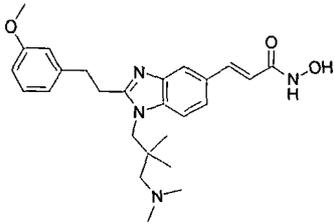
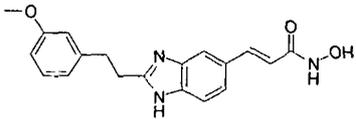
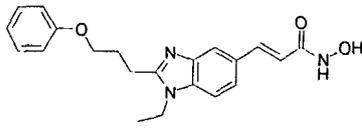
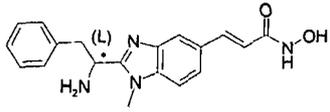
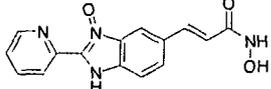
10

20

30

40

【表 1 - 17】

92		322
93		389
94		451
95		338
96		366
97		336
98		297

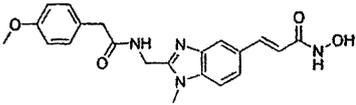
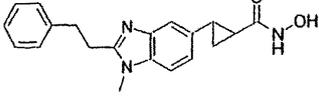
10

20

30

40

【表 1 - 18】

99		395
100		336

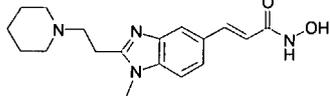
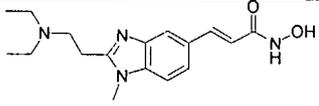
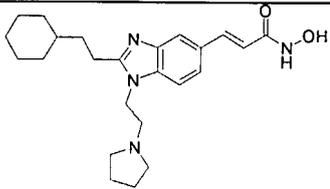
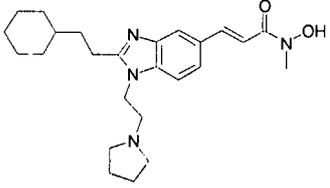
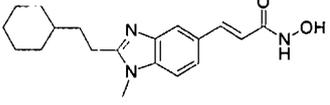
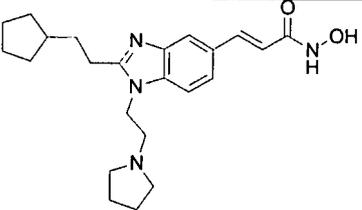
10

上で開示したものと類似の方法によって、表 2 (a) 中のものを含むがこれらに限定されない、多種多様な式 I の化合物が製造されうるだろう。

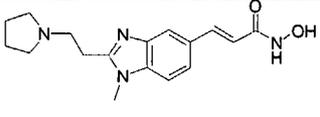
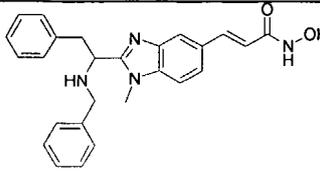
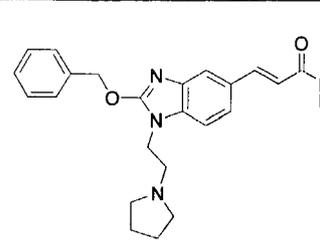
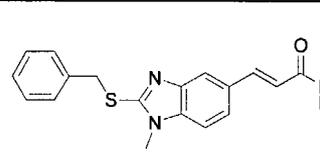
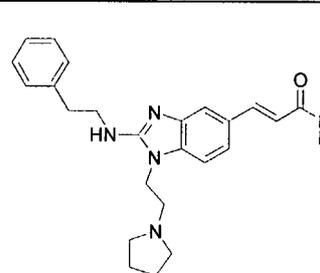
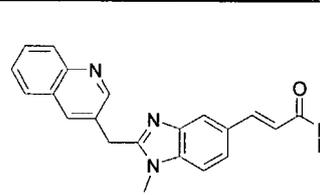
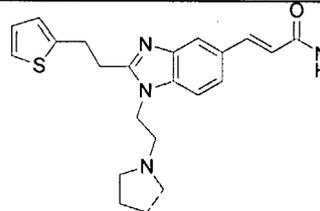
【 0 2 3 5 】

【表 2 a - 1】

表 2 (a)

101		N-ヒドロキシ-3-[1-メチル-2-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド	20
102		N-ヒドロキシ-3-[2-(2-ジエチルアミノ-エチル)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド	
103		N-ヒドロキシ-3-[2-(2-シクロヘキシル-エチル)-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド	30
104		N-ヒドロキシ-N-メチル-3-[2-(2-シクロヘキシル-エチル)-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド	
105		N-ヒドロキシ-[2-(2-シクロヘキシル-エチル)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド	
106		N-ヒドロキシ-[2-(2-シクロペンチル-エチル)-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-アクリルアミド	40

