

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-508296

(P2010-508296A)

(43) 公表日 平成22年3月18日(2010.3.18)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 259/06 (2006.01)	C O 7 C 259/06 C S P	4 C O 3 4
C07D 267/20 (2006.01)	C O 7 D 267/20 Z N A	4 C O 3 6
A61K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	4 C O 5 0
C07D 243/38 (2006.01)	C O 7 D 243/38	4 C O 5 5
A61K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	4 C O 5 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 427 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-534891 (P2009-534891)
 (86) (22) 出願日 平成19年10月26日 (2007.10.26)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年6月25日 (2009.6.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/082668
 (87) 国際公開番号 W02008/055068
 (87) 国際公開日 平成20年5月8日 (2008.5.8)
 (31) 優先権主張番号 60/863, 347
 (32) 優先日 平成18年10月28日 (2006.10.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/884, 287
 (32) 優先日 平成19年1月10日 (2007.1.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

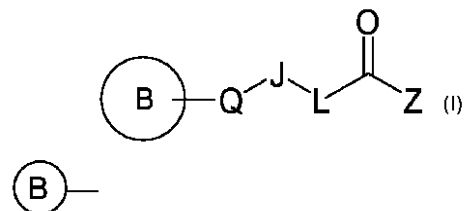
(71) 出願人 504098163
 メシルジーン インコーポレイテッド
 カナダ国 エイチ4エス 2エイ1 ケベック、
 モントリオール、フレデリック -
 バンティング 7220
 (71) 出願人 507184074
 エンビボ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 02472 マサチューセッツ州
 ウォータータウン アースナル ストリート
 480 ビルディング ナンバー1
 (74) 代理人 110000855
 特許業務法人浅村特許事務所

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒストンデアセチラーゼの阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、ヒストンデアセチラーゼを阻害するための化合物に関する。より詳細には、本発明は、式(I)の化合物[式中、(B)、Q、J、L及びZは明細書に定義されているとおりである]を提供する。

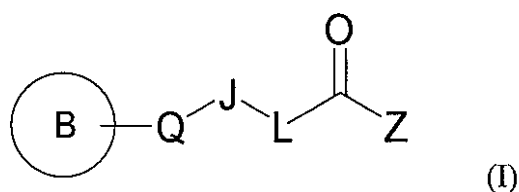


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I により表される化合物

【化 1】



10

並びにその N - オキシド、水和物、溶媒和物、医薬品として許容される塩、プロドラッグ及び複合体、並びにそのラセミ混合物、ジアステレオマー及びエナンチオマー

[式中、

Z は、 $-N(R^1)OR^2$ 及び H からなる群から選択され、

L は、共有結合及び $-N(OR^2)-$ からなる群から選択され、

L が $-N(OR^2)-$ である場合、Z は H であり、

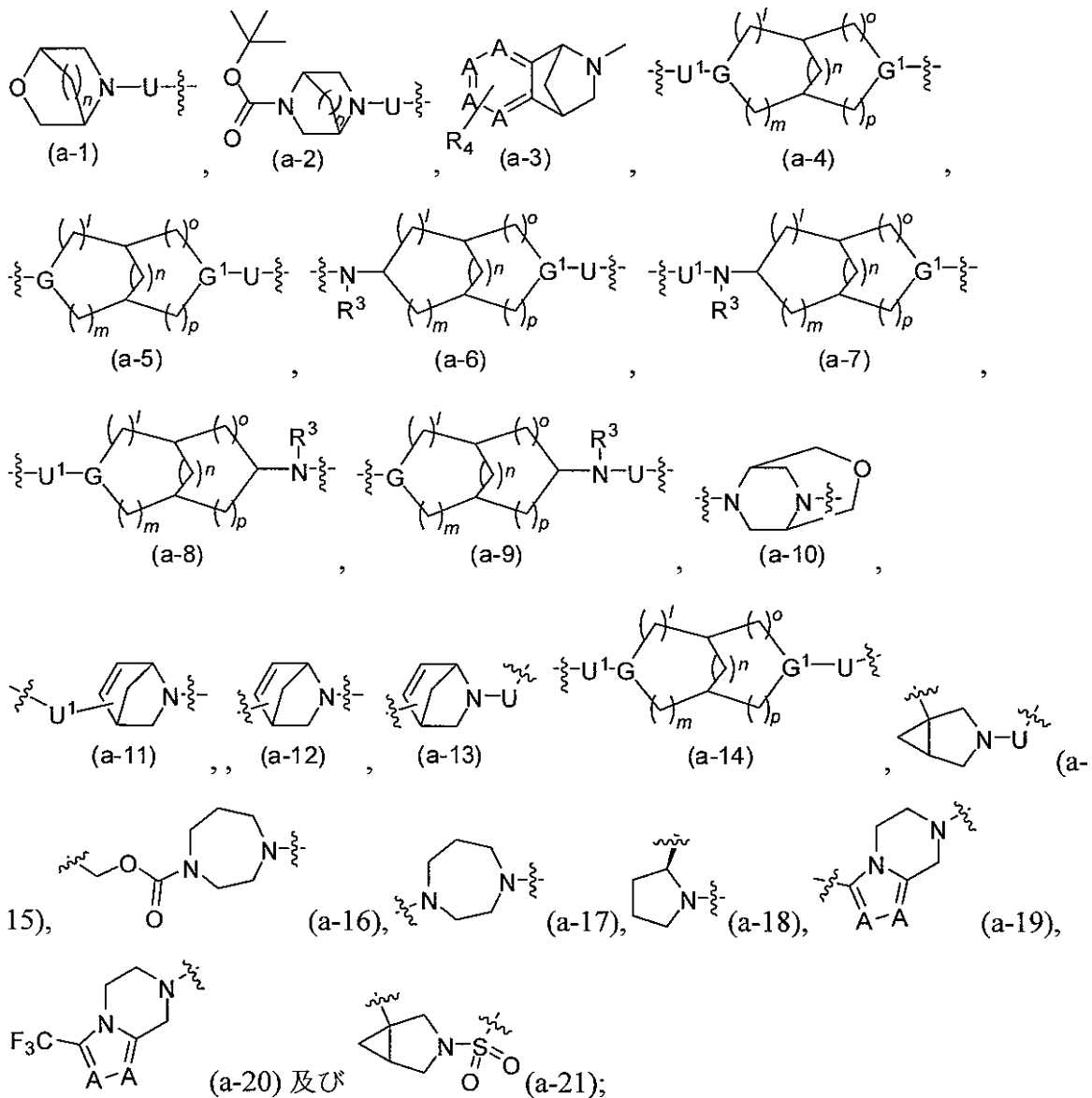
Z が H である場合、L は $-N(OR^2)-$ であり、

J は、共有結合、 $=CH-$ 、 $-C_1-C_8$ アルキル -、 $-C_0-C_3$ アルキル - C_1-C_8 20
 C_8 ヘテロアルキル - C_0-C_3 アルキル -、 $-C_0-C_3$ アルキル - C_2-C_8 アルケ
 ニル - C_0-C_3 アルキル -、 $-C_0-C_3$ アルキル - C_2-C_8 アルキニル - C_0-C_3
 C_3 アルキル -、 $-C_0-C_6$ アルキル - アリール - C_0-C_6 アルキル -、 $-C_0-C_6$
 アルキル - アリール - C_2-C_6 ヘテロアルキル -、 $-C_0-C_3$ アルキル - C_1-C_6
 ヘテロアルキル - アリール - C_0-C_6 アルキル -、 $-C_0-C_3$ アルキル - C_1-C_6
 ヘテロアルキル - ヘテロアリール - C_0-C_6 アルキル -、 $-C_0-C_6$ アルキル - シク
 ロアルキル - C_0-C_6 アルキル -、 $-C_0-C_6$ アルキル - ヘテロシクリル - C_0-C_6
 C_6 アルキル -、 $-C_4-C_6$ ヘテロシクリル - アリール - C_0-C_6 アルキル -、 $-C_4-$ 30
 C_6 ヘテロシクリル - アリール - C_0-C_6 ヘテロアルキル -、 $-C_0-C_6$ アルキル
 $-C_4-C_6$ ヘテロシクリル - C_0-C_6 アルキル -、 $-C_0-C_6$ アルキル - ヘテロア
 リール - C_0-C_6 アルキル -、 $-C_0-C_6$ アルキルヘテロアリール - C_0-C_6 ヘテ
 ロアルキル -、 $-C_4-C_6$ ヘテロシクリル - ヘテロアリール - C_0-C_6 アルキル -、
 $-C_0-C_6$ アルキル - アリール - C_2-C_6 アルキニル -、 $-C_0-C_6$ アルキル - ヘ
 テロアリール - C_2-C_6 アルキニル -、 $-C_0-C_6$ アルキル - アリール - C_2-C_6
 アルキニル - C_2-C_6 アルケニル -、 $-C_0-C_6$ アルキル - アリール - C_2-C_6 ア
 ルケニル -、 $-C_0-C_6$ アルキル - ヘテロアリール - C_2-C_6 アルケニル -、 $-C_0-$ 40
 C_3 アルキル - C_2-C_6 アルケニル - アリール - C_0-C_6 アルキル -、 $-C_0-C_3$
 C_3 アルキル - C_2-C_6 アルケニル - ヘテロアリール - C_0-C_6 アルキル -、 $-C_0-C_3$
 C_3 アルキル - C_2-C_6 アルキニル - アリール - C_0-C_6 アルキル -、 $-C_0-C_3$
 C_6 アルキルアリール - アリール - C_0-C_6 アルキル -、 $-C_0-C_6$ アルキルアリール
 $-$ ヘテロアリール - C_0-C_6 アルキル -、 $-C_0-C_3$ アルキル - ヘテロアリール - ヘ
 テロアリール - C_0-C_3 アルキル -、 $-C_0-C_3$ アルキル - ヘテロアリール - アリ
 ル - C_0-C_3 アルキル -、 $-C_0-C_3$ アルキル - アリール - ヘテロアリール - C_0-
 C_3 アルキル -、 $-C_0-C_3$ アルキル - アリール - アリール - C_0-C_3 アルキル -、
 及び $-C_0-C_6$ アルキル - C_3-C_6 シクロアルキル - C_0-C_6 アルキル - からなる
 群から選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘ
 テロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキル部分は、場合により置換されており、
 J が $=CH-$ である場合、Q は共有結合であり、B は sp^2 炭素を介して J に結合しており、

50

Q は、場合により置換されている

【化 2】



10

20

30

40

50

又は可能な場合、その (R, R) 若しくは (S, S) エナンチオマー又はエナンチオマーの混合物からなる群から選択され、

G 及び G¹ は、炭素及び N から独立に選択され、変数 l、m、n、o 及び p は、0、1、2、又は 3 からそれぞれ独立に選択される数を表し、但し、Q により表される基が 6 員、7 員、8 員、又は 9 員の架橋又は縮合ヘテロシクリルをそれぞれ含むように、l、m、n、o 及び p の合計は 4、5、6、又は 7 であり、但し、G 及び G¹ が両方とも N である場合、l と o の合計はゼロではなく、m と p の合計はゼロではなく、n は、0 から 3 までの範囲の整数であり (好ましくは、Q は 7 員又は 8 員環を含み、特定の一実施形態では、Q が縮合二環式環を含むように n はゼロである)、

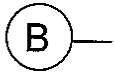
U は、-C₀-C₈ アルキル-C(O)-C₀-C₃ アルキル-、-C₁-C₈ アルキル-、-C₀-C₈ アルキル-N(R³)-C(O)-C₀-C₃ アルキル-、-C₀-C₈ アルキル-O-C(O)-C₀-C₃ アルキル-、-C₀-C₈ アルキル-N(R³)-C(S)-C₀-C₃ アルキル-、-C₀-C₈ アルキル-O-C(S)-C₀-C₃ アルキル-、-C₀-C₈ アルキル-N(R³)-S(O)₂-C₀-C₃ アルキル-、-C₀-C₈ アルキル-ヘテロシクリル-C₀-C₃ アルキル-、共有結合及び -O-

C₂ - C₄ アルキル - からなる群から選択され、

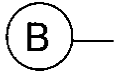
U¹ は、H、-C(R¹)(R²)-、-C₀-C₈ アルキル - C(O) - C₀-C₃ アルキル -、-C₁-C₈ アルキル -、-C₀-C₈ アルキル - N(R³) - C(O) - C₀-C₃ アルキル -、-C(R¹)(R²) - N(R³) - C(O) - C₀-C₃ アルキル -、-C(R¹)(R²) - C(O) - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₈ アルキル - O - C(O) - C₀-C₃ アルキル -、-C(R¹)(R²) - O - C(O) - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₈ アルキル - N(R³) - C(S) - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₈ アルキル - O - C(S) - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₈ アルキル - N(R³) - S(O)₂ - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₈ アルキル - ヘテロシクリル - C₀-C₃ アルキル -、共有結合、(R³)(R^{3a})N - C₂-C₄ アルキル -、-O - C₂-C₄ アルキル -、及び R³ - O - C₂-C₄ アルキル - からなる群から選択されるか、

又は

Q は、共有結合、-C₁-C₈ アルキル -、-C₁-C₈ アルキル -、-C₁-C₈ ヘテロシクリル -、=N - O -、-C₀-C₆ アルキル - N(R³) - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - O - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - S(O)₀₋₂ - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - C(O) - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - O - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - シクロアルキル - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - N(R³) - C(O) - シクロアルキル - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - N(R³) - シクロアルキル - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - S(O)₀₋₂ - N(R³) - シクロアルキル - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - N(R³) - C(O) - N(R³) - シクロアルキル - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - O - C(O) - O - シクロアルキル - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - N(R³) - C(O) - O - シクロアルキル - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - (CR³=CR³)₁₋₂ - C₀-C₆ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - (C C)₁₋₂ - C₀-C₆ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - N(R³) - C(O) - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - N(R³) - C(O) - アルケニル - C₀-C₄ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - C(O) - N(R³) - C₀-C₄ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - S(O)₂ - N(R³) - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - N(R³) - S(O)₂ - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₃ アルキル - N(R³) - S(O)₂ - N(R³) - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - S - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - S(O) - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - S(O)₂ - C₀-C₃ アルキル -、-C₀-C₆ アルキル - N(R³) - C(O) - N(R³) - C₀-C₃ アルキル -、=N - O - C₀-C₃ アルキル -、-ヘテロシクリル - C₀-C₃ アルキル - ヘテロシクリル - C₀-C₃ アルキル -、-S(O)₂ - C₀-C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀-C₃ アルキル -、-C(O) - C₀-C₆ アルキル - 架橋ヘテロシクリル - C₀-C₃ アルキル -、-N(R³) - C(O) - C₀-C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀-C₃ アルキル -、-O - C(O) - C₀-C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀-C₃ アルキル -、-N(R³) - C(S) - C₀-C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀-C₃ アルキル -、-O - C(S) - C₀-C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀-C₃ アルキル -、-N(R³) - S(O)₂ - C₀-C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀-C₃ アルキル - S(O)₂ - N(R³) -、-C₀-C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀-C₃ アルキル - C(O) - N(R³) - 及び -C₀-C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀-C₃ アルキル - C(O) - O - からなる群から選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール部分は場合により置換されており、



は、 $b - 1 a$ から $b - 1 k$ まで及び $b - 1$ から $b - 1 2 5$ までからなる群から選択され、 Q が $= N - O -$ 又は $= N - O - C_0 - 3$ アルキルを介して



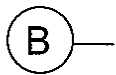
10

に結合している場合、 Q は、

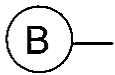


中の炭素 ($S o l a - P e n n a r a ^ 2$) を介して結合しており、それぞれのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル及びアルケニル部分は、場合により置換されており、 Q が共有結合であり、 J が $= C H -$ を介して

20

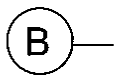


に結合している場合、 Q は



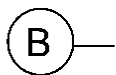
30

中の $s p ^ 2$ 炭素を介して結合しており、又は



が $b - 1$ から $b - 1 2 1$ までからなる群から選択され、

40



中の N を介して Q に結合している場合、 Q は共有結合、 $- C (O) - C_1 - C_3$ アルキル - $O -$ 、 $- C_1 - C_8$ アルキル -、 $- C_2 - C_6$ アルキル - $N (R ^ 3) - C_0 - C_3$ アルキル -、 $- C_0 - C_6$ アルキル - ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル -、 $- C_0 - C_6$ アルキル - $C (O) - C_0 - C_3$ アルキル -、 $- C_0 - C_6$ アルキル - $O - C_0 - C_3$ アルキル -、 $- C_1 - C_6$ アルキル - $(C R ^ 3 = C R ^ 3)_1 - 2 - C_0 - C_6$ アルキル -、 $- C_1 - C_6$ アルキル - $(C \quad C)_1 - 2 - C_0 - C_6$ アルキル -、 $- C_2 - C_6$ アル

50

キル - N (R ³) - C (O) - C ₀ - C ₃ アルキル、 - C ₂ - C ₆ アルキル - N (R ³)
 - C (O) - アルケニル - C ₀ - C ₃ アルキル、 - C ₀ - C ₆ アルキル - C (O) - N (R ³)
 - C ₀ - C ₄ アルキル - 、 - C (O) - O - C ₀ - C ₄ アルキル、 - C ₀ - C ₆ ア
 ルキル - S (O) ₂ - N (R ³) - C ₀ - C ₃ アルキル、 - C ₂ - C ₆ アルキル - N (R ³)
 - S (O) ₂ - C ₀ - C ₃ アルキル、 - C ₂ - C ₃ アルキル - N (R ³) - S (O)
₂ - N (R ³) - C ₀ - C ₃ アルキル - 、 - C ₂ - C ₆ アルキル - S - C ₀ - C ₃ アルキ
 ル、 - C ₂ - C ₆ アルキル - S (O) - C ₀ - C ₃ アルキル、 - C ₀ - C ₆ アルキル - S
 (O) ₂ - C ₀ - C ₃ アルキル、 - C ₂ - C ₆ アルキル - N (R ³) - C (O) - N (R ³)
 - C ₀ - C ₃ アルキル、 - C ₂ - C ₃ アルキル - C = N - O - C ₀ - C ₃ アルキル、
 - S O ₂ - C ₀ - C ₆ アルキル - ヘテロシクリル - C ₀ - C ₃ アルキル - 、 - C (O) - 10
 C ₀ - C ₆ アルキル - ヘテロシクリル - C ₀ - C ₃ アルキル - 、 - C ₂ - C ₄ アルキル -
 N (R ³) - C (O) - C ₀ - C ₆ アルキル - ヘテロシクリル - C ₀ - C ₃ アルキル - 、
 - C ₂ - C ₄ アルキル - O - C (O) - C ₀ - C ₆ アルキル - ヘテロシクリル - C ₀ - C
₃ アルキル - 、 - C ₂ - C ₄ アルキル - N (R ³) - C (S) - C ₀ - C ₆ アルキル - ヘ
 テロシクリル - C ₀ - C ₃ アルキル - 、 - C ₂ - C ₄ アルキル - O - C (S) - C ₀ - C
₆ アルキル - ヘテロシクリル - C ₀ - C ₃ アルキル - 、 - C ₂ - C ₄ アルキル - N (R ³
) - S (O) ₂ - C ₀ - C ₆ アルキル - ヘテロシクリル - C ₀ - C ₃ アルキル - 、 - C ₀
 - C ₆ アルキル - ヘテロシクリル - C ₀ - C ₃ アルキル - S (O ₂) - N (R ³) - 、 -
 C ₀ - C ₆ アルキル - ヘテロシクリル - C ₀ - C ₃ アルキル - C (O) - N (R ³) - 及
 び - C ₀ - C ₆ アルキル - ヘテロシクリル - C ₀ - C ₃ アルキル - C (O) - O - からなる 20
 群から選択され、それぞれのアルキル、ヘテロシクリル及びアルケニル部分は、場合に
 より置換されており、ヘテロシクリル部分は、 - (C H ₂) _{0 - 3} - で場合により架橋さ
 れており、

R ¹ 及び R ² は、 - H、 C ₁ ~ C ₆ アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシク
 リル、シクロアルキル及び保護基からなる群から独立に選択され、

各 R ³ は、 - H、アルキル、 C ₀ - C ₃ アルキル - ヘテロシクリル、 C ₁ - C ₃ アルキ
 ル - C ₂ - C ₆ アルケニル、 C ₁ - C ₃ アルキル - C ₂ - C ₃ アルキニル、 - C ₂ - C ₄
 アルキル - O R ¹、 - C ₂ - C ₄ アルキル - N R ^{3 b} R ^{3 c}、 - C ₂ - C ₄ アルキル - N
 R ¹ R ²、ヘテロアルキル、 C ₀ - C ₆ アルキルヘテロアリール、 C (O) C F ₃、 - C
 (O) - N H ₂、 - C (O) - N R ^{3 b} R ^{3 c}、 - C (O) - N R ¹ R ²、 - C (O) - 30
 O R ¹、 - S (O) ₂ - N R ¹ R ²、 - S (O) ₂ - R ¹、 - C (O) - R ¹、 - C ₃ -
 C ₆ シクロアルキル、 - C ₀ - C ₃ アルキル - C ₃ - C ₇ シクロアルキル、 - C ₁ - C ₆
 アルキルアリール、アリール、 C ₀ - C ₃ アルキル - ヘテロアリール及びヘテロアリール
 からなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ
 アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール部分は、 1 か
 ら 3 個までの独立に選択された置換基で場合により置換されており、

各 R ^{3 a} は、 - H、アルキル、ヘテロシクリル、 C ₂ ~ C ₆ アルケニル、 C ₂ ~ C ₃ ア
 ルキニル、 C ₂ ~ C ₄ アルキル - O R ¹、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、 C ₀ ~ C ₆
 アルキルヘテロアリール、 C (O) C F ₃、 - C (O) - N H ₂、 - C ₃ ~ C ₆ シクロア
 ルキル、 - アルキル - C ₃ ~ C ₆ シクロアルキル、 - C ₁ ~ C ₆ アルキルアリール、アリ
 ール、アルキルヘテロアリール及びヘテロアリール、共有結合からなる群から独立に選択
 され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル
 、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール部分は、場合により置換されており、 40

R ³ 及び R ^{3 a} は、結合している原子と一緒にあって、複素環を場合により形成し、ヘ
 テロシクリル部分は、場合により置換されており、

R ^{3 b} 及び R ^{3 c} は、結合している原子と一緒にあって、複素環を場合により形成し、
 ヘテロシクリル部分は、場合により置換されており、

但し、Q が構造 (a - 1)、(a - 2)、(a - 3)、(a - 2 0) である場合、又は
 U ¹ が H、N (R ³) (R ^{3 a}) - C ₂ ~ C ₄ アルキル - 、又は R ³ - O - C ₂ ~ C ₄ ア
 ルキル - である場合、

10

20

30

40

50

ⓑ

は存在せず、

ⓑ

10

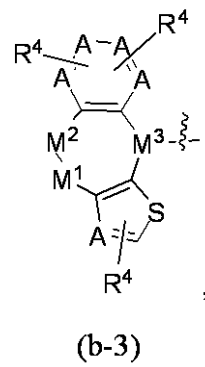
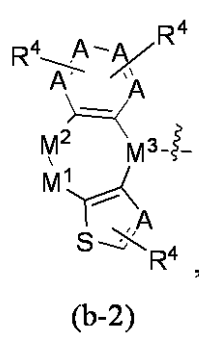
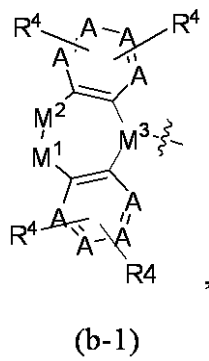
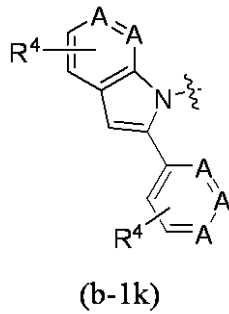
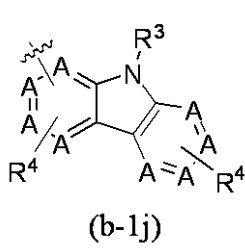
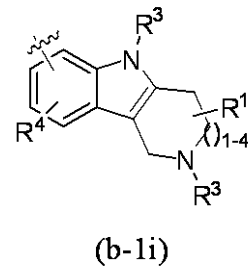
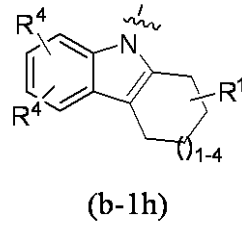
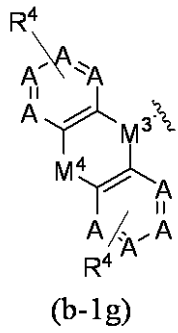
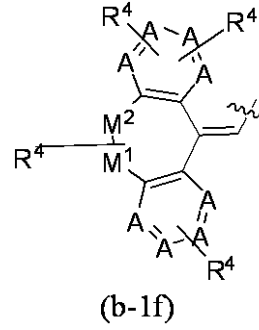
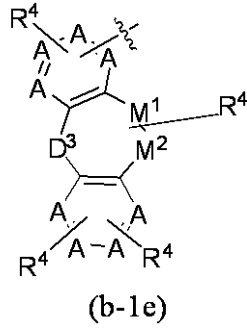
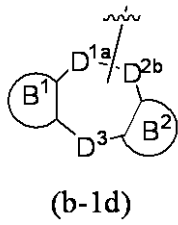
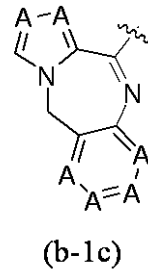
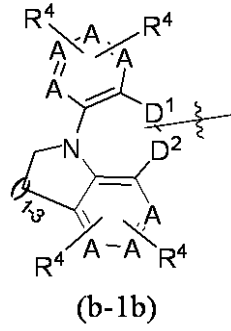
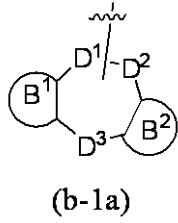
は、水素、それぞれ場合により置換されているアリール、アリール - アルキル - 、ヘテロアリール、ヘテロアリール - アルキル - 、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル - アルキル、シクロアルキル - アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、(アリール)₂ - $CH - C_0 \sim C_6$ アルキル - 、(アリール)(ヘテロアリール) $CH - C_0 \sim C_6$ アルキル - 及び(ヘテロアリール)₂ $CH - C_0 \sim C_6$ アルキル - からなる群から選択され、又は

ⓑ

20

は、

【化 3 - 1】



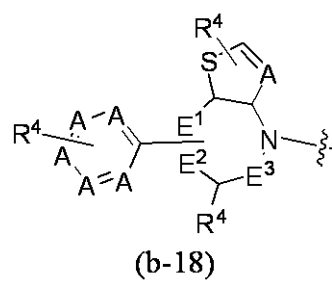
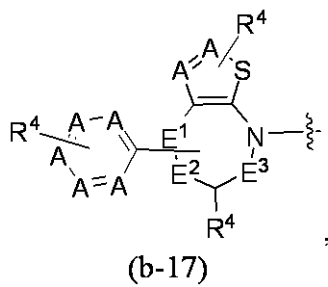
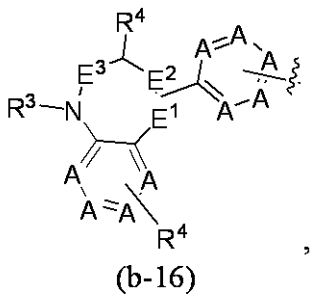
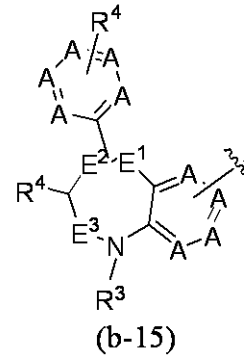
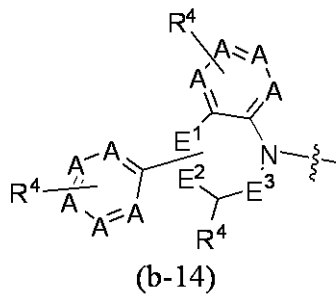
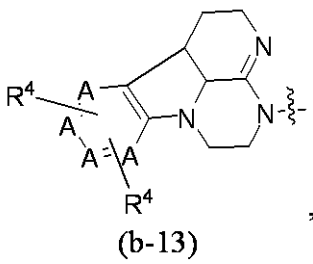
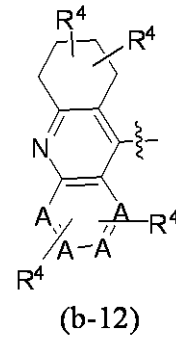
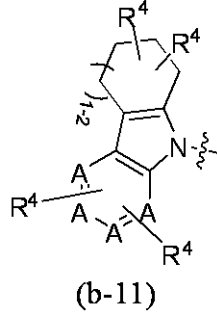
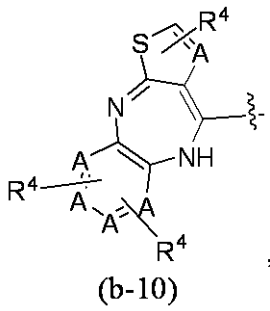
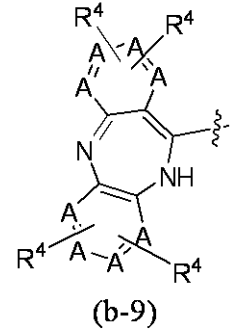
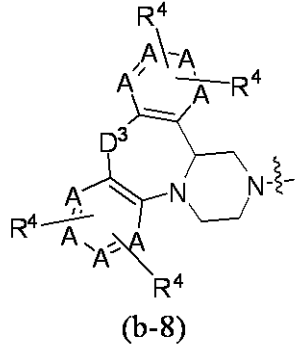
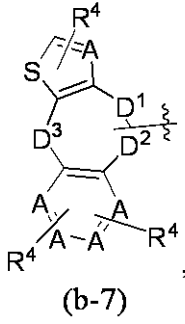
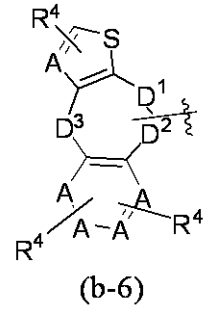
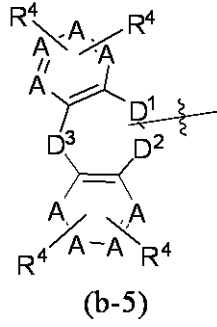
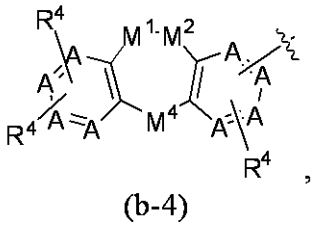
10

20

30

40

【化 3 - 2】



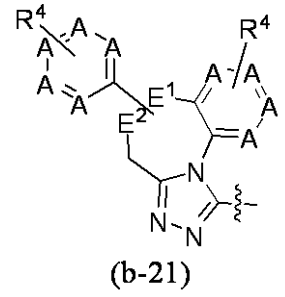
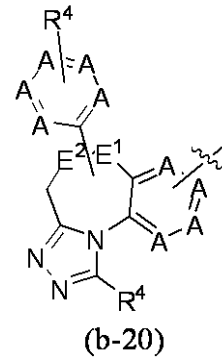
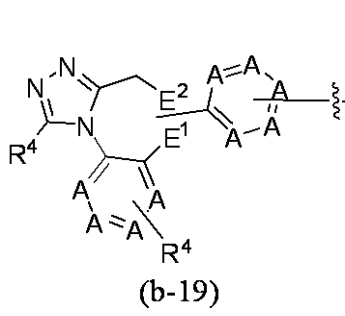
10

20

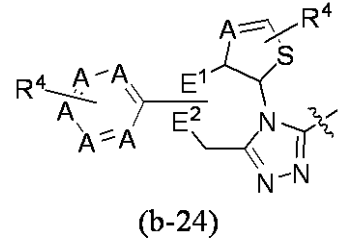
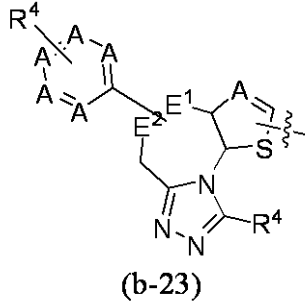
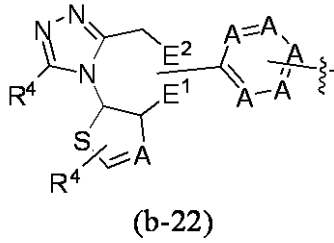
30

40

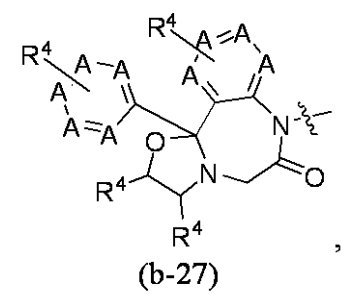
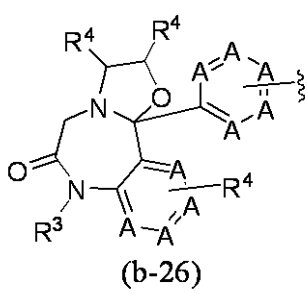
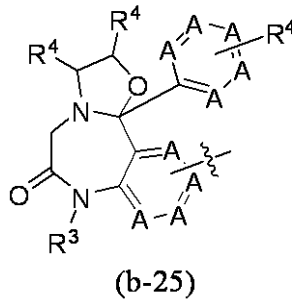
【化 3 - 3】



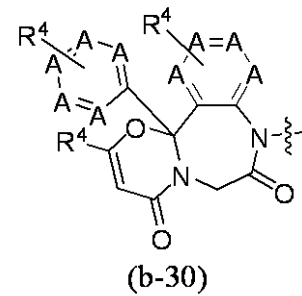
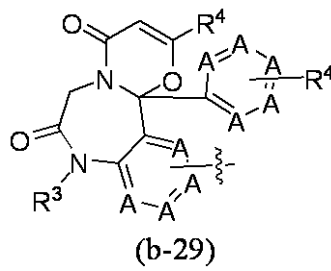
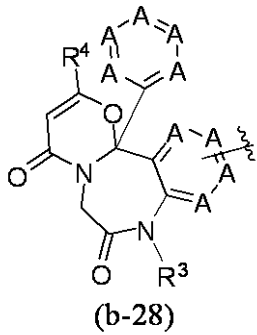
10



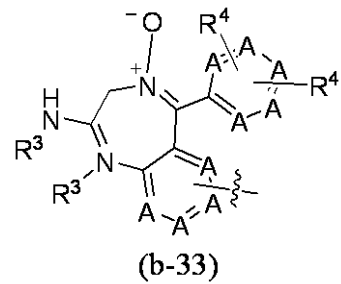
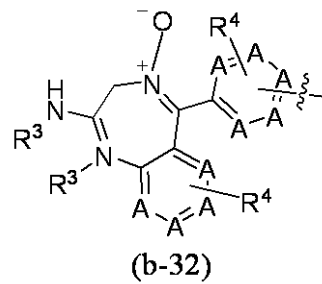
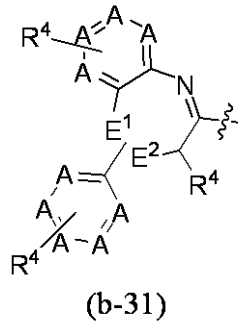
20



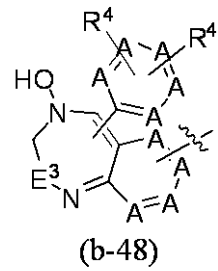
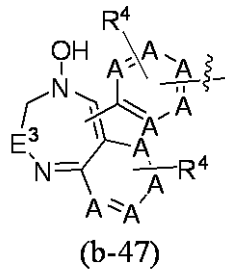
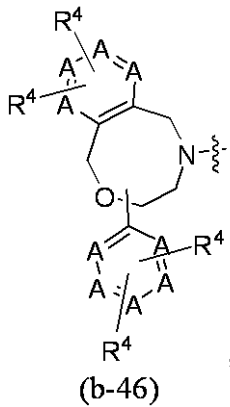
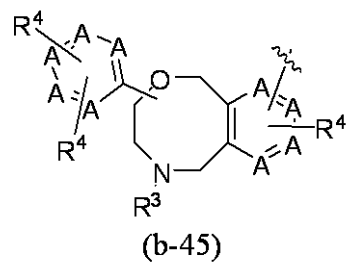
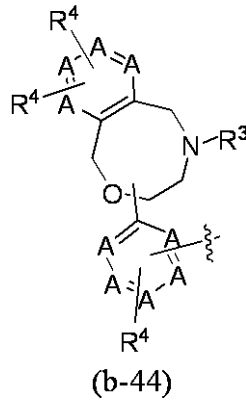
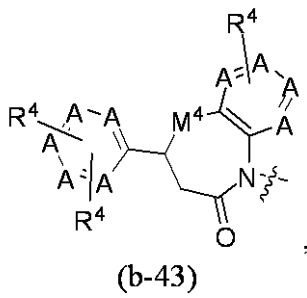
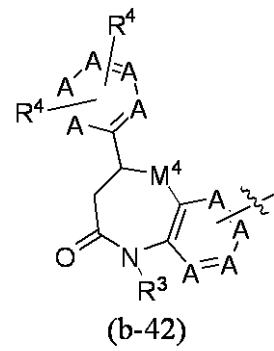
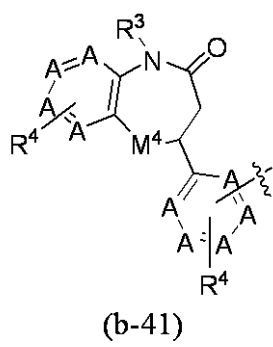
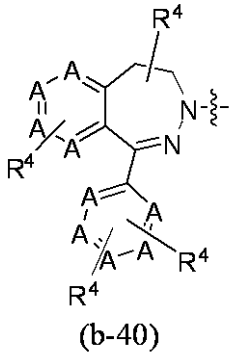
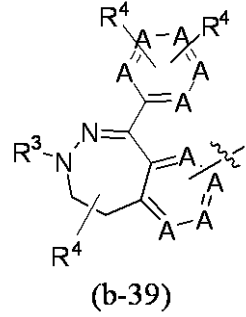
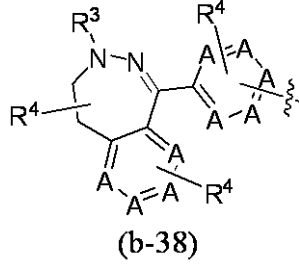
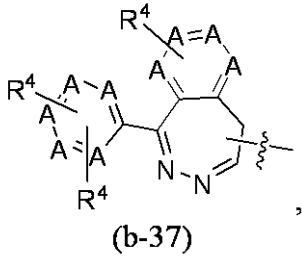
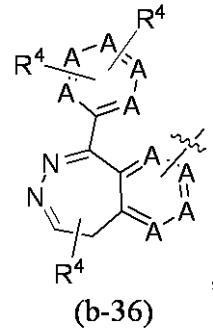
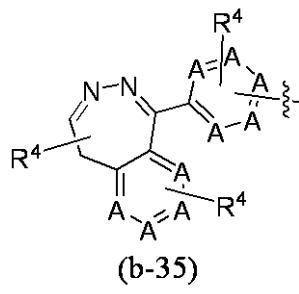
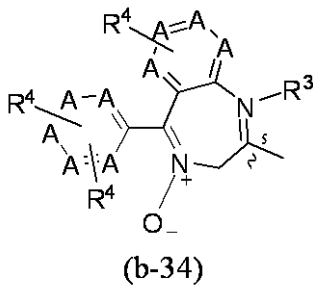
30



40



【化 3 - 4】



10

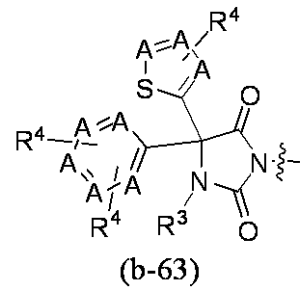
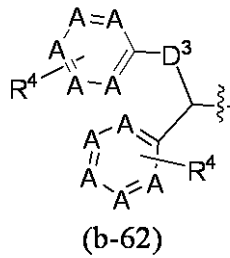
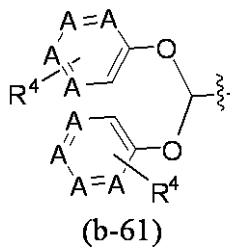
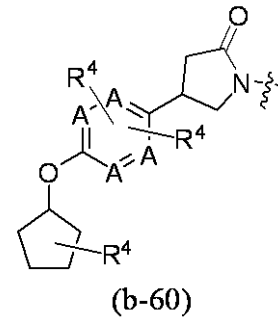
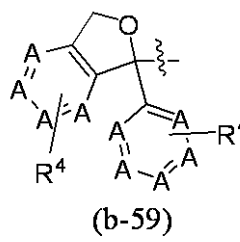
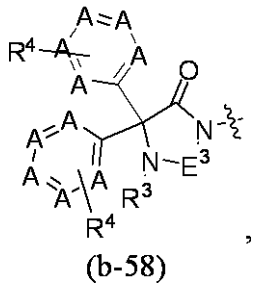
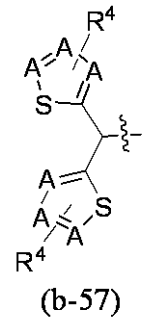
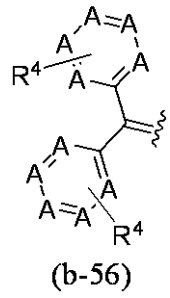
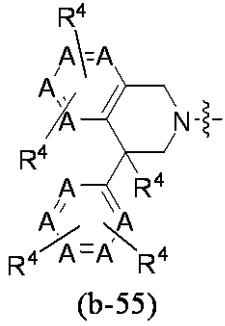
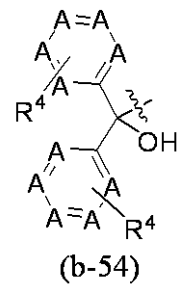
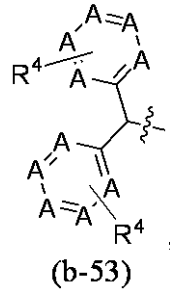
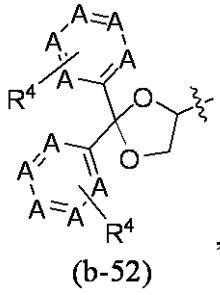
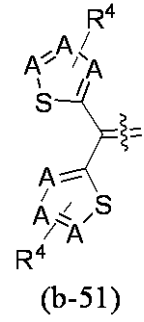
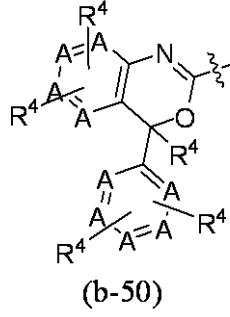
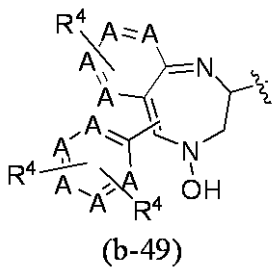
20

30

40

50

【化 3 - 5】



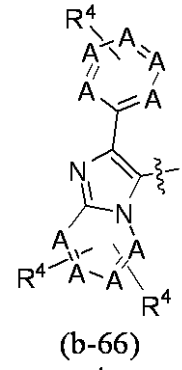
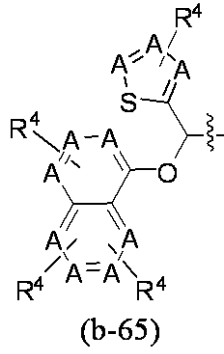
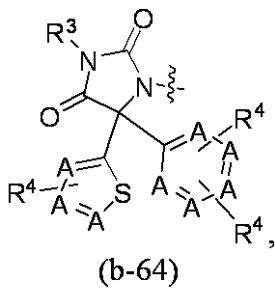
10

20

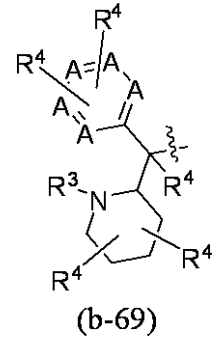
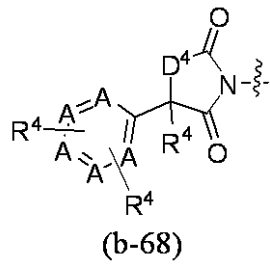
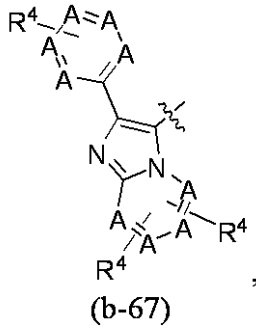
30

40

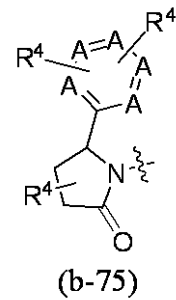
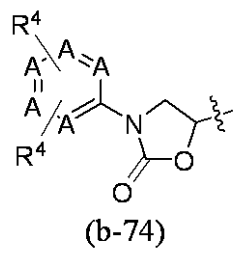
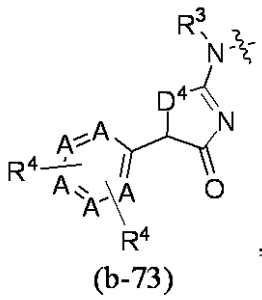
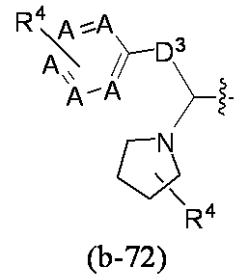
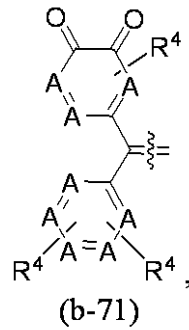
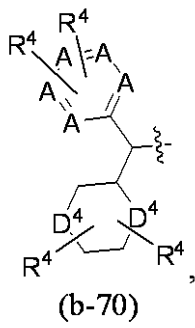
【化 3 - 6】



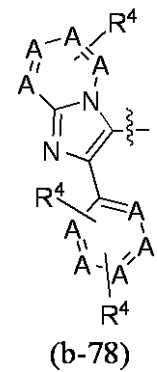
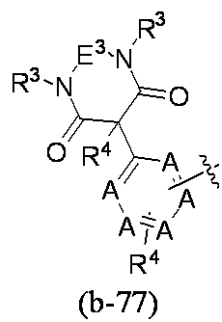
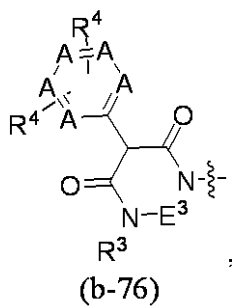
10



20

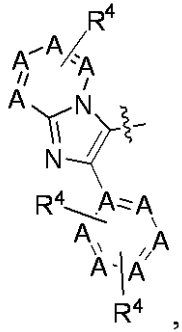


30

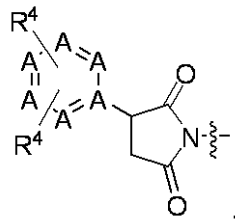


40

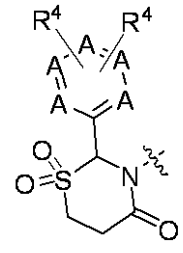
【化 3 - 7】



(b-79)

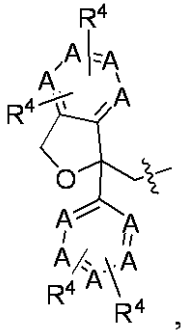


(b-80)

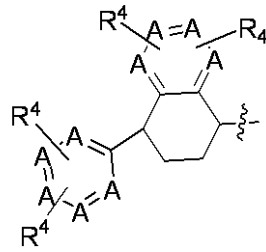


(b-81)

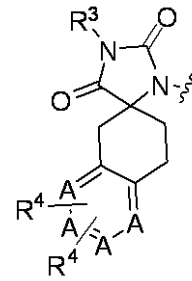
10



(b-82)

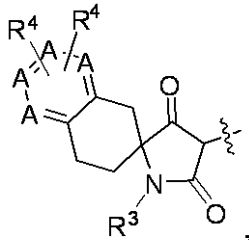


(b-83)

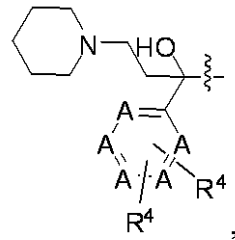


(b-84)

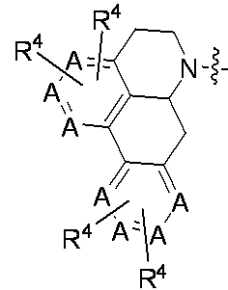
20



(b-85)

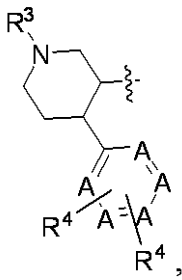


(b-86)

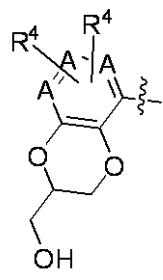


(b-87)

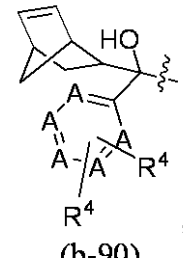
30



(b-88)

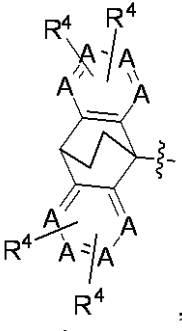


(b-89)

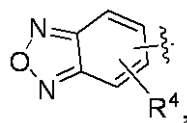


(b-90)

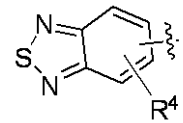
40



(b-91)

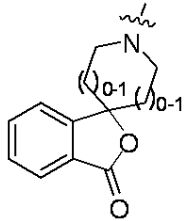


(b-92)

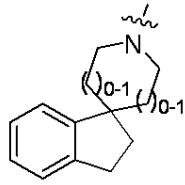


(b-93)

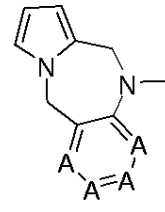
【化 3 - 8】



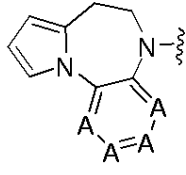
(b-94)



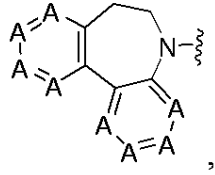
(b-95)



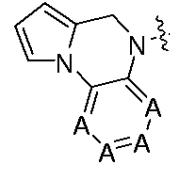
(b-96)



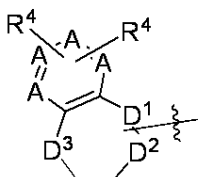
(b-97)



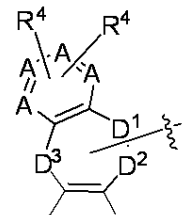
(b-98)



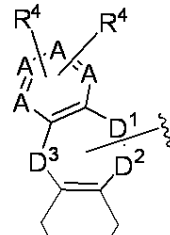
(b-99)



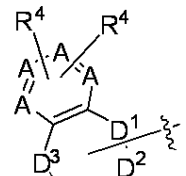
(b-100)



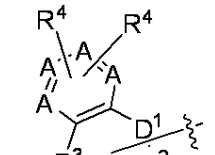
(b-101)



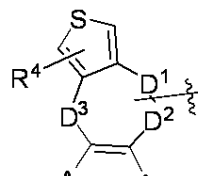
(b-102)



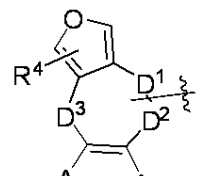
(b-103)



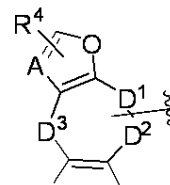
(b-104)



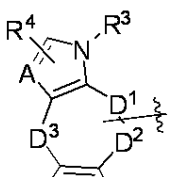
(b-105)



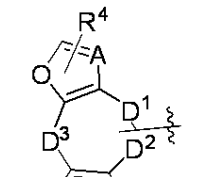
(b-106)



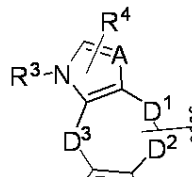
(b-107)



(b-108)



(b-109)



(b-110)

10

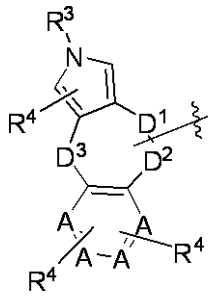
20

30

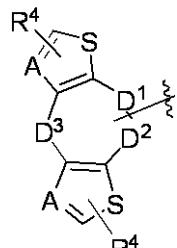
40

50

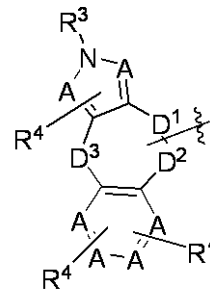
【化3-9】



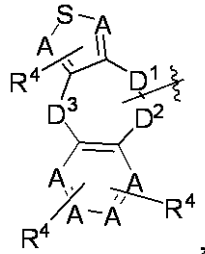
(b-111)



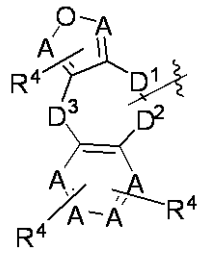
(b-112)



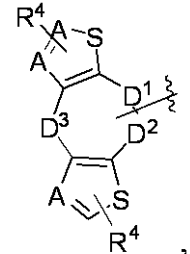
(b-113)



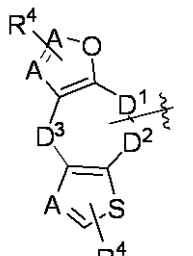
(b-114)



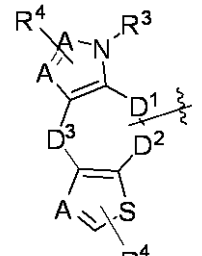
(b-115)



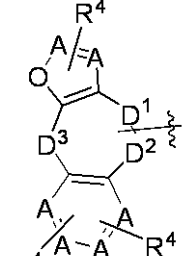
(b-116)



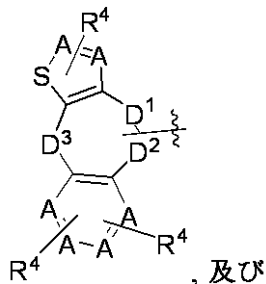
(b-117)



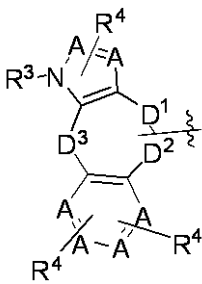
(b-118)



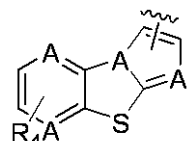
(b-119)



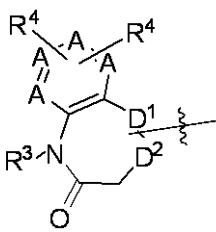
(b-120)



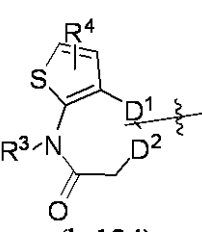
(b-121)



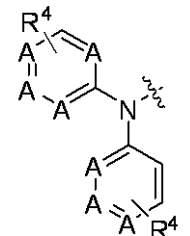
(b-122)



(b-123)



(b-124)



(b-125)

10

20

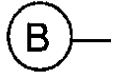
30

40

からなる群から選択された基であり、

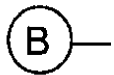


は、フェニル、5員又は6員のヘテロアリールから独立に選択され、これらはそれぞれ、1から3個までの置換基で場合により置換されており、
但し、



が、水素、それぞれ場合により置換されているアリール、アリール-アルキル-、ヘテロアリール、ヘテロアリール-アルキル-、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル-アルキル、シクロアルキル-アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、(アリール)₂-CH-C₀~C₆アルキル-、(アリール)(ヘテロアリール)CH-C₀~C₆アルキル-及び(ヘテロアリール)₂CH-C₀~C₆アルキル-からなる群から選択される場合、Qはa-3、a-4、a-5、a-6、a-7、a-8、a-9、a-10、a-11、a-12、a-13及びa-14からなる群から選択され、

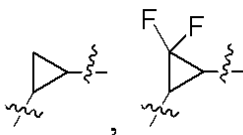
各Aは、N、-N-オキシド、-CH=及び-C(R⁴)=からなる群から独立に選択され、5員環又は6員環1個当り2個以下のAは



基中のNであり、1個以下のAは-N-オキシドであり、

基M¹-M²は、共有結合、-N(R³)CH₂-、-CH₂N(R³)-、-S(O)₀₋₂-CH₂-、-CH₂S(O)₀₋₂-、-O-CH₂-、-CH₂-O-、-C(O)N(R³)-、-C(O)-O-、-C(O)-CH₂-、-CH(OH)-CH₂-、-CH(F)-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-CH₂-CH(OH)-、-CH₂-CH(F)-、-N(R³)-C(O)-、-SO₂N(R³)-、-N(R³)SO₂-、-CH(R⁴)CH₂-、-CH₂CH(R⁴)-、-N=C(R⁴)-、-C(R⁴)=N-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-CH(R³)-CH(R³)-、-C(R³)=C(R³)-、-C(R⁴)=C(R⁴)-、-CF=CH-

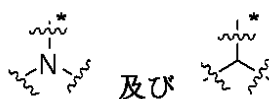
【化4】



、-CH₂-、-C(R³)(R^{3a})-、-S(O)₀₋₂-、-N(R³)-からなる群から選択されるか、又は存在せず、

M³は、

【化5】



からなる群から選択されるか、
又はM³は

10

20

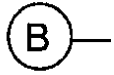
30

40

【化6】

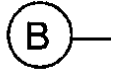


であり、Qは=N-O-又は=N-O-C₀₋₃アルキルを介して



10

に結合しているか、又はJが=CH-を介して

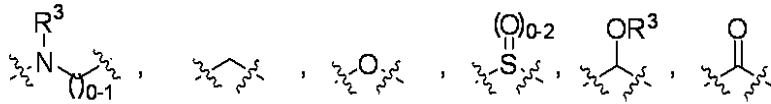


に結合しており、

*は、Qへの結合点を表し、

M⁴は、

【化7】

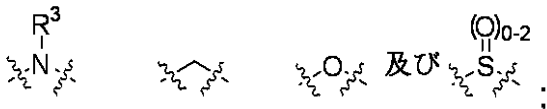


20

及び共有結合からなる群から選択され、

M¹ - M²が共有結合である場合、M⁴は、

【化8】

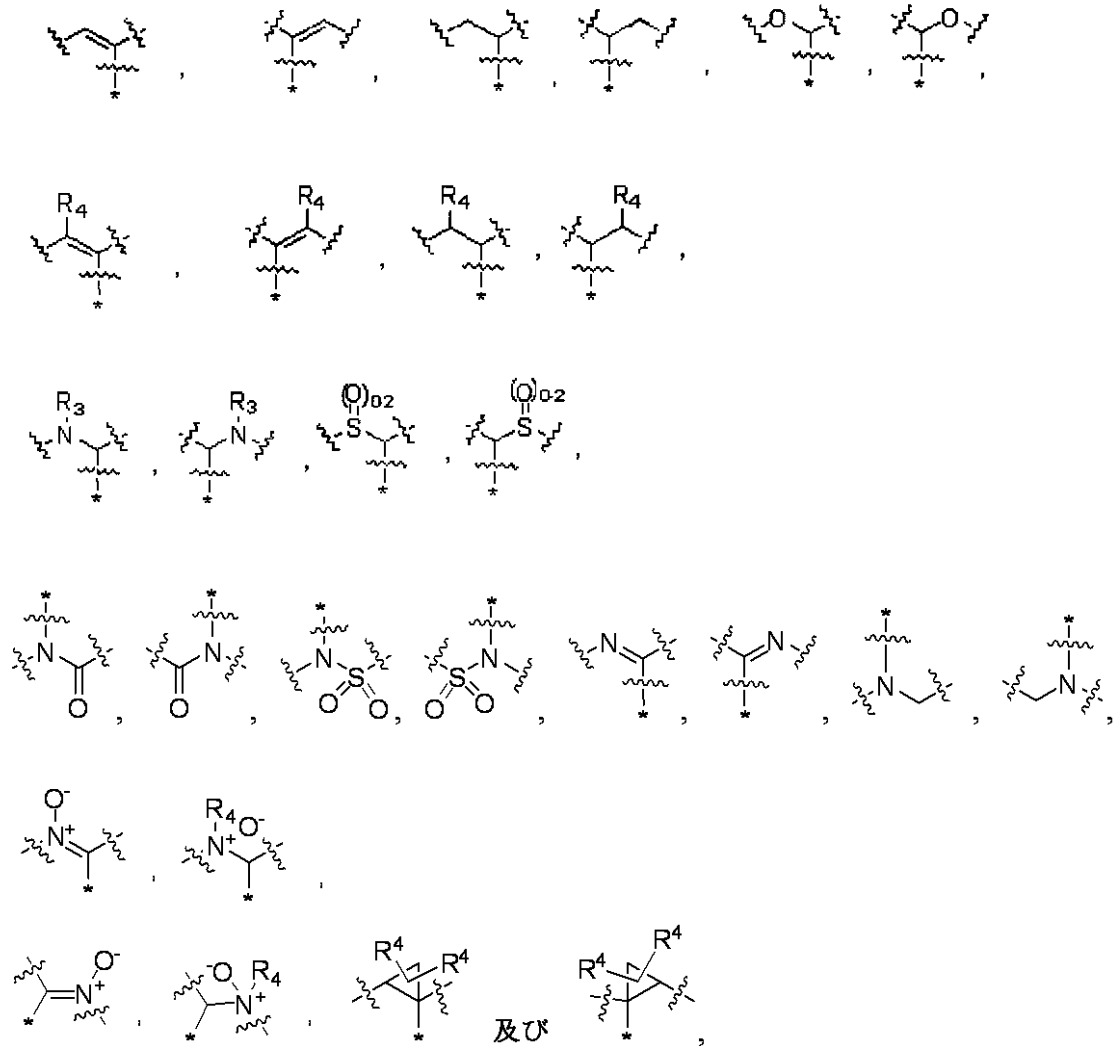


30

からなる群から選択され、

基D¹ - D²及びD^{1a} - D^{2a}は、

【化 9】

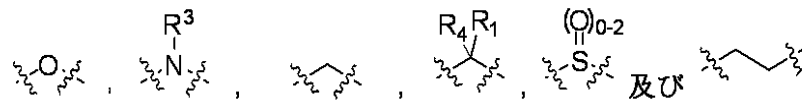


10

20

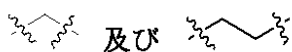
30

からなる群から選択され、
 * は、Q への結合点を表し、
 D³ は、共有結合、
 【化 10】



40

からなる群から選択され、
 【化 11】



は、場合により置換されており、
 D⁴ は、

【化 1 2】



からなる群から選択され、

【化 1 3】

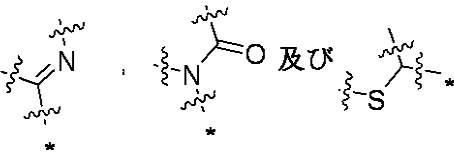


10

は、場合により置換されており、

基 $E^1 - E^2$ は、

【化 1 4】



20

からなる群から選択され、*は、Qへの結合点を表し、

E^3 は、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)_2-$ 及び $-C=N(R^3)-$ からなる群から選択され、

R^4 は、 $-H$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルキル- R^3 、 $-C_0 - C_6$ アルキル- OR^3 、 $-C_0 - C_6$ アルキル- OR^1 、 $-C_0 - C_6$ アルキル- $C(O)-OR^3$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル- $C(O)NR^3$ 、 $R^3 R^{3a}$ 、 $-CH=CH-C(O)-OR^3$ 、 $-CH=CH-C(O)-N(R^3)(R^{3a})$ 、 $-N(R^3)-C(O)-CF^3$ 、 $-N(R^3)-C_2 - C_6$ アルキル- $N(R^3)(R^{3a})$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル- $N(R^3)(R^{3a})$ 、 $-N(R^3)-C(O)-C_1 - C_6$ アルキル- R^3 、 $-N(R^3)-S(O)_2 - C_1 - C_6$ アルキル- R^3 、 $-S(O)_2 - N(R^3)R^{3a}$ 、 $-O - C_2 - C_6$ アルキル- $N(R^3)(R^{3a})$ 、 $-O - C_2 - C_6$ アルキル- OR^1 、 $-S - R^3$ 、 $-S(O) - C_1 - C_6$ アルキル- R^3 、 $-S(O)_2 - C_1 - C_6$ アルキル- R^3 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_4 - C_7$ ヘテロシクリル- R^3 、 $-O - C_2 - C_4$ アルキル-ヘテロシクリル、 $-O -$ ヘテロシクリル- $C(O)-OR^3$ 、 $-O - C_0 - C_4$ アルキル-アリール、 $-O - C_0 - C_4$ アルキル-ヘテロアリール、 $-O - C(O) - NR^3 - C_0 - C_4$ アルキル-アリール、 $-O - C(O) - NR^3 - C_0 - C_4$ アルキル-ヘテロアリール、 $-O - C_0 - C_4$ アルキル-ヘテロシクリルアリール、 $-O - C_0 - C_4$ アルキル-ヘテロシクリル-ヘテロアリール、 $-N(R^3) - C_2 - C_4$ アルキル-ヘテロシクリル、 $-N(R^3)C(O)N(R^3) - C_0 - C_4$ アルキル-ヘテロシクリル- R^3 、 $-C_0 - C_4$ アルキル- $OC(O) - R^3$ 、 $-C_0 - C_4$ アルキル- $N(R^3)C(O) - O - R^3$ 、 $-C_0 - C_4$ アルキル-ヘテロシクリル- $C(O) - O - R^3$ 、 $-N(R^3) - C_2 - C_4$ アルキル-ヘテロシクリル、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-SO_3H$ 、 $-CN$ 、 $-C_1 - C_6$ アルキルアリール、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-C_1 - C_6$ アルキルヘテロアリールからなる群から独立に選択され、前記 R^4 のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール部分は場合により置換されており、

30

40

又は

50

- C₀ - C₆ アルキル - 架橋ヘテロシクリル - U - ヘテロアリール - C₀ - C₆ アルキル - 、
- C₀ - C₆ アルキル - N (R³) - 架橋ヘテロシクリル - U - ヘテロアリール - C₀ - C₆ アルキル - 、
- C₀ - C₆ アルキル - 架橋ヘテロシクリル - N (R³) - U - ヘテロアリール - C₀ - C₆ アルキル - 、
- C₀ - C₆ アルキル - 架橋ヘテロシクリル - U - アリール - C₀ - C₆ アルキル - 、
- C₀ - C₆ アルキル - N (R³) - 架橋ヘテロシクリル - U - アリール - C₀ - C₆ アルキル - 、
- C₀ - C₆ アルキル - 架橋ヘテロシクリル - N (R³) - U - アリール - C₀ - C₆ アルキル - 、
- C₀ - C₆ アルキル - 架橋ヘテロシクリル - U - アリール - C₂ - C₆ アルケニル - 、
- C₀ - C₆ アルキル - N (R³) - 架橋ヘテロシクリル - U - アリール - C₂ - C₆ アルケニル - 、
- C₀ - C₆ アルキル - 架橋ヘテロシクリル - N (R³) - U - アリール - C₂ - C₆ アルケニル - 、
- C₀ - C₆ アルキル - 架橋ヘテロシクリル - U - ヘテロアリール - C₂ - C₆ アルケニル - 、
- C₀ - C₆ アルキル - N (R³) - 架橋ヘテロシクリル - U - ヘテロアリール - C₂ - C₆ アルケニル - 、及び
- C₀ - C₆ アルキル - 架橋ヘテロシクリル - N (R³) - U - ヘテロアリール - C₂ - C₆ アルケニル -

からなる群から選択され、

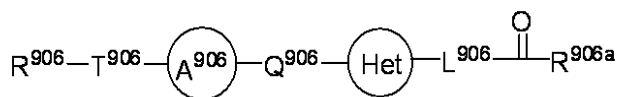
それぞれのアルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、ヘテロアリール及びヘテロシクリル部分は、場合により置換されており、架橋は、メチレン又はプロピレンであり、但し、式 (I) は、 - Q - J - L - C (O) Z が、場合により置換されている - C₁ ~ C₁₃ アルキル - N (R³) - C₀ ~ C₆ アルキル - アリール - C₂ アルケニル - C (O) N H O H であり、

(B)

が、それぞれ場合により置換されている芳香族多環、非芳香族多環、混合アリール及び非アリール多環、ポリヘテロアリール、非芳香族ポリ複素環、並びに混合アリール及び非アリールポリ複素環からなる群から選択される化合物を除外し、

但し、式 (I) は、式 (A)

【化 15】



(式中、 R⁹⁰⁶ は、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、

T⁹⁰⁶ は、 - C₀ ~ C₆ アルキル - S (O)₂ - C₀ ~ C₆ アルキル - 、 - C₀ ~ C₆ アルキル - C (O) - C₀ ~ C₆ アルキル - 及び C₁ ~ C₃ アルキルからなる群から選択され、 T⁹⁰⁶ は、 R⁹⁰⁶ に結合している炭素原子において、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及び複素環からなる群から選択された部分で置換され、

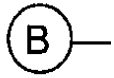
A⁹⁰⁶ は、場合により置換されている非架橋複素環であり、

Q⁹⁰⁶ は、結合であり、

H e t は、場合により置換されている 5 員のアリール環であり、

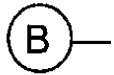
L^{906} は、結合又は $-C_{1-4}$ アルキル - であり、
 R^{906a} は、 $-N(R^{906b})OH$ であり、 R^{906b} は、H、場合により置換されているアルキル及び場合により置換されているアリーールからなる群から選択される)の化合物を除外し、

但し、式 (I) は、 $-Q-J-L-C(O)Z$ が、場合により置換されている $-C_0-C_4$ アルキル - $X-C_{1-4}$ アルキル - フェニル - C_2 アルケニル - $C(O)NH OH$ であり、



10

が、炭素環又は他の複素環と縮合された 5 員又は 6 員の芳香族複素環基であり、その



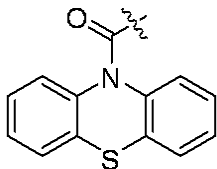
は、フェニル、他の 5 員又は 6 員の芳香族複素環基及び複素環基から選択された 1 から 4 個の置換基で置換されており、前記複素環基は、 C_{1-4} アルキル、ベンジル基、又はピリジルメチル基で場合により置換されており、

X は、 $-C(O)N(R^{A1})-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{A1})-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^{A2})SO_2-$ からなる群から選択された構造を有する部分であり、 R^{A1} 及び R^{A2} は、独立に $-H$ 又は場合により置換されている C_{1-4} アルキルである化合物を除外し、

20

但し、式 (I) は、 $B-Q-$ が、

【化 16】

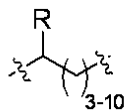


30

であり、

$-J-L-$ が、

【化 17】

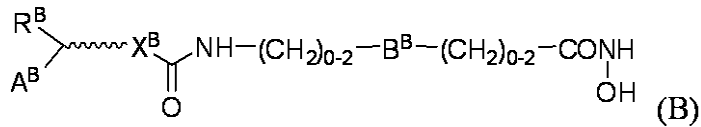


であり、 R は、直接結合しているか、又はリンカーを介して結合しており、置換又は非置換アリーール、シクロアルキル、シクロアルキルアミノ、ナフサ、ピリジンアミノ、ピペリジノ、9-プリン-6-アミン、チアゾールアミノ基、ヒドロキシル、分岐又は非分岐アルキル、アルケニル、アルキオキシ、アリーールオキシ、アリーールアルキルオキシ及びピリジン基からなる群から選択され、リンカーは、アミド部分、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 及び $-CH_2-$ からなる群から選択される化合物を除外し、

40

但し、式 (I) は、式 (B)