【表 2 a - 2】

107		N-ヒドロキシ-3-〔1-メチル-2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド
108		(L)-N-ヒドロキシ-3-〔2-(1-ベンジルアミノ-2-フェニル-エチル)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド
109		N-ヒドロキシ-3-〔2-ベンジルオキシ-1-(2-ピロリジン-1-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド
110		N-ヒドロキシ-3-(2-ベンジルスルファニル-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド
111		N-ヒドロキシ-3-〔2-フェネチルアミノ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド
112		N-ヒドロキシ-3-(1-メチル-2-キノリン-3-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド
113		N-ヒドロキシ-3-〔1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2-(2-チオフェン-2-イル-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド

10

20

30

40

【表 2 a - 3】

114		N-ヒドロキシ-3-〔1-メチル-2-(2-ナフタレン-2-イル-エチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-アクリルアミド
115		N-ヒドロキシ-3-(4,7-ジメチル-2-フェネチル-1-ピリジン-2-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド
116		N-ヒドロキシ-3-(7-ベンジルオキシ-4-メチル-2-フェネチル-1-フェネチル-1-ピリジン-2-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド
117		N-ヒドロキシ-3-(4,7-ジフルオロ-2-フェネチル-1-ピリジン-2-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-アクリルアミド

10

20

【0236】

上で開示したものと類似の方法によって、そして、合成で使用される出発物質を変えることによって、表 2 (b) 中のものを含むがこれらに限定されない、多種多様な式 I の化合物が製造されうるだろう。

【0237】

【表 2 b - 1】

表 2 (b)

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Y
118	H		H	H	H	CH ₃
119	H		CH ₃	H	F	OCH ₃
120	H		H	CH ₃	Cl	CH ₃

30

40

【表 2 b - 2】

121	H		CH ₃	CH ₃	Br	H
122	H		H	H	CH ₃	F
123	H		CH ₃	H	OCH ₃	Cl
124	プロピル		H	CH ₃	CF ₃	Br
125	プロピル		CH ₃	CH ₃	CN	CH ₃
126	プロピル		H	H	OCF ₃	OCH ₃
127	プロピル		CH ₃	H	NO ₂	CF ₃
128	プロピル		H	CH ₃	CH ₃	CN
129	プロピル		CH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCF ₃
130	プロピル		H	H	F	NO ₂
131	プロピル		CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
132			H	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃
133			CH ₃	CH ₃	F	H

10

20

30

40

【表 2 b - 3】

134			H	H	CH ₃	F
135			CH ₃	H	OCH ₃	Cl
136			H	CH ₃	F	Br
137			CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
138			H	H	CH ₃	OCH ₃
139			CH ₃	H	OCH ₃	CF ₃
140			H	CH ₃	F	CN
141			CH ₃	CH ₃	F	OCF ₃
142			H	H	Cl	NO ₂
143			CH ₃	H	Br	F
144			H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
145			CH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃
146			H	H	CF ₃	CH ₃

10

20

30

40

【表 2 b - 4】

147			CH ₃	H	CN	H
148	HO-		H	CH ₃	OCF ₃	F
149	HO-		CH ₃	CH ₃	NO ₂	Cl
150	HO-		H	H	CH ₃	Br
151	HO-		CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
152	HO-		H	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃
153	HO-		CH ₃	CH ₃	F	CF ₃
154	HO-		H	H	CH ₃	CN
155	HO-		CH ₃	H	OCH ₃	OCF ₃
156	-O-		H	CH ₃	CH ₃	NO ₂
157	-O-		CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
158	-O-		H	H	F	F
159	-O-		CH ₃	H	H	CH ₃

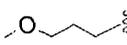
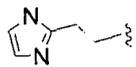
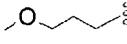
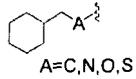
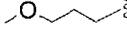
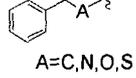
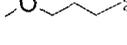
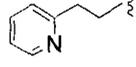
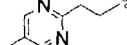
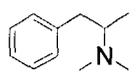
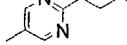
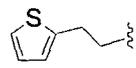
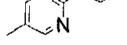
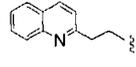
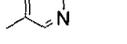
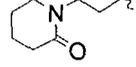
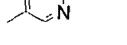
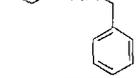
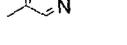
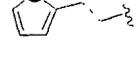
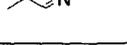
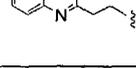
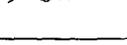
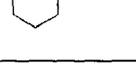
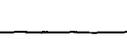
10

20

30

40

【表 2 b - 5】

160			H	CH ₃	F	OCH ₃
161			CH ₃	CH ₃	Cl	CH ₃
162			H	H	Br	H
163			CH ₃	H	CH ₃	F
164			H	CH ₃	OCH ₃	Cl
165			CH ₃	CH ₃	CF ₃	Br
166			H	H	CN	CH ₃
167			CH ₃	H	OCF ₃	OCH ₃
168			H	CH ₃	NO ₂	CF ₃
169			CH ₃	CH ₃	CH ₃	CN
170			H	H	OCH ₃	OCF ₃
171			CH ₃	H	F	NO ₂
172			H	CH ₃	CH ₃	CH ₃

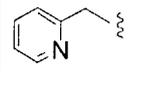
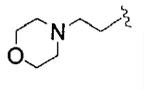
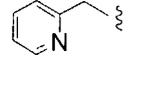
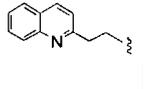
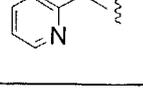
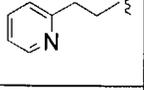
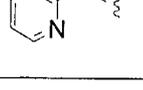
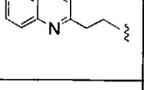
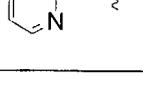
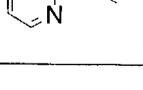
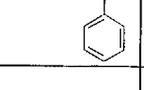
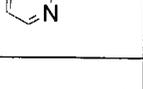
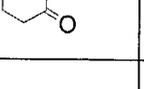
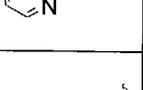
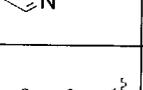
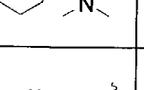
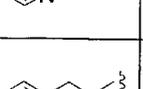
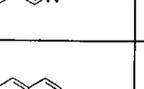
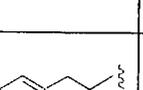
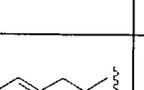
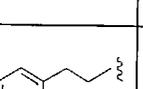
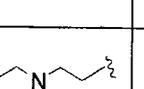
10

20

30

40

【表 2 b - 6】

173			CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
174			H	H	H	F
175			CH ₃	H	F	Cl
176			H	CH ₃	Cl	Br
177			CH ₃	CH ₃	Br	CH ₃
178			H	H	CH ₃	OCH ₃
179			CH ₃	H	OCH ₃	CF ₃
180			H	CH ₃	CF ₃	CN
181			CH ₃	CH ₃	CN	OCF ₃
182			H	H	OCF ₃	NO ₂
183			CH ₃	H	NO ₂	F
184			H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
185			CH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃

10

20

30

40

【表 2 b - 7】

186			H	H	F	H
187			CH ₃	H	CH ₃	F
188			H	CH ₃	OCH ₃	Cl
189			CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br
190			H	H	OCH ₃	CH ₃
191			CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃
192			H	CH ₃	CH ₃	CF ₃
193			CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CN
194			H	H	F	OCF ₃
195			CH ₃	H	H	NO ₂
196			H	CH ₃	F	CH ₃
197			CH ₃	CH ₃	Cl	OCH ₃
198			H	H	Br	F

10

20

30

40

【表 2 b - 8】

199			CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
200			H	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃
201			CH ₃	CH ₃	CF ₃	CH ₃
202			H	H	CN	F
203			CH ₃	H	OCF ₃	CH ₃
204			H	CH ₃	NO ₂	OCH ₃
205			CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
206			H	H	OCH ₃	H
207			CH ₃	H	CH ₃	F
208			H	CH ₃	OCH ₃	Cl
209			CH ₃	CH ₃	F	Br
210			H	H	CH ₃	CH ₃
211			CH ₃	H	H	OCH ₃

10

20

30

40

【表 2 b - 9】

212			H	CH ₃	F	CF ₃
213			CH ₃	CH ₃	Cl	CN
214			H	H	Br	OCF ₃
215			CH ₃	H	CH ₃	NO ₂
216			H	H	OCH ₃	CH ₃
217			CH ₃	H	CF ₃	F
218			H	CH ₃	CN	CH ₃
219			CH ₃	CH ₃	OCF ₃	OCH ₃
220			H	H	NO ₂	CH ₃
221			CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃
222			H	CH ₃	H	H
223			CH ₃	CH ₃	F	F
224			H	H	Cl	Cl

10

20

30

40

【表 2 b - 1 0】

225			CH ₃	H	Br	Br
226			H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
227			CH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃
228			H	H	CF ₃	CF ₃
229			CH ₃	H	CN	CN
230			H	CH ₃	OCF ₃	OCF ₃
231			CH ₃	CH ₃	NO ₂	NO ₂
232			H	H	CH ₃	CH ₃
233			CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃
		A=C,N,O,S				
234			H	CH ₃	F	F
235			CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
236			H	H	OCH ₃	OCH ₃
		A=C,N,O,S				
237			CH ₃	H	CH ₃	F

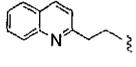
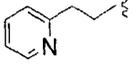
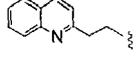
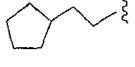
10