【化 18】



(式中、

R^B は、H 又はフェニルであり、

A^B は、場合により部分的又は全体的に不飽和の、N、S 及び O からなる群から選択される 1 個又は複数のヘテロ原子を場合により含み、ヒドロキシ、アルカノイルオキシ、第 1 級、第 2 級又は第 3 級アミノ、アミノ C₁ ~ C₄ アルキル、モノ又はジ (C₁ ~ C₄) アルキル - アミノ C₁ ~ C₄ アルキル、ハロゲン、C₁ ~ C₄ アルキル及びトリ (C₁ ~ C₄) アルキルアンモニウム C₁ ~ C₄ アルキルで場合により置換されている二環式又は三環式の残基であり、

~~~~~

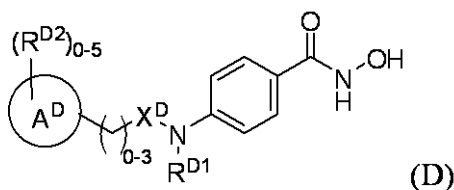
は、二重結合又は NR 基を場合により含む 1 から 5 個の炭素原子の鎖であり、R は、H 又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり、

X<sup>B</sup> は、存在しない、酸素原子若しくは NR 基であり、R は、H 又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり、

B<sup>B</sup> は、フェニレン又はシクロヘキシレン環である) の化合物を除外し、

但し、式 (I) は、式 (D)

## 【化 19】



(式中、

A<sup>D</sup> は、4 から 10 員までの芳香族又は非芳香族ヘテロシクリルからなる群から選択され、

X<sup>D</sup> は、C=O 又は S(O)<sub>2</sub> であり、R<sup>D1</sup> は、H 又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、

R<sup>D2</sup> は、A<sup>D</sup> が非芳香族複素環である場合、オキソ、(C=O) - NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - アリール及びヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、前記アルキル及びアリール部分は、1 から 3 個までの R<sup>b</sup> で場合により置換されているか、又は

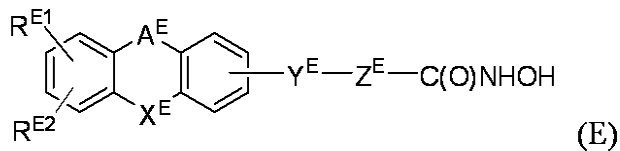
R<sup>D2</sup> は、A<sup>D</sup> が芳香族ヘテロシクリルの場合、OH、NO<sub>2</sub>、(C=O)<sub>0-1</sub> - O<sub>0-1</sub> - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、CN、(C=O)<sub>0-1</sub> - O<sub>0-1</sub> - C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキル、ハロゲン、(C=O)<sub>0-1</sub> - N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、NH - S(O)<sub>0-2</sub> - R<sup>a</sup>、(C=O)<sub>0-1</sub> - O<sub>0-1</sub> - ヘテロシクリル、(C=O)<sub>0-1</sub> - O<sub>0-1</sub> - アリール、S(O)<sub>0-2</sub> - R<sup>a</sup>、NH(C=O)R<sup>a</sup>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - アリール及びヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アリール及びヘテロシクリルは、1 から 3 個までの R<sub>b</sub> で場合により置換されており、

R<sup>a</sup> は、独立に H 又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、

R<sup>b</sup> は、オキソ、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、OH、CN、ハロゲン、CF<sub>3</sub> 及び C<sub>1</sub> ~ C

6 アルキルからなる群から独立に選択される)の化合物を除外し、  
但し、式(I)は、式(E)

【化20】



(式中、

A<sup>E</sup>は、-CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-S-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-及び-NH-CO-からなる群から選択され、

X<sup>E</sup>は、-N(R<sup>E3</sup>)-、=C(O)及び-CH(OH)-からなる群から選択され、

Y<sup>E</sup>は、O、S及び-N(R<sup>E4</sup>)-からなる群から選択され、

Z<sup>E</sup>は、1個のCH<sub>2</sub>基は酸素原子若しくは硫黄原子で置き換えられていてもよく、又は2個の炭素原子がC=C二重結合を形成してもよい、非置換であるか又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル及びハロゲンから選択された1個又は2個の置換基で置換されているかのいずれかである、直鎖C<sub>4</sub>~C<sub>8</sub>アルキレンからなる群から選択され、

R<sup>E1</sup>及びR<sup>E2</sup>は、H、ハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ、ベンジルオキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキレンジオキシ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルアミノ、ジ[(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル]-アミノ及びC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルカノイルアミノからなる群から独立に選択され、

R<sup>E3</sup>及びR<sup>E4</sup>は、H及びC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルから独立に選択される)の化合物を除外し、

但し、式(I)は、式(F)



(式中、

A<sup>F</sup>は、C<sub>5</sub>~C<sub>20</sub>アリール基又は5~20員のヘテロアリール基であり、それぞれ1個の環又は2個以上の縮合環を有し、少なくとも1個の環は芳香族であり、前記アリール及びヘテロアリール基は場合により置換されており、

Q<sup>1F</sup>は、少なくとも炭素原子2個のバックボーン長を有するリンカー基であり、リンカーは場合により置換されており、

J<sup>F</sup>は、-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-又は-C(O)-N(R<sup>F</sup>)-であり、

Q<sup>2F</sup>は、それぞれ場合により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>5</sub>~C<sub>20</sub>アリール、5から20員のヘテロアリール、C<sub>5</sub>~C<sub>20</sub>アリール-C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル、5から20員のヘテロアリール-C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル-C<sub>5</sub>~C<sub>20</sub>アリール及びC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル-5から20員のヘテロアリールからなる群から選択され、

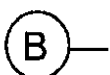
R<sup>F</sup>は、H、それぞれ場合により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロシクリル及びC<sub>5</sub>~C<sub>20</sub>アリールからなる群から選択される)の化合物を除外し、

但し、式(I)は、

Zが、-N(R<sup>1</sup>)(OR<sup>2</sup>)であり、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から独立に選択され、

Lが、結合であり、



10

20

30

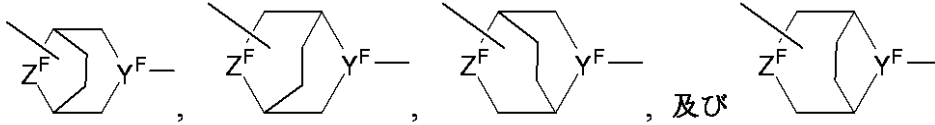
40

50

が、水素、それぞれ場合により置換されているアリール、アリール - アルキル - 、ヘテロアリール、ヘテロアリール - アルキル - 、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル - アルキル、シクロアルキル - アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、(アリール) $_2$  -  $CH - C_0 \sim C_6$  アルキル - 、(アリール)(ヘテロアリール) $CH - C_0 \sim C_6$  アルキル - 及び(ヘテロアリール) $_2 CH - C_0 \sim C_6$  アルキル - からなる群から選択され、さらに、

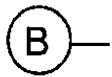
Qが

【化21】

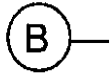


10

からなる群から選択された環を含み、 $Y^F$  は、窒素又は  $-CH<$  であり、 $Z^F$  は、

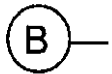


に結合されていない場合、酸素、NH、又は  $-CH_2-$  であるか、或いは  $Z^F$  は、



20

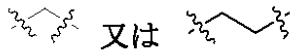
に結合している場合、窒素又は  $-CH<$  であり、又は



30

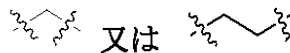
が、b - 53、b - 62 ( $D^3$  は

【化22】



である)、b - 69 (式中、 $R^4$  はHである)、b - 70、b - 72 (式中、 $D^3$  は

【化23】



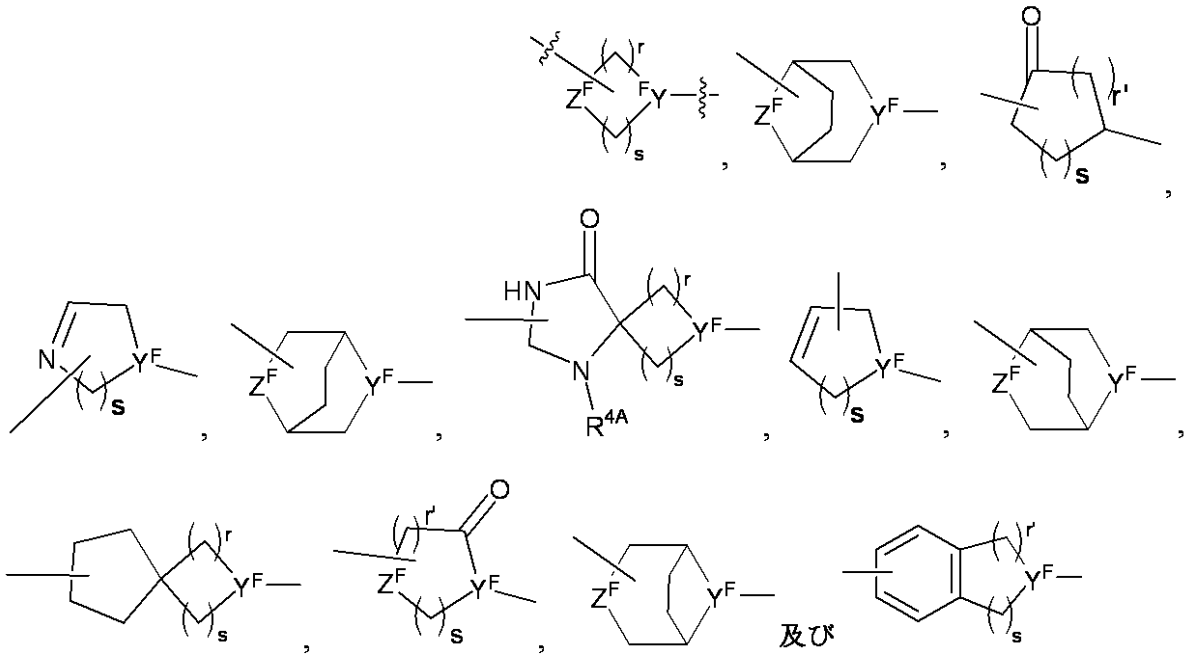
40

である)、b - 92 及び b - 93 からなる群から選択され、

Q - Jが、 $-X^F - C_0 \sim 4$  アルキル - アリール -  $C_0 \sim 4$  アルキル - 、 $-X^F - C_0 \sim 4$  アルキル - ヘテロアリール -  $C_0 \sim 4$  アルキル - 及び  $-X^F - C_0 \sim 4$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 \sim 4$  アルキル - からなる群から選択され、前記アルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、場合により置換されており、前記ヘテロシクリルは、一若しくは二飽和又は一若しくは二不飽和複素環であり、

$X^F$  は、

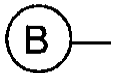
【化 2 4】



10

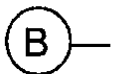
20

からなる群から選択され、左側は

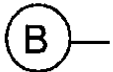


に結合し、 $r$  及び  $s$  は、それぞれ独立に 0、1、2、3、4、又は 5 であり、 $r$  及び  $s$  の両方ともが 0 ではありえず、 $r$  又は  $s$  が 0 である場合、直接結合が意図され、各  $r'$  は、独立に 0、1、3、3、又は 4 であり、 $s$  が 0 の場合、 $r'$  は 0 ではありえず、 $R^{4A}$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル又はフェニルであり、 $Y^F$  は、窒素又は  $-CH<$  であり、 $Z^F$  は、

30



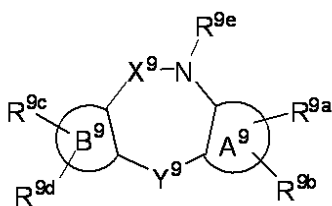
に結合していない場合、酸素、NH、又は  $-CH_2-$  であるか、或いは  $Z^F$  は、



に結合している場合、窒素又は  $-CH<$  である化合物を除外し、  
但し、式 (I) は、次の構造式

40

【化 2 5】



50

(式中、

$X^9$  は、 $CO$ 、 $SO_2$  及び  $CH_2$  からなる群から選択され、

$Y^9$  は、 $N-R^9 f$ 、 $CH-OR^9 f$ 、 $CH-NR^9 f R^9 i$  及び  $C=CH-CO-R^9 g$  からなる群から選択され、

$A^9$  及び  $B^9$  は、5員又は6員環から独立に選択され、

$R^9 a$ 、 $R^9 b$ 、 $R^9 c$  及び  $R^9 d$  は、 $H$ 、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、 $NR^9 i R^9 j$ 、 $CN$ 、 $COOH$ 、 $(CH_2)_{0-2}-CONR^9 i R^9 j$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $OH$ 、 $O-C_{1-6}$  アルキル、 $O$ -シクロプロピル、 $O-(CH_2)_2-O-C_{1-6}$  アルキル、 $O-(CH_2)_2-NR^9 i R^9 j$ 、 $O-CONHR^9 i$ 、 $CH_2-Z^9-R^9 h$ 、 $COR^9 i$ 、 $CR^9 i R^9 m R^9 n$ 、 $SR^9 i$ 、 $SO_2 R^9 o$ 、 $CR^9 i NOR^9 i$ 、 $CR^9 i NNR^9 i R^9 j$ 、 $Q^9-(CH_2)_{2-9} CONHOH$  基、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、1,2,3-オキサチアゾール、1,2,3-トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、モルホリンチオモルホリン、ペペリジン及びピロリジンからなる群から独立に選択され、

$R^9 e$  及び  $R^9 f$  は、 $Q^9 a-(CH_2)_{2-9} CONHOH$  であり、

$R^9 g$  は、 $NH-(CH_2)_{2-9} CONHOH$  であり、

$R^9 h$  は、 $(CH_2)_P-R^9 k$  基であり、 $R^9 k$  は、メチル又はヒドロキシルであってよく、

$Z^9$  は、 $O$ 、 $NR^9 l$  及び  $S$  からなる群から選択され、

$Q^9$  は、化学結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^9 l-$ 、 $-NR^9 i CO-$ 、 $-CONR^9 i-$ 、 $-W^9-$ 、 $-COW^9-$  からなる群から選択され、 $W^9$  は、ペペリジン又はピロリジンであり、

$Q^9 a$  は、結合又は  $-CO-$  であり、

$R^9 i$  及び  $R^9 j$  は、独立に  $H$  又は  $C_{1-6}$  アルキルであり、

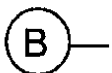
$R^9 l$  は、 $H$  又は  $R^9 h$  であり、

$R^9 m$  及び  $R^9 n$  は、2又は3個の  $CH_2$  からなるアルキル鎖により一緒に結合された1個のフッ素原子又は複数の酸素原子のいずれかであってよく、

$R^9 o$  は、 $C_{1-6}$  アルキルであり、但し、(1)ただ1つの  $(CH_2)_{2-9} CONHOH$  が分子中に存在すること及び(2)  $X^9$  が  $CO$  であり、 $A^9$  及び  $B^9$  の両方もがベンゼンである場合、 $R^9 c$  及び  $R^9 d$  は  $Q^9-(CH_2)_{2-9} CONHOH$  を表しえない)を有する化合物を除外する]。

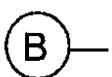
【請求項2】

$Q$  は、架橋複素環を含み、



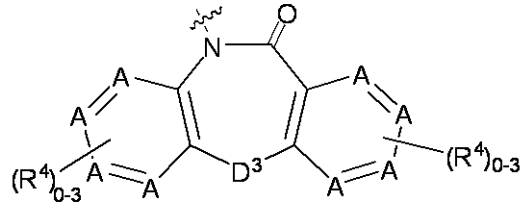
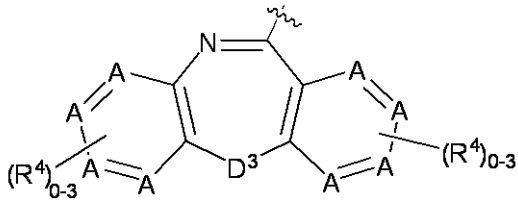
は、第1の環構造を含み、前記第1の環構造は前記架橋複素環に共有結合を介して結合しており、 $J$  は、第2の環構造を含み、前記第2の環構造は前記架橋複素環に共有結合を介して結合しており、これらはそれぞれ場合により置換されており、他の好ましい実施形態では、 $L$  は、共有結合である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

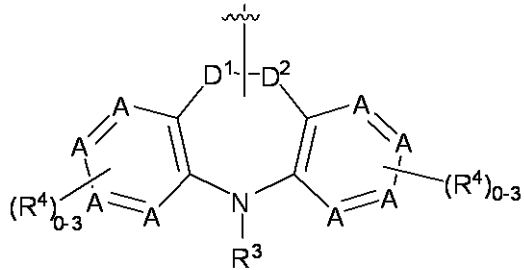
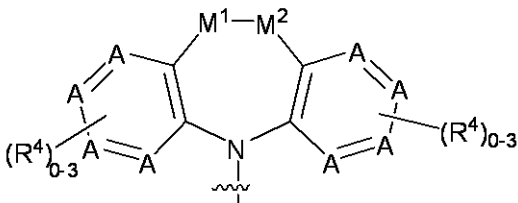


は、

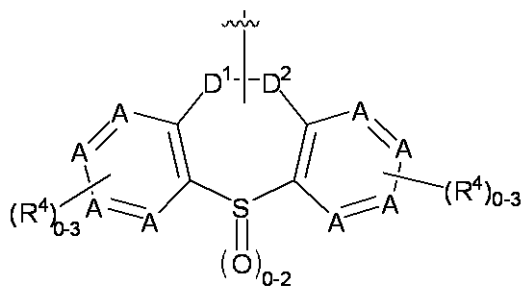
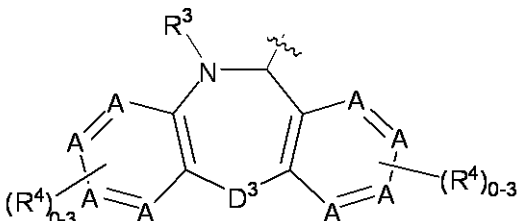
【化 2 6】



及び\*



10

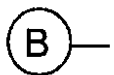


20

及び\*

からなる群から選択された基である請求項 1 又は請求項 2 に記載の化合物。

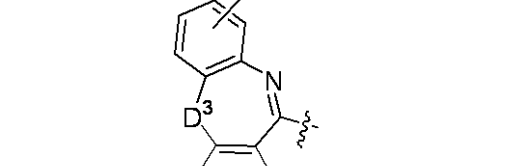
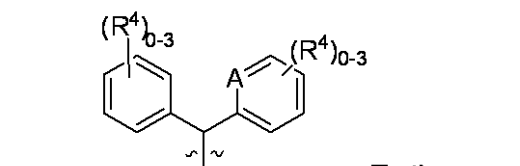
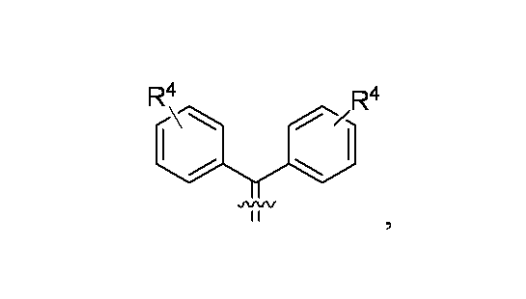
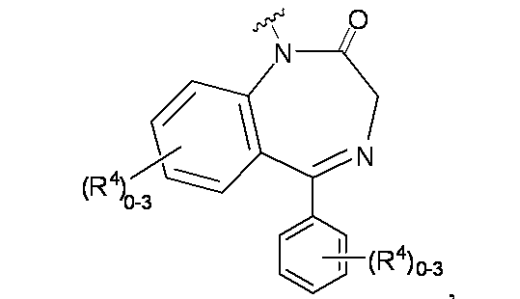
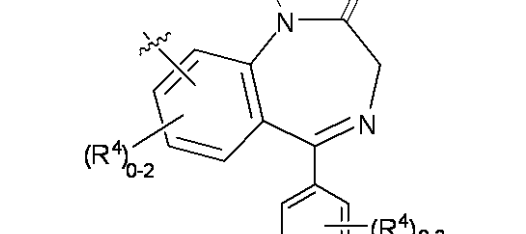
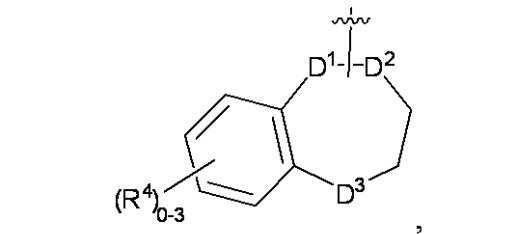
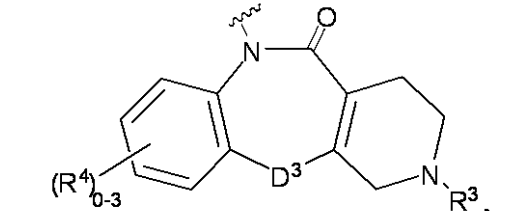
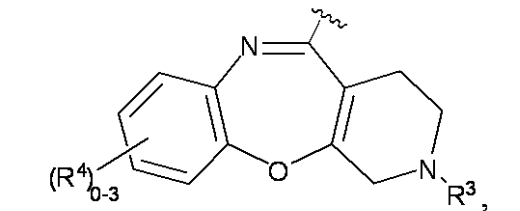
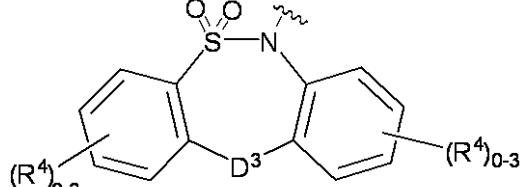
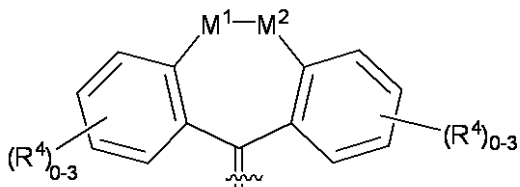
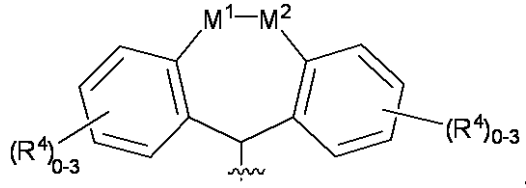
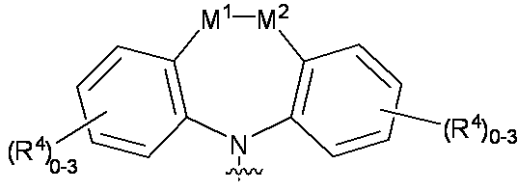
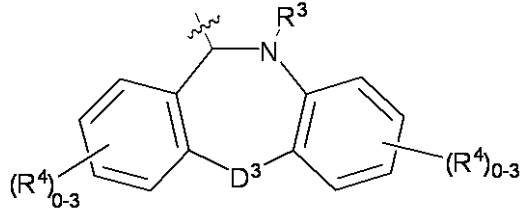
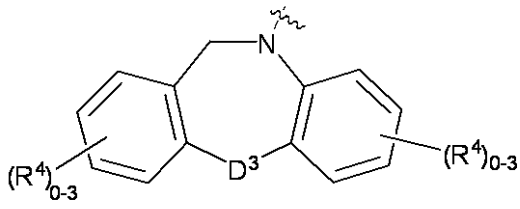
【請求項 4】



30

は、

【化 2 7】



及び

10

20

30

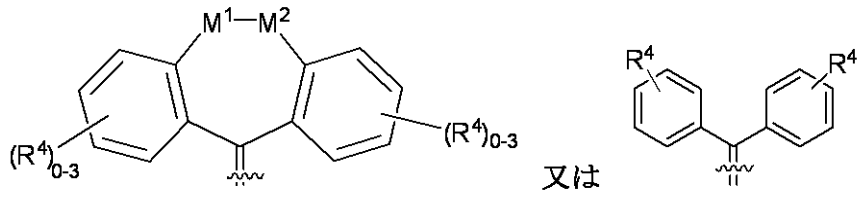
40

からなる群から選択された基であり、

50

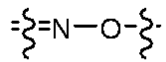
ⓑ

が  
【化 2 8】



10

である場合、Qは  
【化 2 9】

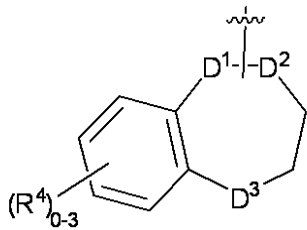


20

を介して結合しており、

ⓑ

が  
【化 3 0】



30

である場合、Qは D<sup>1</sup> - D<sup>2</sup> を介して結合している請求項 1 から 3 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

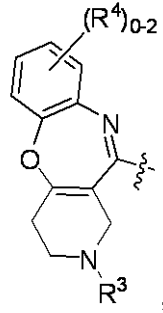
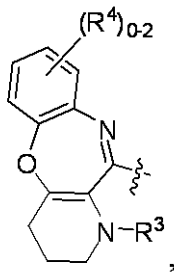
ⓑ

40

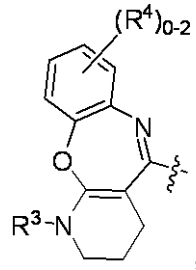
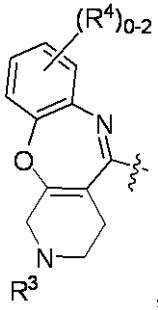
は、



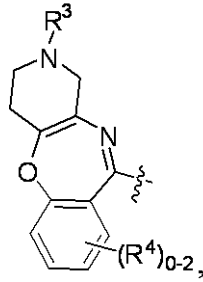
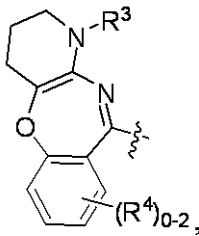
## 【化 3 1】



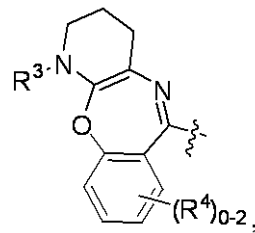
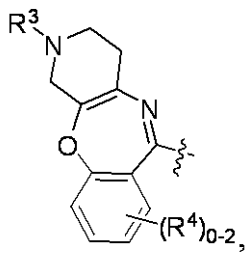
10



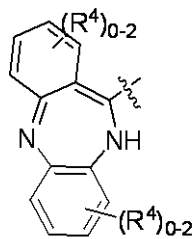
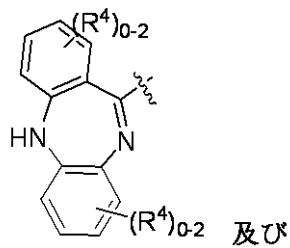
20



30



40

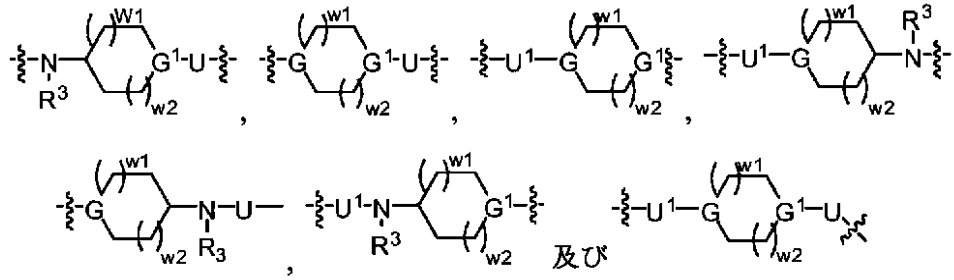


からなる群から選択された基である請求項 1 から 4 までのいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 6】

Q は、

## 【化 3 2】



10

又は可能な場合、その (R, R) 若しくは (S, S) エナンチオマー又はエナンチオマーの混合物、好ましくは (R, R) エナンチオマー、より好ましくは (S, S) エナンチオマーからなる群から選択される、場合により置換されている部分であり、G 及び G<sup>1</sup> は、-CH- 及び N から独立に選択され、w<sub>1</sub> 及び w<sub>2</sub> は、独立に 0、1、2、又は 3 であり、但し G 及び G<sup>1</sup> の両方が N である場合、w<sub>1</sub> 及び w<sub>2</sub> は独立に 1、2、又は 3 であり、各環構造は、2 個の非隣接炭素原子の間に 0 (すなわち、結合)、1、2、又は 3 個の炭素架橋を含み、但し、U<sup>1</sup> が H、N(R<sup>3</sup>) (R<sup>3a</sup>)-C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub> アルキル-、又は R<sup>3</sup>-O-C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub> アルキル- の場合、

20

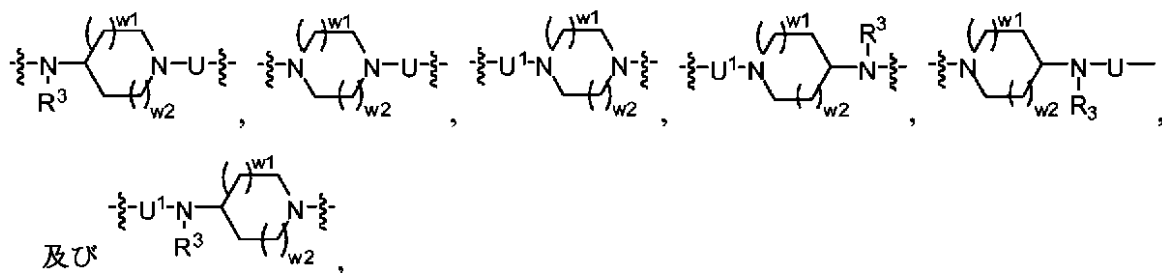
(B)

は、存在せず、好ましくは、環の大きさは、架橋原子を除いて、環原子 6、7、8、又は 9 個である請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 7】

Q は、

## 【化 3 3】



30

又は可能な場合、その (R, R) 若しくは (S, S) エナンチオマー又はエナンチオマーの混合物、好ましくは (R, R) エナンチオマー、より好ましくは (S, S) エナンチオマーからなる群から選択される、場合により置換されている部分であり、w<sub>1</sub> 及び w<sub>2</sub> は、独立に 0、1、2、又は 3 であり、但し、環が 2 個の N 原子を含む場合、w<sub>1</sub> 及び w<sub>2</sub> は独立に 1、2、又は 3 であり、各環構造は、2 個の非隣接炭素原子の間に 0 (すなわち、結合)、1、2、又は 3 個の炭素架橋を含み、但し、U<sup>1</sup> が H、N(R<sup>3</sup>) (R<sup>3a</sup>)-C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub> アルキル-、又は R<sup>3</sup>-O-C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub> アルキル- の場合、

40

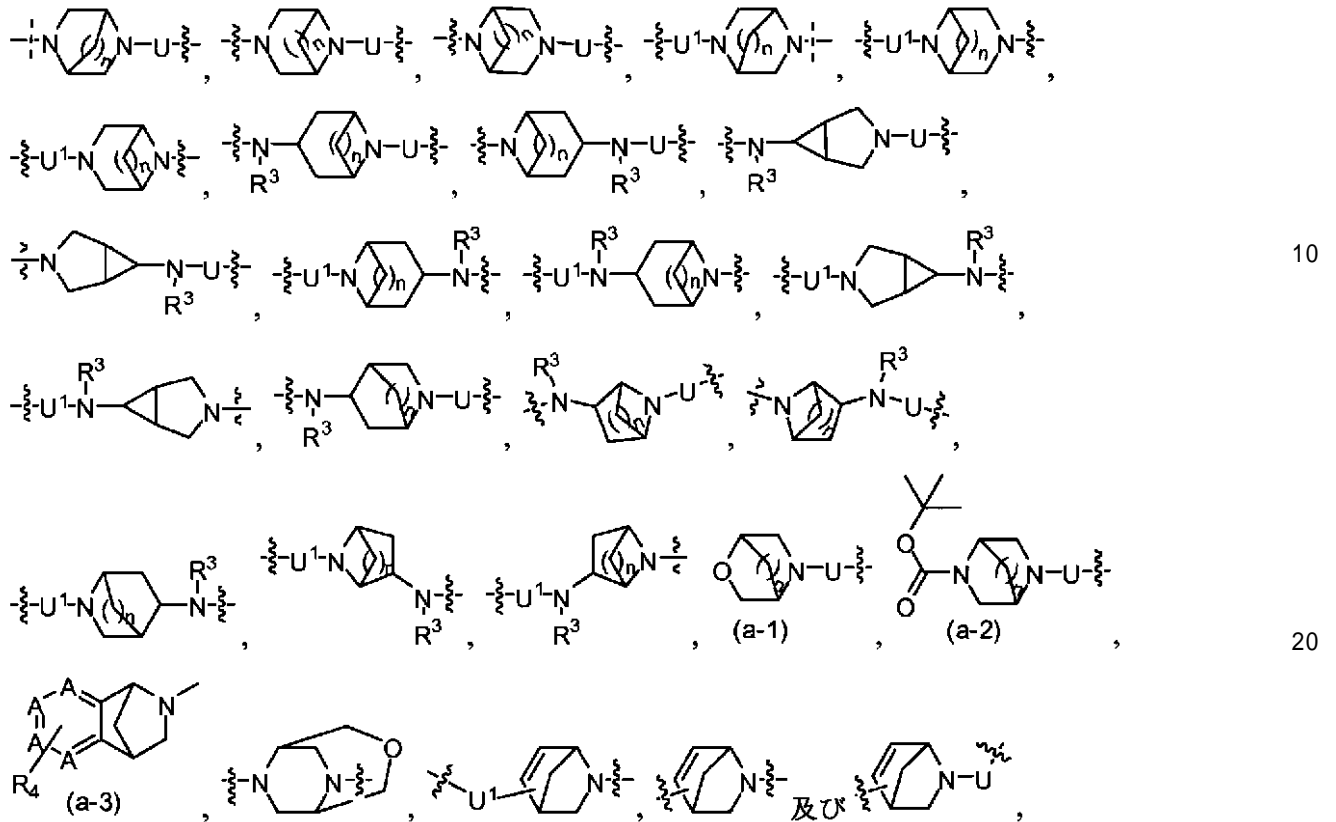
(B)

は、存在しない請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 8】

50

Q は、  
【化 3 4】



又は可能な場合、その (R, R) 若しくは (S, S) エナンチオマー又はエナンチオマーの混合物、好ましくは (R, R) エナンチオマー、より好ましくは (S, S) エナンチオマーからなる群から選択される、場合により置換されている部分であり、n は、0、1、2、又は 3 であり、Q が構造 (a-1)、(a-2)、(a-3) である場合或いは U<sup>1</sup> が H、N(R<sup>3</sup>) (R<sup>3a</sup>)-C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-、又は R<sup>3</sup>-O-C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルキル- の場合

30

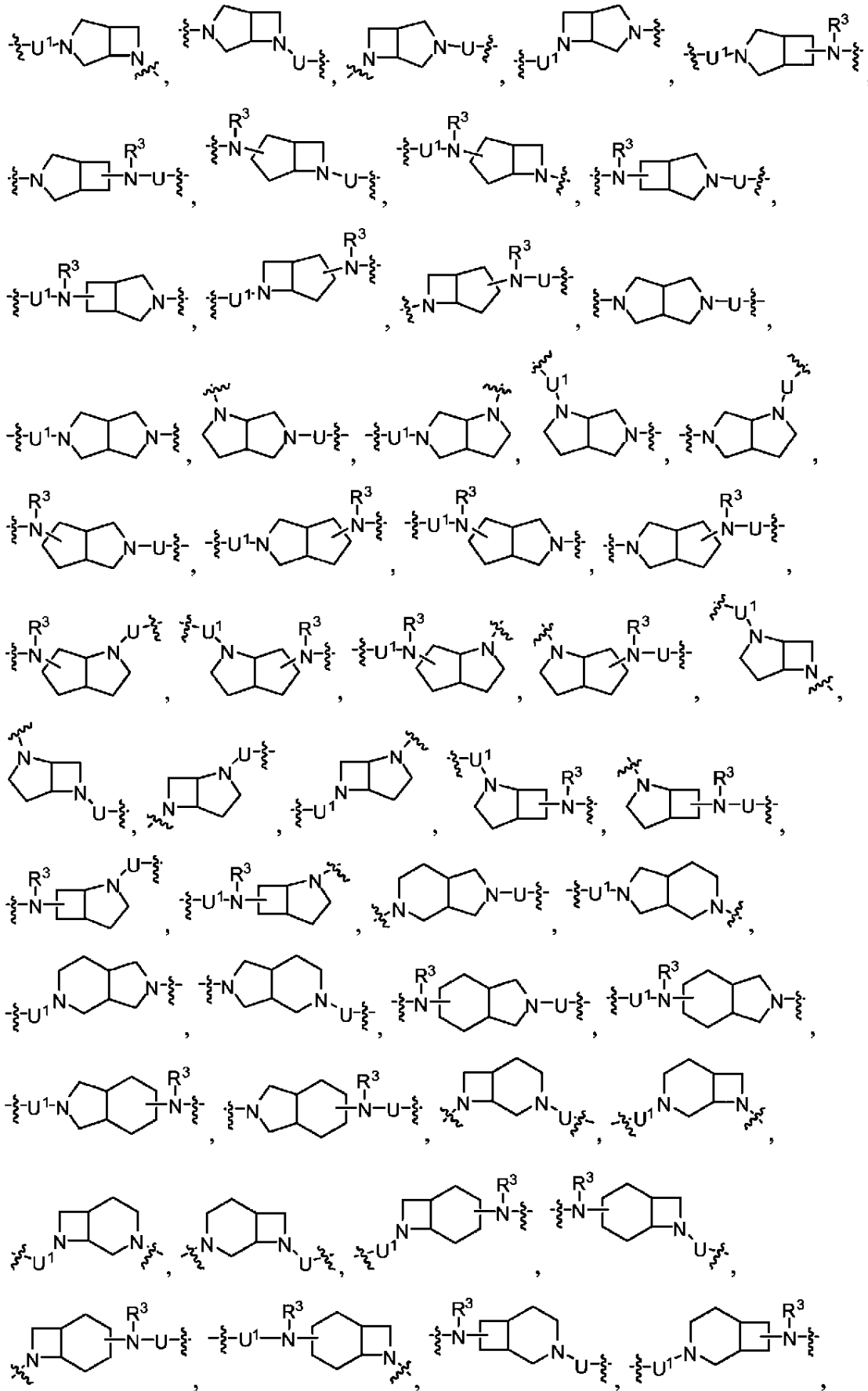
(B)

は、存在しない請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

Q は、

【化 3 5 - 1】



10

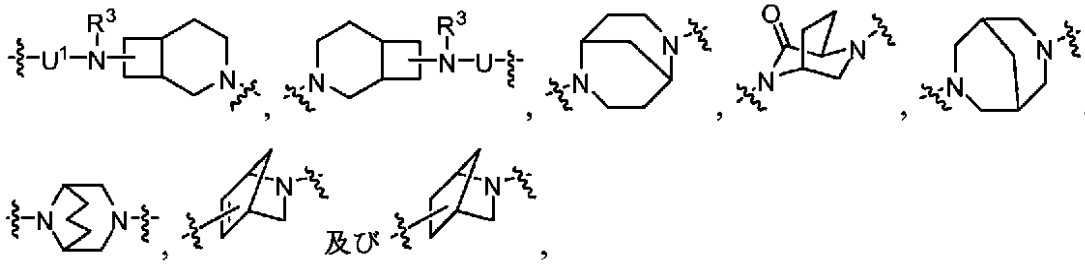
20

30

40

50

## 【化 3 5 - 2】



10

又は可能な場合、その ( R , R ) 若しくは ( S , S ) エナンチオマー又はエナンチオマーの混合物、好ましくは ( R , R ) エナンチオマー、より好ましくは ( S , S ) エナンチオマーからなる群から選択される、場合により置換されている部分であり、 $U^1$  が H、N (  $R^3$  ) (  $R^{3a}$  ) -  $C_2 \sim C_4$  アルキル -、又は  $R^3 - O - C_2 \sim C_4$  アルキル - の場合、

ⓑ

20

は、存在しない請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 10】

Z は、 $-N(R^1)(OR^2)$  であり、

L は、共有結合であり、

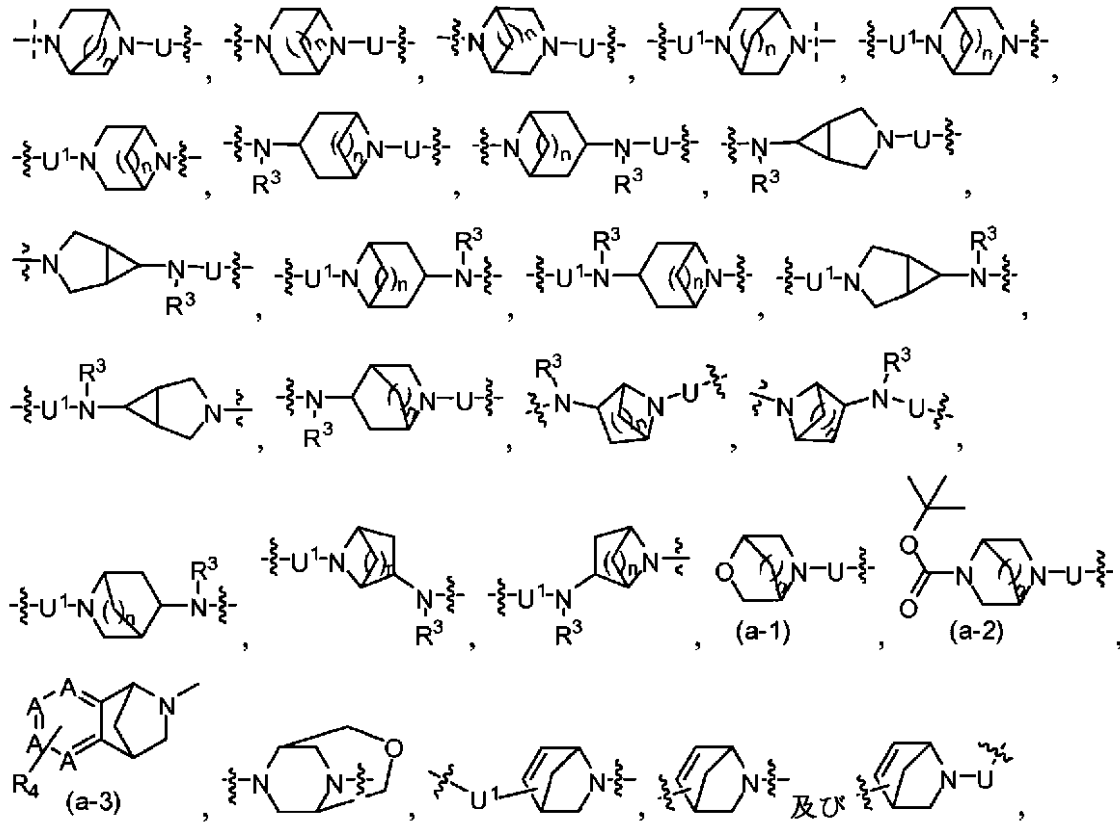
J は、共有結合、 $=CH-$ 、 $-C_1 \sim C_8$  アルキル -、 $-C_0 \sim C_3$  アルキル -  $C_1 \sim C_8$  ヘテロアルキル -  $C_0 \sim C_3$  アルキル -、 $-C_0 \sim C_3$  アルキル -  $C_2 \sim C_8$  アルケニル -  $C_0 \sim C_3$  アルキル -、 $-C_0 \sim C_3$  アルキル -  $C_2 \sim C_8$  アルキニル -  $C_0 \sim C_3$  アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル - アリール -  $C_0 \sim C_6$  アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル - アリール -  $C_2 \sim C_6$  ヘテロアルキル -、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル - シクロアルキル -  $C_0 \sim C_6$  アルキル -、 $-C_4 \sim C_6$  ヘテロシクリル - アリール -  $C_0 \sim C_6$  アルキル -、 $-C_4 \sim C_6$  ヘテロシクリル - アリール -  $C_0 \sim C_6$  ヘテロアルキル -、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル -  $C_4 \sim C_6$  ヘテロシクリル -  $C_0 \sim C_6$  アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル - ヘテロアリール -  $C_0 \sim C_6$  アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル - ヘテロアリール -  $C_0 \sim C_6$  ヘテロアルキル -、 $-C_4 \sim C_6$  ヘテロシクリル - ヘテロアリール -  $C_0 \sim C_6$  アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル - アリール -  $C_2 \sim C_6$  アルキニル -、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル - ヘテロアリール -  $C_2 \sim C_6$  アルキニル -、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル - アリール -  $C_2 \sim C_6$  アルケニル -、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル - アリール -  $C_2 \sim C_6$  アルケニル -、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル - ヘテロアリール -  $C_2 \sim C_6$  アルケニル -、 $-C_2 \sim C_6$  アルケニル - アリール -  $C_0 \sim C_6$  アルキル -、 $-C_2 \sim C_6$  アルケニル - ヘテロアリール -  $C_0 \sim C_6$  アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$  アルキルアリール - アリール -  $C_0 \sim C_6$  アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$  アルキルアリール - ヘテロアリール -  $C_0 \sim C_6$  アルキル - 及び  $-C_0 \sim C_6$  アルキル -  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル -  $C_0 \sim C_6$  アルキル - からなる群から選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキル部分は、場合により置換されており、J が  $=CH-$  である場合、Q は共有結合であり、B は  $sp^2$  炭素を介して J に結合しており、

30

40

Q は、

## 【化 3 6】



10

20

又は場合により置換されている (R, R) 若しくは (S, S) エナンチオマー又はエナンチオマーの混合物、好ましくは (R, R) エナンチオマー、より好ましくは (S, S) エナンチオマーからなる群から選択された部分であり、n は 0、1、2、又は 3 であり、

U は、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> アルキル - C(O) - C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> アルキル - N(R<sup>3</sup>) - C(O) - C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> アルキル - O - C(O) - C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> アルキル - N(R<sup>3</sup>) - C(S) - C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> アルキル - O - C(S) - C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> アルキル - N(R<sup>3</sup>) - S(O)<sub>2</sub> - C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> アルキル -、共有結合及び -O - C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アルキル - からなる群から選択され、

30

U<sup>1</sup> は、H、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> アルキル - C(O) - C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> アルキル - N(R<sup>3</sup>) - C(O) - C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> アルキル - O - C(O) - C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> アルキル - N(R<sup>3</sup>) - C(S) - C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> アルキル - O - C(S) - C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> アルキル - N(R<sup>3</sup>) - S(O)<sub>2</sub> - C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> アルキル -、共有結合、(R<sup>3</sup>) (R<sup>3a</sup>) N - C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アルキル -、-O - C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アルキル -、及び R<sup>3</sup> - O - C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アルキル - からなる群から選択され、

40

Q が構造 (a-1)、(a-2)、(a-3) であるか或いは U<sup>1</sup> が H、N(R<sup>3</sup>) (R<sup>3a</sup>) - C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル -、又は R<sup>3</sup> - O - C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - である場合、

**(B)**

は、存在しない請求項 1 に記載の化合物。

50

## 【請求項 1 1】

J は、 $-C_0 - C_3$  アルキル -  $C_1 - C_8$  ヘテロアルキル -  $C_0 - C_3$  アルキル -、  
 $C_0 - C_6$  アルキル - アリール -  $C_0 - C_6$  アルキル -、 $-C_0 - C_6$  アルキル - アリー  
 ル -  $C_2 - C_6$  ヘテロアルキル -、 $-C_0 - C_6$  アルキル - シクロアルキル -  $C_0 - C_6$   
 アルキル -、 $-C_4 - C_6$  ヘテロシクリル - アリール -  $C_0 - C_6$  アルキル -、 $-C_4 -$   
 $C_6$  ヘテロシクリル - アリール -  $C_0 - C_6$  ヘテロアルキル -、 $-C_0 - C_6$  アルキル -  
 $C_4 - C_6$  ヘテロシクリル -  $C_0 - C_6$  アルキル -、 $-C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロアリ  
 ール -  $C_0 - C_6$  アルキル -、 $-C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロアリール -  $C_0 - C_6$  ヘテ  
 ロアルキル -、 $-C_4 - C_6$  ヘテロシクリル - ヘテロアリール -  $C_0 - C_6$  アルキル -、  
 $-C_0 - C_6$  アルキル - アリール -  $C_2 - C_6$  アルキニル -、 $-C_0 - C_6$  アルキル - ヘ  
 テロアリール -  $C_2 - C_6$  アルキニル -、 $-C_0 - C_6$  アルキル - アリール -  $C_2 - C_6$  ア  
 ルケニル -  $C_2 - C_6$  アルケニル -、 $-C_0 - C_6$  アルキル - アリール -  $C_2 - C_6$  ア  
 ルケニル -、 $-C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロアリール -  $C_2 - C_6$  アルケニル -、 $-C_2$   
 $- C_6$  アルケニル - アリール -  $C_0 - C_6$  アルキル -、 $-C_2 - C_6$  アルケニル - ヘテロ  
 アリール -  $C_0 - C_6$  アルキル -、 $-C_0 - C_6$  アルキルアリール - アリール -  $C_0 - C$   
 $_6$  アルキル -、 $-C_0 - C_6$  アルキルアリール - ヘテロアリール -  $C_0 - C_6$  アルキル -  
 及び  $-C_0 - C_6$  アルキル -  $C_3 - C_6$  シクロアルキル -  $C_0 - C_6$  アルキル - からなる  
 群から選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリ  
 ール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキル部分は場合により置換されて  
 いる請求項 1 0 に記載の化合物。

10

20

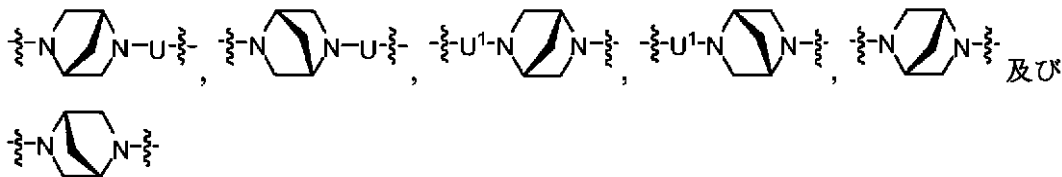
## 【請求項 1 2】

J は、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル - ヘテロアリール -  $C_0 \sim C_6$  アルキル - 又は  $-C_0 \sim C$   
 $_6$  アルキル - アリール -  $C_0 \sim C_6$  アルキル - である請求項 1 1 に記載の化合物。

## 【請求項 1 3】

Q は、

## 【化 3 7】



30

からなる群から選択される請求項 1 0 から 1 2 までのいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 1 4】

U 及び  $U^1$  は、共有結合である請求項 1 0 から 1 3 までのいずれか一項に記載の化合物  
 。

## 【請求項 1 5】

U 及び  $U^1$  は、 $-C(O)-$  である請求項 1 0 から 1 3 までのいずれか一項に記載の化  
 合物。

40

## 【請求項 1 6】

U は、 $-C(O)-O-C_0 \sim C_3$  アルキル - である請求項 1 0 から 1 3 までのいずれ  
 か一項に記載の化合物。

## 【請求項 1 7】

$U^1$  は、 $-C_0 \sim C_3$  アルキル -  $O-C(O)-$  である請求項 1 0 から 1 3 までのい  
 ずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 1 8】

J は、 $-C_1 - C_8$  アルキル -、 $-C_0 - C_6$  アルキル - アリール -  $C_0 - C_3$  アルキ  
 ル -  $C_2$  アルケニル -  $C_0 - C_3$  アルキル、 $-C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロアリール -  $C$   
 $_0 - C_3$  アルキル -  $C_2$  アルケニル -  $C_0 - C_3$  アルキル、 $-C_0 - C_6$  アルキル - アリ

50

ール - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - 及び - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - からなる群から選択され、それぞれが場合により置換されており、

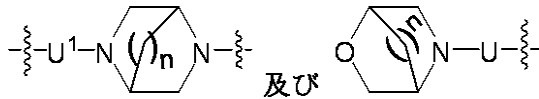
Q は、共有結合、 - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル - 、 = N - O - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - C ( O ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ( C R<sup>3</sup> = C R<sup>3</sup> )<sub>1 - 2</sub> - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ( C C )<sub>1 - 2</sub> - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - からなる群から選択され、それぞれのアルキル及びヘテロシクリル部分は場合により置換されているか

10

又は

Q は、

【化 3 8】



からなる群から選択され、

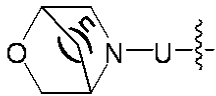
U<sup>1</sup> は、 - C<sub>0</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル - C ( O ) - C<sub>0</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル - O - C ( O ) - C<sub>0</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル - 及び共有結合からなる群から選択され、

20

B が B 中の N を介して Q に結合している場合、Q は、共有結合、 - C ( O ) - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - O - 、 - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - C ( O ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ( C R<sup>3</sup> = C R<sup>3</sup> )<sub>1 - 2</sub> - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - 及び - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ( C C )<sub>1 - 2</sub> - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - からなる群から選択され、それぞれのアルキル部分は場合により置換されており、

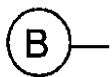
但し、Q が

【化 3 9】



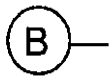
30

である場合、



40

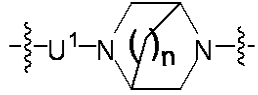
は、存在せず、



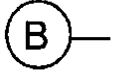
は、水素、それぞれ場合により置換されているアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリール - アルキル - 、 ( ヘテロアリール )<sub>2</sub> - C H - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - 及び ( アリール )<sub>2</sub> - C H - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - からなる群から選択され、但し、Q は



【化 4 0】

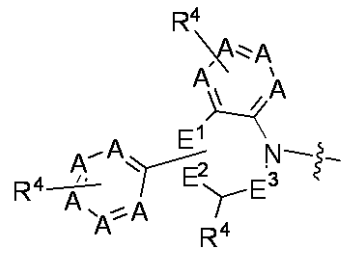
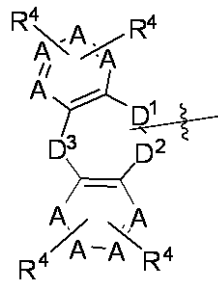
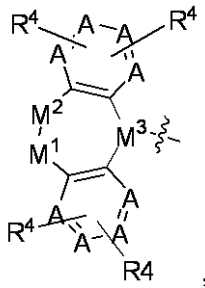


であるか、  
又は、

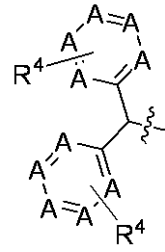
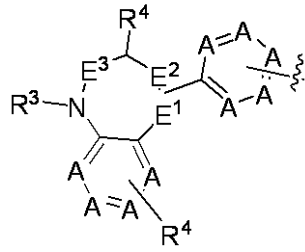
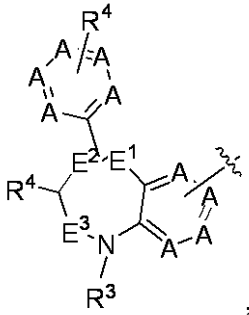


は、

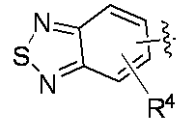
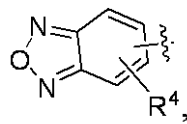
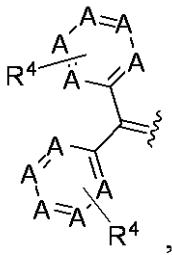
【化 4 1】



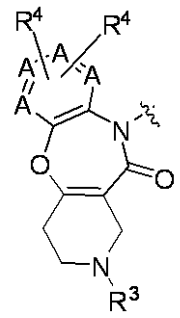
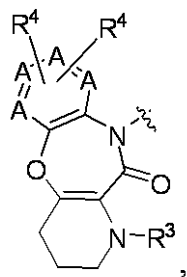
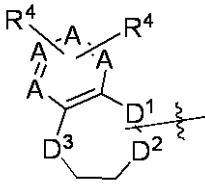
10



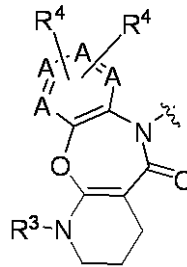
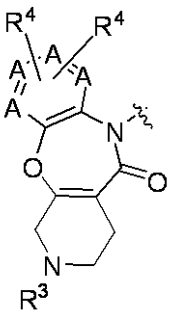
20



30



40



及び

からなる群から選択された基である請求項 1 に記載の化合物。

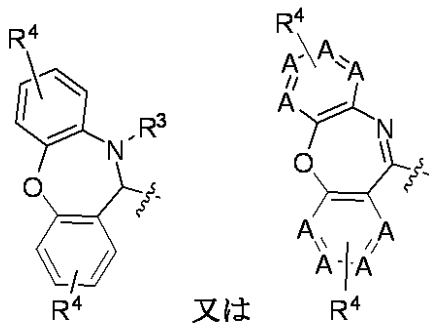
【請求項 1 9】

(B)

50

は、

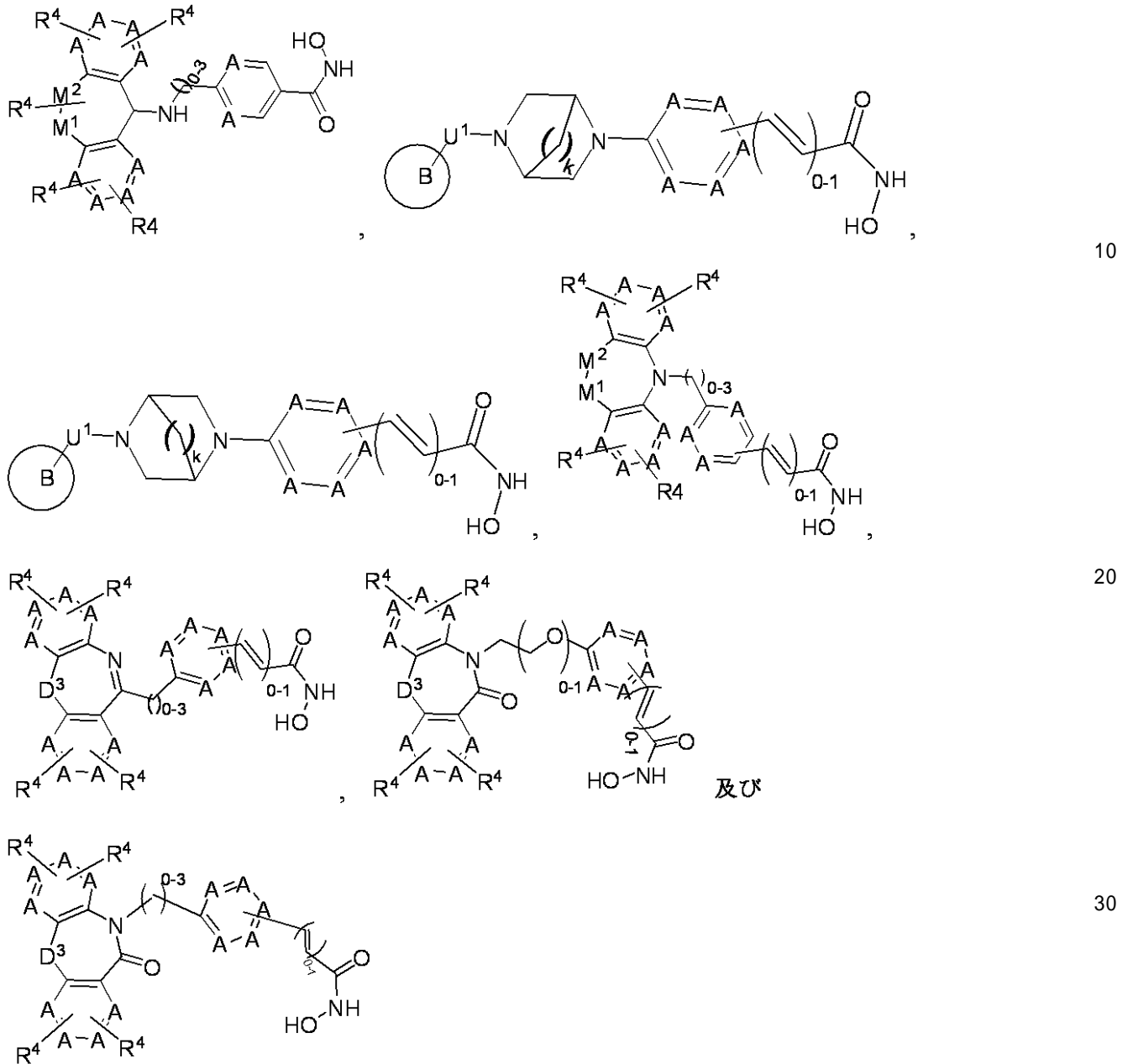
【化 4 2】



である請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

## 【化 4 3】



からなる群から選択された構造を有し、 $k$  は 0 又は 3 である請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 2 1】

Z は、 $-NR^1OR^2$  であり、 $R^1$  及び  $R^2$  は H であり、L は共有結合である請求項 1 から 9 までのいずれか一項に記載の化合物。

40

## 【請求項 2 2】

Z は H であり、L は  $-N(OH)$  である請求項 1 から 9 までのいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 2 3】

J は、 $-C_1 - C_8$  アルキル -、 $-C_0 - C_3$  アルキル -  $C_1 - C_8$  アルケニル -  $C_0 - C_3$  - アルキル、 $-C_0 - C_6$  アルキル - アリール -  $C_0 - C_6$  アルキル -、 $-C_0 - C_6$  アルキル - アリール -  $C_2 - C_6$  アルケニル、 $-C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロアリール -  $C_0 - C_6$  アルキル - 及び  $-C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル - ヘテロアリール -  $C_0 - C_6$  アルキル - からなる群から選択される請求項 1 から 9 までのいずれか一項に

50



$C_0 - C_3$  アルキル - 、 -  $C_0 - C_6$  アルキル - S -  $C_0 - C_3$  アルキル - 、 -  $C_0 - C_6$  アルキル - S ( O ) -  $C_0 - C_3$  アルキル - 、 -  $C_0 - C_6$  アルキル - S ( O ) <sub>2</sub> -  $C_0 - C_3$  アルキル - 、 -  $C_0 - C_6$  アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) -  $C_0 - C_3$  アルキル - 、 -  $C_0 - C_3$  アルキル - C = N - O -  $C_0 - C_3$  アルキル - 、 - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル - 、 - SO<sub>2</sub> -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル - 、 - C ( O ) -  $C_0 - C_6$  アルキル - 架橋ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル - 、 - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル - 、 - O - C ( O ) -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル - 、 - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( S ) -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル - 、 - O - C ( S ) -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル - 、 - N ( R<sup>3</sup> ) - S ( O ) <sub>2</sub> -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル - 、 -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル - SO<sub>2</sub> - N ( R<sup>3</sup> ) - 、 -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - 及び -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル - C ( O ) - O - からなる群から選択され、それぞれのアルキル、ヘテロシクリル及びアルケニル部分は、場合により置換されている請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の化合物。

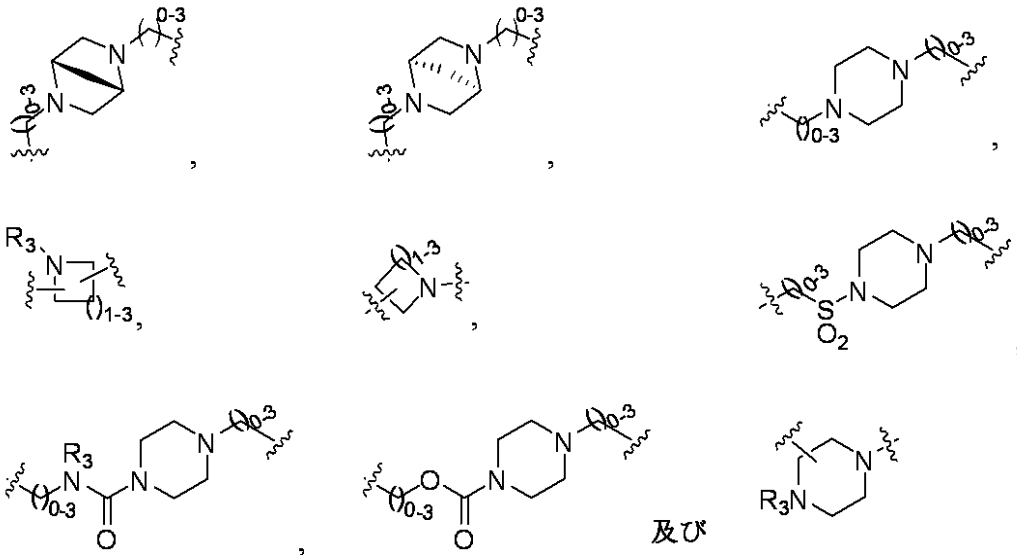
## 【請求項 26】

Q は、共有結合、= N - O - 、 -  $C_1 \sim C_8$  アルキル - 、 -  $C_0 \sim C_6$  アルキル - N ( R<sub>3</sub> ) -  $C_0 \sim C_3$  アルキル - 、 -  $C_0 \sim C_6$  アルキル - C ( O ) -  $C_0 \sim C_3$  アルキル - 、 -  $C_0 \sim C_6$  アルキル - C ( O ) NR<sub>3</sub> -  $C_0 \sim C_3$  アルキル - 、 -  $C_0 \sim C_6$  アルキル - O -  $C_0 \sim C_3$  アルキル - 及び -  $C_0 \sim C_3$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 \sim C_3$  - アルキルからなる群から選択される請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 27】

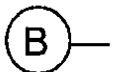
Q は、

## 【化 45】



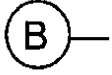
からなる群から選択される請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 28】



は、アリール、アリール - アルキル - 、ヘテロアリール、ヘテロアリール - アルキル - 、  
(アリール)<sub>2</sub> - CH - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - 、(アリール)(ヘテロアリール)CH -  
C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - 、(ヘテロアリール)<sub>2</sub> CH - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - 及び(アリー  
ル)<sub>2</sub> - CH - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - C(O) - からなる群から選択され、各基は、ヒド  
ロキシ、アミノ、ハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、ニトロ、シアノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、  
C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルアミノ及びCF<sub>3</sub> からなる群から独立に選択された1、2、3、又は  
4個の置換基で場合により置換されている請求項1に記載の化合物。

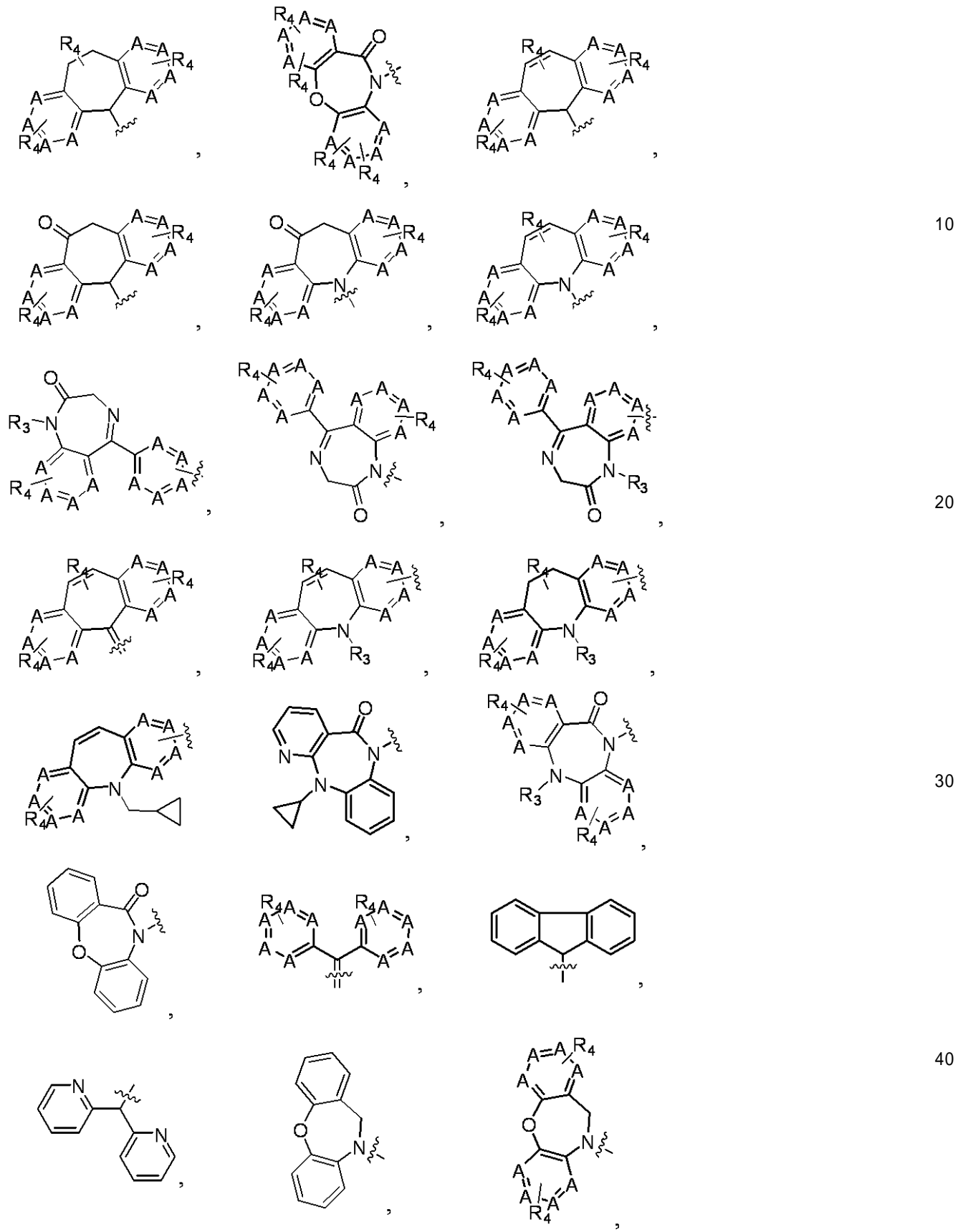
【請求項29】



10

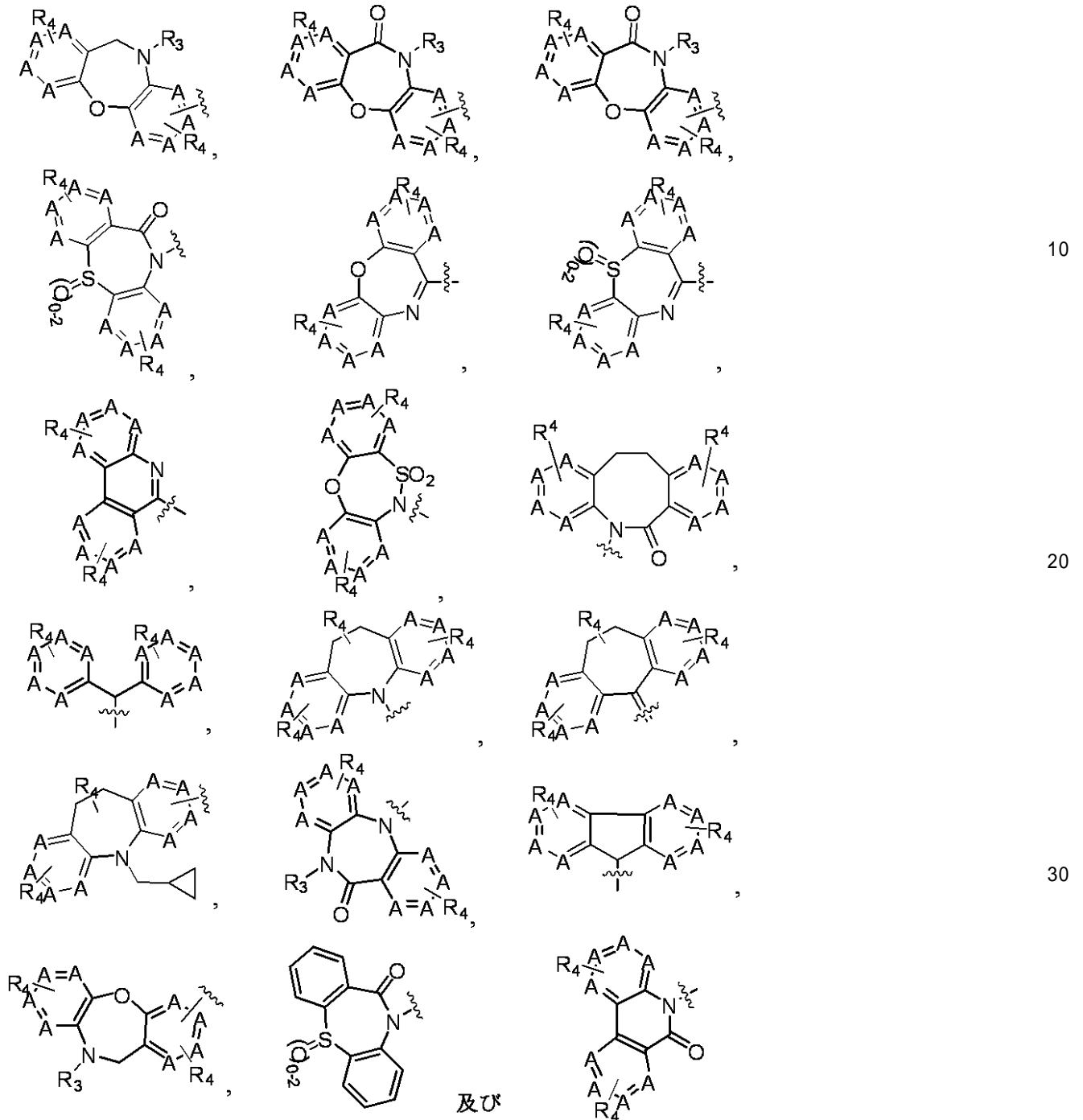
は、

【化 4 6 - 1】





## 【化 4 6 - 2】



からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

40

## 【請求項 30】

J のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキル部分は、アルキル、ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_3$  アルキニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキル -  $OR^1$ 、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、 $C_0 \sim C_6$  アルキルヘテロアリール、 $C(O)CF_3$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $-アルキル - C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  アルキルアリール、アリール、アルキルヘテロアリール及びヘテロアリールからなる群から独立に選択された 1 から 3 個までの置換基で場合により置換されている請求項 1 から 29 までのいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 31】

50

Qは、共有結合、 $-C_1-C_8$ アルキル-、 $=N-O-$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R^3)-C_0-C_3$ アルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル- $C_0-C_3$ アルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキル- $C(O)-C_0-C_3$ アルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキル- $O-C_0-C_3$ アルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキル- $(CR^3=CR^3)_1-2-C_0-C_6$ アルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキル- $(C-C)_1-2-C_0-C_6$ アルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R^3)-C(O)-C_0-C_3$ アルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R^3)-C(O)-$ アルケニル- $C_0-C_4$ アルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキル- $C(O)-N(R^3)-C_0-C_4$ アルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキル- $SO_2-N(R^3)-C_0-C_3$ アルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R^3)-SO_2-C_0-C_3$ アルキル-、 $-C_0-C_3$ アルキル- $N(R^3)-S(O)_2-N(R^3)-C_0-C_3$ アルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキル- $S-C_0-C_3$ アルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキル- $S(O)-C_0-C_3$ アルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキル- $S(O)_2-C_0-C_3$ アルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R^3)-C(O)-N(R^3)-C_0-C_3$ アルキル-、 $-C_0-C_3$ アルキル- $C=N-O-C_0-C_3$ アルキル-、 $-$ ヘテロシクリル- $C_0-C_3$ アルキル-ヘテロシクリル- $C_0-C_3$ アルキル-、 $-SO_2-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル- $C_0-C_3$ アルキル-、 $-C(O)-C_0-C_6$ アルキル-架橋ヘテロシクリル- $C_0-C_3$ アルキル-、 $-N(R^3)-C(O)-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル- $C_0-C_3$ アルキル-、 $-O-C(O)-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル- $C_0-C_3$ アルキル-、 $-N(R^3)-C(S)-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル- $C_0-C_3$ アルキル-、 $-O-C(S)-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル- $C_0-C_3$ アルキル-、 $-N(R^3)-S(O)_2-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル- $C_0-C_3$ アルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル- $C_0-C_3$ アルキル- $SO_2-N(R^3)-$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル- $C_0-C_3$ アルキル- $C(O)-N(R^3)-$ 及び $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル- $C_0-C_3$ アルキル- $C(O)-O-$ からなる群から選択され、それぞれのアルキル、ヘテロシクリル及びアルケニル部分は、アルキル、ヘテロシクリル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_3$ アルキニル、 $C_2\sim C_4$ アルキル- $OR^1$ 、ヘテロアルキル、ヘテロアリアル、 $C_0\sim C_6$ アルキルヘテロアリアル、 $C(O)CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $-$ アルキル- $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルアリアル、アリアル、アルキルヘテロアリアル及びヘテロアリアルからなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されている請求項1から5までのいずれか一項に記載の化合物。

10

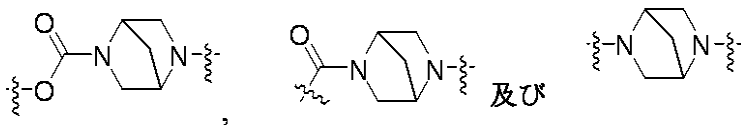
20

30

【請求項32】

Qは、

【化47】



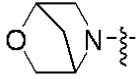
40

からなる群から選択される、場合により置換されている(1R, 4R)又は(1S, 4S)2, 5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタンエナンチオマー又はエナンチオマーの混合物、好ましくは(1R, 4R)エナンチオマー、より好ましくは(1S, 4S)エナンチオマーであるか、

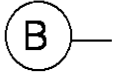
又は

Qは

【化 4 8】



であり、

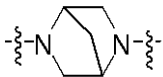


10

は存在しないか、又は

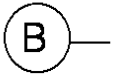
Qは

【化 4 9】



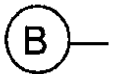
であり、

20



はHである請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 3】



30

が



中の N を介して Q に結合している場合、Q は、  
 $-C_1 - C_8$  アルキル -、 $-C_2 - C_6$  アルキル - N (  $R^3$  ) -  $C_0 - C_3$  アルキル -、 $-C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル -、 $-C_0 - C_6$  アルキル - C ( O ) -  $C_0 - C_3$  アルキル -、 $-C_2 - C_6$  アルキル - O -  $C_0 - C_3$  アルキル -、 $-C_1 - C_6$  アルキル - (  $CR^3 = CR^3$  )  $_1 - 2 - C_0 - C_6$  アルキル -、 $-C_1 - C_6$  アルキル - ( C C )  $_1 - 2 - C_0 - C_6$  アルキル -、 $-C_2 - C_6$  アルキル - N (  $R^3$  ) - C ( O ) -  $C_0 - C_3$  アルキル、  
 $-C_2 - C_6$  アルキル - N (  $R^3$  ) - C ( O ) - アルケニル -  $C_0 - C_3$  アルキル、 $-C_0 - C_6$  アルキル - C ( O ) - N (  $R^3$  ) -  $C_0 - C_4$  アルキル -、 $-C ( O ) - O - C_0 - C_4$  アルキル、 $-C_0 - C_6$  アルキル - S ( O )  $_2 - N ( R^3 ) - C_0 - C_3$  アルキル、 $-C_2 - C_6$  アルキル - N (  $R^3$  ) - S ( O )  $_2 - C_0 - C_3$  アルキル、 $-C_2 - C_3$  アルキル - N (  $R^3$  ) - S ( O )  $_2 - N ( R^3 ) - C_0 - C_3$  アルキル -、 $-C_2 - C_6$  アルキル - S -  $C_0 - C_3$  アルキル、 $-C_2 - C_6$  アルキル - S ( O ) -  $C_0 - C_3$  アルキル、 $-C_0 - C_6$  アルキル - S ( O )  $_2 - C_0 - C_3$  アルキル、 $-C_2 - C_6$  アルキル - N (  $R^3$  ) - C ( O ) - N (  $R^3$  ) -  $C_0 - C_3$  アルキル、 $-C_2 - C_3$  アルキル - C = N - O -  $C_0 - C_3$  アルキル、 $-SO_2 - C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル - C

40

50

$C_0 - C_3$  アルキル -、 - C ( O ) -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル -、 - N (  $R^3$  ) - C ( O ) -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル -、 - O - C ( O ) -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル -、 - N (  $R^3$  ) - C ( S ) -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル -、 - O - C ( S ) -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル -、 - N (  $R^3$  ) - S ( O )<sub>2</sub> -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル -、 -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル - S ( O )<sub>2</sub> - N (  $R^3$  ) -、 -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル - C ( O ) - N (  $R^3$  ) - 及び -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル - C ( O ) - O - からなる群から選択され、それぞれのアルキル、ヘテロシクリル及びアルケニル部分は、アルキル、ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_3$  アルキニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキル - OR<sup>1</sup>、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、 $C_0 \sim C_6$  アルキルヘテロアリール、C ( O ) CF<sub>3</sub>、- C ( O ) - NH<sub>2</sub>、-  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、- アルキル -  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、-  $C_1 \sim C_6$  アルキルアリール、アリール、アルキルヘテロアリール及びヘテロアリールからなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されており、ヘテロシクリル部分は、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>0 - 3</sub> - の架橋を場合により有する請求項1に記載の化合物。

10

【請求項34】

各  $R^3$  は、- H、アルキル、ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_3$  アルキニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキル - OR<sup>1</sup>、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、 $C_0 \sim C_6$  アルキルヘテロアリール、C ( O ) CF<sub>3</sub>、- C ( O ) - NH<sub>2</sub>、-  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、- アルキル -  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、-  $C_1 \sim C_6$  アルキルアリール、アリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール及び共有結合からなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール部分は、アルキル、ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_3$  アルキニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキル - OR<sup>1</sup>、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、 $C_0 \sim C_6$  アルキルヘテロアリール、C ( O ) CF<sub>3</sub>、- C ( O ) - NH<sub>2</sub>、-  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、- アルキル -  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、-  $C_1 \sim C_6$  アルキルアリール、アリール、アルキルヘテロアリール及びヘテロアリールからなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されている請求項1から33までのいずれか一項に記載の化合物。

20

30

【請求項35】

Q - J - L は、-  $C_3 - C_8$  アルキル -、- C ( O ) -  $C_3 - C_8$  アルキル -、-  $C_0 - C_3$  アルキル - O -  $C_3 - C_8$  アルキル -、-  $C_0 - C_3$  アルキル -  $C_1 - C_4$  アルケニル -  $C_0 - C_3$  アルキル -、= N - O -  $C_1 - C_8$  アルキル -、= N - O -  $C_0 - C_3$  アルキル - アリール -  $C_0 - C_3$  アルキル -、= N - O -  $C_0 - C_3$  アルキル - アリール -  $C_0 - C_3$  アルキニル -、= N - O -  $C_0 - C_3$  アルキル - ヘテロアリール -  $C_0 - C_3$  アルキル -、= N - O -  $C_0 - C_3$  アルキル - ヘテロアリール -  $C_0 - C_3$  アルケニル -、= N - O -  $C_0 - C_3$  アルキル - ヘテロアリール -  $C_0 - C_3$  アルキニル -、-  $C_0 - C_3$  アルキル - アリール -、-  $C_0 - C_3$  アルキル - アリール -  $C_0 - C_3$  アルキル -、-  $C_0 - C_3$  アルキル - アリール -  $C_2 - C_4$  アルケニル -、-  $C_0 - C_3$  アルキル - アリール -  $C_2 - C_4$  アルキニル -、-  $C_0 - C_3$  アルキル - ヘテロアリール -  $C_0 - C_3$  アルキル -、-  $C_1 - C_3$  アルキル - ヘテロアリール -  $C_1 - C_3$  アルケニル -、-  $C_1 - C_3$  アルキル - ヘテロアリール -  $C_1 - C_3$  アルキニル -、-  $C_0 - C_3$  アルキル - N (  $R^3$  ) -  $C_0 - C_3$  アルキル - アリール -  $C_0 - C_3$  アルキル -、-  $C_0 - C_3$  アルキル - N (  $R^3$  ) -  $C_0 - C_3$  アルキル - アリール -  $C_2 - C_3$  アルケニル -、-  $C_0 - C_3$  アルキル - N (  $R^3$  ) -  $C_0 - C_3$  アルキル - アリール -  $C_2 - C_3$  アルキニル -、-  $C_0 - C_3$  アルキル - N (  $R^3$  ) -  $C_0 - C_3$  アルキル - ヘテロアリール -  $C_0 - C_3$  アルキル -、-  $C_0 - C_3$  アルキル - N (  $R^3$  ) -  $C_0 - C_3$  アルキル - ヘテロアリール -  $C_2 - C_3$  アル

40

50

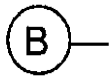
ケニル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリアル - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリアル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリアル - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルケニル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリアル - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリアル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリアル - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルケニル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリアル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリアル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリアル - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリアル - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリアル - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルケニル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリアル - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリアル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリアル - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル、 - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリアル - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリアル - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルケニル - 及び - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - O - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリアル - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - からなる群から選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アリアル、アルキル、ヘテロアリアル及びヘテロシクリル部分は、アルキル、ヘテロシクリル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - OR<sup>1</sup>、ヘテロアルキル、ヘテロアリアル、C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルヘテロアリアル、C ( O ) CF<sub>3</sub>、- C ( O ) - NH<sub>2</sub>、- C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、- アルキル - C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルアリアル、アリアル、アルキルヘテロアリアル及びヘテロアリアルからなる群から独立に選択された 1 から 3 個までの置換基で場合により置換されている請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

**B**

は、水素、それぞれアルキル、ヘテロシクリル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - OR<sup>1</sup>、ヘテロアルキル、ヘテロアリアル、C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルヘテロアリアル、C ( O ) CF<sub>3</sub>、- C ( O ) - NH<sub>2</sub>、- C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、- アルキル - C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルアリアル、アリアル、アルキルヘテロアリアル及びヘテロアリアルからなる群から独立に選択された 1 から 3 個までの置換基で場合により置換されているアリアル、アリアル - アルキル -、ヘテロアリアル、ヘテロアリアル - アルキル -、(アリアル)<sub>2</sub> - CH - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル -、(アリアル)(ヘテロアリアル)CH - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル -、(ヘテロアリアル)<sub>2</sub> CH - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - 及び (アリアル)<sub>2</sub> - CH - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - C ( O ) - からなる群から選択され、但し、Q の変数 n は 0、1、又は 3 である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 37】



は、構造 ( b - 1 ) から ( b - 1 2 1 ) までからなる群から選択され、一緒になった Q - J - L は、 - C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル - 、 - C ( O ) - C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - O - C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 = N - O - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル - 、 = N - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 = N - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルケニル - 、 = N - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキニル - 、 = N - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 = N - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルケニル - 、 = N - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルケニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルケニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルキニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルケニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルケニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルケニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルケニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルキニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - O - C ( O ) - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - O - C ( O ) - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> ア

10

20

30

40

50



- C<sub>6</sub> アルケニル - 、
- C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - 架橋ヘテロシクリル - U - ヘテロアリール - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - 、
- C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - 架橋ヘテロシクリル - U - ヘテロアリール - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - 、
- C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - 架橋ヘテロシクリル - N ( R<sup>3</sup> ) - U - ヘテロアリール - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - 、
- C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - 架橋ヘテロシクリル - U - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - 、
- C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - 架橋ヘテロシクリル - U - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - 、
- C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - 架橋ヘテロシクリル - N ( R<sup>3</sup> ) - U - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - 、
- C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - 架橋ヘテロシクリル - U - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル - 、
- C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - 架橋ヘテロシクリル - U - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル - 、
- C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - 架橋ヘテロシクリル - N ( R<sup>3</sup> ) - U - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル - 、
- C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - 架橋ヘテロシクリル - U - ヘテロアリール - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル - 、
- C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - 架橋ヘテロシクリル - U - ヘテロアリール - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル - 、 及び
- C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - 架橋ヘテロシクリル - N ( R<sup>3</sup> ) - U - ヘテロアリール - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル - 、

10

20

からなる群から選択され、

それぞれのアルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、ヘテロアリール及びヘテロシクリル部分は、場合により置換されており、架橋は、メチレン又はプロピレンである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 38】

B - Q - J - L - は一緒になり、そのような各 B - Q - J - L 基は、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、ニトロ、シアノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アミノ及び CF<sub>3</sub>、ヘテロシクリル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - OR<sup>1</sup>、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルヘテロアリール、C(O)CF<sub>3</sub>、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、-アルキル - C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、-C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルアリール、アリール及びアルキルヘテロアリールからなる群から独立に選択された最大 4 個までの置換基で場合により置換されている請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 39】

各 R<sup>4</sup> は、-H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - R<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - OR<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - OR<sup>1</sup>、-C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - C(O) - OR<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - C(O)N R<sup>3</sup> R<sup>3 a</sup>、-CH=CH - C(O) - OR<sup>3</sup>、-CH=CH - C(O) - N ( R<sup>3</sup> ) ( R<sup>3 a</sup> )、-N ( R<sup>3</sup> ) - C(O) - CF<sup>3</sup>、-N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) ( R<sup>3 a</sup> )、-C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) ( R<sup>3 a</sup> )、-N ( R<sup>3</sup> ) - C(O) - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - R<sup>3</sup>、-N ( R<sup>3</sup> ) - S(O)<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - R<sup>3</sup>、-S(O)<sub>2</sub> - N ( R<sup>3</sup> ) R<sup>3 a</sup>、-O - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) ( R<sup>3 a</sup> )、-S - R<sup>3</sup>、-S(O) - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - R<sup>3</sup>、-S(O)<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - R<sup>3</sup>、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、ヘテロシクリル、C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub> ヘテロシクリル - R<sup>3</sup>、-O - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - ヘテロシクリル、-O - ヘテロシクリル - C(O) - OR<sup>3</sup>、-O - C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - アリール、-O - C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - ヘテロア

40

50



リール、 $-O-C(O)-NR^3-C_0-C_4$  アルキル-アリーール、 $-O-C(O)-NR^3-C_0-C_4$  アルキル-ヘテロアリーール、 $-O-C_0-C_4$  アルキル-ヘテロシクリルアリーール、 $-O-C_0-C_4$  アルキル-ヘテロシクリル-ヘテロアリーール、 $-N(R^3)-C_2-C_4$  アルキル-ヘテロシクリル、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)-C_0-C_4$  アルキル-ヘテロシクリル- $R^3$ 、 $-C_0-C_4$  アルキル- $OC(O)-R^3$ 、 $-C_0-C_4$  アルキル- $N(R^3)C(O)-O-R^3$ 、 $-C_0-C_4$  アルキル-ヘテロシクリル- $C(O)-O-R^3$ 、 $-N(R^3)-C_2-C_4$  アルキル-ヘテロシクリル、F、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-SO_3H$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$  アルキルアリーール、アリーール、ヘテロアリーール、 $-C_1-C_6$  アルキルヘテロアリーールからなる群から独立に選択され、前記 $R^4$ のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール及びヘテロアリーール部分は、アルキル、ヘテロシクリル、 $C_2\sim C_6$  アルケニル、 $C_2\sim C_3$  アルキニル、 $C_2\sim C_4$  アルキル- $OR^1$ 、ヘテロアルキル、ヘテロアリーール、 $C_0\sim C_6$  アルキルヘテロアリーール、 $C(O)CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C_3\sim C_6$  シクロアルキル、 $-$ アルキル- $C_3\sim C_6$  シクロアルキル、 $-C_1\sim C_6$  アルキルアリーール、アリーール、アルキルヘテロアリーール及びヘテロアリーールからなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されている請求項1から38までのいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項40】

各 $R^3$ は、 $-H$ 、アルキル、ヘテロシクリル、 $C_2\sim C_6$  アルケニル、 $C_2\sim C_3$  アルキニル、 $C_2\sim C_4$  アルキル- $OR^1$ 、ヘテロアルキル、ヘテロアリーール、 $C_0\sim C_6$  アルキルヘテロアリーール、 $C(O)CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C_3\sim C_6$  シクロアルキル、 $-$ アルキル- $C_3\sim C_6$  シクロアルキル、 $-C_1\sim C_6$  アルキルアリーール、アリーール、アルキルヘテロアリーール及びヘテロアリーール、共有結合からなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール及びヘテロアリーール部分は、アルキル、ヘテロシクリル、 $C_2\sim C_6$  アルケニル、 $C_2\sim C_3$  アルキニル、 $C_2\sim C_4$  アルキル- $OR^1$ 、ヘテロアルキル、ヘテロアリーール、 $C_0\sim C_6$  アルキルヘテロアリーール、 $C(O)CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C_3\sim C_6$  シクロアルキル、 $-$ アルキル- $C_3\sim C_6$  シクロアルキル、 $-C_1\sim C_6$  アルキルアリーール、アリーール、アルキルヘテロアリーール及びヘテロアリーールからなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されている請求項1から39までのいずれか一項に記載の化合物。

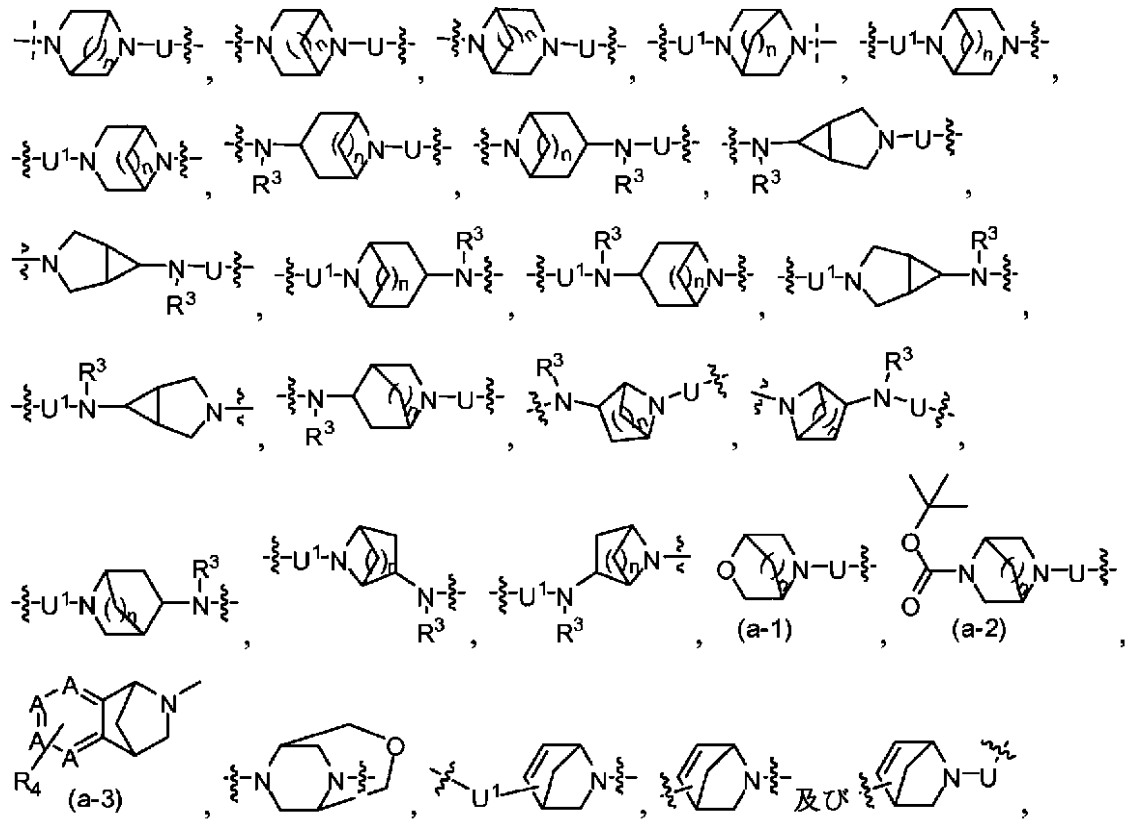
20

30

【請求項41】

Qは、

## 【化50】



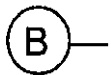
10

20

30

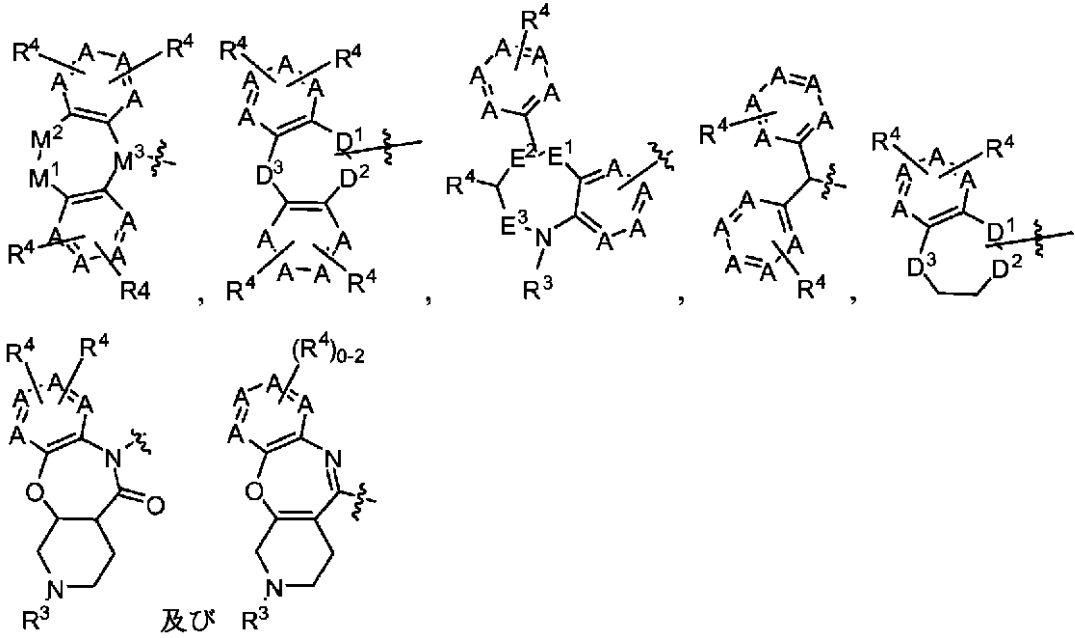
又は場合により置換されている (R, R) 若しくは (S, S) エナンチオマー又はエナンチオマーの混合物、好ましくは (R, R) エナンチオマー、より好ましくは (S, S) エナンチオマーからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロ、アルキル及びアールからなる群から選択される置換基で場合により置換されている請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 42】



は、

## 【化 5 1】



10

20

からなる群から選択され、

-  $M^1$  -  $M^2$  - は、-  $CH=CH$  - 又は -  $CH_2-CH_2$  - であり、

$A$  は、 $N$ 、 $C(R^4)$  及び  $CH$  からなる群から選択され、

$Z$  は、-  $NHOH$  であり、

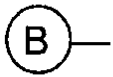
$L$  は、共有結合であり、

$J$  は、-  $C_1 \sim C_8$  アルキル -、-  $C_0 \sim C_6$  アルキル - アリール -  $C_0 \sim C_6$  アルキル -、-  $C_0 \sim C_6$  アルキル - アリール -  $C_2 \sim C_6$  アルケニル -、-  $C_0 \sim C_6$  アルキル - ヘテロアリール -  $C_0 \sim C_6$  アルキル - 及び -  $CH=$  からなる群から選択され、

$Q$  は、共有結合、=  $N-O$  -、-  $C_0 \sim C_6$  アルキル -  $N(R^3)$  -  $C_0 \sim C_3$  アルキル -、-  $C_0 \sim C_6$  アルキル -  $N(R^3)$  -  $C(O)$  -  $C_0 \sim C_3$  アルキル - 及び -  $C_0 \sim C_6$  アルキル -  $C(O)$  -  $C_0 \sim C_3$  アルキル - からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

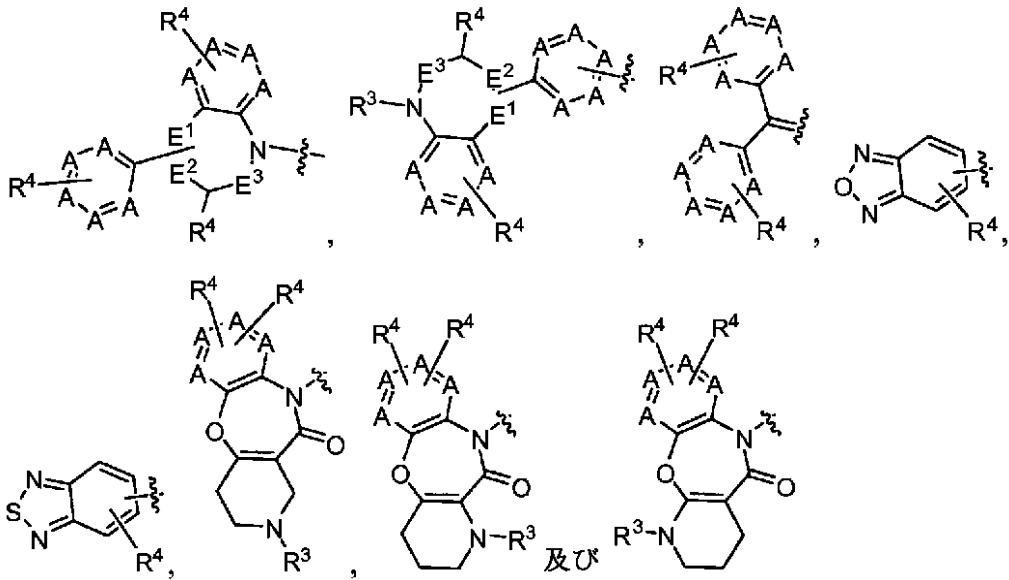
30

## 【請求項 4 3】



は、さらに、

【化52】

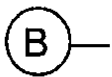


10

からなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

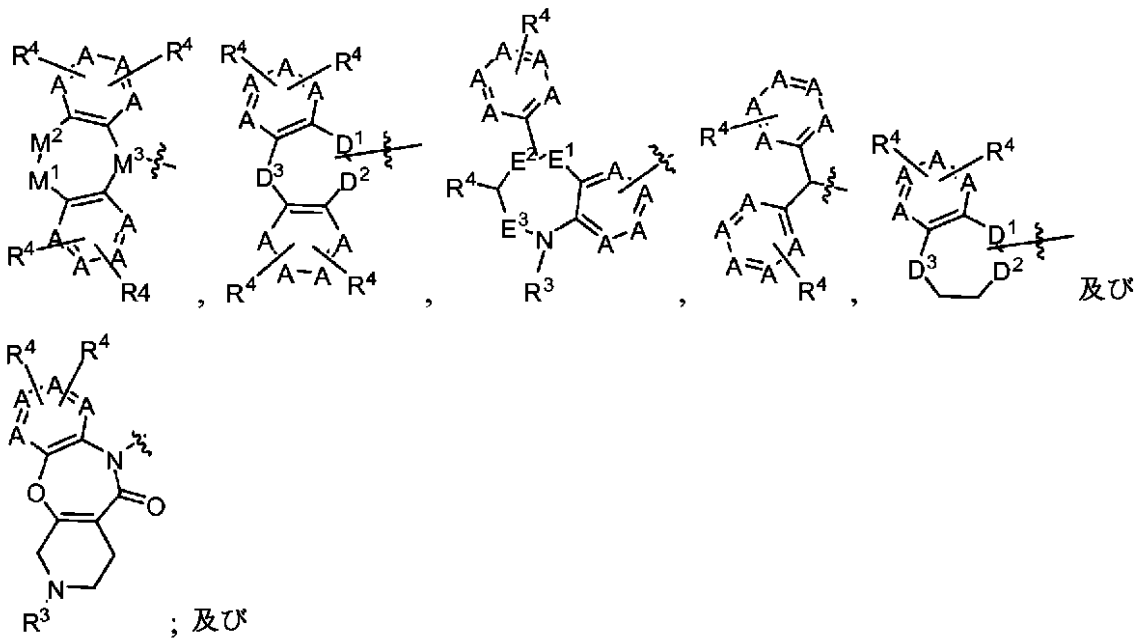
20

【請求項44】



は、

【化53】



30

40

からなる群から選択され、

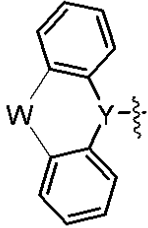
Qは、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-である請求項1に記載の化合物。

【請求項45】

(B)

は、場合により置換されている

【化54】



10

であり、

Wは、 $-CH=CH-$  又は  $-CH_2-CH_2-$  であり、

Yは、N、 $C(R^4)$  及びCHからなる群から選択され、

Zは、 $-NHOH$  であり、

Lは、共有結合であり、

Jは、 $-C_1 \sim C_8$  アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル - アリール -  $C_0 \sim C_6$  アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル - アリール -  $C_2 \sim C_6$  アルケニル -、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル - ヘテロアリール -  $C_0 \sim C_6$  アルキル - 及び  $-CH=$  からなる群から選択され、

Qは、共有結合、 $=N-O-$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル -  $N(R^3)$  -  $C_0 \sim C_3$  アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル -  $N(R^3)$  -  $C(O)$  -  $C_0 \sim C_3$  アルキル - 及び  $-C_0 \sim C_6$  アルキル -  $C(O)$  -  $C_0 \sim C_3$  アルキル - からなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

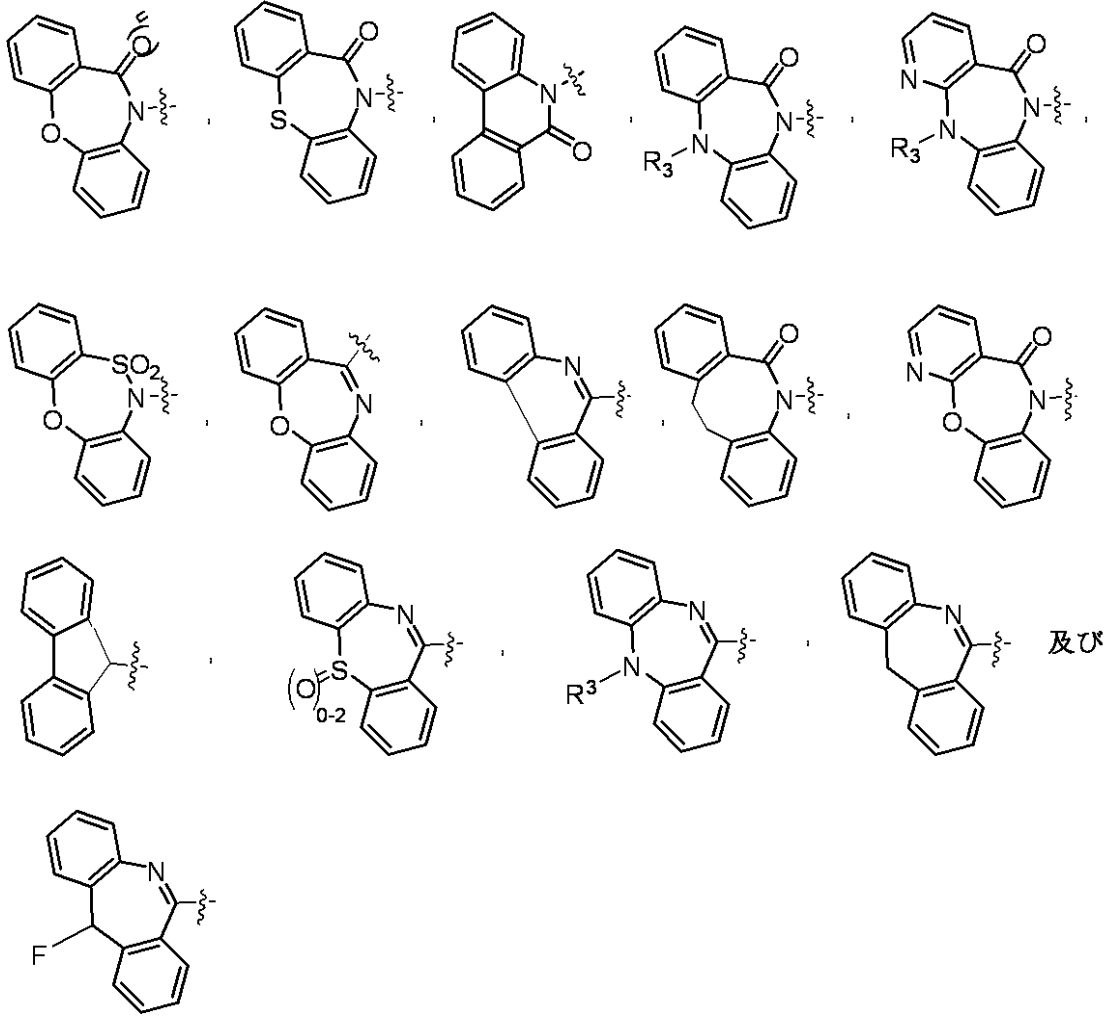
【請求項46】

(B)

30

は、

## 【化55】



10

20

30

40

からなる群から選択され、

これらのそれぞれは、1つ又は2つの R<sup>4</sup> を有するフェニル環上で場合により置換されており、

Z は、-NR<sup>1</sup>OR<sup>2</sup> 又は H であり、

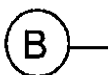
R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、-H であり、

L は、共有結合又は -N(OH)- であり、

J は、-C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub> アルキル - C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub> アルケニル - C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub> アルケニル - 及び -C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub> アルケニル - アリール - C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub> アルキル - であり、

Q は、共有結合、-C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> アルキル - (C-C) - C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub> アルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub> アルキル -、-C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> アルキル - (CH=CH) - C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub> アルキル - O - C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub> アルキル - C(O) - C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub> アルキル - 及び -C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub> アルキル - からなる群から選択されるか、又は

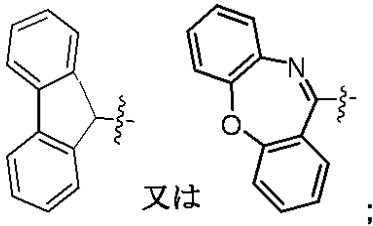
Q は、



50

が

【化56】

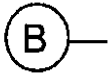


10

の場合、共有結合、 $-C_1 \sim C_3$ アルキル $-(C-C)-C_0 \sim C_3$ アルキル、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-$ 、 $-C_1 \sim C_3$ アルキル $-(CH=CH)-C_0 \sim C_3$ アルキル $-$ 、 $-C_2 \sim C_6$ アルキル $-O-C_0 \sim C_3$ アルキル $-$ 、 $-C_2 \sim C_6$ アルキル $-C(O)-C_0 \sim C_3$ アルキル $-$ 及び $-C_2 \sim C_6$ アルキル $-$ ヘテロシクリル $-C_0 \sim C_3$ アルキル $-$ からなる群から選択され、

$R^3$ は、H又はシクロアルキルである請求項1に記載の化合物。

【請求項47】



20

は、(アリール) $_2-CH-C_0 \sim C_6$ アルキル $-$ 、(アリール) $_2-C_1 \sim C_6$ アルキル $-$ 及び(ヘテロアリール) $_2-C_1 \sim C_6$ アルキル $-$ からなる群から選択され、各アリール、アルキル及びヘテロアリール部分は、場合により置換されており、

Zは、 $NHOH$ であり、

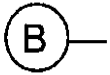
Qは、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-$ ヘテロアリール $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-$ 、 $=N-O-$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-$ ヘテロシクリル $-C_0 \sim C_3$ アルキル及び $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-O-C_0 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され、

Jは、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-$ ヘテロアリール $-C_0 \sim C_6$ アルキルであり、

30

Lは、共有結合である請求項1に記載の化合物。

【請求項48】

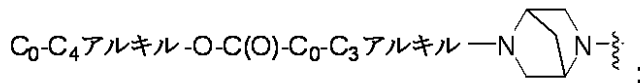


は、それぞれ場合により置換されているアリール及び(アリール) $_2-$ アルキル及びHからなる群から選択され、

Qは、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-$ 架橋ヘテロシクリル $-C_0 \sim C_3$ アルキル $-$ 及び

【化57】

40



からなる群から選択され、

Jは、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-$ ヘテロアリール $-C_0 \sim C_6$ アルキルであり、

Lは、共有結合であり、

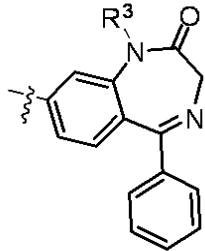
Zは、 $NHOH$ である請求項1に記載の化合物。

【請求項49】

(B)

は、

【化 5 8】



10

であり、

Zは、-NHOHであり、

R<sup>3</sup>は、H又はアルキルであり、

Lは、共有結合であり、

Jは、-C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル-又は-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキル-C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルケニル-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキル-であり、

20

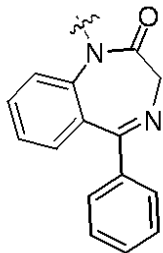
Qは、共有結合である請求項1に記載の化合物。

【請求項50】

(B)

は、

【化 5 9】



30

であり、

Zは、-NHOHであり、

40

Lは、共有結合であり、

Jは、-C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル-又は-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-アリール-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル-であり、

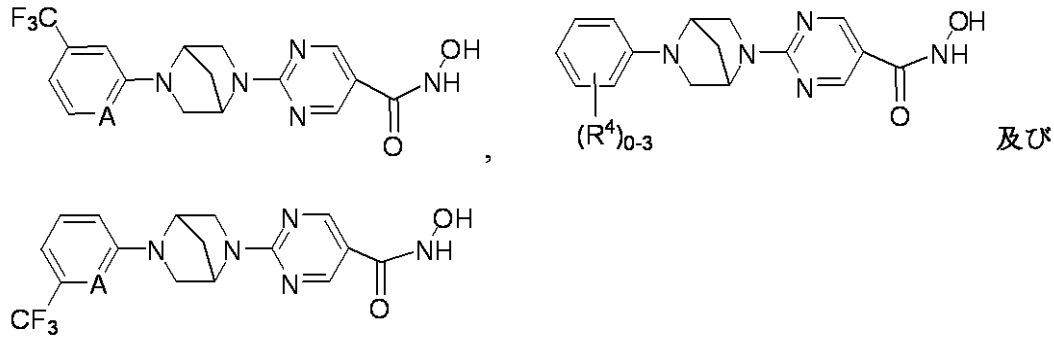
Qは、共有結合である請求項1に記載の化合物。

【請求項51】

次の構造式



## 【化 6 0】



10

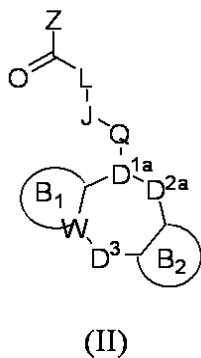
のうちの 1 つから選択される

(式中、A が N 又は -CH= である) 請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5 2】

式 (II) により表される化合物

## 【化 6 1】



20

並びにその N - オキシド、水和物、溶媒和物、医薬品として許容される塩、プロドラッグ、多形体及び複合体、並びにそのラセミ混合物、スケールミック混合物、ジアステレオマー及びエナンチオマー

30

[ 式中、

Z は、-N(R<sup>1</sup>)OR<sup>2</sup> 及び H からなる群から選択され、

L は、共有結合及び -N(OR<sup>2</sup>)- からなる群から選択され、

L が -N(OR<sup>2</sup>)- である場合、Z は H であり、

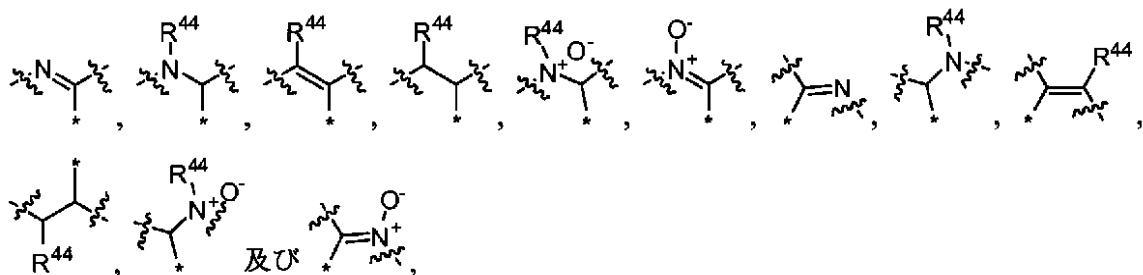
Z が H である場合、L は -N(OR<sup>2</sup>)- であり、

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、-H 及び C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルからなる群から独立に選択され、

W は、窒素又は炭素であり、

D<sup>1a</sup> - D<sup>2a</sup> は、

## 【化 6 2】



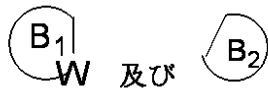
40

50

からなる群から選択され、

\* は、Q への結合点を表し、

$D^3$  は、 $-C(R^{55})(R^{66})-$ 、 $-C(R^{55})(OH)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{77})-$  及び  $-S(O)_0-2-$  からなる群から独立に選択され、



は、フェニル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、各フェニル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、八口、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$  アルキル、 $-C_1-C_6$  アルコキシル、 $-O-C_2-C_6$  アルキル、 $-O-R^{53}$ 、 $-O-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$  アルキル、 $-S(O)_0-2-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$  アルキル、 $-C(O)-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$  アルキル、 $-C(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0-C_6$  アルキル、 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$  アルキル、 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0-C_6$  アルキル、 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$  アルキル、 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0-C_6$  アルキル、 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$  アルキル、 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0-C_6$  アルキル、 $-C(O)O-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$  アルキル、 $-OC(O)-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$  アルキル、アリール、 $-C_0-C_6$  アルキル、ヘテロアリール、 $-C_0-C_6$  アルキル、 $-C_3-C_7$  シクロアルキル、 $-C_0-C_6$  アルキル、ヘテロシクリル、 $-C_0-C_6$  アルキル、 $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-O-C_2-C_6$  アルキル、 $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-NR^{53}-C_2-C_6$  アルキル、 $-NR^{50}R^{51}$  及び  $-O$ -ヘテロシクリル、 $-R^{53}$  からなる群から独立に選択された 1 から 3 個までの置換基で場合により置換されており、

$R^{44}$  は、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$  アルキル、 $-C_0-C_6$  アルキル、 $-C_3-C_7$  シクロアルキル及び  $-C_0-C_4$  アルキル、ヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、

$R^{50}$  及び  $R^{51}$  は、 $H$ 、 $-C_1-C_6$  アルキル、 $-C_2-C_6$  アルキル、 $-O-C_1-C_6$  アルキル、 $-C_0-C_6$  アルキル、 $-C_3-C_7$  シクロアルキルからなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル及びシクロアルキルは、八口、 $-OH$ 、アミノ、 $-CN$ 、又は  $-C_1-C_4$  アルキルからなる群から独立に選択された 1 つ又は複数の置換基で場合により置換されているか、

又は

$R^{50}$  及び  $R^{51}$  は、結合している N 原子と一緒にあって、3 ~ 10 員複素環を場合により形成し、ヘテロシクリルは、八口、 $-OH$ 、アミノ、 $-CN$ 、又は  $-C_1-C_4$  アルキルからなる群から独立に選択された 1 から 3 個までの置換基で場合により置換されており、

$R^{52}$  は、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$  アルキル、 $-C_2-C_6$  アルキル、 $-O-C_1-C_6$  アルキル、 $-C_0-C_6$  アルキル、 $-C_3-C_7$  シクロアルキルからなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル及びシクロアルキルは、八口、 $-OH$ 、アミノ、 $-CN$ 、又は  $-C_1-C_4$  アルキルからなる群から独立に選択された 1 つ又は複数の置換基で場合により置換されており、

$R^{53}$  は、 $-C_1-C_6$  アルキル、 $-C_0-C_4$  アルキル、 $-C_3-C_7$  シクロアルキル、 $-C_0-C_4$  アルキル、アリール、 $-C_0-C_4$  アルキル、ヘテロアリール及び  $-C_0-C_4$  アルキル、ヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、八口、 $-OH$ 、アミノ、 $-CN$ 、又は  $-C_1-C_4$  アルキルからなる群から独立に選択された 1 又は 3 個の置換基で場合により置換されており、

$R^{55}$  及び  $R^{66}$  は、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$  アルキル、 $-C_1-C_6$  アルコキシル、 $-C_0-C_4$  アルキル、 $-C_3-C_7$  シクロアルキル及び  $-C_0-C_4$  アルキル、ヘテロシクリルからなる群から独立に選択されるか、

10

20

30

40

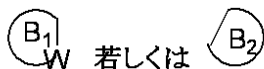
50

又は

$R^{5\ 5}$  及び  $R^{6\ 6}$  は、結合している原子と一緒にあって、3～7員のシクロアルキル又は複素環を場合により形成し、それぞれのシクロアルキル及びヘテロシクリルは、八口、 $-OH$ 、アミノ、 $-CN$ 、又は  $-C_1 \sim C_4$  アルキルからなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されており、

$R^{7\ 7}$  は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $-C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $-C(O)-R^{5\ 3}$ 、 $-C(O)O-R^{5\ 3}$ 、 $-シクロアルキル$ 、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル-シクロアルキル、フェニル、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル-フェニル、 $-ヘテロシクリル$ 、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル-ヘテロシクリル及び  $-C_2 \sim C_6$  アルキル- $NR^{8\ 8}$   $R^{9\ 9}$  からなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル及びヘテロアルキルは、 $F$ 、 $-OH$  及びオキソからなる群から独立に選択された1又は3個の置換基で場合により置換されており、各フェニル、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、八口、 $-CN$ 、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-C_1 \sim C_4$  アルコキシル、 $-O-C_2 \sim C_4$  アルキル- $O-C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル- $S(O)_0 \sim 2 R^{5\ 3}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{5\ 0} R^{5\ 1}$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル- $NR^{5\ 0} R^{5\ 1}$  及び  $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$  からなる群から独立に選択された1又は2個の置換基で場合により置換されているか、

又は、 $R^{7\ 7}$  は、結合するNと一緒にあって、



を有する環を形成することができ、この環は、5～7員複素環であり、

$R^{8\ 8}$  及び  $R^{9\ 9}$  は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_2 \sim C_6$  アルキル- $O-C_1 \sim C_6$  アルキル及び  $-C_0 \sim C_4$  アルキル- $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルからなる群から独立に選択され、それぞれのシクロアルキル及びアルキルは、八口、 $-OH$ 、アミノ、 $-CN$ 、又は  $-C_1 \sim C_6$  アルキル-アリールからなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されているか、

又は

$R^{8\ 8}$  及び  $R^{9\ 9}$  は、結合しているN原子と一緒にあって、3～10員複素環を場合により形成し、ヘテロシクリルは、八口、 $-OH$ 、アミノ、又は  $-CN$  からなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されている。]

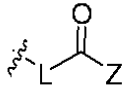
【請求項53】

J-Qは、 $-C_1 \sim C_9$  アルキル、 $-C_1 \sim C_9$  ヘテロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル-フェニル、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル-アリール、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル-ヘテロアリール、 $-NR^{3\ 3}$  アリール、 $-NR^{3\ 3}-C_1 \sim C_4$  アルキル-アリール、 $-NR^{3\ 3}$  ヘテロアリール及び  $NR^{3\ 3}-C_1 \sim C_4$  アルキル-ヘテロアリールからなる群から選択され、それぞれのアルキル及びヘテロアルキルは、 $F$ 、 $-OH$  及びオキソからなる群から独立に選択された1又は3個の置換基で場合により置換されており、各フェニル、アリール及びヘテロアリールは、八口、 $-OH$ 、 $-OR^{5\ 3}$ 、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-C_1 \sim C_4$  アルコキシル、 $-O-C_2 \sim C_4$  アルキル- $O-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル- $S(O)_0 \sim 2 R^{5\ 3}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{5\ 0} R^{5\ 1}$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル- $NR^{5\ 0} R^{5\ 1}$  及び  $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$  からなる群から独立に選択された1つ又は2個の置換基で場合により置換されており、 $R^{3\ 3}$  は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル及び  $-C_0 \sim C_4$  アルキル-フェニルからなる群から独立に選択され、各フェニル及びシクロアルキルは、八口、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アミノ、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル- $S(O)_0 \sim 2 R^{5\ 3}$ 、 $-C_1 \sim C_4$  アルコキシル- $CN$ 、 $-O-C_2$  アルキル- $O-CH_3$ 、 $-NR^{5\ 0} R^{5\ 1}$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル- $NR^{5\ 0} R^{5\ 1}$ 、又は  $-C_1 \sim C$

4 アルキルからなる群から独立に選択された 1 又は 3 個の置換基で場合により置換されている請求項 5 2 に記載の化合物。

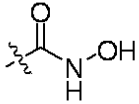
【請求項 5 4】

【化 6 3】



は、

【化 6 4】



10

である請求項 5 2 又は請求項 5 3 に記載の化合物。

【請求項 5 5】

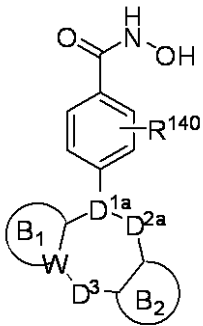
J - Q は、J - Q は、5 又は 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択される請求項 5 2 から 5 4 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 6】

20

式 (III)

【化 6 5】



30

(III)

により表される

[ 式中、

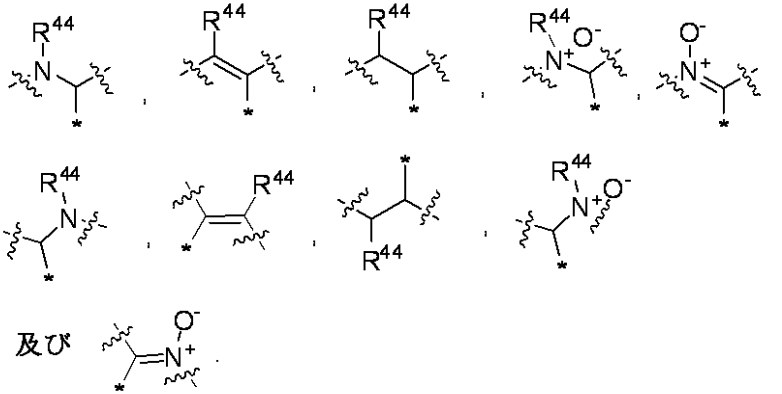
R<sup>140</sup> は、H、-OH、ハロ、-CN、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシル、-O-C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-S(O)<sub>0</sub>~<sub>2</sub>R<sup>53</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>及び-N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>からなる群から選択される] 請求項 5 2 に記載の化合物。

40

【請求項 5 7】

D<sup>1a</sup> - D<sup>2a</sup> は、

【化 6 6】



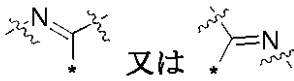
10

からなる群から選択される請求項 5 6 に記載の化合物。

【請求項 5 8】

D<sup>1 a</sup> - D<sup>2 a</sup> は、

【化 6 7】



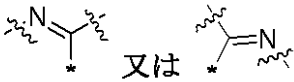
20

である請求項 5 6 に記載の化合物。

【請求項 5 9】

D<sup>1 a</sup> - D<sup>2 a</sup> は、

【化 6 8】



30

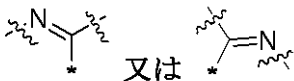
であり、

D<sup>3</sup> は、 - C ( R<sup>5 5</sup> ) ( R<sup>6 6</sup> ) - 、 - C ( R<sup>5 5</sup> ) ( O H ) - 、 - C ( O ) - 、 - O - 、 - N ( R<sup>7 7</sup> ) - 及び - S ( O )<sub>0 - 2</sub> からなる群から選択される請求項 5 6 に記載の化合物。

【請求項 6 0】

D<sup>1 a</sup> - D<sup>2 a</sup> は、

【化 6 9】



40

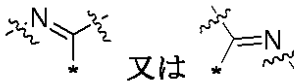
であり、

D<sup>3</sup> は、 - N ( R<sup>7 7</sup> ) - である請求項 5 6 に記載の化合物。

【請求項 6 1】

D<sup>1 a</sup> - D<sup>2 a</sup> は、

【化 7 0】



50

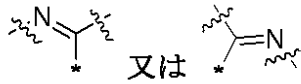
であり、

D<sup>3</sup> は、 - O - である請求項 5 6 に記載の化合物。

【請求項 6 2】

D<sup>1 a</sup> - D<sup>2 a</sup> は、

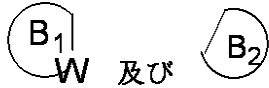
【化 7 1】



であり、

D<sup>3</sup> は、 - O - であり、

10

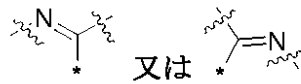


は、フェニル、ピリジル、ピリミジル、チエニル、ピラゾリル、チアジル及びオキサジルからなる群から独立に選択される請求項 5 6 に記載の化合物。

【請求項 6 3】

D<sup>1 a</sup> - D<sup>2 a</sup> は、

【化 7 2】



であり、

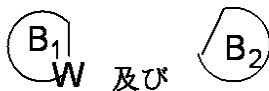
D<sup>3</sup> は、 - O - であり、

20



30

は、フェニル、ピリジル、ピリミジル、チエニル、ピラゾリル、チアジル及びオキサジルからなる群から独立に選択され、



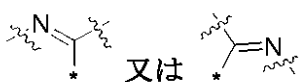
のうちの少なくとも一方はフェニルであり、フェニル、ピリジル、ピリミジル、チエニル、ピラゾリル、チアジル及びオキサジルは、独立に場合により置換されている請求項 5 6 に記載の化合物。

40

【請求項 6 4】

D<sup>1 a</sup> - D<sup>2 a</sup> は、

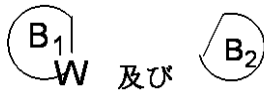
【化 7 3】



であり、

D<sup>3</sup> は、 - N ( R<sup>7 7</sup> ) - であり、

50

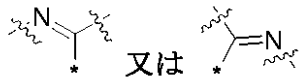


は、フェニル、ピリジル、ピリミジル及びチエニルからなる群から独立に選択される請求項 5 6 に記載の化合物。

【請求項 6 5】

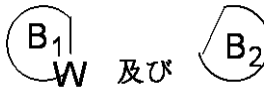
$\text{D}^{1a}$  -  $\text{D}^{2a}$  は、

【化 7 4】

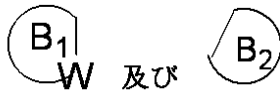


であり、

$\text{D}^3$  は、 $-\text{N}(\text{R}^{77})-$  であり、



は、フェニル、ピリジル、ピリミジル及びチエニルからなる群から独立に選択され、

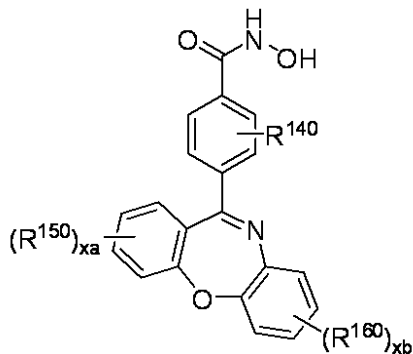


のうちの少なくとも一方はフェニルであり、前記フェニル、ピリジル、ピリミジル及びチエニルは、独立に場合により置換されている請求項 5 6 に記載の化合物。

【請求項 6 6】

式 (IV)

【化 7 5】



(IV)

により表される

[式中、

$\text{R}^{140}$  は、 $\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルコキシル、 $-\text{O}-\text{C}_2 \sim \text{C}_4$  アルキル $-\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル $-\text{S}(\text{O})_{0 \sim 2} \text{R}^{53}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{50} \text{R}^{51}$

10

20

30

40

50

、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル -  $NR^{50}R^{51}$  及び  $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$  からなる群から選択され、

$x_a$  及び  $x_b$  は、それぞれ 0、1 及び 2 から独立に選択された数を表し、

$R^{150}$  及び  $R^{160}$  は、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  アルコキシル、 $-O-C_2 \sim C_6$  アルキル -  $O-R^{53}$ 、 $-OR^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル -  $S(O)_0 \sim 2-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル -  $C(O)-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル -  $C(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル -  $NR^{52}C(O)-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル -  $S(O)_2NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル -  $NR^{52}S(O)_2-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル -  $OC(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル -  $NR^{52}C(O)O-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル -  $NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル -  $C(O)O-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル -  $OC(O)-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル - アリール、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル - ヘテロアリール、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル - シクロアルキル、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル - ヘテロシクリル、 $-NH_2$ 、 $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル -  $NR^{50}R^{51}$ 、 $-O-C_2 \sim C_6$  アルキル -  $NR^{50}R^{51}$ 、 $-NR^{53}-C_2 \sim C_6$  アルキル -  $NR^{50}R^{51}$  及び  $-O$  - ヘテロシクリル -  $R^{53}$  からなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル及びヘテロアルキルは、F、 $-OH$  及びオキソからなる群から独立に選択された 1 又は 3 個の置換基で場合により置換されており、各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、ハロ、 $-CN$ 、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-C_1 \sim C_4$  アルコキシル、 $-O-C_2 \sim C_4$  アルキル -  $O-C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル -  $S(O)_0 \sim 2R^{53}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル -  $NR^{50}R^{51}$  及び  $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$  からなる群から独立に選択された 1 又は 2 個の置換基で場合により置換されており、

$R^{50}$  及び  $R^{51}$  は、H、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_2 \sim C_6$  アルキル -  $O-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル -  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルからなる群から独立に

選択され、それぞれのアルキル及びシクロアルキルは、ハロ、 $-OH$ 、アミノ、 $-CN$ 、又は  $-C_1 \sim C_4$  アルキルからなる群から独立に選択された 1 つ又は複数の置換基で場合により置換されているか、

又は

$R^{50}$  及び  $R^{51}$  は、結合している N 原子と一緒にあって、3 ~ 10 員複素環を場合により形成し、ヘテロシクリルは、ハロ、 $-OH$ 、アミノ、 $-CN$ 、又は  $-C_1 \sim C_4$  アルキルからなる群から独立に選択された 1 から 3 個までの置換基で場合により置換されており、

$R^{52}$  は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_2 \sim C_6$  アルキル -  $O-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル -  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルからなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル及びシクロアルキルは、ハロ、 $-OH$ 、アミノ、 $-CN$ 、又は  $-C_1 \sim C_4$  アルキルからなる群から独立に選択された 1 つ又は複数の置換基で場合により置換されており、

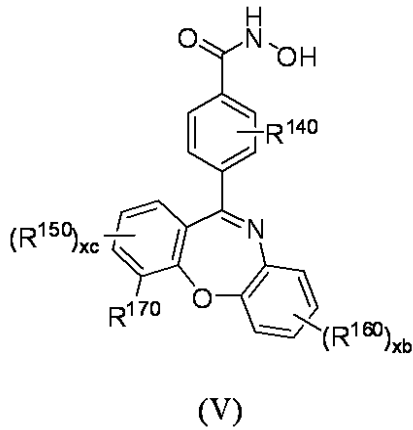
$R^{53}$  は、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_0 \sim C_4$  アルキル -  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $-C_0 \sim C_4$  アルキル - アリール、 $-C_0 \sim C_4$  アルキル - ヘテロアリール及び  $-C_0 \sim C_4$  アルキル - ヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、ハロ、 $-OH$ 、アミノ、 $-CN$ 、又は  $-C_1 \sim C_4$  アルキルからなる群から独立に選択された 1 又は 3 個の置換基で場合により置換されている] 請求項 56 に記載の化合物。

【請求項 67】

式 (V)



## 【化 7 6】



10

により表される

[ 式中、

$R^{140}$  は、H、-OH、ハロ、-CN、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-C_1 \sim C_4$  アルコキシル、 $-O-C_2 \sim C_4$  アルキル- $O-C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル- $S(O)_0 \sim 2 R^{53}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{50} R^{51}$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル- $NR^{50} R^{51}$  及び  $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$  からなる群から選択され、

20

$x_b$  は、0、1 及び 2 から選択された数を表し、

$R^{150}$  及び  $R^{160}$  は、H、ハロ、-CN、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  アルコキシル、 $-O-C_2 \sim C_6$  アルキル- $O-R^{53}$ 、 $-OR^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $S(O)_0 \sim 2 R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $C(O)-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $C(O)NR^{50} R^{51}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $NR^{52} C(O)-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $S(O)_2 NR^{50} R^{51}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $NR^{52} S(O)_2 -R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $OC(O)NR^{50} R^{51}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $NR^{52} C(O)O-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $NR^{52} C(O)NR^{50} R^{51}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $C(O)O-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $OC(O)-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル-アリール、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル-ヘテロアリール、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル-シクロアルキル、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル-ヘテロシクリル、 $-NH_2$ 、 $-NR^{50} R^{51}$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル- $NR^{50} R^{51}$ 、 $-O-C_2 \sim C_6$  アルキル- $NR^{50} R^{51}$ 、 $-NR^{53} -C_2 \sim C_6$  アルキル- $NR^{50} R^{51}$  及び  $-O$ -ヘテロシクリル- $R^{53}$  からなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル及びヘテロアルキルは、F、-OH 及びオキソからなる群から独立に選択された 1 又は 3 個の置換基で場合により置換されており、各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、ハロ、-CN、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-C_1 \sim C_4$  アルコキシル、 $-O-C_2 \sim C_4$  アルキル- $O-C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル- $S(O)_0 \sim 2 R^{53}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{50} R^{51}$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル- $NR^{50} R^{51}$  及び  $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$  からなる群から独立に選択された 1 又は 2 個の置換基で場合により置換されており、

30

40

$x_c$  は、0 又は 1 であり、

$R^{170}$  は、H、ハロ、-CN、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  アルコキシル、 $-O-C_2 \sim C_6$  アルキル- $O-R^{53}$ 、 $-OR^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $S(O)_0 \sim 2 R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $C(O)-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $C(O)NR^{50} R^{51}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $NR^{52} C(O)-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $S(O)_2 NR^{50} R^{51}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $NR^{52} S(O)_2 -R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $OC(O)NR^{50} R^{51}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $NR^{52} C(O)O-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル- $NR^{52} C$

50

(O)NR<sup>5 0</sup>R<sup>5 1</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-C(O)O-R<sup>5 3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-OC(O)-R<sup>5 3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-アリール、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-ヘテロアリール、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-シクロアルキル、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-ヘテロシクリル、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>5 0</sup>R<sup>5 1</sup>、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-NR<sup>5 0</sup>R<sup>5 1</sup>、-O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-NR<sup>5 0</sup>R<sup>5 1</sup>、-NR<sup>5 3</sup>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-NR<sup>5 0</sup>R<sup>5 1</sup>及び-O-ヘテロシクリル-R<sup>5 3</sup>からなる群から選択され、それぞれのアルキル及びヘテロアルキルは、F、-OH及びオキソからなる群から独立に選択された1又は3個の置換基で場合により置換されており、各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、ハロ、-CN、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシル、-O-C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>5 3</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>5 0</sup>R<sup>5 1</sup>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-NR<sup>5 0</sup>R<sup>5 1</sup>及び-N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>からなる群から独立に選択された1又は2個の置換基で場合により置換されており、

R<sup>5 0</sup>及びR<sup>5 1</sup>は、H、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキルからなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル及びシクロアルキルは、ハロ、-OH、アミノ、-CN、又は-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルからなる群から独立に選択された1つ又は複数の置換基で場合により置換されているか、

又は

R<sup>5 0</sup>及びR<sup>5 1</sup>は、結合しているN原子と一緒にあって、3~10員複素環を場合により形成し、ヘテロシクリルは、ハロ、-OH、アミノ、-CN、又は-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルからなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されており、

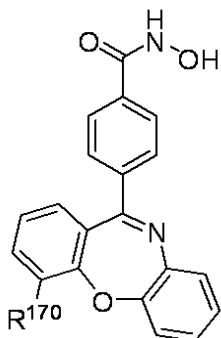
R<sup>5 2</sup>は、-H、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキルからなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル及びシクロアルキルは、ハロ、-OH、アミノ、-CN、又は-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルからなる群から独立に選択された1つ又は複数の置換基で場合により置換されており、

R<sup>5 3</sup>は、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-アリール、-C<sub>0</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-ヘテロアリール及び-C<sub>0</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-ヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、ハロ、-OH、アミノ、-CN、又は-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルからなる群から独立に選択された1又は3個の置換基で場合により置換されている]請求項66に記載の化合物。

【請求項68】

式(VI)

【化77】



(VI)

10

20

30

40

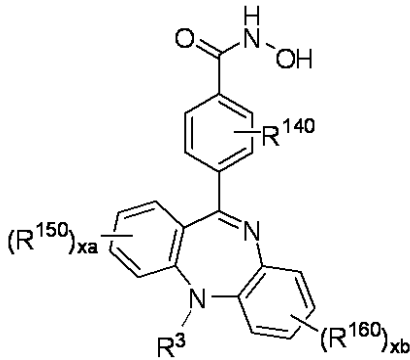
50

により表される請求項 67 に記載の化合物。

【請求項 69】

式 (VII)

【化 78】



(VII)

10

により表される

[式中、

$R^{140}$  は、H、-OH、ハロ、-CN、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシル、-O-C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-S(O)<sub>0</sub>~<sub>2</sub>R<sup>53</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>及び-N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>からなる群から選択され、

$x_a$ 及び $x_b$ は、それぞれ0、1及び2から独立に選択された数を表し、

$R^{150}$ 及び $R^{160}$ は、H、ハロ、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシル、-O-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-O-R<sup>53</sup>、-OR<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-S(O)<sub>0</sub>~<sub>2</sub>-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C(O)-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-NR<sup>52</sup>C(O)-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-NR<sup>52</sup>S(O)<sub>2</sub>-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-OC(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-NR<sup>52</sup>C(O)O-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C(O)O-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-OC(O)-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-アリール、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-ヘテロアリール、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-シクロアルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-ヘテロシクリル、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-O-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-NR<sup>53</sup>-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>及び-O-ヘテロシクリル-R<sup>53</sup>からなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル及びヘテロアルキルは、F、-OH及びオキソからなる群から独立に選択された1又は3個の置換基で場合により置換されており、各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、ハロ、-CN、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシル、-O-C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-S(O)<sub>0</sub>~<sub>2</sub>R<sup>53</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>及び-N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>からなる群から独立に選択された1又は2個の置換基で場合により置換されており、

$R^{50}$ 及び $R^{51}$ は、H、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキルからなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル及びシクロアルキルは、ハロ、-OH、アミノ、-CN、又は-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルからなる群から独立に選択された1つ又は複数の置換基で場合により置換されているか、

50



ルキル - ヘテロシクリル - OC(O) - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - シクロアルキル  
 - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - シクロアルキル - O - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル  
 - シクロアルキル - S(O)<sub>0-2</sub> - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - シクロアルキル -  
 C(O) - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - シクロアルキル - C(O)NR<sup>5 0</sup>R<sup>5 1</sup>、  
 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - シクロアルキル - NR<sup>5 2</sup>C(O) - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アル  
 キル - シクロアルキル - S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5 0</sup>R<sup>5 1</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - シクロアル  
 キル - NR<sup>5 2</sup>S(O)<sub>2</sub> - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - シクロアルキル - OC(O  
 )NR<sup>5 0</sup>R<sup>5 1</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - シクロアルキル - NR<sup>5 2</sup>C(O)O - R<sup>5  
 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - シクロアルキル - NR<sup>5 2</sup>C(O)NR<sup>5 0</sup>R<sup>5 1</sup>、 - C<sub>0</sub>  
 - C<sub>6</sub> アルキル - シクロアルキル - C(O)O - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - シクロ  
 アルキル - OC(O) - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロアリール - R<sup>5 3</sup>、 - C  
 0 - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロアリール - O - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロアリー  
 ル - S(O)<sub>0-2</sub> - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロアリール - C(O) - R<sup>5  
 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロアリール - C(O)NR<sup>5 0</sup>R<sup>5 1</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> ア  
 ルキル - ヘテロアリール - NR<sup>5 2</sup>C(O) - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロア  
 リール - S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5 0</sup>R<sup>5 1</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロアリール - NR<sup>5 2  
 S(O)<sub>2</sub> - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロアリール - OC(O)NR<sup>5 0</sup>R<sup>5  
 1</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロアリール - NR<sup>5 2</sup>C(O)O - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C  
 6 アルキル - ヘテロアリール - NR<sup>5 2</sup>C(O)NR<sup>5 0</sup>R<sup>5 1</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル  
 - ヘテロアリール - C(O)O - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロアリール - OC  
 (O) - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - アリール - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ア  
 リール - O - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - アリール - S(O)<sub>0-2</sub> - R<sup>5 3</sup>、 - C  
 0 - C<sub>6</sub> アルキル - アリール - C(O) - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - アリール - C  
 (O)NR<sup>5 0</sup>R<sup>5 1</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - アリール - NR<sup>5 2</sup>C(O) - R<sup>5 3</sup>、  
 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - アリール - S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5 0</sup>R<sup>5 1</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル -  
 アリール - NR<sup>5 2</sup>S(O)<sub>2</sub> - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - アリール - OC(O)  
 NR<sup>5 0</sup>R<sup>5 1</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - アリール - NR<sup>5 2</sup>C(O)O - R<sup>5 3</sup>、 - C  
 0 - C<sub>6</sub> アルキル - アリール - NR<sup>5 2</sup>C(O)NR<sup>5 0</sup>R<sup>5 1</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル  
 - アリール - C(O)O - R<sup>5 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - アリール - OC(O) - R<sup>5  
 3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - アリール、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロアリール、 - C<sub>0</sub>  
 - C<sub>6</sub> アルキル - シクロアルキル、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル及び - C<sub>2</sub> -  
 C<sub>6</sub> アルキル - NR<sup>5 0</sup>R<sup>5 1</sup> からなる群から選択され、それぞれのアルキル及びヘテロ  
 アルキルは、F、-OH及びオキソからなる群から独立に選択された1から3個までの置  
 換基で場合により置換されており、各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘ  
 テロシクリルは、1又は2個の置換基で場合により置換されている請求項69に記載の化  
 合物。</sup>

【請求項71】

(Z) - 4 - (ジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロ  
 キシベンズアミド、  
 (Z) - 4 - (ジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] チアゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロ  
 キシベンズアミド、  
 4 - (10, 11 - ジヒドロジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 11 - イル  
 ) - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 N - ヒドロキシ - 4 - (10 - メチル - 10, 11 - ジヒドロジベンゾ [ b , f ] [ 1  
 , 4 ] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド、  
 (Z) - 4 - (8 - クロロ - 5H - ジベンゾ [ b , e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 11 -  
 イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 (Z) - 4 - (ベンゾ [ b ] ピリド [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 5 - イル  
 ) - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 (Z) - 4 - (2 - フルオロジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 11 - イル

- ) - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 ( Z ) - N - ヒドロキシ - 4 - ( 2 - メトキシジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼ  
 ピン - 11 - イル ) ベンズアミド、  
 ( Z ) - 4 - ( ベンゾ [ b ] ピリド [ 4 , 3 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 5 - イル )  
 ) - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 ( Z ) - 4 - ( 2 - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エトキシ ) ジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ]  
 ) オキサゼピン - 11 - イル ) - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 ( Z ) - N - ヒドロキシ - 4 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) ジベンゾ [ b , f ] [ 1  
 , 4 ] オキサゼピン - 11 - イル ) ベンズアミド、  
 ( Z ) - 4 - ( ジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 11 - イル ) - 2 - フル  
 オロ - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 ( Z ) - 5 - ( 4 - ( ヒドロキシカルバモイル ) フェニル ) ベンゾ [ b ] ピリド [ 4 ,  
 3 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン 2 - オキシド、  
 ( Z ) - N - ヒドロキシ - 4 - ( 3 - メトキシジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼ  
 ピン - 11 - イル ) ベンズアミド、  
 ( Z ) - 3 - ( ジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 11 - イル ) - N - ヒド  
 ロキシベンズアミド、  
 ( Z ) - N - ヒドロキシ - 4 - ( 8 - メチルジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピ  
 ン - 11 - イル ) ベンズアミド、  
 ( Z ) - N - ヒドロキシ - 4 - ( 4 - メトキシジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼ  
 ピン - 11 - イル ) ベンズアミド、  
 ( Z ) - 4 - ( 9 - フルオロジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 11 - イル )  
 ) - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 ( Z ) - N - ヒドロキシ - 4 - ( 7 - ( トリフルオロメチル ) ジベンゾ [ b , f ] [ 1  
 , 4 ] オキサゼピン - 11 - イル ) ベンズアミド、  
 ( Z ) - 4 - ( 7 - クロロジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 11 - イル )  
 - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 ( Z ) - 4 - ( 2 - クロロジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 11 - イル )  
 - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 ( Z ) - 4 - ( 8 - シアノジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 11 - イル )  
 - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 ( Z ) - N - ヒドロキシ - 4 - ( 4 - メチルジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピ  
 ン - 11 - イル ) ベンズアミド、  
 ( Z ) - N - ヒドロキシ - 4 - ( 3 - メチルジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピ  
 ン - 11 - イル ) ベンズアミド、  
 ( Z ) - 4 - ( ベンゾ [ b ] チエノ [ 2 , 3 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 10 - イ  
 ル ) - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 ( Z ) - 4 - ( 3 - フルオロジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 11 - イル )  
 ) - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 ( Z ) - 4 - ( 8 - クロロジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 11 - イル )  
 - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 ( Z ) - N - ヒドロキシ - 4 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ジベンゾ [ b , f ] [ 1  
 , 4 ] オキサゼピン - 11 - イル ) ベンズアミド、  
 ( Z ) - 4 - ( 6 - フルオロジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 11 - イル )  
 ) - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 ( Z ) - 4 - ( 7 - シアノジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 11 - イル )  
 - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 ( Z ) - N - ヒドロキシ - 4 - ( 4 - ヒドロキシジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサ  
 ゼピン - 11 - イル ) ベンズアミド、  
 ( Z ) - N - ヒドロキシ - 4 - ( 1 - メトキシジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼ

10

20

30

40

50

- ピン - 11 - イル) ベンズアミド、  
 (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド、  
 (Z) - 4 - (1 - フルオロジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [f] ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサゼピン - 6 - イル) ベンズアミド、  
 (Z) - 4 - (11 - シクロプロピル - 11H - ベンゾ [b] ピリド [2, 3 - e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 (Z) - 4 - (5 - シクロプロピル - 5H - ジベンゾ [b, e] [1, 4] ジアゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 (Z) - 4 - (5H - ジベンゾ [b, e] [1, 4] ジアゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - (2 - モルホリノエトキシ) ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド、  
 (Z) - 4 - (ベンゾ [f] ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサゼピン - 6 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 (Z) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - (メチルチオ) ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド、  
 (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド、  
 (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - (メチルスルフィニル) ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド、  
 (Z) - 4 - (5H - ベンゾ [e] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - (メチルスルホニル) ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド、  
 (E) - 4 - ((ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イルアミノ) メチル) - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシ - 8 - (トリフルオロメチル) ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド、  
 (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (3 - モルホリノジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド、  
 (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - プロピルジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド、  
 (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - (トリフルオロメトキシ) ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド、  
 (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (6 - メチルジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド、  
 (E) - 4 - (ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) - 3 - フルオロ - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 (E) - 6 - (ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシニコチンアミド、  
 (E) - 5 - (ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシフラン - 2 - カルボキサミド、  
 (E) - 5 - (ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシチオフエン - 2 - カルボキサミド、  
 (Z) - 4 - (5 - エチル - 5H - ジベンゾ [b, e] [1, 4] ジアゼピン - 11 -

10

20

30

40

50

イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

( Z ) - 4 - ( 5 - シクロプロピル - 5 H - ジベンゾ [ b , e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 11 - イル ) - N - ヒドロキシ - N - メチルベンズアミド、

( Z ) - N - ヒドロキシ - 4 - ( 5 - イソプロピル - 5 H - ジベンゾ [ b , e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 11 - イル ) ベンズアミド、

( E ) - 4 - ( ( 5 - シクロプロピル - 5 H - ジベンゾ [ b , e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 11 - イルアミノ ) メチル ) - N - ヒドロキシベンズアミド、

( Z ) - 4 - ( 4 - フルオロジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 11 - イル ) - N - ヒドロキシベンズアミド、

( Z ) - N - ヒドロキシ - 4 - ( 5 - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 H - ジベンゾ [ b , e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 11 - イル ) ベンズアミド、

( E ) - 4 - ( 2 - ( ジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 11 - イルアミノ ) エチル ) - N - ヒドロキシベンズアミド、

( Z ) - 4 - ( 11 - エチル - 11 H - ベンゾ [ b ] ピリド [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 - イル ) - N - ヒドロキシベンズアミド、

( Z ) - 4 - ( 5 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 H - ジベンゾ [ b , e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 11 - イル ) - N - ヒドロキシベンズアミド、

( Z ) - N - ヒドロキシ - 4 - ( 11 - イソプロピル - 11 H - ベンゾ [ b ] ピリド [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 - イル ) ベンズアミド、

( Z ) - 4 - ( ベンゾ [ f ] チエノ [ 2 , 3 - b ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 5 - イル ) - N - ヒドロキシベンズアミド、

( Z ) - 6 - ( 4 - ( ジベンゾ [ b , f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 11 - イル ) ベンズアミドオキシ ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸、

( Z ) - N - ヒドロキシ - 4 - ( 11 - ( 3 - モルホリノプロピル ) - 11 H - ベンゾ [ b ] ピリド [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 - イル ) ベンズアミド、

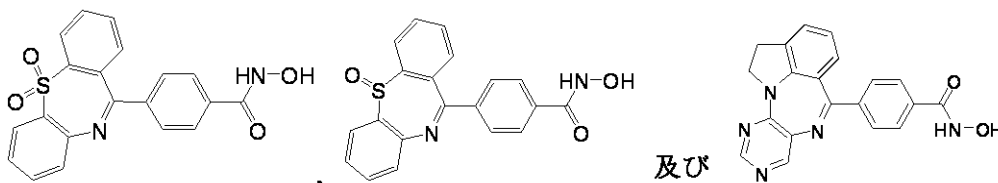
( Z ) - N - ヒドロキシ - 4 - ( 11 - ( 2 - モルホリノエチル ) - 11 H - ベンゾ [ b ] ピリド [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 - イル ) ベンズアミド、

( Z ) - 4 - ( 11 - ( シクロプロピルメチル ) - 11 H - ベンゾ [ b ] ピリド [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 - イル ) - N - ヒドロキシベンズアミド、

( Z ) - N - ヒドロキシ - 4 - ( 5 - ( 2 - モルホリノエチル ) - 5 H - ジベンゾ [ b , e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 11 - イル ) ベンズアミド、

及び

【化 7 9】



からなる群から選択される化合物。

【請求項 7 2】

式 ( V I I I ) により表される化合物

10

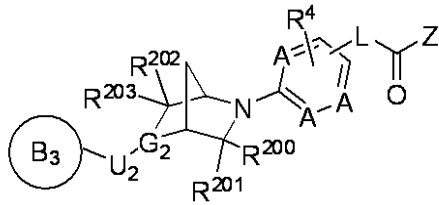
20

30

40



【化 8 0】



(VIII)

10

並びにその N - オキシド、水和物、溶媒和物、医薬品として許容される塩、プロドラッグ、多形体及び複合体、並びにそのラセミ混合物、スケールミック混合物、ジアステレオマー及びエナンチオマー

[ 式中、

R<sup>4</sup> は、 - H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - R<sup>3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - OR<sup>3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - OR<sup>1</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - C(O) - OR<sup>3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - C(O)NR<sup>3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - C(O)NR<sup>3a</sup>、 - CH=CH - C(O) - OR<sup>3</sup>、 - CH=CH - C(O) - N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3a</sup>)、 - N(R<sup>3</sup>) - C(O) - CF<sup>3</sup>、 - N(R<sup>3</sup>) - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3a</sup>)、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3a</sup>)、 - N(R<sup>3</sup>) - C(O) - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - R<sup>3</sup>、 - N(R<sup>3</sup>) - S(O)<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - R<sup>3</sup>、 - S(O)<sub>2</sub> - N(R<sup>3</sup>)R<sup>3a</sup>、 - O - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3a</sup>)、 - O - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - OR<sup>1</sup>、 - S - R<sup>3</sup>、 - S(O) - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - R<sup>3</sup>、 - S(O)<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - R<sup>3</sup>、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、ヘテロシクリル、C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub> ヘテロシクリル - R<sup>3</sup>、 - O - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - ヘテロシクリル、 - O - ヘテロシクリル - C(O) - OR<sup>3</sup>、 - O - C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - アリール、 - O - C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - ヘテロアリール、 - O - C(O) - NR<sup>3</sup> - C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - アリール、 - O - C(O) - NR<sup>3</sup> - C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - ヘテロアリール、 - O - C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - ヘテロシクリルアリール、 - O - C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - ヘテロシクリル - ヘテロアリール、 - N(R<sup>3</sup>) - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - ヘテロシクリル、 - N(R<sup>3</sup>)C(O)N(R<sup>3</sup>) - C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - ヘテロシクリル - R<sup>3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - OC(O) - R<sup>3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - N(R<sup>3</sup>)C(O) - O - R<sup>3</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C(O) - O - R<sup>3</sup>、 - N(R<sup>3</sup>) - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - ヘテロシクリル、F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、 - CF<sub>3</sub>、 - OCF<sub>3</sub>、 - OCHF<sub>2</sub>、 - SCF<sub>3</sub>、 - SF<sub>5</sub>、 - SO<sub>3</sub>H、 - CN、 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアリール、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルヘテロアリールからなる群から独立に選択され、前記 R<sup>4</sup> のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール部分は場合により置換されており、

20

30

各 A は、N、 - N - オキシド、 - CH = 及び - C(R<sup>4</sup>) = からなる群から独立に選択され、5員環又は6員環1個当り2個以下の A は N であり、1個以下の A は - N - オキシドであり、

40

Z は、 - N(R<sup>1</sup>)OR<sup>2</sup> 又は H であり、

L は、共有結合又は - C<sub>0</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル - N(OR<sup>2</sup>) - であり、

L が C<sub>0</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル - N(OR<sup>2</sup>) - である場合、Z は H であり、

Z が H である場合、L は - C<sub>0</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル - N(OR<sup>2</sup>) - であり、

G<sup>2</sup> は、炭素又は N であり、

U<sup>2</sup> は、共有結合、 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル - 、 - C(R<sup>300</sup>)(R<sup>400</sup>) - 、 - C(O) - C(R<sup>301</sup>)(R<sup>401</sup>) - 、 - C<sub>0</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル - C(O) - O - C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル - C(O) - C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> ~ C

50

$R^2$  アルキル - C(O) - NR<sup>3</sup> - C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - 、 - C(O) - O - C(R<sup>3 0 1</sup>) (R<sup>4 0 1</sup>) - 、 - C(O) - C(R<sup>3 0 1</sup>) (R<sup>4 0 1</sup>) - 及び - C(O) - NR<sup>3</sup> - C(R<sup>3 0 0</sup>) (R<sup>4 0 0</sup>) - からなる群から選択され、

各 R<sup>3</sup> は、 - H、アルキル、C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロシクリル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルキニル、 - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - OR<sup>1</sup>、 - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - NR<sup>3 b</sup> R<sup>3 c</sup>、 - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - NR<sup>1</sup> R<sup>2</sup>、ヘテロアルキル、C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキルヘテロアリール、C(O)CF<sub>3</sub>、 - C(O) - NH<sub>2</sub>、 - C(O) - NR<sup>3 b</sup> R<sup>3 c</sup>、 - C(O) - NR<sup>1</sup> R<sup>2</sup>、 - C(O) - OR<sup>1</sup>、 - S(O)<sub>2</sub> - NR<sup>1</sup> R<sup>2</sup>、 - S(O)<sub>2</sub> - R<sup>1</sup>、 - C(O) - R<sup>1</sup>、 - C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアリール、アリール、C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール及びヘテロアリールからなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール部分は、1 から 3 個までの独立に選択された置換基で場合により置換されており、

10

各 R<sup>3 a</sup> は、 - H、アルキル、ヘテロシクリル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - OR<sup>1</sup>、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルヘテロアリール、C(O)CF<sub>3</sub>、 - C(O) - NH<sub>2</sub>、 - C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、 - アルキル - C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルアリール、アリール、アルキルヘテロアリール及びヘテロアリール、共有結合からなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール部分は、場合により置換されており、

20

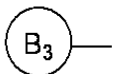
R<sup>3</sup> 及び R<sup>3 a</sup> は、結合している原子と一緒にあって、複素環を場合により形成し、ヘテロシクリル部分は、場合により置換されており、

R<sup>3 0 0</sup> 及び R<sup>4 0 0</sup> は、 - H、 - F、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

R<sup>3 0 1</sup> 及び R<sup>4 0 1</sup> は、 - H、 - F、OR<sup>1</sup>、 - NR<sup>3</sup> R<sup>3 a</sup> - 、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

R<sup>2 0 0</sup>、R<sup>2 0 1</sup>、R<sup>2 0 2</sup> 及び R<sup>2 0 3</sup> は、 - H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

30



は、水素、アリール、ヘテロアリール、アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルからなる群から選択され、各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、ハロ、 - CF<sub>3</sub>、 - OCF<sub>3</sub>、 - SCF<sub>3</sub>、 - SF<sub>5</sub>、 - NO<sub>2</sub>、 - CN、 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシル、 - O - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - O - R<sup>1</sup>、 - O - R<sup>1</sup>、 - OCF<sub>2</sub>H、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - S(O)<sub>0 - 2</sub> - R<sup>1</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - C(O) - R<sup>1</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - C(O)NR<sup>3</sup> R<sup>3 a</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - NR<sup>3</sup> C(O) - R<sup>2</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - S(O)<sub>2</sub> NR<sup>3</sup> R<sup>3 a</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - NR<sup>3</sup> S(O)<sub>2</sub> - R<sup>2</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - OC(O)NR<sup>3</sup> R<sup>3 a</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - NR<sup>3</sup> C(O)O - R<sup>1</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - NR<sup>1</sup> C(O)NR<sup>3</sup> R<sup>3 a</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - C(O)O - R<sup>1</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - OC(O) - R<sup>1</sup>、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - アリール、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロアリール、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - NR<sup>3</sup> R<sup>3 a</sup> 及び - O - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - NR<sup>3</sup> R<sup>3 a</sup> からなる群から独立に選択された 1 から 3 個までの置換基で場合により置換されており、

40

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、 - H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシク

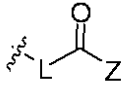
50

リル、シクロアルキル及び保護基からなる群から独立に選択される]。

【請求項 7 3】

部分

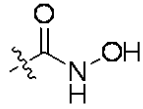
【化 8 1】



は、

【化 8 2】

10



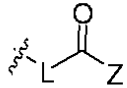
である請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 7 4】

部分

【化 8 3】

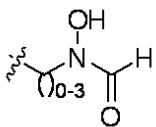
20



は、

【化 8 4】

30

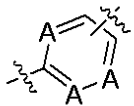


である請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 7 5】

部分

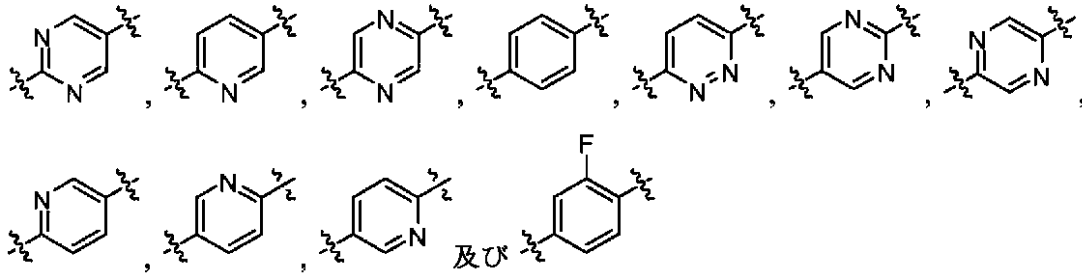
【化 8 5】



40

は、

## 【化 8 6】



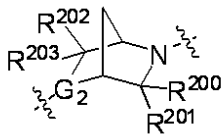
10

からなる群から選択された基である請求項 7 2 から 7 4 までのいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 7 6】

部分

## 【化 8 7】



20

は、

## 【化 8 8】



からなる群から選択された基、或いは、そのエナンチオマー、そのスケールミック、又はこれらのエナンチオマーの混合物である請求項 7 2 から 7 5 までのいずれか一項に記載の化合物。

30

## 【請求項 7 7】

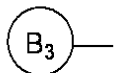
U<sup>2</sup> は、共有結合である請求項 7 2 から 7 6 までのいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 7 8】

U<sup>2</sup> は、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキル、-CH(アリール)-、-CH(ヘテロアリール)-、-C(O)-、-C(O)-CH(アリール)-、-C(O)-CH(ヘテロアリール)-、-C(O)O-C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub> アルキル-、-C(O)O-及び-C(O)NH-からなる群から選択される請求項 7 2 から 7 6 までのいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 7 9】

部分



40

は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルからなる群から選択された基であり、各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、八口、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-SCF<sub>3</sub>、-SF<sub>5</sub>、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、-O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルキル-O-R<sup>1</sup>、-O-R<sup>1</sup>、-OCF<sub>2</sub>H、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> アルキル-S(O)<sub>0-2</sub>-R<sup>1</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> アルキル-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup><sup>a</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> アルキル-NR<sup>3</sup>C(O)-R<sup>2</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> アルキル-S(O)<sub>2</sub>

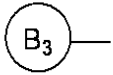
50

$\text{NR}^3\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ アルキル- $\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^2$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ アルキル- $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ アルキル- $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^1$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ アルキル- $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^1$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ アルキル- $\text{OC}(\text{O})-\text{R}^1$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ アルキル-アリール、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ アルキル-ヘテロアリール、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ アルキル- $\text{C}_3-\text{C}_7$ シクロアルキル、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ アルキル-ヘテロシクリル、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ アルキル- $\text{NR}^3\text{R}^{3a}$ 及び $-\text{O}-\text{C}_2-\text{C}_6$ アルキル- $\text{NR}^3\text{R}^{3a}$ からなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されている請求項72から78までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項80】

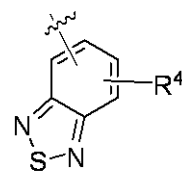
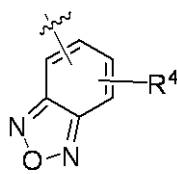
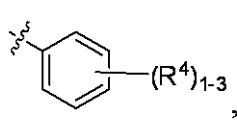
10

部分

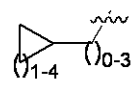
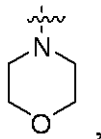
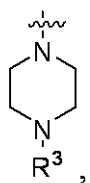
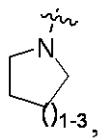
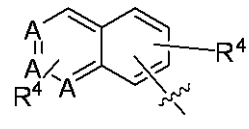
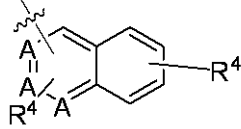
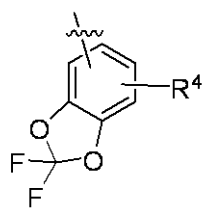
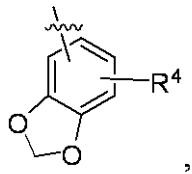


は、

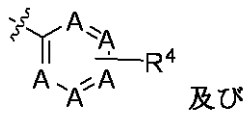
【化89】



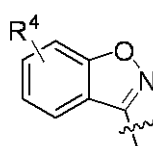
20



30



及び



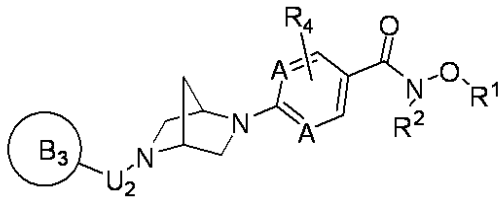
40

からなる群から選択された基である請求項72から78までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項81】

式(IX)

【化 9 0】



(IX)

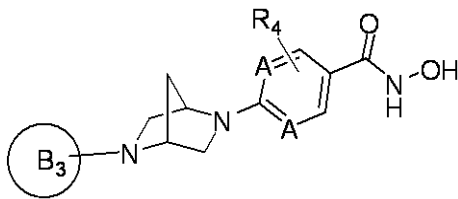
10

又は可能な場合、その (R, R) 若しくは (S, S) エナンチオマー、スケールミック、又はエナンチオマーの混合物により表される請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 8 2】

式 (X)

【化 9 1】



(X)

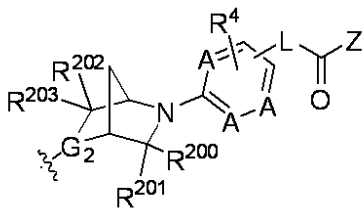
20

又は可能な場合、その (R, R) 若しくは (S, S) エナンチオマー、スケールミック、又はエナンチオマーの混合物により表される請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 8 3】

部分

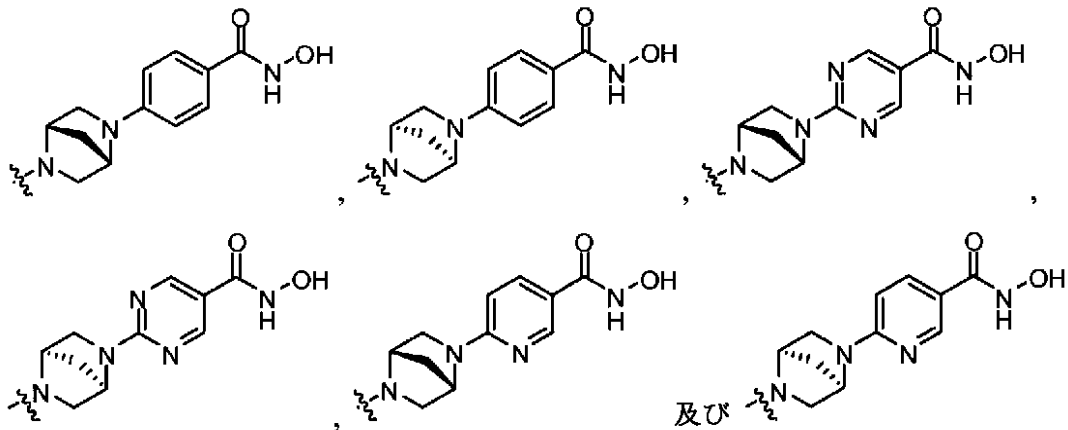
【化 9 2】



30

は、

## 【化 9 3】



10

からなる群から選択された基である請求項 7 2 に記載の化合物。

## 【請求項 8 4】

2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ベンジル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - p - トリル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ベンズヒドリル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

( 1 S , 4 S ) - t - ブチル 5 - ( 5 - ( ヒドロキシカルバモイル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、

2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - o - トリル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - フェニル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ベンゾイル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カル

20

30

40

50

ボキサミド、

2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( ベンゾ [ c ] [ 1 , 2 , 5 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( ベンゾ [ c ] [ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾール - 5 - イル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾイル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( シクロヘキサンカルボニル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 2 , 2 - ジフェニルアセチル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 4 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - p - トリル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ベンズアミド、

( 1 S , 4 S ) - ベンジル 5 - ( 5 - ( ヒドロキシカルバモイル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、

( 1 S , 4 S ) - イソブチル 5 - ( 5 - ( ヒドロキシカルバモイル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、

N - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 3 - ( トリフルオロメチルチオ ) フェニル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) キノリン - 4 - イル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 3 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

( 1 S , 4 S ) - シクロペンチル 5 - ( 5 - ( ヒドロキシカルバモイル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、

2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( ベンゾ [ c ] [ 1 , 2 , 5 ] オキサジアゾール - 4 - イ

10

20

30

40

50



ル) - 2, 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 R , 4 R ) - 5 - p - トリル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

( 1 S , 4 S ) - イソプロピル 5 - ( 5 - ( ヒドロキシカルバモイル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、

( 1 S , 4 S ) - ピリジン - 3 - イルメチル 5 - ( 5 - ( ヒドロキシカルバモイル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、

( 1 S , 4 S ) - シクロプロピルメチル 5 - ( 5 - ( ヒドロキシカルバモイル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、

( 1 S , 4 S ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル 5 - ( 5 - ( ヒドロキシカルバモイル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、

2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 3 , 5 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( ベンゾ [ d ] イソオキサゾール - 3 - イル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 3 - ( ジメチルカルバモイル ) フェニル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 3 - ( ( ジメチルアミノ ) メチル ) フェニル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - m - トリル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 6 - ( 5 - p - トリル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ニコチンアミド、

N - ヒドロキシ - 5 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

2 - フルオロ - N - ヒドロキシ - 4 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ベンズアミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 6 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリダジン - 3 - カル

10

20

30

40

50

ボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 R , 4 R ) - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ( ( 1 R , 4 R ) - 5 - m - トリル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ( 5 - ( 3 - シアノフェニル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 4 - ( 5 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ベンズアミド、

N - ヒドロキシ - 4 - ( 5 - m - トリル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ベンズアミド、

N - ヒドロキシ - 4 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ベンズアミド、

N - ヒドロキシ - 4 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ベンズアミド、

4 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 3 - シアノフェニル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシベンズアミド、

N - ヒドロキシ - 4 - ( ( 1 R , 4 R ) - 5 - m - トリル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ベンズアミド、

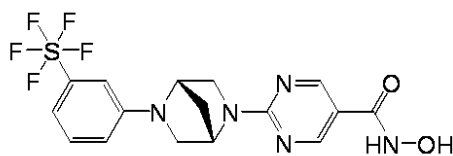
N - ヒドロキシ - 4 - ( ( 1 R , 4 R ) - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ベンズアミド、

N - ヒドロキシ - 4 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ベンズアミド、

N - ヒドロキシ - N - メチル - 4 - ( ( 1 S , 4 S ) - 5 - p - トリル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ) ベンズアミド

及び

【化 9 4】

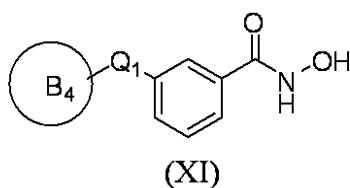


からなる群から選択される化合物。

【請求項 8 5】

式 ( X I ) により表される

【化 9 5】



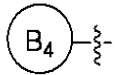
[ 式中、

10

20

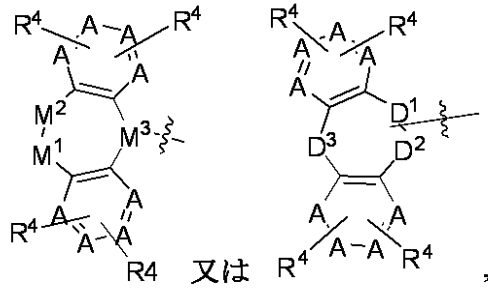
30

40



は、

【化96】



10

であり、

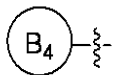
さらに

Q<sup>1</sup>は、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、共有結合、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-O-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-NR<sub>3</sub>-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-S(O)<sub>0~2</sub>-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-NR<sub>3</sub>C(O)-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C(O)NR<sub>3</sub>-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-及び-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-OC(O)NR<sub>3</sub>-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-からなる群から選択される]請求項1に記載の化合物並びにそのN-オキシド、水和物、溶媒和物、医薬品として許容される塩、プロドラッグ、多形体及び複合体、並びにそのラセミ混合物、スケールミック混合物、ジアステレオマー及びエナンチオマー。

20

【請求項86】

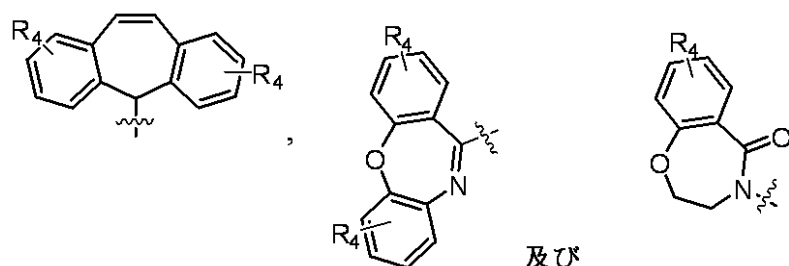
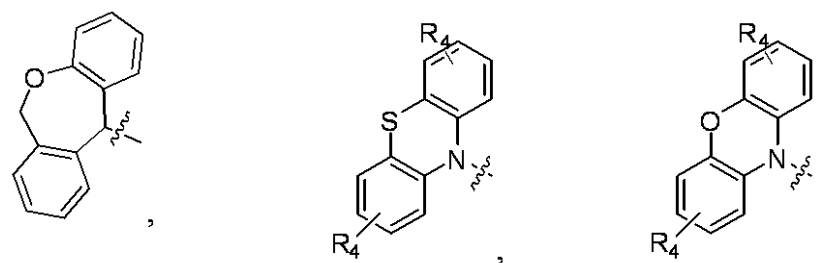
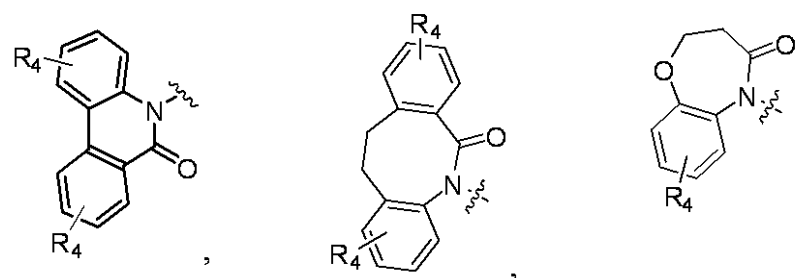
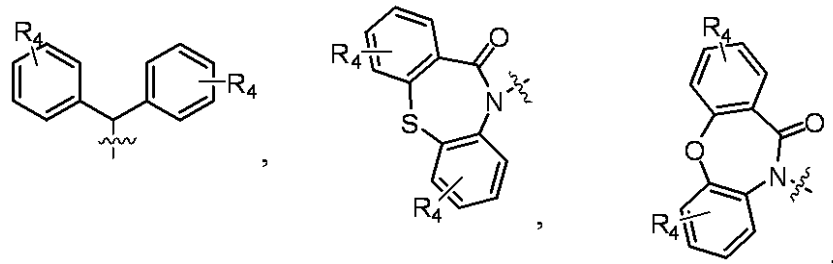
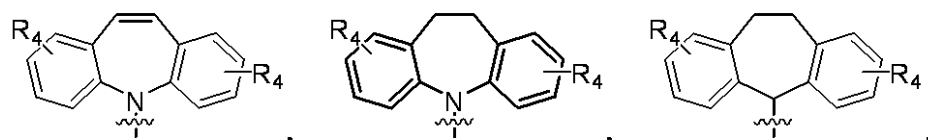
部分



30

は、

【化 9 7】



及び

10

20

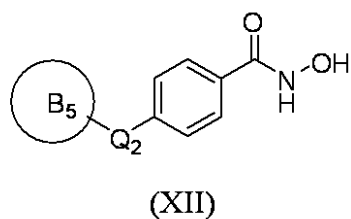
30

からなる群から選択される請求項 8 5 に記載の化合物。

【請求項 8 7】

式 (X I I) により表される

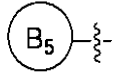
【化 9 8】



40

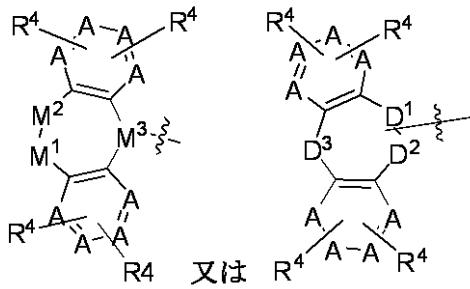
50

[ 式中、



は、

【化 9 9】



10

であり、

さらに

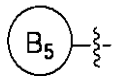
20

Q<sup>2</sup> は、 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、共有結合、 - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - O - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - NR<sub>3</sub> - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - S(O)<sub>0-2</sub> - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - NR<sub>3</sub> C(O) - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - C(O)NR<sub>3</sub> - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - 及び - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - OC(O)NR<sub>3</sub> - C<sub>0</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - からなる群から選択される] 請求項 1 に記載の化合物並びにその N - オキシド、水和物、溶媒和物、医薬品として許容される塩、プロドラッグ、多形体及び複合体、並びにそのラセミ混合物、スケールミック混合物、ジアステレオマー及びエナンチオマー。

【請求項 8 8】

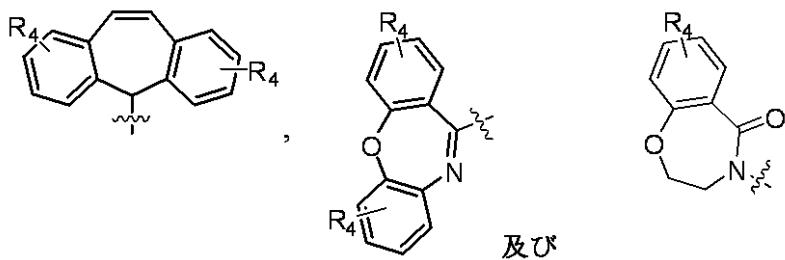
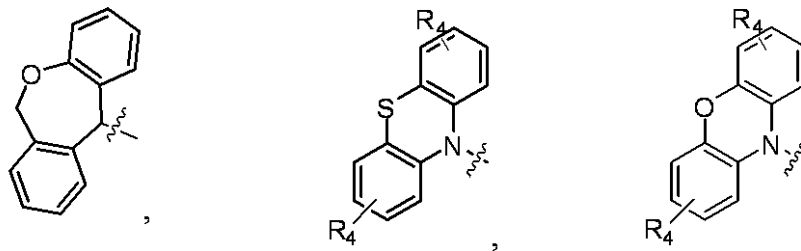
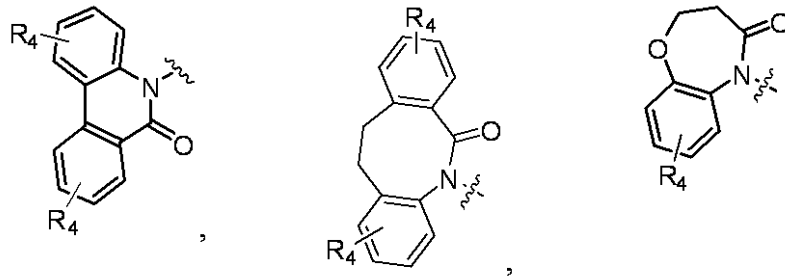
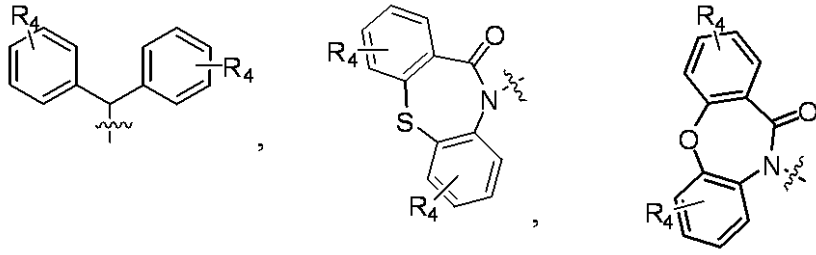
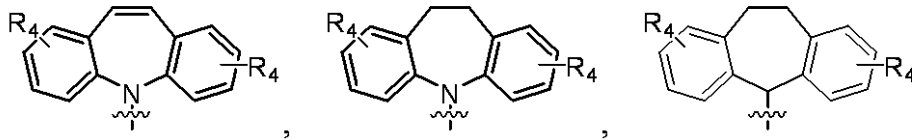
部分

30



は、

【化100】



及び

10

20

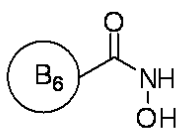
30

からなる群から選択される請求項87に記載の化合物。

【請求項89】

式(XIII)により表される

【化101】

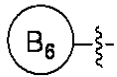


(XIII)

40

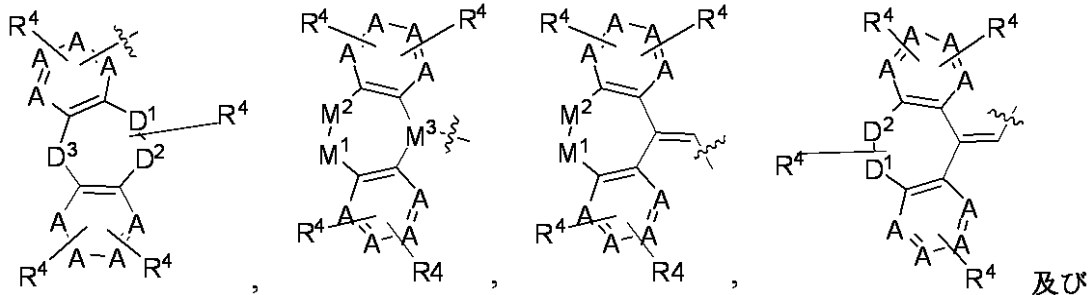
[式中、

50

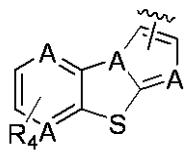


は、

【化102】



10



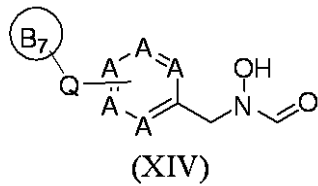
20

からなる群から選択された基である] 請求項1に記載の化合物並びにそのN-オキシド、水和物、溶媒和物、医薬品として許容される塩、プロドラッグ、多形体及び複合体、並びにそのラセミ混合物、スケールミック混合物、ジアステレオマー及びエナンチオマー。

【請求項90】

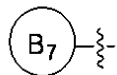
式(XIV)により表される

【化103】



30

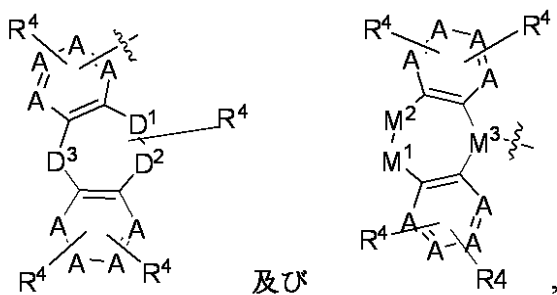
[式中、



は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、

40

【化104】

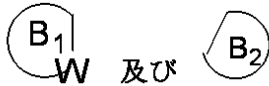


50

からなる群から選択された基であり、

各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、場合により置換されている]請求項1に記載の化合物並びにそのN-オキシド、水和物、溶媒和物、医薬品として許容される塩、プロドラッグ、多形体及び複合体、並びにそのラセミ混合物、スケールミック混合物、ジアステレオマー及びエナンチオマー。

【請求項91】



10

は、フェニル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、各フェニル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、 $R^4$  からなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されており、

$R^4$  は、 $-H$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_1 - C_6$  アルキル- $R^3$ 、 $-C_0 - C_6$  アルキル- $OR^3$ 、 $-C_0 - C_6$  アルキル- $OR^1$ 、 $-C_0 - C_6$  アルキル- $C(O)-OR^3$ 、 $-C_0 - C_6$  アルキル- $C(O)NR^3$ 、 $-CH=CH-C(O)-OR^3$ 、 $-CH=CH-C(O)-N(R^3)(R^3a)$ 、 $-N(R^3)-C(O)-CF^3$ 、 $-N(R^3)-C_2 - C_6$  アルキル- $N(R^3)(R^3a)$ 、 $-C_0 - C_6$  アルキル- $N(R^3)(R^3a)$ 、 $-N(R^3)-C(O)-C_1 - C_6$  アルキル- $R^3$ 、 $-N(R^3)-S(O)_2 - C_1 - C_6$  アルキル- $R^3$ 、 $-S(O)_2 - N(R^3)R^3a$ 、 $-O - C_2 - C_6$  アルキル- $N(R^3)(R^3a)$ 、 $-O - C_2 - C_6$  アルキル- $OR^1$ 、 $-S - R^3$ 、 $-S(O) - C_1 - C_6$  アルキル- $R^3$ 、 $-S(O)_2 - C_1 - C_6$  アルキル- $R^3$ 、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_4 - C_7$  ヘテロシクリル- $R^3$ 、 $-O - C_2 - C_4$  アルキル-ヘテロシクリル、 $-O -$ ヘテロシクリル- $C(O)-OR^3$ 、 $-O - C_0 - C_4$  アルキル-アリール、 $-O - C_0 - C_4$  アルキル-ヘテロアリール、 $-O - C(O) - NR^3 - C_0 - C_4$  アルキル-アリール、 $-O - C(O) - NR^3 - C_0 - C_4$  アルキル-ヘテロアリール、 $-O - C_0 - C_4$  アルキル-ヘテロシクリル-アリール、 $-O - C_0 - C_4$  アルキル-ヘテロシクリル-ヘテロアリール、 $-N(R^3) - C_2 - C_4$  アルキル-ヘテロシクリル、 $-N(R^3)C(O)N(R^3) - C_0 - C_4$  アルキル-ヘテロシクリル- $R^3$ 、 $-C_0 - C_4$  アルキル- $OC(O) - R^3$ 、 $-C_0 - C_4$  アルキル- $N(R^3)C(O) - O - R^3$ 、 $-C_0 - C_4$  アルキル-ヘテロシクリル- $C(O) - O - R^3$ 、 $-N(R^3) - C_2 - C_4$  アルキル-ヘテロシクリル、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-SO_3H$ 、 $-CN$ 、 $-C_1 - C_6$  アルキルアリール、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-C_1 - C_6$  アルキルヘテロアリールからなる群から独立に選択され、前記 $R^4$ のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール部分は場合により置換されており、

20

30

40

各 $R^3$ は、 $-H$ 、アルキル、 $C_0 - C_3$  アルキル-ヘテロシクリル、 $C_1 - C_3$  アルキル- $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_1 - C_3$  アルキル- $C_2 - C_3$  アルキニル、 $-C_2 - C_4$  アルキル- $OR^1$ 、 $-C_2 - C_4$  アルキル- $NR^3bR^3c$ 、 $-C_2 - C_4$  アルキル- $NR^1R^2$ 、ヘテロアルキル、 $C_0 - C_6$  アルキルヘテロアリール、 $C(O)CF_3$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NR^3bR^3c$ 、 $-C(O) - NR^1R^2$ 、 $-C(O) - OR^1$ 、 $-S(O)_2 - NR^1R^2$ 、 $-S(O)_2 - R^1$ 、 $-C(O) - R^1$ 、 $-C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $-C_0 - C_3$  アルキル- $C_3 - C_7$  シクロアルキル、 $-C_1 - C_6$  アルキルアリール、アリール、 $C_0 - C_3$  アルキル-ヘテロアリール及びヘテロアリールからなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール部分は、1か

50



ら 3 個までの独立に選択された置換基で場合により置換されており、

各  $R^{3a}$  は、-H、アルキル、ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_3$  アルキニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキル-OR<sup>1</sup>、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、 $C_0 \sim C_6$  アルキルヘテロアリール、C(O)CF<sub>3</sub>、-C(O)-NH<sub>2</sub>、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、-アルキル- $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルアリール、アリール、アルキルヘテロアリール及びヘテロアリール、共有結合からなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール部分は、場合により置換されており、

$R^3$  及び  $R^{3a}$  は、結合している原子と一緒にあって、複素環を場合により形成し、ヘテロシクリル部分は、場合により置換されており、

$R^{3b}$  及び  $R^{3c}$  は、結合している原子と一緒にあって、複素環を場合により形成し、ヘテロシクリル部分は、場合により置換されており、

$R^1$  及び  $R^2$  は、-H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル及び保護基からなる群から独立に選択される請求項 5 2 に記載の化合物。

【請求項 9 2】

ヒストンデアセチラーゼを阻害するための請求項 1 から 9 1 までのいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 9 3】

請求項 1 から 9 1 までのいずれか一項に記載の化合物及び医薬品として許容される担体を含む組成物。

【請求項 9 4】

ヒストンデアセチラーゼを請求項 1 から 9 1 までのいずれか一項に記載の化合物又はこれらの組成物と接触させることを含む、ヒストンデアセチラーゼを阻害する方法。

【請求項 9 5】

細胞を請求項 1 から 9 1 までのいずれか一項に記載の化合物又はこれらの組成物と接触させることを含む、細胞内のヒストンデアセチラーゼを阻害する方法。

【請求項 9 6】

治療有効量の、請求項 1 から 9 1 までのいずれか一項に記載の化合物、又はその組成物を、治療を必要とする個体に投与することを含む、ポリグルタミン (poly Q) 伸長疾患を治療する方法。

【請求項 9 7】

前記疾患は、ハンチントン舞蹈病 (HD)、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)、脊髄性延髄性筋萎縮 (SBMA) 並びに 5 種の脊髄小脳失調 (SCA 1、SCA 2、SCA 3 / MJD (マシャド・ジョセフ病)、SCA 6 及び SCA 7) からなる群から選択される請求項 9 6 に記載の方法。

【請求項 9 8】

前記疾患は、ハンチントン病である請求項 9 7 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2007年1月10日に出願した米国仮出願第60/884,287号及び2006年10月28日に提出した米国仮出願第60/863,347号の利益を主張するものである。

【0002】

本発明は、ヒストンデアセチラーゼを阻害するための化合物に関する。

【背景技術】

【0003】

真核細胞において、核DNAはヒストンと結合し、クロマチンと称するコンパクトな複合体を形成する。ヒストンは、真核生物種間で一般に高度に保存されている塩基性タンバ

10

20

30

40

50

ク質のファミリーを構成する。H2A、H2B、H3及びH4と称するコアヒストン同士が結合して、タンパクコアを形成する。ヒストンの塩基性アミノ酸がDNAの負に帯電したリン酸基と相互作用することで、DNAがこのタンパクコアに巻き付く。DNAの146塩基対がヒストンコアの周りに巻き付き、クロマチンの繰り返し構造モチーフであるヌクレオソームコア粒子を構成する。

【0004】

Csordas、*Biochem. J.*, 286:23~38(1990)は、ヒストンが、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ(HAT1)で触媒される反応である、N-末端リシン残基の翻訳後アセチル化を受けることを教示している。アセチル化が、リシン側鎖の正電荷を中和し、クロマチン構造に影響を与えらる。実際、Tauntonら、*Science*, 272:408~411(1996)は、クロマチン鑄型への転写因子の接近が、ヒストンの過アセチル化によって高まることを教示している。Tauntonらは、さらに、ゲノムの転写不活性領域において、低アセチル化ヒストンH4の富化が見出されることを教示している。

10

【0005】

ヒストンのアセチル化は、可逆的修飾であり、脱アセチル化は、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)と称される酵素のファミリーで触媒される。HDAC活性を有するタンパク質をコードする遺伝子配列の分子クローニングにより、一組の個別HDAC酵素アイソフォームの存在が確認されている。Grozingerら、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96:4868~4873(1999)は、HDACが、酵母のRpd3様タンパク質で代表される第1の群と酵母のHd1様タンパク質で代表される第2の群の2つに類別されうことを教示している。また、Grozingerらは、ヒトのHDAC-1、HDAC-2及びHDAC-3タンパク質が、第1の群のHDACであることを教示し、HDACの第2の群の一員であるHDAC-4、HDAC-5及びHDAC-6と命名された新しいタンパク質を開示している。Kaorら、*Gene & Development* 14:55~66(2000)は、HDACの第2の群の別の一員であるHDAC-7を開示している。近年、Hu, E.ら、*J. Biol. Chem.* 275:15254~15264(2000)は、ヒストンデアセチラーゼの第1の群の他の一員であるHDAC-8を開示した。Zhouら、*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98(19), 10572~10577(2001)は、新しいヒストンデアセチラーゼであるHDAC-9のクローニング及び同定を教示している。Kaorら、*J. Biol. Chem.* 277:187~93(2002)は、新しいヒストンデアセチラーゼである哺乳動物のHDAC10の単離及び同定を教示している。Gaorら、*J. Biol. Chem.* (印刷中)は、ヒトのヒストンデアセチラーゼファミリーの新しい一員である、HDAC11のクローニング及び機能同定を教示している。Shore、*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97:14030~2(2000)は、デアセチラーゼ活性の他の群、Sir2タンパク質ファミリーを開示している。これらの個別のHDAC酵素の果たす役割はよくわかっていない。

20

30

【0006】

知られているHDAC阻害剤を使用する研究で、アセチル化と遺伝子発現との結びつきが確認されている。HDACと遺伝子発現との間の関係が多くの研究によって調べられた。Tauntonら、*Science* 272:408~411(1996)は、酵母転写制御因子に関係するヒトのHDACを開示している。Cressら、*J. Cell. Phys.* 184:1~16(2000)は、ヒトの癌に関して、HDACの役割が転写コリプレッサーとしての役割であることを開示している。Ngら、*TIBS* 25:March(2000)は、HDACを転写リプレッサー系の広範な特徴として開示している。Magnaghi-Jaulinら、*Prog. Cell Cycle Res.* 4:41~47(2000)は、HDACを細胞周期の進行にとって重要な転写コレギュレーターとして開示している。

40

【0007】

50

Richonら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:3003~3007 (1998)は、HDAC活性が、ヒストンデアセチラーゼ活性を阻害し、G1及びG2期の細胞内の細胞周期の進行を停止させることが示されている、放線菌(Streptomyces Hygroscopicus)から単離された天然物であるトリコスタチンA(TSA)によって(Yoshidaら、J. Biol. Chem. 265:17174~17179, 1990、Yoshidaら、Exp. Cell Res. 177:122~131, 1988)、また合成化合物スベロイルアニリドヒドロキサム酸(SAHA)によって、阻害されることを開示している。Yoshida及びBeppu、Exper. Cell Res., 177:122~131 (1988)は、TSAが、細胞周期のG1及びG2期にラット線維芽細胞の停止を引き起こし、細胞周期の調節においてHDACに影響を与えていることを教示している。実際、Finninら、Nature, 401:188~193 (1999)は、TSA及びSAHAが、細胞増殖を阻害し、終末分化を誘発し、マウスの腫瘍形成を阻止することを教示している。Suzukiらの米国特許第6,174,905号、EP0847992号及びJP第258863/96号は、細胞分化を誘発し、HDACを阻害するベンズアミド誘導体を開示している。DelormeらのWO01/38322号及びWO2001/070675号は、HDAC阻害剤として役立つ付加的な化合物を開示している。トラボキシシン、デブデシン、FR901228(藤沢薬品工業)、酪酸塩を含む、ヒストンデアセチラーゼ活性の他の阻害剤は、細胞内の細胞周期の進行を同様に阻害することが判明している(Tauntonら、Science 272:408~411, 1996、Kijimaら、J. Biol. Chem. 268(30):22429~22435, 1993、Kwonら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95(7):3356~61, 1998)。

10

20

30

40

50

#### 【0008】

過去10年間の研究の成果として、ポリグルタミン(poly Q)伸長疾患である、遺伝性神経変性疾患の新しい分類が明らかになった。それぞれにおいて、根本にある突然変異は、それぞれの病因タンパク質中のpoly QをコードするCAGトリヌクレオチド反復の伸長である。すべて、進行性の最終的には死に至る疾患であり、典型的には、成人期に始まり、10から30年以上にわたって進行する。神経変性の臨床的特徴及びパターンは疾病により異なるが、それでも、poly Q疾患が重要な病原性の特徴を共有することを示唆する証拠が多数集まってきている。特に、poly Q伸長により促進される異常タンパク質構造は、病原の中心をなしているように見える。この類のpoly Q伸長神経変性疾患として、ハンチントン舞蹈病(HD)、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)、脊髄性延髄性筋萎縮(SBMA)及び5種類の脊髄小脳失調(SCA1、SCA2、SCA3/MJD(マシャド・ジョセフ病)、SCA6及びSCA7)がある。

#### 【0009】

いくつかのHDAC阻害剤、例えば、SAHA、CBHA及びピロキサミドは、十分な量が血液脳関門を通過し、脳内へのアセチル化ヒストンの蓄積を引き起こすHDAC活性を著しく阻害することができる(WO03/032921)。したがって、この発見では、ポリグルタミン(poly Q)伸長疾患の治療のため、脳内のHDACを阻害するのにHDAC阻害剤を使用する。

#### 【0010】

当技術分野では、HDAC阻害剤がポリグルタミン伸長疾患の有望な新しい治療法であるというデータを示す。他のデータは、ハンチントン舞蹈病に対しHDAC阻害剤が治療上有利であることを裏付ける。例えば、Sadri-Vakilili及びCha、(Nature Clinical Practice Neurology, 2006, 2(6):330~338)及びそこで引用されている参考文献は、ハンチントン舞蹈病におけるヒストンの状態に関する最新の知識を検討し、最近の研究結果が多数のハンチントン舞蹈病モデルにおけるヒストンデアセチラーゼ阻害剤の治療上の役割を示していることを教示している。インビボではHDAC阻害剤は、ポリグルタミン反復伸長により誘発される

持続的な進行性神経変性を阻止し、またポリグルタミン疾患の2つのショウジョウバエモデルにおける致死率を下げる (Steffanら、2001, *Nature* 413: 739~743)。酪酸ナトリウムとTSAで、類似の結果が観察された (Zhaoら、2005, *J. Expt. Biol.*, 208: 697~705)。Guardianら、(2005, *J. Biol. Chem.*, 280: 556~563)は、フェニルブチレートが生存率を改善し、ハンチントン舞蹈病のN171-82Qトランスジェニックマウスモデルの脳萎縮を弱めることができることを示した。ハンチントン舞蹈病のR6/2モデルでは、酪酸ナトリウムが延命をもたらし、運動障害を改善し、神経病理学的後遺症の発症を遅らせた (Ferranteら、2003, *J. Neurosci.*, 23: 9418~9427)。その同じモデルにおいて、スペロイルアニリドヒドロキサム酸 (SAHA)も運動不全の改善に活性があった (Hockly, 2003, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100: 2041~0246)。Yingら、(2005, *J. Biol. Chem.*, 281: 12580~12586)では、DRPLAのマウスモデルにおいて酪酸ナトリウムが寿命を延ばし、運動障害を改善したことが示されている。Batesら、(2006, *The Journal of Neuroscience*, 26(10): 2830~2838)は、シノラブディスエレガンス (*Caenorhabditis elegans*)において、シノラブディスエレガンス (*C. elegans*) hda-3のノックダウンである、伸長ポリグルタミン鎖 (Htn-Q150)を有するヒトのハンチントンフラグメントを発現することによりHtn-Q150の毒性が抑制されると報告している。hda-3のニューロン発現は、Htn-Q150の毒性を回復し、シノラブディスエレガンス (*C. elegans*) HDAC3は、ニューロン内でHtn-Q150に応じて変性を促進する働きを示唆した。

10

20

## 【0011】

これらの発見は、HDAC活性の阻害が細胞周期調節に干渉するための新規の一手法となること及びHDAC阻害剤がハンチントン舞蹈病などのポリグルタミン (polyQ)伸長疾患の治療において強力な治療的可能性を有することを示唆している。ヒストンデアセチラーゼの新しい阻害剤がある場合非常に好都合であろう。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0012】

30

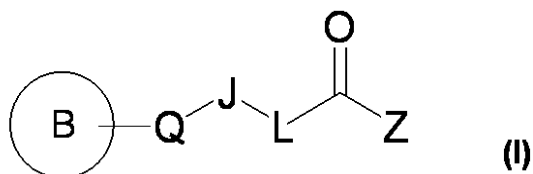
本発明は、ヒストンデアセチラーゼを阻害するための化合物を提供する。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0013】

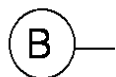
第1の態様では、本発明は、式(I)

## 【化1】



40

を有する、ヒストンデアセチラーゼの阻害剤として使用可能な化合物、並びにそのラセミ混合物、ジアステレオマー及びエナンチオマー、並びにそのN-オキシド、水和物、溶媒和物、医薬品として許容される塩、プロドラッグ及び錯体を提供する [式中、



、Q、J、L及びZは以下で定義される]。

50

## 【 0 0 1 4 】

第2の態様では、本発明は、第1の態様による化合物及び医薬品として許容される担体を含む組成物を提供する。

## 【 0 0 1 5 】

第3の態様では、本発明は、ヒストンデアセチラーゼ又はヒストンデアセチラーゼを含む細胞と、ヒストンデアセチラーゼ阻害量の第1の態様による化合物又は第2の態様による組成物とを接触させることを含む、ヒストンデアセチラーゼを阻害する方法を提供する。

## 【 0 0 1 6 】

前記は、本発明のさまざまな態様を単に要約したに過ぎず、一切限定することを意図していない。これらの態様及び他の態様及び実施形態を、以下でさらに詳述する。本明細書で参照されている特許及び科学文献は、当業者に利用できる知識を確認するものである。本明細書で引用されている交付済み特許、出願及び参考文献は、それぞれ参照により組み込まれることが特に、また個別に指示されているかのように参照により本明細書に組み込まれる。食い違いがある場合、本開示が優先する。

10

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 1 7 】

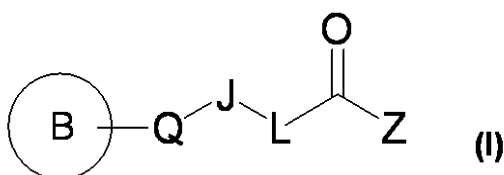
本発明は、ヒストンデアセチラーゼの阻害剤として使用可能な化合物を提供する。

## 【 0 0 1 8 】

一態様では、本発明は、式 ( I )

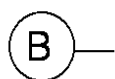
20

## 【 化 2 】



の化合物、並びにそのラセミ混合物、ジアステレオマー及びエナンチオマー、並びにその N - オキシド、水和物、溶媒和物、医薬品として許容される塩、プロドラッグ及び錯体を提供する [ 式中、群

30



、 Q、 J、 L 及び Z はここで定義されているとおりとする ]。

## 【 0 0 1 9 】

第2の態様では、本発明は、第1の態様による化合物又はこれの好ましい実施形態及び医薬品として許容される担体を含む組成物を提供する。

## 【 0 0 2 0 】

40