20

30

40

【表 2 b - 1 1】

238			H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
239			CH ₃	CH ₃	F	OCH ₃

10

【 0 2 3 8 】

生物学的試験及び酵素アッセイ組み換え GST - HDAC 1 タンパク発現及び精製

培養 SW 6 2 0 細胞を用いてヒト c D N A ライブラリーを作製した。この c D N A ライブラリーからのヒト HDAC 1 及び HDAC 8 コ - ディング領域の増幅を、別々に、バキュロウイルス発現 p D E S T 2 0 ベクタ - 及び p F A S T B A C ベクタ - ヘそれぞれ、クローニングした (G A T E W A Y C l o n i n g T e c h n o l o g y , I n v i t r o g e n P t e L t d) 。該 p D E S T 2 0 - H D A C 1 及び p F A S T B A C - H T G S T - H D A C 8 構築物を DNA 塩基配列決定法により確認した。製造者の説明書 (I n v i t r o g e n P t e L t d) に従った B a c - T o - B a c 法を用いて組

20

換えバキュロウイルスを作製した。バキュロウイルス力価を、プラークアッセイで約 10^8 P F U / m l まで決定した。

S F 9 細胞 (I n v i t r o g e n P t e L t d) を、 M O I = 1 で 4 8 時間、 p D E S T 2 0 - H D A C 1 又は p F A S T B A C - G S T - H D A C 8 バキュロウイルスに感染させることにより GST - H D A C 1 又は H T G S T - H D A C 8 の発現を行った。可溶性細胞溶解物を、予め平衡化したグルタチオンセファロース 4 B ビ - ズ (A m e r s h a m) と共に、 4 で 2 時間インキュベートした。該ビ - ズを P B S バッファーで 3 回洗浄した。 GST - H D A C 1 タンパク又は GST - H D A C 8 タンパクを、 5 0 m M トリス (p H 8 . 0) 、 1 5 0 m M N a c l 、 1 % トリトン X - 1 0 0 及び 1 0 m M 又は 2 0 m M 還元グルタチオンを含む溶出バッファーで溶出した。精製した GST - H D A C 1 タンパク又は精製した GST - H D A C 8 タンパクを、 1 0 m M トリス (p H 7 . 5) 、 1 0 0 m M N a c l 及び 3 m M M g C l ₂ を含む HDAC 保存バッファーで透析した。 2 0 % グリセロールを、 - 8 0 で保存する前に、精製した GST - H D A C 1 タンパク又は精製した GST - H D A C 8 へ加えた。

30

【 0 2 3 9 】

IC 5 0 値の決定のためのインビトロ HDAC アッセイ

アッセイは、 9 6 ウェル型で行い、 B I O M A L 蛍光に基づいた HDAC 活性アッセイを適用した。反応系は、 2 5 m M トリス p H 7 . 5 、 1 3 7 m M N a C l 、 2 . 7 m M K C l 、 1 m M M g C l ₂ 、 1 m g / m l B S A 、 試験される化合物、 5 0 0 n M H D A C 8 酵素又は 6 0 0 n M H D A C 1 酵素、 HDAC 8 酵素については 2 0 0 μ M F l u r d e l y s p 5 3 ペプチド基質、 HDAC 1 酵素については 5 0 0 μ M F l u r d e l y s 一般基質を含む測定バッファーから構成され、次いで室温で 2 時間インキュベートした。 F l u r d e l y s ディベロッパーを加え、反応系を 1 0 分間インキュベートした。手短に言えば、基質の脱アセチル化はそれをディベロッパーに感受性にし、これは、次いで、蛍光体 (シンボル) を生じる。蛍光体は、 3 6 0 n m の光で励起し、放射光 (4 6 0 n m) が蛍光プレートリーダー (T e c a n U l t r a M i c r o p l a t e 検出システム、 T e c a n G r o u p L t d .) で検出される。

40

分析ソフトウェア P r i s m 3 . 0 を、一連のデータから I C ₅₀ を出すために用いた。代表的な化合物の HDAC 酵素阻害の結果を表 3 に示す。

50

【 0 2 4 0 】

【表 3 - 1】

表 3

化合物	HDAC1 活性 IC ₅₀ (μM)	HDAC8 活性 IC ₅₀ (μM)
1	0.051	0.119
2	0.026	0.355
3	1.37	1.71
4	1.34	0.790
5	4.32	0.401
6	1.38	0.262
7	1.52	0.336
8	0.286	0.454
9	1.34	0.344
10	2.66	0.883
11	0.846	0.161
12	0.131	0.202
13	0.385	0.141
14	0.171	0.251
15	0.206	0.313
16	0.194	0.366
17	0.024	0.353
18	0.438	0.290
19	0.165	0.145
20	1.91	0.537
21	0.064	0.238
22	1.326	0.234
23	0.529	0.402
24	3.24	0.203