第3の態様では、本発明は、ヒストンデアセチラーゼを阻害する方法を提供する。一実施形態では、この方法は、ヒストンデアセチラーゼを第1の態様又はこれの好ましい実施形態によるヒストンデアセチラーゼ阻害量の化合物と接触させることを含む。第3の態様の他の実施形態では、この方法は、ヒストンデアセチラーゼを第2の態様によるヒストンデアセチラーゼ阻害量の組成物と接触させることを含む。さらに他の実施形態では、この方法は、細胞を第1の態様又はこれの好ましい実施形態によるヒストンデアセチラーゼ阻害量の化合物と接触させることを含む細胞内のヒストンデアセチラーゼを阻害することを含む。さらに他の実施形態では、この方法は、細胞を第2の態様によるヒストンデアセチラーゼ阻害量の組成物と接触させることを含む細胞内のヒストンデアセチラーゼを阻害することを含む。

50

## 【 0 0 2 1 】

第3の態様の特に好ましい実施形態では、第1の態様による化合物は、血液脳関門を通過し、その血液脳関門を横切るときに細胞内のヒストンデアセチラーゼを阻害することができる。好ましい一実施形態では、細胞は、中枢神経系の細胞であり、より好ましくは脳細胞であり、より好ましくは皮質細胞である。

## 【 0 0 2 2 】

他の態様では、本発明は、個体の脳内のHDACを阻害する方法を提供する。この方法は、本発明によるHDAC阻害量のヒストンデアセチラーゼ阻害剤、又はこれの組成物を個体に投与することを含む。

## 【 0 0 2 3 】

他の態様では、本発明は、本発明による治療有効量の化合物、又はこれの組成物を、治療を必要とする個体に投与することを含む、ポリグルタミン (poly Q) 伸長疾患を治療する方法を提供する。

10

## 【 0 0 2 4 】

いくつかの好ましい実施形態では、疾患は、ハンチントン舞蹈病 (HD)、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)、脊髄性延髄性筋萎縮 (SBMA) 及び5種類の脊髄小脳失調 (SCA1、SCA2、SCA3/MJD (マシャド・ジョセフ病)、SCA6及びSCA7) からなる群から選択される。

## 【 0 0 2 5 】

好ましい一実施形態では、疾患は、ハンチントン舞蹈病である。

20

## 【 0 0 2 6 】

好ましい実施形態では、個体は、哺乳類、好ましくは霊長類、より好ましくはヒトである。

## 【 0 0 2 7 】

本発明の目的に関して、以下の定義が適用される (特に断りのない限り)。

## 【 0 0 2 8 】

本明細書で使用されている「治療する」、「治療」などの用語は、動物の疾患状態の治療を対象とするものであり、(i)特にそのような動物が疾患状態になりやすいが、まだその疾患状態になった症状を現していないときに疾患状態を生じるのを予防すること、(ii)疾患状態を抑制する、すなわち、部分的又は完全にその発症を阻止すること、(iii)疾患状態を緩和する、すなわち、疾患状態の症状の退行を引き起こすか、又は疾患の症状を改善すること、(iv)疾患状態の逆転又は退行、好ましくは疾患の排除又は治癒のうちの少なくとも1つを含む。好ましい一実施形態では、「治療する」、「治療」などの用語は、動物の疾患状態の治療を対象とするものであり、上記の(ii)、(iii)及び(iv)のうちの少なくとも1つを含む。本発明の好ましい一実施形態では、動物は、哺乳類、好ましくは霊長類、より好ましくはヒトである。当業で知られているように、全身送達対局所送達、年齢、体重、全体的な健康、性別、食事、投与時間、薬物間相互作用及び病状の重症度に関する調節が必要になる場合があり、また当業者による通常の実験で確かめることができる。

30

## 【 0 0 2 9 】

本明細書で使用されている「ヒストンデアセチラーゼ」及び「HDAC」という用語は、タンパク質、例えばヒストンのN-末端に位置するリシン残基のアミノ基などからアセチル基を脱離させる酵素ファミリーの一員を指すことが意図されている。文脈上他の指示のない限り、「ヒストン」という用語は、何らかの種からのH1、H2A、H2B、H3、H4及びH5を含む、ヒストンタンパク質を指すものとする。好ましいヒストンデアセチラーゼには、I群及びII群の酵素が含まれる。他の好ましいヒストンデアセチラーゼには、III群の酵素が含まれる。好ましくは、ヒストンデアセチラーゼは、限定はしないが、HDAC-1、HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7、HDAC-8、HDAC-9、HDAC-10及びHDAC-11を含む、ヒトHDACである。他のいくつかの好ましい実施形態では、ヒストンデ

40

50

アセチラーゼは、原生動物源又は真菌源に由来する。

【0030】

「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」及び「ヒストンデアセチラーゼの阻害剤」という用語は、ヒストンデアセチラーゼと相互作用して、その酵素活性を阻害しうる本明細書で定義される構造を有する化合物を意味することが意図されている。

【0031】

「ヒストンデアセチラーゼ酵素活性を阻害する」という表現は、ヒストンなどのタンパク質からアセチル基を脱離させるヒストンデアセチラーゼの能力を低減することを意味することが意図されている。ヒストンデアセチラーゼの活性を非阻害酵素の活性の50%に低減させる阻害剤の濃度は、 $IC_{50}$ 値と決定される。いくつかの好ましい実施形態では、ヒストンデアセチラーゼ活性のこのような低減は、少なくとも50%、より好ましくは少なくとも約75%、さらにより好ましくは少なくとも約90%である。他の好ましい実施形態では、ヒストンデアセチラーゼ活性は、少なくとも95%、より好ましくは少なくとも99%低減される。

10

【0032】

好ましくは、このような阻害は特異的である、すなわち、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、他の関連のない生体効果が生じるために必要な阻害剤の濃度よりも低い濃度で、ヒストンなどのタンパク質からアセチル基を脱離させるヒストンデアセチラーゼの能力を低減する。好ましくは、ヒストンデアセチラーゼ阻害活性に必要なとされる阻害剤の濃度は、関連のない生体効果が生じるために必要な濃度の少なくとも1/2、より好ましくは少なくとも1/5、さらにより好ましくは少なくとも1/10、最も好ましくは少なくとも1/20である。

20

【0033】

簡単のため、化学部分は、全体を通して主に一価の化学部分（例えば、アルキル、アリーールなど）として定義され、参照される。しかしながら、このような用語は、当業者に明らかな適切な構造的状況下で対応する多価の部分伝えるためにも使用される。例えば、「アルキル」部分は、一般に、一価の基（例えば、 $CH_3-CH_2-$ ）を指し、特定の状況下では、二価の架橋部分も「アルキル」としてよく、この場合、当業者は、このアルキルが、「アルキレン」という用語と同等の二価の基（例えば、 $-CH_2-CH_2-$ ）であることを理解するであろう。（同様に、二価の部分が必要とされ、「アリーール」と記載されている状況では、当業者は、「アリーール」という用語が対応する二価の部分、アリーレンを指していると理解するであろう）。すべての原子が、結合を形成するためのその規定の数の価を有することは理解されるであろう（すなわち、炭素では4、Nでは3、Oでは2、Sでは、Sの酸化状態に応じて2、4又は6）。場合によって、部分は、例えば（A）<sub>a</sub>-B-と定義することもでき、aは、0又は1である。このような状況では、aが0である場合には、部分はB-であり、aが1である場合、部分はA-B-である。

30

【0034】

簡単のため、「 $C_n \sim C_m$ 」ヘテロシクリル又は「 $C_n \sim C_m$ 」ヘテロアリーールは、「n」から「m」までの環原子を有するヘテロシクリル又はヘテロアリーールを意味するものとし、「n」及び「m」は整数である。したがって、例えば、 $C_5 \sim C_6$ -ヘテロシクリルは、少なくとも1個のヘテロ原子を有する5又は6員環であり、ピロリジニル（ $C_5$ ）及びピペリジニル（ $C_6$ ）を含み、 $C_6$ -ヘテロアリーールは、例えば、ピリジル及びピリミジルを含む。

40

【0035】

「ヒドロカルビル」という用語は、本明細書でそれぞれ定義されているように、直鎖、分枝鎖、又は環式アルキル、アルケニル、又はアルキニルを指す。「 $C_0$ 」ヒドロカルビルは、共有結合を示すために使用されている。したがって、「 $C_0 \sim C_3$ -ヒドロカルビル」は、共有結合、メチル、エチル、エテニル、エチニル、プロピル、プロペニル、プロピニル及びシクロプロピルを含む。

【0036】

50

「アルキル」という用語は、1から12個の炭素原子、好ましくは1～8個の炭素原子、より好ましくは1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖脂肪族基を意味することが意図されている。他の好ましいアルキル基は、2から12個の炭素原子、好ましくは2～8個の炭素原子、より好ましくは2～6個の炭素原子を有する。好ましいアルキル基は、限定はしないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル及びヘキシルを含む。「C<sub>0</sub>」アルキル（例えば、「C<sub>0</sub>～C<sub>3</sub>-アルキル」中の）は、共有結合である。

【0037】

「アルケニル」という用語は、2から12個の炭素原子、好ましくは2～8個の炭素原子、より好ましくは2～6個の炭素原子を有する、1個又は複数の炭素-炭素二重結合を有する不飽和直鎖又は分枝鎖脂肪族基を意味することが意図されている。好ましいアルケニル基は、限定はしないが、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル及びヘキセニルを含む。

10

【0038】

「アルキニル」という用語は、2から12個の炭素原子、好ましくは2～8個の炭素原子、より好ましくは2～6個の炭素原子を有する、1個又は複数の炭素-炭素三重結合を有する不飽和直鎖又は分枝鎖脂肪族基を意味することが意図されている。好ましいアルキニル基は、限定はしないが、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル及びヘキシニルを含む。

20

【0039】

本明細書で使用されている「アルキレン」、「アルケニレン」、又は「アルキニレン」は、2つの別の化学基の間に位置し、それらを結合するために役立つ、前記で定義されているようなアルキル、アルケニル、又はアルキニル基をそれぞれ意味することが意図されている。好ましいアルキレン基は、限定はしないが、メチレン、エチレン、プロピレン及びブチレンを含む。好ましいアルケニレン基は、限定はしないが、エテニレン、プロペニレン及びブテニレンを含む。好ましいアルキニレン基は、限定はしないが、エチニレン、プロピニレン及びブチニレンを含む。

【0040】

「シクロアルキル」という用語は、約3から15個の炭素を有する、好ましくは3から12個の炭素、好ましくは3から8個の炭素、より好ましくは3から6個の炭素を有する飽和若しくは不飽和の単環式、二環式、三環式、又は多環式炭化水素基を意味することが意図されている。いくつかの好ましい実施形態では、シクロアルキル基は、アリール基、ヘテロアリール基、又は複素環基に縮合する。好ましいシクロアルキル基は、限定はしないが、シクロペンテン-2-エノン、シクロペンテン-2-エノール、シクロヘキサ-2-エノン、シクロヘキサ-2-エノール、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘブチル及びシクロオクチルを含む。

30

【0041】

いくつかの好ましい実施形態では、シクロアルキル基は、架橋シクロアルキル基、好ましくはC<sub>5</sub>～C<sub>10</sub>架橋二環基である。いくつかの好ましい実施形態では、架橋シクロアルキル基は、C<sub>5</sub>架橋二環基である。いくつかの好ましい実施形態では、架橋シクロアルキル基は、C<sub>6</sub>架橋二環基である。いくつかの好ましい実施形態では、架橋シクロアルキル基は、C<sub>7</sub>架橋二環基である。いくつかの好ましい実施形態では、架橋シクロアルキル基は、C<sub>8</sub>架橋二環基である。いくつかの好ましい実施形態では、架橋シクロアルキル基は、C<sub>9</sub>架橋二環基である。いくつかの好ましい実施形態では、架橋シクロアルキル基は、0、1、2、又は3個の炭素原子からなる架橋を有する。0個の炭素原子の架橋は結合であり、他の環構造に縮合したシクロアルキル基と同じである。いくつかの好ましい実施形態では、架橋シクロアルキル基は、0、1、又は3個の炭素原子からなる架橋を有する。いくつかの好ましい実施形態では、架橋シクロアルキル基は、1又は3個の炭素原子からなる架橋を有する。いくつかの好ましい実施形態では、架橋シクロアルキル基は、1個

40

50



の炭素原子からなる架橋を有する。いくつかの好ましい実施形態では、架橋シクロアルキル基は、2個の炭素原子からなる架橋を有する。いくつかの好ましい実施形態では、架橋シクロアルキル基は、3個の炭素原子からなる架橋を有する。架橋シクロアルキル基が、「場合により置換されている」と記述されている場合、これは、架橋を含む、任意の位置で場合により置換されていることが意図されている。架橋シクロアルキル基は、特定の立体化学に限定されない。

【0042】

「ヘテロアルキル」という用語は、鎖中の1個又は複数の炭素原子がO、S(O)<sub>0-2</sub>、N及びN(R<sup>3</sup>)<sub>3</sub>からなる群から選択されるヘテロ原子により独立して置換されている飽和若しくは不飽和の直鎖又は分枝鎖脂肪族基を意味することが意図されている。

10

【0043】

「アリール」という用語は、好ましくは1から3個の芳香環を有する、単環式、二環式、三環式、又は多環式のC<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>芳香族部分を意味することが意図されている。好ましくは、アリール基は、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール基、より好ましくはC<sub>6</sub>アリール基である。好ましいアリール基は、限定はしないが、フェニル、ナフチル、アントラセニル及びフルオレニルを含む。

【0044】

「アラルキル」又は「アリールアルキル」という用語は、アルキル基に共有結合しているアリール基を含む基を意味することが意図されている。アラルキル基が「場合によって置換されている」と記述される場合、これは、アリール部分とアルキル部分のいずれか、又は両方が独立に場合によって置換又は非置換であるものとしてよいことが意図されている。好ましくは、アラルキル基は、限定はしないがベンジル、フェネチル及びナフチルメチルを含む、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキ(C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)アリールである。簡単のために、「アリールアルキル」と書いた場合、この用語及びそれに関連する用語は、化合物中の基の順序を「アリール-アルキル」として示すことが意図されている。同様に、「アリール-アルキル」という用語は、「アルキル-アリール」として化合物中の基の順序を示すことが意図されている。

20

【0045】

「ヘテロシクリル」、「複素環式」、又は「複素環」は、1個又は複数の原子が、N、O及びSからなる群から選択される、約3から約14個の原子を有する単環、二環、又は多環構造である基を意味することが意図されている。環構造は、飽和、不飽和、又は部分不飽和としてよい。いくつかの好ましい実施形態では、複素環基は、非芳香族である。二環又は多環構造では、1個又は2個の環が芳香族であり、例えば、二環式複素環の1個の環又は三環式複素環の1個又は2個の環は、インダン及び9,10-ジヒドロアントラセンのように芳香族である場合がある。好ましい複素環基は、限定はしないが、エポキシ、アジリジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル及びモルホリノを含む。いくつかの好ましい実施形態では、複素環基は、アリール基、ヘテロアリール基、又はシクロアルキル基に縮合する。このような縮合複素環の例は、限定はしないが、テトラヒドロキノリン及びジヒドロベンゾフランを含む。環O又はS原子が他のO又はS原子に隣接する化合物は、この用語の範囲から特に除外される。

30

40

【0046】

いくつかの好ましい実施形態では、複素環基は、架橋複素環基、好ましくはC<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>架橋二環基であり、1個又は複数の炭素原子が、N、O及びSからなる群から選択されるヘテロ原子によって独立に置換される。いくつかの好ましい実施形態では、架橋複素環基は、C<sub>6</sub>架橋二環基である。いくつかの好ましい実施形態では、架橋複素環基は、C<sub>7</sub>架橋二環基である。いくつかの好ましい実施形態では、架橋複素環基は、C<sub>8</sub>架橋二環基である。いくつかの好ましい実施形態では、架橋複素環基は、C<sub>9</sub>架橋二環基である。いくつかの好ましい実施形態では、架橋複素環基は、0、1、2、又は3個の炭素原子からなる架橋を有する。いくつかの好ましい実施形態では、架橋複素環基は、0、1、又は3

50

個の炭素原子からなる架橋を有する。0個の炭素原子の架橋は結合であり、他の環構造に縮合した複素環基と同じである。いくつかの好ましい実施形態では、架橋複素環基は、1又は3個の炭素原子からなる架橋を有する。いくつかの好ましい実施形態では、架橋複素環基は、1個の炭素原子からなる架橋を有する。いくつかの好ましい実施形態では、架橋複素環基は、2個の炭素原子からなる架橋を有する。いくつかの好ましい実施形態では、架橋複素環基は、3個の炭素原子からなる架橋を有する。架橋複素環基が、「場合により置換されている」と記述されている場合、これは、架橋を含む、任意の位置で場合により置換されていることが意図されている。架橋複素環基は、特定の立体化学に限定されない。

#### 【0047】

いくつかの好ましい実施形態では、複素環基は、ヘテロアリアル基である。本明細書で使用されている「ヘテロアリアル」という用語は、5から14個の環原子、好ましくは、5、6、9、又は10個の環原子を有し、環配列内で共有される6、10、又は14個の電子を有し、炭素原子に加えて、N、O及びSからなる群から独立に選択される1個又は複数のヘテロ原子を有する単環、二環、三環、又は多環基を意味することが意図されている。例えば、ヘテロアリアル基としては、ピリミジニル、ピリジニル、ベンズイミダゾリル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル及びインドリニルがある。好ましいヘテロアリアル基は、限定はしないが、チエニル、ベンゾチエニル、フリル、ベンゾフリル、ジベンゾフリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル及びイソオキサゾリルを含む。

10

20

#### 【0048】

「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」、又は「ヘテロシクリレン」は、2個の別の化学基の間に位置し、それらを結合するために役立つ前記で定義されたアリアル、ヘテロアリアル、又はヘテロシクリル基をそれぞれ意味することが意図されている。

#### 【0049】

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

30

40

50

ノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、トリアゾリル（1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル）及びキサントニルを含む。

【0050】

芳香族多環式基は、限定はしないが、例えばナフチルを含む、二環式及び三環式縮合環系を含む。

【0051】

非芳香族多環式基は、限定はしないが、それぞれの環が4～9員環であり、それぞれの環がゼロ個、1個又は複数の二重及び/又は三重結合を有する二環式及び三環式縮合環系を含む。非芳香族多環式基の好適な例は、限定はしないが、デカリン、オクタヒドロインデン、ペルヒドロベンゾシクロヘプテン及びペルヒドロベンゾ-[f]-アズレンを含む。

10

【0052】

ポリヘテロアリアル基は、それぞれの環が独立に、5又は6員環であり、縮合環系が芳香族となるようにO、N及びSから独立に選択された1個又は複数のヘテロ原子、例えば、1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含む二環式及び三環式縮合環系を含む。ポリヘテロアリアル環系の好適な例は、キノリン、イソキノリン、ピリドピラジン、ピロロピリジン、フロピリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフラン、ベンズインドール、ベンゾオキサゾール、ピロロキノリンなどを含む。

20

【0053】

非芳香族ポリ複素環基は、限定はしないが、それぞれの環が4～9員環であり、O、N及びSから独立に選択された1個又は複数のヘテロ原子、例えば、1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、ゼロ個、又は1個若しくは複数のC-C二重若しくは三重結合を含む二環式及び三環式縮合環系を含む。非芳香族ポリ複素環の好適な例は、限定はしないが、ヘキサトール、シス-ペルヒドロ-シクロヘプタ[b]ピリジニル、デカヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピニル、2, 8-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクタン、ヘキサヒドロ-チエノ[3, 2-b]チオフェン、ペルヒドロピロロ[3, 2-b]ピロール、ペルヒドロナフチリジン、ペルヒドロp-1H-ジシクロペンタ[b, e]ピランを含む。

30

【0054】

混合アリアル及び非アリアルポリ複素環基は、限定はしないが、それぞれの環が4～9員環であり、O、N及びSから独立に選択された1個又は複数のヘテロ原子を含み、それら複数の環のうち少なくとも1つは芳香族でなければならない二環式及び三環式縮合環系を含む。混合アリアル及び非アリアルポリ複素環の好適な例は、2, 3-ジヒドロインドール、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、5, 11-ジヒドロ-10H-ジベンズ[b, e][1, 4]ジアゼピン、5H-ジベンゾ[b, e][1, 4]ジアゼピン、1, 2-ジヒドロピロロ[3, 4-b][1, 5]ベンゾジアゼピン、1, 5-ジヒドロピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-4-オン、1, 2, 3, 4, 6, 11-ヘキサヒドロ-ベンゾ[b]ピリド[2, 3-e][1, 4]ジアゼピン-5-オン、メチレンジオキシフェニル、ビス-メチレンジオキシフェニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、ジベンゾスベランジヒドロアントラセン及び9H-フルオレンを含む。

40

【0055】

本明細書で使用されているように、また特に断りのない限り、部分（例えば、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリルなど）が「場合により置換されている」と記述されている場合、この基は1から4個、好ましくは1から3個、より好ましくは1個又は2個の非水素置換基を場合により有することを意味している。好適な置換基は、限定はしないが、ハロ、ヒドロキシ、オキソ（例えば、オキソで置換された環の-CH-は-C(O)-）ニトロ、ハロヒドロカルビル、ヒドロカルビル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、アラールキル、アルコキシ、アリアルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アルキルカルバモイル、

50

アリールカルバモイル、アミノアルキル、アシル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、アルカンシルホニル、アレンスルホニル、アルカンシルホンアミド、アレンスルホンアミド、アラルキルスルホンアミド、アルキルカルボニル、アシルオキシ、シアノ及びウレイド基を含む。それ自体はさらに置換されていない（特に断りのない限り）好ましい置換基は：

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

(b)  $C_1 \sim C_5$  アルキル又はアルケニル又はアリールアルキルイミノ、カルバモイル、アジド、カルボキサミド、メルカプト、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_1 \sim C_8$  アルケニル、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、 $C_2 \sim C_8$  アシル、 $C_2 \sim C_8$  アシルアミノ、 $C_1 \sim C_8$  アルキルチオ、アリールアルキルチオ、アリールチオ、 $C_1 \sim C_8$  アルキルスルフィニル、アリールアルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、 $C_1 \sim C_8$  アルキルスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $C_0 \sim C_6$  N-アルキルカルバモイル、 $C_2 \sim C_{15}$  N, N-ジアルキルカルバモイル、 $C_3 \sim C_7$  -シクロアルキル、アロイル、アリールオキシ、アリールアルキルエーテル、アリール、シクロアルキル又は複素環に縮合しているアリール、又は他のアリール環、 $C_3 \sim C_7$  複素環、 $C_5 \sim C_{15}$  ヘテロアリール又はシクロアルキル、ヘテロシクリル、又はアリールに縮合又はスピロ縮合しているこれらの環のいずれかである、前記それぞれが1個又は複数の前記(a)で挙げられた部分でさらに場合により置換されている置換基及び

(c)  $-(CR^{32}R^{33a})_s-NR^{30}R^{31}$  の形の置換基であって、sは、0（この場合、窒素は、置換されている部分に直接結合している）から6であり、 $R^{32}$  及び  $R^{33a}$  はそれぞれ独立に、水素、ハロ、ヒドロキシル又は  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^{30}$  及び  $R^{31}$  はそれぞれ独立に、水素、シアノ、オキソ、ヒドロキシル、 $-C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_1 \sim C_8$  ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_8$  アルケニル、カルボキサミド、 $C_1 \sim C_3$  アルキル-カルボキサミド、カルボキサミド- $C_1 \sim C_3$  アルキル、アミジノ、 $C_2 \sim C_8$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$  アルキルアリール、アリール- $C_1 \sim C_3$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール- $C_1 \sim C_3$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  アルキルヘテロシクリル、ヘテロシクリル- $C_1 \sim C_3$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  アルキルシクロアルキル、シクロアルキル- $C_1 \sim C_3$  アルキル、 $C_2 \sim C_8$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_8$  アルコキシ- $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリール- $C_1 \sim C_3$  アルコキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリール- $C_1 \sim C_3$  アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_8$  アシル、 $C_0 \sim C_8$  アルキル-カルボニル、アリール- $C_0 \sim C_8$  アルキル-カルボニル、ヘテロアリール- $C_0 \sim C_8$  アルキル-カルボニル、シクロアルキル- $C_0 \sim C_8$  アルキル-カルボニル、 $C_0 \sim C_8$  アルキル-NH-カルボニル、アリール- $C_0 \sim C_8$  アルキル-NH-カルボニル、ヘテロアリール- $C_0 \sim C_8$  アルキル-NH-カルボニル、シクロアルキル- $C_0 \sim C_8$  アルキル-NH-カルボニル、 $C_0 \sim C_8$  アルキル-O-カルボニル、アリール- $C_0 \sim C_8$  アルキル-O-カルボニル、ヘテロアリール- $C_0 \sim C_8$  アルキル-O-カルボニル、シクロアルキル- $C_0 \sim C_8$  アルキル-O-カルボニル、 $C_1 \sim C_8$  アルキルスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $C_1 \sim C_8$  アルキル-NH-スルホニル、アリールアルキル-NH-スルホニル、アリール-NH-スルホニル、ヘテロアリールアルキル-NH-スルホニル、ヘテロアリール-NH-スルホニル、アロイル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール- $C_1 \sim C_3$  アルキル、シクロアルキル- $C_1 \sim C_3$  アルキル、ヘテロシクリル- $C_1 \sim C_3$  アルキル、ヘテロアリール- $C_1 \sim C_3$  アルキル、又は保護基であり、前記それぞれは1個又は複数の前記(a)で挙げられた部分でさらに場合により置換されており、又は

$R^{30}$  及び  $R^{31}$  は、結合しているNと一緒にあって、ヘテロシクリル又はヘテロアリ

ールを形成し、これらはそれぞれ、上記の ( a )、保護基及び (  $X^{30} - Y^{31} -$  ) からなる群から選択される 1 から 3 個の置換基で場合により置換されており、前記ヘテロシクリルは、さらに、架橋することが可能であり ( メチレン、エチレン、又はプロピレン架橋により二環式部分を形成する )、 $X^{30}$  は、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_2 - C_8$  アルケニル -、 $C_2 - C_8$  アルキニル -、 $-C_0 - C_3$  アルキル -  $C_2 - C_8$  アルケニル -  $C_0 - C_3$  アルキル、 $C_0 - C_3$  アルキル -  $C_2 - C_8$  アルキニル -  $C_0 - C_3$  アルキル、 $C_0 - C_3$  アルキル -  $O - C_0 - C_3$  アルキル -、 $HO - C_0 - C_3$  アルキル -、 $C_0 - C_4$  アルキル -  $N(R^{30}) - C_0 - C_3$  アルキル -、 $N(R^{30})(R^{31}) - C_0 - C_3$  アルキル -、 $N(R^{30})(R^{31}) - C_0 - C_3$  アルケニル -、 $N(R^{30})(R^{31}) - C_0 - C_3$  アルキニル -、 $(N(R^{30})(R^{31}))_2 - C = N -$ 、 $C_0 - C_3$  アルキル -  $S(O)_0 - 2 - C_0 - C_3$  アルキル -、 $CF_3 - C_0 - C_3$  アルキル -、 $C_1 - C_8$  ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール -  $C_1 - C_3$  アルキル -、シクロアルキル -  $C_1 - C_3$  アルキル -、ヘテロシクリル -  $C_1 - C_3$  アルキル -、ヘテロアリール -  $C_1 - C_3$  アルキル -、 $N(R^{30})(R^{31}) -$  ヘテロシクリル -  $C_1 - C_3$  アルキル - であり、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、( a ) の 1 から 3 個の置換基で場合により置換されており、 $Y^{31}$  は、直接結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{30})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-N(R^{30})-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^{30})-$ 、 $-N(R^{30})-C(S)-$ 、 $-C(S)-N(R^{30})-$ 、 $-N(R^{30})-C(O)-N(R^{31})-$ 、 $-N(R^{30})-C(NR^{30})-N(R^{31})-$ 、 $-N(R^{30})-C(NR^{31})-$ 、 $-C(NR^{31})-N(R^{30})-$ 、 $-N(R^{30})-C(S)-N(R^{31})-$ 、 $-N(R^{30})-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{31})-$ 、 $-N(R^{30})-C(S)-O-$ 、 $-O-C(S)-N(R^{31})-$ 、 $-S(O)_0 - 2 -$ 、 $-SO_2N(R^{31})-$ 、 $-N(R^{31})-SO_2-$  及び  $-N(R^{30})-SO_2N(R^{31})-$  からなる群から選択される、置換基である。

## 【0056】

限定されない例として、置換フェニルは、2 - フルオロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル、2 - フルオロ - 3 - プロピルフェニルを含む。他の限定されない例として、置換 n - オクチルは、2, 4 - ジメチル - 5 - エチル - オクチル及び 3 - シクロペンチル - オクチルを含む。この定義には、酸素で置換されてカルボニル -  $CO-$  を形成するメチレン (  $-CH_2-$  ) が含まれる。

## 【0057】

例えば、フェニル、チオフェニル、又はピリジニルなどの、環構造の隣接原子に結合された 2 個の場合による置換基がある場合、これらの置換基は、結合している原子と一緒にあって、1、2、又は 3 個の環状ヘテロ原子を有する 5 又は 6 員のシクロアルキル又は複素環を場合により形成する。

## 【0058】

好ましい一実施形態では、ヒドロカルビル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、複素環式、アリール、ヘテロアリール、芳香族多環、非芳香族多環、ポリヘテロアリール、非芳香族ポリ複素環式及び混合アリール及び非アリールポリ複素環の基は非置換である。

## 【0059】

他の好ましい実施形態では、ヒドロカルビル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、複素環式、アリール、ヘテロアリール、芳香族多環、非芳香族多環、ポリヘテロアリール、非芳香族ポリ複素環式及び混合アリール及び非アリールポリ複素環の基は、1 から 3 個の独立に選択された置換基で置換される。

## 【0060】

アルキル基上の好ましい置換基は、限定はしないが、ヒドロキシル、ハロゲン ( 例えば、単一のハロゲン置換基又は複数のハロ置換基。後者の場合、 $CF_3$  又はアルキル基などの基は複数の  $C1$  を有する )、シアノ、ニトロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル

10

20

30

40

50

、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、 $-OR^u$ 、 $-SR^u$ 、 $-S(=O)R^y$ 、 $-S(=O)_2R^y$ 、 $-P(=O)_2R^y$ 、 $-S(=O)_2OR^y$ 、 $-P(=O)_2OR^y$ 、 $-NR^vR^w$ 、 $-NR^vS(=O)_2R^y$ 、 $-NR^vP(=O)_2R^y$ 、 $-S(=O)_2NR^vR^w$ 、 $-P(=O)_2NR^vR^w$ 、 $-C(=O)OR^y$ 、 $-C(=O)R^u$ 、 $-C(=O)NR^vR^w$ 、 $-OC(=O)R^u$ 、 $-OC(=O)NR^vR^w$ 、 $-NR^vC(=O)OR^y$ 、 $-NR^xC(=O)NR^vR^w$ 、 $-NR^xS(=O)_2NR^vR^w$ 、 $-NR^xP(=O)_2NR^vR^w$ 、 $-NR^vC(=O)R^u$ 、又は $-NR^vP(=O)_2R^y$ を含み、 $R^u$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、又はアリールであり、 $R^v$ 、 $R^w$ 及び $R^x$ は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、又はアリール、或いは前記 $R^v$ 及び $R^w$ は、結合しているNと一緒にあって複素環を場合により形成し、 $R^y$ は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、又はアリールである。上述の例示的な置換基において、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、複素環及びアリールなどの基はそれ自体、場合により置換されうる。

#### 【0061】

アルケニル及びアルキニル基上の好ましい置換基は、限定はしないが、アルキル又は置換アルキル、さらには好ましいアルキル置換基と記載される基をも含む。

#### 【0062】

シクロアルキル基上の好ましい置換基は、限定はしないが、ニトロ、シアノ、アルキル、又は置換アルキル、さらには好ましいアルキル置換基と記載される基をも含む。他の好ましい置換基は、限定はしないが、スピロ結合又は縮合環式置換基、好ましくはスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環（ヘテロアリールを除く）、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、又は縮合アリールを含み、前述のシクロアルキル、シクロアルケニル、複素環及びアリール置換基はそれ自体場合により置換されうる。

#### 【0063】

シクロアルケニル基上の好ましい置換基は、限定はしないが、ニトロ、シアノ、アルキル、又は置換アルキル、さらには好ましいアルキル置換基と記載される基をも含む。他の好ましい置換基は、限定はしないが、スピロ結合又は縮合環式置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環（ヘテロアリールを除く）、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、又は縮合アリールを含み、前述のシクロアルキル、シクロアルケニル、複素環及びアリール置換基はそれ自体場合により置換されうる。

#### 【0064】

アリール基上の好ましい置換基は、限定はしないが、ニトロ、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、シクロアルケニル又は置換シクロアルケニル、シアノ、アルキル又は置換アルキル、さらには好ましいアルキル置換基と記載される基をも含む。他の好ましい置換基は、限定はしないが、縮合環式置換基、特に縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、又は縮合アリールを含み、前述のシクロアルキル、シクロアルケニル、複素環及びアリール置換基はそれ自体場合により置換されうる。アリール基（限定しない例として、フェニル）上のさらに他の好ましい置換基は、限定はしないが、ハロアルキル及び好ましいアルキル置換基と記載される基を含む。

#### 【0065】

複素環基上の好ましい置換基は、限定はしないが、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ニトロ、オキソ（すなわち、 $=O$ ）、シアノ、アルキル、置換アルキル、さらには好ましいアルキル置換基と記載される基をも含む。複素環基上の他の好ましい置換基は、限定はしないが、有効な任意の1つ又は複数の結合点におけるスピロ結合又は縮合環式置換基、より好ましくはスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環（ヘテロアリールを除く）、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環及び縮合アリールを含み、前述のシク

10

20

30

40

50

ロアルキル、シクロアルケニル、複素環及びアリール置換基はそれ自体場合により置換されうる。

【0066】

好ましい一実施形態では、複素環基は、炭素、窒素及び/又は硫黄上の1つ又は複数の位置で置換される。窒素上の好ましい置換基は、限定はしないが、N-オキシド、アルキル、アリール、アラルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニル、アリールスルホニル、アルコキシカルボニル、又はアラルコキシカルボニルを含む。硫黄上の好ましい置換基は、限定はしないが、オキソ及びC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルを含む。いくつかの好ましい実施形態では、窒素及び硫黄ヘテロ原子は独立に場合により酸化され、窒素ヘテロ原子は独立に場合により四級化されうる。

10

【0067】

アルキル基上の特に好ましい置換基は、ハロゲン及びヒドロキシを含む。

【0068】

アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルなどの、環基上の特に好ましい置換基は、ハロゲン、アルコキシ及びアルキルを含む。

【0069】

芳香族多環上の好ましい置換基は、限定はしないが、オキソ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、シクロアルキルアルキル(例えば、シクロプロピルメチル)、オキシアルキル、ハロ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルケトン、ニトリル、カルボキシアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル及びアルコキシなどのOR<sup>a a</sup>を含み、R<sup>a a</sup>は、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>4</sub>~C<sub>9</sub>シクロアルキル、C<sub>4</sub>~C<sub>9</sub>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(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>Z<sup>a</sup>R<sup>b b</sup>からなる群から選択され、Z<sup>a</sup>は、O、NR<sup>c c</sup>、S及びS(O)からなる群から選択され、R<sup>b b</sup>は、H、C<sup>1</sup>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>4</sub>~C<sub>9</sub>シクロアルキル、C<sub>4</sub>~C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>4</sub>~C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールと非アリール多環の混合物、ヘテロアリール、アリールアルキル、(例えば、ベンジル)及びヘテロアリールアルキル(例えば、ピリジルメチル)からなる群から選択され、R<sup>c c</sup>は、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>4</sub>~C<sub>9</sub>シクロアルキル、C<sub>4</sub>~C<sub>9</sub>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(例えば、ベンジル)、ヘテロアリールアルキル(例えば、ピリジルメチル)及びアミノアシルからなる群から選択される。

20

30

【0070】

非芳香族多環上の好ましい置換基は、限定はしないが、オキソ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC<sub>3</sub>~C<sub>9</sub>シクロアルキルを含む。特に断りのない限り、非芳香族多環置換基は、非置換シクロアルキル基並びに限定はしないが、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、オキソ、ハロ、ヒドロキシ、アミノアルキル、オキシアルキル、アルキルアミノ及びアルコキシなどのOR<sup>a a</sup>を含む、1つ又は複数の好適な置換基により置換されるシクロアルキル基の両方を含む。このようなシクロアルキル基の好ましい置換基は、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、オキシアルキル、アルキルアミノ及びアミノアルキルを含む。

40

【0071】

ポリヘテロアリール基の炭素原子上の好ましい置換基は、限定はしないが、直鎖及び分岐鎖の場合により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、不飽和部分(すなわち、1つ又は複数の二重又は三重C-C結合がある)、アシル、オキソ、シクロアルキル、ハロ、オキシアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノ、OR<sup>a a</sup>(例えば、アルコキシ)及び式-O-(CH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>))<sub>1-3</sub>Hの置換基を含む。好適な直鎖及び分岐鎖C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル置換基の例は、限定はしないが、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチルなどを含む。好ましい置換基は、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、オキシアルキル、アルキルアミノ及びアミノアルキルを含む。好ましくは、窒素原子上の置換基は、例えば、N-オキシド

50

又は  $R^c$  を含む。窒素原子上の好ましい置換基は、H、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、アシル、アミノアシル及びスルホニルを含む。好ましくは、硫黄原子は、非置換である。硫黄原子上の好ましい置換基は、限定はしないが、オキソ及び低級アルキルを含む。

【0072】

非芳香族ポリ複素環基の炭素原子上の好ましい置換基は、限定はしないが、直鎖及び分岐鎖の場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル、不飽和部分（すなわち、1つ又は複数の二重又は三重 C - C 結合がある）、アシル、オキソ、シクロアルキル、ハロ、オキシアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノ及び  $OR^a$ 、例えばアルコキシを含む。好適な直鎖及び分岐鎖  $C_1 \sim C_6$  アルキル置換基の例は、限定はしないが、メチル、エチル、n - プロピル、2 - プロピル、n - ブチル、s - ブチル、t - ブチルなどを含む。好ましい置換基は、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、オキシアルキル、アルキルアミノ及びアミノアルキルを含む。好ましくは、窒素原子上の置換基は、例えば、N - オキシド又は  $R^c$  を含む。好ましい N 置換基は、H、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、アシル、アミノアシル及びスルホニルを含む。好ましくは、硫黄原子は、非置換である。好ましい S 置換基は、オキソ及び低アルキルを含む。

10

【0073】

混合アリアル及び非アリアルポリ複素環基上の好ましい置換基は、限定はしないが、ニトロ又は非芳香族多環基について上で説明されているものを含む。炭素原子上の好ましい置換基は、限定はしないが、- N - OH、= N - OH、場合により置換されているアルキル、不飽和部分（すなわち、1つ又は複数の二重又は三重 C - C 結合がある）、オキソ、アシル、シクロアルキル、ハロ、オキシアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノ及び  $OR^a$ 、例えばアルコキシを含む。好ましくは、窒素原子上の置換基は、例えば、N - オキシド又は  $R^c$  を含む。好ましい N 置換基は、H、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、アシルアミノアシル及びスルホニルを含む。好ましくは、硫黄原子は、非置換である。好ましい S 置換基は、オキソ及び低アルキルを含む。

20

【0074】

「ハロヒドロカルビル」は、1個から全部の水素が1個又は複数のハロで置換されているヒドロカルビル部分である。

【0075】

「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、塩素、臭素、フッ素、又はヨウ素を意味することが意図されている。本明細書で使用されている「アシル」という用語は、アルキルカルボニル又はアリアルカルボニル置換基を指す。「アシルアミノ」という用語は、窒素原子に結合されたアミド基（すなわち、 $R - CO - NH -$ ）を指す。「カルバモイル」という用語は、カルボニル炭素原子に結合されたアミド基（すなわち、 $NH_2 - CO -$ ）を指す。それに加えて、アシルアミノ又はカルバモイル置換基の窒素原子は、場合により置換されている。「スルホンアミド」という用語は、硫黄又は窒素原子のいずれかにより結合されたスルホンアミド置換基を指す。「アミノ」という用語は、 $NH_2$ 、アルキルアミノ、アリアルアミノ及び環式アミノ基を含むことを意図している。本明細書で使用されている「ウレイド」という用語は、置換又は非置換尿素部分を指す。

30

【0076】

「基」という用語は、1個又は複数の不対電子を含む化学的部分を意味することが意図されている。

40

【0077】

場合による置換基が、「1つ又は複数の」基から選択される場合、この定義は、すべての置換基が指定された基のうちの1つから選択されること、又はそれらの置換基が指定された基の2つ又はそれ以上から選択されることを含む。

【0078】

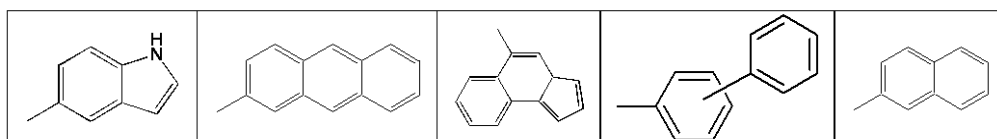
それに加えて、環式部分（すなわち、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル）上の置換基は、親環状部分に縮合して二環式又は三環式の縮合環系を形成する5～6員単環式及び9～14員二環式部分を含む。環式部分上の置換基は、共有結合

50



により親環状部分に結合されて二環式又は三環式の二環系を形成する5～6員単環式及び9～14員二環式部分も含む。例えば、場合により置換されているフェニルは、限定はしないが、

【化3】



10

を含む。

【0079】

「非置換」部分（例えば、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロアリールなど）は、この上で定義されているような部分の場合による置換基を有しないことを意味する。したがって、例えば、「非置換アリール」は、八口で置換されたフェニルを含まない。

【0080】

「保護基」という用語は、官能基に特徴的な化学作用を、他の反応に干渉しないように一時的にマスクするために合成で使用される基を意味することが意図されている。適切な保護基には、付加しやすい、除去しやすい、高収量反応である及び必要な反応条件に対し不活性であるという特徴がなければならない。保護基は、後続の化学反応において化学選択性が得られるように官能基の化学修飾により分子中に導入される。当業者である場合、本発明で化合物を調製する過程において、当該分子のどれかの上で感受性又は反応性の高い基を保護することが必要及び/又は望ましい場合がある。これは、限定はしないが、Bn-（又は-CH<sub>2</sub>Ph）、-CHPh<sub>2</sub>、all oc（又はCH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-）、BOC-、-Cbz（又はZ-）、-F-moc、-C(O)-CF<sub>3</sub>、N-フタルイミド、1-Adoc-、TBDMs-、TBDPS-、TMS-、TIPSS-、IPDMS-、-SiR<sub>3</sub>、SEM-、t-Bu-、Tr-、THP-及びアリル-などの従来の保護基を使用することで達成されうる。これらの保護基は、当業で知られている方法を使用して従来の段階で除去されうる。

20

30

【0081】

本明細書で使用されている「治療有効量」という用語は、所望の治療効果を誘発する量を指す。治療効果は、治療される疾病及び望まれている結果に依存する。そのようなものとして、治療効果は、疾病に伴う症状の重症度の減少又は疾病の進行の阻害（部分的又は完全）としてよい。さらに、治療効果は、脳内のHDACの阻害であるとしてよい。治療奏功を誘発するのに必要な量は、患者の年齢、健康状態、大きさ及び性別に基づき決定されうる。最適な量も、患者の治療への奏功を監視することに基づき決定されうる。投与は、限定はしないが、非経口、経口、局所、経鼻、気管内、又は直腸内を含む、任意の経路によるものとしてよい。いくつかの特に好ましい実施形態では、本発明の化合物は、病院環境で静脈内投与される。いくつかの他の好ましい実施形態では、経口経路による投与が好ましい場合がある。

40

【0082】

本発明のいくつかの化合物は、1つ又は複数のキラル中心及び/又は幾何異性体中心（E-及びZ-異性体）を有することができ、本発明は、すべてのそのような光学的ジアステレオ異性体及び幾何異性体を包含することは理解されるべきである。本発明は、さらに、本明細書で開示されている化合物のすべての互変異性型を含む。

【0083】

本発明は、さらに、本発明の化合物のプロドラッグも含む。「プロドラッグ」という用語は、プロドラッグが哺乳類被検体に投与されたときに活性成分を放出する能力を有する共有結合担体を表すことを意図されている。活性成分の放出はインビボで行われる。プロ

50

ドラッグは、当業者に知られている技術により調製されうる。これらの技術は、一般に、所定の化合物中の適切な官能基を修飾するものである。しかし、これらの修飾された官能基は、ルーチン操作又はインビボで元の官能基を再生する。本発明の化合物のプロドラッグは、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボン酸基、又は類似の基が修飾される化合物を含む。プロドラッグの例は、限定はしないが、エステル（例えば、酢酸塩、ギ酸塩及び安息香酸塩の誘導体）、式（I）の化合物中のヒドロキシ又はアミノ官能基のカルバミン酸塩（例えば、N, N - ジメチルアミノカルボニル）、アミド（例えば、トリフルオロアセチルアミノ、アセチルアミノなど）などを含む。

#### 【0084】

本発明の化合物は、そのまま、又はプロドラッグとして、例えばインビボの加水分解可能なエステル又はインビボの加水分解可能なアミドの形態で投与されうる。カルボキシ又はヒドロキシ基を含む本発明の化合物のインビボ加水分解可能なエステルは、例えば、ヒト又は動物の体内で加水分解され親酸又はアルコールを生成する医薬品として許容されるエステルである。カルボキシの好適な医薬品として許容されるエステルは、 $C_{1-6}$ -アルキルメチルエステル（例えば、メトキシメチル）、 $C_{1-6}$ -アルカノイルオキシメチルエステル（例えば、ピパロイルオキシメチル）、フタリジルエステル、 $C_{3-8}$ -シクロアルコキシカルボニルオキシ $C_{1-6}$ -アルキルエステル（例えば、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル）、1, 3-ジオキソレン-2-オニルメチルエステル（例えば、5-メチル-1, 3-ジオキソレン-2-オニルメチル及び $C_{1-6}$ -アルコキシカルボニルオキシエチルエステル（例えば、1-メトキシカルボニルオキシエチル）を含み、本発明の化合物中の任意の適切なカルボキシ基のところに形成されうる。

#### 【0085】

ヒドロキシ基を含む本発明の化合物のインビボ加水分解可能なエステルは、リン酸エステル及び - アシルオキシアルキルエーテルなどの無機エステル並びにエステルのインビボ加水分解の結果として分解し、親ヒドロキシ基を生じる関連化合物を含む。 - アシルオキシアルキルエーテルの例は、アセトキシメトキシ及び2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ-メトキシを含む。ヒドロキシの基を形成するインビボ加水分解可能エステルの選択は、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチル及び置換ベンゾイル及びフェニルアセチル、アルコキシカルボニル（炭酸アルキルエステルを生じる）、ジアルキルカルバモイル及びN - (N, N - ジアルキルアミノエチル) - N - アルキルカルバモイル（カルバミン酸塩を生じる）、N, N - ジアルキルアミノアセチル及びカルボキシエチルを含む。ベンゾイル上の置換基の例は、環窒素原子からメチレン基を介してベンゾイル環の3位又は4位に結合されたモルホリノ及びピペラジノを含む。カルボキシ基を含む本発明の化合物のインビボ加水分解可能なアミドに対する好適な値は、例えば、N - メチル、N - エチル、N - プロピル、N, N - ジメチル、N - エチル - N - メチル、又はN, N - ジエチルアミドなどのN -  $C_{1-6}$ -アルキル又はN, N - ジ -  $C_{1-6}$ -アルキルアミドである。

#### 【0086】

簡単のため、特に断りのない限り、部分は式（I）に示されている順序に対応する方向で書かれる。例えば、部分Jは、 $-C_{0-6}$ アルキル - アリール -  $C_{2-6}$ ヘテロアルキル - である場合、 $-C_{0-6}$ アルキル - 部分はQに結合しており、 $-C_{2-6}$ ヘテロアルキル - 部分はLに結合していることを意味している。

#### 【0087】

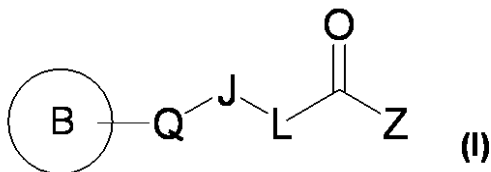
前記は、いくつかの態様及びこれらの好ましい実施形態を単に要約したに過ぎず、一切限定することを意図していない。これらの態様及びこれらの好ましい実施形態を、以下でさらに詳述する。

#### 【0088】

化合物

第1の態様において、本発明は、ヒストンデアセチラーゼの新しい阻害剤を提供する。第1の実施形態では、ヒストンデアセチラーゼの新しい阻害剤は、式（I）より表され

## 【化4】



並びにそのN-オキシド、水和物、溶媒和物、医薬品として許容される塩、プロドラッグ及び複合体、並びにそのラセミ混合物、ジアステレオマー及びエナンチオマーである

10

[式中、

Zは、-N(R<sup>1</sup>)OR<sup>2</sup>及びHからなる群から選択され、

Lは、共有結合及び-N(OR<sup>2</sup>)-からなる群から選択され、

Lが-N(OR<sup>2</sup>)-である場合、ZはHであり、

ZがHである場合、Lは-N(OR<sup>2</sup>)-であり、

Jは、共有結合、=CH-、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロアルキル-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-アリアル-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-アリアル-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル-アリアル-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル-ヘテロアリアル-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-シクロアルキル-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-ヘテロシクリル-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-、-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクリル-アリアル-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-、-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクリル-アリアル-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクリル-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-ヘテロアリアル-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-、-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクリル-ヘテロアリアル-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-アリアル-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-ヘテロアリアル-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-アリアル-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-ヘテロアリアル-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル-アリアル-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル-ヘテロアリアル-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル-アリアル-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル-ヘテロアリアル-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアリアル-アリアル-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアリアル-ヘテロアリアル-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-ヘテロアリアル-ヘテロアリアル-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-アリアル-ヘテロアリアル-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-アリアル-アリアル-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-、及び-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-からなる群から選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル及びシクロアルキル部分は、場合により置換されており、Jが=CH-である場合、Qは共有結合であり、Bはsp<sup>2</sup>炭素を介してJに結合しており、

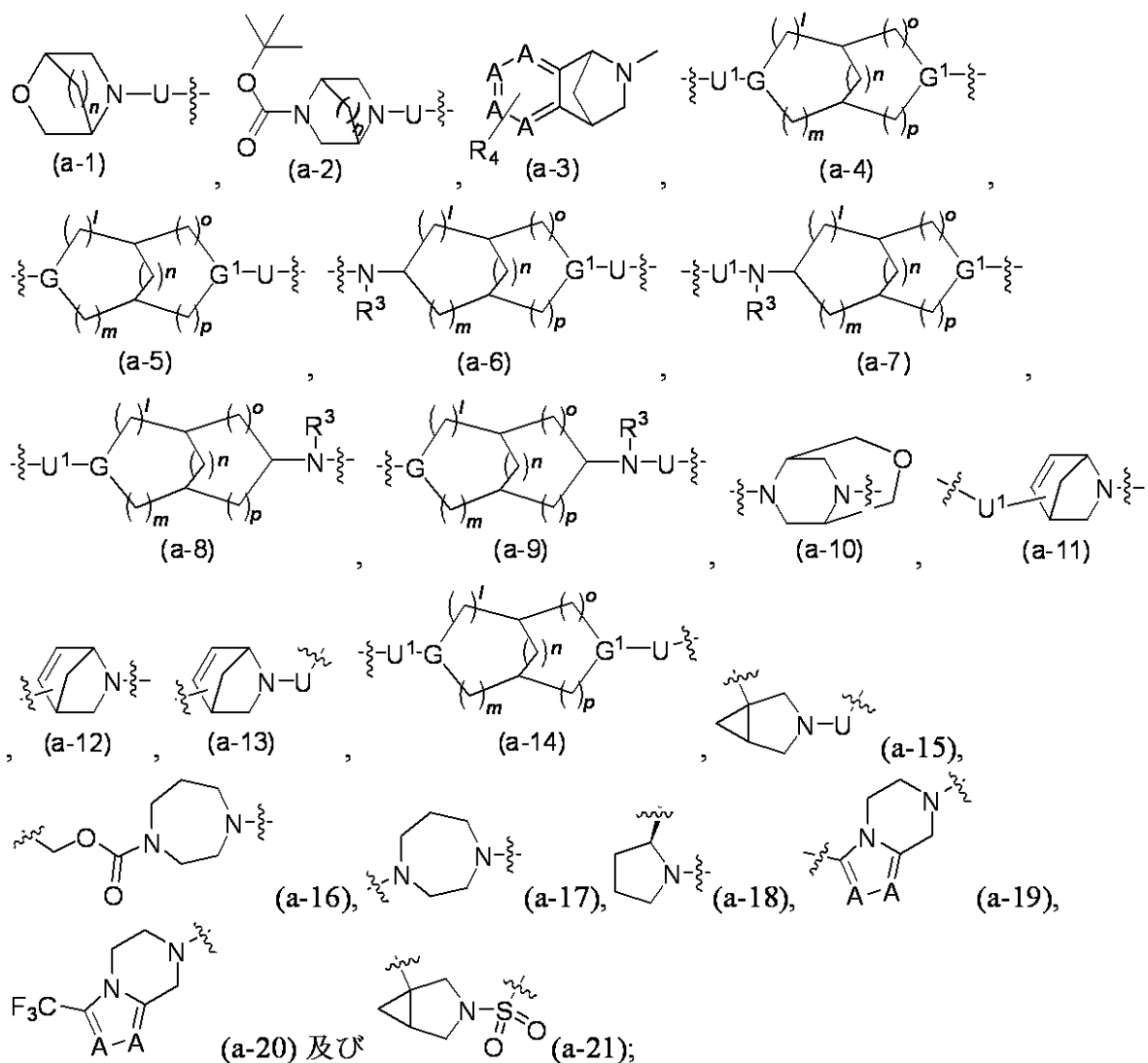
20

30

40

Qは、場合により置換されている

## 【化5】



10

20

30

又は可能な場合、その (R, R) 若しくは (S, S) エナンチオマー又はエナンチオマーの混合物からなる群から選択され、

G 及び G<sup>1</sup> は、炭素及び N から独立に選択され、変数 l、m、n、o 及び p は、0、1、2、又は 3 からそれぞれ独立に選択される数を表し、但し、Q により表される基が 6 員、7 員、8 員、又は 9 員の架橋又は縮合ヘテロシクリルをそれぞれ含むように、l、m、n、o 及び p の合計は 4、5、6、又は 7 であり、但し、G 及び G<sup>1</sup> が両方とも N である場合、l と o の合計はゼロではなく、m と p の合計がゼロではなく、n は、0 から 3 までの範囲の整数であり (好ましくは、Q は 7 員又は 8 員環を含み、特定の一実施形態では、Q が縮合二環式環を含むように n はゼロである)、

U は、-C<sub>0</sub>~C<sub>8</sub> アルキル - C(O) - C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>~C<sub>8</sub> アルキル - N(R<sup>3</sup>) - C(O) - C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>~C<sub>8</sub> アルキル - O - C(O) - C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>~C<sub>8</sub> アルキル - N(R<sup>3</sup>) - C(S) - C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>~C<sub>8</sub> アルキル - O - C(S) - C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>~C<sub>8</sub> アルキル - N(R<sup>3</sup>) - S(O)<sub>2</sub> - C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub> アルキル -、-C<sub>0</sub>~C<sub>8</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub> アルキル -、共有結合及び -O - C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub> アルキル - からなる群から選択され、

U<sup>1</sup> は、H、-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)-、-C<sub>0</sub>~C<sub>8</sub> アルキル - C(O) - C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>

40

50

アルキル -、 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - C<sub>0</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル -、 - C ( R<sup>1</sup> ) ( R<sup>2</sup> ) - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - C<sub>0</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル -、 - C ( R<sup>1</sup> ) ( R<sup>2</sup> ) - C ( O ) - C<sub>0</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル - O - C ( O ) - C<sub>0</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル -、 - C ( R<sup>1</sup> ) ( R<sup>2</sup> ) - O - C ( O ) - C<sub>0</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( S ) - C<sub>0</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル - O - C ( S ) - C<sub>0</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - S ( O )<sub>2</sub> - C<sub>0</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル -、 共有結合、 ( R<sup>3</sup> ) ( R<sup>3 a</sup> ) N - C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル -、 - O - C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - 及び R<sup>3</sup> - O - C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - からなる群から選択され、

又は

Qは、共有結合、 - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル -、 - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル -、 - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロシクリル -、 = N - O -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - S ( O )<sub>0 - 2</sub> - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - C ( O ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - シクロアルキル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - シクロアルキル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - シクロアルキル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - S ( O )<sub>0 - 2</sub> - N ( R<sup>3</sup> ) - シクロアルキル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - シクロアルキル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - O - C ( O ) - O - シクロアルキル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - O - シクロアルキル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ( C R<sup>3</sup> = C R<sup>3</sup> )<sub>1 - 2</sub> - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ( C C )<sub>1 - 2</sub> - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - アルケニル - C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - S O<sub>2</sub> - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - S O<sub>2</sub> - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - S ( O )<sub>2</sub> - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - S - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - S ( O ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - S ( O )<sub>2</sub> - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 = N - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - S O<sub>2</sub> - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C ( O ) - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - 架橋ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - O - C ( O ) - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( S ) - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - N ( R<sup>3</sup> ) - S ( O )<sub>2</sub> - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - S O<sub>2</sub> - N ( R<sup>3</sup> ) -、 - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - 及び - C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - O - からなる群から選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール部分は場合により置換されており、

B

10

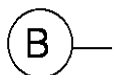
20

30

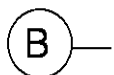
40

50

は、 $b - 1 a$  から  $b - 1 k$  まで及び  $b - 1$  から  $b - 1 2 5$  までからなる群から選択され、 $Q$  が  $= N - O -$  又は  $= N - O - C_0 - 3$  アルキルを介して

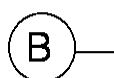


に結合している場合、 $Q$  は、

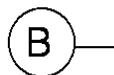


10

中の炭素 ( $Sol a - Penn a$  ら<sup>2</sup>) を介して結合しており、それぞれのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル及びアルケニル部分は、場合により置換されており、 $Q$  が共有結合であり、 $J$  が  $= C H -$  を介して

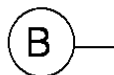


に結合している場合、 $Q$  は

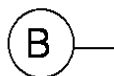


20

中で  $s p^2$  炭素を介して結合しており、又は



が  $b - 1$  から  $b - 1 2 1$  までからなる群から選択され、



30

中の  $N$  を介して  $Q$  に結合している場合、 $Q$  は共有結合、 $- C ( O ) - C_1 - C_3$  アルキル  
 $- O -$ 、 $- C_1 - C_8$  アルキル、 $- C_2 - C_6$  アルキル、 $- N ( R^3 ) - C_0 - C_3$  アル  
 キル、 $- C_0 - C_6$  アルキル、ヘテロシクリル、 $- C_0 - C_3$  アルキル、 $- C_0 - C_6$   
 アルキル、 $- C ( O ) - C_0 - C_3$  アルキル、 $- C_0 - C_6$  アルキル、 $- O - C_0 - C_3$  ア  
 ルキル、 $- C_1 - C_6$  アルキル、 $( C R^3 = C R^3 )_1 - 2 - C_0 - C_6$  アルキル、  
 $- C_1 - C_6$  アルキル、 $( C C )_1 - 2 - C_0 - C_6$  アルキル、 $- C_2 - C_6$  アルキ  
 ル、 $- N ( R^3 ) - C ( O ) - C_0 - C_3$  アルキル、 $- C_2 - C_6$  アルキル、 $- N ( R^3 ) -$   
 $C ( O ) -$  アルケニル、 $- C_0 - C_3$  アルキル、 $- C_0 - C_6$  アルキル、 $- C ( O ) - N ( R$   
 $^3 ) - C_0 - C_4$  アルキル、 $- C ( O ) - O - C_0 - C_4$  アルキル、 $- C_0 - C_6$  アル  
 キル、 $- S ( O )_2 - N ( R^3 ) - C_0 - C_3$  アルキル、 $- C_2 - C_6$  アルキル、 $- N ( R^3$   
 $) - S ( O )_2 - C_0 - C_3$  アルキル、 $- C_2 - C_3$  アルキル、 $- N ( R^3 ) - S ( O )_2$   
 $- N ( R^3 ) - C_0 - C_3$  アルキル、 $- C_2 - C_6$  アルキル、 $- S - C_0 - C_3$  アルキル  
 $- C_2 - C_6$  アルキル、 $- S ( O ) - C_0 - C_3$  アルキル、 $- C_0 - C_6$  アルキル、 $- S ($   
 $O )_2 - C_0 - C_3$  アルキル、 $- C_2 - C_6$  アルキル、 $- N ( R^3 ) - C ( O ) - N ( R^3$   
 $) - C_0 - C_3$  アルキル、 $- C_2 - C_3$  アルキル、 $- C = N - O - C_0 - C_3$  アルキル、  
 $- S O_2 - C_0 - C_6$  アルキル、ヘテロシクリル、 $- C_0 - C_3$  アルキル、 $- C ( O ) - C$

40

50

$C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル -、 -  $C_2 - C_4$  アルキル - N ( $R^3$ ) - C (O) -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル -、 -  $C_2 - C_4$  アルキル - O - C (O) -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル -、 -  $C_2 - C_4$  アルキル - N ( $R^3$ ) - C (S) -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル -、 -  $C_2 - C_4$  アルキル - O - C (S) -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル -、 -  $C_2 - C_4$  アルキル - N ( $R^3$ ) - S (O)<sub>2</sub> -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル -、 -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル - S (O)<sub>2</sub> - N ( $R^3$ ) -、 -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル - C (O) - N ( $R^3$ ) - 及び -  $C_0 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_0 - C_3$  アルキル - C (O) - O - からなる群から選択され、それぞれのアルキル、ヘテロシクリル及びアルケニル部分は、場合により置換されており、ヘテロシクリル部分は、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>0 - 3</sub> - で場合により架橋されており、

$R^1$  及び  $R^2$  は、 - H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル及び保護基からなる群から独立に選択され、

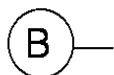
各  $R^3$  は、 - H、アルキル、 $C_0 \sim C_3$  アルキル - ヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_3$  アルキル -  $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_1 \sim C_3$  アルキル -  $C_2 \sim C_3$  アルキニル、 -  $C_2 \sim C_4$  アルキル - OR<sup>1</sup>、 -  $C_2 \sim C_4$  アルキル - NR<sup>3b</sup> R<sup>3c</sup>、 -  $C_2 \sim C_4$  アルキル - NR<sup>1</sup> R<sup>2</sup>、ヘテロアルキル、 $C_0 \sim C_6$  アルキルヘテロアリール、C (O) CF<sub>3</sub>、 - C (O) - NH<sub>2</sub>、 - C (O) - NR<sup>3b</sup> R<sup>3c</sup>、 - C (O) - NR<sup>1</sup> R<sup>2</sup>、 - C (O) - OR<sup>1</sup>、 - S (O)<sub>2</sub> - NR<sup>1</sup> R<sup>2</sup>、 - S (O)<sub>2</sub> - R<sup>1</sup>、 - C (O) - R<sup>1</sup>、 -  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 -  $C_0 \sim C_3$  アルキル -  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 -  $C_1 \sim C_6$  アルキルアリール、アリール、 $C_0 \sim C_3$  アルキル - ヘテロアリール及びヘテロアリールからなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール部分は、1 から 3 個までの独立に選択された置換基で場合により置換されており、

各  $R^{3a}$  は、 - H、アルキル、ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_3$  アルキニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキル - OR<sup>1</sup>、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、 $C_0 \sim C_6$  アルキルヘテロアリール、C (O) CF<sub>3</sub>、 - C (O) - NH<sub>2</sub>、 -  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 - アルキル -  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 -  $C_1 \sim C_6$  アルキルアリール、アリール、アルキルヘテロアリール及びヘテロアリール、共有結合からなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール部分は、場合により置換されており、

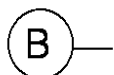
$R^3$  及び  $R^{3a}$  は、結合している原子と一緒にあって、複素環を場合により形成し、ヘテロシクリル部分は、場合により置換されており、

$R^{3b}$  及び  $R^{3c}$  は、結合している原子と一緒にあって、複素環を場合により形成し、ヘテロシクリル部分は、場合により置換されており、

但し、Q が構造 (a - 1)、(a - 2)、(a - 3)、(a - 20) であるか、又は U<sup>1</sup> が H、N ( $R^3$ ) ( $R^{3a}$ ) -  $C_2 \sim C_4$  アルキル -、又は  $R^3 - O - C_2 \sim C_4$  アルキル - である場合、



は存在せず、



は、水素、それぞれ場合により置換されているアリール、アリール - アルキル -、ヘテロ

10

20

30

40

50

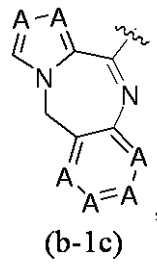
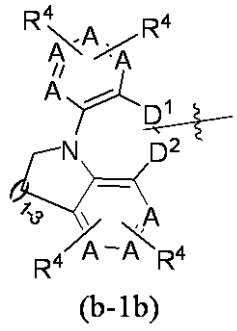
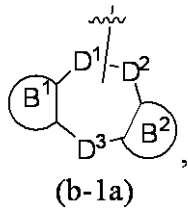
アリール、ヘテロアリール - アルキル - 、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル - アルキル、シクロアルキル - アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、(アリール)<sub>2</sub> - CH -  $C_0 \sim C_6$  アルキル - 、(アリール)(ヘテロアリール)CH -  $C_0 \sim C_6$  アルキル - 及び(ヘテロアリール)<sub>2</sub>CH -  $C_0 \sim C_6$  アルキル - からなる群から選択され、又は

ⓑ

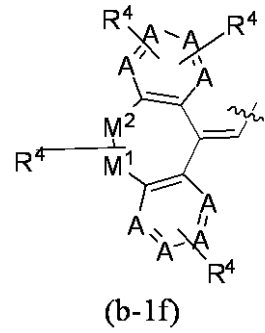
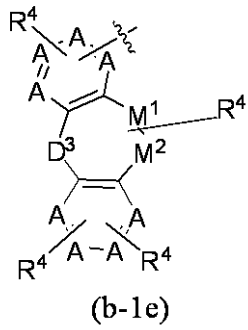
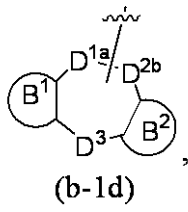
は、



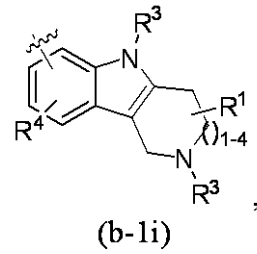
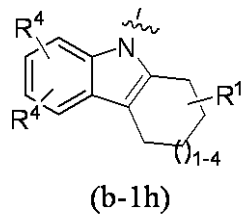
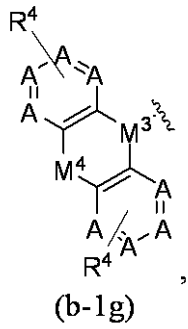
【化 6 - 1】



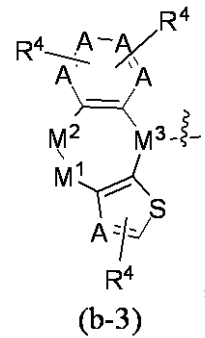
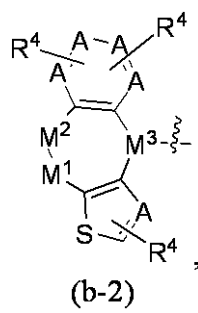
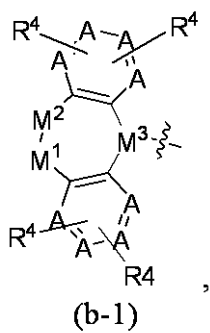
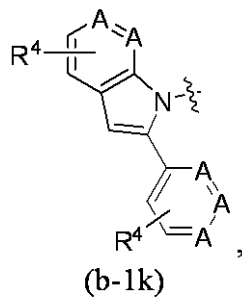
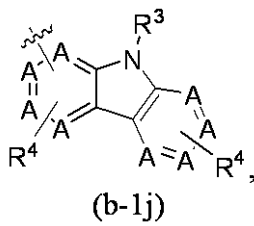
10



20

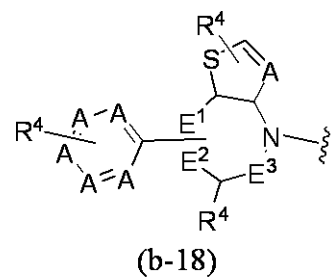
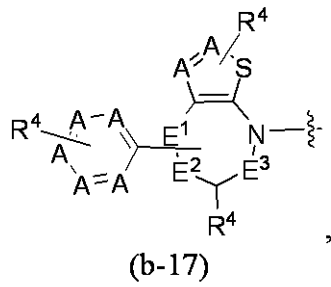
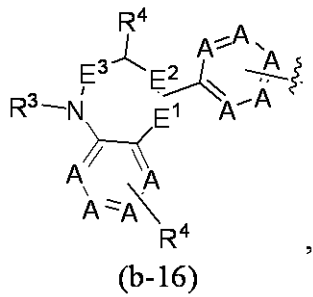
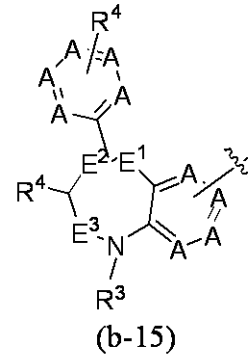
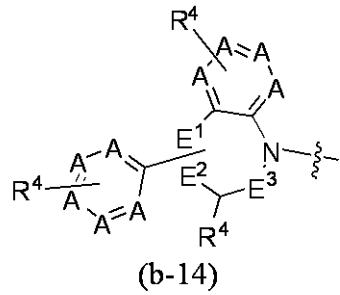
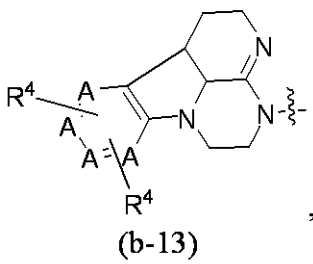
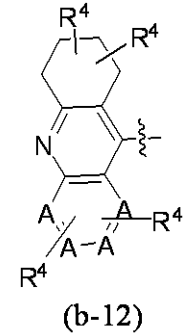
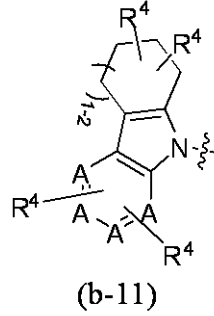
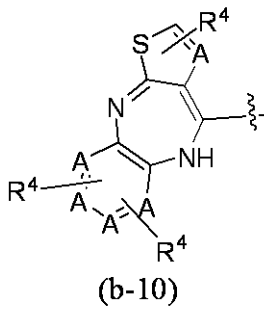
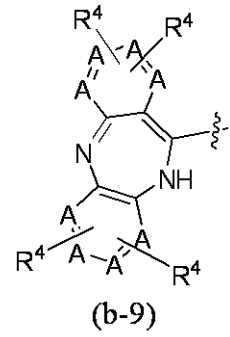
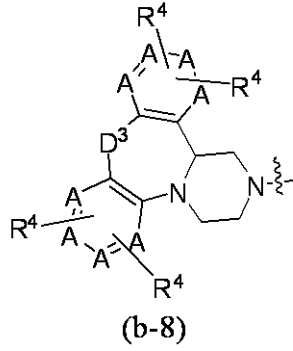
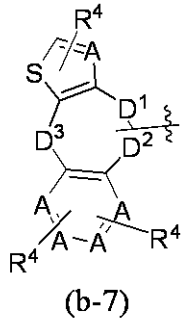
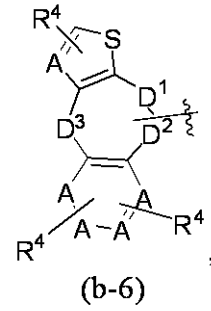
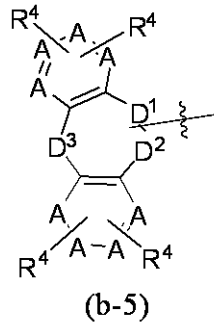
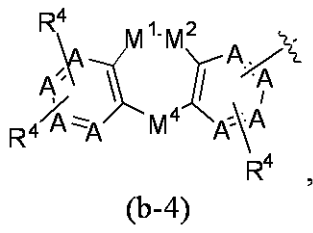


30



40

【化 6 - 2】



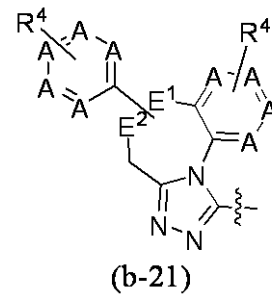
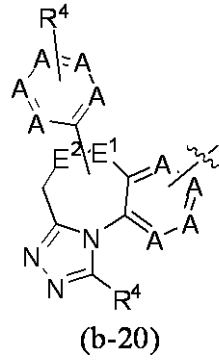
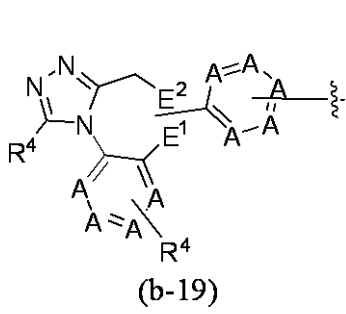
10

20

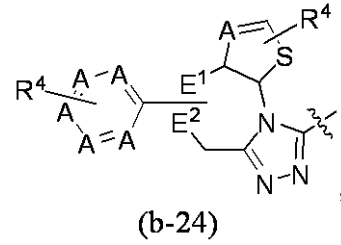
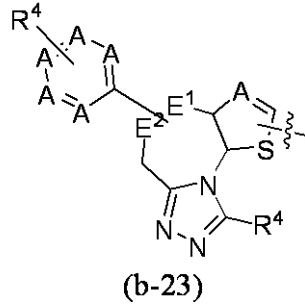
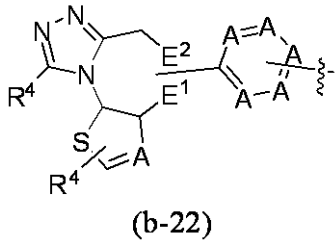
30

40

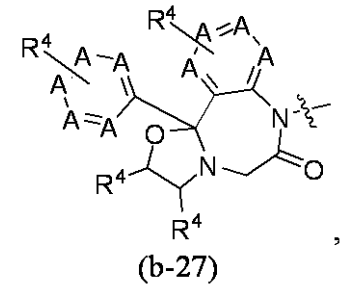
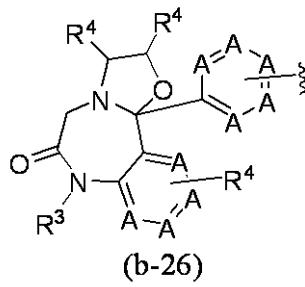
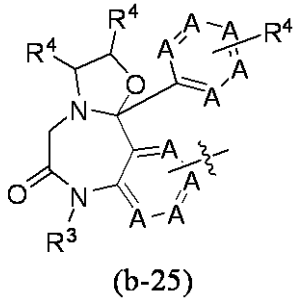
【化 6 - 3】



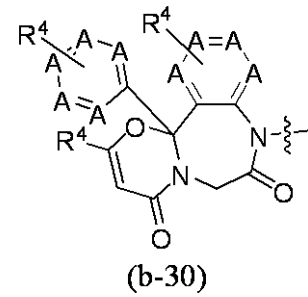
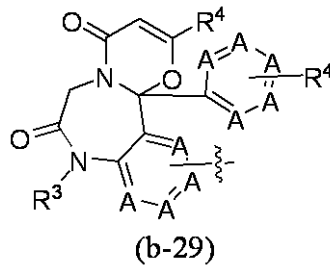
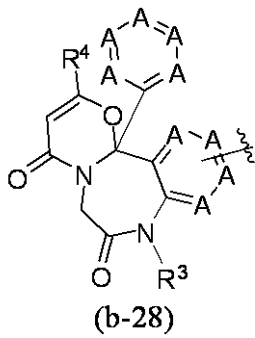
10



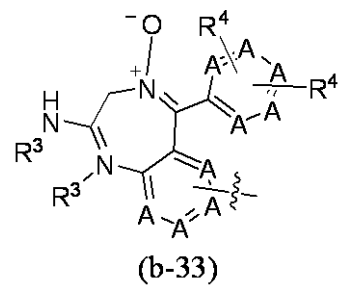
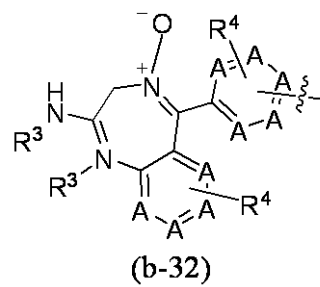
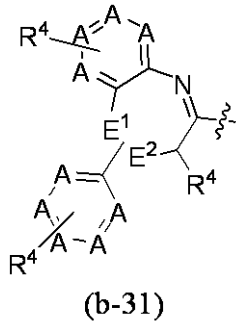
20



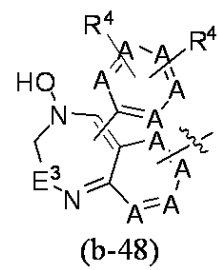
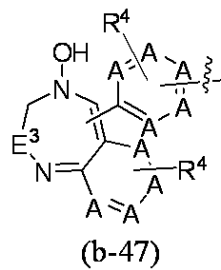
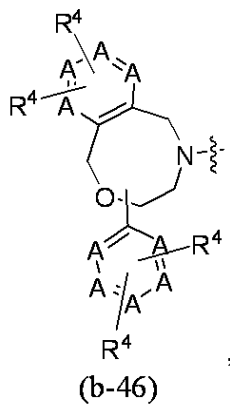
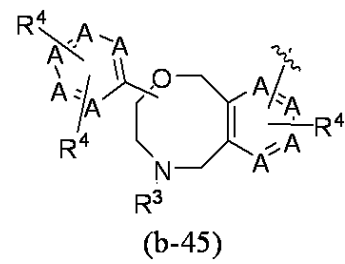
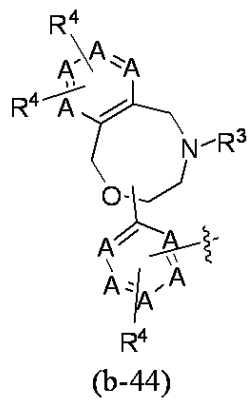
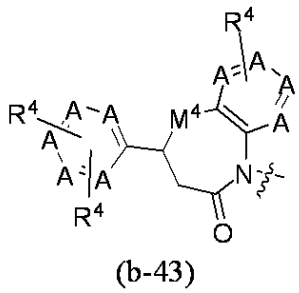
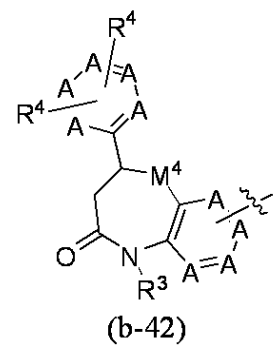
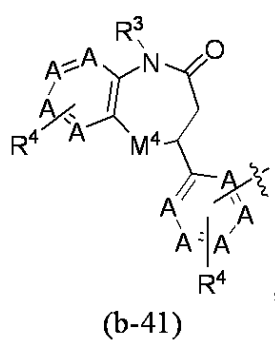
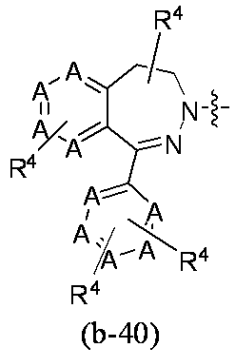
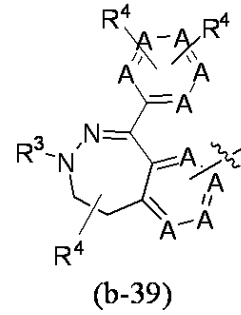
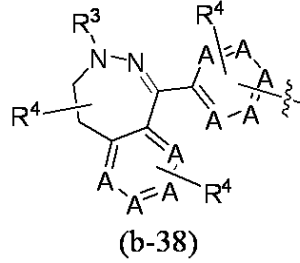
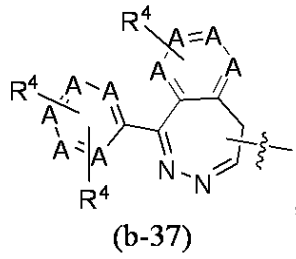
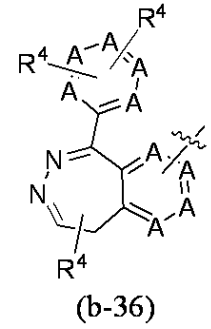
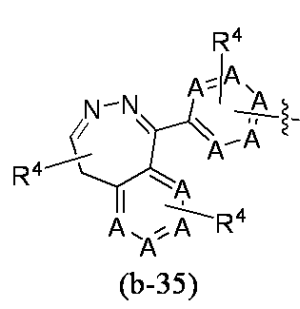
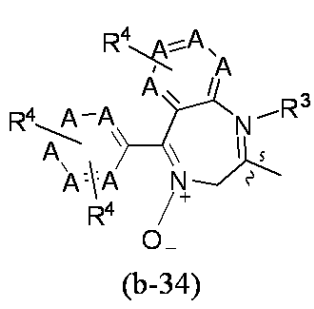
30



40



【化 6 - 4】



10

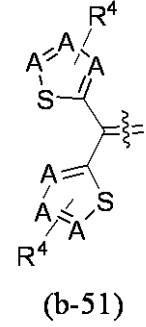
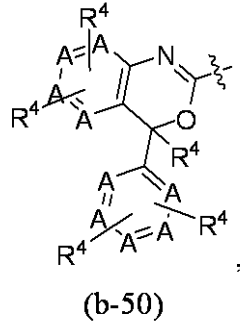
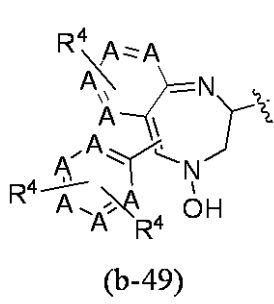
20

30

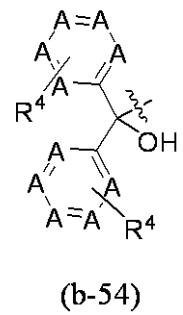
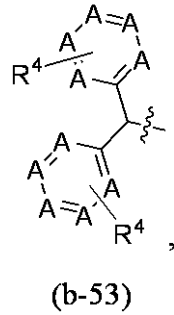
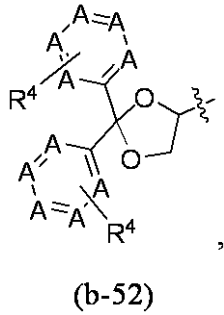
40

50

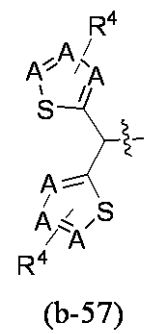
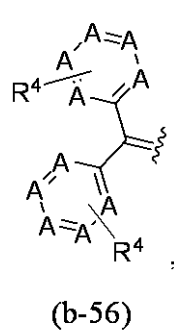
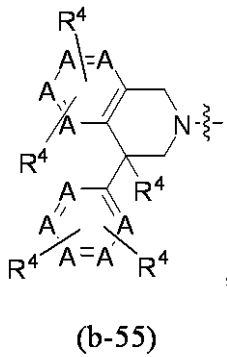
【化 6 - 5】



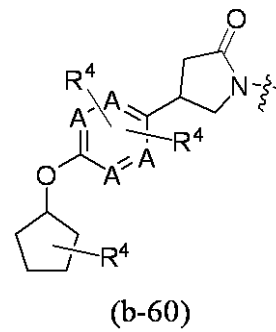
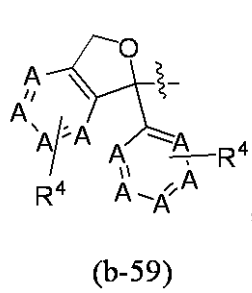
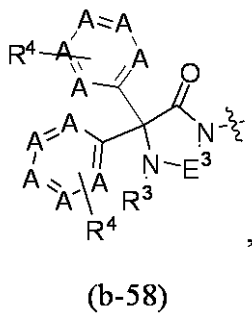
10



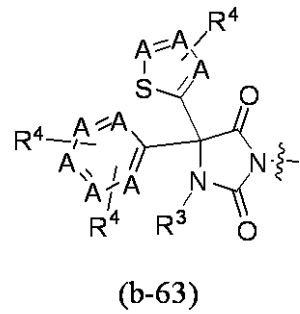
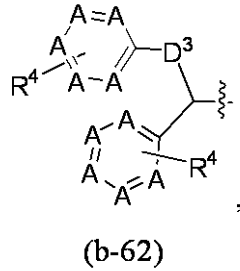
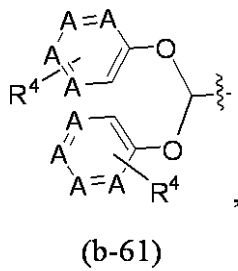
20



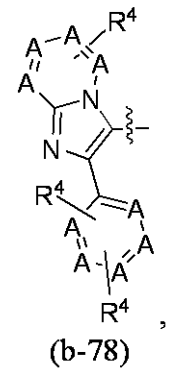
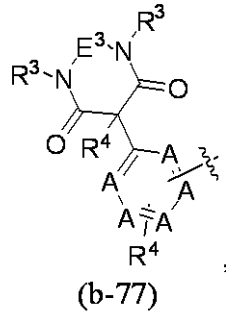
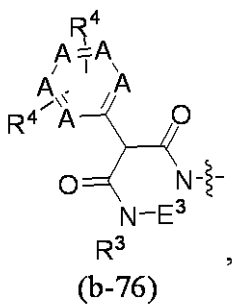
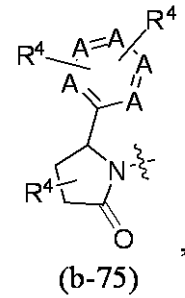
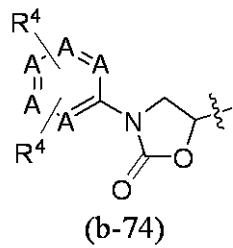
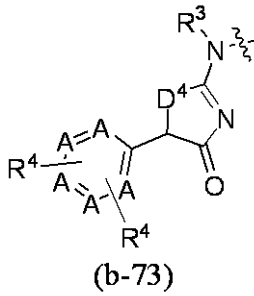
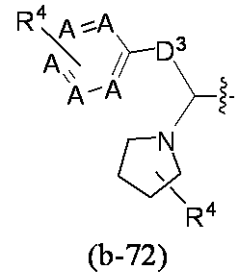
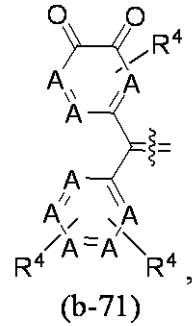
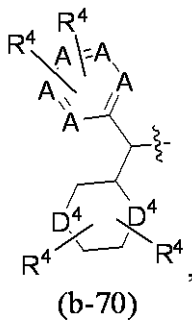
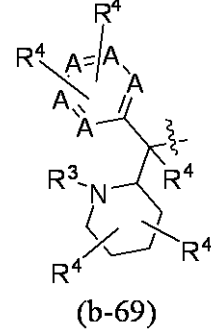
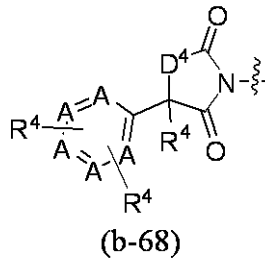
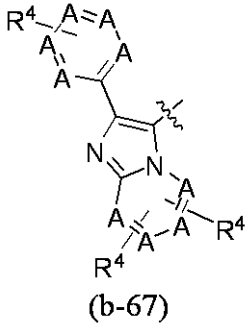
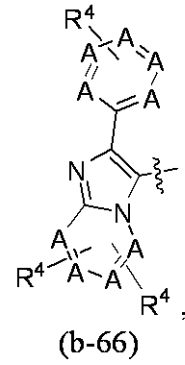
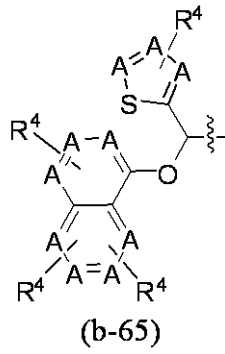
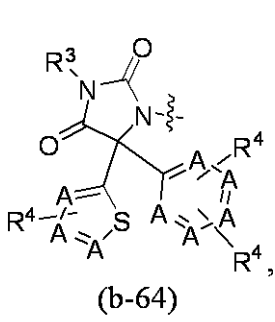
30



40



【化 6 - 6】



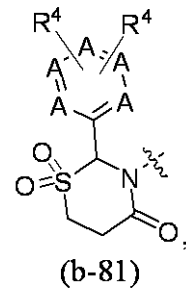
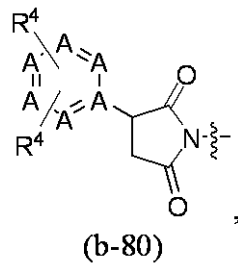
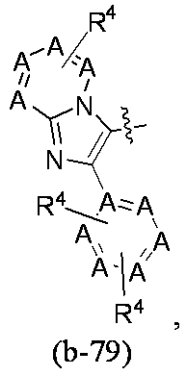
10

20

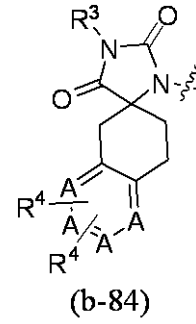
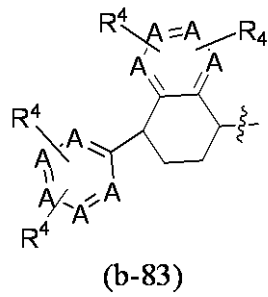
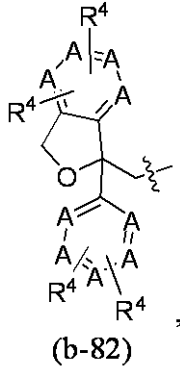
30

40

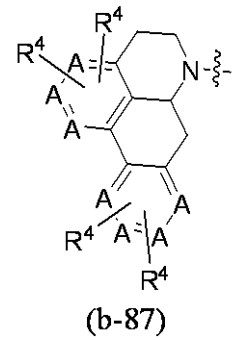
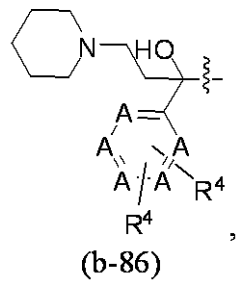
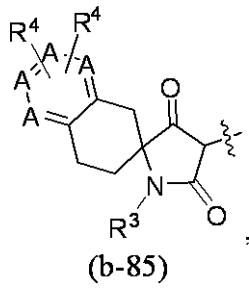
【化 6 - 7】



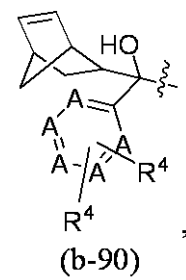
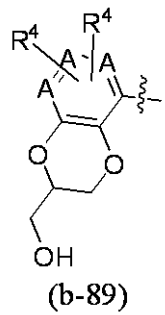
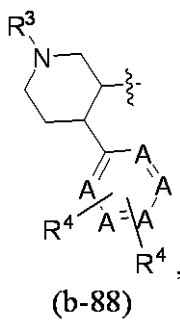
10



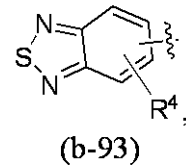
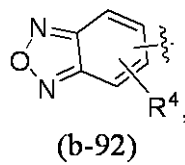
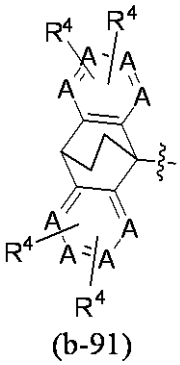
20



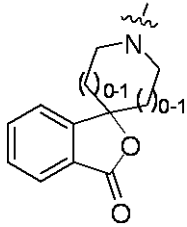
30



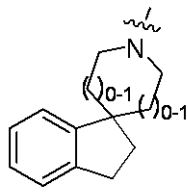
40



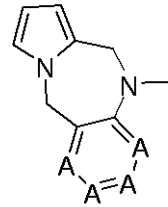
【化 6 - 8】



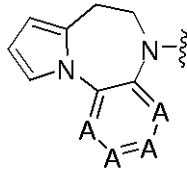
(b-94)



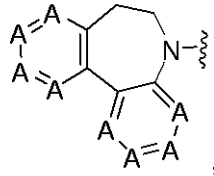
(b-95)



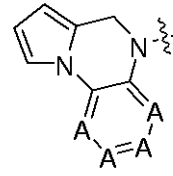
(b-96)



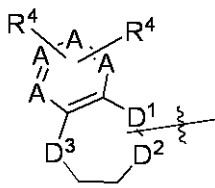
(b-97)



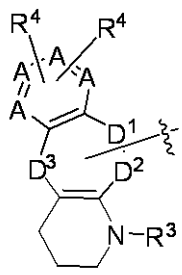
(b-98)



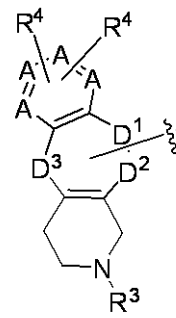
(b-99)



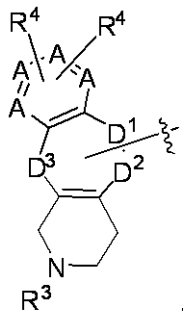
(b-100)



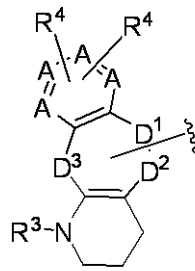
(b-101)



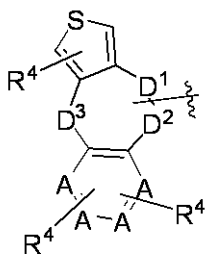
(b-102)



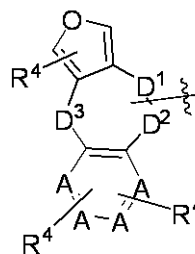
(b-103)



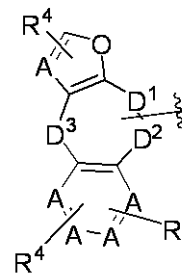
(b-104)



(b-105)



(b-106)



(b-107)

10

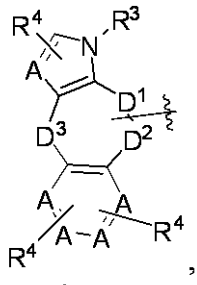
20

30

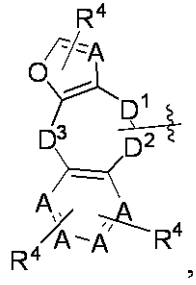
40



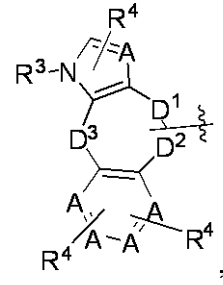
【化 6 - 9】



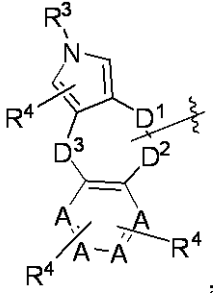
(b-108)



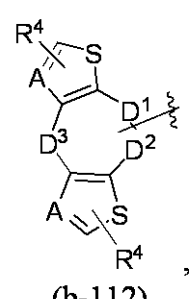
(b-109)



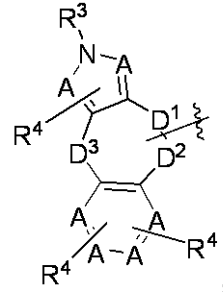
(b-110)



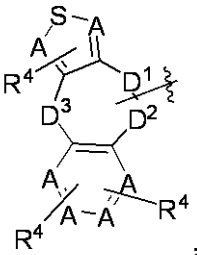
(b-111)



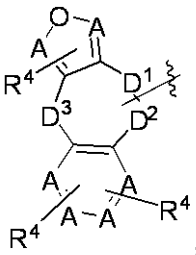
(b-112)



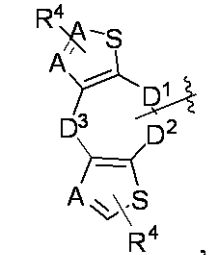
(b-113)



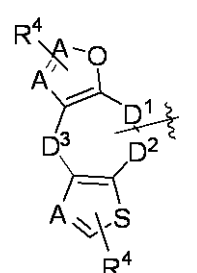
(b-114)



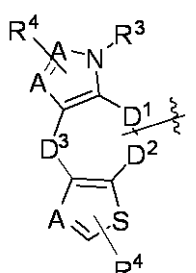
(b-115)



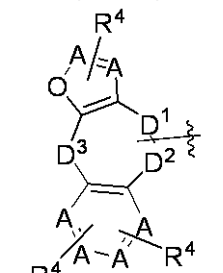
(b-116)



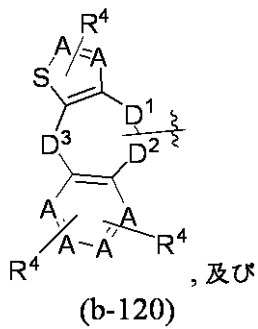
(b-117)



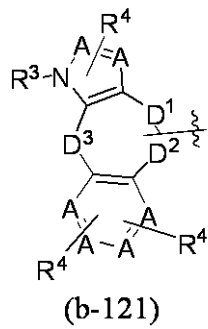
(b-118)



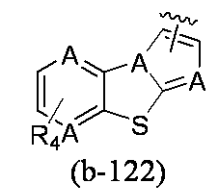
(b-119)



(b-120)



(b-121)



(b-122)

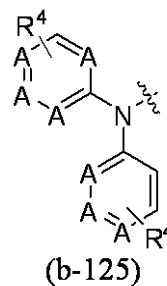
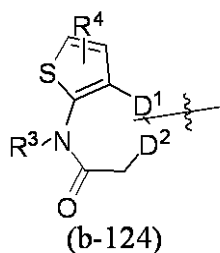
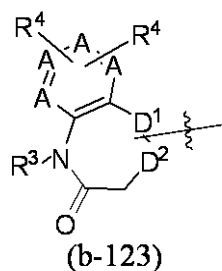
10

20

30

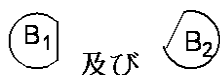
40

## 【化 6 - 1 0】



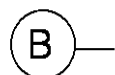
10

からなる群から選択された基であり、



は、フェニル、5員又は6員のヘテロアリール及びヘテロシクリルから独立に選択され、これらはそれぞれ、1から3個までの独立に選択された置換基で場合により置換されており、

但し、

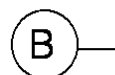


20

が、水素、それぞれ場合により置換されているアリール、アリール-アルキル-、ヘテロアリール、ヘテロアリール-アルキル-、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル-アルキル、シクロアルキル-アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル、(アリール)<sub>2</sub>-CH-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-、(アリール)(ヘテロアリール)CH-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-及び(ヘテロアリール)<sub>2</sub>CH-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-からなる群から選択される場合、Qはa-3、a-4、a-5、a-6、a-7、a-8、a-9、a-10、a-11、a-12、a-13及びa-14からなる群から選択され、

30

各Aは、N、-N-オキシド、-CH=及び-C(R<sup>4</sup>)=からなる群から独立に選択され、5員環又は6員環1個当たり2個以下のAは

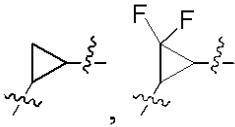


基中のNであり、1個以下のAは-N-オキシドであり、

基M<sup>1</sup>-M<sup>2</sup>は、共有結合、-N(R<sup>3</sup>)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)-、-S(O)<sub>0-2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>0-2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-C(O)N(R<sup>3</sup>)-、-C(O)-O-、-C(O)-CH<sub>2</sub>-、-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-、-CH(F)-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C(O)-、-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-、-CH<sub>2</sub>-CH(F)-、-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)-、-N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>-、-CH(R<sup>4</sup>)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH(R<sup>4</sup>)-、-N=C(R<sup>4</sup>)-、-C(R<sup>4</sup>)=N-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-CH(R<sup>3</sup>)-CH(R<sup>3</sup>)-、-C(R<sup>3</sup>)=C(R<sup>3</sup>)-、-C(R<sup>4</sup>)=C(R<sup>4</sup>)-、-CF=CH-、-CH=CF-

40

【化 7】

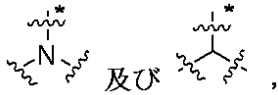


、 - CH<sub>2</sub> - 、 - C ( R<sup>3</sup> ) ( R<sup>3 a</sup> ) - 、 - S ( O )<sub>0 - 2</sub> - 、 - N ( R<sup>3</sup> ) - からなる群から選択されるか、又は存在せず、

M<sup>3</sup> は、

【化 8】

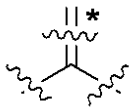
10



からなる群から選択されるか、

又は M<sup>3</sup> は

【化 9】

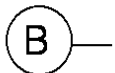


20

であり、Q は = N - O - 又は = N - O - C<sub>0 - 3</sub> アルキルを介して



に結合しているか、又は J が = C H - を介して



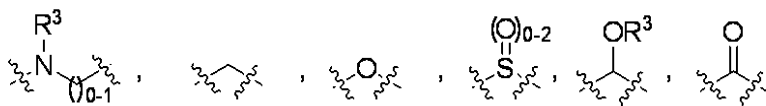
30

に結合しており、

\* は、Q への結合点を表し、

M<sup>4</sup> は、

【化 10】



40

及び共有結合からなる群から選択され、

M<sup>1</sup> - M<sup>2</sup> が共有結合である場合、M<sup>4</sup> は、

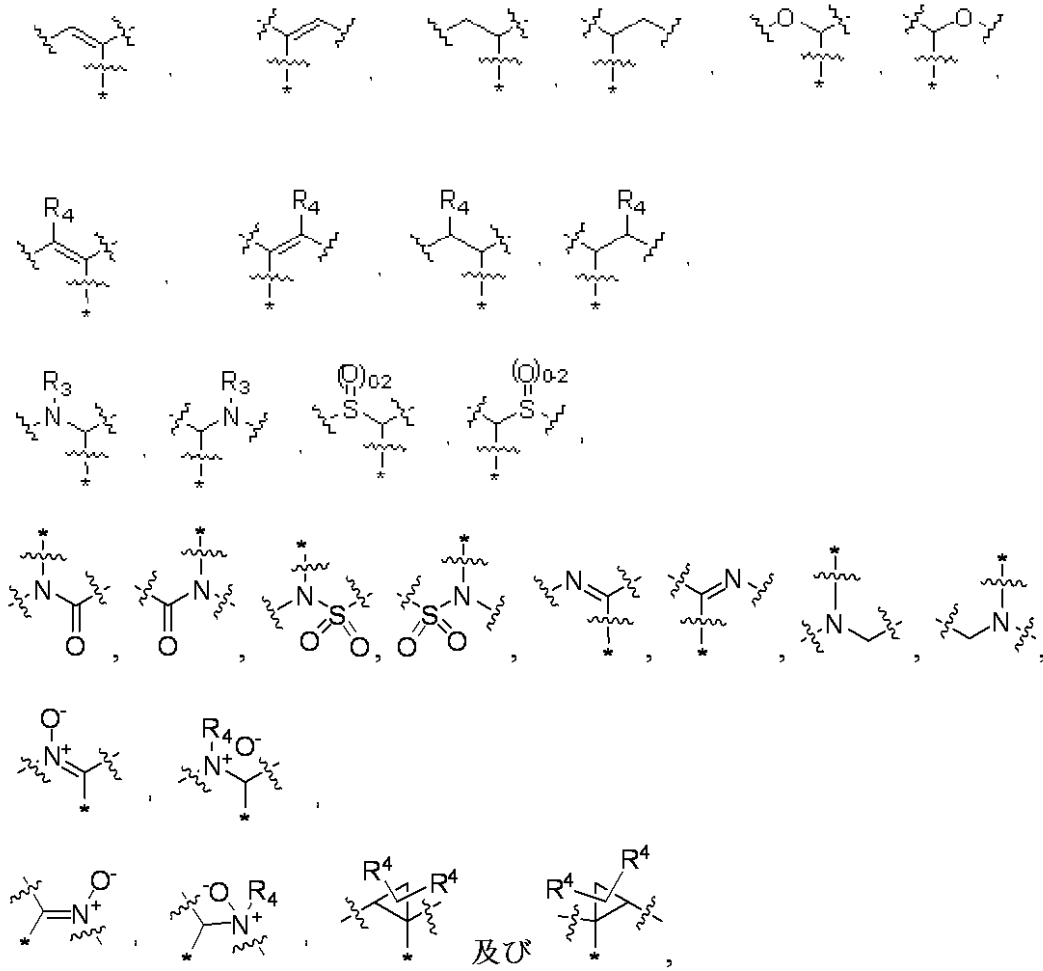
【化 11】



からなる群から選択され、

50

基 D<sup>1</sup> - D<sup>2</sup> 及び D<sup>1a</sup> - D<sup>2a</sup> は、  
【化 1 2】

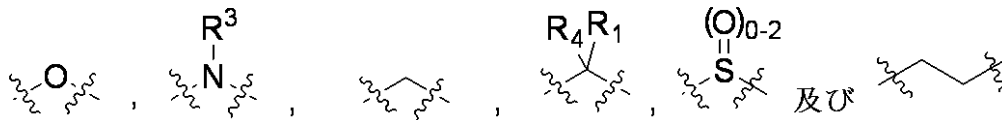


10

20

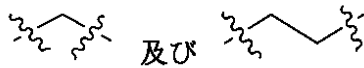
30

からなる群から選択され、  
\* は、Q への結合点を表し、  
D<sup>3</sup> は、共有結合、  
【化 1 3】



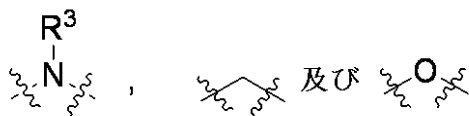
40

からなる群から選択され、  
【化 1 4】



は、場合により置換されており、  
D<sup>4</sup> は、

## 【化 15】



からなる群から選択され、

## 【化 16】

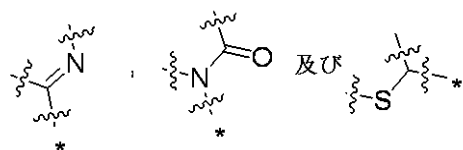


10

は、場合により置換されており、

基 E<sup>1</sup> - E<sup>2</sup> は、

## 【化 17】



20

からなる群から選択され、\*は、Qへの結合点を表し、

E<sup>3</sup> は、-C(O)-、-C(S)-、-CH<sub>2</sub>-、-C(OH)<sub>2</sub>- 及び -C=N(R<sup>3</sup>)- からなる群から選択され、

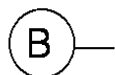
R<sup>4</sup> は、-H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル-R<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> アルキル-OR<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> アルキル-OR<sup>1</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> アルキル-C(O)-OR<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> アルキル-C(O)NR<sup>3</sup>、-CH=CH-C(O)-OR<sup>3</sup>、-CH=CH-C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3a</sup>)、-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-CF<sup>3</sup>、-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルキル-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3a</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> アルキル-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3a</sup>)、-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル-R<sup>3</sup>、-N(R<sup>3</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル-R<sup>3</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>3</sup>)R<sup>3a</sup>、-O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルキル-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3a</sup>)、-O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルキル-OR<sup>1</sup>、-S-R<sup>3</sup>、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル-R<sup>3</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル-R<sup>3</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> シクロアルキル、ヘテロシクリル、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> ヘテロシクリル-R<sup>3</sup>、-O-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アルキル-ヘテロシクリル、-O-ヘテロシクリル-C(O)-OR<sup>3</sup>、-O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> アルキル-アリール、-O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> アルキル-ヘテロアリール、-O-C(O)-NR<sup>3</sup>-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> アルキル-アリール、-O-C(O)-NR<sup>3</sup>-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> アルキル-ヘテロアリール、-O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> アルキル-ヘテロシクリルアリール、-O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> アルキル-ヘテロシクリル-ヘテロアリール、-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アルキル-ヘテロシクリル、-N(R<sup>3</sup>)C(O)N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> アルキル-ヘテロシクリル-R<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> アルキル-OC(O)-R<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> アルキル-N(R<sup>3</sup>)C(O)-O-R<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> アルキル-ヘテロシクリル-C(O)-O-R<sup>3</sup>、-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アルキル-ヘテロシクリル、F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-SCF<sub>3</sub>、-SF<sub>5</sub>、-SO<sub>3</sub>H、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルアリール、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルヘテロアリールからなる群から独立に選択され、前記 R<sup>4</sup> のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール部分は場合により置換されており、

30

40

50

又は



は、構造 b - 1 a から b - 1 k まで及び ( b - 1 ) から ( b - 1 2 5 ) までからなる群から選択され、一緒になった Q - J - L は、 - C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル - 、 - C ( O ) - C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - O - C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 = N - O - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル - 、 = N - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 = N - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルケニル - 、 = N - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキニル - 、 = N - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 = N - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルケニル - 、 = N - O - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルケニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルケニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルキニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルケニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルキニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルケニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルケニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルキニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - N ( R<sup>3</sup> ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルケニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロアリール - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルキニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - O - C ( O ) - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - C ( O ) - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - N ( R<sup>3</sup> ) - C ( O ) - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリール - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル - 、 - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - O - C ( O ) - ヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> アルキル - アリ

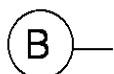


- $C_6$  アルケニル - 、  
 -  $C_0 - C_6$  アルキル - 架橋ヘテロシクリル - U - ヘテロアリール -  $C_0 - C_6$  アルキル - 、  
 -  $C_0 - C_6$  アルキル -  $N(R^3)$  - 架橋ヘテロシクリル - U - ヘテロアリール -  $C_0 - C_6$  アルキル - 、  
 -  $C_0 - C_6$  アルキル - 架橋ヘテロシクリル -  $N(R^3)$  - U - ヘテロアリール -  $C_0 - C_6$  アルキル - 、  
 -  $C_0 - C_6$  アルキル - 架橋ヘテロシクリル - U - アリール -  $C_0 - C_6$  アルキル - 、  
 -  $C_0 - C_6$  アルキル -  $N(R^3)$  - 架橋ヘテロシクリル - U - アリール -  $C_0 - C_6$  アルキル - 、  
 -  $C_0 - C_6$  アルキル - 架橋ヘテロシクリル -  $N(R^3)$  - U - アリール -  $C_0 - C_6$  アルキル - 、  
 -  $C_0 - C_6$  アルキル - 架橋ヘテロシクリル - U - アリール -  $C_2 - C_6$  アルケニル - 、  
 -  $C_0 - C_6$  アルキル -  $N(R^3)$  - 架橋ヘテロシクリル - U - アリール -  $C_2 - C_6$  アルケニル - 、  
 -  $C_0 - C_6$  アルキル - 架橋ヘテロシクリル -  $N(R^3)$  - U - アリール -  $C_2 - C_6$  アルケニル - 、  
 -  $C_0 - C_6$  アルキル - 架橋ヘテロシクリル - U - ヘテロアリール -  $C_2 - C_6$  アルケニル - 、  
 -  $C_0 - C_6$  アルキル -  $N(R^3)$  - 架橋ヘテロシクリル - U - ヘテロアリール -  $C_2 - C_6$  アルケニル - 、及び  
 -  $C_0 - C_6$  アルキル - 架橋ヘテロシクリル -  $N(R^3)$  - U - ヘテロアリール -  $C_2 - C_6$  アルケニル -

からなる群から選択され、

それぞれのアルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、ヘテロアリール及びヘテロシクリル部分は、場合により置換されており、架橋は、メチレン又はプロピレンであり、

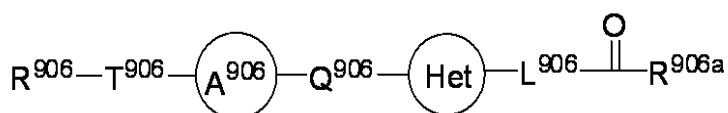
但し、式 (I) は、 $-Q-J-L-C(O)Z$  が、場合により置換されている  $-C_1 \sim C_{13}$  アルキル -  $N(R^3)$  -  $C_0 \sim C_6$  アルキル - アリール -  $C_2$  アルケニル -  $C(O)NHOH$  であり、



が、それぞれ場合により置換されている芳香族多環、非芳香族多環、混合アリール及び非アリール多環、ポリヘテロアリール、非芳香族ポリ複素環、並びに混合アリール及び非アリールポリ複素環からなる群から選択される化合物を除外し、

但し、式 (I) は、式 (A)

【化 18】



(式中、 $R^{906}$  は、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、

$T^{906}$  は、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル -  $S(O)_2 - C_0 \sim C_6$  アルキル - 、 $-C_0 \sim C_6$  アルキル -  $C(O) - C_0 \sim C_6$  アルキル - 及び  $C_1 \sim C_3$  アルキルからなる群から選択され、 $T^{906}$  は、 $R^{906}$  に結合している炭素原子において、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及び複素環からなる群から選択された部分で置換され、

$A^{906}$  は、場合により置換されている非架橋複素環であり、

$Q^{906}$  は、結合であり、

10

20

30

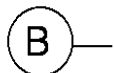
40

50



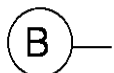
H e t は、場合により置換されている 5 員のアリール環であり、  
 L<sup>9 0 6</sup> は、結合又は - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル - であり、  
 R<sup>9 0 6 a</sup> は、- N ( R<sup>9 0 6 b</sup> ) O H であり、R<sup>9 0 6 b</sup> は、H、場合により置換されているアルキル及び場合により置換されているアリールからなる群から選択される) の化合物を除外し、

但し、式 ( I ) は、- Q - J - L - C ( O ) Z が、場合により置換されている - C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - X - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - フェニル - C<sub>2</sub> アルケニル - C ( O ) N H O H であり、



10

が、炭素環又は他の複素環と縮合された 5 員又は 6 員の芳香族複素環基であり、その



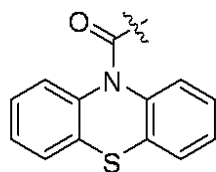
は、フェニル、他の 5 員又は 6 員の芳香族複素環基及び複素環基から選択された 1 から 4 個の置換基で置換されており、前記複素環基は、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、ベンジル基、又はピリジルメチル基で場合により置換されており、

X は、- C ( O ) N ( R<sup>A 1</sup> ) - 、 - O - C ( O ) - N ( R<sup>A 1</sup> ) - 、 - S O<sub>2</sub> - 、 - N ( R<sup>A 2</sup> ) S O<sub>2</sub> - からなる群から選択された構造を有する部分であり、R<sup>A 1</sup> 及び R<sup>A 2</sup> は、独立に - H 又は場合により置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである化合物を除外し、

20

但し、式 ( I ) は、B - Q - が、

【化 1 9】

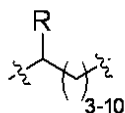


30

であり、

- J - L - が、

【化 2 0】

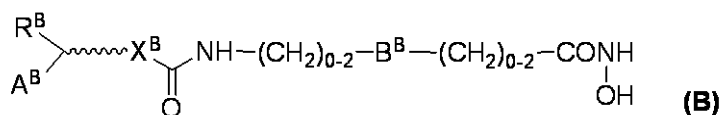


40

であり、R は、直接結合しているか、又はリンカーを介して結合しており、置換又は非置換アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアミノ、ナフサ、ピリジンアミノ、ペペリジノ、9 - プリン - 6 - アミン、チアゾールアミノ基、ヒドロキシル、分岐又は非分岐アルキル、アルケニル、アルキオキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ及びピリジン基からなる群から選択され、リンカーは、アミド部分、- O - 、- S - 、- N H - 及び - C H<sub>2</sub> - からなる群から選択される化合物を除外し、

但し、式 ( I ) は、式 ( B )

## 【化 2 1】



(式中、

R<sup>B</sup> は、H 又はフェニルであり、

A<sup>B</sup> は、場合により部分的又は全体的に不飽和の、また N、S 及び O からなる群から選  
 10 択される 1 個又は複数のヘテロ原子を場合により含み、ヒドロキシ、アルカノイルオキシ  
 、第 1 級、第 2 級アミノ又は第 3 級アミノ、アミノ C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、モノ若しくはジ  
 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキル - アミノ C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル及  
 びトリ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキルアンモニウム C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルで場合により置換されて  
 いる二環式又は三環式の残基であり

~~~~~

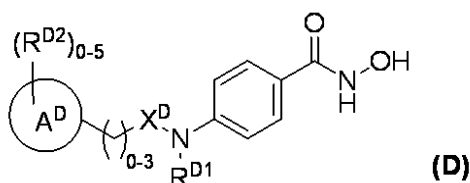
は、二重結合又は NR 基を場合により含む 1 から 5 個の炭素原子の鎖であり、R は、H 又
 20 は C₁ ~ C₄ アルキルであり、

X^B は、存在しない、又は酸素原子若しくは NR 基であり、R は、H 又は C₁ ~ C₄ ア
 ルキルであり、

B^B は、フェニレン又はシクロヘキシレン環である) の化合物を除外し、

但し、式 (I) は、式 (D)

【化 2 2】



(式中、

A^D は、4 から 10 員までの芳香族又は非芳香族ヘテロシクリルからなる群から選択さ
 れ、X^D は、C=O 又は S(O)₂ であり、R^{D1} は、H 又は C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R^{D2} は、A^D が非芳香族複素環である場合、オキソ、(C=O) - NH₂、C₁ ~ C
 6 アルキル - アリール及びヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、前記アルキル
 40 及びアリール部分は、1 から 3 個までの R^b で場合により置換されているか、又は

R^{D2} は、A^D が芳香族ヘテロシクリルの場合、OH、NO₂、(C=O)₀₋₁ - O
 0-1 - C₁ ~ C₆ アルキル、CN、(C=O)₀₋₁ - O₀₋₁ - C₃ ~ C₁₀ シクロ
 アルキル、ハロゲン、(C=O)₀₋₁ - N(R^a)₂、CF₃、NH - S(O)₀₋₂
 - R^a、(C=O)₀₋₁ - O₀₋₁ - ヘテロシクリル、(C=O)₀₋₁ - O₀₋₁ -
 アリール、S(O)₀₋₂ - R^a、NH(C=O)R^a、C₁ ~ C₆ アルキル - アリール
 及びヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ア
 リール及びヘテロシクリルは、1 から 3 個までの R^b で場合により置換されており、

R^a は、独立に H 又は C₁ ~ C₆ アルキルであり、R^b は、オキソ、NO₂、N(R^a)₂、OH、CN、ハロゲン、CF₃ 及び C₁ ~ C

10

20

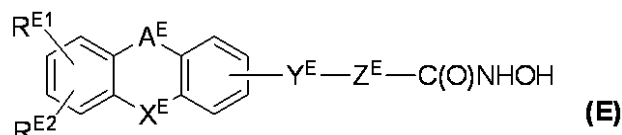
30

40

50

6 アルキルからなる群から独立に選択される)の化合物を除外し、
但し、式(I)は、式(E)

【化23】



(式中、

10

A^E は、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 及び $-NH-CO-$ からなる群から選択され、

X^E は、 $-N(R^{E3})-$ 、 $=C(O)$ 及び $-CH(OH)-$ からなる群から選択され、

Y^E は、 O 、 S 及び $-N(R^{E4})-$ からなる群から選択され、

Z^E は、1個の CH_2 基は酸素原子若しくは硫黄原子で置き換えられていてもよく、又は2個の炭素原子が $C=C$ 二重結合を形成してもよい、非置換であるか又は $C_1 \sim C_4$ アルキル及びハロゲンから選択された1個又は2個の置換基で置換されるかのいずれかである、直鎖 $C_4 \sim C_8$ アルキレンからなる群から選択され、

R^{E1} 及び R^{E2} は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ベンジルオキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンジオキシ、ニトロ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ[($C_1 \sim C_4$)アルキル]-アミノ及び $C_1 \sim C_4$ アルカノイルアミノからなる群から独立に選択され、

20

R^{E3} 及び R^{E4} は、 H 及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択される)の化合物を除外し、

但し、式(I)は、式(F)



(式中、

A^F は、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール基又は5~20員のヘテロアリール基であり、それぞれ1個の環又は2個以上の縮合環を有し、少なくとも1個の環は芳香族であり、前記アリール及びヘテロアリール基は場合により置換されており、

30

Q^{1F} は、少なくとも炭素原子2個のバックボーン長を有するリンカー基であり、リンカーは場合により置換されており、

J^F は、 $-N(R^F)-C(O)-$ 又は $-C(O)-N(R^F)-$ であり、

Q^{2F} は、それぞれ場合により置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、5から20員のヘテロアリール、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール- $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、5から20員のヘテロアリール- $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル- $C_5 \sim C_{20}$ アリール及び $C_1 \sim C_{10}$ アルキル-5から20員のヘテロアリールからなる群から選択され、

R^F は、 H 、それぞれ場合により置換されている $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル及び $C_5 \sim C_{20}$ アリールからなる群から選択される)の化合物を除外し、

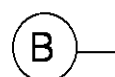
40

但し、式(I)は、

Z が、 $-N(R^1)(OR^2)$ であり、

R^1 及び R^2 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から独立に選択され、

L が、結合であり、

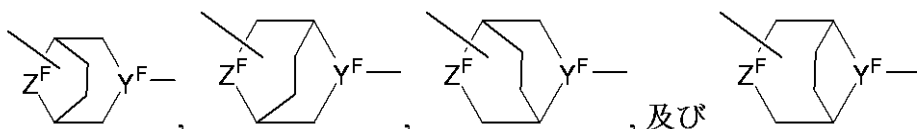


50

が、水素、それぞれ場合により置換されているアリール、アリール - アルキル - 、ヘテロアリール、ヘテロアリール - アルキル - 、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル - アルキル、シクロアルキル - アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、(アリール) $_2$ - $CH - C_0 \sim C_6$ アルキル - 、(アリール)(ヘテロアリール) $CH - C_0 \sim C_6$ アルキル - 及び(ヘテロアリール) $_2 CH - C_0 \sim C_6$ アルキル - からなる群から選択され、さらに、

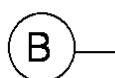
Qが、

【化24】



10

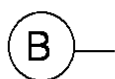
からなる群から選択される環を含み、 Y^F は、窒素又は $-CH<$ であり、 Z^F は、



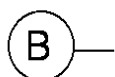
に結合されていない場合、酸素、NH、若しくは $-CH_2-$ であるか、或いは Z^F は、共有結合を介して又はH、 $-C(R^1)(R^2)-$ 、 $-C_0 \sim C_8$ アルキル - $C(O) - C_0 \sim C_3$ アルキル - 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル - 、 $-C_0 \sim C_8$ アルキル - $N(R^3) - C(O) - C_0 \sim C_3$ アルキル - 、 $-C(R^1)(R^2) - N(R^3) - C(O) - C_0 \sim C_3$ アルキル - 、 $-C(R^1)(R^2) - C(O) - C_0 \sim C_3$ アルキル - 、 $-C_0 \sim C_8$ アルキル - $O - C(O) - C_0 \sim C_3$ アルキル - 、 $-C(R^1)(R^2) - O - C(O) - C_0 \sim C_3$ アルキル - 、 $-C_0 \sim C_8$ アルキル - $N(R^3) - C(S) - C_0 \sim C_3$ アルキル - 、 $-C_0 \sim C_8$ アルキル - $O - C(S) - C_0 \sim C_3$ アルキル - 、 $-C_0 \sim C_8$ アルキル - $N(R^3) - S(O)_2 - C_0 \sim C_3$ アルキル - 、 $-C_0 \sim C_8$ アルキル - ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_3$ アルキル - 、共有結合、 $(R^3)(R^{3a})N - C_2 \sim C_4$ アルキル - 、 $-O - C_2 \sim C_4$ アルキル - 及び $R^3 - O - C_2 \sim C_4$ アルキル - からなる群から選択された基基を介して

20

30



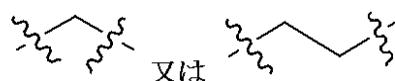
に結合している場合、窒素若しくは $-CH<$ であり、又は



40

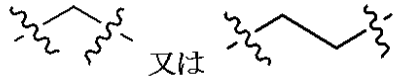
が、b - 53、b - 62 (式中、 D^3 は

【化25】



である)、b - 69 (式中、 R^4 はHである)、b - 70、b - 72 (式中、 D^3 は

【化 2 6】

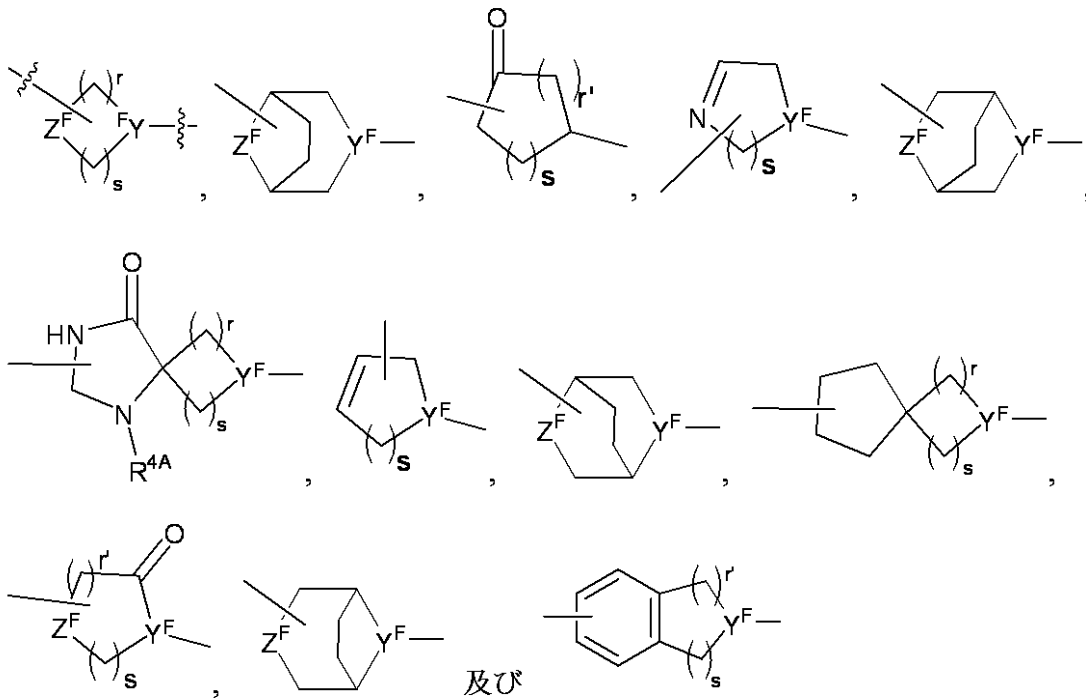


である)、b-92及びb-93からなる群から選択され、

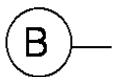
Q-Jが、 $-X^F-C_{0-4}$ アルキル-アリール- C_{0-4} アルキル-、 $-X^F-C_{0-4}$ アルキル-ヘテロアリール- C_{0-4} アルキル-及び $-X^F-C_{0-4}$ アルキル-ヘテロシクリル- C_{0-4} アルキル-からなる群から選択され、前記アルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、場合により置換されており、前記ヘテロシクリルは、一若しくは二飽和又は一若しくは二不飽和複素環であり、

X^F は、

【化 2 7】

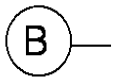


からなる群から選択され、左側は



に結合し、 r 及び s は、それぞれ独立に0、1、2、3、4、又は5であり、 r 及び s の両方ともが0ではありえず、 r 又は s が0である場合、直接結合が意図され、各 r' は、独立に0、1、3、3、又は4であり、 s が0の場合、 r' は0ではありえず、 R^{4A} は、H、 C_{1-6} アルキル又はフェニルであり、

Y^F は、窒素又は $-CH<$ であり、 Z^F は、



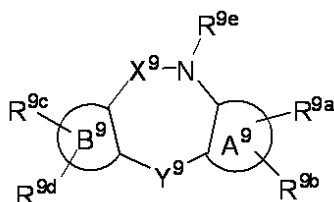
に結合していない場合、酸素、NH、又は $-CH_2-$ であるか、或いは Z^F は、

(B)

に結合している場合、窒素又は -CH< である化合物を除外し、

但し、式 (I) は、次の構造式

【化 28】



10

(式中、

X^9 は、CO、 SO_2 及び CH_2 からなる群から選択され、

Y^9 は、 $N-R^{9f}$ 、 $CH-OR^{9f}$ 、 $CH-NR^{9f}R^{9i}$ 及び $C=CH-CO-R^{9g}$ からなる群から選択され、

A^9 及び B^9 は、5員又は6員環から独立に選択され、

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 及び R^{9d} は、H、ハロゲン、 CF_3 、 NO_2 、 $NR^{9i}R^{9j}$ 、CN、COOH、 $(CH_2)_{0-2}-CONR^{9i}R^{9j}$ 、 C_{1-6} アルキル、OH、 $O-C_{1-6}$ アルキル、 O -シクロプロピル、 $O-(CH_2)_2-O-C_{1-6}$ アルキル、 $O-(CH_2)_2-NR^{9i}R^{9j}$ 、 $O-CONHR^{9i}$ 、 $CH_2-Z^9-R^{9h}$ 、 COR^{9i} 、 $CR^{9i}R^{9m}R^{9n}$ 、 SR^{9i} 、 SO_2R^{9o} 、 $CR^{9i}NOR^{9i}$ 、 $CR^{9i}NNR^{9i}R^{9j}$ 、 $Q^9-(CH_2)_{2-9}CONHOH$ 基、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、1,2,3-オキサチアゾール、1,2,3-トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、モルホリンチオモルホリン、ペリリジン及びピロリジンからなる群から独立に選択され、

R^{9e} 及び R^{9f} は、 $Q^{9a}-(CH_2)_{2-9}CONHOH$ であり、

30

R^{9g} は、 $NH-(CH_2)_{2-9}CONHOH$ であり、

てよく、

Z^9 は、 O 、 NR^{9l} 及び S からなる群から選択され、

Q^9 は、化学結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{9l}-$ 、 $-NR^{9i}CO-$ 、 $-CONR^{9i}-$ 、 $-W^9-$ 、 $-COW^9-$ からなる群から選択され、 W^9 は、ピペリジン又はピロリジンであり、

Q^{9a} は、結合又は $-CO-$ であり、

R^{9i} 及び R^{9j} は、独立に H 又は C_{1-6} アルキルであり、

R^{9l} は、H 又は R^{9h} であり、

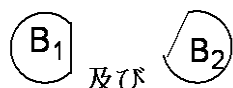
40

R^{9m} 及び R^{9n} は、2 又は 3 個の CH_2 からなるアルキル鎖により一緒に結合された 1 個のフッ素原子又は複数の酸素原子のいずれかであってよく、

R^{9o} は、 C_{1-6} アルキルであり、但し、(1) ただ 1 つの $(CH_2)_{2-9}CONHOH$ が分子中に存在すること及び (2) X^9 が CO であり、 A^9 及び B^9 の両方もがベンゼンである場合、 R^{9c} 及び R^{9d} は $Q^9-(CH_2)_{2-9}CONHOH$ を表しえない) を有する化合物を除外する]。

【0089】

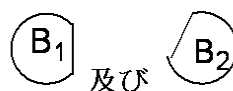
本発明の好ましい一実施形態では、



は、フェニル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、各フェニル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $-O-C_2 \sim C_6$ アルキル $-O-R^{53}$ 、 $-O-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-S(O)_{0-2}-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-C(O)-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-C(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-NR^{52}C(O)-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-OC(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-C(O)O-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-OC(O)-R^{53}$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-アリール$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-ヘテロアリール$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-ヘテロシクリル$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-O-C_2 \sim C_6$ アルキル $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-NR^{53}-C_2 \sim C_6$ アルキル $-NR^{50}R^{51}$ 及び $-O-ヘテロシクリル-R^{53}$ からなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されている。

【0090】

本発明の好ましい一実施形態では、



は、フェニル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、各フェニル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、 R^4 からなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されている。

【0091】

本発明の化合物の好ましい一実施形態では、 $J-Q$ は、 $-C_1 \sim C_9$ アルキル、 $-C_1 \sim C_9$ ヘテロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル $-フェニル$ 、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル $-アリール$ 、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル $-ヘテロアリール$ 、 $-NR^{33}$ アリール、 $-NR^{33}-C_1 \sim C_4$ アルキル $-アリール$ 、 $-NR^{33}$ ヘテロアリール及び $-NR^{33}-C_1 \sim C_4$ アルキル $-ヘテロアリール$ からなる群から選択され、それぞれのアルキル及びヘテロアルキルは、 F 、 $-OH$ 及びオキソからなる群から独立に選択された1又は3個の置換基で場合により置換されており、各フェニル、アリール及びヘテロアリールは、ハロ、 $-OH$ 、 $-OR^{53}$ 、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシル、 $-O-C_2 \sim C_4$ アルキル $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-S(O)_{0-2}R^{53}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-NR^{50}R^{51}$ 及び $-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ からなる群から独立に選択された1つ又は2個の置換基で場合により置換されており、 R^{33} は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $-C_0 \sim C_4$ アルキル $-フェニル$ からなる群から独立に選択され、各フェニル及びシクロアルキルは、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アミノ、 $-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-S(O)_{0-2}R^{53}$ 、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシル $-CN$ 、 $-O-C_2$ アルキル $-O-CH_3$ 、 $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-NR^{50}R^{51}$ 、又は $-C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択された1又は3個の置換基で場合により置換されている。

【0092】

本発明の化合物好ましい一実施形態である、実施形態Aにおいて、Qは、架橋複素環を含み、

ⓑ—

は、第1の環構造を含み、前記第1の環構造は前記架橋複素環に共有結合を介して結合しており、Jは、第2の環構造を含み、前記第2の環構造は前記架橋複素環に共有結合を介して結合しており、これらはそれぞれ場合により置換されている。他の好ましい実施形態では、Lは、共有結合である。

10

【0093】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態Bにおいて、Lは、共有結合であり、Qは、1又は3個の炭素架橋を含む複素環であり、Jは、ヘテロアリアルであり、

ⓑ—

、Q及びJはそれぞれ場合により置換されている。

20

【0094】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態B-2において、Lは、共有結合であり、Qは、非置換メチレン、エチレン、又はプロピレン架橋を含む複素環を含み、Jは、ヘテロアリアルであり、

ⓑ—

、Q及びJはそれぞれ、さもなければ場合により置換されている。

【0095】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態B-3において、Lは、共有結合であり、Qは、非置換メチレン、エチレン、又はプロピレン架橋を含む複素環を含み、Jは、アリアルであり、

30

ⓑ—

、Q及びJはそれぞれ、さもなければ場合により置換されている。

【0096】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態Cにおいて、Lは、共有結合であり、Qは、1又は3個の炭素架橋を含む複素環であり、Jは、ピリミジンであり、

40

ⓑ—

、Q及びJはそれぞれ場合により置換されている。

【0097】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態Dにおいて、Lは、共有結合であり、Qは、非置換メチレン架橋を含む複素環であり、Jは、ピリミジンであり、

50

ⓑ—

、Q及びJはそれぞれ、さもなければ場合により置換されている。

【0098】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態Eにおいて、Lは、共有結合であり、Qは、3個の炭素架橋を含む複素環であり、Jは、ピリミジンであり、

ⓑ—

10

、Q及びJはそれぞれ場合により置換されている。

【0099】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態Fにおいて、Lは、共有結合であり、Qは、2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタンであり、Jは、ピリミジンであり、

ⓑ—

20

、Q及びJはそれぞれ場合により置換されている。

【0100】

前記それぞれの好ましい実施形態である、実施形態Gにおいて、

ⓑ—

は、場合により置換されているアリール又はヘテロアリール、好ましくはアリール、より好ましくはフェニルである。

30

【0101】

実施形態AからFまでのそれぞれの他の好ましい実施形態である、実施形態G-1において、

ⓑ—

は、場合により置換されているヘテロアリール、好ましくはピリジンである。

【0102】

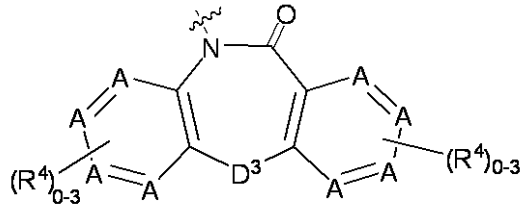
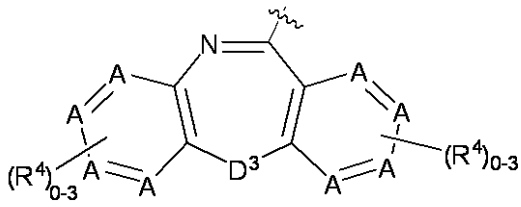
本発明の化合物の好ましい実施形態である、実施形態Hにおいて、

40

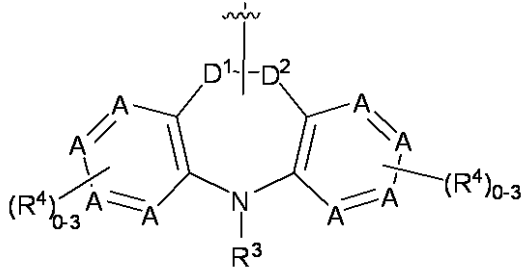
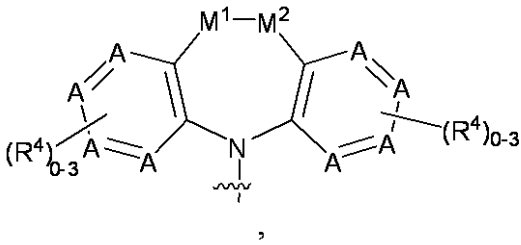
ⓑ—

は、

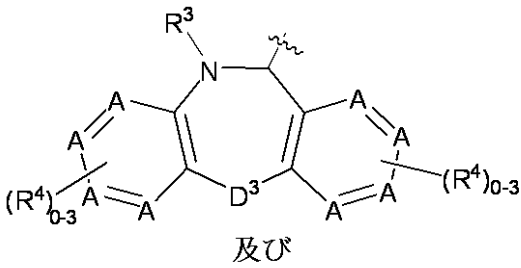
【化 2 9】



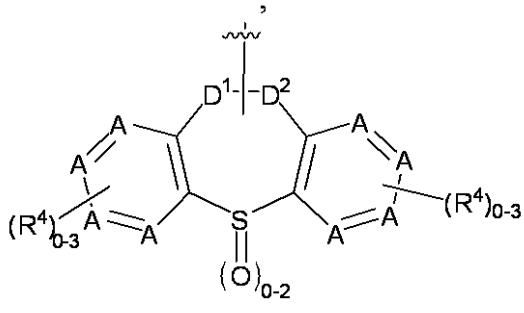
及び



10



及び



20

からなる群から選択された基である。

【 0 1 0 3】

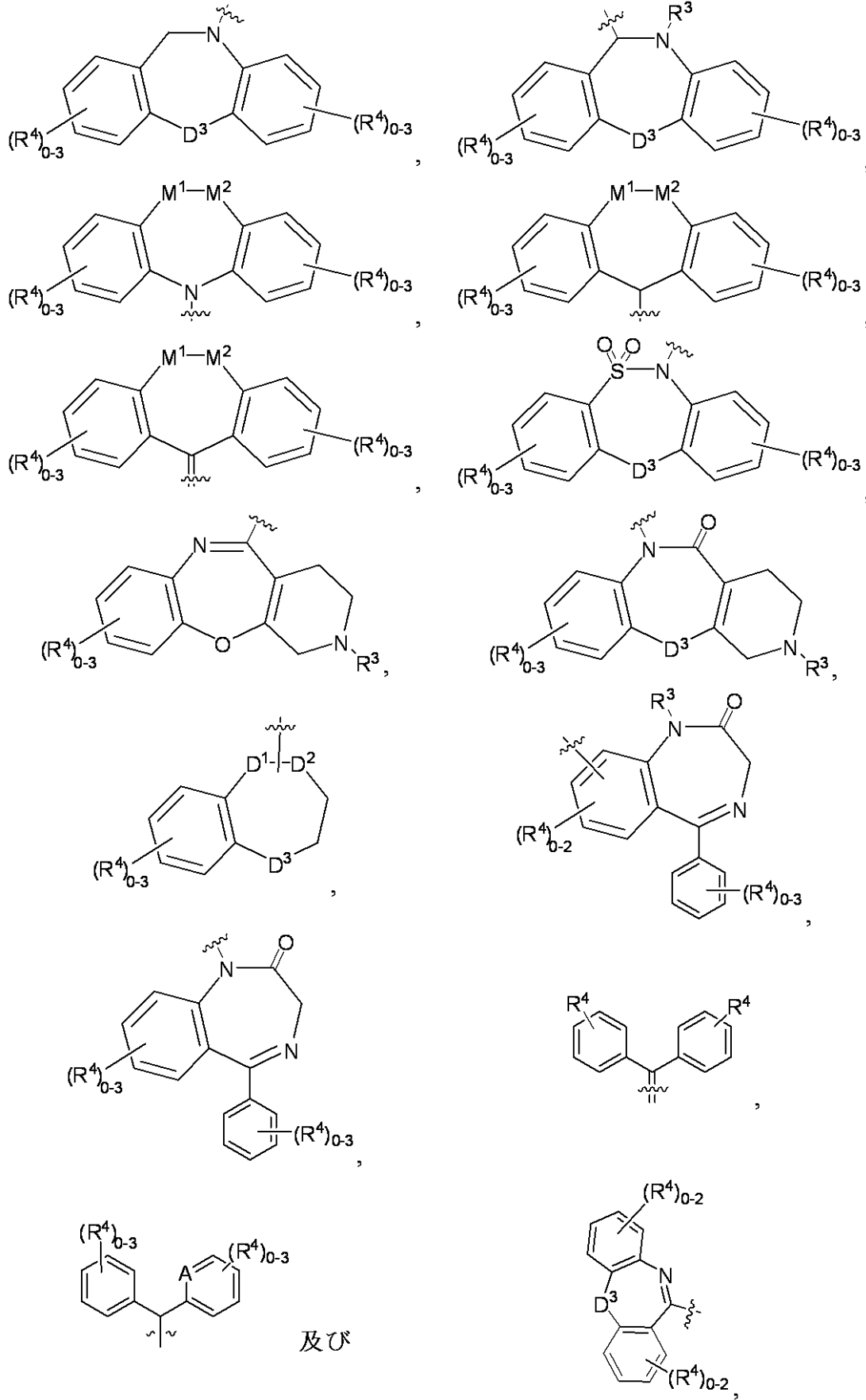
本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態 I において、

ⓑ—

30

は、

【化 3 0】



10

20

30

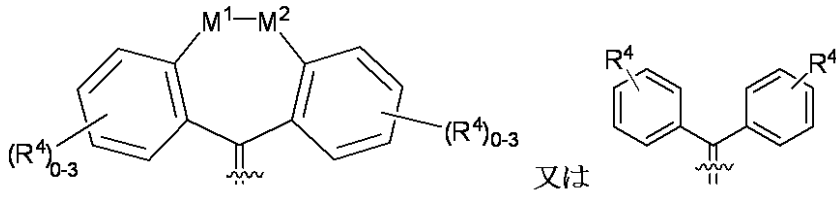
40

50

からなる群から選択された基であり、

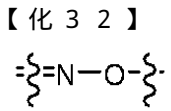
ⓑ

が
【化 3 1】



10

である場合、Qは、

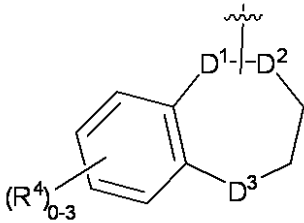


20

を介して結合しており、

ⓑ

が
【化 3 3】



30

である場合、QはD¹ - D²を介して結合している。

【0104】

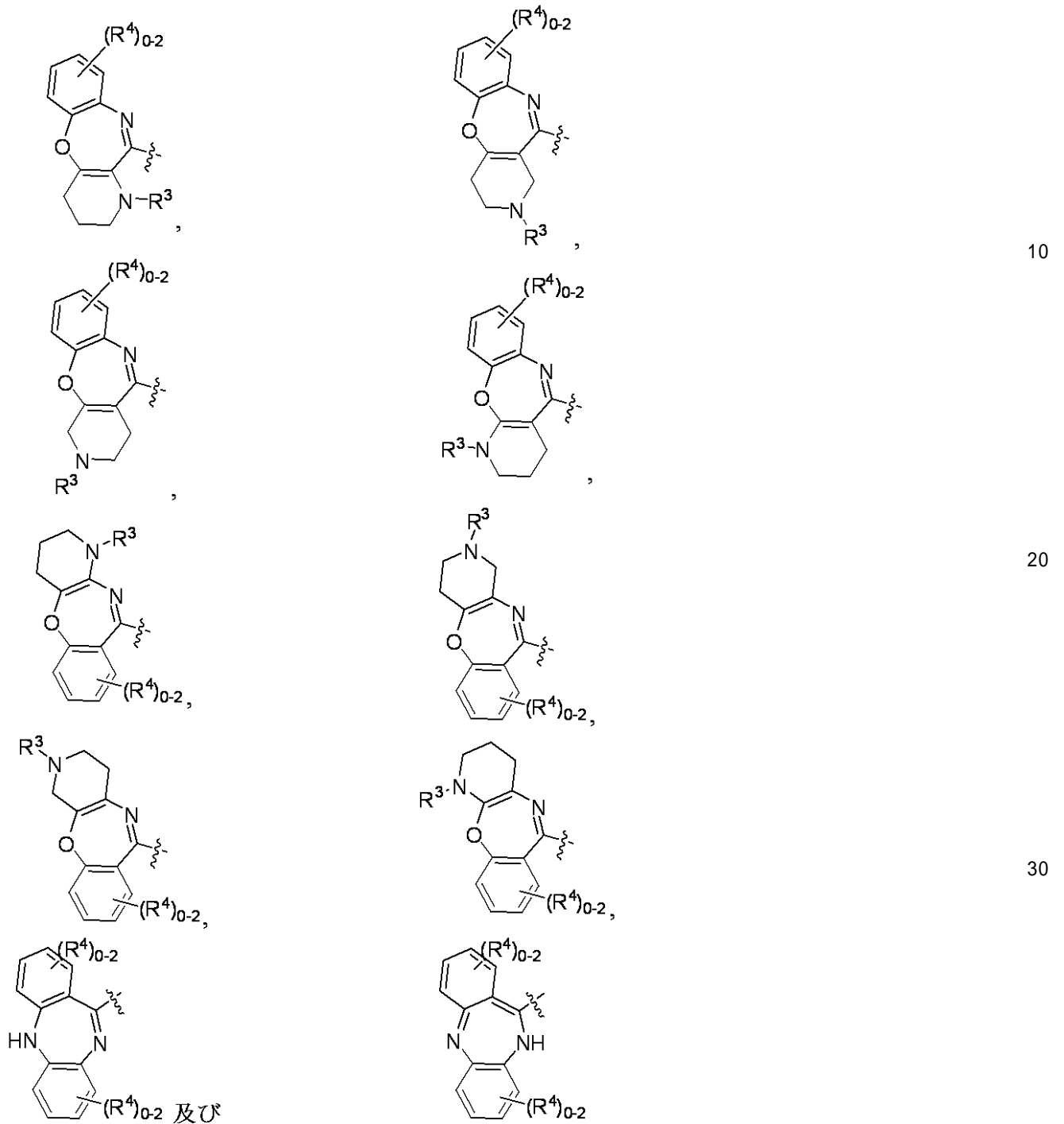
本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態Jにおいて、

ⓑ

40

は、

【化 3 4】

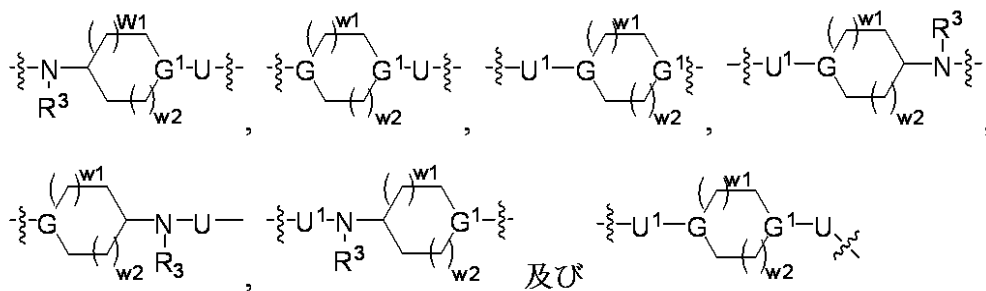


からなる群から選択された基である。

【0105】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態 K において、Q は、

【化 3 5】



10

又は可能な場合、その (R, R) 若しくは (S, S) エナンチオマー又はエナンチオマーの混合物、好ましくは (R, R) エナンチオマー、より好ましくは (S, S) エナンチオマーからなる群から選択された、場合により置換されている部分であり、G 及び G¹ は、-CH- 及び N から独立に選択され、w₁ 及び w₂ は、独立に 0、1、2、又は 3 であるが、但し G 及び G¹ の両方が N である場合、w₁ 及び w₂ は独立に 1、2、又は 3 であることを条件とし、各環構造は、2 個の非隣接炭素原子の間に 0 (すなわち、結合)、1、2、又は 3 個の炭素架橋を含むが、但し、U¹ が H、N(R³) (R^{3a})-C₂~C₄ アルキル-、又は R³-O-C₂~C₄ アルキル- の場合、

20

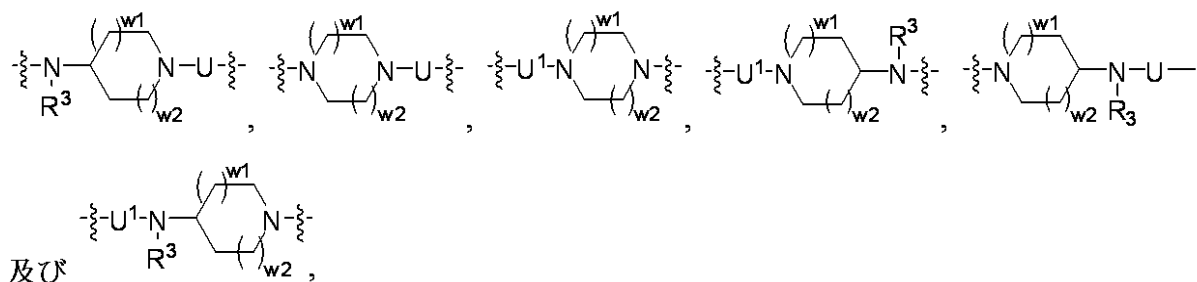
B—

は、存在しない。好ましくは、環の大きさは、架橋原子を除いて、環原子 6、7、8、又は 9 個分である。

【0106】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態 L において、Q は、

【化 3 6】



30

又は可能な場合、その (R, R) 若しくは (S, S) エナンチオマー又はエナンチオマーの混合物、好ましくは (R, R) エナンチオマー、より好ましくは (S, S) エナンチオマーからなる群から選択された、場合により置換されている部分であり、w₁ 及び w₂ は、独立に 0、1、2、又は 3 であるが、但し、環が 2 個の N 原子を含む場合、w₁ 及び w₂ は独立に 1、2、又は 3 であり、各環構造は、2 個の非隣接炭素原子の間に 0 (すなわち、結合)、1、2、又は 3 個の炭素架橋を含むが、但し、U¹ が H、N(R³) (R^{3a})-C₂~C₄ アルキル-、又は R³-O-C₂~C₄ アルキル- の場合、

40

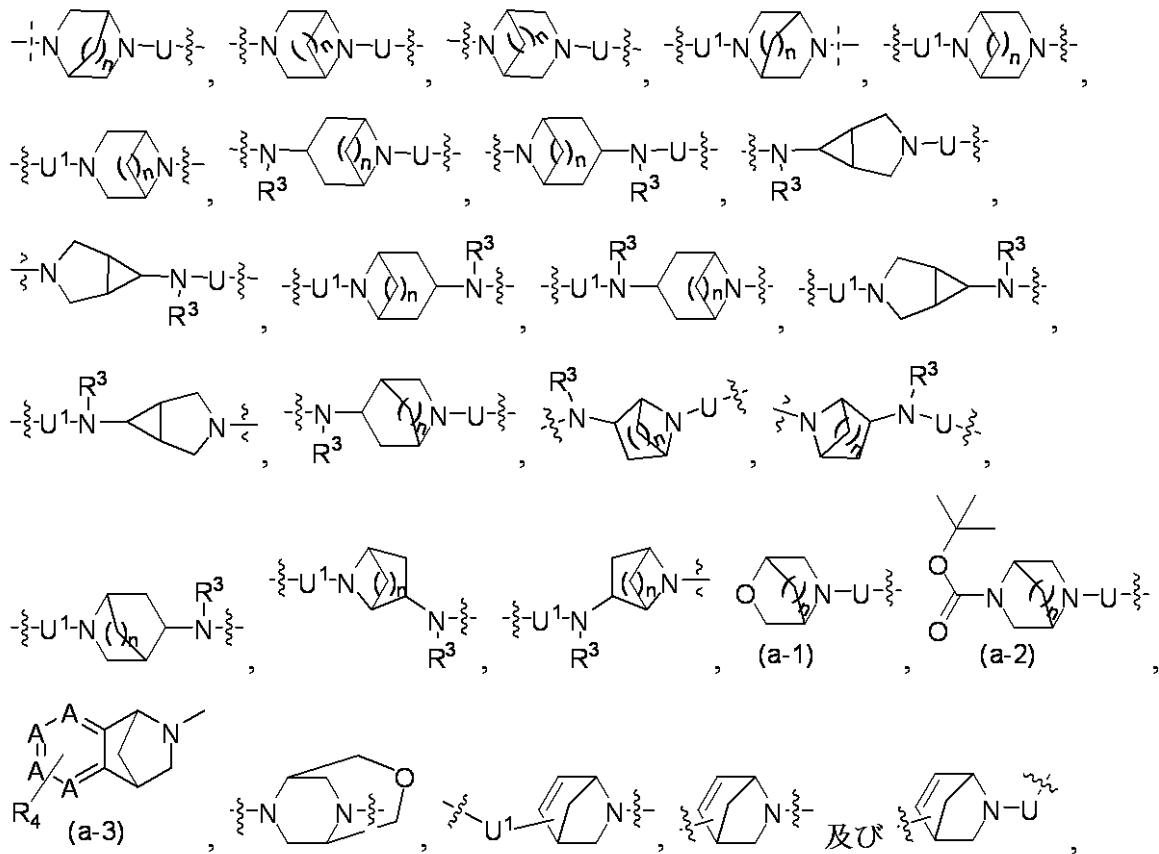
B—

50

は存在しない。

【0107】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態Mにおいて、Qは、
【化37】



10

20

30

又は可能な場合、その(R, R)若しくは(S, S)エナンチオマー又はエナンチオマーの混合物、好ましくは(R, R)エナンチオマー、より好ましくは(S, S)エナンチオマーからなる群から選択された、場合により置換されている部分であり、nは、0、1、2、又は3であり、Qが構造(a-1)、(a-2)、(a-3)である場合或いはU¹がH、N(R³)(R^{3a})-C₂~C₄アルキル-、又はR³-O-C₂~C₄アルキル-の場合、

(B)

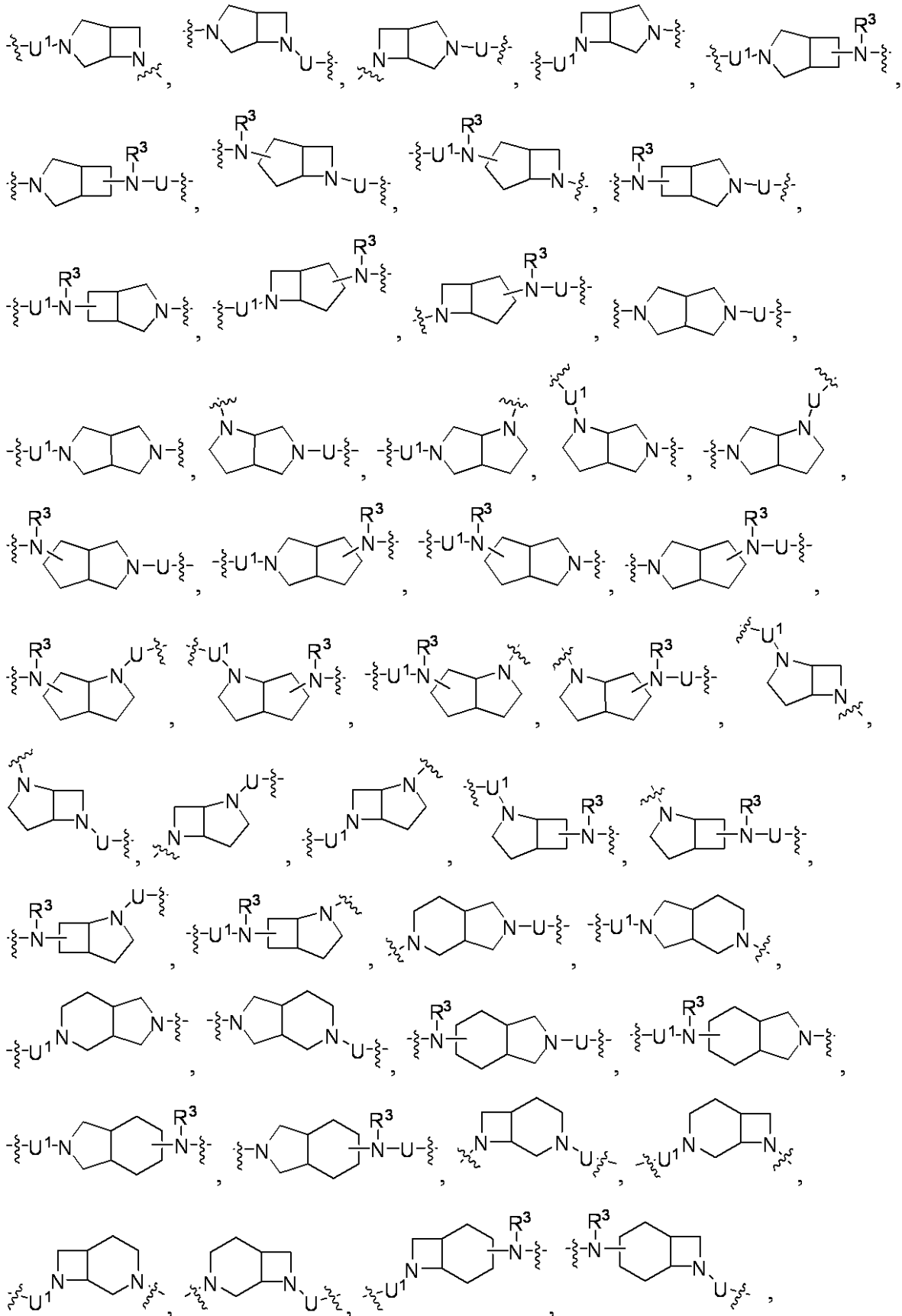
40

は、存在しない。

【0108】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態Nにおいて、Qは、

【化 3 8 - 1】



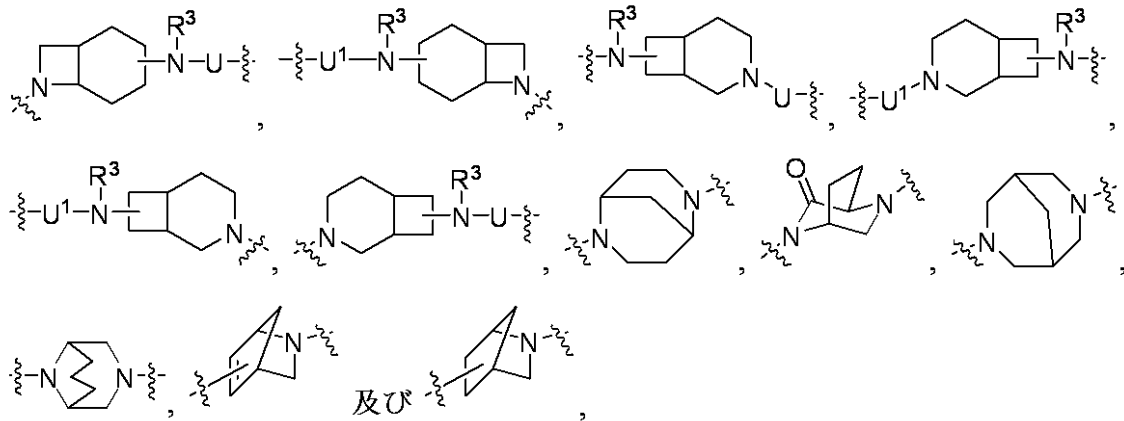
10

20

30

40

【化 3 8 - 2】



10

又は可能な場合、その (R , R) 若しくは (S , S) エナンチオマー又はエナンチオマーの混合物、好ましくは (R , R) エナンチオマー、より好ましくは (S , S) エナンチオマーからなる群から選択された、場合により置換されている部分であり、U¹ が H、N (R³) (R^{3 a}) - C₂ ~ C₄ アルキル -、又は R³ - O - C₂ ~ C₄ アルキル - の場合、

20

ⓑ

は、存在しない。

【 0 1 0 9 】

本発明の化合物の好ましい一実施形態である、実施形態 O において、

Z は、- N (R¹) (O R²) であり、

L は、共有結合であり、

J は、共有結合、= C H -、- C₁ - C₈ アルキル -、- C₀ - C₃ アルキル - C₁ - C₈ ヘテロアルキル - C₀ - C₃ アルキル -、- C₀ - C₃ アルキル - C₂ - C₈ アルケニル - C₀ - C₃ アルキル -、- C₀ - C₃ アルキル - C₂ - C₈ アルキニル - C₀ - C₃ アルキル -、- C₀ - C₆ アルキル - アリール - C₀ - C₆ アルキル -、- C₀ - C₆ アルキル - アリール - C₂ - C₆ ヘテロアルキル -、- C₀ - C₆ アルキル - シクロアルキル - C₀ - C₆ アルキル -、- C₄ - C₆ ヘテロシクリル - アリール - C₀ - C₆ アルキル -、- C₄ - C₆ ヘテロシクリル - アリール - C₀ - C₆ ヘテロアルキル -、- C₀ - C₆ アルキル - C₄ - C₆ ヘテロシクリル - C₀ - C₆ アルキル -、- C₀ - C₆ アルキル - ヘテロアリール - C₀ - C₆ アルキル -、- C₀ - C₆ アルキル - ヘテロアリール - C₀ - C₆ ヘテロアルキル -、- C₄ - C₆ ヘテロシクリル - ヘテロアリール - C₀ - C₆ アルキル -、- C₀ - C₆ アルキル - アリール - C₂ - C₆ アルキニル -、- C₀ - C₆ アルキル - ヘテロアリール - C₂ - C₆ アルキニル - C₂ - C₆ アルケニル -、- C₀ - C₆ アルキル - アリール - C₂ - C₆ アルケニル -、- C₀ - C₆ アルキル - ヘテロアリール - C₂ - C₆ アルケニル -、- C₂ - C₆ アルケニル - アリール - C₀ - C₆ アルキル -、- C₂ - C₆ アルケニル - ヘテロアリール - C₀ - C₆ アルキル -、- C₀ - C₆ アルキルアリール - アリール - C₀ - C₆ アルキル -、- C₀ - C₆ アルキルアリール - ヘテロアリール - C₀ - C₆ アルキル - 及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₆ シクロアルキル - C₀ - C₆ アルキル - からなる群から選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキル部分は、場合により置換されており、J が = C H - である場合、Q は共有結合であり、B は s p² 炭

30

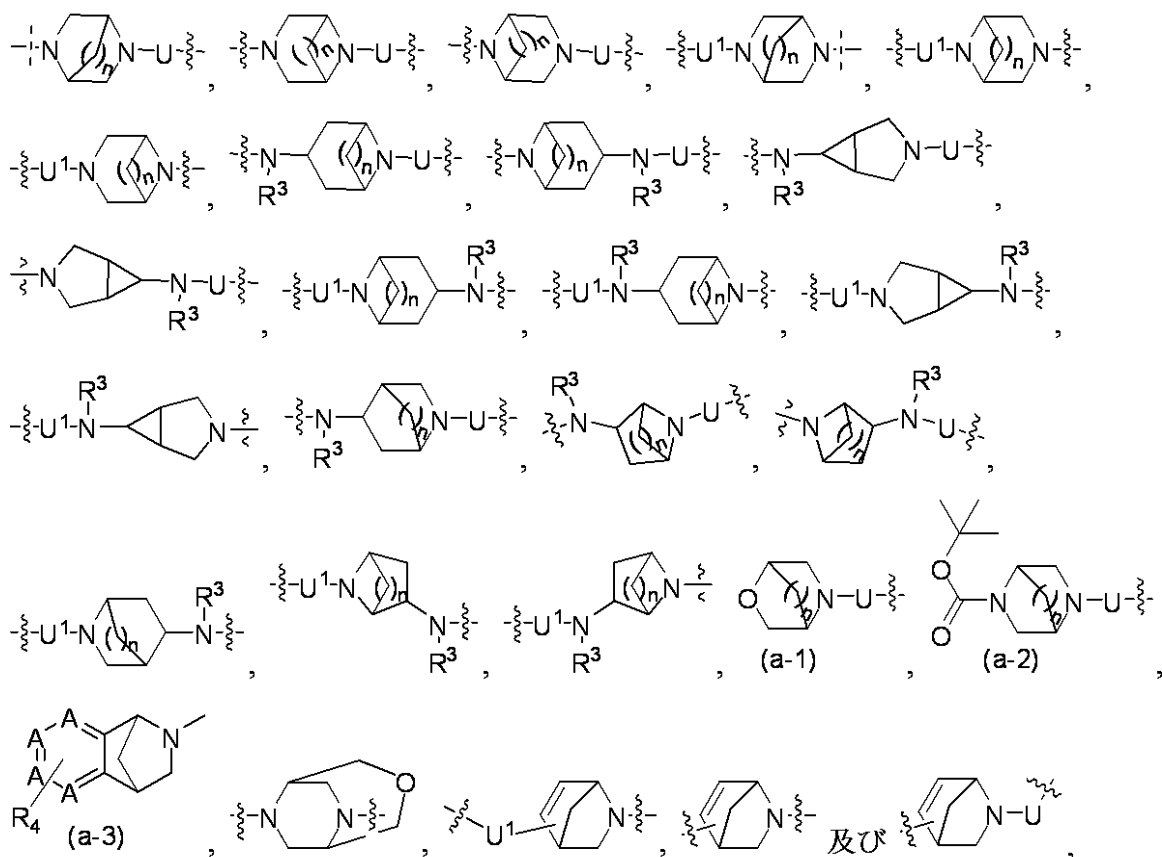
40

50

素を介してJに結合しており、

Qは、

【化39】



又は場合により置換されている (R, R) 若しくは (S, S) エナンチオマー又はエナンチオマーの混合物、好ましくは (R, R) エナンチオマー、より好ましくは (S, S) エナンチオマーからなる群から選択された部分であり、nは0、1、2、又は3であり、

Uは、-C₀~C₈アルキル-C(O)-C₀~C₃アルキル-、-C₁~C₈アルキル-、-C₀~C₈アルキル-N(R³)-C(O)-C₀~C₃アルキル-、-C₀~C₈アルキル-O-C(O)-C₀~C₃アルキル-、-C₀~C₈アルキル-N(R³)-C(S)-C₀~C₃アルキル-、-C₀~C₈アルキル-O-C(S)-C₀~C₃アルキル-、-C₀~C₈アルキル-N(R³)-S(O)₂-C₀~C₃アルキル-、-C₀~C₈アルキル-ヘテロシクリル-C₀~C₃アルキル-、共有結合及び-O-C₂~C₄アルキル-からなる群から選択され、

U¹は、H、-C₀~C₈アルキル-C(O)-C₀~C₃アルキル-、-C₁~C₈アルキル-、-C₀~C₈アルキル-N(R³)-C(O)-C₀~C₃アルキル-、-C₀~C₈アルキル-O-C(O)-C₀~C₃アルキル-、-C₀~C₈アルキル-N(R³)-C(S)-C₀~C₃アルキル-、-C₀~C₈アルキル-O-C(S)-C₀~C₃アルキル-、-C₀~C₈アルキル-N(R³)-S(O)₂-C₀~C₃アルキル-、-C₀~C₈アルキル-ヘテロシクリル-C₀~C₃アルキル-、共有結合、(R³)(R^{3a})N-C₂~C₄アルキル-、-O-C₂~C₄アルキル-及びR³-O-C₂~C₄アルキル-からなる群から選択され、

Qが構造(a-1)、(a-2)、(a-3)であるか、又はU¹がH、N(R³)(R^{3a})-C₂~C₄アルキル-、又はR³-O-C₂~C₄アルキル-である場合、

10

20

30

40

50

B

は存在しない。

【0110】

本発明による化合物の実施形態Oの好ましい一実施形態である、実施形態O-1において、Jは、 $-C_0-C_3$ アルキル- C_1-C_8 ヘテロアルキル- C_0-C_3 アルキル-、
 $-C_0-C_6$ アルキル-アリール- C_0-C_6 アルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキル-アリー
 ール- C_2-C_6 ヘテロアルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキル-シクロアルキル- C_0-C 10
 C_6 アルキル-、 $-C_4-C_6$ ヘテロシクリル-アリール- C_0-C_6 アルキル-、 $-C_4$
 $-C_6$ ヘテロシクリル-アリール- C_0-C_6 ヘテロアルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキル
 $-C_4-C_6$ ヘテロシクリル- C_0-C_6 アルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロア
 リール- C_0-C_6 アルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロアリール- C_0-C_6 ヘ
 テロアルキル-、 $-C_4-C_6$ ヘテロシクリル-ヘテロアリール- C_0-C_6 アルキル-
 、 $-C_0-C_6$ アルキル-アリール- C_2-C_6 アルキニル-、 $-C_0-C_6$ アルキル-
 ヘテロアリール- C_2-C_6 アルキニル-、 $-C_0-C_6$ アルキル-アリール- C_2-C
 C_6 アルキニル- C_2-C_6 アルケニル-、 $-C_0-C_6$ アルキル-アリール- C_2-C 20
 C_6 アルケニル-、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロアリール- C_2-C_6 アルケニル-、 $-C$
 C_2-C_6 アルケニル-アリール- C_0-C_6 アルキル-、 $-C_2-C_6$ アルケニル-ヘテ
 ロアリール- C_0-C_6 アルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキルアリール-アリール- C_0-
 C_6 アルキル-、 $-C_0-C_6$ アルキルアリール-ヘテロアリール- C_0-C_6 アルキル
 -及び $-C_0-C_6$ アルキル- C_3-C_6 シクロアルキル- C_0-C_6 アルキル-からな
 る群から選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ア
 リール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキル部分は場合により置換され
 ている。

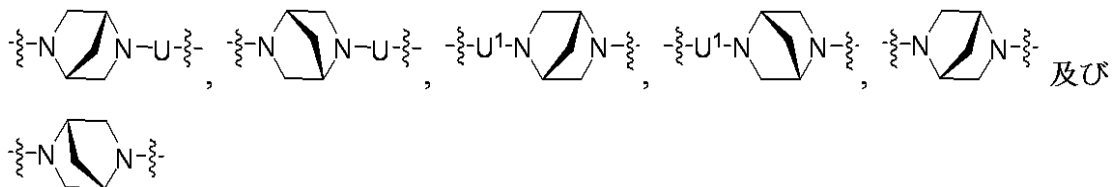
【0111】

実施形態O-1の好ましい一実施形態である、実施形態O-2において、Jは、 $-C_0$
 $\sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール- $C_0\sim C_6$ アルキル-又は $-C_0\sim C_6$ アルキル-ア
 リール- $C_0\sim C_6$ アルキル-である。 30

【0112】

実施形態O-2の好ましい一実施形態である、実施形態O-3において、Qは、

【化40】



40

からなる群から選択される。

【0113】

実施形態O-3の好ましい一実施形態である、実施形態O-4において、U及びU¹は
 共有結合である。

【0114】

実施形態O-3の好ましい一実施形態である、実施形態O-5において、U及びU¹は
 $-C(O)-$ である。

【0115】

実施形態O-3の好ましい他の実施形態である、実施形態O-6において、部分Uは - 50

C(O) - O - C₀ ~ C₃ アルキル - である。

【0116】

実施形態 O - 3 の好ましい他の実施形態である、実施形態 O - 7 において、U¹ は - C₀ ~ C₃ アルキル - O - C(O) - である。

【0117】

本発明による化合物の好ましい他の実施形態である、実施形態 P において、

J は、それぞれ場合により置換されている - C₁ ~ C₈ アルキル - 、 - C₀ ~ C₆ アルキル - アリール - C₀ ~ C₃ アルキル - C₂ アルケニル - C₀ ~ C₃ アルキル、 - C₀ ~ C₆ アルキル - ヘテロアリール - C₀ ~ C₃ アルキル - C₂ アルケニル - C₀ ~ C₃ アルキル、 - C₀ ~ C₆ アルキル - アリール - C₀ ~ C₆ アルキル - 及び - C₀ ~ C₆ アルキル - ヘテロアリール - C₀ ~ C₆ アルキル - からなる群から選択され、

10

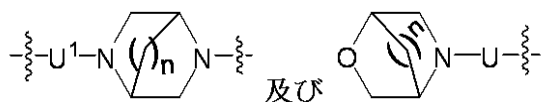
Q は、共有結合、 - C₁ ~ C₈ アルキル - 、 = N - O - 、 - C₀ ~ C₆ アルキル - N (R³) - C₀ ~ C₃ アルキル - 、 - C₀ ~ C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀ ~ C₃ アルキル - 、 - C₀ ~ C₆ アルキル - C(O) - C₀ ~ C₃ アルキル - 、 - C₀ ~ C₆ アルキル - O - C₀ ~ C₃ アルキル - 、 - C₀ ~ C₆ アルキル - (CR³ = CR³)₁₋₂ - C₀ ~ C₆ アルキル - 、 - C₀ ~ C₆ アルキル - (C C)₁₋₂ - C₀ ~ C₆ アルキル - 、 - C₀ ~ C₆ アルキル - N (R³) - C(O) - C₀ ~ C₃ アルキル - からなる群から選択され、それぞれのアルキル及びヘテロシクリル部分が場合により置換されており、

又は

Q は、

20

【化 4 1】



からなる群から選択され、

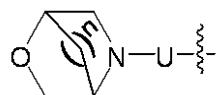
U¹ は、 - C₀ ~ C₈ アルキル - C(O) - C₀ ~ C₃ アルキル - 、 - C₁ ~ C₈ アルキル - 、 - C₀ ~ C₈ アルキル - O - C(O) - C₀ ~ C₃ アルキル - 及び共有結合からなる群から選択され、

30

B が B 中の N を介して Q に結合している場合、Q は、共有結合、 - C(O) - C₁ ~ C₃ アルキル - O - 、 - C₁ ~ C₈ アルキル - 、 - C₀ ~ C₆ アルキル - C(O) - C₀ ~ C₃ アルキル - 、 - C₂ ~ C₆ アルキル - O - C₀ ~ C₃ アルキル - 、 - C₁ ~ C₆ アルキル - (CR³ = CR³)₁₋₂ - C₀ ~ C₆ アルキル - 及び - C₁ ~ C₆ アルキル - (C C)₁₋₂ - C₀ ~ C₆ アルキル - からなる群から選択され、それぞれのアルキル部分は場合により置換されており、

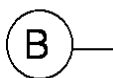
但し、Q が

【化 4 2】



40

である場合、

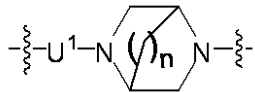


は、存在せず、

ⓑ

は、水素、それぞれ場合により置換されているアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリール-アルキル-、(ヘテロアリール)₂-CH-C₀~C₆アルキル-及び(アリール)₂-CH-C₀~C₆アルキル-からなる群から選択され、但し、Qは

【化43】



10

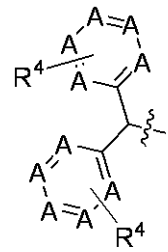
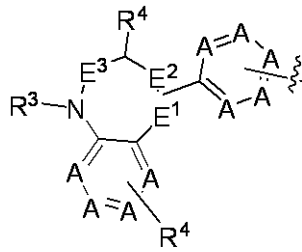
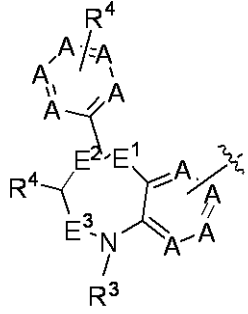
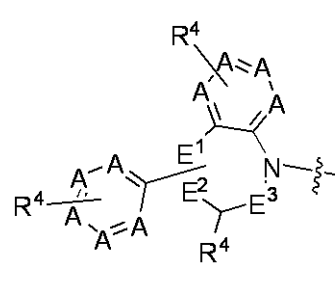
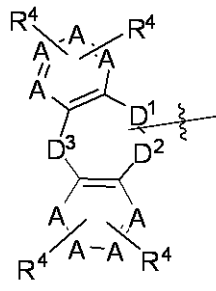
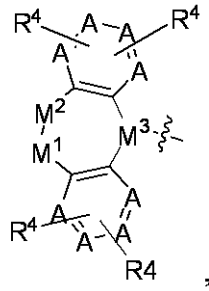
であり、
又は、

ⓑ

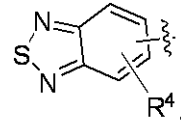
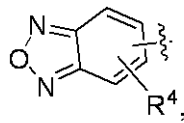
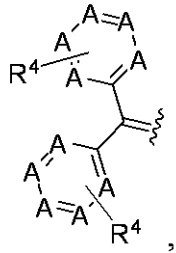
は、

20

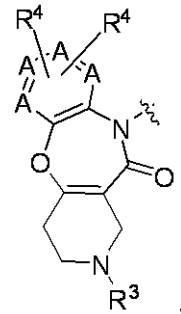
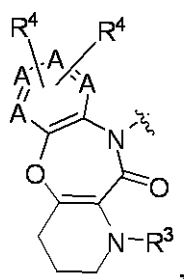
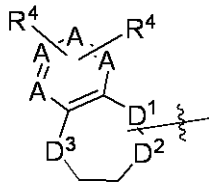
【化 4 4】



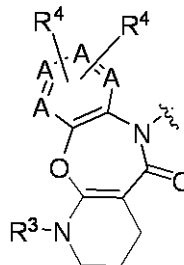
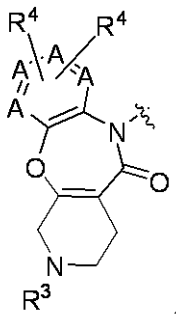
10



20



30



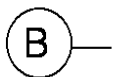
及び

40

からなる群から選択された基である。

【0118】

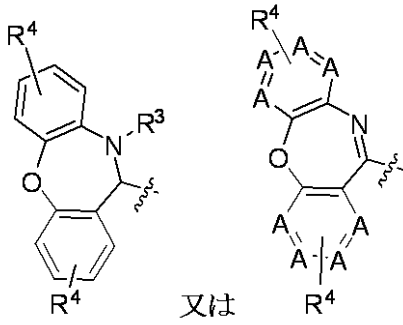
実施形態 P の好ましい一実施形態である、実施形態 P - 1 において、



は

50

【化 4 5】



又は

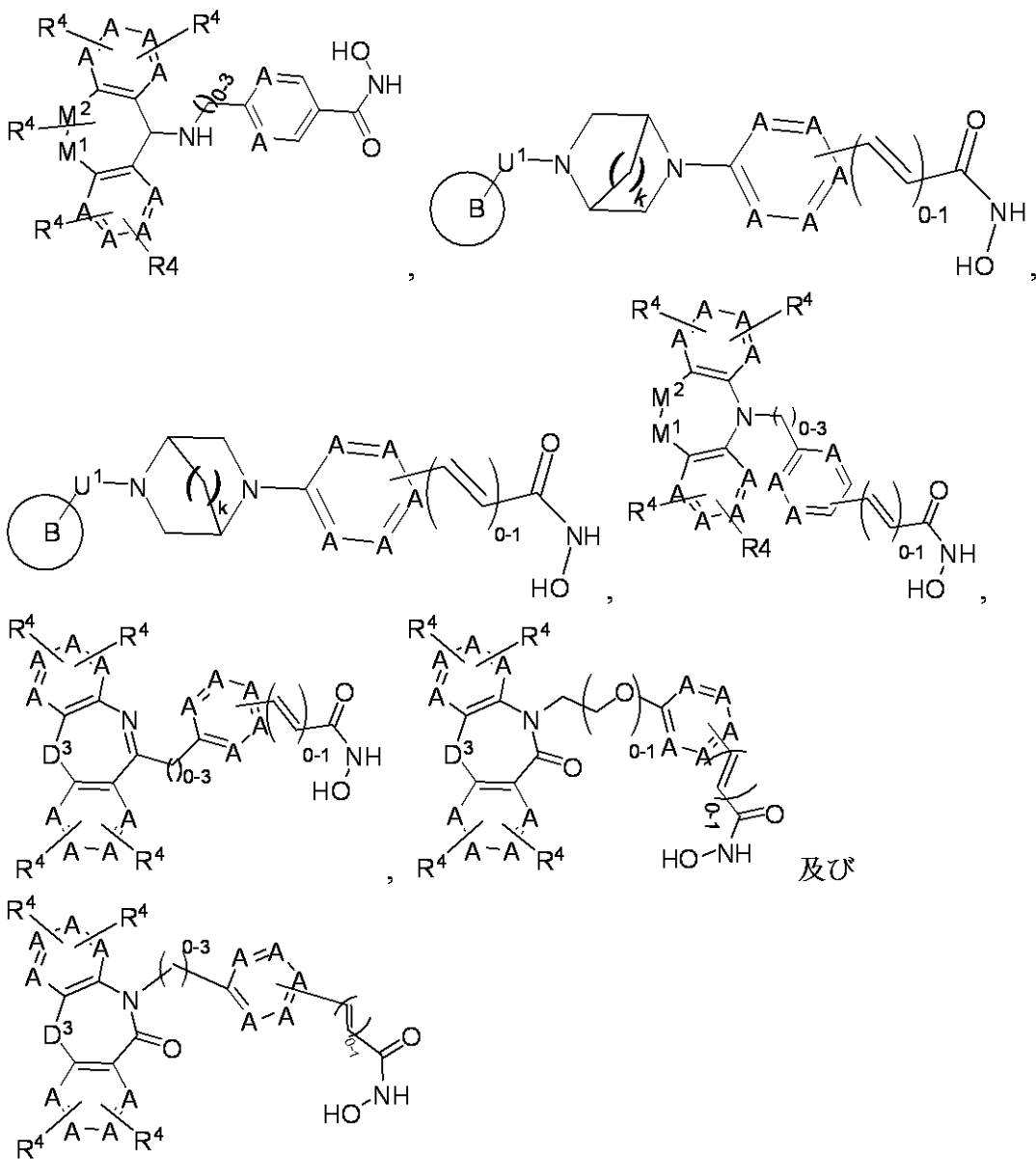
10

である。

【 0 1 1 9】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態 Q において、この化合物は、

【化 4 6】



20

30

40

50

からなる群から選択された構造を有し、kは0又は3である。

【0120】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態Rにおいて、Zは-NR¹OR²であり、R¹及びR²はHであり、Lは共有結合である。

【0121】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態Sにおいて、ZはHであり、Lは-N(OH)である。

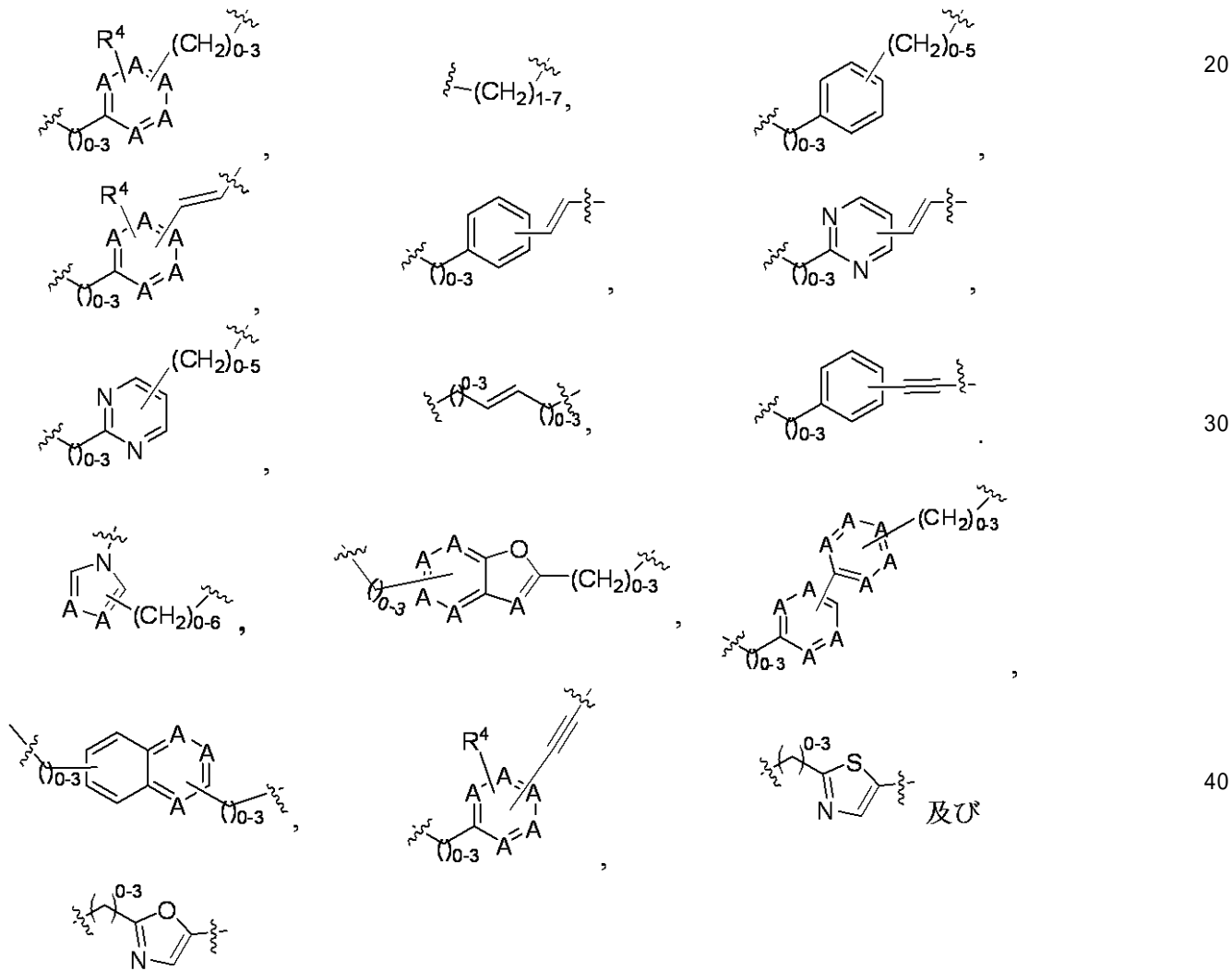
【0122】

本発明による化合物の好ましい他の実施形態である、実施形態Tにおいて、Jは、-C₁~C₈アルキル-、-C₀~C₃アルキル-C₁~C₈アルケニル-C₀~C₃-アルキル-、-C₀~C₆アルキル-アリール-C₀~C₆アルキル-、-C₀~C₆アルキル-アリール-C₂~C₆アルケニル、-C₀~C₆アルキル-ヘテロアリール-C₀~C₆アルキル-及び-C₀~C₆アルキル-ヘテロシクリル-ヘテロアリール-C₀~C₆アルキル-からなる群から選択される。

【0123】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態Uにおいて、Jは、

【化47】



からなる群から選択される。

【0124】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態Vにおいて、Qは、共有

10

20

30

40

50

結合、 $-C_1 - C_8$ アルキル -、 $=N - O -$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル - $N(R^3) - C_0 - C_3$ アルキル -、 $-C_0 - C_6$ アルキル - ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル -、 $-C_0 - C_6$ アルキル - $C(O) - C_0 - C_3$ アルキル -、 $-C_0 - C_6$ アルキル - $O - C_0 - C_3$ アルキル -、 $-C_0 - C_6$ アルキル - $(CR^3 = CR^3)_1 - 2 - C_0 - C_6$ アルキル -、 $-C_0 - C_6$ アルキル - $(C - C)_1 - 2 - C_0 - C_6$ アルキル -、 $-C_0 - C_6$ アルキル - $N(R^3) - C(O) - C_0 - C_3$ アルキル -、 $-C_0 - C_6$ アルキル - $N(R^3) - C(O) -$ アルケニル - $C_0 - C_4$ アルキル -、 $-C_0 - C_6$ アルキル - $C(O) - N(R^3) - C_0 - C_4$ アルキル -、 $-C_0 - C_6$ アルキル - $SO_2 - N(R^3) - C_0 - C_3$ アルキル -、 $-C_0 - C_6$ アルキル - $N(R^3) - SO_2 - C_0 - C_3$ アルキル -、 $-C_0 - C_3$ アルキル - $N(R^3) - S(O)_2 - N(R^3) - C_0 - C_3$ アルキル -、 $-C_0 - C_6$ アルキル - $S - C_0 - C_3$ アルキル -、 $-C_0 - C_6$ アルキル - $S(O) - C_0 - C_3$ アルキル -、 $-C_0 - C_6$ アルキル - $S(O)_2 - C_0 - C_3$ アルキル -、 $-C_0 - C_6$ アルキル - $N(R^3) - C(O) - N(R^3) - C_0 - C_3$ アルキル -、 $-C_0 - C_3$ アルキル - $C = N - O - C_0 - C_3$ アルキル -、 $-$ ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル - ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル -、 $-SO_2 - C_0 - C_6$ アルキル - ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル -、 $-C(O) - C_0 - C_6$ アルキル - 架橋ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル -、 $-N(R^3) - C(O) - C_0 - C_6$ アルキル - ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル -、 $-O - C(O) - C_0 - C_6$ アルキル - ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル -、 $-N(R^3) - C(S) - C_0 - C_6$ アルキル - ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル -、 $-O - C(S) - C_0 - C_6$ アルキル - ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル -、 $-N(R^3) - S(O)_2 - C_0 - C_6$ アルキル - ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル -、 $-C_0 - C_6$ アルキル - ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル - $SO_2 - N(R^3) -$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル - ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル - $C(O) - N(R^3) -$ 及び $-C_0 - C_6$ アルキル - ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル - $C(O) - O -$ からなる群から選択され、それぞれのアルキル、ヘテロシクリル及びアルケニル部分は、場合により置換されている。

10

20

【0125】

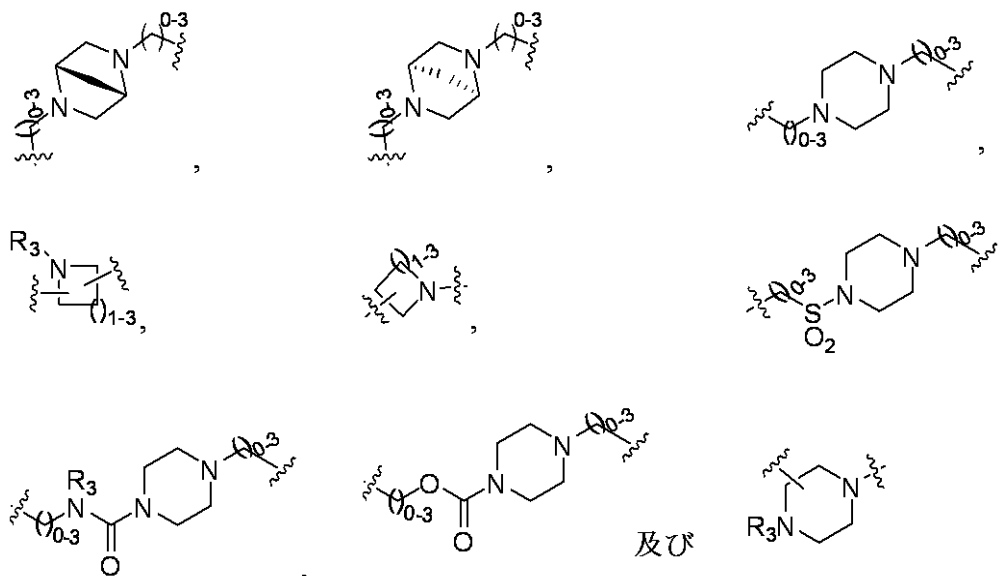
本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態Wにおいて、Qは、共有結合、 $=N - O -$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - $N(R^3) - C_0 \sim C_3$ アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - $C(O) - C_0 \sim C_3$ アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - $O - C_0 \sim C_3$ アルキル - 及び $-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_3$ - アルキル からなる群から選択される。

30

【0126】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態Xにおいて、Qは、

【化 4 8】



10

からなる群から選択される。

20

【0127】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態 Y において、

(B) —

は、アリール、アリール - アルキル - 、ヘテロアリール、ヘテロアリール - アルキル - 、
 (アリール)₂ - CH - C₀ ~ C₆ アルキル - 、(アリール)(ヘテロアリール)CH -
 C₀ ~ C₆ アルキル - 、(ヘテロアリール)₂ CH - C₀ ~ C₆ アルキル - 及び(アリー
 ル)₂ - CH - C₀ ~ C₆ アルキル - C(O) - からなる群から選択され、各基は、ヒド
 ロキシ、アミノ、ハロ、C₁ ~ C₆ アルキル、ニトロ、シアノ、C₂ ~ C₆ アルコキシ、
 C₁ ~ C₆ アルキルアミノ及び CF₃ からなる群から独立に選択された 1、2、3、又は
 4 個の置換基で場合により置換されている。

30

【0128】

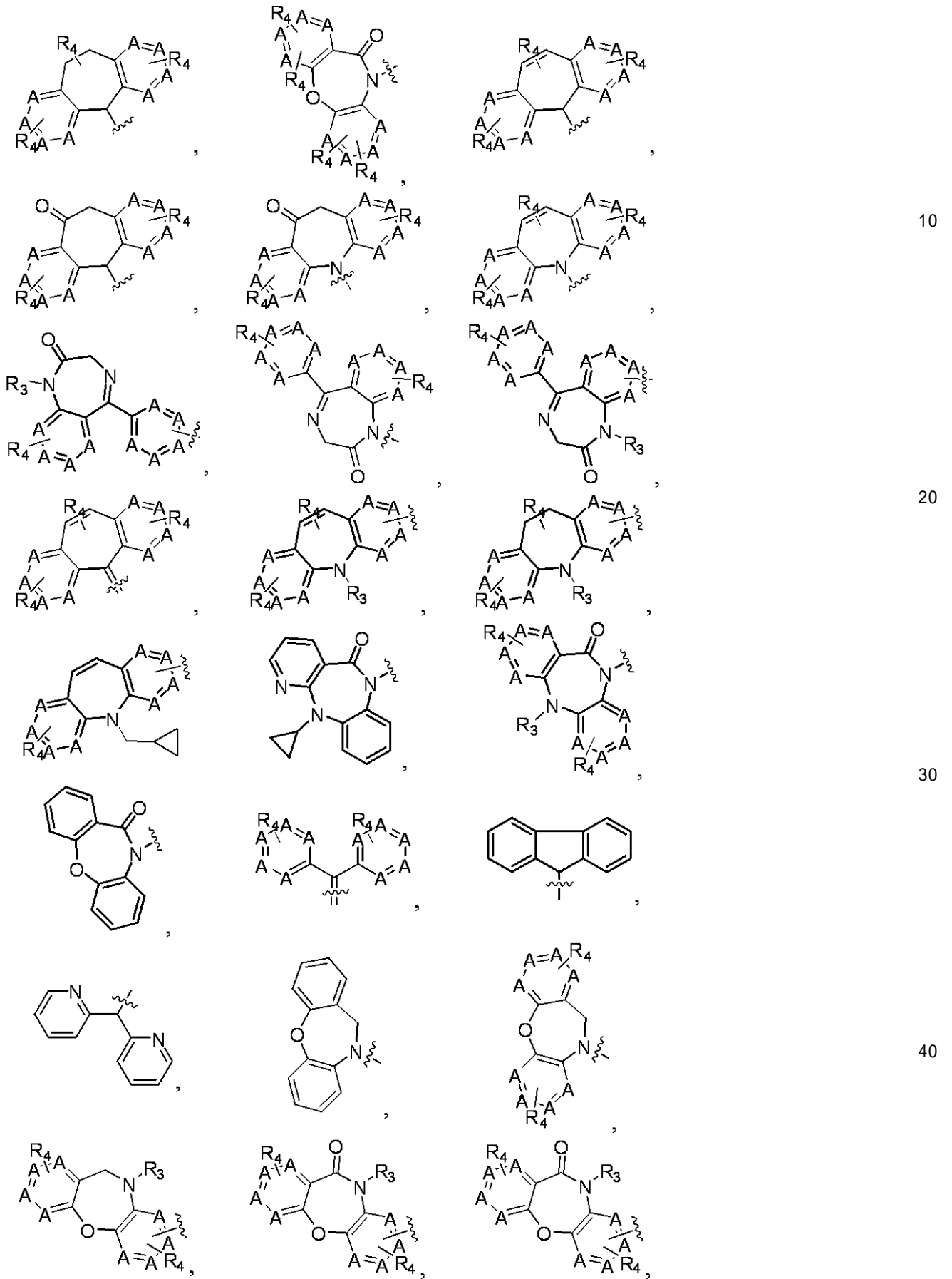
本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態 Z において、

(B) —

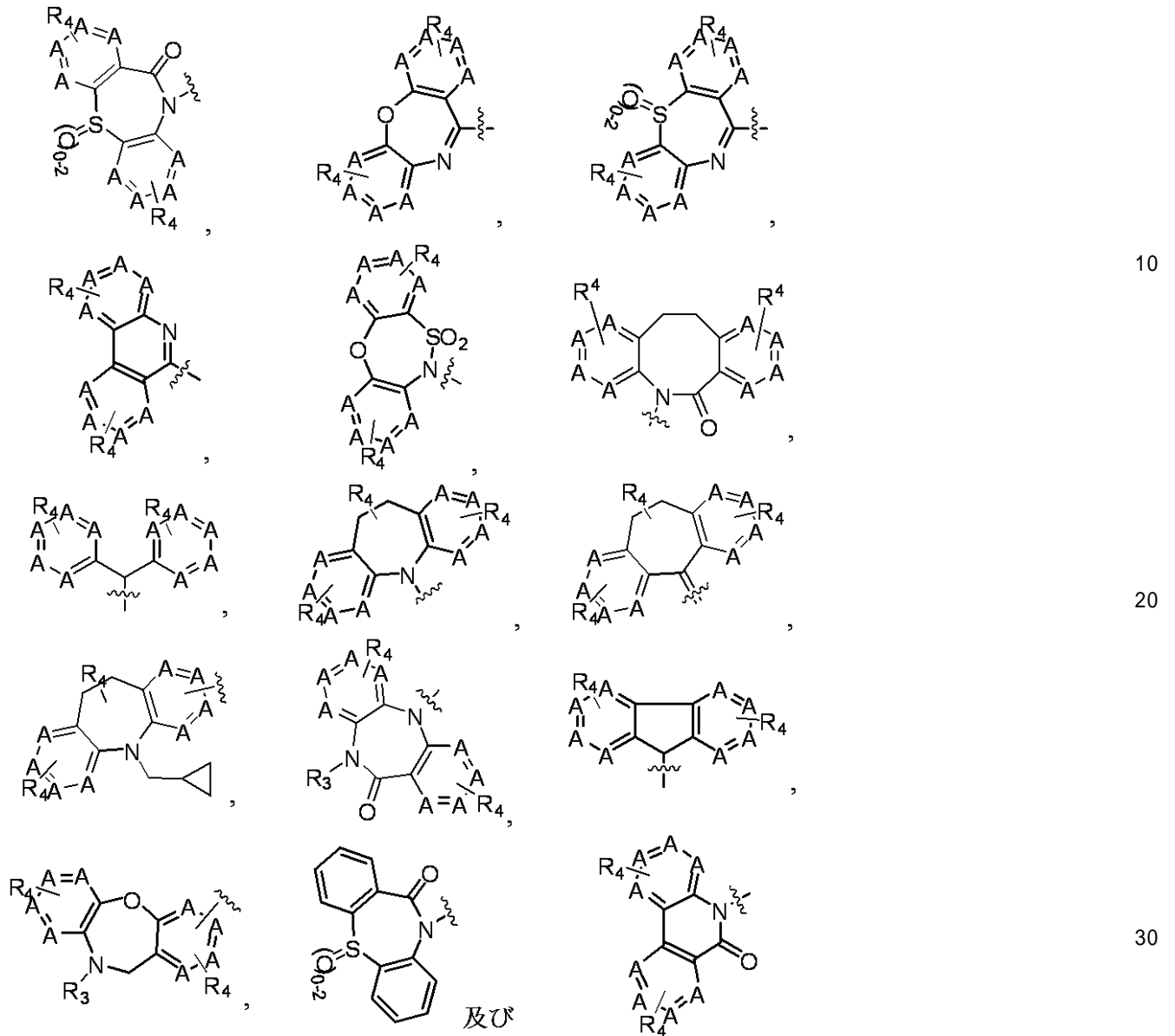
は、

40

【化 4 9 - 1】



【化 4 9 - 2】



からなる群から選択される。

【0129】

本発明による化合物の好ましい他の実施形態である、実施形態 AA において、J のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキル部分は、アルキル、ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_3$ アルキニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキル - OR^1 、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、 $C(O)CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-$ アルキル - $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、アリール、アルキルヘテロアリール及びヘテロアリールからなる群から独立に選択された 1 から 3 個までの置換基で場合により置換されている。

【0130】

本発明による化合物の好ましい他の実施形態である、実施形態 BB において、Q は、共有結合、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル -、 $=N-O-$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - $N(R^3) - C_0 \sim C_3$ アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_3$ アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - $C(O) - C_0 \sim C_3$ アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - $O -$