10

20

30

【表 3 - 2】

25	1.32	0.601
26	0.876	1.005
27	0.092	0.329
28	0.206	0.300
29	49.06	33.96
30	0.195	0.724
31	0.246	1.09
32	2.21	1.89
33	0.449	1.45
34	1.46	0.846
35	0.371	0.412
36	0.227	
37	0.897	
38	0.218	0.148
39	1.22	0.201
40	3.30	0.441
41	0.195	0.159
42	0.479	0.237
43	0.947	0.192
44	0.268	0.345
45	0.167	
46	1.67	
47	1.09	
48	0.356	0.291
49	1.40	
50	0.173	
51	0.896	
52	0.160	
53	1.85	
54	0.100	
55	0.137	
56	0.158	
57	0.153	
58	1.14	
59	0.382	

10

20

30

40

【表 3 - 3】

60	0.116	
61	0.196	
62	0.234	
63	0.162	
64	0.230	
65	0.062	
66	0.072	0.255
67	0.039	0.254
68	0.294	
69	0.146	
70	0.923	
71	0.167	
72	0.052	
73	0.560	
74	0.371	
75	0.290	
76	1.03	
77	0.570	
78	>100	
79	1.26	
80	1.69	
81	1.60	
82	0.304	
83	0.071	
84	0.054	
85	0.131	
86	0.400	
87	0.517	
88	0.297	
89	0.116	
90	0.166	
91	0.030	
92	0.168	
93	0.065	
94	0.052	

10

20

30

40

【表 3 - 4】

95	0.061	
96	0.125	

【0241】

GI₅₀ 値の決定のための細胞に基づいた増殖アッセイ

ヒト結腸癌細胞株 (Colo205 及び HCT116)、ヒト乳癌細胞株 (MDA-MB435 及び MDA-MB231)、及びヒト肺癌細胞株 (A549) を ATCC から得た。Colo205 細胞を、2 mM L-グルタミン、5% FBS、1.0 mM ビルビン酸 Na を含む RPMI 1640 中で培養した。A549 及び MDA-MB231 を、2 mM L-グルタミン、5% FBS を含む RPMI 1640 中で培養した。MDA-MB435 細胞を、2 mM L-グルタミン、5% FBS を含む DMEM 中で培養した。HCT116 細胞を 2 mM L-グルタミン、5% FBS を含む IMEM 中で培養した。A549 及び Colo205 細胞を、それぞれ 1 ウェルあたり 2000 及び 5000 細胞で 96 ウェルプレートに播種した。MDA-MB435、HCT116、MDA-MB231 細胞を 1 ウェルあたり 6000 細胞で、96 ウェルプレートに播種した。該プレートを 37 °C、5% CO₂ で 24 時間インキュベートした。細胞を様々な濃度の化合物で 96 時間処理した。次いで、細胞増殖を、cyquant 細胞増殖アッセイ (Invitrogen Pte Ltd) を用いてモニターした。用量反応曲線をプロットして、XL-Fit を用いて化合物の GI₅₀ 値を決定した。

代表的な化合物の細胞活性の結果を表 4 に示す。表 5 は、さらなる癌細胞株のためのこれらの異なる塩を含む選択された化合物の抗増殖活性をまとめた。これらのデータは、本発明における化合物が、腫瘍細胞増殖の阻害において高活性であることを示している。

【0242】

【表 4 - 1】

表 4

化合物	GI ₅₀ (Colo 205, μM)	GI ₅₀ (MDA-MB435, μM)
1	0.52	1.64
2	0.43	0.32
4	29.87	25.70
5	>100	
6	>100	
7	>100	
8	41.36	58.42
9	>100	>100
11	>100	>100
12	0.38	1.07

【表 4 - 2】

13	12.32	14.05
14	3.07	5.99
15	1.99	4.07
16	0.94	0.98
17	0.06	0.56
18	4.69	6.16
19	4.10	3.97
20	30.86	37.22
21	25.91	30.26
22	13.47	13.35
23	3.65	3.72
24	30.70	35.02
25	8.10	6.82
26	8.79	6.67
27	2.23	3.44
28	2.53	5.15
30	11.44	19.85
31	1.87	4.06
33	1.54	3.38
35	1.89	6.76
36	2.29	2.17
37	7.82	7.90
38	1.47	1.53
39	11.68	12.05
40	25.62	30.97
41	1.65	1.91
42	14.41	15.75
43	9.18	8.62
44	2.82	3.65
45	2.41	1.90
48	1.45	1.78

10

20

30

40

【表 4 - 3】

50	4.29	5.19
52	2.04	3.58
54	4.47	5.92
55	>100	>100
56	>100	>100
57	1.11	1.39
59	2.72	3.69
60	2.47	3.60
61	2.69	3.05
62	11.65	19.80
63	2.00	
64	1.70	
65	36.89	
66	0.22	
67	0.08	
68	0.73	
69	7.16	
70	2.90	
71	7.09	
72	0.18	
73	6.67	
74	2.07	
75	2.88	
82	0.72	
83	0.25	
84	0.17	
85	1.65	
86	13.13	
87	47.71	
88	1.26	
89	0.12	