$C_0 - C_3$ アルキル -、 - $C_0 - C_6$ アルキル - ($CR^3 = CR^3$)₁₋₂ - $C_0 - C_6$
 アルキル -、 - $C_0 - C_6$ アルキル - ($C - C$)₁₋₂ - $C_0 - C_6$ アルキル -、 - C_0
 - C_6 アルキル - $N(R^3) - C(O) - C_0 - C_3$ アルキル -、 - $C_0 - C_6$ アルキル
 - $N(R^3) - C(O) -$ アルケニル - $C_0 - C_4$ アルキル -、 - $C_0 - C_6$ アルキル -
 $C(O) - N(R^3) - C_0 - C_4$ アルキル -、 - $C_0 - C_6$ アルキル - $SO_2 - N(R$
 $^3) - C_0 - C_3$ アルキル -、 - $C_0 - C_6$ アルキル - $N(R^3) - SO_2 - C_0 - C_3$
 アルキル -、 - $C_0 - C_3$ アルキル - $N(R^3) - S(O)_2 - N(R^3) - C_0 - C_3$
 アルキル -、 - $C_0 - C_6$ アルキル - $S - C_0 - C_3$ アルキル -、 - $C_0 - C_6$ アルキル
 - $S(O) - C_0 - C_3$ アルキル -、 - $C_0 - C_6$ アルキル - $S(O)_2 - C_0 - C_3$ アル
 キル -、 - $C_0 - C_6$ アルキル - $N(R^3) - C(O) - N(R^3) - C_0 - C_3$ アル
 キル -、 - $C_0 - C_3$ アルキル - $C = N - O - C_0 - C_3$ アルキル -、 - ヘテロシクリル
 - $C_0 - C_3$ アルキル - ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル -、 - $SO_2 - C_0 - C_6$
 アルキル - ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル -、 - $C(O) - C_0 - C_6$ アルキル -
 架橋ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル -、 - $N(R^3) - C(O) - C_0 - C_6$ アル
 キル - ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル -、 - $O - C(O) - C_0 - C_6$ アルキル -
 ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル -、 - $N(R^3) - C(S) - C_0 - C_6$ アルキル
 - ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル -、 - $O - C(S) - C_0 - C_6$ アルキル - ヘテ
 ロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル -、 - $N(R^3) - S(O)_2 - C_0 - C_6$ アルキル -
 ヘテロシクリル - $C_0 - C_3$ アルキル -、 - $C_0 - C_6$ アルキル - ヘテロシクリル - C_0
 - C_3 アルキル - $SO_2 - N(R^3) -$ 、 - $C_0 - C_6$ アルキル - ヘテロシクリル - C_0
 - C_3 アルキル - $C(O) - N(R^3) -$ 及び - $C_0 - C_6$ アルキル - ヘテロシクリル -
 $C_0 - C_3$ アルキル - $C(O) - O -$ からなる群から選択され、それぞれのアルキル、ヘ
 テロシクリル及びアルケニル部分は、アルキル、ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル
 、 $C_2 \sim C_3$ アルキニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキル - OR^1 、ヘテロアルキル、ヘテロアリー
 ル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、 $C(O)CF_3$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C_3$
 $\sim C_6$ シクロアルキル、 $-$ アルキル - $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル
 アリール、アリール、アルキルヘテロアリール及びヘテロアリールからなる群から独立に
 選択された 1 から 3 個までの置換基で場合により置換されている。

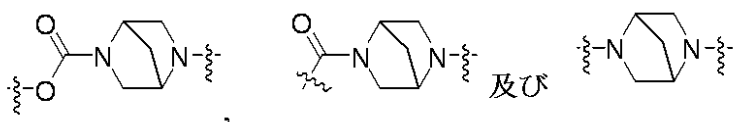
10
20

【0131】

本発明による化合物の好ましい他の実施形態である、実施形態 CC において、Q は、

30

【化50】



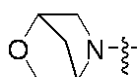
からなる群から選択される、場合により置換されている (1R, 4R) 又は (1S, 4S)
) 2, 5 - ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタンエナンチオマー又はエナンチオマーの
 混合物、好ましくは (1R, 4R) エナンチオマー、より好ましくは (1S, 4S) エナ
 ンチオマーであるか、

40

又は

Q は

【化51】



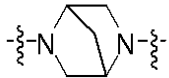
であり、

(B)

は存在しないか、又は

Qは

【化52】



10

であり、

(B)

はHである。

【0132】

本発明による化合物の好ましい他の実施形態である、実施形態DDにおいて、

20

(B)

が

(B)

中のNを介してQに結合している場合、Qは、
 - C₁ - C₈ アルキル -、 - C₂ - C₆ アルキル - N (R³) - C₀ - C₃ アルキル -、 - C₀ - C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀ - C₃ アルキル -、 - C₀ - C₆ アルキル - C (O) - C₀ - C₃ アルキル -、 - C₂ - C₆ アルキル - O - C₀ - C₃ アルキル -、 - C₁ - C₆ アルキル - (C R³ = C R³)_{1 - 2} - C₀ - C₆ アルキル -、 - C₁ - C₆ アルキル - (C C)_{1 - 2} - C₀ - C₆ アルキル -、 - C₂ - C₆ アルキル - N (R³) - C (O) - C₀ - C₃ アルキル、
 - C₂ - C₆ アルキル - N (R³) - C (O) - アルケニル - C₀ - C₃ アルキル、 - C₀ - C₆ アルキル - C (O) - N (R³) - C₀ - C₄ アルキル -、 - C (O) - O - C₀ - C₄ アルキル、 - C₀ - C₆ アルキル - S (O)₂ - N (R³) - C₀ - C₃ アルキル、 - C₂ - C₆ アルキル - N (R³) - S (O)₂ - C₀ - C₃ アルキル、 - C₂ - C₃ アルキル - N (R³) - S (O)₂ - N (R³) - C₀ - C₃ アルキル -、 - C₂ - C₆ アルキル - S - C₀ - C₃ アルキル、 - C₂ - C₆ アルキル - S (O) - C₀ - C₃ アルキル、 - C₀ - C₆ アルキル - S (O)₂ - C₀ - C₃ アルキル、 - C₂ - C₆ アルキル - N (R³) - C (O) - N (R³) - C₀ - C₃ アルキル、 - C₂ - C₃ アルキル - C = N - O - C₀ - C₃ アルキル、 - S O₂ - C₀ - C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀ - C₃ アルキル -、 - C (O) - C₀ - C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀ - C₃ アルキル -、 - N (R³) - C (O) - C₀ - C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀ - C₃ アルキル -、 - O - C (O) - C₀ - C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀ - C₃ アルキル -、 - N (R³) - C (S) - C₀ - C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀ - C₃ アルキル -、 - O - C (S) - C₀ - C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀ - C₃ アルキル -、 - N (R³) - S (O)₂ - C₀ - C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀ - C₃ アルキル -、 - C₀ - C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀ - C₃ アルキル - S (O₂) - N (

30

40

50

R³) -、 - C₀ - C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀ - C₃ アルキル - C(O) - N (R³) - 及び - C₀ - C₆ アルキル - ヘテロシクリル - C₀ - C₃ アルキル - C(O) - O - からなる群から選択され、それぞれのアルキル、ヘテロシクリル及びアルケニル部分は、アルキル、ヘテロシクリル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₃ アルキニル、C₂ ~ C₄ アルキル - OR¹、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、C₀ ~ C₆ アルキルヘテロアリール、C(O)CF₃、- C(O) - NH₂、- C₃ ~ C₆ シクロアルキル、- アルキル - C₃ ~ C₆ シクロアルキル、- C₁ ~ C₆ アルキルアリール、アリール、アルキルヘテロアリール及びヘテロアリールからなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されており、ヘテロシクリル部分は、- (CH₂)₀₋₃ - の架橋を場合により有する。

【0133】

本発明による化合物の好ましい他の実施形態である、実施形態 E E において、各 R³ は、- H、アルキル、ヘテロシクリル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₃ アルキニル、C₂ ~ C₄ アルキル - OR¹、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、C₀ ~ C₆ アルキルヘテロアリール、C(O)CF₃、- C(O) - NH₂、- C₃ ~ C₆ シクロアルキル、- アルキル - C₃ ~ C₆ シクロアルキル、- C₁ ~ C₆ アルキルアリール、アリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール及び共有結合からなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール部分は、アルキル、ヘテロシクリル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₃ アルキニル、C₂ ~ C₄ アルキル - OR¹、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、C₀ ~ C₆ アルキルヘテロアリール、C(O)CF₃、- C(O) - NH₂、- C₃ ~ C₆ シクロアルキル、- アルキル - C₃ ~ C₆ シクロアルキル、- C₁ ~ C₆ アルキルアリール、アリール、アルキルヘテロアリール及びヘテロアリールからなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されている。

【0134】

本発明による化合物の好ましい他の実施形態である、実施形態 F F において、Q - J - L は、- C₃ - C₈ アルキル -、- C(O) - C₃ - C₈ アルキル -、- C₀ - C₃ アルキル - O - C₃ - C₈ アルキル -、- C₀ - C₃ アルキル - C₁ - C₄ アルケニル - C₀ - C₃ アルキル -、= N - O - C₁ - C₈ アルキル -、= N - O - C₀ - C₃ アルキル - アリール - C₀ - C₃ アルキル -、= N - O - C₀ - C₃ アルキル - アリール - C₀ - C₃ アルケニル -、= N - O - C₀ - C₃ アルキル - アリール - C₀ - C₃ アルキニル -、= N - O - C₀ - C₃ アルキル - ヘテロアリール - C₀ - C₃ アルキル -、= N - O - C₀ - C₃ アルキル - ヘテロアリール - C₀ - C₃ アルケニル -、= N - O - C₀ - C₃ アルキル - ヘテロアリール - C₀ - C₃ アルキニル -、- C₀ - C₃ アルキル - アリール -、- C₀ - C₃ アルキル - アリール - C₀ - C₃ アルキル -、- C₀ - C₃ アルキル - アリール - C₂ - C₄ アルケニル -、- C₀ - C₃ アルキル - アリール - C₂ - C₄ アルキニル -、- C₀ - C₃ アルキル - ヘテロアリール - C₀ - C₃ アルキル -、- C₁ - C₃ アルキル - ヘテロアリール - C₁ - C₃ アルケニル -、- C₁ - C₃ アルキル - ヘテロアリール - C₁ - C₃ アルキニル -、- C₀ - C₃ アルキル - N(R³) - C₀ - C₃ アルキル - アリール - C₀ - C₃ アルキル -、- C₀ - C₃ アルキル - N(R³) - C₀ - C₃ アルキル - アリール - C₂ - C₃ アルケニル -、- C₀ - C₃ アルキル - N(R³) - C₀ - C₃ アルキル - アリール - C₂ - C₃ アルキニル -、- C₀ - C₃ アルキル - N(R³) - C₀ - C₃ アルキル - ヘテロアリール - C₀ - C₃ アルキル -、- C₀ - C₃ アルキル - N(R³) - C₀ - C₃ アルキル - ヘテロアリール - C₂ - C₃ アルケニル -、- C₀ - C₃ アルキル - N(R³) - C₀ - C₃ アルキル - ヘテロアリール - C₂ - C₃ アルキニル -、- C₀ - C₃ アルキル - C(O) - N(R³) - C₀ - C₃ アルキル - アリール - C₀ - C₃ アルキル - C(O) - N(R³) - C₀ - C₃ アルキル - アリール - C₂ - C₃ アルケニル -、- C₀ - C₃ アルキル - C(O) - N(R³) - C₀ - C₃ アルキル - アリール - C₂ - C₃ アルキニル -、- C₀ - C₃ アルキル - C(O) - N(R³) - C₀ - C₃ アルキル - ヘテロアリール - C₀ - C₃ アル

10

20

30

40

50

キル -、 - C₀ - C₃ アルキル - C (O) - N (R³) - C₀ - C₃ アルキル - ヘテロア
 リール - C₂ - C₃ アルケニル -、 - C₀ - C₃ アルキル - C (O) - N (R³) - C₀
 - C₃ アルキル - ヘテロアリアル - C₂ - C₃ アルキニル -、 - C₀ - C₃ アルキル - ヘ
 テロシクリル - C₀ - C₃ アルキル - アリアル -、 - C₀ - C₃ アルキル - ヘテロシクリ
 ル - C₀ - C₃ アルキル - アリアル - C₀ - C₃ アルキル -、 - C₀ - C₃ アルキル - ヘ
 テロシクリル - C₀ - C₃ アルキル - アリアル - C₂ - C₄ アルケニル、 - C₀ - C₃ ア
 ルキル - ヘテロシクリル - C₀ - C₃ アルキル - アリアル - C₂ - C₄ アルキニル、 - C
 0 - C₃ アルキル - ヘテロシクリル - C₀ - C₃ アルキル - ヘテロアリアル - C₀ - C₃
 アルキル、 - C₀ - C₃ アルキル - ヘテロシクリル - C₁ - C₃ アルキル - ヘテロアリアル
 - C₂ - C₃ アルケニル -、 - C₀ - C₃ アルキル - ヘテロシクリル - C₁ - C₃ アル
 キル - ヘテロアリアル - C₂ - C₃ アルキニル -、 - C₂ - C₄ アルキル - O - C₀ - C
 3 アルキル - アリアル -、 - C₂ - C₄ アルキル - O - C₀ - C₃ アルキル - アリアル -
 C₀ - C₃ アルキル -、 - C₂ - C₄ アルキル - O - C₀ - C₃ アルキル - アリアル - C
 2 - C₄ アルケニル、 - C₂ - C₄ アルキル - O - C₀ - C₃ アルキル - アリアル - C₂
 - C₄ アルキニル、 - C₂ - C₄ アルキル - O - C₀ - C₃ アルキル - ヘテロアリアル -
 C₀ - C₃ アルキル、 - C₂ - C₄ アルキル - O - C₁ - C₃ アルキル - ヘテロアリアル
 - C₂ - C₃ アルケニル - 及び - C₂ - C₄ アルキル - O - C₁ - C₃ アルキル - ヘテロ
 アリアル - C₂ - C₃ アルキニル - からなる群から選択され、それぞれのアルキル、アル
 ケニル、アリアル、アルキニル、ヘテロアリアル及びヘテロシクリル部分は、アルキル、
 ヘテロシクリル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₃ アルキニル、C₂ ~ C₄ アルキル -
 O R¹、ヘテロアルキル、ヘテロアリアル、C₀ ~ C₆ アルキルヘテロアリアル、C (O
) C F₃、- C (O) - N H₂、- C₃ ~ C₆ シクロアルキル、- アルキル - C₃ ~ C₆
 シクロアルキル、- C₁ ~ C₆ アルキルアリアル、アリアル、アルキルヘテロアリアル及
 びヘテロアリアルからなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により
 置換されている。

10

20

【0135】

本発明による化合物の好ましい他の実施形態である、実施形態 G G において、

(B) —

30

は、それぞれアルキル、ヘテロシクリル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₃ アルキニル
 、C₂ ~ C₄ アルキル - O R¹、ヘテロアルキル、ヘテロアリアル、C₀ ~ C₆ アルキル
 ヘテロアリアル、C (O) C F₃、- C (O) - N H₂、- C₃ ~ C₆ シクロアルキル、
 - アルキル - C₃ ~ C₆ シクロアルキル、- C₁ ~ C₆ アルキルアリアル、アリアル、ア
 ルキルヘテロアリアル及びヘテロアリアルからなる群から独立に選択された1から3個ま
 での置換基で場合により置換されている水素、アリアル、アリアル - アルキル -、ヘテロ
 アリアル、ヘテロアリアル - アルキル -、(アリアル)₂ - C H - C₀ ~ C₆ アルキル -
 、(アリアル)(ヘテロアリアル) C H - C₀ ~ C₆ アルキル -、(ヘテロアリアル)₂
 C H - C₀ ~ C₆ アルキル - 及び (アリアル)₂ - C H - C₀ ~ C₆ アルキル - C (O)
 - からなる群から選択されるが、但し、Q の変数 n は 0、1、又は 3 であることを条件と
 する。

40

【0136】

他の好ましい実施形態である、実施形態 H H において、

(B) —

は、構造 (b - 1) から (b - 1 2 1) までからなる群から選択され、一緒に取られる Q
 - J - L は、- C₃ - C₈ アルキル -、- C (O) - C₃ - C₈ アルキル -、- C₀ - C

50

- C₀ - C₆ アルキル - 架橋ヘテロシクリル - U - アリール - C₀ - C₆ アルキル - 、
- C₀ - C₆ アルキル - N (R³) - 架橋ヘテロシクリル - U - アリール - C₀ - C₆ アルキル - 、
- C₀ - C₆ アルキル - 架橋ヘテロシクリル - N (R³) - U - アリール - C₀ - C₆ アルキル - 、
- C₀ - C₆ アルキル - 架橋ヘテロシクリル - U - アリール - C₂ - C₆ アルケニル - 、
- C₀ - C₆ アルキル - N (R³) - 架橋ヘテロシクリル - U - アリール - C₂ - C₆ アルケニル - 、
- C₀ - C₆ アルキル - 架橋ヘテロシクリル - N (R³) - U - アリール - C₂ - C₆ アルケニル - 、
- C₀ - C₆ アルキル - 架橋ヘテロシクリル - U - ヘテロアリール - C₂ - C₆ アルケニル - 、
- C₀ - C₆ アルキル - N (R³) - 架橋ヘテロシクリル - U - ヘテロアリール - C₂ - C₆ アルケニル - 、及び
- C₀ - C₆ アルキル - 架橋ヘテロシクリル - N (R³) - U - ヘテロアリール - C₂ - C₆ アルケニル -

からなる群から選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アリール、アルキニル、ヘテロアリール及びヘテロシクリル部分は、場合により置換されており、架橋はメチレン又はプロピレンである。

【 0 1 3 7 】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態 I I において、B - Q - J - L - は一緒にされ、そのような各 B - Q - J - L 基は、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、C₁ ~ C₆ アルキル、ニトロ、シアノ、C₂ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ アミノ及び C F₃、ヘテロシクリル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₃ アルキニル、C₂ ~ C₄ アルキル - O R¹、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、C₀ ~ C₆ アルキルヘテロアリール、C (O) C F₃、- C (O) - N H₂、- C₃ ~ C₆ シクロアルキル、- アルキル - C₃ ~ C₆ シクロアルキル、- C₁ ~ C₆ アルキルアリール、アリール及びアルキルヘテロアリールからなる群から独立に選択された最大 4 個までの置換基で場合により置換されている。

【 0 1 3 8 】

本発明による化合物の好ましい他の実施形態である、実施形態 J J において、R⁴ は、

- H、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アルキル - R³、- C₀ - C₆ アルキル - O R³、- C₀ - C₆ アルキル - O R¹、- C₀ - C₆ アルキル - C (O) - O R³、- C₀ - C₆ アルキル - C (O) N R³ R^{3 a}、
- C H = C H - C (O) - O R³、- C H = C H - C (O) - N (R³) (R^{3 a})、- N (R³) - C (O) - C F₃、- N (R³) - C₂ - C₆ アルキル - N (R³) (R^{3 a})、- C₀ - C₆ アルキル - N (R³) (R^{3 a})、- N (R³) - C (O) - C₁ - C₆ アルキル - R³、- N (R³) - S (O)₂ - C₁ - C₆ アルキル - R³、- S (O)₂ - N (R³) R^{3 a}、- O - C₂ - C₆ アルキル - N (R³) (R^{3 a})、- S - R³、- S (O) - C₁ - C₆ アルキル - R³、- S (O)₂ - C₁ - C₆ アルキル - R³
- 、C₃ - C₆ シクロアルキル、ヘテロシクリル、C₄ - C₇ ヘテロシクリル - R³、- O - C₂ - C₄ アルキル - ヘテロシクリル、- O - ヘテロシクリル - C (O) - O R³、- O - C₀ - C₄ アルキル - アリール、- O - C₀ - C₄ アルキル - ヘテロアリール、- O - C (O) - N R³ - C₀ - C₄ アルキル - アリール、- O - C (O) - N R³ - C₀ - C₄ アルキル - ヘテロアリール、- O - C₀ - C₄ アルキル - ヘテロシクリルアリール、- O - C₀ - C₄ アルキル - ヘテロシクリル - ヘテロアリール、- N (R³) - C₂ - C₄ アルキル - ヘテロシクリル、- N (R³) C (O) N (R³) - C₀ - C₄ アルキル - ヘテロシクリル - R³、- C₀ - C₄ アルキル - O C (O) - R³、- C₀ - C₄ アルキル - N (R³) C (O) - O - R³、- C₀ - C₄ アルキル - ヘテロシクリル - C (O) - O - R³、- N (R³) - C₂ - C₄ アルキル - ヘテロシクリル、F、Cl、Br、I

、 NO_2 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルアリーール、アリーール、ヘテロアリーール、 $-\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルヘテロアリーールからなる群から独立に選択され、前記 R^4 のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール及びヘテロアリーール部分は、アルキル、ヘテロシクリル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_3$ アルキニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルキル- OR^1 、ヘテロアルキル、ヘテロアリーール、 $\text{C}_0 \sim \text{C}_6$ アルキルヘテロアリーール、 $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{アルキル}-\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアリーール、アリーール、アルキルヘテロアリーール及びヘテロアリーールからなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されている。

【0139】

10

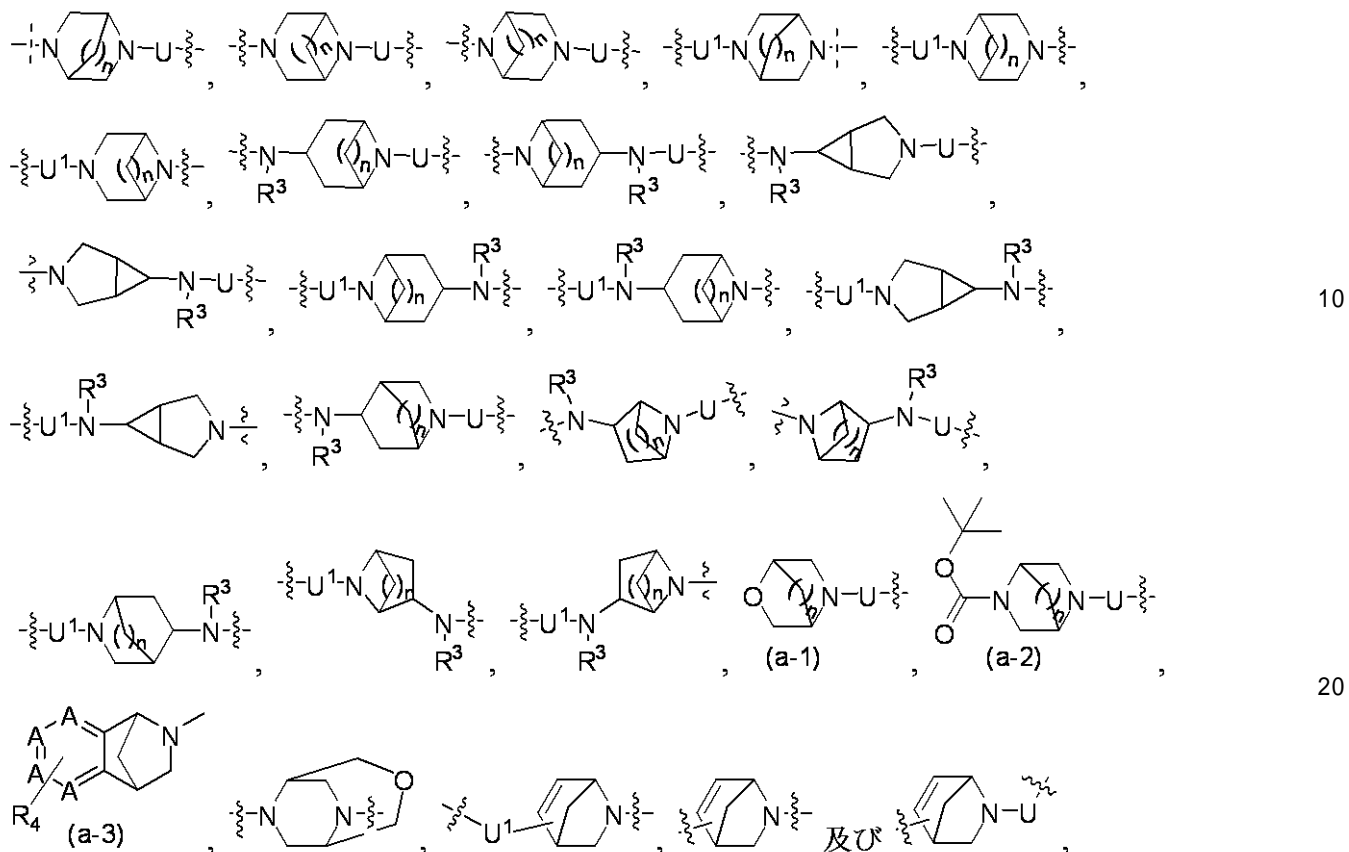
本発明による化合物の好ましい他の実施形態である、実施形態KKにおいて、 R^{3a} は、 $-\text{H}$ 、アルキル、ヘテロシクリル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_3$ アルキニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルキル- OR^1 、ヘテロアルキル、ヘテロアリーール、 $\text{C}_0 \sim \text{C}_6$ アルキルヘテロアリーール、 $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{アルキル}-\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアリーール、アリーール、アルキルヘテロアリーール及びヘテロアリーール、共有結合からなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール及びヘテロアリーール部分は、アルキル、ヘテロシクリル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_3$ アルキニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルキル- OR^1 、ヘテロアルキル、ヘテロアリーール、 $\text{C}_0 \sim \text{C}_6$ アルキルヘテロアリーール、 $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{アルキル}-\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアリーール、アリーール、アルキルヘテロアリーール及びヘテロアリーールからなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されている。

20

【0140】

本発明による化合物の好ましい他の実施形態である、実施形態LLにおいて、Qは、それぞれ八口、アルキル及びアリーールからなる群から選択された置換基で場合により置換されている

【化 5 3】



又は場合により置換されている (R, R) 若しくは (S, S) エナンチオマー又はエナンチオマーの混合物、好ましくは (R, R) エナンチオマー、より好ましくは (S, S) エナンチオマーからなる群から選択される。

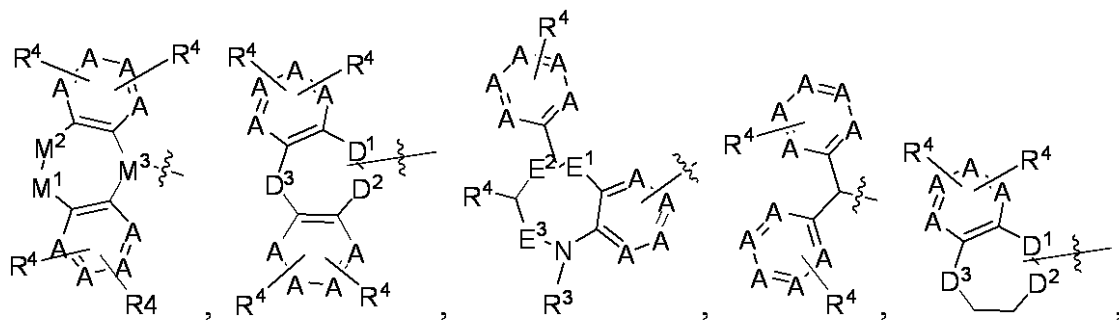
【0141】

本発明による化合物の好ましい他の実施形態である、実施形態 MM において、

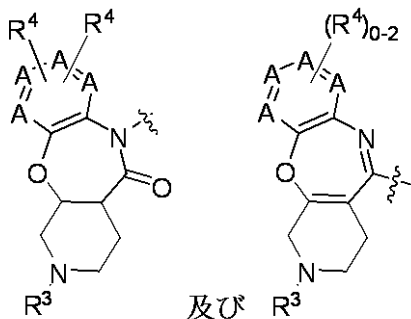
(B) —

は、

【化 5 4】



10



及び

20

からなる群から選択され、

- $M^1 - M^2$ - は、 $-CH=CH-$ 又は $-CH_2-CH_2-$ であり、

A は、N、C(R^4) 及び CH からなる群から選択され、

Z は、 $-NHOH$ であり、

L は、共有結合であり、

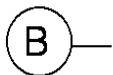
J は、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - アリール - $C_0 \sim C_6$ アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - アリール - $C_2 \sim C_6$ アルケニル -、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - ヘテロアリール - $C_0 \sim C_6$ アルキル - 及び $-CH=$ からなる群から選択され、

Q は、共有結合、 $=N-O-$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - $N(R^3)$ - $C_0 \sim C_3$ アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - $N(R^3)$ - $C(O)-C_0 \sim C_3$ アルキル - 及び $-C_0 \sim C_6$ アルキル - $C(O)-C_0 \sim C_3$ アルキル - からなる群から選択される。

30

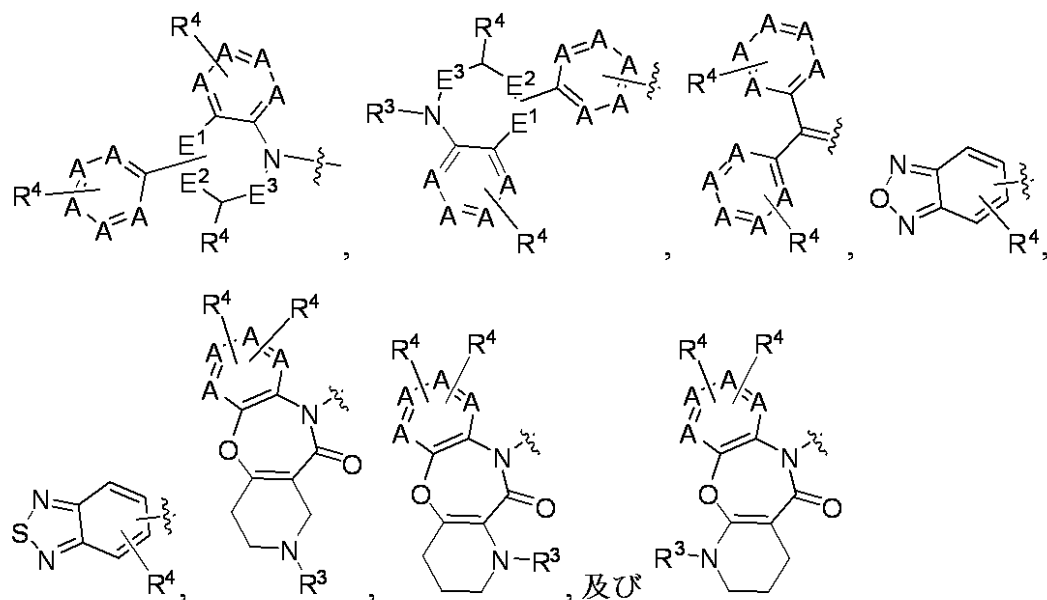
【0142】

実施形態 MM の好ましい実施形態である、実施形態 MM - 1 において、



は、

【化55】



10

20

からなる群からさらに選択される。

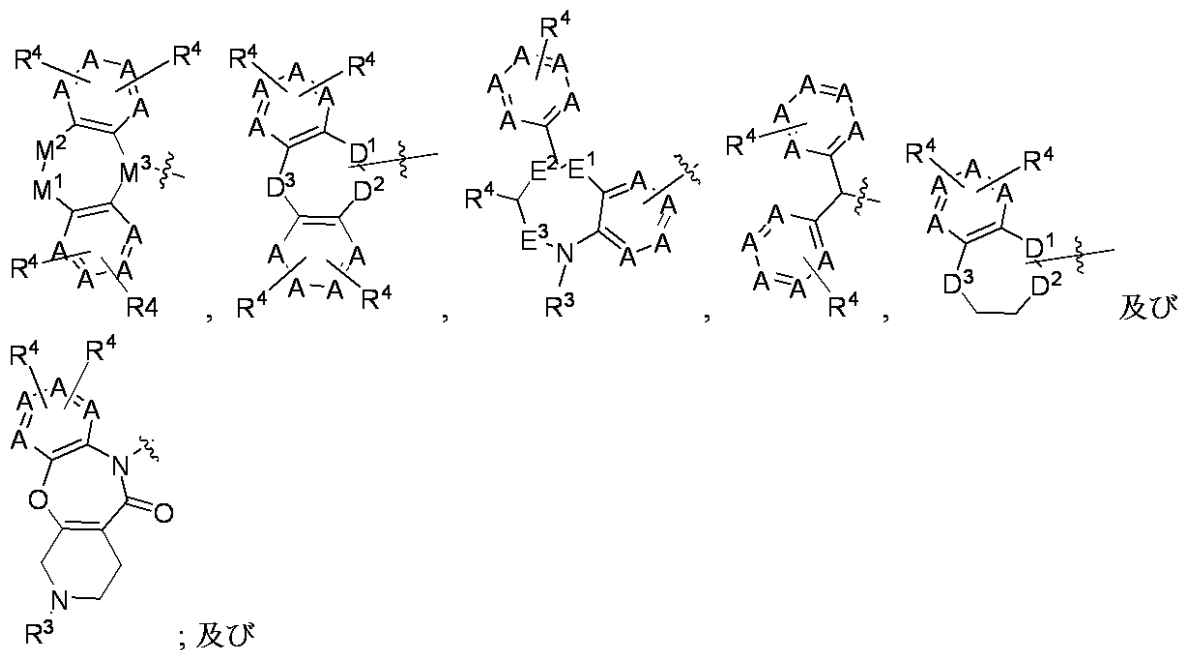
【0143】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態である、実施形態NNにおいて、

B

は、

【化56】



30

40

からなる群から選択され、

50

Qは、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル-である。

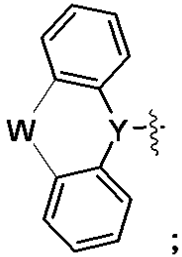
【0144】

本発明による化合物の好ましい他の実施形態である、実施形態OOにおいて、

(B)

は、場合により置換されている

【化57】



10

であり、

Wは、 $-CH=CH-$ 又は $-CH_2-CH_2-$ であり、

Yは、N、 $C(R^4)$ 及びCHからなる群から選択され、

Zは、 $-NHOH$ であり、

Lは、共有結合であり、

Jは、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル-、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル-アリール- $-C_0 \sim C_6$ アルキル-、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル-アリール- $-C_2 \sim C_6$ アルケニル-、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール- $-C_0 \sim C_6$ アルキル-及び $-CH=$ からなる群から選択され、

20

Qは、共有結合、 $=N-O-$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $N(R^3)-C_0 \sim C_3$ アルキル-、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $N(R^3)-C(O)-C_0 \sim C_3$ アルキル-及び $-C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)-C_0 \sim C_3$ アルキル-からなる群から選択される。

【0145】

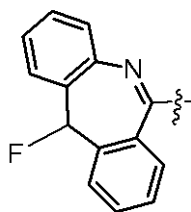
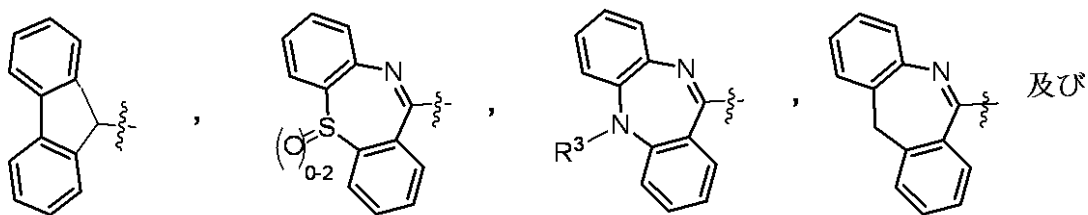
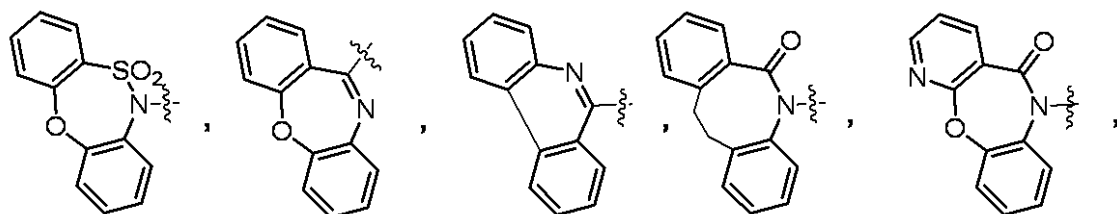
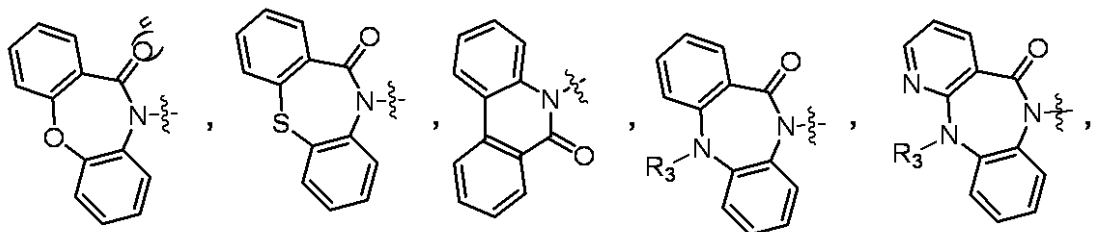
本発明の化合物の他の好ましい一実施形態である、実施形態PPにおいて、

30

(B)

は、それぞれフェニル環上において1又は2つの R^4 で場合により置換されている

【化 5 8】



10

20

30

40

からなる群から選択され、

Zは、 $-NR^1OR^2$ 又は H であり、

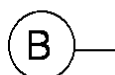
R^1 及び R^2 は、 $-H$ であり、

L は、共有結合又は $-N(OH)-$ であり、

J は、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - アリール - $-C_0 \sim C_6$ アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - ヘテロアリール - $-C_0 \sim C_6$ アルキル -、 $-C_0 \sim C_3$ アルキル - $-C_2 \sim C_6$ アルケニル - $-C_0 \sim C_3$ アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - アリール - $-C_2 \sim C_6$ アルケニル - 及び $-C_2 \sim C_6$ アルケニル - アリール - $-C_0 \sim C_6$ アルキル - であり、

Q は、共有結合、 $-C_1 \sim C_3$ アルキル - (C - C) - $-C_0 \sim C_3$ アルキル、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル -、 $-C_1 \sim C_3$ アルキル - (CH = CH) - $-C_0 \sim C_3$ アルキル -、 $-C_2 \sim C_6$ アルキル - O - $-C_0 \sim C_3$ アルキル -、 $-C_2 \sim C_6$ アルキル - C(O) - $-C_0 \sim C_3$ アルキル - 及び $-C_2 \sim C_6$ アルキル - ヘテロシクリル - $-C_0 \sim C_3$ アルキル - からなる群から選択されるか、又は

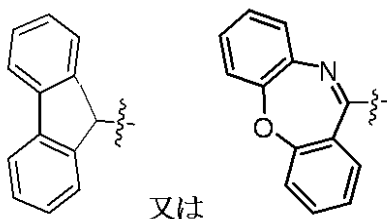
Q は、



50

が

【化 5 9】



10

の場合、共有結合、 $-C_1 \sim C_3$ アルキル - $(C-C)$ - $C_0 \sim C_3$ アルキル、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル -、 $-C_1 \sim C_3$ アルキル - $(CH=CH)$ - $C_0 \sim C_3$ アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - O - $C_0 \sim C_3$ アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - C(O) - $C_0 \sim C_3$ アルキル - 及び $-C_0 \sim C_6$ アルキル - ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_3$ アルキル - からなる群から選択され、

さらに

R^3 は、H 又はシクロアルキルである。

【0146】

本発明による化合物の好ましい他の実施形態である、実施形態 QQ において、

20

B—

は、(アリール)₂ - CH - $C_0 \sim C_6$ アルキル -、(アリール)₂ - $C_1 \sim C_6$ アルキル - 及び (ヘテロアリール)₂ - $C_1 \sim C_6$ アルキル - からなる群から選択され、各アリール、アルキル及びヘテロアリール部分は、場合により置換されており、

Z は、NHOH であり、

Q は、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - ヘテロアリール - $C_0 \sim C_6$ アルキル -、 $=N-O-$ 、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_3$ アルキル 及び $-C_0 \sim C_6$ アルキル - O - $C_0 \sim C_3$ アルキル からなる群から選択され、

30

J は、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - ヘテロアリール - $C_0 \sim C_6$ アルキル であり、

L は、共有結合である。

【0147】

本発明による化合物の好ましい他の実施形態である、実施形態 RR において、

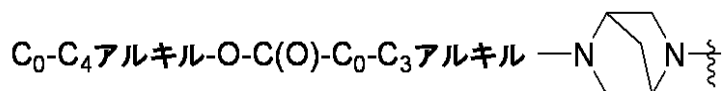
B—

は、それぞれ場合により置換されているアリール及び (アリール)₂ - アルキル 及び H からなる群から選択され、

40

Q は、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - 架橋ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_3$ アルキル - 及び

【化 6 0】



からなる群から選択され、

J は、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - ヘテロアリール - $C_0 \sim C_6$ アルキル であり、

L は、共有結合であり、

50

Zは、NHOHである。

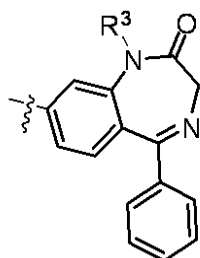
【0148】

本発明による化合物の好ましい他の実施形態である、実施形態SSにおいて、

(B)

は、

【化61】



10

であり、

Zは、-NHOHであり、

R³は、H又はアルキルであり、

Lは、共有結合であり、

Jは、-C₁~C₈アルキル-又は-C₀~C₃アルキル-C₁~C₈アルケニル-C₀~C₃アルキル-であり、

Qは、共有結合である。

20

【0149】

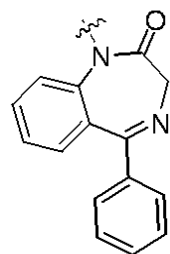
本発明による化合物の好ましい他の実施形態である、実施形態TTにおいて、

(B)

30

は、

【化62】



40

であり、

Zは、-NHOHであり、

Lは、共有結合であり、

Jは、-C₁~C₈アルキル-又は-C₀~C₆アルキル-アリール-C₂~C₆アルケニル-であり、

Qは、共有結合である。

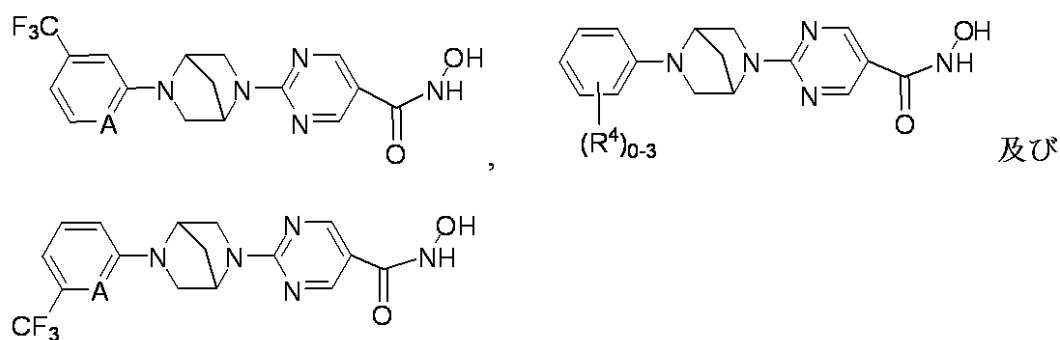
【0150】

本発明による化合物の好ましい他の実施形態である、実施形態UUにおいて、化合物は

50

、構造式

【化 6 3】



10

のうちのから 1 つ選択されたものであり、

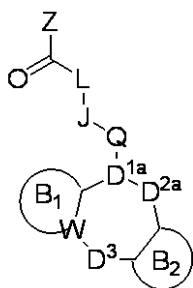
R_4 は、実施形態 (A) について定義されているとおりであり、A は、N 及び -CH= からなる群から選択される。

【0151】

本発明による化合物の好ましい他の実施形態である、実施形態 V V において、化合物は、式 I I により表され、

20

【化 6 4】



(II)

30

並びにその N - オキシド、水和物、溶媒和物、医薬品として許容される塩、プロドラッグ、多形体及び複合体、並びにそのラセミ混合物、スケールミック混合物、ジアステレオマー及びエナンチオマーである

[式中、

Z は、-N(R^1)OR 2 及び H からなる群から選択され、

L は、共有結合及び -N(OR 2)- からなる群から選択され、

L が -N(OR 2)- である場合、Z は H であり、

Z が H である場合、L は -N(OR 2)- であり、

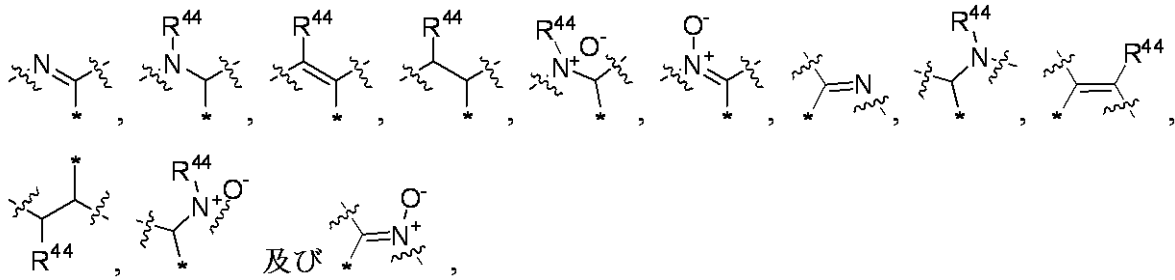
R^1 及び R^2 は、-H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立に選択され、

40

W は、窒素又は炭素であり、

$D^{1a} - D^{2a}$ は、

【化 6 5】

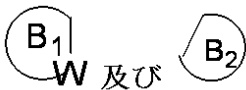


10

からなる群から選択され、

* は、Q への結合点を表し、

D³ は、 $-C(R^{55})(R^{66})-$ 、 $-C(R^{55})(OH)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{77})-$ 及び $-S(O)_0-2-$ からなる群から独立に選択され、



20

は、フェニル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、各フェニル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、八口、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ アルコキシル、 $-O-C_2-C_6$ アルキル、 $-O-R^{53}$ 、 $-O-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル、 $-S(O)_0-2-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル、 $-C(O)-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル、 $-C(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル、 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル、 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル、 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル、 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル、 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル、 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル、 $-C(O)O-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル、 $-OC(O)-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル、アリール、 $-C_0-C_6$ アルキル、ヘテロアリール、 $-C_0-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_7$ シクロアルキル、 $-C_0-C_6$ アルキル、ヘテロシクリル、 $-C_0-C_6$ アルキル、 $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-O-C_2-C_6$ アルキル、 $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-NR^{53}-C_2-C_6$ アルキル、 $-NR^{50}R^{51}$ 及び $-O-$ ヘテロシクリル、 $-R^{53}$ からなる群から独立に選択された 1 から 3 個までの置換基で場合により置換されており、

30

R⁴⁴ は、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_0-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_7$ シクロアルキル及び $-C_0-C_4$ アルキル、ヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、

R⁵⁰ 及び R⁵¹ は、 H 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_0-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_7$ シクロアルキルからなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル及びシクロアルキルは、八口、 $-OH$ 、アミノ、 $-CN$ 、又は $-C_1-C_4$ アルキルからなる群から独立に選択された 1 つ又は複数の置換基で場合により置換されているか、

40

又は

R⁵⁰ 及び R⁵¹ は、結合している N 原子と一緒にあって、3 ~ 10 員複素環を場合により形成し、ヘテロシクリルは、八口、 $-OH$ 、アミノ、 $-CN$ 、又は $-C_1-C_4$ アルキルからなる群から独立に選択された 1 から 3 個までの置換基で場合により置換されており、

R⁵² は、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_0-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_7$ シクロアルキルからなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル及びシクロアルキルは、八口、 $-OH$ 、アミノ、 $-CN$ 、又は $-C$

50

$R^{5\ 3}$ は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル - $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、
置換されており、

$R^{5\ 3}$ は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル - $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、
置換されており、
置換されており、

$R^{5\ 5}$ 及び $R^{6\ 6}$ は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル - $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $-C_0 \sim C_4$ アルキル - ヘテロシクリルからなる群から独立に選択されるか、

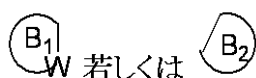
又は

$R^{5\ 5}$ 及び $R^{6\ 6}$ は、結合している原子と一緒にあって、3～7員のシクロアルキル又は複素環を場合により形成し、各シクロアルキル及びヘテロシクリルは、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は $-C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されており、

$R^{7\ 7}$ は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-C(O) - R^{5\ 3}$ 、 $-C(O)O - R^{5\ 3}$ 、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル - シクロアルキル、フェニル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル - フェニル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル - ヘテロシクリル及び $-C_2 \sim C_6$ アルキル - $NR^{8\ 8}$

$R^{8\ 8}$ $R^{9\ 9}$ からなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル及びヘテロアルキルは、 F 、 $-OH$ 及びオキソからなる群から独立に選択された1又は3個の置換基で場合により置換されており、各フェニル、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、 $-CN$ 、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシル、 $-O - C_2 \sim C_4$ アルキル - $O - C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル - $S(O)_0 \sim 2$ $R^{5\ 3}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{5\ 0} R^{5\ 1}$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル - $NR^{5\ 0} R^{5\ 1}$ 及び $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ からなる群から独立に選択された1又は2個の置換基で場合により置換されているか、

又は、 $R^{7\ 7}$ は、結合しているNと一緒にあって、



を有する環を形成することができ、この環は、5～7員複素環であり、

$R^{8\ 8}$ 及び $R^{9\ 9}$ は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルキル - $O - C_1 \sim C_6$ アルキル及び $-C_0 \sim C_4$ アルキル - $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から独立に選択され、それぞれのシクロアルキル及びアルキルは、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は $-C_1 \sim C_6$ アルキル - アリールからなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されているか、

又は

$R^{8\ 8}$ 及び $R^{9\ 9}$ は、結合しているN原子と一緒にあって、3～10員複素環を場合により形成し、ヘテロシクリルは、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は $-CN$ からなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されている。

【0152】

本発明による化合物の実施形態 V V の好ましい一実施形態である、実施形態 V V - 1 において、

J - Q は、 $-C_1 \sim C_9$ アルキル、 $-C_1 \sim C_9$ ヘテロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル - フェニル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル - アリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル - ヘテロアリール、 $-NR^{3\ 3}$ アリール、 $-NR^{3\ 3} - C_1 \sim C_4$ アルキル - アリール、 $-NR^{3\ 3}$ ヘテロアリール及び $NR^{3\ 3} - C_1 \sim C_4$ アルキル -

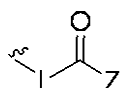
ヘテロアリアルからなる群から選択され、それぞれのアルキル及びヘテロアルキルは、F、-OH及びオキソからなる群から独立に選択された1又は3個の置換基で場合により置換されており、各フェニル、アリアル及びヘテロアリアルは、ハロ、-OH、-OR^{5 3}、-C₁~C₄アルキル、-C₁~C₄アルコキシル、-O-C₂~C₄アルキル-O-C₁~C₆アルキル、-CN、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、-C₁~C₆アルキル-S(O)₀~₂R^{5 3}、-NH₂、-NR^{5 0}R^{5 1}、-C₁~C₆アルキル-NR^{5 0}R^{5 1}及び-N(C₁~C₆アルキル)₂からなる群から独立に選択された1つ又は2個の置換基で場合により置換されており、R^{3 3}は、-H、-C₁~C₆アルキル、-C₀~C₆アルキル-C₃~C₇シクロアルキル及び-C₀~C₄アルキル-フェニルからなる群から独立に選択され、各フェニル及びシクロアルキルは、ハロ、-OH、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アミノ、-N(C₁~C₆アルキル)₂、-C₁~C₆アルキル-S(O)₀~₂R^{5 3}、-C₁~C₄アルコキシル-CN、-O-C₂アルキル-O-CH₃、-NR^{5 0}R^{5 1}、-C₁~C₆アルキル-NR^{5 0}R^{5 1}、又は-C₁~C₄アルキルからなる群から独立に選択された1又は3個の置換基で場合により置換されている。

10

【0153】

本発明による化合物の実施形態VVの好ましい一実施形態である、実施形態VV-2において、部分

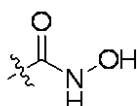
【化66】



20

は、

【化67】



30

である。

【0154】

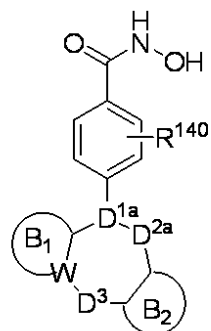
本発明による化合物の実施形態VVの好ましい一実施形態である、実施形態VV-3において、

J-Qは、5又は6員ヘテロアリアルからなる群から選択される。

【0155】

本発明による化合物の実施形態VVの好ましい一実施形態である、実施形態VV-4において、化合物は、式(III)

【化68】



(III)

10

により表され、

式中、 R^{140} は、H、-OH、ハロ、-CN、-C₁~C₄アルキル、-C₁~C₄アルコキシル、-O-C₂~C₄アルキル-O-C₁~C₄アルキル、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、-C₁~C₆アルキル-S(O)₀₋₂R⁵³、-NH₂、-NR⁵⁰R⁵¹、-C₁~C₆アルキル-NR⁵⁰R⁵¹及び-N(C₁~C₆アルキル)₂からなる群から選択される。

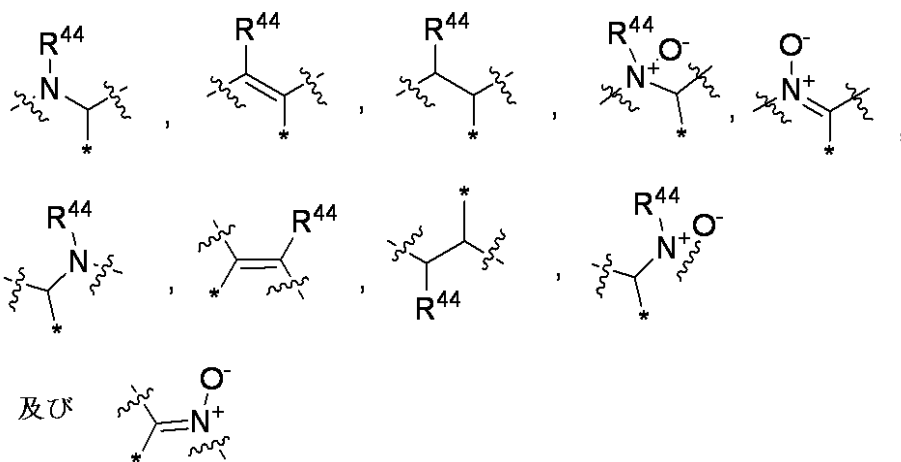
20

【0156】

本発明による化合物の実施形態VV-4の好ましい一実施形態である、実施形態VV-5において、

D^{1a} - D^{2a} は、

【化69】



30

40

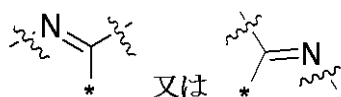
からなる群から選択される。

【0157】

本発明による化合物の実施形態VV-4の好ましい一実施形態である、実施形態VV-6において、

D^{1a} - D^{2a} は、

【化70】



50

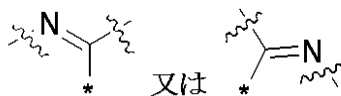
である。

【0158】

本発明による化合物の実施形態 V V - 4 の好ましい一実施形態である、実施形態 V V - 7 において、

$D^{1a} - D^{2a}$ は、

【化71】



10

であり、

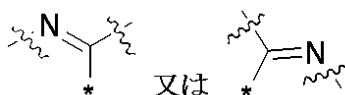
D^3 は、 $-C(R^{55})(R^{66})-$ 、 $-C(R^{55})(OH)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{77})-$ 及び $-S(O)_0-2$ からなる群から選択される。

【0159】

本発明による化合物の実施形態 V V - 4 の好ましい一実施形態である、実施形態 V V - 8 において、

$D^{1a} - D^{2a}$ は、

【化72】



20

であり、

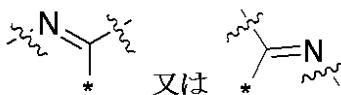
D^3 は、 $-N(R^{77})-$ である。

【0160】

本発明による化合物の実施形態 V V - 4 の好ましい一実施形態である、実施形態 V V - 9 において、

$D^{1a} - D^{2a}$ は、

【化73】



30

であり、

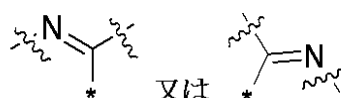
D^3 は、 $-O-$ である。

【0161】

本発明による化合物の実施形態 V V - 4 の好ましい一実施形態である、実施形態 V V - 10 において、

$D^{1a} - D^{2a}$ は、

【化74】

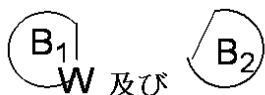


40

であり、

50

D³ は、 - O - であり、



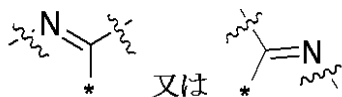
は、フェニル、ピリジル、ピリミジル、チエニル、ピラゾリル、チアジル及びオキサジルからなる群から独立に選択される。

【 0 1 6 2 】

本発明による化合物の実施形態 V V - 4 の好ましい一実施形態である、実施形態 V V - 1 1 において、

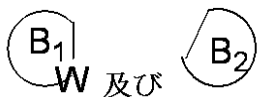
D^{1 a} - D^{2 a} は、

【 化 7 5 】

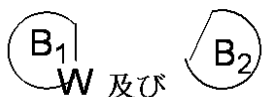


であり、

D³ は、 - O - であり、



は、フェニル、ピリジル、ピリミジル、チエニル、ピラゾリル、チアジル及びオキサジルからなる群から独立に選択され、



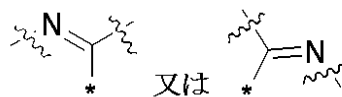
のうちの少なくとも一方はフェニルであり、フェニル、ピリジル、ピリミジル、チエニル、ピラゾリル、チアジル及びオキサジルは、独立に場合により置換されている。

【 0 1 6 3 】

本発明による化合物の実施形態 V V - 4 の好ましい一実施形態である、実施形態 V V - 1 2 において、

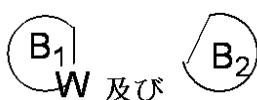
D^{1 a} - D^{2 a} は、

【 化 7 6 】



であり、

D³ は、 - N (R^{7 7}) - であり、



10

20

30

40

50

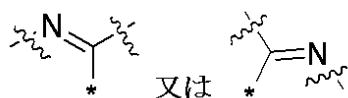
は、フェニル、ピリジル、ピリミジル及びチエニルからなる群から独立に選択される。

【0164】

本発明による化合物の実施形態 V V - 4 の好ましい一実施形態である、実施形態 V V - 13 において、

D^{1a} - D^{2a} は、

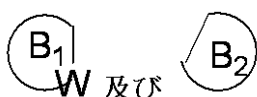
【化77】



10

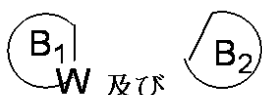
であり、

D³ は、 - N (R⁷⁷) - であり、



は、フェニル、ピリジル、ピリミジル及びチエニルからなる群から独立に選択され、

20



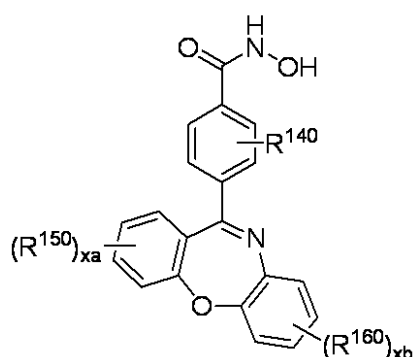
のうちの少なくとも一方はフェニルであり、前記フェニル、ピリジル、ピリミジル及びチエニルは、独立に場合により置換されている。

【0165】

本発明による化合物の実施形態 V V の好ましい一実施形態である、実施形態 V V - 14 において、化合物は、式 (I V)

30

【化78】



40

(IV)

により表され、

式中、R¹⁴⁰ は、式 I I I において定義されているとおりであり、

x a 及び x b は、それぞれ 0、1 及び 2 から独立に選択された数を表し、

R¹⁵⁰ 及び R¹⁶⁰ は、H、ハロ、- CN、- CF₃、- OCF₃、- C₁ - C₆ アルキル、- C₁ - C₆ アルコキシル、- O - C₂ - C₆ アルキル - O - R⁵³、- OR⁵

50

3 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-S(O)_{0-2}-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-C(O)-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-C(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-NR^{52}C(O)-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-OC(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-C(O)O-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-OC(O)-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-アリー$ ル、 $-C_0-C_6$ アルキル $-ヘテロアリー$ ル、 $-C_0-C_6$ アルキル $-シクロアルキ$ ル、 $-C_0-C_6$ アルキル $-ヘテロシク$ リル、 $-NH_2$ 、 $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-O-C_2-C_6$ アルキル $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-NR^{53}-C_2-C_6$ アルキル $-NR^{50}R^{51}$ 及び $-O-$ ヘテロシクリル $-R^{53}$ からなる群から独立に選択され、それぞれのアルキル及びヘテロアルキルは、 F 、 $-OH$ 及びオキソからなる群から独立に選択された1又は3個の置換基で場合により置換されており、各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、 H 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_1-C_4$ アルコキシル、 $-O-C_2-C_4$ アルキル $-O-C_1-C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル $-S(O)_{0-2}R^{53}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル $-NR^{50}R^{51}$ 及び $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ からなる群から独立に選択された1又は2個の置換基で場合により置換されている。

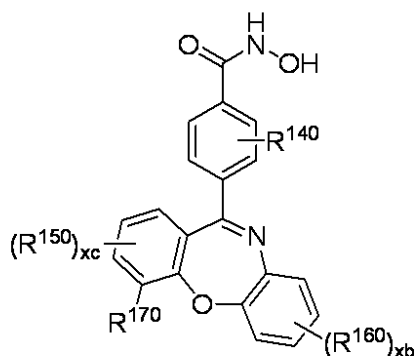
10

【0166】

本発明による化合物の実施形態V Vの好ましい一実施形態である、実施形態V V-15において、化合物は、式(V)

20

【化79】



(V)

30

により表され、

式中、 R^{140} は、式IIIにおいて定義されているとおりであり、 x_b 、 R^{150} 及び R^{160} は、式IVにおいて定義されているとおりであり、

x_c は、0又は1であり、

40

R^{170} は、 H 、 H 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ アルコキシル、 $-O-C_2-C_6$ アルキル $-O-R^{53}$ 、 $-OR^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-S(O)_{0-2}-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-C(O)-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-C(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-NR^{52}C(O)-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-OC(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-C(O)O-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-OC(O)-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-アリー$ ル、 $-C_0-C_6$ アルキル $-ヘテロアリー$ ル、 $-C_0-C_6$ アルキル $-シクロアルキ$ ル、 $-C_0-C_6$ アルキル $-ヘテ$

50

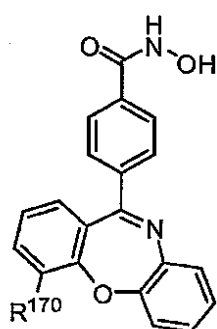
ロシクリル、 $-NH_2$ 、 $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-O-C_2-C_6$ アルキル $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-NR^{53}-C_2-C_6$ アルキル $-NR^{50}R^{51}$ 及び $-O$ -ヘテロシクリル $-R^{53}$ からなる群から選択され、それぞれのアルキル及びヘテロアルキルは、 F 、 $-OH$ 及びオキソからなる群から独立に選択された1又は3個の置換基で場合により置換されており、各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、ハロ、 $-CN$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_1-C_4$ アルコキシル、 $-O-C_2-C_4$ アルキル $-O-C_1-C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル $-S(O)_0-2R^{53}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル $-NR^{50}R^{51}$ 及び $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ からなる群から独立に選択された1又は2個の置換基で場合により置換されている。

10

【0167】

本発明による化合物の実施形態V Vの好ましい一実施形態である、実施形態V V - 1 6において、化合物は、式(V I)

【化80】



(VI)

20

により表され、

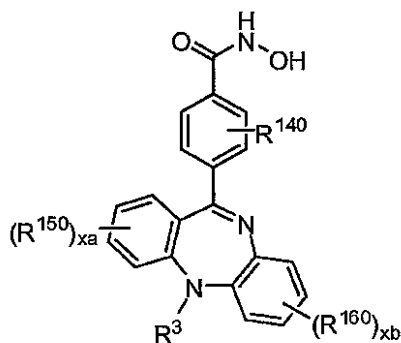
式中、 R^{170} は、式Vにおいて定義されているとおりである。

【0168】

30

本発明による化合物の実施形態V Vの好ましい一実施形態である、実施形態V V - 1 7において、化合物は、式(V I I)

【化81】



(VII)

40

により表され、

式中、 R^{140} は、式I I Iにおいて定義されているとおりであり、 x_a 、 x_b 、 R^{150} 及び R^{160} は、式I Vにおいて定義されているとおりであり、 R^3 は、式Iにおいて定義されているとおりである。

50

【0169】

本発明による化合物の実施形態 V V の好ましい一実施形態である、実施形態 V V - 1 8 において、 R^3 は、 R^{180} であるが、但し、

R^{180} は、H、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ アルケニル、 $-C_1-C_6$ アルキニル、 $-C_2-C_6$ アルコキシル、 $-C_2-C_6$ アルキル-O- R^{53} 、 $-OR^{53}$ 、 $-C_2-C_6$ アルキル-S(O)₀₋₂- R^{53} 、 $-C_2-C_6$ アルキル-C(O)- R^{53} 、 $-C_2-C_6$ アルキル-C(O)NR⁵⁰R⁵¹、 $-C_2-C_6$ アルキル-NR⁵²C(O)- R^{53} 、 $-C_2-C_6$ アルキル-S(O)₂NR⁵⁰R⁵¹、 $-C_2-C_6$ アルキル-NR⁵²S(O)₂- R^{53} 、 $-C_2-C_6$ アルキル-OC(O)NR⁵⁰R⁵¹、 $-C_2-C_6$ アルキル-NR⁵²C(O)O- R^{53} 、 $-C_2-C_6$ アルキル-NR⁵²C(O)NR⁵⁰R⁵¹、 $-C_2-C_6$ アルキル-C(O)O- R^{53} 、 $-C_2-C_6$ アルキル-OC(O)- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル-O- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル-S(O)₀₋₂- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル-C(O)- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル-C(O)NR⁵⁰R⁵¹、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル-NR⁵²C(O)- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル-S(O)₂NR⁵⁰R⁵¹、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル-NR⁵²S(O)₂- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル-OC(O)NR⁵⁰R⁵¹、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル-NR⁵²C(O)O- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル-NR⁵²C(O)NR⁵⁰R⁵¹、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル-C(O)O- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクリル-OC(O)- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-シクロアルキル- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-シクロアルキル-O- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-シクロアルキル-S(O)₀₋₂- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-シクロアルキル-C(O)- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-シクロアルキル-C(O)NR⁵⁰R⁵¹、 $-C_0-C_6$ アルキル-シクロアルキル-NR⁵²C(O)- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-シクロアルキル-S(O)₂NR⁵⁰R⁵¹、 $-C_0-C_6$ アルキル-シクロアルキル-NR⁵²S(O)₂- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-シクロアルキル-OC(O)NR⁵⁰R⁵¹、 $-C_0-C_6$ アルキル-シクロアルキル-NR⁵²C(O)O- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-シクロアルキル-NR⁵²C(O)NR⁵⁰R⁵¹、 $-C_0-C_6$ アルキル-シクロアルキル-C(O)O- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-シクロアルキル-OC(O)- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロアリアル- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロアリアル-O- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロアリアル-S(O)₀₋₂- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロアリアル-C(O)- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロアリアル-C(O)NR⁵⁰R⁵¹、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロアリアル-NR⁵²C(O)- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロアリアル-S(O)₂NR⁵⁰R⁵¹、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロアリアル-NR⁵²S(O)₂- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロアリアル-OC(O)NR⁵⁰R⁵¹、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロアリアル-NR⁵²C(O)O- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロアリアル-NR⁵²C(O)NR⁵⁰R⁵¹、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロアリアル-C(O)O- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロアリアル-OC(O)- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-アリアル- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-アリアル-O- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-アリアル-S(O)₀₋₂- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-アリアル-C(O)- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-アリアル-C(O)NR⁵⁰R⁵¹、 $-C_0-C_6$ アルキル-アリアル-NR⁵²C(O)- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-アリアル-S(O)₂NR⁵⁰R⁵¹、 $-C_0-C_6$ アルキル-アリアル-NR⁵²S(O)₂- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-アリアル-OC(O)NR⁵⁰R⁵¹、 $-C_0-C_6$ アルキル-アリアル-NR⁵²C(O)O- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-アリアル-NR⁵²C(O)NR⁵⁰R⁵¹、 $-C_0-C_6$ アルキル-アリアル-C(O)O- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル-アリアル-OC(O)- R^{53} 、 $-C_0-C_6$ アルキル

- アリール、- C₀ - C₆ アルキル - ヘテロアリール、- C₀ - C₆ アルキル - シクロアルキル、- C₀ - C₆ アルキル - ヘテロシクリル及び - C₂ - C₆ アルキル - NR^{5 0} R^{5 1} からなる群から選択され、それぞれのアルキル及びヘテロアルキルは、F、- OH 及びオキソからなる群から独立に選択された 1 から 3 個までの置換基で場合により置換されており、各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、1 又は 2 個の置換基で場合により置換されている。

【0170】

実施形態 V V の好ましい一実施形態である、実施形態 V V - 19 において、化合物は (Z) - 4 - (ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - 4 - (ジベンゾ [b, f] [1, 4] チアゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

4 - (10, 11 - ジヒドロジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

N - ヒドロキシ - 4 - (10 - メチル - 10, 11 - ジヒドロジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド、

(Z) - 4 - (8 - クロロ - 5H - ジベンゾ [b, e] [1, 4] ジアゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - 4 - (ベンゾ [b] ピリド [3, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - 4 - (2 - フルオロジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (2 - メトキシジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド、

(Z) - 4 - (ベンゾ [b] ピリド [4, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - 4 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (8 - (トリフルオロメチル) ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド、

(Z) - 4 - (ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) - 2 - フルオロ - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - 5 - (4 - (ヒドロキシカルバモイル) フェニル) ベンゾ [b] ピリド [4, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン 2 - オキシド、

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (3 - メトキシジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド、

(Z) - 3 - (ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (8 - メチルジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド、

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド、

(Z) - 4 - (9 - フルオロジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (7 - (トリフルオロメチル) ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド、

(Z) - 4 - (7 - クロロジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - 4 - (2 - クロロジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

10

20

30

40

50

(Z) - 4 - (8 - シアノジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミド、

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (3 - メチルジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミド、

(Z) - 4 - (ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 0 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - 4 - (3 - フルオロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - 4 - (8 - クロロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミド、

(Z) - 4 - (6 - フルオロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - 4 - (7 - シアノジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミド、

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (1 - メトキシジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミド、

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミド、

(Z) - 4 - (1 - フルオロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [f] ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサゼピン - 6 - イル) ベンズアミド、

(Z) - 4 - (1 1 - シクロプロピル - 1 1 H - ベンゾ [b] ピリド [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - 4 - (5 - シクロプロピル - 5 H - ジベンゾ [b , e] [1 , 4] ジアゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - 4 - (5 H - ジベンゾ [b , e] [1 , 4] ジアゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - (2 - モルホリノエトキシ) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミド、

(Z) - 4 - (ベンゾ [f] ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサゼピン - 6 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - (メチルチオ) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミド、

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミド、

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - (メチルスルフィニル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミド、

(Z) - 4 - (5 H - ベンゾ [e] ピロロ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - (メチルスルホニル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミド、

10

20

30

40

50

- (E) - 4 - ((ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イルアミノ) メチル) - N - ヒドロキシベンズアミド、
- (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシ - 8 - (トリフルオロメチル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミド、
- (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (3 - モルホリノジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミド、
- (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - プロピルジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミド、
- (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - (トリフルオロメトキシ) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミド、
- (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (6 - メチルジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミド、
- (E) - 4 - (ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) - 3 - フルオロ - N - ヒドロキシベンズアミド、
- (E) - 6 - (ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシニコチンアミド、
- (E) - 5 - (ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシフラン - 2 - カルボキサミド、
- (E) - 5 - (ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシチオフエン - 2 - カルボキサミド、
- (Z) - 4 - (5 - エチル - 5 H - ジベンゾ [b , e] [1 , 4] ジアゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、
- (Z) - 4 - (5 - シクロプロピル - 5 H - ジベンゾ [b , e] [1 , 4] ジアゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシ - N - メチルベンズアミド、
- (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (5 - イソプロピル - 5 H - ジベンゾ [b , e] [1 , 4] ジアゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミド、
- (E) - 4 - ((5 - シクロプロピル - 5 H - ジベンゾ [b , e] [1 , 4] ジアゼピン - 1 1 - イルアミノ) メチル) - N - ヒドロキシベンズアミド、
- (Z) - 4 - (4 - フルオロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、
- (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (5 - (2 - メトキシエチル) - 5 H - ジベンゾ [b , e] [1 , 4] ジアゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミド、
- (E) - 4 - (2 - (ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イルアミノ) エチル) - N - ヒドロキシベンズアミド、
- (Z) - 4 - (1 1 - エチル - 1 1 H - ベンゾ [b] ピリド [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、
- (Z) - 4 - (5 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 H - ジベンゾ [b , e] [1 , 4] ジアゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、
- (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (1 1 - イソプロピル - 1 1 H - ベンゾ [b] ピリド [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - イル) ベンズアミド、
- (Z) - 4 - (ベンゾ [f] チエノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサゼピン - 5 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、
- (Z) - 6 - (4 - (ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミドオキシ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸、
- (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (1 1 - (3 - モルホリノプロピル) - 1 1 H - ベンゾ [b] ピリド [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - イル) ベンズアミド、
- (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (1 1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 1 H - ベンゾ [b] ピリド [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - イル) ベンズアミド、
- (Z) - 4 - (1 1 - (シクロプロピルメチル) - 1 1 H - ベンゾ [b] ピリド [2 , 3

10

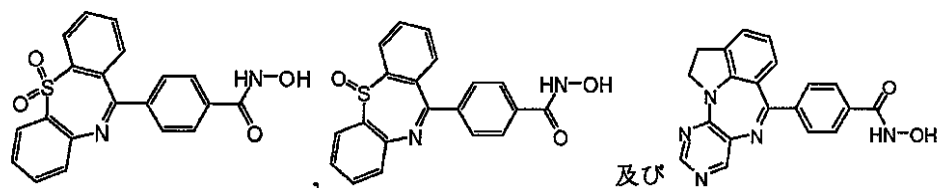
20

30

40

50

- e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、
 (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (5 - (2 - モルホリノエチル) - 5 H - ジベンゾ [b ,
 e] [1 , 4] ジアゼピン - 11 - イル) ベンズアミド、
 【化 8 2】



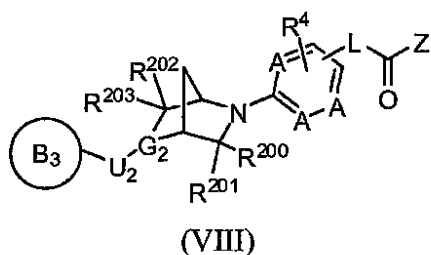
10

からなる群から選択される。

【 0 1 7 1】

本発明による化合物の好ましい一実施形態である、実施形態 WW において、化合物は、
 式 V I I I により表され

【化 8 3】



20

並びにその N - オキシド、水和物、溶媒和物、医薬品として許容される塩、プロドラッグ、
 多形体及び複合体、並びにそのラセミ混合物、スケールミック混合物、ジアステレオマ
 - 及びエナンチオマーである

[式中、

R⁴ 及び A は、式 I において定義されているとおりであり、

Z は、- N (R¹) O R² 又は H であり、

L は、共有結合又は - C₀ ~ C₃ アルキル - N (O R²) - であり、

L が C₀ ~ C₃ アルキル - N (O R²) - である場合、Z は H であり、

Z が H である場合、L は - C₀ ~ C₃ アルキル - N (O R²) - であり、

G² は、炭素又は N であり、

U² は、共有結合、- C₁ ~ C₈ アルキル - 、 - C (R^{3 0 0}) (R^{4 0 0}) - 、 - C
 (O) - C (R^{3 0 1}) (R^{4 0 1}) - 、 - C₀ ~ C₂ アルキル - C (O) - O - C₀ ~
 C₄ アルキル - 、 - C₀ ~ C₂ アルキル - C (O) - C₀ ~ C₄ アルキル - 、 - C₀ ~ C
 2 アルキル - C (O) - N R³ - C₀ ~ C₄ アルキル - 、 - C (O) - O - C (R^{3 0 1}
) (R^{4 0 1}) - 、 - C (O) - C (R^{3 0 1}) (R^{4 0 1}) - 及び - C (O) - N R³
 - C (R^{3 0 0}) (R^{4 0 0}) - からなる群から選択され、

40

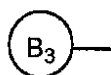
R³ 及び R^{3 a} は、式 I において定義されているとおりであり、

R^{3 0 0} 及び R^{4 0 0} は、- H、- F、- C₁ ~ C₆ アルキル、アリール、ヘテロア
 リール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

R^{3 0 1} 及び R^{4 0 1} は、- H、- F、O R¹、- N R³ R^{3 a} - 、 - C₁ ~ C₆ アル
 キル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルからなる群から独
 立に選択され、

R^{2 0 0}、R^{2 0 1}、R^{2 0 2} 及び R^{2 0 3} は、- H、- C₁ ~ C₆ アルキル、アリー
 ル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され

50



は、水素、アリール、ヘテロアリール、アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルからなる群から選択され、各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ アルコキシル、 $-O - C_2 - C_6$ アルキル $-O - R^1$ 、 $-O - R^1$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-S(O)_{0-2} - R^1$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-C(O) - R^1$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-C(O)NR^3R^{3a}$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-NR^3C(O) - R^2$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-S(O)_2NR^3R^{3a}$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-NR^3S(O)_2 - R^2$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-OC(O)NR^3R^{3a}$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-NR^3C(O)O - R^1$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-NR^1C(O)NR^3R^{3a}$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-C(O)O - R^1$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-OC(O) - R^1$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-アリール$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-ヘテロアリール$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-ヘテロシクリル$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-NR^3R^{3a}$ 及び $-O - C_2 - C_6$ アルキル $-NR^3R^{3a}$ からなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されている]。

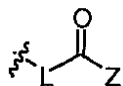
10

20

【0172】

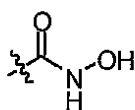
実施形態WWの好ましい一実施形態である、実施形態WW-1において、部分

【化84】



は

【化85】



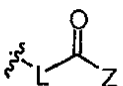
30

である。

【0173】

実施形態WWの好ましい一実施形態である、実施形態WW-2において、部分

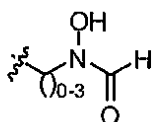
【化86】



40

は

【化87】

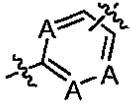


50

である。

【0174】

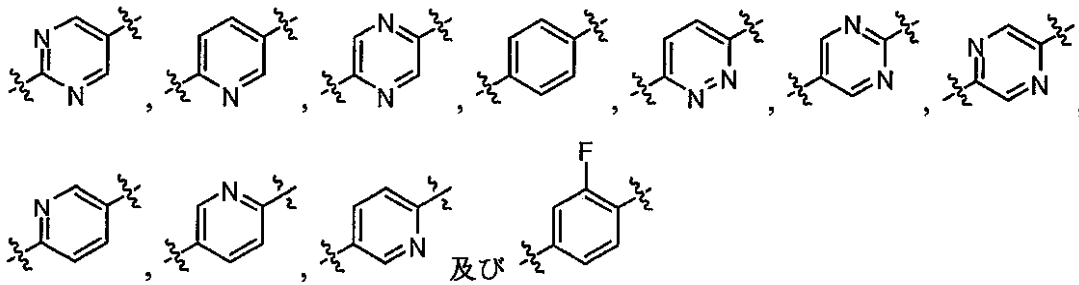
実施形態 WW の好ましい一実施形態である、実施形態 WW - 3 において、部分【化88】



10

は、

【化89】

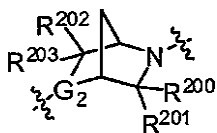


20

からなる群から選択された基である。

【0175】

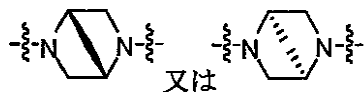
実施形態 WW の好ましい一実施形態である、実施形態 WW - 4 において、部分【化90】



30

は、基

【化91】



、又はこのエナンチオマー、このスケールミック、又はこれらのエナンチオマーの混合物である。

40

【0176】

実施形態 WW の好ましい一実施形態である、実施形態 WW - 5 において、U² は共有結合である。

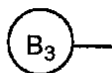
【0177】

実施形態 WW の好ましい一実施形態である、実施形態 WW - 6 において、U² は、-C₁ ~ C₄ アルキル、-CH (アリール) -、-CH (ヘテロアリール) -、-C(O) -、-C(O) - CH (アリール) -、-C(O) - CH (ヘテロアリール) -、-C(O) O - C₁ ~ C₂ アルキル -、-C(O) O - 及び -C(O) NH - からなる群から選択される。

50

【 0 1 7 8 】

実施形態 WW の好ましい一実施形態である、実施形態 WW - 7 において、部分



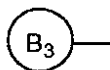
は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルからなる群から選択された基であり、各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-O - C_2 - C_6$ アルキル $-O - R^1$ 、 $-O - R^1$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-S(O)_{0-2} - R^1$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-C(O)NR^3R^3$ ^a、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-NR^3C(O) - R^2$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-S(O)_2NR^3R^3$ ^a、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-NR^3S(O)_2 - R^2$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-OC(O)NR^3R^3$ ^a、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-NR^3C(O)O - R^1$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-NR^1C(O)NR^3R^3$ ^a、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-C(O)O - R^1$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-OC(O) - R^1$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-アリール$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-ヘテロアリール$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-ヘテロシクリル$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル $-NR^3R^3$ ^a及び $-O - C_2 - C_6$ アルキル $-NR^3R^3$ ^aからなる群から独立に選択された1から3個までの置換基で場合により置換されている。

10

20

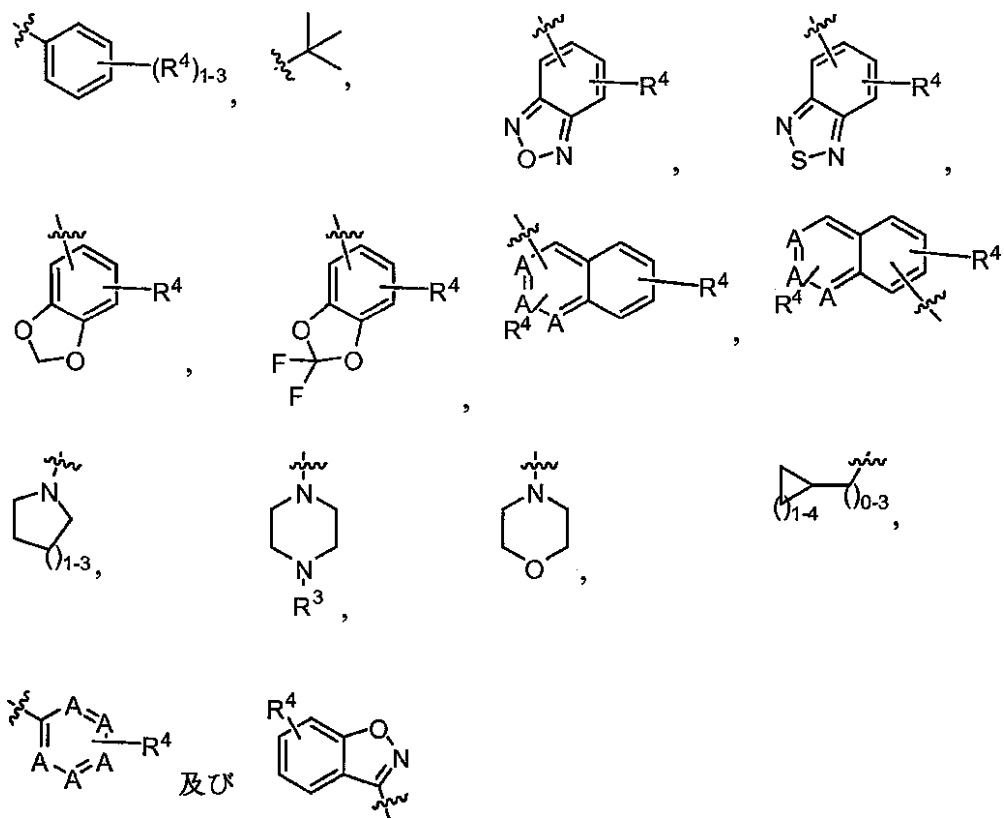
【 0 1 7 9 】

実施形態 WW の好ましい一実施形態である、実施形態 WW - 8 において、部分



は、

【化 9 2】



10

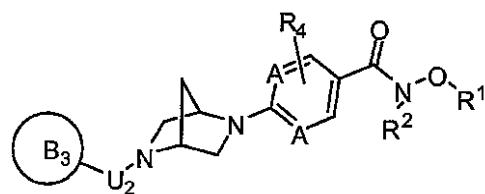
20

からなる群から選択された基である。

【0180】

実施形態 WW の好ましい一実施形態である、実施形態 WW - 9 において、化合物は、式 (IX) で表され、

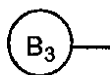
【化 9 3】



(IX)

30

又は可能な場合、その (R, R) 若しくは (S, S) エナンチオマー、スケールミック、又はこれらのエナンチオマーの混合物であり、
式中、



40

及び U^2 は、式 (VII I) において定義されているとおりであり、

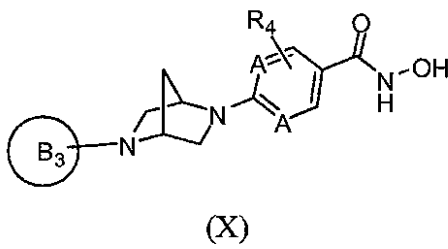
A、 R^1 、 R^2 及び R^4 は、式 I において定義されているとおりである。

【0181】

実施形態 WW の好ましい一実施形態である、実施形態 WW - 10 において、化合物は、

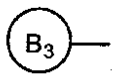
50

式 (X) で表され、
【化 9 4】



10

又は可能な場合、その (R , R) 若しくは (S , S) エナンチオマー、スケールミック、
又はこれらのエナンチオマーの混合物であり、
式中、

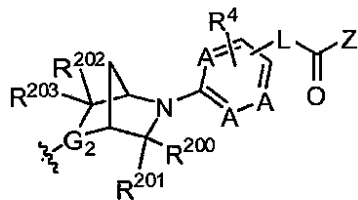


は、式 (V I I I) において定義されているとおりであり、
A 及び R⁴ は、式 I において定義されているとおりである。

20

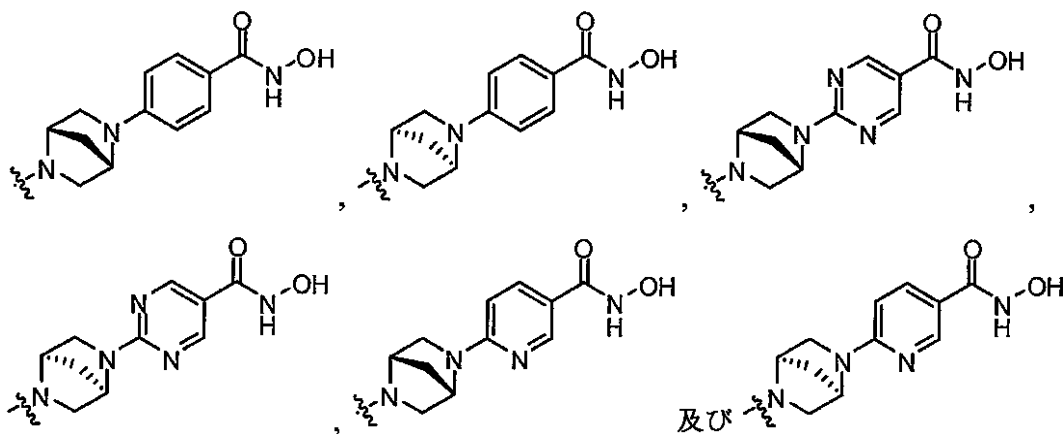
【 0 1 8 2】

実施形態 WW の好ましい一実施形態である、実施形態 WW - 1 1 において、部分
【化 9 5】



30

は、
【化 9 6】



40

からなる群から選択された基である。

【 0 1 8 3】

50

実施形態 WW の好ましい一実施形態である、実施形態 WW - 12 において、化合物は、

2 - ((1 S , 4 S) - 5 - ベンジル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - p - トリル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ((1 S , 4 S) - 5 - ベンズヒドリル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

(1 S , 4 S) - t - ブチル 5 - (5 - (ヒドロキシカルバモイル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、

2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - フルオロフェニル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ((1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - o - トリル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - フェニル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ((1 S , 4 S) - 5 - ベンゾイル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] チアジアゾール - 5 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - ヒドロキシ - 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (シクロヘキサンカルボニル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (2 , 2 - ジフェニルアセチル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ

[2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、
 N - ヒドロキシ - 4 - ((1 S , 4 S) - 5 - p - トリル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ベンズアミド、
 (1 S , 4 S) - ベンジル 5 - (5 - (ヒドロキシカルバモイル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、
 (1 S , 4 S) - イソブチル 5 - (5 - (ヒドロキシカルバモイル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、
 N - ヒドロキシ - 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル)) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル)) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、
 N - ヒドロキシ - 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - (トリフルオロメチルチオ) フェニル)) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
 N - ヒドロキシ - 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル)) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
 N - ヒドロキシ - 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル) キノリン - 4 - イル)) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル)) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、
 N - ヒドロキシ - 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル)) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
 (1 S , 4 S) - シクロペンチル 5 - (5 - (ヒドロキシカルバモイル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、
 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - イル)) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、
 N - ヒドロキシ - 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル)) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
 N - ヒドロキシ - 2 - ((1 R , 4 R) - 5 - p - トリル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
 (1 S , 4 S) - イソプロピル 5 - (5 - (ヒドロキシカルバモイル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、
 (1 S , 4 S) - ピリジン - 3 - イルメチル 5 - (5 - (ヒドロキシカルバモイル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、
 (1 S , 4 S) - シクロプロピルメチル 5 - (5 - (ヒドロキシカルバモイル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、
 (1 S , 4 S) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル 5 - (5 - (ヒドロキシカルバモイル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、

10

20

30

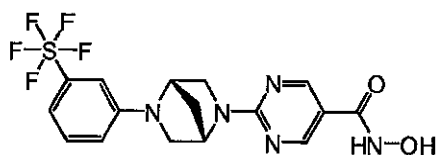
40

50

- 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、
- 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、
- 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、
- 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - ((ジメチルアミノ) メチル) フェニル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、
- N - ヒドロキシ - 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
- N - ヒドロキシ - 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - m - トリル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
- N - ヒドロキシ - 6 - (5 - p - トリル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ニコチンアミド、
- N - ヒドロキシ - 5 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド、
- 2 - フルオロ - N - ヒドロキシ - 4 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ベンズアミド、
- N - ヒドロキシ - 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
- N - ヒドロキシ - 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
- N - ヒドロキシ - 6 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリダジン - 3 - カルボキサミド、
- N - ヒドロキシ - 2 - ((1 R , 4 R) - 5 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
- N - ヒドロキシ - 2 - ((1 R , 4 R) - 5 - m - トリル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
- 2 - (5 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、
- N - ヒドロキシ - 4 - (5 - (3 - メトキシフェニル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ベンズアミド、
- N - ヒドロキシ - 4 - (5 - m - トリル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ベンズアミド、
- N - ヒドロキシ - 4 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ベンズアミド、
- N - ヒドロキシ - 4 - ((1 S , 4 S) - 5 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ベンズアミド、
- 4 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド、

. 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド、
 N - ヒドロキシ - 4 - ((1 R , 4 R) - 5 - m - トリル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2
 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ベンズアミド、
 N - ヒドロキシ - 4 - ((1 R , 4 R) - 5 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン -
 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ベンズアミド
 、
 N - ヒドロキシ - 4 - ((1 S , 4 S) - 5 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン
 - 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ベンズアミ
 ド、
 N - ヒドロキシ - N - メチル - 4 - ((1 S , 4 S) - 5 - p - トリル - 2 , 5 - ジアザ
 ピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ベンズアミド及び
 【化 9 7】

10



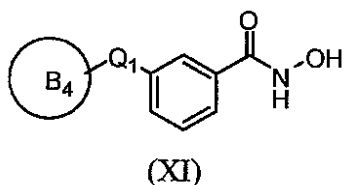
からなる群から選択される。

20

【 0 1 8 4 】

本発明による化合物の好ましい一実施形態である、実施形態 X X において、化合物は、式 (X I) で表され、

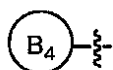
【化 9 8】



30

並びにその N - オキシド、水和物、溶媒和物、医薬品として許容される塩、プロドラッグ、多形体及び複合体、並びにそのラセミ混合物、スケールミック混合物、ジアステレオマー及びエナンチオマーであり、

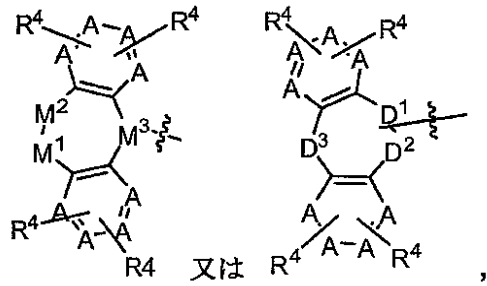
式中、



40

は、

【化 9 9】



10

であり、

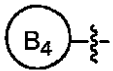
Q¹ は、 - C₁ ~ C₆ アルキル、共有結合、 - C₀ ~ C₆ アルキル - O - C₀ ~ C₆ アルキル - 、 - C₀ ~ C₆ アルキル - NR³ - C₀ ~ C₆ アルキル - 、 - C₀ ~ C₆ アルキル - S(O)₀₋₂ - C₀ ~ C₆ アルキル - 、 - C₀ ~ C₆ アルキル - NR³ C(O) - C₀ ~ C₆ アルキル - 、 - C₀ ~ C₆ アルキル - C(O)NR₃ - C₀ ~ C₆ アルキル - 及び - C₀ ~ C₆ アルキル - OC(O)NR₃ - C₀ ~ C₆ アルキル - からなる群から選択され、