10

20

30

40

【表 5】

表 5

活性	化合物 2		化合物 17				化合物 67	
	遊離塩基	CF ₃ COOH の塩	遊離塩基	HCl の塩	メタンス ルホン酸 の塩	CF ₃ COOH の塩	遊離塩基	CF ₃ COOH の塩
IC ₅₀ (HDAC1, μM)	0.043	0.049	0.029	0.044	0.051	0.024	0.037	0.039
IC ₅₀ (HDAC3, μM)	0.064		0.029				0.056	
IC ₅₀ (HDAC8, μM)	0.267		0.353				0.254	
GI ₅₀ (Colo205, μM)	0.4	0.4	0.06	0.06	0.04	0.11	0.09	0.09
GI ₅₀ (HCT116, μM)	0.4		0.3				0.06	
GI ₅₀ (MDA-MB 435, μM)	0.3		0.6				0.19	
GI ₅₀ (MDA-MB 231, μM)	0.5		0.7				0.06	
GI ₅₀ (A549, μM)	0.3		0.2				0.08	

10

20

30

【 0 2 4 4 】

ヒストン H 3 アセチル化アッセイ

ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害の特徴は、ヒストンのアセチル化レベルの増加である。H 3、H 4 及び H 2 A を含むヒストンアセチル化は、免疫ブロッティング (ウエスタン - プロット) により検出することができる。約 1.5×10^6 細胞 / 10 cm² ディッシュの Colo 205 細胞を上記培地に播種し、24 時間培養し、次いで 0.1、1、5 及び 10 μM の最終濃度の HDAC 阻害剤で処理した。24 時間後、Sigma Mammalian Cell Lysis Kit の説明書に従って、細胞を回収し、溶解した。タンパク濃度を BCA 法 (Sigma Pte Ltd) を用いて定量化した。タンパク溶解物を 4 ~ 12 % ビス - トリス SDS - PAGE ゲル (Invitrogen Pte Ltd) を用いて分離し、PVDF 膜 (BioRad Pte Ltd) 上へ移した。その膜をアセチル化 H 3、アセチル化 H 4 又はアセチル化 H 2 A (Upstate Pte Ltd) に特異的な一次抗体を別々に用いて、プローブした。HRP を結合したヤギ抗ウサギ抗体である検出抗体を、製造説明書 (Pierce Pte Ltd) に従って用いた。膜から検出抗体を除去した後、HRP の検出のための強化化学発光基質 (Pierce Pte Ltd) を膜上加えた。基質を除去した後、膜を 1 秒 ~ 20 分間 X 線フィルム (Kodak) に曝露した。X 線フィルムを、X 線フィルム処理装置を用いて現像した。現像したフィルム上に観察された各バンドの濃度は UVP バイオイメージングソフトウェア (UVP, Inc、アップランド、CA) を用いて分析することができた。次いで、その値を、対応するサンプル中のアクチン濃度に対して正規化して、

40

50

タンパクの発現量を得た。

ヒストンデアセチラーゼ H 3、H 4 及び H 2 A 抗体を用いた免疫 - プロットアッセイの結果を表 6 に示す。

【 0 2 4 5 】

【 表 6 】

表 6

化合物	ヒストンアセチル化活性		
	ヒストン-3	ヒストン-4	ヒストン-2A
1	活性	活性	活性
2	活性	活性	活性
1 2	活性	活性	
1 7	活性	活性	活性
6 7	活性	活性	活性

10

【 0 2 4 6 】

これらのデータは、本発明における化合物がヒストンデアセチラーゼを阻害し、その結果、アセチル化ヒストンの蓄積をもたらすことを示している。

20

【 0 2 4 7 】

ヒストン H 3 アセチル化アッセイ - E L I S A アプローチ

酵素免疫測定法 (E L I S A) は、H D A C 阻害剤で処理された癌細胞株から得られるタンパク溶解物中の、アセチル化ヒストン 3 (A c H 3) を検出し、定量化するために適用することができる。

E L I S A アッセイは、1 0 μ M H D A C 阻害性化合物で処理された C o l o 2 0 5 結腸癌細胞株由来の A c H 3 レベルを検出するために開発された。未処理の及び処理された C o l o 2 0 5 由来のタンパク溶解物を、上記の通り得た。溶解細胞由来のタンパク濃度を、B C A 法 (S i g m a - A l d r i c h P t e L t d) を用いて決定した。

30

一次抗体 (捕捉抗体) 又は二次抗体として使用されうる抗体の異なる組み合わせ (表 7 参照) を、適切な抗体を決定するため、そして、抗体濃度及びアッセイ条件を最適化するために調べた。H 3 に対するマウスモノクローナル抗体及び A c H 3 (L y s 9 / 1 4) に対するウサギポリクローナル抗体の組み合わせが、H D A C 阻害剤で処理した C o l o 2 0 5 結腸癌細胞株由来のペプチド又はタンパク溶解物のいずれの抗原に対しても、最も優れた結合を生じることが判明した。バックグラウンドは観察されなかった。この E L I S A に用いた検出抗体はペルオキシダーゼを結合したロバ抗ウサギであった。