R³、R⁴、M¹ - M²、M³、A、D¹ - D²、D³ は、式 I において定義されているとおりである。

20

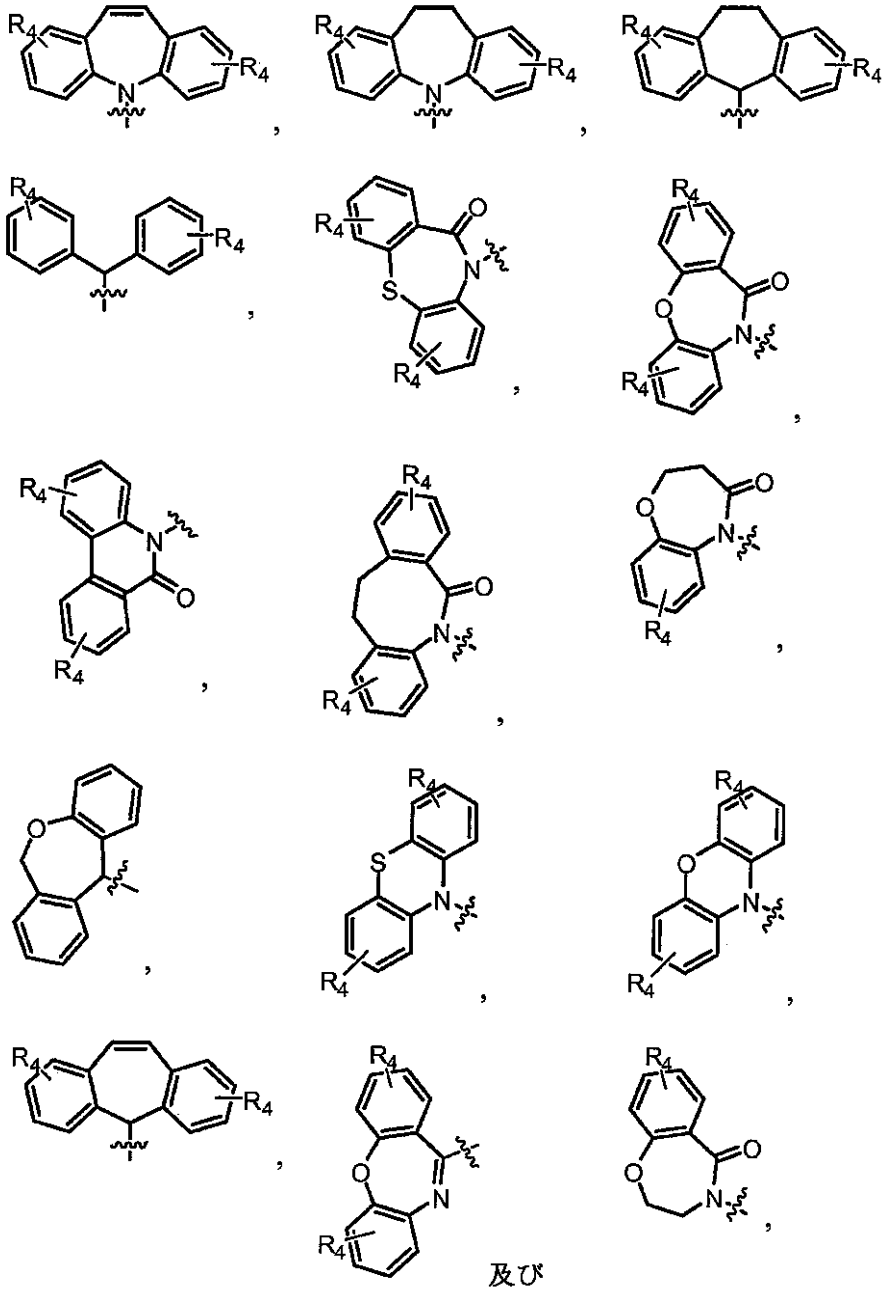
【0185】

実施形態 XX の好ましい一実施形態である、実施形態 XX - 1 において、部分



は、

【化100】



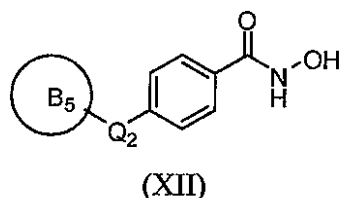
からなる基から選択され、

R⁴ は、式 I において定義されているとおりである。

【0186】

本発明による化合物の好ましい一実施形態である、実施形態 Y Y において、化合物は、式 (X I I) で表され、

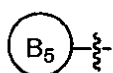
【化 1 0 1】



10

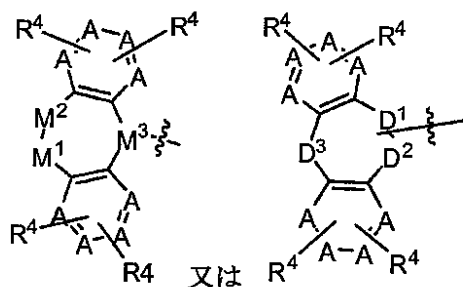
並びにその N - オキシド、水和物、溶媒和物、医薬品として許容される塩、プロドラッグ、多形体及び複合体、並びにそのラセミ混合物、スケールミック混合物、ジアステレオマー及びエナンチオマーであり、

式中、



は、

【化 1 0 2】



20

であり、

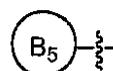
Q^2 は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、共有結合、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - O - $C_0 \sim C_6$ アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - NR_3 - $C_0 \sim C_6$ アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - S(O) $_{0 \sim 2}$ - $C_0 \sim C_6$ アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - NR_3 C(O) - $C_0 \sim C_6$ アルキル -、 $-C_0 \sim C_6$ アルキル - C(O) NR_3 - $C_0 \sim C_6$ アルキル - 及び $-C_0 \sim C_6$ アルキル - OC(O) NR_3 - $C_0 \sim C_6$ アルキル - からなる群から選択され、

30

R^3 、 R^4 、 $M^1 - M^2$ 、 M^3 、 A 、 $D^1 - D^2$ 、 D^3 は、式 I において定義されているとおりである。

【0 1 8 7】

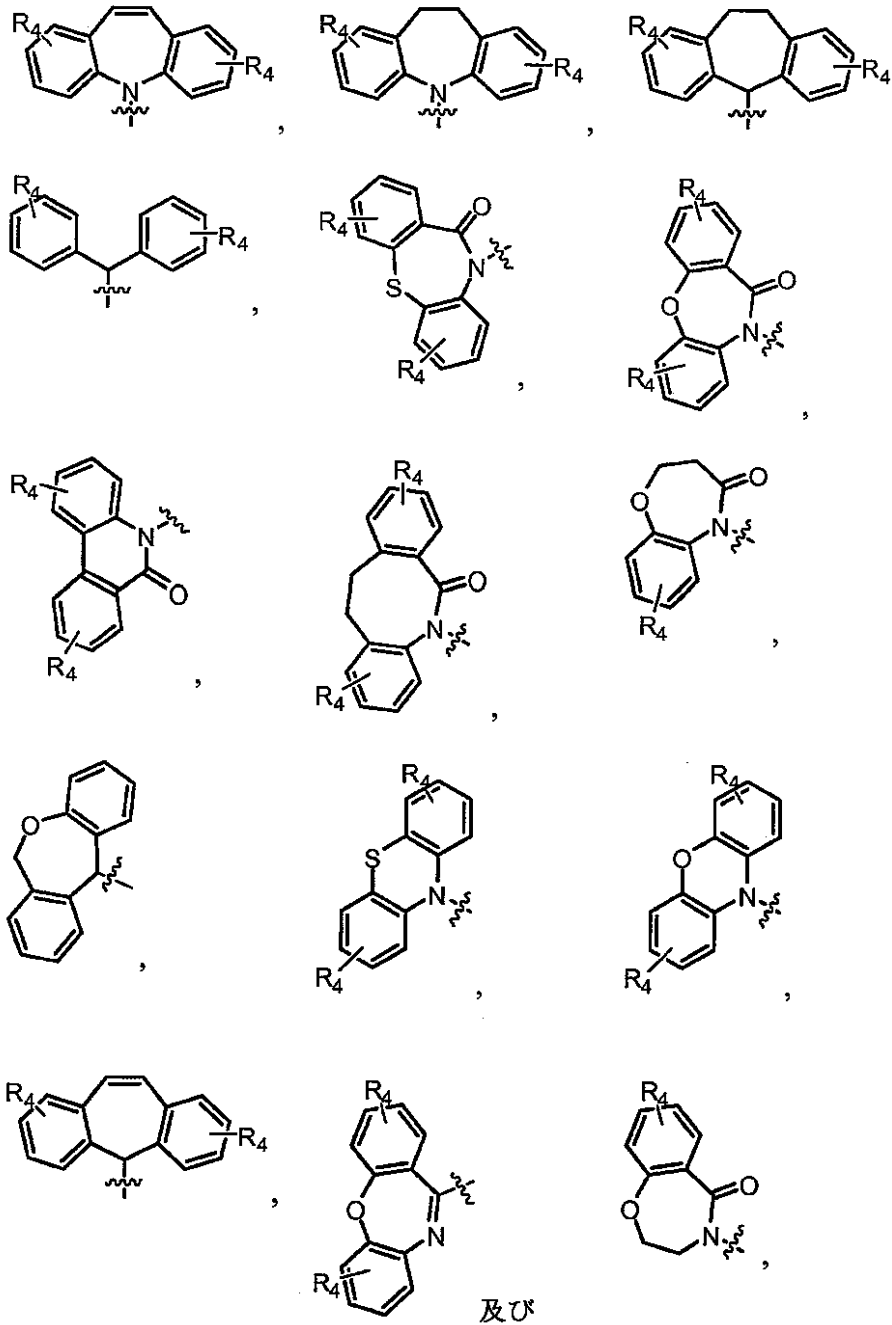
実施形態 Y Y の好ましい一実施形態である、実施形態 Y Y - 1 において、部分



40

は、

【化103】



からなる基から選択され、

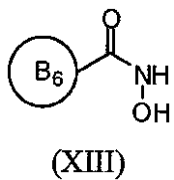
式中、R⁴は、式Iにおいて定義されているとおりである。

40

【0188】

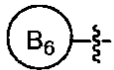
本発明による化合物の好ましい一実施形態である、実施形態ZZにおいて、化合物は、式(XIII)で表され、

【化104】



50

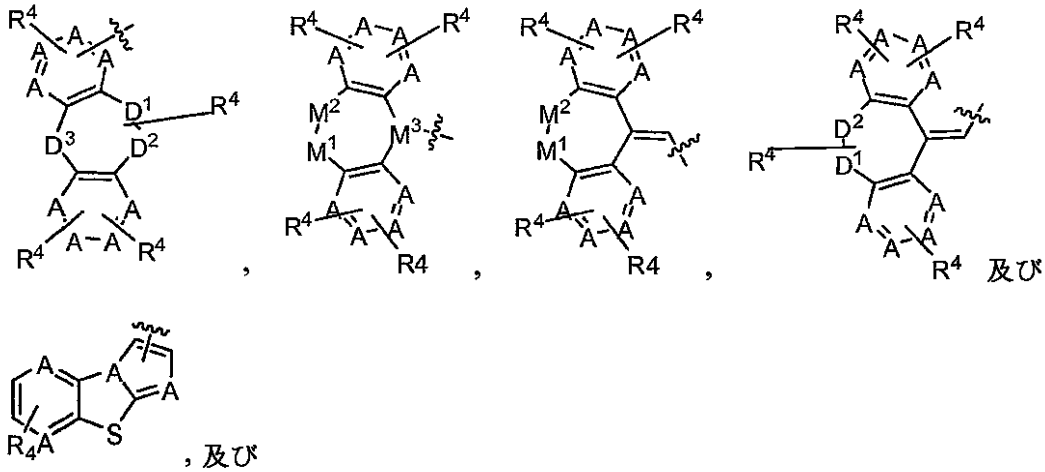
並びにその N - オキシド、水和物、溶媒和物、医薬品として許容される塩、プロドラッグ、多形体及び複合体、並びにそのラセミ混合物、スケールミック混合物、ジアステレオマー及びエナンチオマーであり、
 式中、



は、

10

【化 1 0 5】



20

からなる群から選択された基であり、

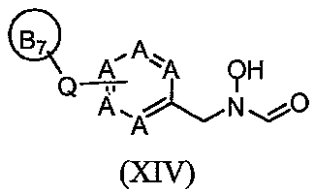
R⁴、M¹ - M²、M³、A、D¹ - D²、D³ は、式 I において定義されているとおりである。

30

【0 1 8 9】

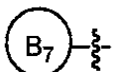
本発明による化合物の好ましい一実施形態である、実施形態 A A A において、化合物は、式 (X I V) で表され、

【化 1 0 6】



40

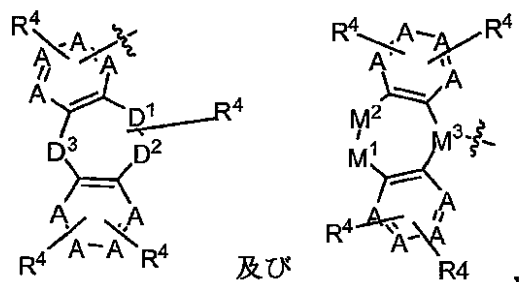
並びにその N - オキシド、水和物、溶媒和物、医薬品として許容される塩、プロドラッグ、多形体及び複合体、並びにそのラセミ混合物、スケールミック混合物、ジアステレオマー及びエナンチオマーであり、
 式中、



は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、

50

【化107】



10

からなる群から選択された基であり、

各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、場合により置換されており、

Q、R⁴、M¹ - M²、M³、A、D¹ - D²、D³は、式Iにおいて定義されているとおりである。

【0190】

本発明の第1の態様による化合物のいくつかの例を以下に示す。これらの例は、本発明の第1の態様の化合物のいくつかを例示することのみに使用され、本発明の範囲を制限しない。

20

【0191】

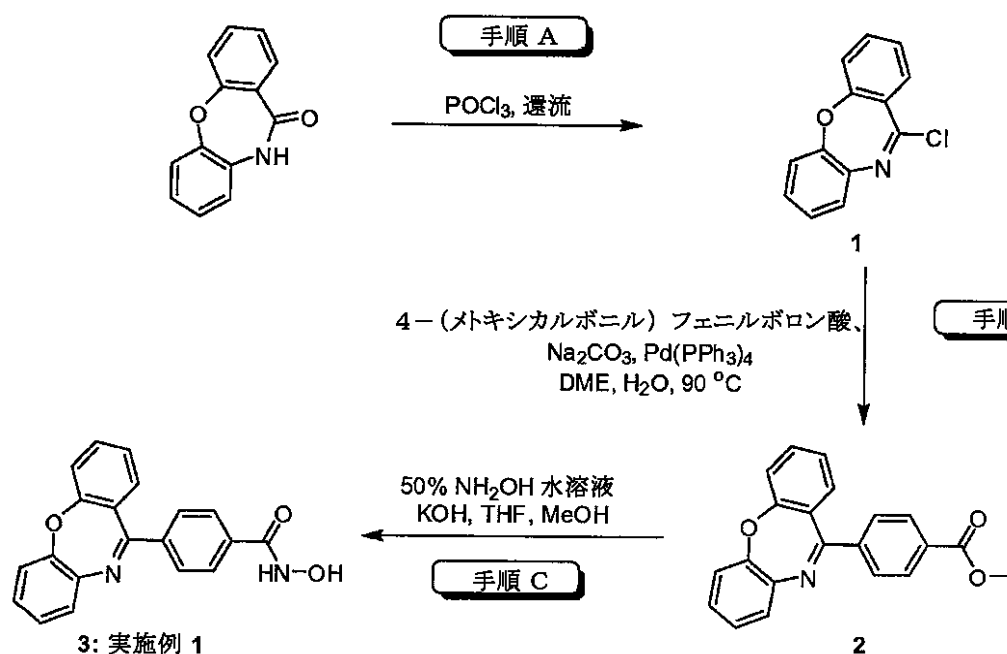
合成スキームと実験手順

本発明の化合物は、当業者に知られている方法を利用して以下に示されている実施例の反応スキームに従って調製される。これらのスキームは、本発明の化合物を作製するために使用されるいくつかの手順の例を示すために用いられる。当業者である場合、他の一般的な合成手順も使用可能であることを理解するであろう。本発明の化合物は、市販されている物質の出発成分から調整できる。出発成分に対して任意の種類の変換を行って、当業者によく知られている手順により本発明の化合物を形成することができる。

スキーム1

【化108】

30



40

【0192】

50

(実施例 1)

(Z)-4-(ジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド(3)

ステップ1: (E)-11-クロロジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン(1) 10, 11-ジヒドロジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン-11-オン(1.00 g、4.74ミリモル)とオキシ塩化リン(40 mL)の溶液を還流下で5時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をAcOEt中に溶解し、水とブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄を使用して)、濾過し、濃縮して、オレンジ色油状物質を得た。EtOAc(10%) / ヘキサンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製すると、化合物1(939 mg、86%)が黄色固形物として得られた。

10

LRMS (ESI): (計算値) 229.0 (実測値) 230.1 (MH)⁺.

【0193】

ステップ2: (Z)-メチル4-(ジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン-11-イル)ベンゾエート(2)

化合物1(229 mg、1.00ミリモル)のDME(3 mL)溶液に、4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸(216 mg、1.20ミリモル)、Pd(PPh₃)₄(0.065 mg、0.056ミリモル)及び2NのNa₂CO₃(aq)(1.5 mL、3.0ミリモル)を加えた。この反応混合物を、90 で2時間攪拌した。次いで、溶液を室温まで冷却し、AcOEt中に注ぎ込んだ。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させて(Na₂SO₄を使用して)、濾過し、濃縮して、黄色油状物質を得た。EtOAc(15%) / ヘキサンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製すると、化合物2(327 mg、99%)が黄色泡状物質として得られた。

20

LRMS (ESI): (計算値) 329.1 (実測値) 330.3 (MH)⁺.

【0194】

ステップ3: (Z)-4-(Dジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド(3)

エステル2(327 mg、1.00ミリモル)をMeOH(4.0 mL)とTHF(4.0 mL)に溶解した攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン(1.2 mL、過剰、50%水溶液)を、続いてKOH(212 mg、4.00ミリモル)を加え、その反応混合物を室温で15分間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。3NのHClを残留物加えて、pH = 7 ~ 8とした。この混合物を酢酸エチル(3x)で抽出した。この合わせた有機相を水(2x)及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、1/3の体積とした。ヘキサンを混合物に加え、固形物を濾過した。粗生成物を、75%酢酸エチルのヘキサン溶液を使用するフラッシュ溶出により精製すると、表題化合物(3)が黄色固形物(35 mg、11%)として得られた。

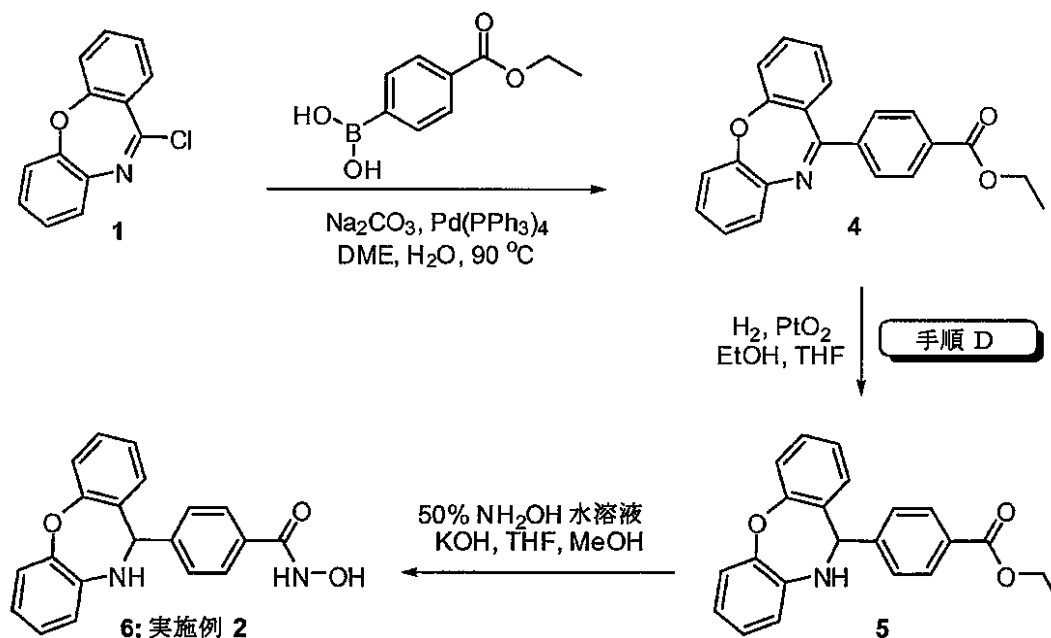
30

¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 11.37 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.17 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 330.1 (実測値) 331.4 (MH)⁺.

40

スキーム 2

【化 1 0 9】



10

20

【 0 1 9 5】

(実施例 2)

4 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド (6)

ステップ 1 : (Z) - エチル 4 - (ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンゾエート (4)

化合物 1 及び 4 - (エトキシカルボニル) フェニルボロン酸を使用して手順 B (表 1) を用い、表題化合物 4 を黄色泡状物質として得た (2 . 7 6 g 、 8 3 %) 。

LRMS (ESI): (計算値) 343.12 (実測値) 344.3 (MH)⁺.

【 0 1 9 6】

ステップ 2 : エチル 4 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンゾエート (5)

表題化合物 4 をエタノール (2 5 m L) 及び T H F (5 m L) 中に溶解した。白金 (I V) 酸化物 (0 . 0 7 5 g 、 1 0 % w / w) を加えた。混合物を、水素雰囲気 1 気圧下、3 時間、室温で攪拌した。触媒を濾過し、減圧下で濾過液を濃縮して、1 / 3 の体積とした。沈殿物を濾過すると、表題化合物 5 (5 1 0 m g 、 6 7 %) が白色固形物として得られた。

LRMS (ESI): (計算値) 345.14 (実測値) 346.3 (MH)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.90-6.83 (m, 3H), 6.77 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 6.50 (td, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

30

40

【 0 1 9 7】

ステップ 3 : 4 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド (6)

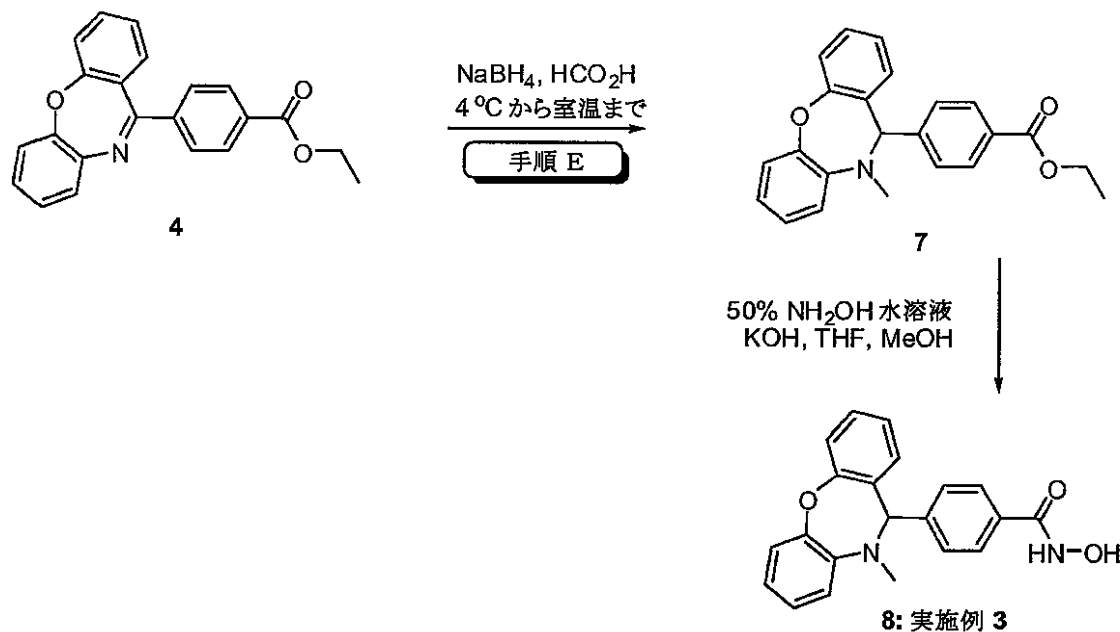
化合物 5 を使用して手順 C (表 1) を用い、表題化合物 6 を白色固形物として得た (1 3 3 m g 、 6 6 %) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 11.12 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 7.6, 1.8Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.18 (td, J = 7.4, 1.2Hz, 1H)

50

, 7.10 (dd, $J = 8.0, 1.4\text{Hz}$, 1H), 6.89-6.75 (m, 4H), 6.52-6.48 (m, 1H), 5.51 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H). LRMS(ESI): (計算値) 332.12 (実測値) 333.19 (MH)+.

【化 1 1 0】



10

20

スキーム 3

【0198】

(実施例 3)

N - ヒドロキシ - 4 - (10 - メチル - 10 , 11 - ジヒドロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド (8)

ステップ 1 : エチル 4 - (10 - メチル - 10 , 11 - ジヒドロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンゾエート (7)

表題化合物 4 (0 . 5 0 8 g 、 1 . 4 8 ミリモル) をギ酸 (5 . 0 mL) に溶解し、この混合物を 4 に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (0 . 5 0 2 g) を加え、90 分間、室温で反応混合物を攪拌した。混合物を水 (5 0 mL) で希釈し、固形物の重炭酸ナトリウムを加え、アルカリ性 (pH = 8 ~ 9) とした。この混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。この合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。10 % 酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製すると、表題化合物 7 (4 0 8 mg 、 7 7 %) が無色油状物質として得られた。

30

LRMS(ESI): (計算値) 359.15 (実測値) 360.3 (MH)+.

【0199】

ステップ 2 : N - ヒドロキシ - 4 - (10 - メチル - 10 , 11 - ジヒドロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド (8)

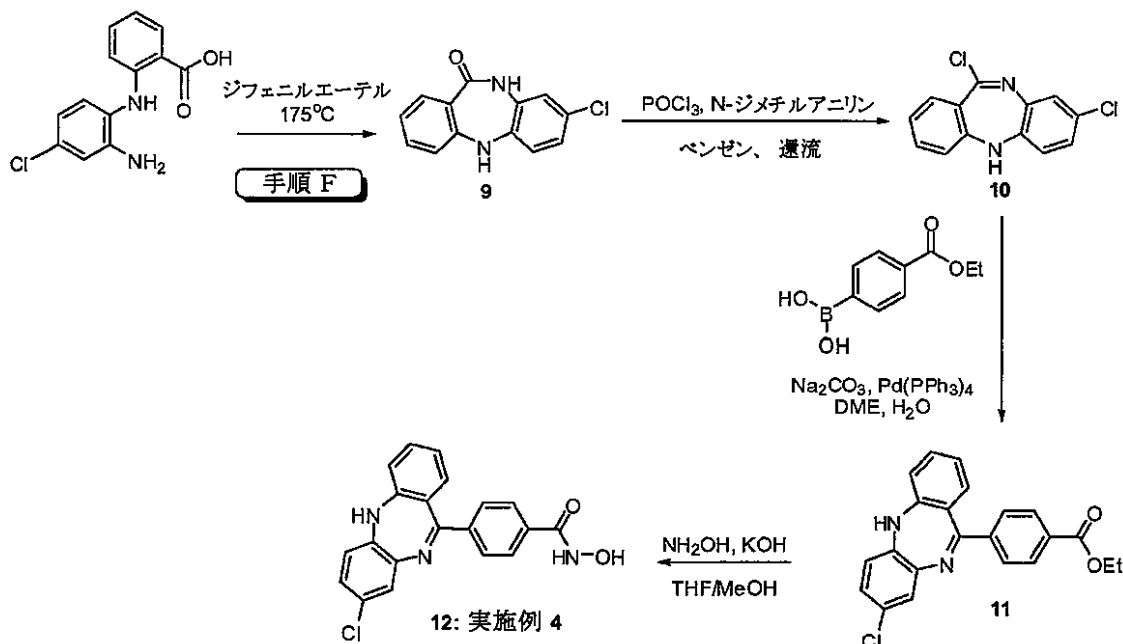
40

化合物 7 を使用して手順 C (表 1) を用い、表題化合物 8 (1 7 5 mg 、 4 4 %) をオフホワイトの固形物として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{MeOD}-d_4)$ (ppm): 7.60 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 5H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.0\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.27 (s, 3H). LRMS(ESI): (計算値) 346.13 (実測値) 347.28 (MH)+.

スキーム 4

【化 1 1 1】



10

20

【 0 2 0 0】

(実施例 4)

(Z) - 4 - (7 - クロロ - 5 H - ジベンゾ [b , e] [1 , 4] ジアゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド (1 2)

ステップ 1 : 8 - クロロ - 5 H - ジベンゾ [b , e] [1 , 4] ジアゼピン - 1 1 (1 0 H) - オン (9)

2 - (2 - アミノ - 4 - クロロフェニルアミノ) 安息香酸 (2 . 0 0 g 、 7 . 6 3 ミリモル) をジフェニルエーテル (5 m L) と混合した。この反応混合物を、175 で2時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、これを10%から50%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するカラムに直接入れると、表題化合物 9 (1 . 4 2 g 、 7 6 %) が紫色固形物として得られた。

30

【 0 2 0 1】

ステップ 2 : (E) - 8 , 1 1 - ジクロロ - 5 H - ジベンゾ [b , e] [1 , 4] ジアゼピン (1 0)

ベンゼン (1 0 m L) 中のアミド 9 (1 . 3 9 g 、 5 . 7 0 ミリモル) 、 オキシ塩化リン (1 . 6 m L 、 1 7 . 1 ミリモル) 及び N - ジメチルアニリン (2 . 9 m L 、 2 2 . 8 ミリモル) の混合物を還流状態で2時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下でオキシ塩化リン、N - ジメチルアニリン及びベンゼンの過剰分を除去した。その結果得られた残留物をジオキサン (2 0 m L) 及び 2 M Na₂CO₃ (3 0 m L 、 0 . 0 6 モル) 中に溶解し、次いで、80 で1時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下でジオキサンを除去し、その結果得られる水溶液を EtOAc (3 0 m L) で抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、乾燥させて (Na₂SO₄ を使用して) 、濾過し、溶媒を蒸発させた。その結果の残留粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (1 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) により精製すると、表題化合物 1 0 (8 6 9 m g 、 5 8 %) がオレンジ色固形物として得られた。

40

LRMS(ESI): (計算値) 262.01 (実測値) 263.1 (MH) + .

【 0 2 0 2】

ステップ 3 : (Z) - エチル 4 - (8 - クロロ - 5 H - ジベンゾ [b , e] [1 , 4] ジアゼピン - 1 1 - イル) ベンゾエート (1 1)

化合物 1 0 を使用して手順 B (表 1) を用い、表題化合物 1 1 (6 1 0 m g 、 4 9 %) を赤色泡状物質として得た。

50

LRMS(ESI): (計算値) 376.10 (実測値) 377.2 (MH)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 8.03, (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【0203】

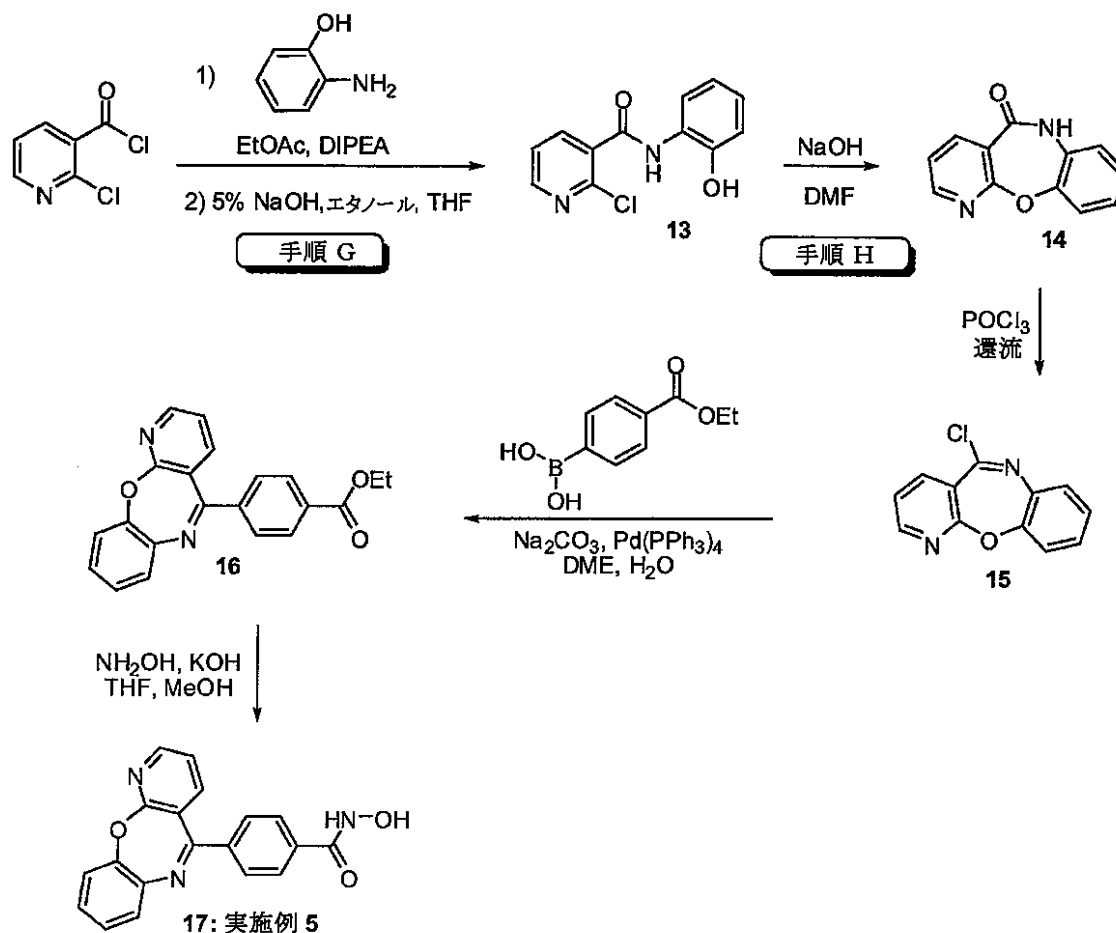
ステップ4: (Z)-4-(8-クロロ-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド(12)

化合物11を使用して手順C(表1)を用い、表題化合物12(48mg、20%)をオレンジ色固形物として得た。

¹H NMR(DMSO-d₆) (ppm): 11.33 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 2.8Hz, 1H), 7.01-6.90 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H). LRMS(ESI): (計算値) 363.08 (実測値) 364.2 (MH)⁺.

スキーム5

【化112】



【0204】

(实例例 5)

(Z)-4-(ベンゾ[b]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド(17)

ステップ1: 2-クロロ-N-(2-ヒドロキシフェニル)ニコチンアミド(13)

2-クロロニコチン酸クロリド(2.91g、16.6ミリモル)の酢酸エチル溶液(50mL)を、4の温度で、2-アミノフェノール(2.00g、18.3ミリモル)及びDIPEA(4.8mL、27.5ミリモル)混合物の酢酸エチル溶液(50mL)

に加えた。この反応混合物を、1時間攪拌した。この有機混合物を水とブラインで洗浄し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物を、エタノール/THF 1:1 (75 mL) 及び15%水酸化ナトリウム (25 mL) 中に溶解し、その混合物を50 で45分間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、真空状態で濃縮して1/3の体積とし、次いで3M HClを加えてpH = 2に酸性化した。固形物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させると、表題化合物13 (3.69 g、81%) がベージュ色固形物として得られた。

LRMS (ESI): (計算値) 248.04 (実測値) 249.2 (MH)⁺.

【0205】

ステップ2: ベンゾ[b]ピリド[3, 2-f][1, 4]オキサゼピン-5(6H)-オン(14)

表題化合物13 (3.65 g、14.7ミリモル) をDMF (25.0 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (0.706 g、17.7ミリモル) を加えた。この反応混合物を、130 で5時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、氷/水の混合物を加えた。沈殿物を濾過し、次いで、エタノール中ですりつぶして、表題化合物14 (1.798 g、58%) を白色固形物として得た。

LRMS (ESI): (計算値) 212.06 (実測値) 213.2 (MH)⁺.

【0206】

ステップ3: (E)-5-クロロベンゾ[b]ピリド[3, 2-f][1, 4]オキサゼピン(15)

化合物14を使用して手順A(表1)を用い、表題化合物15 (741 mg) を黄色油状物質として得た。

LRMS (ESI): (計算値) 230.02 (実測値) 231.2 (MH)⁺.

【0207】

ステップ4: (Z)-エチル4-(ベンゾ[b]ピリド[3, 2-f][1, 4]オキサゼピン-5-イル)ベンゾエート(16)

化合物15を使用して手順B(表1)を用い、表題化合物16 (675 mg、69%、2ステップで) を黄色泡状物質として得た。

LRMS (ESI): (計算値) 344.12 (実測値) 345.2 (MH)⁺.

【0208】

ステップ5: (Z)-4-(ベンゾ[b]ピリド[3, 2-f][1, 4]オキサゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド(17)

化合物16を使用して手順C(表1)を用い、表題化合物17 (80 mg、36%) を黄色固形物として得た。

¹H NMR(DMSO-d₆) (ppm): 11.39 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 5.2, 2.0Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H). LRMS(ESI): (計算値) 331.12 (実測値) 332.18 (MH)⁺.

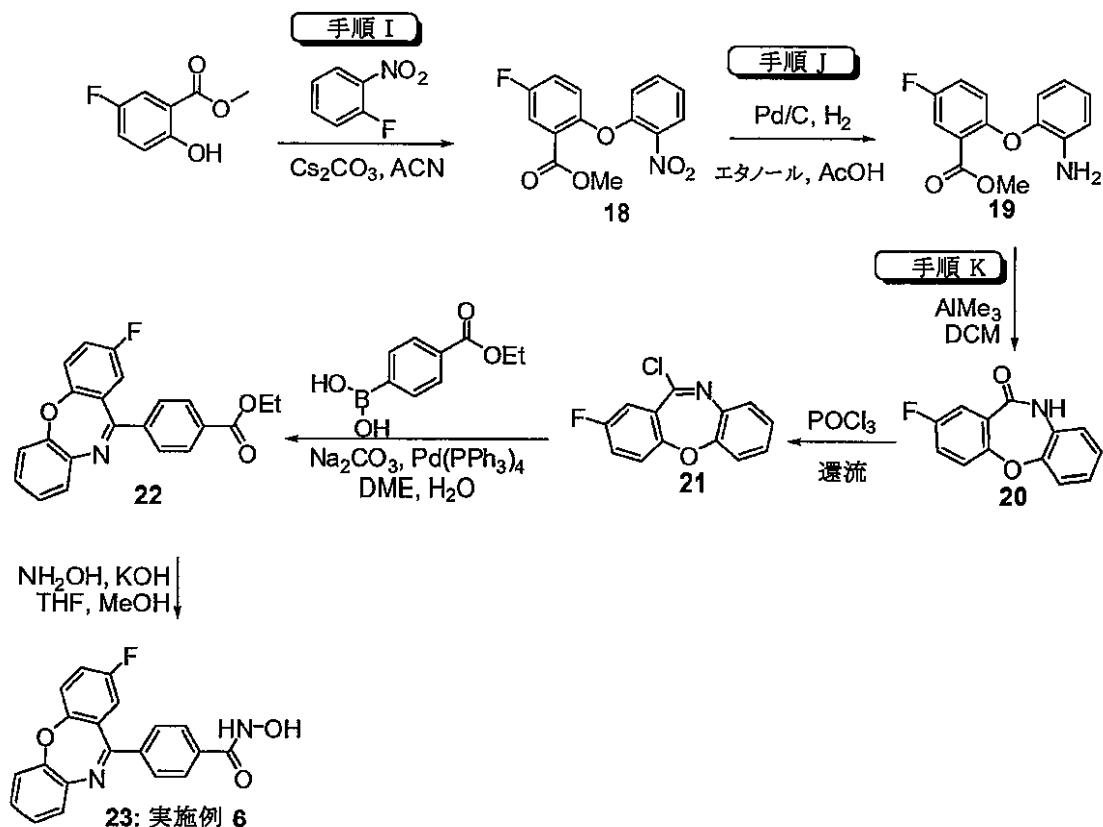
スキーム6

10

20

30

【化 1 1 3】



10

20

【0209】

(実施例 6)

(Z)-4-(2-フルオロジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド(23)

ステップ 1: メチル 5-フルオロ-2-(2-ニトロフェノキシ)ベンゾエート(18)

30

メチル 5-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾエート(2.65 g、15.6ミリモル)及び 1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(2.02 g、14.2ミリモル)をアセトニトリル(30 mL)中に溶解し、炭酸セシウム(6.10 g、18.7ミリモル)を加えた。この反応混合物を、80 で 60 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル中に注ぎ込んだ。この有機混合物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。10~20%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製しエタノール中ですりつぶすと、表題化合物 18(3.49 g、84%)が白色固形物として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 291.05 (実測値) 292.2 (MS)+.

【0210】

40

ステップ 2: メチル 2-(2-アミノフェノキシ)-5-フルオロベンゾエート(19)

表題化合物 18(3.48 g、11.9ミリモル)をエタノール溶液(30 mL)、酢酸(1.0 mL)及び THF(10 mL)に溶解した攪拌溶液に、パラジウム木炭 10%(0.37 g、10% w/w)を加えた。この反応混合物を、20 時間かけて水素雰囲気下で攪拌した。触媒を濾過し、真空状態で濾過液を濃縮した。残留物をエーテルで希釈し、この有機混合物を重炭酸塩、水及びブラインの飽和水溶液で洗浄し、次いで、溶媒を蒸発させると、表題化合物 19(2.95 g、95%)がベージュ色固体として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 261.08 (実測値) 262.3 (MS)+.

50

【 0 2 1 1 】

ステップ 3 : 2 - フルオロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 (1 0 H) - オン (2 0)

表題化合物 1 9 (8 0 2 m g 、 3 . 0 7 ミリモル) を D C M (1 0 m L) に溶解し、この混合物を 0 まで冷却した。トリメチルアルミニウムの 2 M トルエン溶液 (1 . 8 m L 、 3 . 6 9 ミリモル) を一滴ずつ加え、反応混合物を室温まで温めた。次いで、混合物を 4 5 時間、4 5 まで加熱した。混合物を室温まで冷却しつつ、水をゆっくり加えた。溶液を酢酸エチルで抽出し、次いで、H C l (1 0 %) 、水及び飽和重炭酸塩溶液で 2 回洗浄した。次いで、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空状態で濃縮し、生成物を沈殿させた。固形物を濾過し、乾燥させると、表題化合物 2 0 (5 1 1 m g 、 7 3 %) が白色固形物として得られた。

10

LRMS(ESI): (計算値) 229.05 (実測値) 230.1 (MS)+.

【 0 2 1 2 】

ステップ 4 : (E) - 1 1 - クロロ - 2 - フルオロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン (2 1)

化合物 2 0 を使用して手順 A (表 1) を用い、表題化合物 2 1 を黄色固形物として得た (5 4 5 m g 、 6 5 %) 。

LRMS(ESI): (計算値) 247.02 (実測値) 248.0 (MS)+.

【 0 2 1 3 】

ステップ 5 : (Z) - エチル 4 - (2 - フルオロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンゾエート (2 2)

20

化合物 2 1 を使用して手順 B (表 1) を用い、表題化合物 2 2 を黄色泡状物質として得た (6 8 0 m g 、 8 6 %) 。

LRMS(ESI): (計算値) 361.11 (実測値) 362.2 (MS)+.

【 0 2 1 4 】

ステップ 6 : (Z) - 4 - (2 - フルオロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド (2 3)

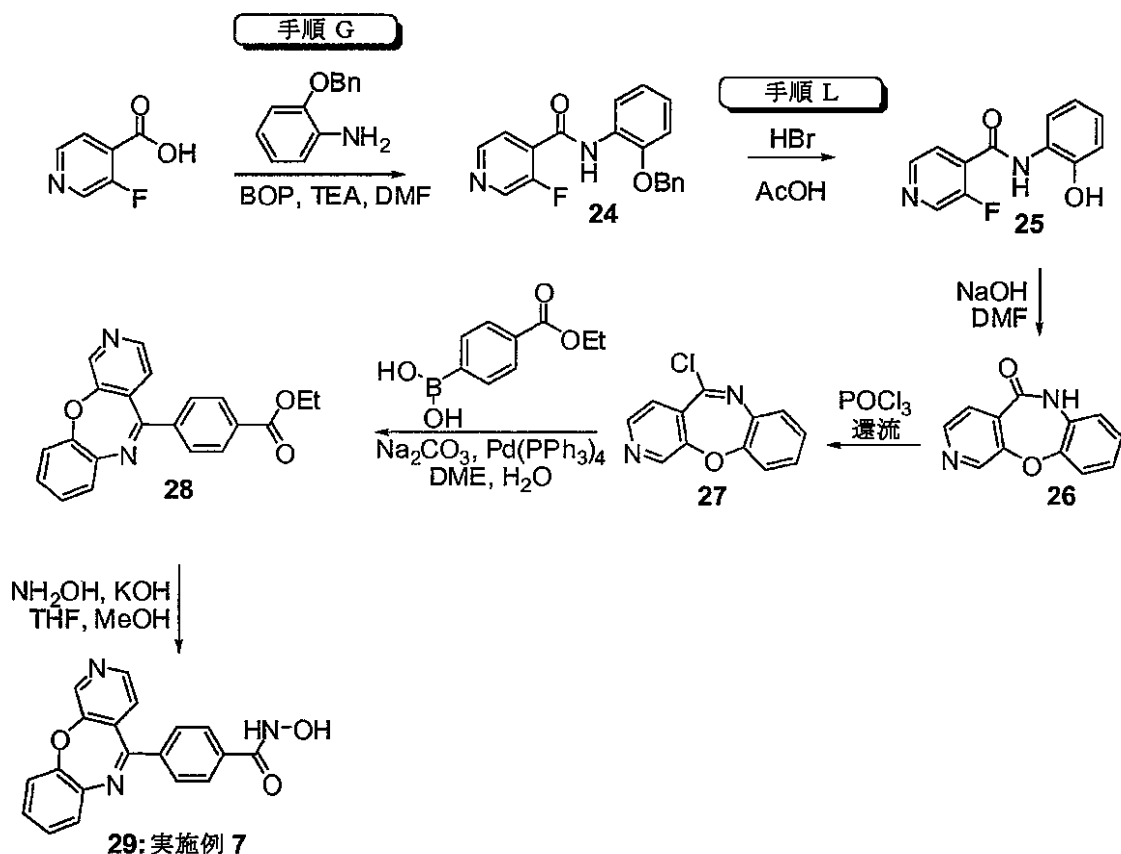
化合物 2 2 を使用して手順 C (表 1) を用い、表題化合物 2 3 を黄色固形物として得た (3 4 1 m g 、 5 2 %) 。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 11.39 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.53-7.40 (m, 3H), 7.34-7.25 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 8.6, 2.4Hz, 1H). LRMS(ESI): (計算値) 348.09 (実測値) 349.19 (MH)+.

30

スキーム 7

【化 1 1 4】



10

20

【 0 2 1 5】

(実 施 例 7)

(Z) - 4 - (ベンゾ [b] ピリド [4 , 3 - f] [1 , 4] オキサゼピン - 5 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド (2 9)

ステップ 1 : N - (2 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 3 - フルオロイソニコチンアミド (2 4)

3 - フルオロイソニコチン酸 (2 . 2 0 g 、 1 5 . 6 ミリモル) 、 2 - (ベンジルオキシ) アニリン (2 . 8 4 g 、 1 4 . 2 ミリモル) 及び BOP (6 . 9 4 g 、 1 5 . 6 ミリモル) の混合物の DMF (2 0 . 0 mL) 溶液に、TEA (4 . 4 mL 、 3 1 . 2 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 2 0 分間攪拌し、水中に注ぎ込んだ。水層を酢酸エチル (2 x) で抽出した。この合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、1 / 4 の体積とした。その結果得られた固形物は、所望の化合物であることがわかった。真空状態で濾過液を濃縮し、乾燥させた。3 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液中で残留物をすりつぶし、2 つの固形物を合わせると、化合物 2 4 (4 . 4 5 g 、 9 7 %) が白色固形物として得られた。

40

LRMS(ESI): (計算値) 322.11 (実測値) 323.2 (MH)+.

【 0 2 1 6】

ステップ 2 : 3 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシフェニル) イソニコチンアミド (2 5)

表題化合物 2 4 (4 . 4 0 g 、 1 3 . 6 ミリモル) を 3 3 % HBr の AcOH (3 0 mL) 溶液中に溶解し、反応混合物を 2 時間かけて室温で攪拌した。混合物を水及び固形重炭酸ナトリウムで希釈し (アルカリ性になるまで) 、次いで、酢酸エチルで 2 回抽出した。この合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空状態で濃縮した。粗生成物を、3 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液中ですりつぶすと、表題化合物 2 5 (2 . 3 6 g 、 7 5 %) がベージュ色固形物として得られた。

50

LRMS(ESI): (計算値) 232.06 (実測値) 233.1 (MH)+.

【0217】

ステップ3: ベンゾ[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-5(6H)-オン(26)

化合物25を使用して手順H(表1)を用い、表題化合物26を褐色固形物として得た(1.86g、88%)。

LRMS(ESI): (計算値) 212.06 (実測値) 213.1 (MH)+. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 10.86 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 4.9, 0.6 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H).

【0218】

ステップ4: (E)-5-クロロベンゾ[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン(27)

化合物26を使用して手順A(表1)を用い、表題化合物27を淡黄色固形物として得た(1.79g、92%)。

LRMS(ESI): (計算値) 230.02 (実測値) 231.1 (MH)+.

【0219】

ステップ5: (Z)-エチル4-(ベンゾ[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-5-イル)ベンゾエート(28)

化合物27を使用して手順B(表1)を用い、表題化合物28を淡黄色固形物として得た(2.39g、92%)。

LRMS(ESI): (計算値) 344.12 (実測値) 345.0 (MH)+.

【0220】

ステップ6: (Z)-4-(ベンゾ[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド(29)

化合物28を使用して手順C(表1)を用い、表題化合物29を黄色固形物として得た(18mg、7%)。

(DMSO-d₆) d(ppm) 1H: 11.41 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.78 (d, J = 0.4Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 4H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 4.8, 0.4Hz, 1H). LRMS(ESI): (計算値) 331.32 (実測値) 332.15.

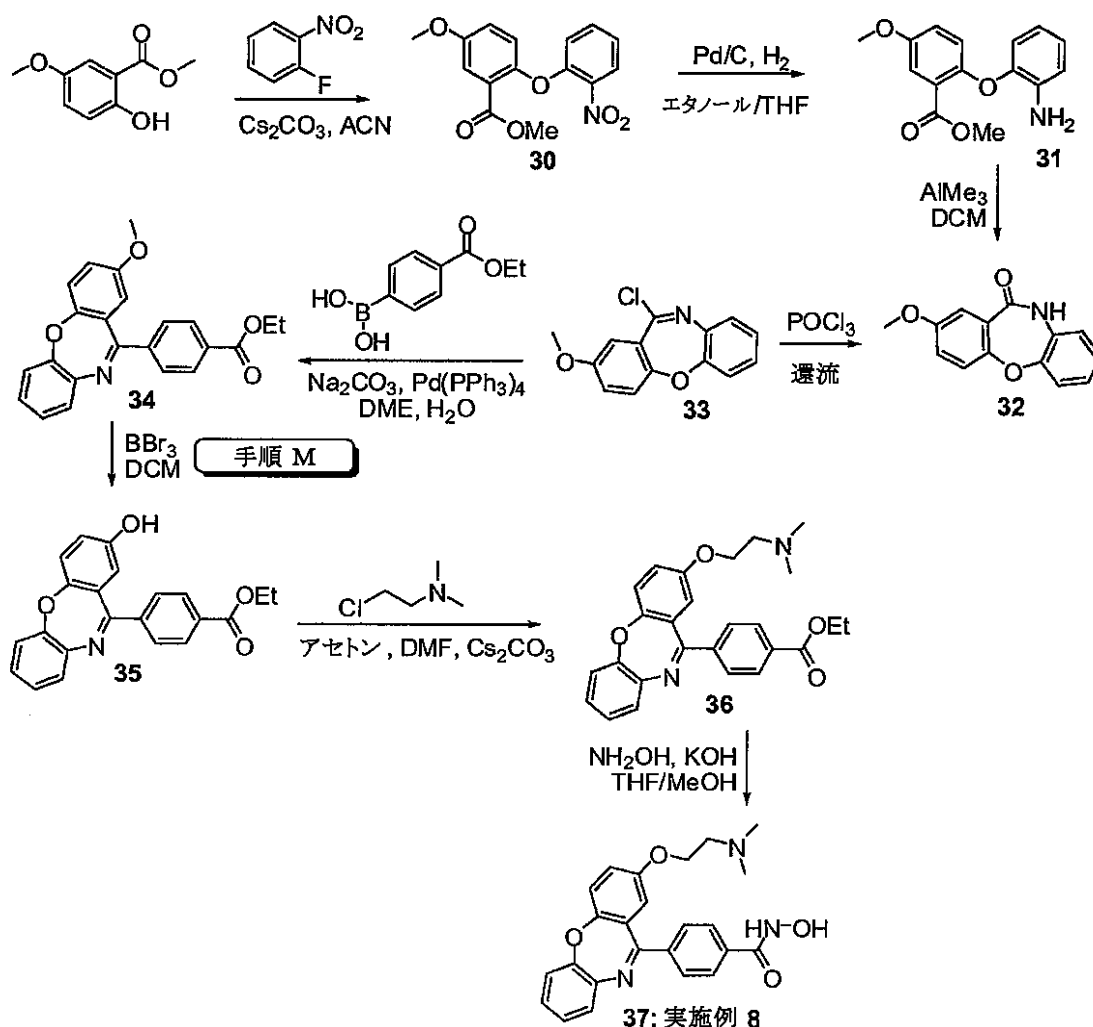
スキーム8

10

20

30

【化 1 1 5】



【 0 2 2 1】

(実施例 8)

(Z)-4-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド

ステップ 1: メチル 5-メトキシ-2-(2-ニトロフェノキシ)ベンゾエート (30)

メチル 2-ヒドロキシ-5-メトキシベンゾエート及び 1-フルオロ-2-ニトロベンゼンを使用して手順 I (表 1) を用い、表題化合物 30 を黄色固形物として得た (4.20 g、95%)。

LRMS(ESI): (計算値) 303.07 (実測値) 304.1 (MH)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 8.02 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.6, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 2.1, 1.4 Hz, 1H), 7.30-7.29 (m, 2H), 7.23 (ddd, J = 8.4, 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (s, 3H).

【 0 2 2 2】

ステップ 2: メチル 2-(2-アミノフェノキシ)-5-メトキシベンゾエート (31)

化合物 30 を使用して手順 J (表 1) を用い、表題化合物 31 を白色固形物として得た (3.71 g、100%)。

LRMS(ESI): (計算値) 273.10 (実測値) 274.1 (MH)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 7.27 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 6.88-6.83 (m, 2H)

10

20

30

40

50

, 6.78 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.50 (ddd, J = 8.0, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

【0223】

ステップ3: 2-メトキシジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン-11(10H)-オン(32)

化合物31を使用して手順K(表1)を用い、表題化合物32を白色固形物として得た(3.00g、92%)。

LRMS(ESI): (計算値) 241.07 (実測値) 242.0 (MH)+. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 10.55 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 4H), 3.76 (s, 3H).

10

【0224】

ステップ4: (E)-11-クロロ-2-メトキシジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン(33)

化合物32を使用して手順A(表1)を用い、表題化合物33を淡黄色固形物として得た(1.83g、84%)。

LRMS(ESI): (計算値) 259.04 (実測値) 260.1 (MH)+.

【0225】

ステップ5: (Z)-エチル4-(2-メトキシジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン-11-イル)ベンゾエート(34)

化合物33を使用して手順B(表1)を用い、表題化合物34を黄色泡状物質として得た(2.23g、85%)。

LRMS(ESI): (計算値) 373.40 (実測値) 374.1 (MH)+.

20

【0226】

ステップ6: (Z)-エチル4-(2-ヒドロキシジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン-11-イル)ベンゾエート(35)

化合物34(1.57g、4.21ミリモル)をDCM(30mL)に溶解した攪拌溶液に、BBr₃(DCM中1M、13.0mL、13.0ミリモル)を4で一滴ずつ加え、反応混合物を2時間攪拌した。エタノール(20mL)を加え、30分間、室温で混合物を攪拌した。全部溶けやすくするのに十分な量のMeOHを加え、この混合物を酢酸エチル(600mL)中に注ぎ込んだ。この有機相を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。30%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製すると、表題化合物35(453mg、30%)がベージュ色固形物として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 359.12 (実測値) 360.2 (MH)+.

30

【0227】

ステップ7: (Z)-エチル4-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン-11-イル)ベンゾエート(36)

化合物35を使用して手順I(表1)を用い、表題化合物36を黄色油状物質として得た(445mg、83%)。

LRMS(ESI): (計算値) 430.19 (実測値) 431.4 (MH)+. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) (ppm): 8.15-8.12 (m, 2H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.28-7.16 (m, 5H), 6.63 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

40

【0228】

ステップ8: (Z)-4-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド(37)

化合物36を使用して手順C(表1)を用い、表題化合物37を黄色固形物として得た(38mg、27%)。

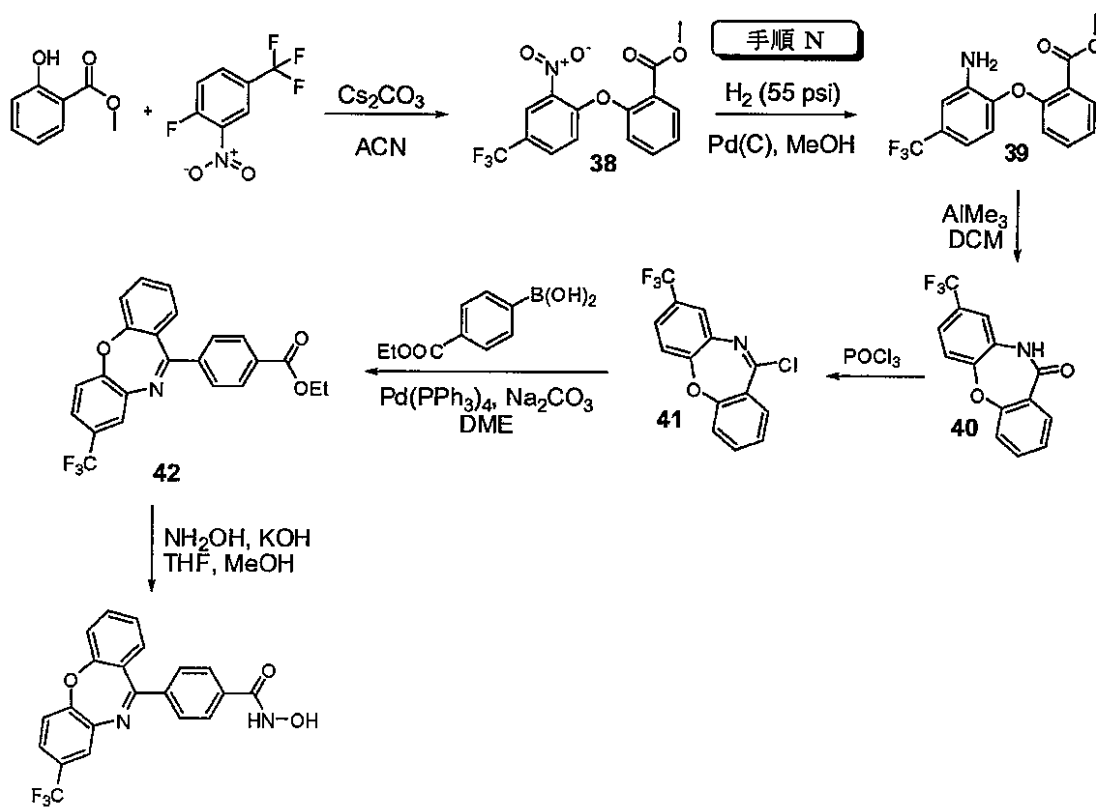
¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) (ppm): 7.91-7.86 (m, 4H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 5H), 6.70 (d, J = 3.2Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.12 (t, J = 5.2Hz,

50

2H), 2.61 (s, 6H) LRMS(ESI): (計算値) 417.17 (実測値) 418.47 (MH)+.

スキーム 9

【化 1 1 6】



【 0 2 2 9】

(実施例 9)

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (8 - (トリフルオロメチル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミド (4 3)

30

ステップ 1 : メチル 2 - (2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ベンゾエート (3 8)

メチル 2 - ヒドロキシベンゾエート及び 1 - フルオロ - 2 ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼンを使用して手順 I (表 1) を用い、表題化合物 3 8 を得た (1 . 7 0 g 、 5 2 %) 。

LRMS(ESI): (計算値) 341.05 (実測値) 342.0 (MH)+.

【 0 2 3 0】

ステップ 2 : メチル 2 - (2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ベンゾエート (3 9)

40

表題化合物 3 8 (1 . 7 0 g 、 1 . 9 8 ミリモル) 、 P d (C) 1 0 % (0 . 1 7 g 、 1 0 % w / w) 及び M e O H を パ ー ル - シ ー カ ー 装 置 に 入 れ て 、 反 応 混 合 物 を H ₂ 雰 囲 気 下 で 5 5 P S I に 加 圧 し た 。 こ の 混 合 物 を 一 晩 か き 混 ぜ た 。 触 媒 を 濾 過 し 、 濾 過 液 を 濃 縮 す る と 、 表 題 化 合 物 3 9 (1 . 5 5 g 、 1 0 0 %) が 透 明 油 状 物 質 と し て 得 ら れ た 。

LRMS(ESI): (計算値) 311.08 (実測値) 312.1 (MH)+.

【 0 2 3 1】

ステップ 3 : 8 - (トリフルオロメチル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 (1 0 H) - オン (4 0)

化合物 3 9 を 使 用 し て 手 順 K (表 1) を 用 い 、 表 題 化 合 物 4 0 を 得 た (1 . 2 0 g 、 8 6 %) 。

LRMS(ESI): (計算値) 279.05 (実測値) 280.1 (MH)+. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (p 50

pm): 10.73 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.1, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.41 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H).

【0232】

ステップ4: (E)-11-クロロ-8-(トリフルオロメチル)ジベンゾ[*b*, *f*][1,4]オキサゼピン(41)

化合物40を使用して手順A(表1)を用い、表題化合物41を得た(0.83g、65%)。

LRMS(ESI): (計算値) 297.02 (実測値) 298.1 (MH)+.

【0233】

10

ステップ5: (Z)-エチル4-(8-(トリフルオロメチル)ジベンゾ[*b*, *f*][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンゾエート(42)

化合物41を使用して手順B(表1)を用い、表題化合物42を得た(0.82g、72%)。

LRMS(ESI): (計算値) 411.11 (実測値) 412.4 (MH)+.

【0234】

ステップ6: (Z)-N-ヒドロキシ-4-(8-(トリフルオロメチル)ジベンゾ[*b*, *f*][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド(43)

化合物42を使用して手順C(表1)を用い、表題化合物43を得た(0.166g、43%)。

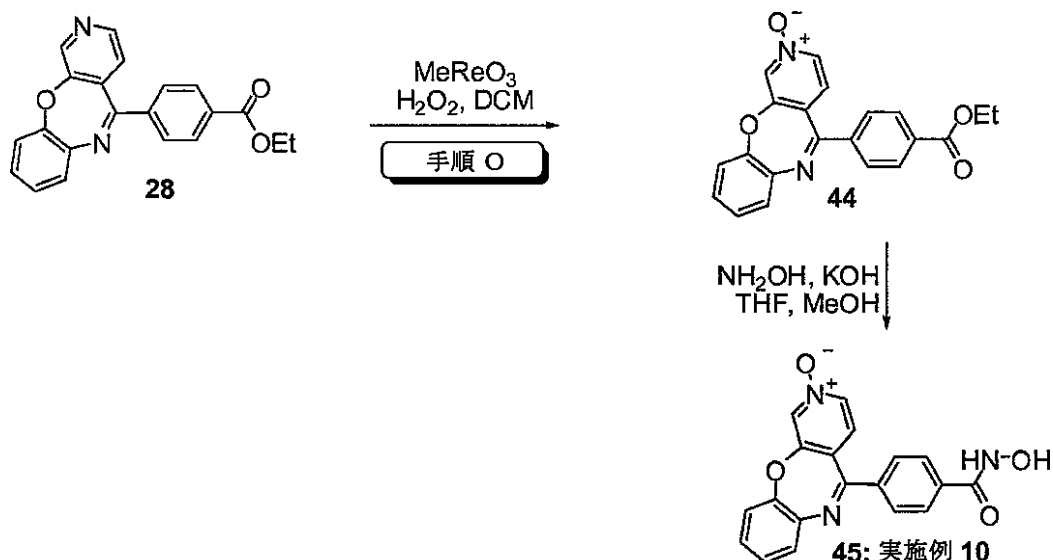
20

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) (ppm): 11.38 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.95-7.84 (m, 4H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.7 及び 1.4 Hz, 1H)

LRMS(ESI): (計算値) 398.1 (実測値) 399.2 (MH)+.

スキーム10

【化117】



30

40

【0235】

(実施例10)

(Z)-5-(4-(ヒドロキシカルバモイル)フェニル)ベンゾ[*b*][ピリド[4,3-*f*][1,4]オキサゼピン2-オキシド(45)

ステップ1: N-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-フルオロイソニコチンアミド(44)

化合物28(0.37g、1.08ミリモル)をDCM(5.0mL)中に溶解した攪拌溶液に、メチルトリオキシレニウム(0.027g、0.107ミリモル)を加え、混

50

化合物を5分間攪拌した。過酸化水素(35重量%、0.11 mL、1.29ミリモル)を加え、2時間かけて室温で反応混合物を攪拌した。混合物を真空状態で濃縮し、75%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製すると、表題化合物44(0.132g、34%)が黄色油状物質として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 360.11 (実測値) 361.3 (MH)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) (ppm): 8.50-8.49 (m, 1H), 8.17-8.12 (m, 3H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 1H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0236】

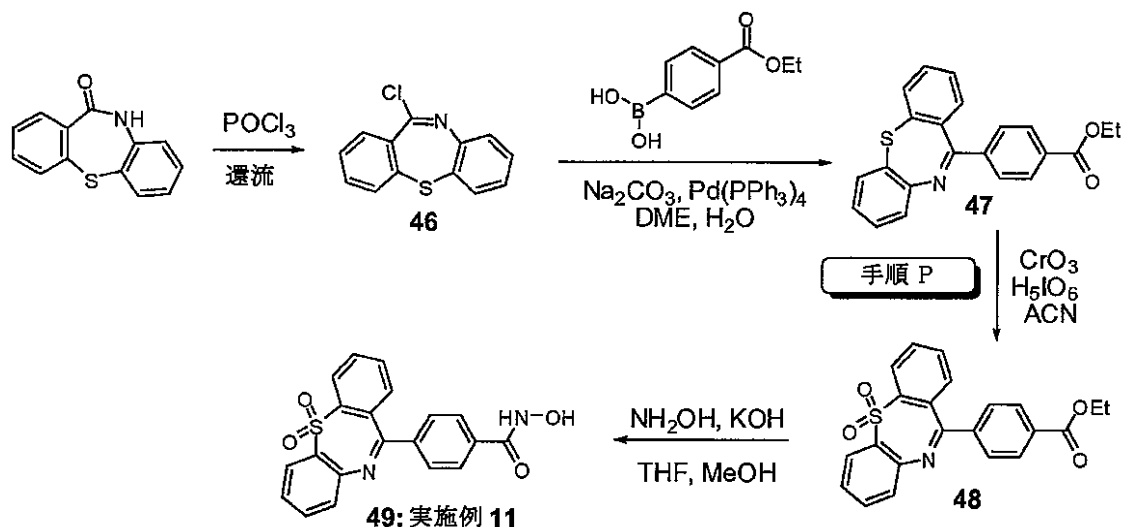
ステップ2: (Z)-5-(4-(ヒドロキシカルバモイル)フェニル)ベンゾ[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン2-オキシド(45)

化合物44を使用して手順C(表1)を用い、表題化合物45を得た(13mg、35%)。

¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) (ppm): 8.51 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 6.8, 1.8Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 4H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.26 (d, J = 6.7Hz, 1H). LRMS(ESI): (計算値) 347.09 (実測値) 348.1 (MH)⁺.

スキーム11

【化118】



【0237】

(実施例11)

(49)

ステップ1: (E)-11-クロロジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン(46)

ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11(10H)-オンを使用して手順A(表1)を用い、表題化合物46を得た。

【0238】

ステップ2: (Z)-エチル4-(ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-イル)ベンゾエート(47)

化合物46を使用して手順B(表1)を用い、表題化合物47を黄色泡状物質として得た(1.60g、81%)。

LRMS(ESI): (計算値) 359.10 (実測値) 360.3 (MH)⁺.

【0239】

ステップ3: (48)

過ヨウ素酸(1.30g、5.71ミリモル)をアセトニトリル(30mL)に加えて

10

20

30

40

50

、混合物を30分間攪拌した。酸化クロム(VI)(0.091g、0.91ミリモル)を加えて、混合物を5分間攪拌した。この上記の混合物を、化合物47(0.684g、1.90ミリモル)のアセトニトリル(20mL)溶液に加えた。反応混合物を、室温で1時間攪拌した。固形物を濾過し、アセトニトリルで洗浄した。濾過液を濃縮して20mLの体積とし、酢酸エチルを加えた。この有機相を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。10%から30%の酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製すると、表題化合物48(545mg、73%)が黄色固形物として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 391.09 (実測値) 392.2 (MH)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 8.13-8.10 (m, 3H), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.94-7.78 (m, 5H), 7.65 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

10

【0240】

ステップ4: (49)

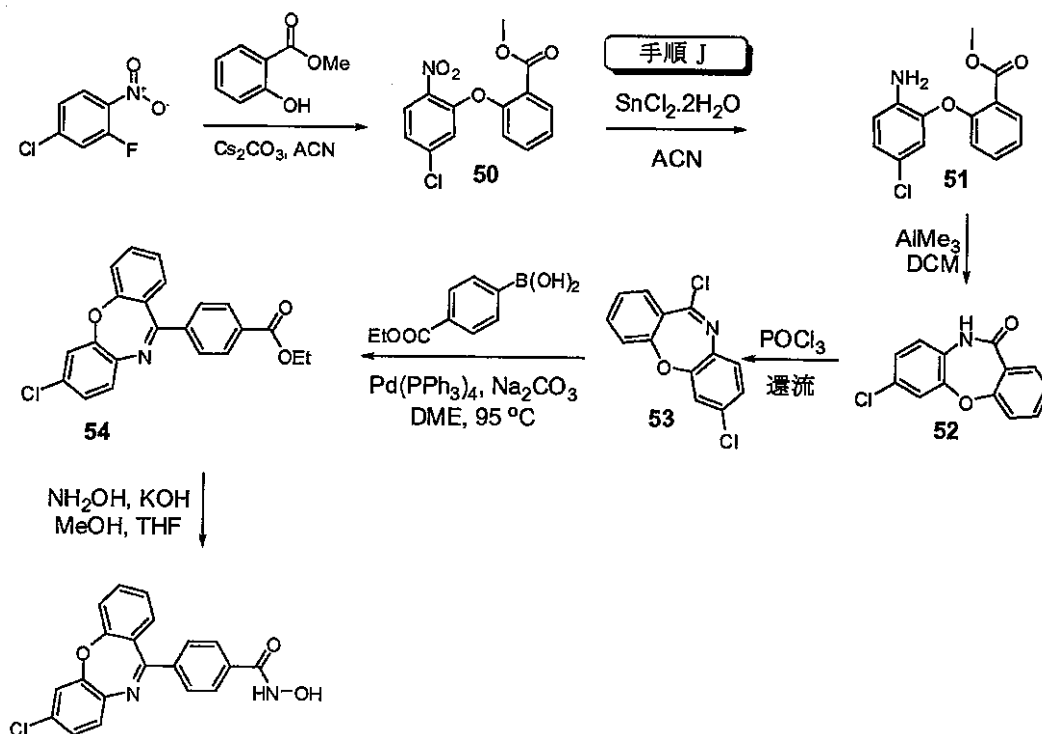
化合物48を使用して手順C(表1)を用い、表題化合物49を淡黄色固形物として得た(365mg、71%)。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (ppm): 11.42 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.99 (dd, J = 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.93-7.83 (m, 6H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 0.8Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H). LRMS(ESI): (計算値) 378.40 (実測値) 379.1 (MH)⁺.

20

スキーム12

【化119】



30

40

55: 実施例12

【0241】

(実施例12)

(Z)-4-(7-クロロジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド(55)

ステップ1: メチル2-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)ベンゾエート(50) 4-クロロ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン及びメチル2-ヒドロキシベンゾエー

50

トを使用して手順 I (表 1) を用い、表題化合物 50 を赤色油状物質として得た (4.40 g、100%)。

LRMS(ESI): (計算値) 307.02 (実測値) 308.2 (MH)+.

【0242】

ステップ 2: メチル 2 - (2 - アミノ - 5 - クロロフェノキシ) ベンゾエート (51) 化合物 50 (4.40 g、14.30 ミリモル) 及び $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (16.13 g、71.5 ミリモル) のエタノール (100 mL) 中に混ぜた混合物を、80 で 3 時間攪拌した。水と飽和重炭酸塩の溶液 (約 250 mL) を加えた (起沸性が非常に高い)。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、次いで、Celite (登録商標) を加え、この混合物を 15 分間攪拌してから濾過した。濾過液を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、THF で 80 g の SiO_2 上に乾燥充填し、0% から 50% の酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出すると、表題化合物 51 (2.10 g、51%) がベージュ色固形物として得られた。

10

LRMS(ESI): (計算値) 277.05 (実測値) 278.2 (MH)+. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 7.89 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $J = 7.9, 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

20

【0243】

ステップ 3: 7 - クロロジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 (10H) - オン (52)

化合物 51 を使用して手順 K (表 1) を用い、表題化合物 52 を得た (1.60 g、86%)。

LRMS(ESI): (計算値) 245.02 (実測値) 246.0 (MH)+.

【0244】

ステップ 4: (E) - 7, 11 - ジクロロジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン (53)

化合物 52 を使用して手順 A (表 1) を用い、表題化合物 53 を白色固形物として得た (1.00 g、93%)。

30

【0245】

ステップ 5: (Z) - エチル 4 - (7 - クロロジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンゾエート (54)

化合物 53 を使用して手順 B (表 1) を用い、表題化合物 54 を得た (0.50 g、39%)。

LRMS(ESI): (計算値) 377.08 (実測値) 377.7 (MH)+.

【0246】

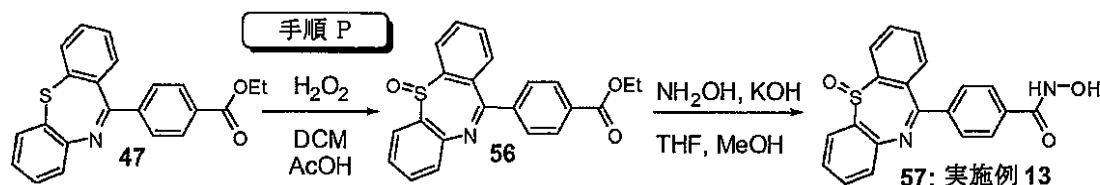
ステップ 6: (Z) - 4 - (7 - クロロジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド (55)

化合物 54 を使用して手順 C (表 1) を用い、表題化合物 55 を得た (0.21 g、82%)。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (ppm): 11.37 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.52-7.41 (m, 3H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H). LRMS(ESI): (計算値) 364.06 (実測値) 365.1 (MH)+.

【化 1 2 0】



【 0 2 4 7 】

(実施例 13)

化合物 (57)

ステップ 1: 化合物 (56)

表題化合物 47 (0.359 g、1.0 ミリモル) を DCM (5.0 mL) 中に溶解した攪拌溶液に、AcOH (5.0 mL) 及び酸素過酸化水素 (2.5 mL、過剰) を加え、反応混合物を室温で 20 分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。この有機相を飽和重炭酸塩溶液 (2 回) 及びブライン (1 回) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。20% ~ 30% 酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製すると、表題化合物 56 (345 mg、92%) が黄色固形物として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 375.09 (実測値) 376.4 (MH)+.

【 0 2 4 8 】

ステップ 2: (57)

化合物 56 を使用して手順 C (表 1) を用い、表題化合物 57 を黄色固形物として得た (27 mg、16%)。

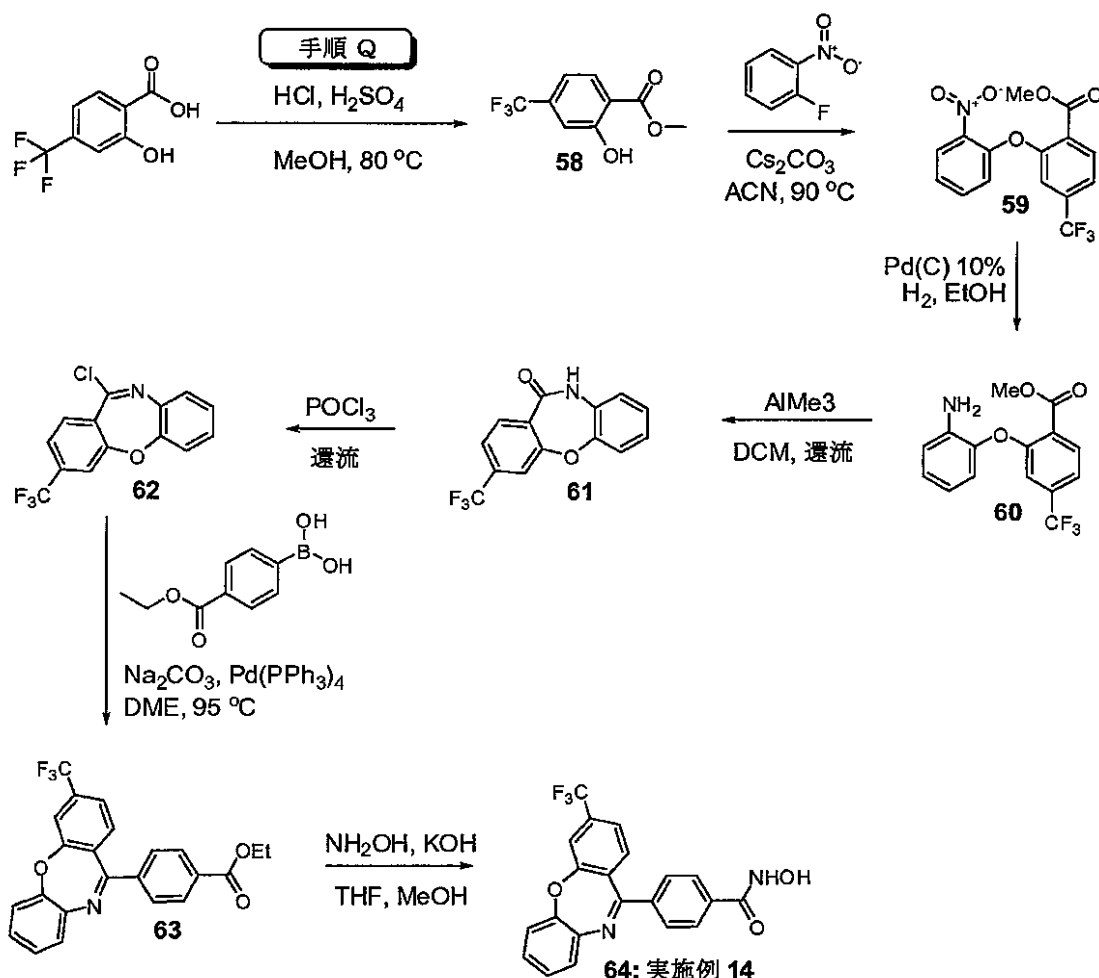
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) (ppm): 11.42 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.91-7.80 (m, 6H), 7.64-7.47 (m, 4H), 7.41 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H). LRMS(ESI): (計算値) 362.07 (実測値) 363.3 (MH)+.

スキーム 14

10

20

【化 1 2 1】



10

20

【 0 2 4 9 】

(実施例 1 4)

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ベンズアミド (6 4)

ステップ 1 : メチル 2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (5 8)

2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (5 . 0 g 、 2 4 . 2 6 ミリモル) 、 塩酸 (0 . 2 mL 、 2 . 4 0 ミリモル) 、 硫酸 (1 . 5 mL 、 2 8 . 1 ミリモル) 及びメタノール (4 0 mL) を混ぜ合わせ、反応混合物を 8 0 で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、再充填し、1 0 0 で一晩攪拌した。さらに H₂SO₄ を加えた (一晩 1 0 0 に加熱した) 。混合物を濃縮し、エーテルを加えた。有機相を水で 2 回洗浄し、飽和重炭酸溶液で洗浄し、次いでブラインで洗浄して、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を 2 0 mL の Et₂O に溶解し、濾過して (出発物質を除去し) 、濾過液を蒸発させると、表題化合物 5 8 (3 . 9 g 、 7 3 %) が透明油状物質として得られた。

40

【 0 2 5 0 】

ステップ 2 : メチル 2 - (2 - ニトロフェノキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (5 9)

化合物 5 8 を使用して手順 I (表 1) を用い、表題化合物 5 9 を白色固形物として得た (4 . 8 g 、 8 7 %) 。

LRMS(ESI): (計算値) 341.05 (実測値) 342.3 (MH) + .

【 0 2 5 1 】

ステップ 3 : メチル 2 - (2 - アミノフェノキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ベン

50

ゾエート (60)

化合物 59 を使用して手順 J (表 1) を用い、表題化合物 60 を褐色油状物質として得た (3.9 g、80%)。

LRMS(ESI): (計算値) 311.08 (実測値) 312.3 (MH)+.

【0252】

ステップ 4: 3 - (トリフルオロメチル) ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 (10H) - オン (61)

化合物 60 を使用して手順 K (表 1) を用い、表題化合物 61 を白色固形物として得た (2.7 g、77%)。

LRMS(ESI): (計算値) 279.05 (実測値) 280.2 (MH)+.

10

【0253】

ステップ 5: (E) - 11 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン (62)

化合物 61 を使用して手順 A (表 1) を用い、表題化合物 62 を黄色固形物として得た (1.1 g、72%)。

LRMS(ESI): (計算値) 297.02 (実測値) 298.2 (MH)+.

【0254】

ステップ 6: (Z) - エチル 4 - (3 - (トリフルオロメチル) ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンゾエート (63)

化合物 62 を使用して手順 B (表 1) を用い、表題化合物 63 を得た (1.0 g、66%)。

LRMS(ESI): (計算値) 411.11 (実測値) 412.4 (MH)+.

20

【0255】

ステップ 7: (E) - N - ヒドロキシ - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) ベンズアミド (64)

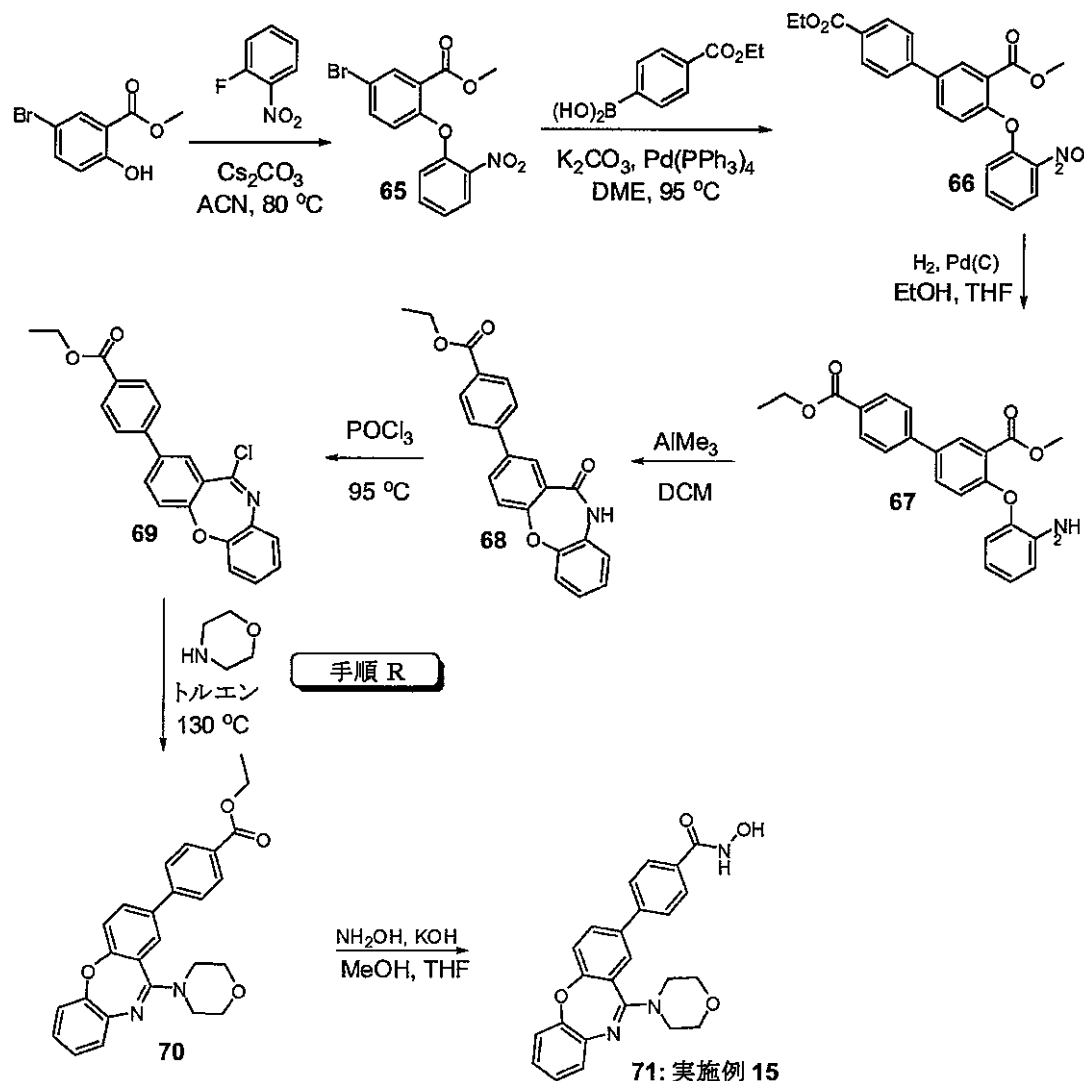
化合物 63 を使用して手順 C (表 1) を用い、表題化合物 64 を白色固形物として得た (0.38 g、75%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 11.39 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.94-7.82 (m, 5H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 2H). LRMS(ESI): (計算値) 398.09 (実測値) 399.4 (MH)+.

30

スキーム 15

【化 1 2 2】



10

20

30

【 0 2 5 6】

(実 施 例 1 5)

(E) - N - ヒドロキシ - 4 - (1 1 - モルホリノジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 2 - イル) ベンズアミド (7 1)

ステップ 1 : メチル 5 - プロモ - 2 - (2 - ニトロフェノキシ) ベンゾエート (6 5)

メチル 5 - プロモ - 2 - ヒドロキシベンゾエート及び 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼンを使用して手順 I (表 1) を用い、表題化合物 6 5 を黄色油状物質として得た (3 . 1 2 g 、 6 7 %) 。

LRMS(ESI): (計算値) 350.97 (実測値) 354.2 (MH) + .

40

【 0 2 5 7】

ステップ 2 : 4 ' - エチル 3 - メチル 4 - (2 - ニトロフェノキシ) ビフェニル - 3 , 4 ' - ジカルボキシレート (6 6)

化合物 6 5 を使用して手順 B (表 1) を用い、表題化合物 6 6 をベージュ色固形物として得た (2 . 1 6 g 、 5 8 %) 。

LRMS(ESI): (計算値) 421.12 (実測値) 422.4 (MH) + .

【 0 2 5 8】

ステップ 3 : 4 ' - エチル 3 - メチル 4 - (2 - アミノフェノキシ) ビフェニル - 3 , 4 ' - ジカルボキシレート (6 7)

化合物 6 6 を使用して手順 J (表 1) を用い、表題化合物 6 7 を黄色油状物質として得

50

た (1 . 9 8 g、 1 0 0 %)。

LRMS(ESI): (計算値) 391.14 (実測値) 392.5 (MH)+.

【 0 2 5 9 】

ステップ 4 : エチル 4 - (1 1 - オキソ - 1 0 , 1 1 - ジヒドロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 2 - イル) ベンゾエート (6 8)

化合物 6 7 を使用して手順 K (表 1) を用い、表題化合物 6 8 をベージュ色固形物として得た (0 . 5 8 g、 2 6 %)。

LRMS(ESI): (計算値) 359.12 (実測値) 360.4 (MH)+.

【 0 2 6 0 】

ステップ 5 : (E) - エチル 4 - (1 1 - クロロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 2 - イル) ベンゾエート (6 9)

化合物 6 8 を使用して手順 A (表 1) を用い、表題化合物 6 9 が得られ、次のステップの粗生成物として使用された。

【 0 2 6 1 】

ステップ 6 : (E) - エチル 4 - (1 1 - モルホリノジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 2 - イル) ベンゾエート (7 0)

表題化合物 6 9 (2 8 5 m g、 0 . 7 5 4 ミリモル) をトルエン (5 . 0 m L) 中に溶解した攪拌溶液に、モルホリン (1 . 0 0 g、 1 1 . 4 8 ミリモル) を加え、反応混合物を 1 3 0 で 4 時間攪拌した。これを室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。この有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、真空状態で濃縮した。10% ~ 30% 酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製すると、表題化合物 7 0 (2 2 3 m g、 6 9 %) が白色固形物として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 428.17 (実測値) 429.5 (MH)+. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) (ppm): 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.71-7.69 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17-7.01 (m, 4H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90-3.75 (m, 4H), 3.60-3.48 (m, 4H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【 0 2 6 2 】

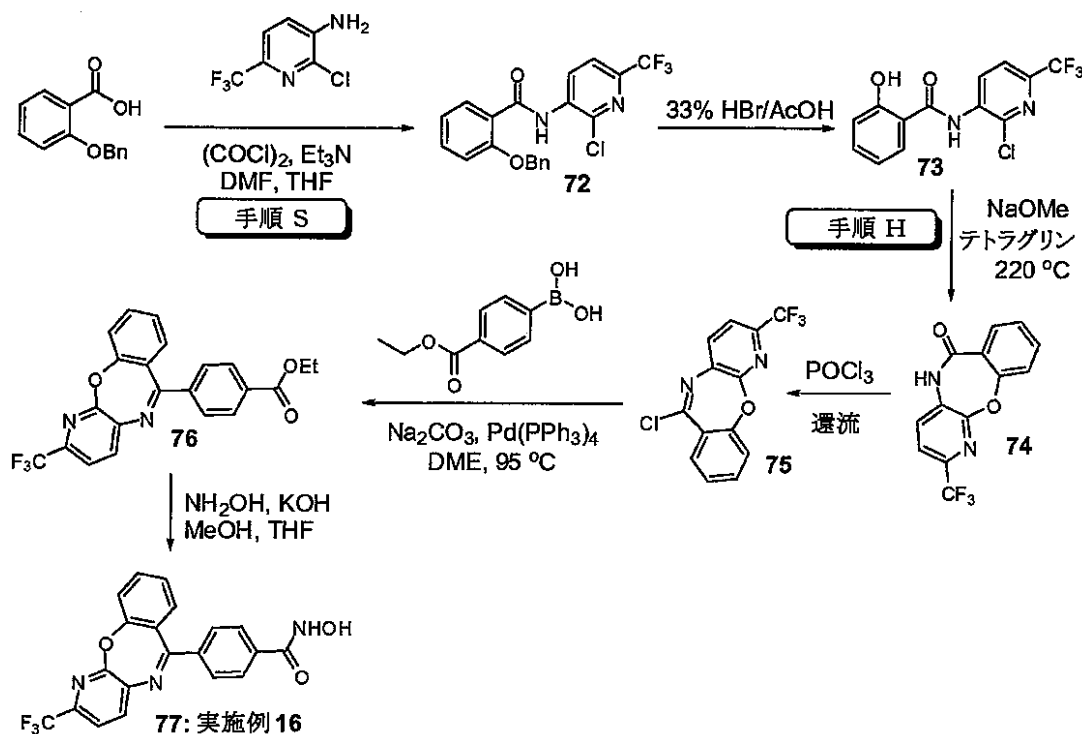
ステップ 7 : (E) - N - ヒドロキシ - 4 - (1 1 - モルホリノジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 2 - イル) ベンズアミド (7 1)

化合物 7 0 を使用して手順 C (表 1) を用い、表題化合物 7 1 を白色固形物として得た (7 4 m g、 3 5 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 11.28 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 2.0Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.68 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 3.08-3.07 (m, 4H), 3.55-3.54 (m, 4H). LRMS(ESI): (計算値) 415.15 (実測値) 416.6 (MH)+.

スキーム 1 6

【化 1 2 3】



10

20

【 0 2 6 3】

(実施例 1 6)

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [f] ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサゼピン - 6 - イル) ベンズアミド (7 7)

ステップ 1 : 2 - (ベンジルオキシ) - N - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (7 2)

2 - (ベンジルオキシ) 安息香酸 (2 . 5 5 g 、 1 1 . 1 9 ミリモル) 及び塩化オキサリル (2 . 8 4 g 、 2 2 . 3 9 ミリモル) を T H F (2 0 m L) 中に溶解した攪拌溶液に、 0 で数滴の D M F (0 . 0 1 2 m L 、 0 . 1 5 3 ミリモル) を加えた。この反応混合物を室温まで温めて、さらに 3 0 分間攪拌し、トルエンで希釈し、次いで溶媒を蒸発させた。残留物を T H F (2 0 m L) 中に溶解し、この溶液に、 0 で 2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - アミン (2 . 0 g 、 1 0 . 1 8 ミリモル) を加え、その後、トリエチルアミン (4 . 6 8 m L 、 3 3 . 6 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 3 日間攪拌させ、その後、飽和重炭酸塩溶液でクエンチし、 E t O A c で抽出し、溶媒を蒸発させると、フラッシュクロマトグラフィー (0 から 1 0 0 % の酢酸エチルのヘキサン溶液) による精製の後、表題化合物 7 2 (3 . 0 g 、 7 3 % 収率) が得られた。

30

LRMS(ESI): (計算値) 406.07 (実測値) 407.4 (MH) + .

【 0 2 6 4】

ステップ 2 : N - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシベンズアミド (7 3)

化合物 7 2 を使用して手順 L (表 1) を用い、表題化合物 7 3 を白色固形物として得た (1 . 5 4 g 、 8 2 %) 。

LRMS(ESI): (計算値) 316.02 (実測値) 317.2 (MH) + .

40

【 0 2 6 5】

ステップ 3 : 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [f] ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサゼピン - 6 (5 H) - オン (7 4)

表題化合物 7 3 (0 . 7 6 g 、 2 . 4 ミリモル) をテトラグリン (1 0 m L) 中に溶解した攪拌溶液に、ナトリウムメトキシド (0 . 2 2 0 g 、 4 . 0 8 ミリモル) を加え、反

50

応混合物を 220 で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水 (25 mL) で希釈し、20 分間攪拌してから、濾過し、フラッシュクロマトグラフィー (0% から 60% の酢酸エチルのヘキサン溶液) により精製すると淡褐色の固形物が形成され、表題化合物 74 (0.37 g、55%) が得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 280.05 (実測値) 281.3 (MH)+.

【0266】

ステップ 4: (E)-6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾ[f]ピリド[2,3-b][1,4]オキサゼピン(75)

化合物 74 を使用して手順 A (表 1) を用い、表題化合物 75 (0.32 g、50%) を黄色がかった固形物として得た。

10

【0267】

ステップ 5: (Z)-エチル 4-(2-(トリフルオロメチル)ベンゾ[f]ピリド[2,3-b][1,4]オキサゼピン-6-イル)ベンゾエート(76)

化合物 75 を使用して手順 B (表 1) を用い、表題化合物 76 (220 mg、25%) を黄色固形物として得た。

LRMS(ESI): (計算値) 412.10 (実測値) 413.4 (MH)+.