アセチル化ヒストン 3 が 5 0 % で誘導される E C ₅₀ を決定するため、C o l o 2 0 5 細胞を 9 6 ウェルプレートで、1 . 5 × 1 0 ⁵ 細胞 / ウェルで 2 4 時間培養した。次いで C o l o 2 0 5 細胞を異なる用量 (二連で、9 用量の処理、1 0 0 μ M から 4 倍希釈) の H D A C 阻害剤で処理した。2 4 時間処理した後、細胞を溶解し、タンパク濃度を決定した。

40

E L I S A プレート (i m m u l o n 2 H B プレート、B i o l a b o r a t o r i e s P t e L t d) を、4 ° で一晩、4 μ g / m l の H 3 に対するマウスモノクローナル抗体でコーティングした。H 3 に対するマウスモノクローナル抗体を除去した後、プレートを 0 . 0 5 % T w e e n - 2 0 を含んだ P B S バッファーで洗浄し、3 7 ° で 1 時間、スーパーブロック溶液 (P i e r c e P t e L t d) でブロックした。スーパーブロック溶液を除去し、プレートを 0 . 0 5 % T w e e n を含んだ P B S バッファーで洗浄した。A c H 3 ペプチド、H 3 ペプチド及び H D A C 阻害剤で処理した C o l o 2 0 5 由来のタンパク溶解物を適用した。一次抗体と抗原 (これは、サンプル中のヒストン

50

3である)との捕捉反応を、37 で、1時間行った。サンプルを除去した後、プレートを0.05% Tweenを含んだPBSバッファーで洗浄した。二次抗体である0.5 μg/mlのAcH3 (Lys9/14)に対するウサギポリクローナル抗体を、サンプル中のアセチル化H3を検出するために、37 で1時間適用した。二次抗体を除去した後、プレートを0.05% Tweenを含んだPBSバッファーで洗浄した。検出抗体を、サンプル中のAcH3を捕捉した二次抗体を検出するために、37 で30分間適用した。基質である1-ステップTurbo TMB (Pierce Pte Ltd)を色が発色するまで30分間適用した。反応を1M H₂SO₄を用いて停止した。吸光度をSpectromaxリーダー (Molecular Devices Corporation、サニーベール、CA)を用いてOD450nmで測定した。

10

標準曲線を引き、SpectromaxのSoftmaxソフトウェアを用いてサンプル中のAcH3 [(Lys9/14)、μg/ml]濃度を決定した。サンプル中のAcH3の量は、以下の式に基づいて計算した。

【0248】

【数1】

$$\text{AcH3 (Lys9/14)のpg / 全タンパクの}\mu\text{g 合計} = \frac{(\text{アッセイ中のAcH3 (Lys9/14)の}\mu\text{g}) * 10^6}{\text{アッセイ中のタンパクの}\mu\text{g}}$$

20

【0249】

用量反応曲線をプロットして、XL-フィット (ID Business Solution、エメリービル、CA)を用いて化合物のEC₅₀値を決定した。[表8]

【0250】

【表7】

表7：異種間反応性試験及び組み合わせ抗体研究に使用した抗体

一次又は二次抗体として使用した抗体	HRP (ホースラディッシュペルオキシダーゼ) を結合した検出抗体	30
AcH3 に対するウサギポリクローナル抗体 (Lys9/14 ; Upstate Pte Ltd)	ロバ抗ウサギ (Pierce Pte Ltd)	
AcH3 に対するウサギポリクローナル抗体 (Lys14 ; Upstate Pte Ltd)	ヤギ抗ウサギ (Pierce Pte Ltd)	
AcH3 に対するウサギポリクローナル抗体 (Lys9, Upstate Pte Ltd)	ヤギ抗マウス (Pierce Pte Ltd)	
AcH3 に対するヤギポリクローナル抗体 (Lys9/14, Santa Cruz Pte Ltd)	ウサギ抗ヤギ (Pierce Pte Ltd)	40
H3 に対するヤギポリクローナル抗体 (N-20, Santa Cruz Pte Ltd)	マウス抗ヤギ (Pierce Pte Ltd)	
H3 に対するマウスモノクローナル抗体 (Upstate Pte Ltd)		

【0251】

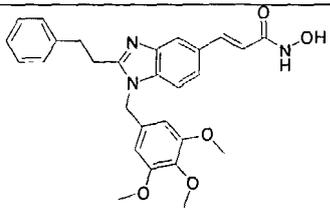
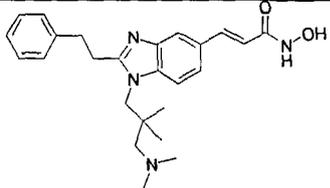
ヒストン3のアセチル化 ([AcH3 (Lys9/14)]) シグナルの50%を誘導するのに有効な濃度 (EC₅₀) として、選択した化合物のデータを表8に提示する。

50

【0252】

【表8】

表8

化合物	構造	EC ₅₀ (μM)
2		1.7
17		1.1

10

【0253】

HDAC阻害剤のインビボ抗新生物（又は抗腫瘍）作用：

示されていないデータにおいて、選択した化合物を、正常マウスにおける最大耐量について試験し、適用された用量の範囲（これは > 200 mg / kg / 日でありうる）において、毒性又は副作用の明らかな兆候なく、マウスによって良好に耐えられるものであることがわかった。

20

【0254】

次いで、本発明の化合物の有効性は、インビボ動物異種移植研究を用いて決定されうる。

【0255】

これらの研究では、雌性胸腺欠損（*atymic*）ヌードマウス（*Harlan*）（12～14週齢）が、50% Matrigel中に懸濁した 5×10^6 細胞のHCT116又は 1×10^6 細胞のColo205ヒト結腸癌を、脇腹に皮下移植されるだろう。腫瘍が 100 mm^3 の大きさに到達したとき、異種移植ヌードマウスは多様な処理群にペアマッチ（*paired-match*）されうる。選択されたHDAC阻害剤は、10% DMA / 10% Cremophore / 80% 水などの適切なビヒクル中に溶解され、異種移植ヌードマウスに、14日間毎日腹膜内投与されるだろう。投与量は $0.2 \text{ ml} / 20 \text{ g}$ マウスである。ポジティブコントロールとして用いられるパクリタキソールを、静脈内投与のために、10% エタノール / 10% Cremophore / 80% 水中に作製する。パクリタキソールの投与量は $0.015 \text{ ml} / \text{g}$ マウスである。腫瘍体積を、式：腫瘍体積（ mm^3 ）= $(w^2 \times l) / 2$ （ここで、HCT116又はColo205癌腫のmmでの w = 幅及び l = 長さ）を用いて注入後の隔日毎に計算する。試験される本発明における化合物は、ビヒクルのみで処理されるコントロールと比較して腫瘍体積の顕著な減少を示すだろう。測定した時、ヒストンデアセチラーゼの活性は減少するだろうし、ビヒクル処理されるコントロール群と比較してアセチル化ヒストンの蓄積をもたらす。

30

40

【0256】

本発明に記載した具体的実施態様の詳細は、限定として解釈されるべきではない。多様な均等物及び改変物は、本発明の本質及び範囲から逸脱することなく作られえ、そのような均等な実施態様は本発明の一部であると理解される。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 235/26	(2006.01)	C 0 7 D 235/26	C
C 0 7 D 235/28	(2006.01)	C 0 7 D 235/28	D
C 0 7 D 235/30	(2006.01)	C 0 7 D 235/30	C
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 401/06	(2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 403/06	(2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 409/04	(2006.01)	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 409/06	(2006.01)	C 0 7 D 409/06	
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (72)発明者 デン、ウェイピン
シンガポール国、シンガポール 6 5 0 2 0 5、ナンバー 0 4 - 4 8、ブキット バトック ストリート 2 1、ブロック 2 0 5
- (72)発明者 サンソンピタグ、カンダ
シンガポール国、シンガポール 1 3 8 6 8 6、ナンバー 1 6 - 0 3、タワー ディー、ドーバーパークヴェユ、ドーバー ライズ 3 0
- (72)発明者 ソン、ホン ヤン
シンガポール国、シンガポール 1 2 0 6 0 7、ナンバー 0 4 - 6 6、クレメンティ ウエスト ストリート、ブロック 6 0 7
- (72)発明者 サン、エリック、ティー .
シンガポール国、シンガポール 2 6 9 2 5 8、ナンバー 0 4 - 0 4 アストリッド メドゥズ、コロネーション ロウド ウエスト 4 0
- (72)発明者 ユ、ニファン
シンガポール国、シンガポール 7 3 0 4 1 0、ナンバー 1 1 - 8 9、ウッドランズ ストリート 4 1、ブロック 4 1 0
- (72)発明者 ゴー、ヨン
シンガポール国、シンガポール 1 2 7 9 9 1、ウエスト コースト ドライヴ 0 1 - 7 3、ホン レオン ガーデン コンドミニアム、ブロック 5

審査官 安居 拓哉

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 3 / 0 6 6 5 7 9 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 2 / 0 2 2 5 7 7 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 2 / 0 2 6 6 9 6 (WO, A 1)
仏国特許出願公開第 0 2 2 9 1 7 4 9 (FR, A 1)
特表 2 0 0 3 - 5 1 4 9 0 4 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 235/08
A61K 31/4184
A61K 31/4439
A61K 31/4709
A61K 31/496
A61K 31/5377
A61P 25/00
A61P 25/14
A61P 29/00
A61P 35/00
A61P 37/02
A61P 43/00
C07D 235/10
C07D 235/12
C07D 235/14
C07D 235/22
C07D 235/26
C07D 235/28
C07D 235/30
C07D 401/04
C07D 401/06
C07D 401/12
C07D 403/06
C07D 409/04
C07D 409/06
CA/REGISTRY(STN)