【0268】

ステップ 6: (Z)-N-ヒドロキシ-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンゾ[f]ピリド[2,3-b][1,4]オキサゼピン-6-イル)ベンズアミド(77)

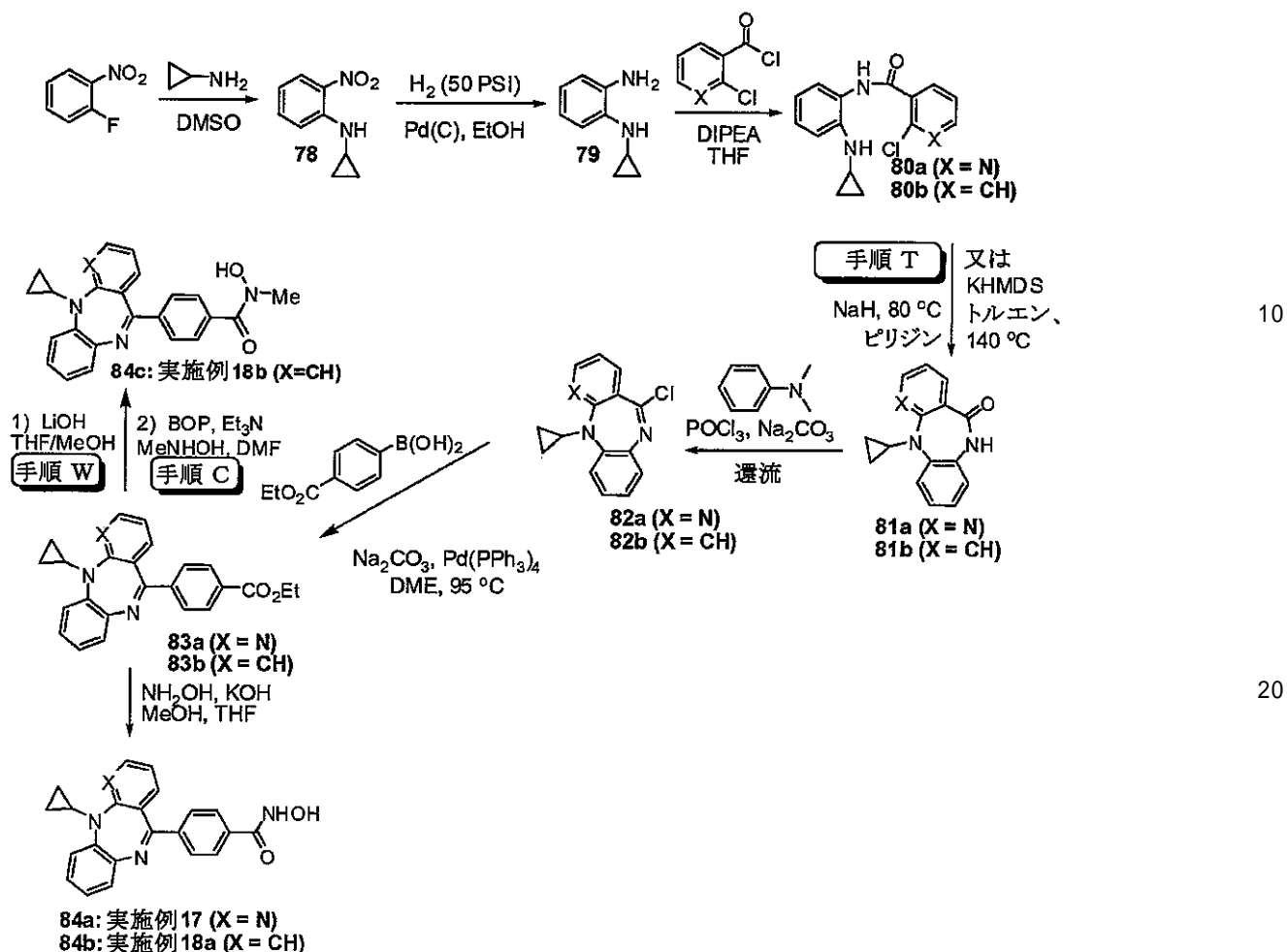
化合物 76 を使用して手順 C (表 1) を用い、表題化合物 77 (31 mg、13%) を黄色固形物として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) (ppm): 11.43 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97-7.86 (m, 5H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H). LRMS(ESI): (計算値) 399.08 (実測値) 400.4 (MH)+.

スキーム 17

【化 1 2 4】



10

20

【 0 2 6 9】

(実施例 17)

(Z) - 4 - (11 - シクロプロピル - 11H - ベンゾ [b] ピリド [2, 3 - e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド (84a) 30

【 0 2 7 0】

(実施例 18b)

(Z) - 4 - (5 - シクロプロピル - 5H - ジベンゾ [b, e] [1, 4] ジアゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシ - N - メチルベンズアミド (84c)

ステップ 1: N - シクロプロピル - 2 - ニトロアニリン (78)

1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼンを使用して手順 I (表 1) を用い、表題化合物 78 (18 g、100%) をオレンジ色油状物質として得た。

【 0 2 7 1】

ステップ 2: N1 - シクロプロピルベンゼン - 1, 2 - ジアミン (79) 40

化合物 78 を使用して手順 N (表 1) を用い、表題化合物 79 (1.9 g、76%) を暗褐色油状物質として得た。

【 0 2 7 2】

ステップ 3: 2 - クロロ - N - (2 - (シクロプロピルアミノ)フェニル)ニコチンアミド (80a)

化合物 79 を使用して手順 G (表 1) を用い、表題化合物 80a (1.7 g、55%) を白色固形物として得た。

LRMS(ESI): (計算値) 287.08 (実測値) 288.1 (MH)+.

【 0 2 7 3】

ステップ 4: 11 - シクロプロピル - 6, 11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [b] ピリド 50

[2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - オン (8 1 a)

表題化合物 8 0 a (1 . 9 g、6 . 6 ミリモル) をピリジン (6 0 m L) 中に溶解した溶液に、洗浄された水素化ナトリウム (0 . 8 g、1 9 . 8 ミリモル、油中 6 0 %) を加えた。泡立ちが生じて、透明溶液が黄色に変わった。混合物を、1 時間 8 0 に加熱し、一晚室温で寝かせた。次いで、1 時間 1 2 0 まで加熱した (混合物は黒色に変わった) 。この混合物を室温まで冷却し、1 N の H C l (2 0 m L) をゆっくりと加えた。この混合物を D C M で抽出した (2 X) 。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (S i O 2、2 0 分間 0 % から 5 0 % の酢酸エチルのヘキサン溶液で、次いで 1 0 分間 5 0 % で) により粗生成物を精製すると、表題化合物 8 1 a (1 . 1 2 g、6 8 %) がベージュ色固形物として得られた。

10

【 0 2 7 4 】

ステップ 5 : (E) - 5 - クロロ - 1 1 - シクロプロピル - 1 1 H - ベンゾ [b] ピリド [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン (8 2 a)

化合物 8 1 a を使用して手順 A (表 1) を用い、表題化合物 8 2 a (0 . 2 5 g、9 3 %) を得た。

LRMS(ESI): (計算値) 269.07 (実測値) 270.2 (MH)+.

【 0 2 7 5 】

ステップ 6 : (Z) - エチル 4 - (1 1 - シクロプロピル - 1 1 H - ベンゾ [b] ピリド [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - イル) ベンゾエート (8 3 a)

化合物 8 2 a を使用して手順 B (表 1) を用い、表題化合物 8 3 a (1 6 4 m g、6 2 %) を黄色固形物として得た。

20

LRMS(ESI): (計算値) 383.16 (実測値) 384.4 (MH)+.

【 0 2 7 6 】

ステップ 7 : (Z) - 4 - (1 1 - シクロプロピル - 1 1 H - ベンゾ [b] ピリド [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド (8 4 a)

化合物 8 3 a を使用して手順 C (表 1) を用い、表題化合物 8 4 a (3 1 m g、1 3 %) を黄色固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 11.33 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.50-8.46 (m, 1 H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 2H), 3.05-3.48 (m, 1H), 0.9 5-0.80 (m, 2H), 0.51-0.45 (m, 1H), 0.31-0.23 (m, 1H). LRMS(ESI): (計算値) 370.1 4 (実測値) 371.2 (MH)+.

30

【 0 2 7 7 】

ステップ 8 : (Z) - 4 - (5 - シクロプロピル - 5 H - ジベンゾ [b , e] [1 , 4] ジアゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシ - N - メチルベンズアミド (8 4 c)

表題化合物 8 3 b (0 . 5 g、1 . 3 0 7 ミリモル) を T H F (5 m L) 及び M e O H (5 m L) 中に溶解した攪拌溶液に、水酸化リチウム水溶液 (2 . 5 m L、5 ミリモル) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、D C M 及び 1 N の H C l で希釈し、D C M で抽出した。合わせた有機層を N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させると、酸性中間体を得られた。

40

LRMS(ESI): (計算値) 354.14 (実測値) 355.4 (MH)+.

【 0 2 7 8 】

酸性中間体 (0 . 3 g、0 . 8 4 6 ミリモル) を D M F (5 m L) 中に溶解した溶液に、B O P (0 . 4 1 2 g、0 . 9 3 1 ミリモル) 及びトリエチルアミン (0 . 3 5 4 m L、2 . 5 4 ミリモル) を加えた。この混合物を 1 5 分間攪拌してから、N - メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0 . 1 0 6 g、1 . 2 7 0 ミリモル) を加えた。混合物を 1 時間攪拌し、水中に注ぎ込み、その結果得られた固形物を濾過し、次いで、P h e n o m e n e x カラム (5 0 から 1 0 0 % の M e O H の水溶液) により精製すると、表題化合物 8 4 c (9 2 m g、2 8 %) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 10.10 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63

50

(d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.52 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.23 ~ 7.15 (m, 2H), 7.14 ~ 7.06 (m, 2H), 6.94 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 3.44 ~ 3.35 (m, 1H), 0.9 ~ 0.6 (m, 2H), 0.50 ~ 0.40 (m, 1H), 0.35 ~ 0.27 (m, 1H). LRMS(ESI): (計算値) 354.14 (実測値) 355.4 (MH)+.

【0279】

(実施例18a)

(Z)-4-(5-シクロプロピル-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド(84b)

ステップ4を除き、化合物84a(実施例17)と同じ手順に従う。

【0280】

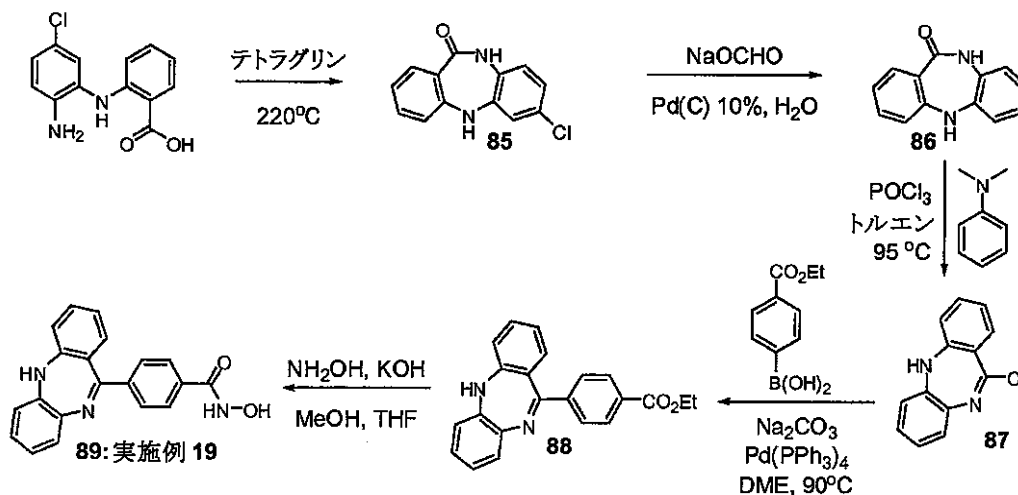
ステップ4: 5-シクロプロピル-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11(10H)-オン(81b)

化合物83b(0.84g、3.11ミリモル)及びKHMDs(13.67g、6.84ミリモル、トルエン中0.5M)の溶液を一晩140に加熱した。この混合物を室温まで冷却し、水を加えた。この混合物を酢酸エチル及びTHFの混合物で2回抽出した。これらの有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物をDCMと一緒にすりつぶし、次いでフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、30分間0%から50%の酢酸エチルのヘキサン溶液で)により精製すると、表題化合物81b(0.45g、57%)がベージュ色固形物として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 369.15 (実測値) 370.5 (MH)+.

スキーム18

【化125】



【0281】

(実施例19)

(Z)-4-(5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド(89)

ステップ1: 7-クロロ-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11(10H)-オン(85)

2-(2-アミノ-5-クロロフェニルアミノ)安息香酸を使用して手順F(表1)を用い、表題化合物85(7.45g、80%)を淡褐色固形物として得た。

LRMS(ESI): (計算値) 244.04 (実測値) 245.2 (MH)+.

【0282】

ステップ2: 5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11(10H)-オン(86)

表題化合物85(1.75g、7.15ミリモル)をギ酸ナトリウム(2.43g、3

10

20

30

40

50

5.8ミリモル)水溶液(32mL)中に分散させた懸濁液を50 で8時間攪拌し、次いで室温で攪拌した。反応混合物を濾過し、その結果得られた固形物をTHF(20mL)中に溶解し、酢酸エチル(200mL)で希釈し、次いで、Celite(登録商標)に通して濾過し、濃縮した。残留粗生成物を、30%酢酸エチルのヘキサン溶液中ですりつぶすと、表題化合物86(1.17g、78%)が黄色固形物として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 210.08 (実測値) 211.2 (MH)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 9.84 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 8.1, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.00-6.86 (m, 6H).

【0283】

ステップ3: (E)-11-クロロ-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン(87)

10

86を使用して手順A(表1)を用い、表題化合物87(1.125g、90%)をオレンジ色油状物質として得た。

LRMS(ESI): (計算値) 228.05 (実測値) 229.2 (MH)⁺.

【0284】

ステップ4: (Z)-エチル4-(5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)ベンゾエート(88)

87を使用して手順B(表1)を用い、表題化合物88(0.954g、57%)をオレンジ色固形物として得た。

LRMS(ESI): (計算値) 342.14 (実測値) 343.5 (MH)⁺.

20

【0285】

ステップ5: (Z)-4-(5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド(89)

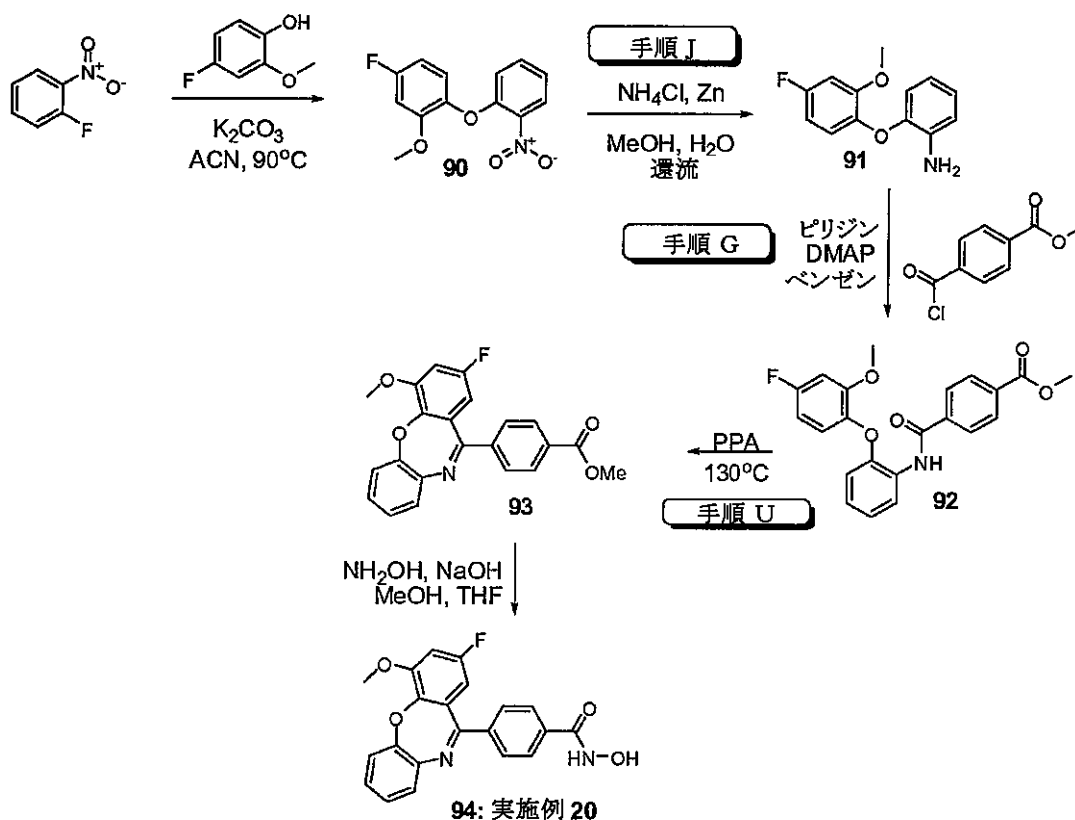
88を使用して手順C(表1)を用い、表題化合物89(14mg、3%)をオレンジ色固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 11.33 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.09-6.91 (m, 5H), 7.85 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H). LRMS(ESI): (計算値) 329.12 (実測値) 330.4 (MH)⁺.

スキーム19

30

【化 1 2 6】



10

20

【 0 2 8 6】

(実施例 2 0)

(Z) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピ
ン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド (9 4)

ステップ 1 : 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - 1 - (2 - ニトロフェノキシ) ベンゼン (9 0)

30

1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン及び 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノールを使用
して手順 I (表 1) を用い、表題化合物 9 0 (9 . 3 2 g、1 0 0 %) を黄色油状物質と
して得た。

LRMS(ESI): (計算値) 263.06 (実測値) 264.3 (MH)+.

【 0 2 8 7】

ステップ 2 : 2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) アニン (9 1)

表題化合物 9 0 (9 . 3 2 g、3 5 . 4 ミリモル) を MeOH (3 0 mL) 及び水 (5
mL) に溶解した溶液に、塩化アンモニウム (3 . 7 9 g、7 0 . 8 ミリモル) 及び塩化
亜鉛 (2 0 . 8 3 g、3 1 9 ミリモル) を加え、反応混合物を 2 時間加熱して還流させた
。この混合物を室温まで冷却し、濾過し、溶媒を除去した。残留物を酢酸エチル及び水で
希釈し、有機相を水で十分に洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、表
題化合物 9 1 (8 . 3 g、1 0 0 %) が得られた。

40

LRMS(ESI): (計算値) 233.09 (実測値) 234.1 (MH)+.

【 0 2 8 8】

ステップ 3 : メチル 4 - (2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルカ
ルバモイル) ベンゾエート (9 2)

0 のベンゼン (6 0 mL) 中の、表題化合物 9 1 (4 g、1 7 . 1 5 ミリモル) 及び
メチル 4 - (クロロカルボニル) ベンゾエート (3 . 5 8 g、1 8 . 0 1 ミリモル) のス
ラリーに、ピリジン (4 . 8 5 mL、6 0 . 0 ミリモル) を一滴ずつ加えると、DMA P
の単結晶が得られた。温度を室温まで上げて、そのまま反応混合物を 1 時間攪拌した。反

50

応混合物を濾過し、濾過液を5% HCl (aq) 及び酢酸エチルで希釈した。有機層を5% HCl (aq)、水及びブラインで洗浄し、次いで、週末にかけて冷蔵庫内に入れたままにした。沈殿固形物を濾過し、水及びヘキサンで洗浄すると、表題化合物92(6.38g、94%)がオフホワイトの固形物として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 395.12 (実測値) 396.4 (MH)+.

【0289】

ステップ4: (Z)-メチル4-(2-フルオロ-4-メトキシベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンゾエート(93)

表題化合物92(2g、5.06ミリモル)のポリリン酸(4.76ml、41.7ミリモル)中の攪拌混合物を3時間130に加熱した。反応混合物を冷却し、ジクロロメタンと水で希釈し、一晚攪拌した。この層が分離したので、ジクロロメタンで水層を抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留粗生成物を、ISCO(0~25% Hex/EtOAc、40gシリカゲルカラム)で精製すると、表題化合物93(125mg、6.5%)が淡黄色固形物として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 377.11 (実測値) 378.4 (MH)+.

【0290】

ステップ5: (Z)-4-(2-フルオロ-4-メトキシベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド(94)

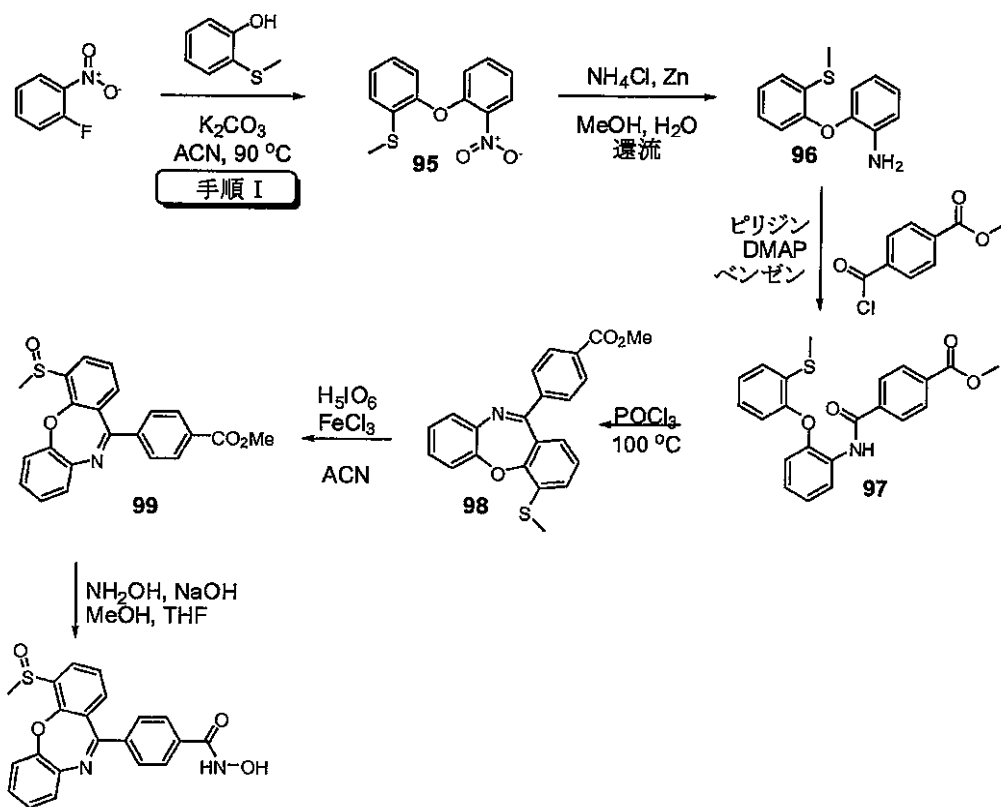
化合物93を使用して手順C(表1)を用い、表題化合物94(102mg、81%)を黄色固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) (ppm): 7.88 (s, 4H), 7.41 (m, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 2.8 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 2.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

LRMS(ESI): (計算値) 378.10 (実測値) 377.3 (MH)-.

スキーム20

【化127】



100: 実施例 21

10

20

30

40

50

【 0 2 9 1 】

(実施例 2 1)

(Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - (メチルスルフィニル)ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル)ベンズアミド (1 0 0)

ステップ 1 : メチル (2 - (2 - ニトロフェノキシ)フェニル)スルファン (9 5)

1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン及び 2 - (メチルチオ)フェノールを使用して手順 I (表 1) を用い、表題化合物 9 5 (9 . 2 5 g、1 0 0 %) を黄色油状物質として得た。

【 0 2 9 2 】

ステップ 2 : 2 - (2 - (メチルチオ)フェノキシ)アニリン (9 6)

10

化合物 9 5 を使用して手順 J (表 1) を用い、表題化合物 9 6 (5 . 8 2 g、7 1 %) を黄色油状物質として得た。

LRMS(ESI): (計算値) 231.07 (実測値) 232.2 (MH)+.

【 0 2 9 3 】

ステップ 3 : メチル 4 - (2 - (2 - (メチルチオ)フェノキシ)フェニルカルバモイル)ベンゾエート (9 7)

化合物 9 6 を使用して手順 G (表 1) を用い、表題化合物 9 7 (6 . 7 7 g、1 0 0 %) を白色固形物として得た。

LRMS(ESI): (計算値) 393.10 (実測値) 394.5 (MH)+.

【 0 2 9 4 】

20

ステップ 4 : (Z) - メチル 4 - (4 - (メチルチオ)ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル)ベンゾエート (9 8)

化合物 9 7 を使用して手順 U (表 1) を用い、表題化合物 9 8 (3 4 1 m g、3 6 %) を黄色固形物として得た。

LRMS(ESI): (計算値) 375.09 (実測値) 376.4 (MH)+.

【 0 2 9 5 】

ステップ 5 : (Z) - メチル 4 - (4 - (メチルスルフィニル)ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル)ベンゾエート (9 9)

化合物 9 8 (1 0 0 m g、0 . 2 6 6 ミリモル)及び塩化鉄 (I I I) (1 . 2 9 6 m g、7 . 9 9 μモル)をアセトニトリル (2 m L) 中に分散させた攪拌懸濁液に 5 分後、過ヨウ素酸 (6 6 . 8 m g、0 . 2 9 3 ミリモル)を一度に加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し続け、次いで飽和チオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。有機層を水、ブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。I S C O (0 ~ 4 0 % E t O A c / ヘキサン、4 0 g シリカゲルカラム)で精製すると、表題化合物 9 9 (6 0 m g、5 7 %) が黄色固形物として得られた。

30

LRMS(ESI): (計算値) 391.09 (実測値) 392.4 (MH)+.

【 0 2 9 6 】

ステップ 6 : (Z) - N - ヒドロキシ - 4 - (4 - (メチルスルフィニル)ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル)ベンズアミド (1 0 0)

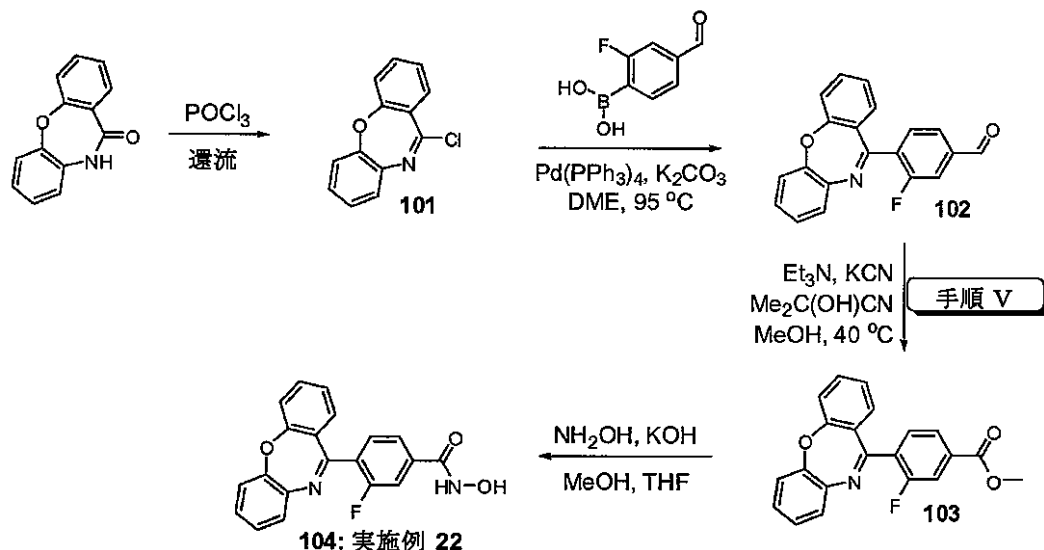
40

化合物 9 9 を使用して手順 C (表 1) を用い、表題化合物 1 0 0 (5 3 m g、8 8 %) を黄色固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) (ppm): 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 4H), 7.52 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (m, 3H), 3.06 (s, 3H). LRMS(ESI): (計算値) 392.08 (実測値) 391.4 (MH)-.

スキーム 2 1

【化 1 2 8】



10

【 0 2 9 7】

(実施例 2 2)

(E) - 4 - (ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) - 3 - フル
オロ - N - ヒドロキシベンズアミド (1 0 4)

20

ステップ 1 : (E) - 1 1 - クロロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン (1 0
1)

ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 (1 0 H) - オンを使用して手順 A
(表 1) を用い、表題化合物 1 0 1 (2 . 2 0 g 、 1 0 0 %) を得た。

【 0 2 9 8】

ステップ 2 : (E) - 4 - (ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル)
- 3 - フルオロベンズアルデヒド (1 0 2)

化合物 1 0 1 を使用して手順 B (表 1) を用い、表題化合物 1 0 2 (1 . 2 1 g 、 8 7
%) を黄色泡状物質として得た。

30

LRMS(ESI): (計算値) 317.09 (実測値) 318.4 (MH)+.

【 0 2 9 9】

ステップ 3 : (E) - メチル - 4 - (ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1
1 - イル) - 3 - フルオロベンズエート (1 0 3)

化合物 1 0 2 (0 . 5 9 g 、 1 . 9 0 ミリモル) 、 トリエチルアミン (1 . 6 m L 、 1
1 . 4 8 ミリモル) 、 シアン化カリウム (0 . 0 6 1 g 、 0 . 9 3) 及び 2 - ヒドロキシ
- 2 - メチルプロパンニトリル (1 m L 、 1 0 . 9 3) をメタノール (1 5 m L) に溶か
した混合物を 4 0 で 2 4 時間攪拌し、その後溶媒を蒸発させた。その結果得られた残留
粗生成物を、ISCO (0 ~ 1 0 0 % E t O A c のヘキサン溶液) で精製すると、表題
化合物 1 0 3 (0 . 3 6 4 g 、 5 6 %) が黄色固形物として得られた。

40

LRMS(ESI): (計算値) 347.10 (実測値) 348.4 (MH)+.

【 0 3 0 0】

ステップ 4 : (E) - 4 - (ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル)
- 3 - フルオロ - N - ヒドロキシベンズアミド (1 0 4)

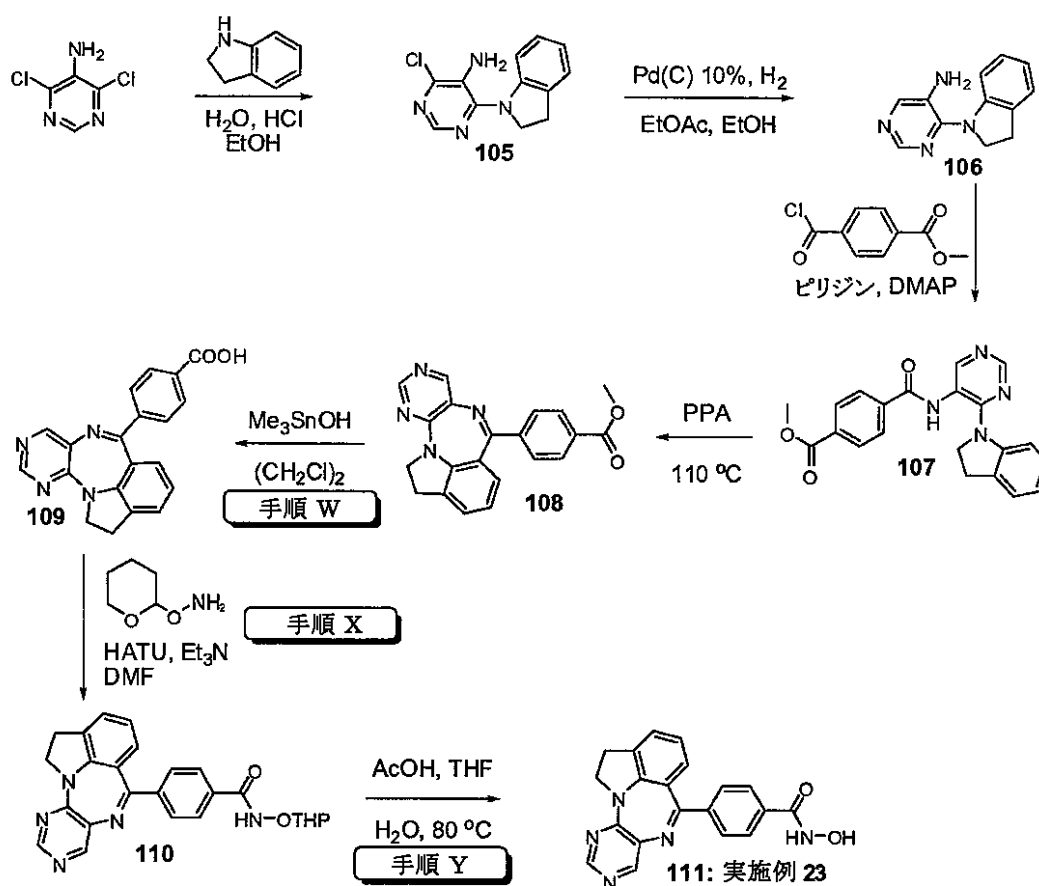
化合物 1 0 3 を使用して手順 C (表 1) を用い、表題化合物 1 0 4 (0 . 3 5 7 g 、 5
5 %) を白色固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm) : 11.47 (s, 1H) , 9.28 (s, 1H) , 7.93 (t, J = 7.
6Hz, 1H) , 7.79 (dd, J = 8.4, 1.6, 1H) , 7.66-7.60 (m, 2H) , 7.44-7.39 (m, 2H) , 7.3
5-7.22 (m, 4H) , 7.08 (d, J = 7.6Hz, 1H) . LRMS(ESI): (計算値) 348.09 (実測値) 34
9.3 (MH)+.

50

スキーム 22

【化 1 2 9】



10

20

【0301】

(実施例 23)

化合物 (111)

30

ステップ 1: 4-クロロ-6-(インドリン-1-イル)ピリミジン-5-アミン (105)

5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン (3 g、18.29 mmol) 及びインドリン (2.057 mL、18.29 ミリモル) をエタノール (7 mL) 及び水 (43 mL) 中に溶かした攪拌スラリーを、濃縮 HCl 水溶液 (600 μL) に加え、この混合物を 3 時間の間、還流させ、室温で一晩攪拌を続けた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。その結果得られた残留物を、1 時間かけて 25% 酢酸エチルのヘキサン溶液中ですりつぶして濾過すると、表題化合物 105 (1.55 g、34%) が黄褐色固形物として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 246.07 (実測値) 247.2 (MH)⁺.

40

【0302】

ステップ 2: 4-(インドリン-1-イル)ピリミジン-5-アミン (106)

化合物 105 を使用して手順 J (表 1) を用い、表題化合物 106 (1.33 g、10%) を得た。

LRMS(ESI): (計算値) 212.11 (実測値) 213.1 (MH)⁺.

【0303】

ステップ 3: メチル 4-(4-(インドリン-1-イル)ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンゾエート (107)

化合物 106 を使用して手順 G (表 1) を用い、表題化合物 107 (1.40 g、60%) を淡褐色固形物として得た。

50

LRMS(ESI): (計算値) 374.14 (実測値) 375.4 (MH)+.

【0304】

ステップ4: 化合物(108)

化合物107を使用して手順U(表1)を用い、表題化合物108(282mg、47%)を赤色固形物として得た。

LRMS(ESI): (計算値) 356.13 (実測値) 357.4 (MH)+.

【0305】

ステップ5: 化合物(109)

化合物108(282mg、0.791ミリモル)及び水酸化トリメチルスズ(858mg、4.75ミリモル)をジクロロエタン(5mL)中に分散させた攪拌懸濁液を、90で一晩加熱した。この混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、5% HCl(aq)で洗浄した。生成物が水層から沈殿したので、それを濾過し、乾燥させると、化合物109(155mg、57%)が暗赤色粉末として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 342.11 (実測値) 343.4 (MH)+.

【0306】

ステップ6: 化合物(110)

化合物109(155mg、0.453ミリモル)をドライDMF(15mL)中に溶解した攪拌溶液に、HATU(207mg、0.543ミリモル)を加え、この懸濁液を室温で10分間攪拌した。O-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(106mg、0.906ミリモル)を加え、その結果得られた透明赤色溶液を20分間攪拌してから、トリエチルアミン(0.150mL、1.076ミリモル)を加えた。この混合物を室温で16時間攪拌し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留粗生成物を、ISCO(50~100% EtOAcのヘキサン溶液)で精製すると、表題化合物110(87mg、43%)が暗赤色固形物として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 441.18 (実測値) 442.5 (MH)+.

【0307】

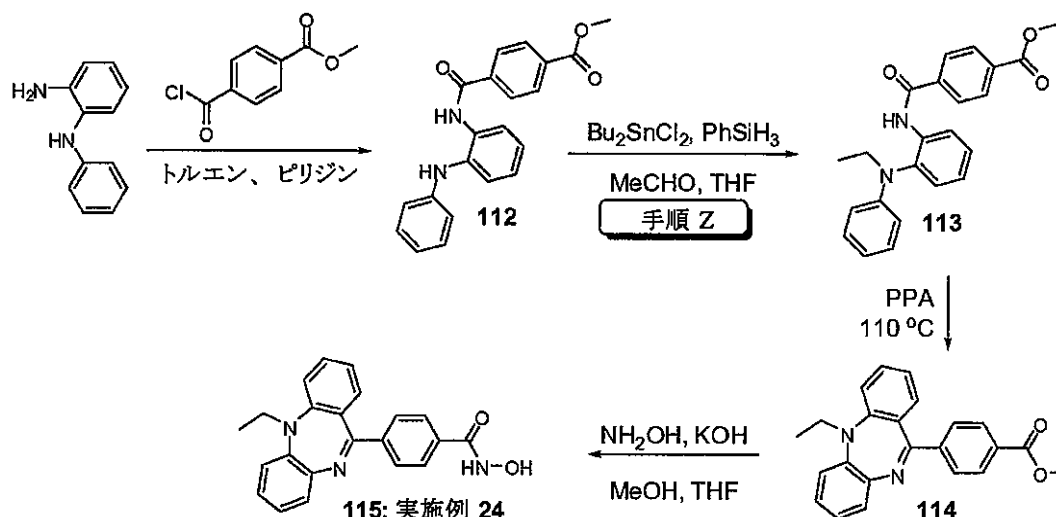
ステップ7: 化合物(111)

化合物110(87mg、0.197ミリモル)をTHF(1.0mL)及び水(0.5mL)に溶解した攪拌溶液に、AcOH(1mL)を加えた。次いで、反応物を一晩80で加熱し、さらに、室温まで冷却した。生成物が沈殿し、これを濾去すると、表題化合物111(16mg、23%)が赤色粉末として得られた。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 11.3 (bs, 1H), 9.12 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 8.4 Hz, 2H). LRMS(ESI): (計算値) 357.12 (実測値) 356.4 (MH)+.

スキーム23

【化 1 3 0】



10

【 0 3 0 8】

(実施例 2 4)

(Z) - 4 - (5 - エチル - 5 H - ジベンゾ [b , e] [1 , 4] ジアゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド (1 1 5)

20

ステップ 1 : メチル 4 - (2 - (フェニルアミノ) フェニルカルバモイル) ベンゾエート (1 1 2)

N 1 - フェニルベンゼン - 1 , 2 - ジアミン及びメチル 4 - (クロロカルボニル) ベンゾエートを使用して手順 G (表 1) を用い、表題化合物 1 1 2 (3 . 4 6 g 、 9 2 %) を赤色固形物として得た。

LRMS(ESI): (計算値) 346.13 (実測値) 347.4 (MH)+.

【 0 3 0 9】

ステップ 2 : メチル 4 - (2 - (エチル (フェニル) アミノ) フェニルカルバモイル) ベンゾエート (1 1 3)

30

化合物 1 1 2 (1 . 0 0 g 、 2 . 8 9 ミリモル) を T H F に溶解した攪拌溶液に、二塩化ジブチルスズ (0 . 1 7 5 g 、 0 . 5 7 7 ミリモル) 及びアセトアルデヒド (1 . 1 8 2 g 、 2 6 . 8 ミリモル) を加え、反応混合物を 1 5 分間攪拌した。フェニルシラン (0 . 3 7 5 g 、 3 . 4 6 ミリモル) を加え、反応混合物を 6 0 時間にわたって室温で攪拌し、次いで溶媒を蒸発させた。その結果得られた残留粗生成物を、I s c o (8 0 g カラム、1 0 % ~ 5 0 %) で精製すると、表題化合物 1 1 3 (1 . 1 4 5 g 、 1 0 0 %) が黄色がかかった固形物として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 374.16 (実測値) 375.4 (MH)+.

【 0 3 1 0】

ステップ 3 : (Z) - メチル 4 - (5 - エチル - 5 H - ジベンゾ [b , e] [1 , 4] ジアゼピン - 1 1 - イル) ベンゾエート (1 1 4)

40

化合物 1 1 3 を使用して手順 U (表 1) を用い、表題化合物 1 1 4 (3 5 3 m g 、 5 4 %) をオレンジ色泡状物質として得た。

LRMS(ESI): (計算値) 356.15 (実測値) 357.5 (MH)+.

【 0 3 1 1】

ステップ 4 : (Z) - 4 - (5 - エチル - 5 H - ジベンゾ [b , e] [1 , 4] ジアゼピン - 1 1 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド (1 1 5)

化合物 1 1 4 を使用して手順 C (表 1) を用い、表題化合物 1 1 5 (2 4 8 m g 、 7 2 %) を黄色固形物として得た。

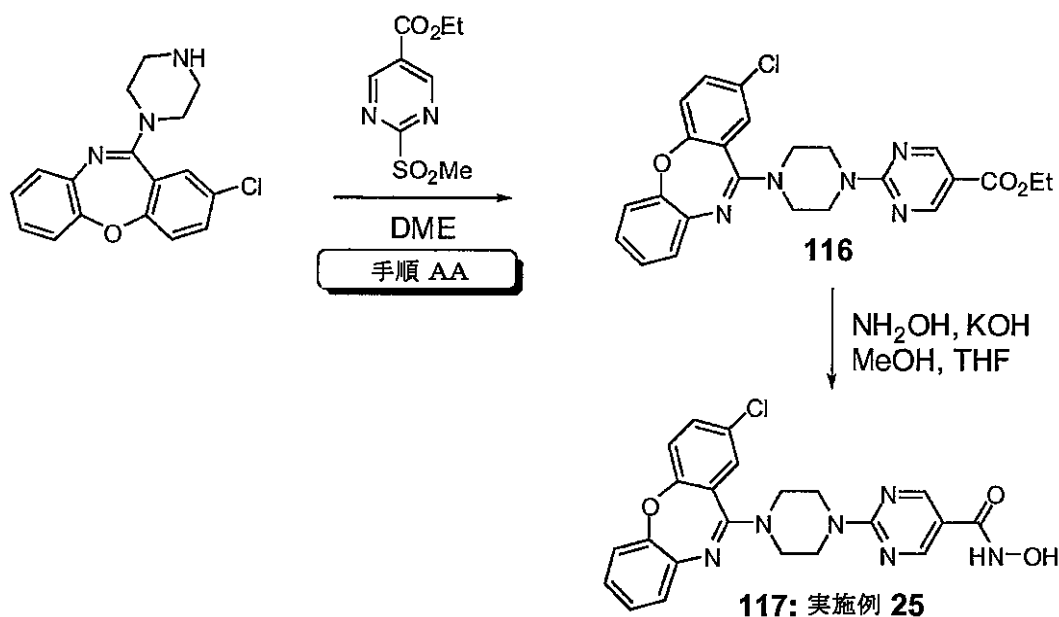
¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) (ppm): 7.83 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.8Hz,

50

2H), 7.49 (ddd, $J = 8.2, 7.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.26 (dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 3H), 7.96 (dd, $J = 7.6, 1.2$, 1H), 3.83-3.68 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H). LRMS(ESI): (計算値) 357.15 (実測値) 358.3 (MH)+.

スキーム 2 4

【化 1 3 1】



【 0 3 1 2 】

(実施例 2 5)

(E) - 2 - (4 - (2 - クロロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド (1 1 7)

ステップ 1 : (E) - エチル 2 - (4 - (2 - クロロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (1 1 6)

30

【 0 3 1 3 】

(E) - 2 - クロロ - 1 1 - (ピペラジン - 1 - イル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン (0 . 2 5 g 、 0 . 8 ミリモル) 及びエチル 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (0 . 1 3 g 、 0 . 5 7 ミリモル) の D M E 溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を飽和重炭酸塩水溶液、水、酢酸及び酢酸ナトリウム (p H = 4) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させた。その結果の残留粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (0 % から 3 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) により精製すると、表題化合物 1 1 6 (0 . 2 6 5 g 、 q u a n t .) が得られた。

40

【 0 3 1 4 】

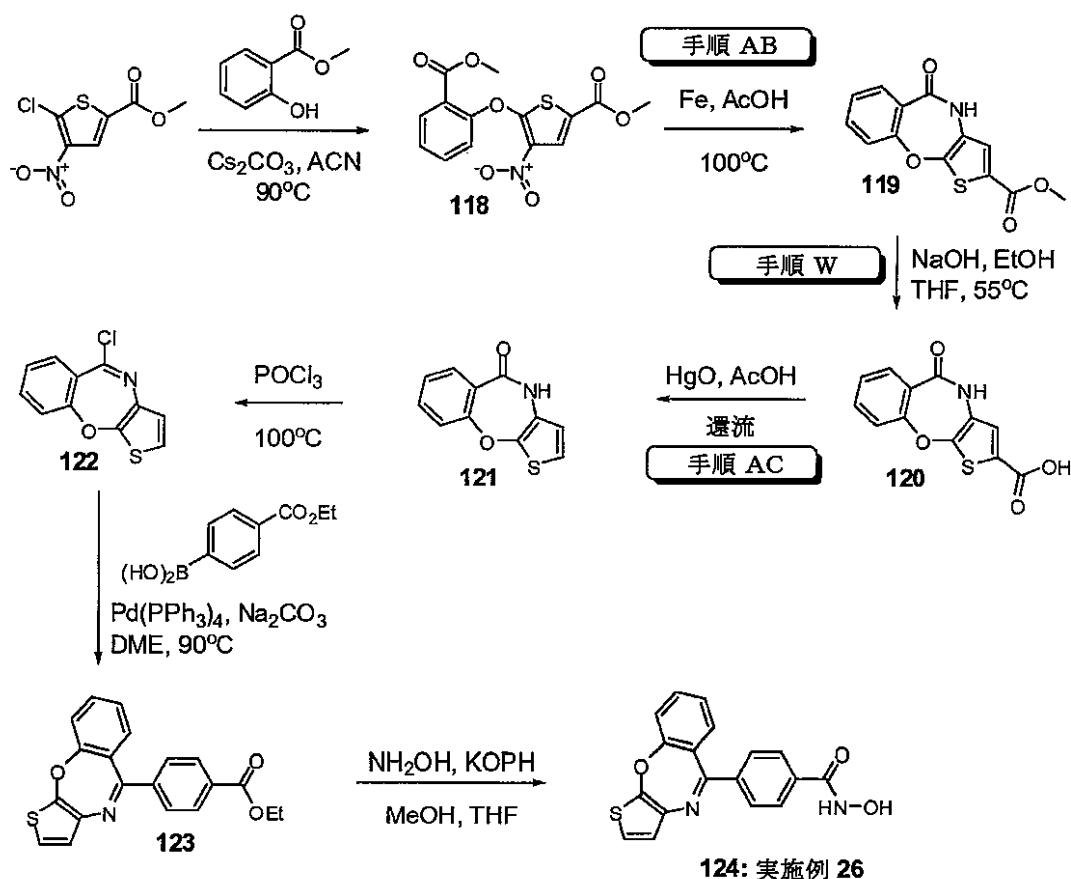
ステップ 2 : (E) - 2 - (4 - (2 - クロロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド (1 1 7)

化合物 1 1 6 を使用して手順 C (表 1) を用い、表題化合物 1 1 7 (0 . 2 g 、 7 8 %) を褐色固形物として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (ppm): 8.69 (s, 2H), 7.62 (dd, $J=8.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 1H), 4.12-3.76 (m, 4H), 3.68-3.44 (m, 4H). LRMS(ESI): (計算値) 450.12 (実測値) 451.1 (MH) +.

50

スキーム 25
【化 132】



10

20

【0315】

(実施例 26)

(Z)-4-(ベンゾ[f]チエノ[2,3-b][1,4]オキサゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド(124)

30

ステップ1: メチル5-(2-(メトキシカルボニル)フェノキシ)-4-ニトロチオフエン-2-カルボキシレート(118)

メチル5-クロロ-4-ニトロチオフエン-2-カルボキシレート及びメチル2-ヒドロキシベンゾエートを使用して手順I(表1)を用い、表題化合物118(1.918g、93%)をオレンジ色油状物質として得た。

LRMS(ESI): (計算値) 337.03 (実測値) 338.0 (MH)+.

【0316】

ステップ2: メチル5-オキソ-4,5-ジヒドロベンゾ[f]チエノ[2,3-b][1,4]オキサゼピン-2-カルボキシレート(119)

40

化合物118(1.918g、5.69ミリモル)を酢酸に溶解した攪拌溶液に、鉄(2.223g、39.8ミリモル)を加え、反応混合物を85で1時間、その後100で1時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、氷水150mL中に注ぎ込み、その結果得られる白色の沈殿物を濾過すると、表題化合物119(1.261g、81%)がベージュ色固形物として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 275.03 (実測値) 276.2 (MH)+.

【0317】

ステップ3: 5-オキソ-4,5-ジヒドロベンゾ[f]チエノ[2,3-b][1,4]オキサゼピン-2-カルボン酸(120)

化合物119(0.856g、3.11ミリモル)をエタノール(16mL)及びTHF(8mL)中に溶解した攪拌溶液に、水酸化ナトリウム水溶液(5mL、31.3ミリ

50

モル)を加え、その結果得られた混合物を55で2時間攪拌した。反応混合物を溶媒蒸発させて1/3の体積とし、3NのHClでpH2に酸性化し、その結果得られる白色沈殿物を濾過すると、120(0.801g、99%)がベージュ色固形物として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 261.01 (実測値) 262.1 (MH)+.

【0318】

ステップ4: ベンゾ[f]チエノ[2,3-b][1,4]オキサゼピン-5(4H)-オン(121)

化合物120(0.801g、3.07ミリモル)を酢酸(30mL)中に溶解した攪拌溶液に、酸化第2水銀(赤色)(0.664g、3.07ミリモル)を加え、反応混合物を還流下で8時間攪拌した。次いで、混合物を室温まで冷却し、氷水(75mL)中に注ぎ込んだ。その結果の固形物を濾過し、エタノール中ですりつぶして、表題化合物121(0.527g、79%)をベージュ色固形物として得た。

LRMS(ESI): (計算値) 217.02 (実測値) 217.9 (MH)+. ¹H NMR(DMSO-d₆) (ppm): 10.45 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H).

【0319】

ステップ5: (E)-5-クロロベンゾ[f]チエノ[2,3-b][1,4]オキサゼピン(122)

化合物121を使用して手順A(表1)を用い、表題化合物122が褐色油状物質として得られ、次のステップの粗生成物として使用された。

【0320】

ステップ6: (Z)-エチル4-(ベンゾ[f]チエノ[2,3-b][1,4]オキサゼピン-5-イル)ベンゾエート(123)

化合物122を使用して手順B(表1)を用い、表題化合物123(0.461g、55%)を黄色泡状物質として得た。

LRMS(ESI): (計算値) 349.08 (実測値) 350.2 (MH)+. ¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 6.1, 0.4 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0321】

ステップ7: (Z)-4-(ベンゾ[f]チエノ[2,3-b][1,4]オキサゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド(124)

化合物123を使用して手順C(表1)を用い、表題化合物124(0.366g、83%)を黄色固形物として得た。

¹H NMR(DMSO-d₆) (ppm): 11.36 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.96 (d, J = 6.1Hz, 1H). LRMS(ESI): (計算値) 336.06 (実測値) 337.28 (MH)+.

【表 1 - 1】

手順	スキーム	実施例	ステップ	反応条件
A	1 4	1 4	1 2	<p>POCl₃ ベンゼン又はトルエン又はニトロベンゼン 95°Cから還流</p>
				<p>POCl₃ トルエン又はジオキサン N,N-ジメチルアニリン (Na₂CO₃, H₂O), 95°C</p>
B	1	1	2	<p>Ar'-X Ar'B(OH)₂, Pd(PPh₃)₄ Na₂CO₃ 又は K₂CO₃ 又は CsF DME, H₂O, 室温~還流 X = Cl 又は Br</p>
C	1	1	3	<p>50% NH₂OH 水溶液 KOH 又は NaOH THF, MeOH</p>
				<p>BOP, Et₃N MeNHOH.HCL DMF</p>
D	2	2	2	<p>PtO₂, H₂ EtOH, THF</p>
E	3	3	1	<p>NaBH₄, HCO₂H</p>
F	4	4	1	<p>テトラグリシン, 220°C 又は Pt₂O, 175°C</p>

10

20

30

【表 1 - 2】

手順	スキーム	実施例	ステップ	反応条件
G G G	5	5	1	$\text{R-NH}_2 + \text{Cl-C(=O)-R}' \xrightarrow[\text{THF 又は EtOAc 又は DCM 又は ニート 室温} \sim 160^\circ\text{C}]{\text{DIPEA 又は Et}_3\text{N}}$ $\text{R-NH}_2 + \text{Cl-C(=O)-R}' \xrightarrow[\text{ベンゼン 又は トルエン 室温} \sim 90^\circ\text{C}]{\text{ピリジン, DMAP}}$
	19	20	3	
	7	7	1	$\text{R-NH}_2 + \text{HO-C(=O)-R}' \xrightarrow[\text{DMF}]{\text{BOP, Et}_3\text{N}}$
H	5	5	2	$\text{A}_2\text{C}=\text{C}(\text{OH})-\text{C(=O)-NH}-\text{C}(\text{Cl})=\text{C}(\text{A})_2 \xrightarrow[\text{又は MeONa, テトラグリン 220}^\circ\text{C}]{\text{NaOH, DMF 90} \sim 130^\circ\text{C}}$ $\text{A}_2\text{C}=\text{C}(\text{OH})-\text{C(=O)-NH}-\text{C}(\text{Cl})=\text{C}(\text{A})_2 \xrightarrow[\text{又は NaH, ジオキサン 還流}]{\text{NaOH, DMF 90} \sim 130^\circ\text{C}}$
I I I	17	17	1	$\text{Ar-F} \xrightarrow[\text{室温} \sim 80^\circ\text{C}]{\text{RNH}_2, \text{DMSO 又は ニート}}$
	6	6	1	$\text{Ar-X} \xrightarrow[\text{ACN, 80} \sim 90^\circ\text{C}]{\text{ROH, Cs}_2\text{CO}_3 \text{ 又は } \text{K}_2\text{CO}_3}$
	8	8	7	$\text{R}'\text{-X} \xrightarrow[\text{室温} \sim 60^\circ\text{C}]{\text{ROH, Cs}_2\text{CO}_3 \text{ 又は } \text{DMF}}$
J J J J J J	6	6	2	$\text{R-NO}_2 \xrightarrow[\text{MeOH 又は EtOH 又は THF 又は EtOAc}]{\text{H}_2, \text{Pd(C) 10\%}}$
	12	12	2	$\text{R-NO}_2 \xrightarrow[\text{EtOH, 還流}]{\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}}$
	19	20	2	$\text{R-NO}_2 \xrightarrow{\text{NH}_4\text{Cl, Zn}}$
	18	19	2	$\text{R-NO}_2 \xrightarrow{\text{MeOH, H}_2\text{O}}$
	22	23	2	$\text{Ar-Cl} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O, 50}^\circ\text{C}]{\text{H}_2, \text{Pd(C) NaOCHO}}$
				$\text{Ar-Cl} \xrightarrow[\text{EtOH}]{\text{H}_2, \text{Pd(C)}}$
K	6	6	3	$\text{R}_4\text{A}_2\text{C}=\text{C}(\text{NH}_2)-\text{C(=O)-O-AlMe}_3 \xrightarrow[\text{室温} \sim 100^\circ\text{C}]{\text{AlMe}_3, \text{DCM (又は トルエン)}}$

10

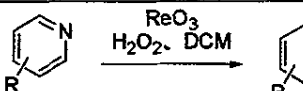
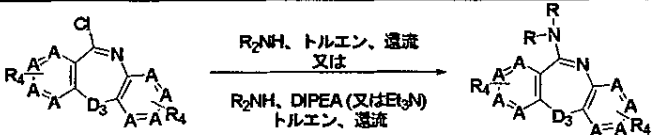
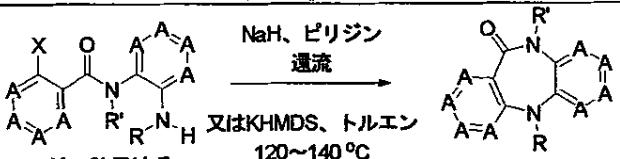


20

30

40

50

【表 1 - 3】

手順	スキーム	実施例	ステップ	反応条件
L	7	7	2	$R-O-CH_2-Ph \xrightarrow{33\% HBr / ACOH} R-OH$
M	8	8	6	$R-OMe \xrightarrow{BBr_3, DCM} R-OH$ -78 °Cから室温
N	9	9	2	$R-NO_2 \xrightarrow{H_2, 45-65 PSI} R-NH_2$ Pd/C 10% EtOH 又は MeOH 又は THF
O	10	10	1	
P	11	11	3	$R-S-R' \xrightarrow{CrO_3, H_5IO_6, ACN} R-S(=O)-R'$ 又は mCPBA, Et ₂ O, DCM
P	13	13	1	$R-S-R' \xrightarrow{H_2O_2, AcOH, DCM} R-S(=O)-R'$ 又は H ₅ IO ₆ , FeCl ₃ , ACN
Q	14	14	1	$R-COOH \xrightarrow{HCl \text{ 及び又は } H_2SO_4, MeOH, 70\sim 95^\circ C} R-COOCH_3$
R	15	15	6	 $Ar-Cl \xrightarrow{R_2NH, HCl} Ar-NR_2$ EtOH, H ₂ O
S	16	16	1	$R-COOH + R'NH_2 \xrightarrow{(COCl)_2, DMF, \text{ピリジン}, DCM \text{ 又は } \text{ベンゼン}} R-CO-NH-R'$ 又は (COCl) ₂ , DMF, Et ₃ N, THF
T	17	17	4	 X = Cl 又は F
U	19	20	4	
V	21	22	3	$R-CHO \xrightarrow{Et_3N, KCN, MeOH, 40^\circ C} R-COOCH_3$ 
W	22	23	5	$R-OAc \xrightarrow{LiOH \text{ (又は } NaOH), THF, MeOH \text{ (又は } EtOH)} R-OH$
W	25	26	3	$R-OAc \xrightarrow{LiOH \text{ (又は } NaOH), THF, MeOH \text{ (又は } EtOH)} R-OH$

10

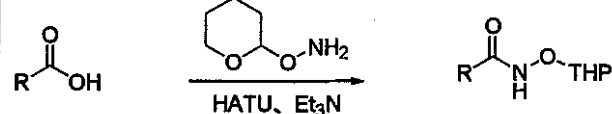
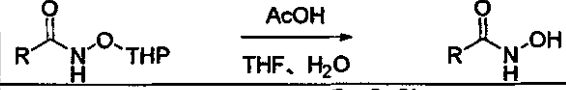
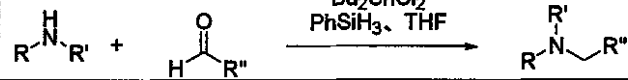
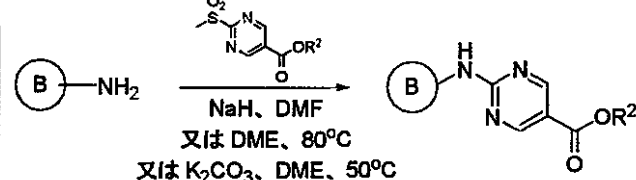
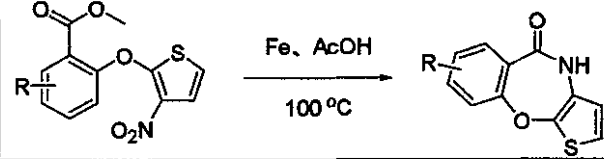

20

30

40

50

【表 1 - 4】

手順	スキーム	実施例	ステップ	反応条件
X	22	23	6	
Y	22	23	7	
Z	23	24	2	
AA	24	25	1	
AB	25	26	2	
AC	25	26	4	

10

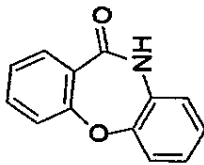
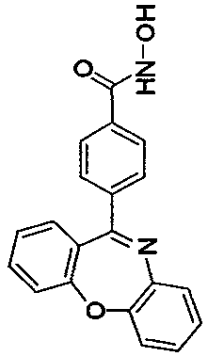
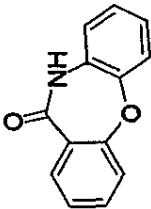
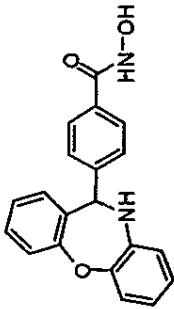
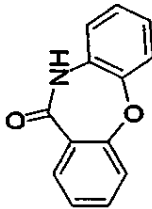
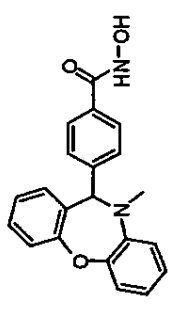
20

【0322】

実施例の以下の表（表 2）の化合物は、対応する出発物質から始めて、指示されている調製順序（一般手順 A から AC）に従って調製される。

【表 2 - 1】

表 2

実施例	Cpd	出発物質	構造式	名称	特性	調製手順
1	3			(Z)-4-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.37 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.17 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 330.1 (実測値) 331.4 (MH) ⁺ .	A, B, C
2	6			4-(10,11-ジヒドロジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.12 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 7.6, 1.8Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.18 (td, J = 7.4, 1.2Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.0, 1.4Hz, 1H), 6.89-6.75 (m, 4H), 6.52-6.48 (m, 1H), 5.51 (d, J = 6.0Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 332.12 (実測値) 333.19 (MH) ⁺ .	A, B, D, C
3	8			N-ヒドロキシ-4-(10-メチル-10,11-ジヒドロジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	(MeOD-d ₄) δ (ppm): 7.60 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 5H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.27 (s, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 346.13 (実測値) 347.28 (MH) ⁺ .	A, B, E, C

10

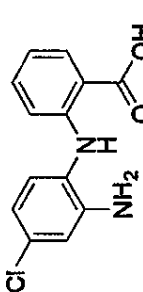
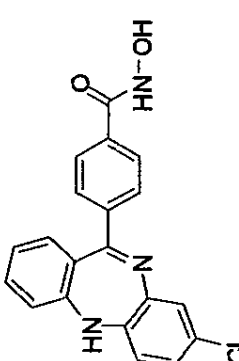

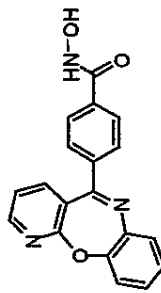
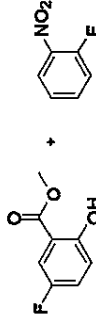
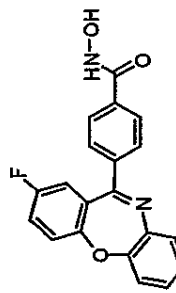
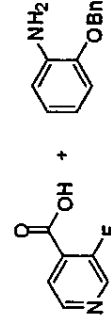
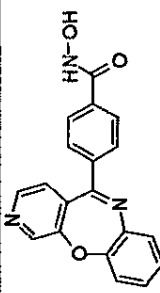
20

30

40

50

【表 2 - 2】

4	12			(Z)-4-(8-クロロ-5H-インゾリノ[1,2-b]ピリジン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.33 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 2.8Hz, 1H), 7.01-6.90 (m, 3H), 6.85 (d, J = 7.6, 1.6Hz, 1H). LRMS (ESI): MS (ESI): (計算値) 363.08 (実測値) 364.22(MH) ⁺	F, A, B, C
5	17			(Z)-4-(ベンゾ[b]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.39 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 5.2, 2.0Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 331.12 (実測値) 332.18 (MH) ⁺	G, H, A, B, C
6	23			(Z)-4-(2-フルオロピリド[5,4-b]ピリジン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.39 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.53-7.40 (m, 3H), 7.34-7.25 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 8.6, 2.4Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 348.09 (実測値) 349.19 (MH) ⁺	I, J, K, A, B, C
7	29			(Z)-4-(ベンゾ[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.41 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.78 (d, J = 0.4Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 4H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 4.8, 0.4Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 331.32 (実測値) 332.15 (MH) ⁺	G, L, H, A, B, C

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

8	37			(Z)-4-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)オキシベンゼン-1-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(MeOH-d4) d(ppm) 1H: 7.91-7.86 (m, 4H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 5H), 6.70 (d, J = 3.2Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 5.2Hz, 2H), 2.61 (s, 6H) LRMS (ESI): (計算値) 417.17 (実測値) 418.47 (MH) ⁺	I, J, K, A, B, M, I, C
9	43			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(8-(トリフルオロロメチル)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	(dmso) d(ppm) 1H: 11.38 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.95-7.84 (m, 4H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.7及7.1 Hz, 1H) LRMS (ESI): (計算値) 398.1 (実測値) 399.2 (MH) ⁺	I, N, K, A, B, C
10	45			(Z)-5-(4-(ヒドロキシカルババモイル)フェニル)ベンゾ[b,f][1,4]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-2-オキシシド	(MeOH-d4) δ (ppm): 8.51 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 6.8, 1.8Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 4H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.26 (d, J = 6.7Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 347.09 (実測値) 348.1 (MH) ⁺ .	G, L, H, A, B, O, C
11	49				(DMSO-d6) δ (ppm): 11.42 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.99 (dd, J = 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.93-7.83 (m, 6H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 0.8Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 378.40 (実測値) 379.1 (MH) ⁺ .	A, B, P, C

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

12	55			(Z)-4-(7-クロロシベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.37 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.52-7.41 (m, 3H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 364.06 (実測値) 365.1 (MH) ⁺ .	I, J, K, A, B, C
13	57				(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.42 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.91-7.80 (m, 6H), 7.64-7.47 (m, 4H), 7.41 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 362.07 (実測値) 363.3 (MH) ⁺ .	A, B, P, C
14	64			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(3-(トリフルオロメチル)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.39 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.94-7.82 (m, 5H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 398.09 (実測値) 399.4 (MH) ⁺ .	Q, I, J, K, A, B, C
15	71			(E)-N-ヒドロキシ-4-(11-モルホリノジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-2-イル)ベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.28 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 2.0Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.68 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 3.08-3.07 (m, 4H), 3.55-3.54 (m, 4H). LRMS (ESI): (計算値) 415.15 (実測値) 416.6 (MH) ⁺ .	I, B, J, K, A, R, C

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

16	77			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンゾ[f]ピリド[2,3-b][1,4]オキサゼピン-6-イル)ベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.43 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97-7.86 (m, 5H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 399.08 (実測値) 400.4 (MH) ⁺ .	S, L, H, A, B, C
17	84a			(Z)-4-(11-シクロプロピル-11H-ベンゾ[b]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.33 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.50-8.46 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 2H), 3.05-3.48 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 2H), 0.51-0.45 (m, 1H), 0.31-0.23 (m, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 370.14 (実測値) 371.2 (MH) ⁺ .	I, N, G, T, A, B, C
18a	84b			(Z)-4-(5-シクロプロピル-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.31 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.14-7.05 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 0.81-0.98 (m, 2H), 0.50-0.40 (m, 1H), 0.39-0.25 (m, 1H). LRM S (ESI): (計算値) 369.2 (実測値) 370.5 (MH) ⁺ .	I, N, G, T, A, B, C

10

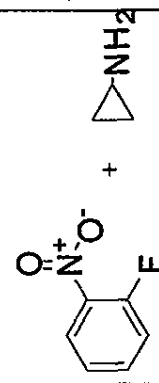
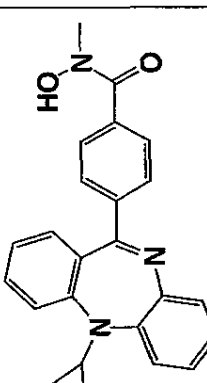
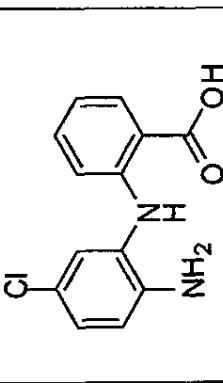
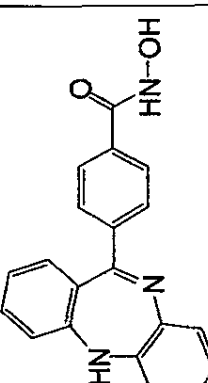
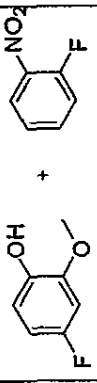
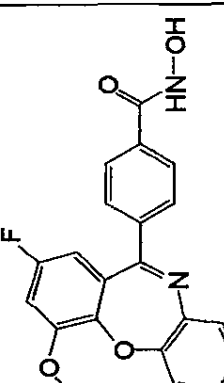

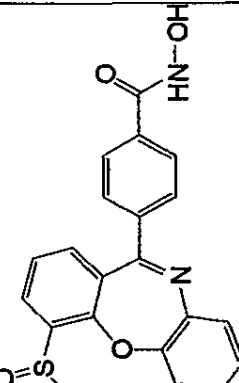
20

30

40

50

【表 2 - 6】

18b	84c			(Z)-4-(5-シクロプロピル-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)-N-メチルベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.10 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 0.9-0.6 (m, 2H), 0.50-0.40 (m, 1H), 0.35-0.27 (m, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 383.16 (実測値) 384.5 (MH) ⁺ .	I, N, G, T, A, B, W, C
19	89			(Z)-4-(5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.33 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.09-6.91 (m, 5H), 7.85 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 329.12 (実測値) 330.4 (MH) ⁺ .	F, J, A, B, C
20	94			(Z)-4-(2-フルオロ-4-メトキシジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7.88 (s, 4H), 7.41 (m, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 2.8 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 2.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H). LRM S (ESI): (計算値) 378.10 (実測値) 377.3 (MH) ⁻ .	I, J, G, U, C
21	100			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-(メチルスルフィニル)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	(CD ₃ OD) δ (ppm): 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 4H), 7.52 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (m, 3H), 3.06 (s, 3H). MS (m/z): 391.4 (M-H).	I, J, G, U, P, C

10

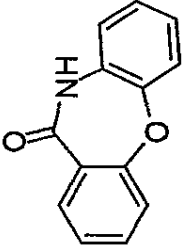
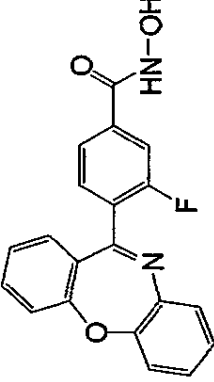
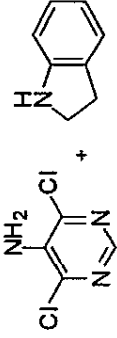
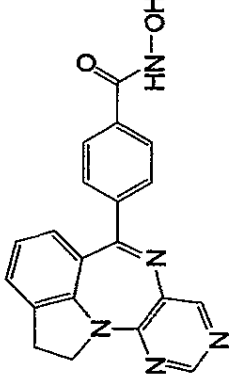
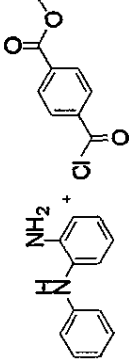
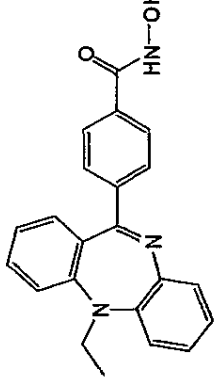
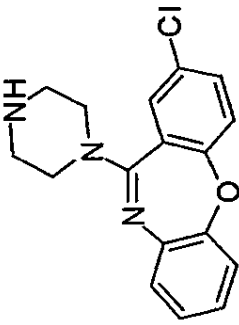
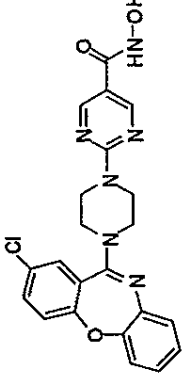
20

30

40

50

【表 2 - 7】

22	104			(E)-4-(ジベンゾ[b, f][1,4]オキサゼピ ン-11-イル)-3-フル オロ-N-ヒドロキ シベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.47 (s, 1 H), 9.28 (s, 1H), 7.93 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 1.6, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7. 44-7.39 (m, 2H), 7.35-7.22 (m, 4H), 7.08 (d, J = 7.6Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 348.0 9 (実測値) 349.3 (MH) ⁺ .	A, B, V, C
23	111				(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.3 (bs, 1 H), 9.12 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H) , 8.02 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.78 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 8.4 Hz, 2H). LRMS (ESI) : (計算値) 357.12 (実測値) 356 .4 (MH) ⁺ .	R, J, G, U, W, X, Y
24	115			(Z)-4-(5-エチル-5 H-ジベンゾ[b,e][1, 4]ジアゼピン-11- イル)-N-ヒドロキ シベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 7.83 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (ddd, J = 8.2, 7. 2, 1.6Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 1. 6Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7 .13-7.03 (m, 3H), 7.96 (dd, J = 7.6, 1.2, 1H), 3.83-3.68 (m, 2 H), 1.24 (t, J = 6.8Hz, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 357.15 (実 測値) 358.3 (MH) ⁺ .	G, Z, U, C
25	117			(E)-2-(4-(2-クロロ ジベンゾ[b,f][1,4] オキサゼピン-11- イル)ピペラジン- 1-イル)-N-ヒドロ キシピリミジン-5- カルボキسامイド	DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.69 (s, 2H), 7.62 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.12- 7.04 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 1H), 4.12-3.76 (m, 4H), 3.68-3.44 (m, 4H). LRMS (ESI): (計算値) 450.12 (実測値) 451.1 (MH) ⁺ .	AA, C

10

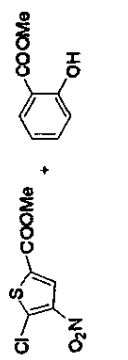
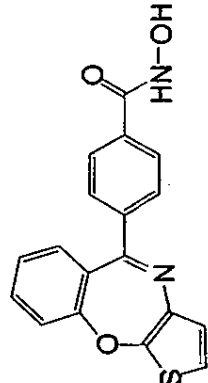
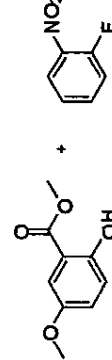
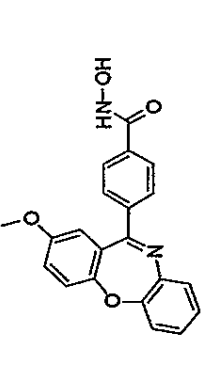
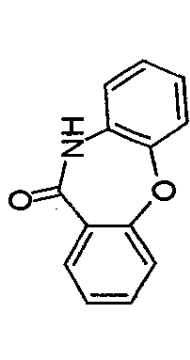
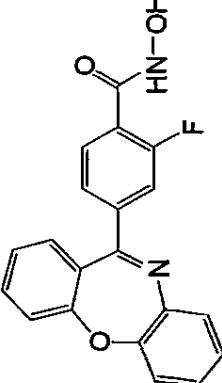
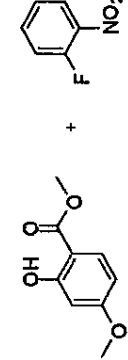
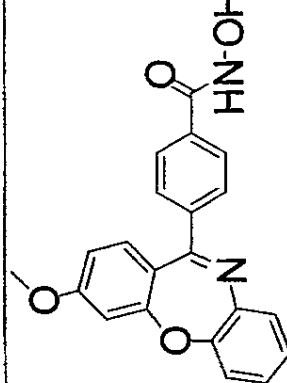
20

30

40

50

【表 2 - 8】

26	124			(Z)-4-(ベンゾフラン[1,4]チエノ[2,3-b]1,4]オキサゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.36 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.96 (d, J = 6.1 Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 336.06 (実測値) 337.28 (MH) ⁺ .	I, AB, W, AC, A, B, C
27	125			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(2-(4-メトキシフェニル)-5-オキサゼピン[1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm) 1H: 11.38 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.89 (s, 4H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 3H), 7.21 (dd, J = 9.2, 3.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H) LRMS (ESI): (計算値) 360.36 (実測値) 361.09	I, J, K, A, B, C
28	126			(Z)-4-(ジベンゾフラン[1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm) 1H: 11.12 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 3H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 4H), 7.22 - 7.19 (m, 1H) LRMS (ESI): (計算値) 348.1 (実測値) 349.2 (MH) ⁺	A, B, C
29	127			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(3-(2-(4-メトキシフェニル)-5-オキサゼピン[1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド)ベンズアミド	¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ (ppm): 7.85 (dd, J = 8.4 Hz, 10.2 Hz, 4H), 7.37 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 360.11 (実測値) 359.00 (M) ⁻	I, N, K, A, B, C

10

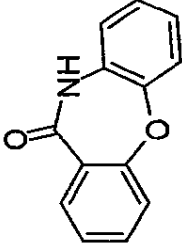
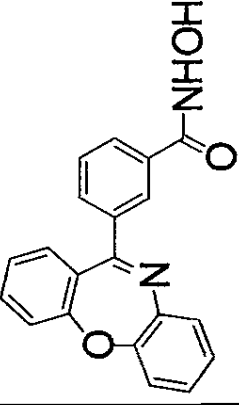
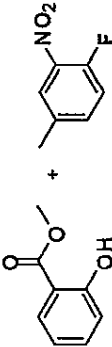
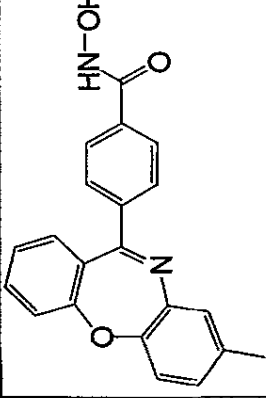
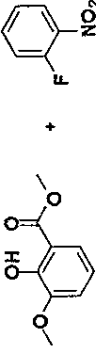
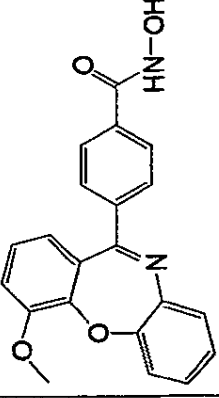
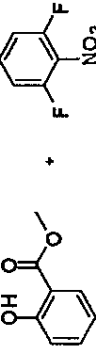
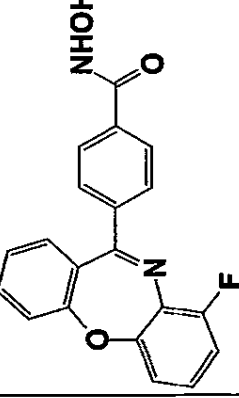
20

30

40

50

【表 2 - 9】

30	128			(Z)-3-(ジベンゾ[b, f][1,4]オキサゼピ ン-11-イル)-N-ヒ ドロキシベンズア ミド	(MeOH-d ₄) δ (ppm): 8.22 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.28-7.16 (m, 4H), 7.10 (dd, J = 7.81.6 Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 330.3 (実測値) 331.4 (MH) ⁺	A, B, C
31	129			(Z)-N-ヒドロキシ- 4-(8-メチルジベン ゾ[b,f][1,4]オキサ ゼピン-11-イル)ベ ンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.38 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.29-7.15 (m, 4H), 7.07 (ddd, J = 8.2, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 344.12 (実測値) 345.4 (MH) ⁺	I, J, K, A, B, C
32	130			(Z)-N-ヒドロキシ- 4-(4-メトキシジベ ンゾ[b,f][1,4]オキ サゼピン-11-イル) ベンズアミド	(MeOH-d ₄) δ (ppm): 7.86 (s, 4H), 7.39 (m, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.14 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 360.11 (実測値) 359.2 (MH) ⁻	I, J, K, A, B, C
33	131			(Z)-4-(9-フルオロ ジベンゾ[b,f][1,4] オキサゼピン-11- イル)-N-ヒドロキ シベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.40 (m, 1H), 9.20 (m, 1H), 7.88 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 348.3 (実測値) 349.4 (MH) ⁺	I, N, K, A, B, C

10

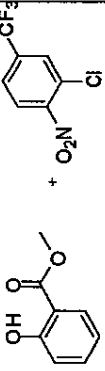
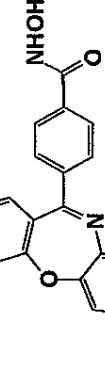
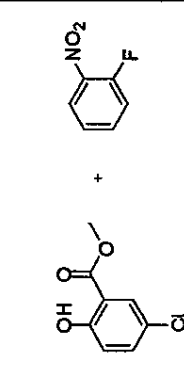
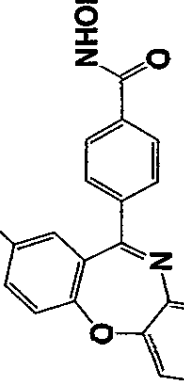
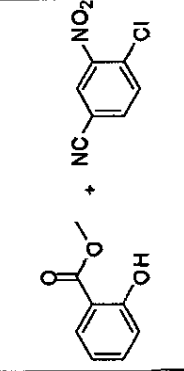
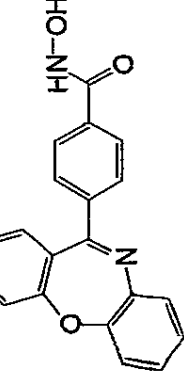
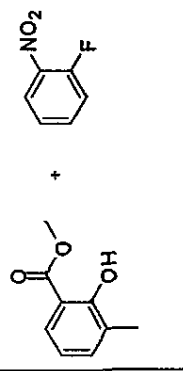
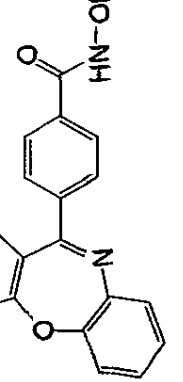
20

30

40

50

【表 2 - 10】

34	132	 	<p>(Z)-N-ヒドロキシ-4-(7-(トリフルオロメチル)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド</p>	<p>(DMSO-d₆) δ (ppm): 11.39 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.93-7.82 (m, 4H), 7.76 (s, 1H), 7.72-7.58 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H). LRM S (ESI): (計算値) 398.09 (実測値) 399.1 (MH)⁺</p>	I, J, K, A, B, C
35	133	 	<p>(Z)-4-(2-クロロフェニル)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド</p>	<p>(DMSO-d₆) δ (ppm): 11.38 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45-7.70 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 364.06 (実測値) 365.3 (MH)⁺</p>	I, J, K, A, B, C
36	134	 	<p>(Z)-4-(8-シアノフェニル)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド</p>	<p>(DMSO-d₆) δ (ppm): 11.41 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.93-7.85 (m, 5H), 7.79 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 355.10 (実測値) 356.2 (MH)⁺</p>	I, J, K, A, B, C
37	135	 	<p>(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-メチルジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド</p>	<p>(CD₃OD) δ (ppm): 7.84 (s, 4H), 7.46 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 344.12 (実測値) 343.2 (MH)⁻</p>	I, J, K, A, B, C

10

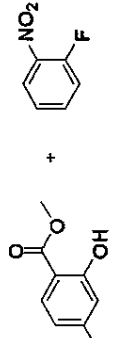
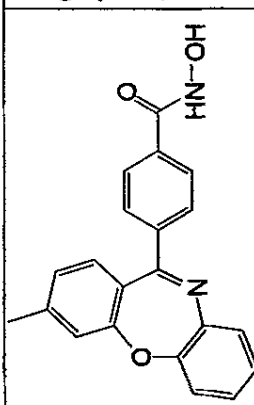
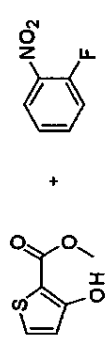
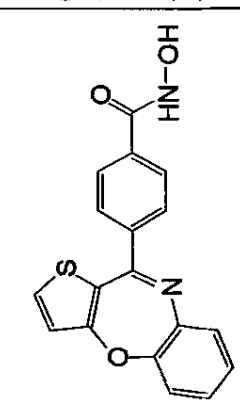
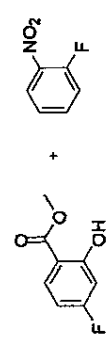
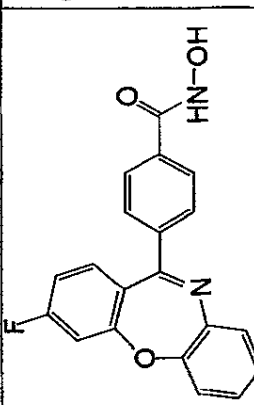
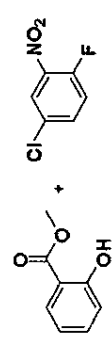
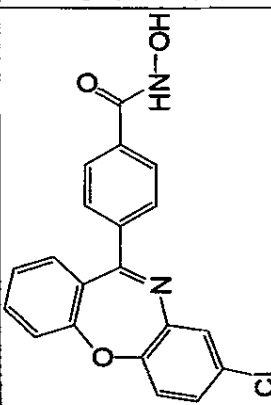
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

38			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)-2-(4-(2-フルオロフェニル)フェニル)ベンゾイミダゾール-11-イル)ベンズアミド	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7.85 (m, 4H), 7.38 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 2.40 (s, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 344.12 (実測値) 343.3 (MH) ⁺	I, J, K, A, B, C
39			(Z)-4-(ベンゾ[b]チエノ[2,3-f][1,4]オキサゼピン-10-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.40 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 3H), 7.88 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 7.6, 2.0Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.2Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 336.36 (実測値) 337.2 (MH) ⁺	I, J, K, A, B, C
40			(Z)-4-(3-フルオロフェニル)-2-(4-(2-フルオロフェニル)フェニル)ベンゾイミダゾール-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.39 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.35-7.24 (m, 4H), 7.21-7.16 (td, J = 8.4Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 348.09 (実測値) 349.3 (MH) ⁺	I, J, K, A, B, C
41			(Z)-4-(3-クロロフェニル)-2-(4-(2-フルオロフェニル)フェニル)ベンゾイミダゾール-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7.86 (s, 4H), 7.61 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.18 (m, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 364.06 (実測値) 363.3 (MH) ⁺	I, J, K, A, B, C

10

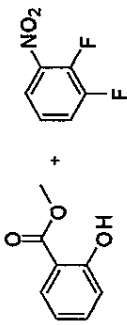
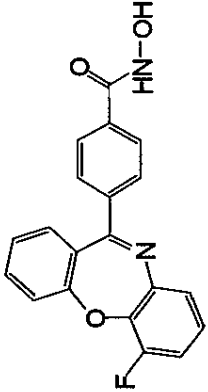
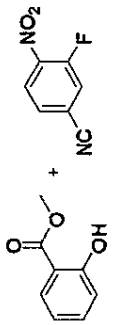
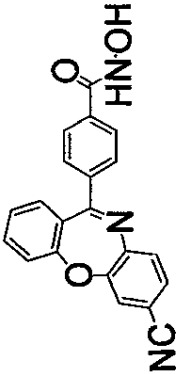
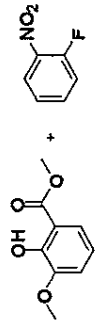
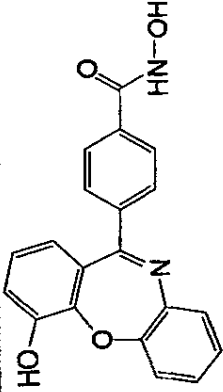
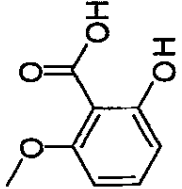
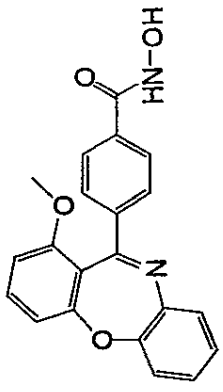
20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

42	140			(Z)-4-(6-フルオロ ジベンゾ[b,f][1,4] オキサゼピン-11- イル)-N-ヒドロキシ ベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.40 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.35 (td, J = 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 4H). LRMS (ESI): (計算値) 348.09 (実測値) 349.4 (MH) ⁺	I, J, K, A, B, C
43	141			(Z)-4-(7-シアノジ ベンゾ[b,f][1,4]オ キサゼピン-11-イ ル)-N-ヒドロキシ ベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.41 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 0.8Hz, 1H), 7.35 (td, J = 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 355.10 (実測値) 356.4 (MH) ⁺	I, J, K, A, B, C
44	142			(Z)-N-ヒドロキシ- 4-(4-ヒドロキシジ ベンゾ[b,f][1,4]オ キサゼピン-11-イ ル)ベンズアミド	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7.86 (s, 4H), 7.41 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.54 (m, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 346.10 (実測値) 345.3 (MH) ⁻	I, J, K, A, B, M, C
45	143			(Z)-N-ヒドロキシ- 4-(1-メトキシジベ ンゾ[b,f][1,4]オキ サゼピン-11-イル) ベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.34 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.58 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.29-7.21 (m, 3H), 7.03-6.99 (m, 2H), 3.47 (s, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 360.11 (実測値) 361.2 (MH) ⁺	Q, I, J, K, A, B, C

10

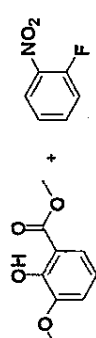
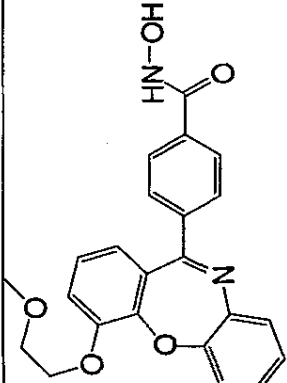
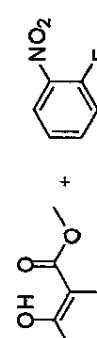
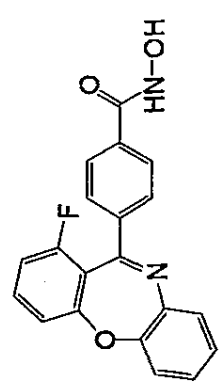
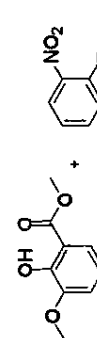
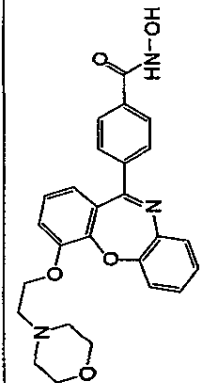
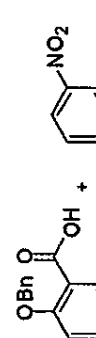
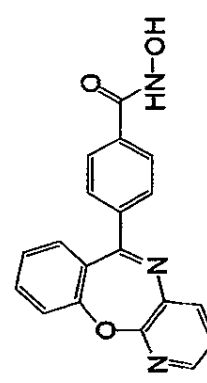
20

30

40

50

【表 2 - 13】

46			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-(2-メトキシエトキシ)ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7.84 (m, 4H), 7.22-7.41 (m, 5H), 7.13 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 404.14 (実測値) 403.4 (MH) ⁺	I, J, K, A, B, M, I, C
47			(Z)-4-(1-フルオロベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.37 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.22 (t, J = 8.8Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 348.09 (実測値) 349.4 (MH) ⁺	I, J, K, A, B, C
48			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7.87 (s, 4H), 7.10-7.40 (m, 6H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.77 (s, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.73 (s, 4H). LRMS (ESI): (計算値) 459.18 (実測値) 458.6 (MH) ⁺	I, J, K, A, B, M, I, C
49			(Z)-4-(ベンゾ[f]ピリド[2,3-b][1,4]オキサゼピン-6-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.41 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 4.4, 1.6Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.6, 2.0Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.35 (td, J = 7.8, 0.8Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 331.10 (実測値) 332.4 (MH) ⁺	S, L, H, A, B, C

10


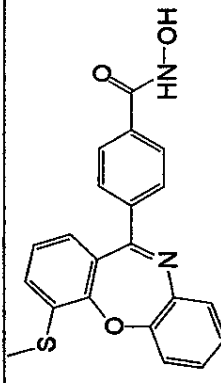

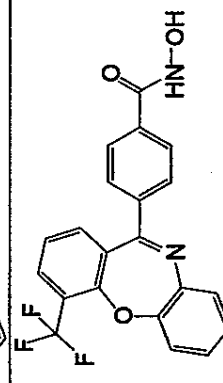

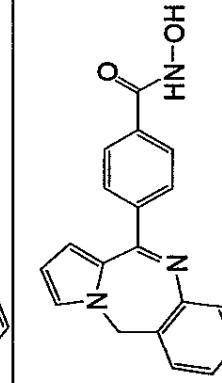

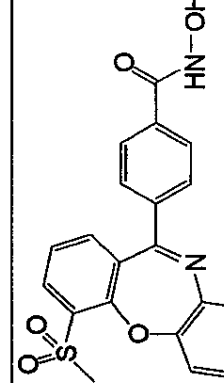
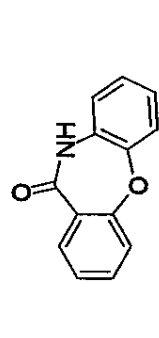
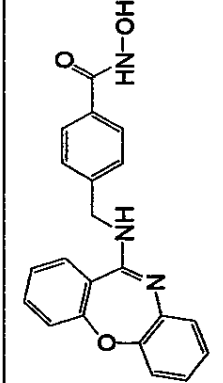
20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

50	148			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-(メチルチオ)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7.86 (s, 4H), 7.42 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 376.09 (実測値) 375.3 (MH) ⁻	I, J, G, U, C
51	149			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-(トリフルオロメチル)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7.81-7.93 (m, 5H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.27-7.32 (m, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 398.09 (実測値) 397.5 (MH) ⁻	I, J, G, U, C
52	150			(Z)-4-(5H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.36 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.38 (m, 3H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.23-6.19 (m, 2H), 5.18 (s, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 317.12 (実測値) 318.4 (MH) ⁺	I, J, K, A, B, C
53	151			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-(メチルチオ)ホニル)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	(CD ₃ OD) δ (ppm): 8.19 (dd, J = 1.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.82 (q, J = 9.6 Hz, 4H), 7.68 (m, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 3.51 (s, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 408.08 (実測値) 407.4 (MH) ⁻	I, J, G, U, P, C
54	152			(E)-4-(4-((ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)アミノ)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62-7.51 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.06-6.94 (m, 3H), 4.78 (s, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 359.13 (実測値) 360.5 (MH) ⁺	A, R, C

10

20

30

40

50

【表 2 - 15】

55	153			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ピロピレン-1-イル)ベンズアミド	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7.89 (dd, J = 8.4 Hz, 12.4 Hz, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 428.10 (実測値) 427.3 (MH) ⁺	G, U, C
56	154			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(3-モルホリノジペンゾ[<i>b,f</i>][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.35 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 4H), 3.30-3.23 (m, 4H). LRMS (ESI): (計算値) 415.15 (実測値) 416.5 (MH) ⁺	I, J, K, L, A, B, C
57	155			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-プロピルピロピレン-1-イル)ベンズアミド	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7.84 (m, 4H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 372.15 (実測値) 371.4 (MH) ⁺	I, J, G, U, C
58	156			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-(トリフルオロメトキシ)ピロピレン-1-イル)ベンズアミド	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7.88 (s, 4H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.23-7.33 (m, 4H), 7.16 (d, J = 8 Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 414.08 (実測値) 413.4 (MH) ⁺	I, J, G, U, C

10

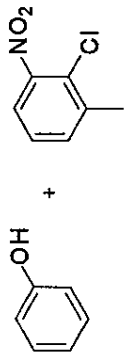
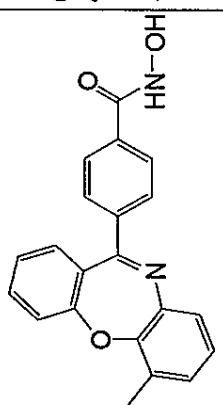
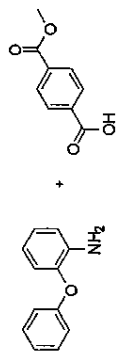
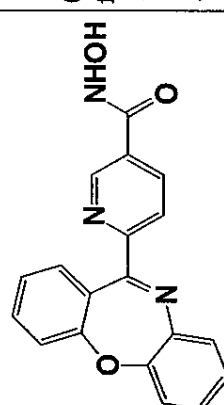
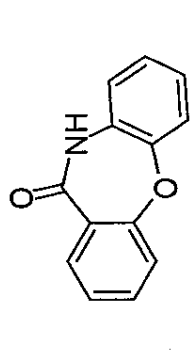
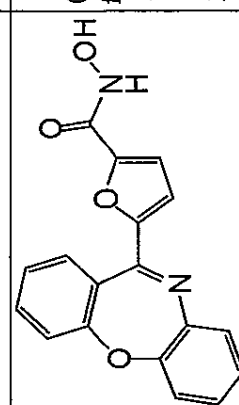
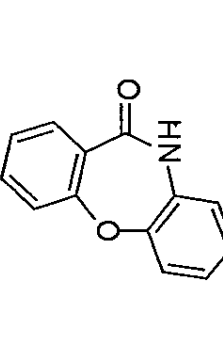
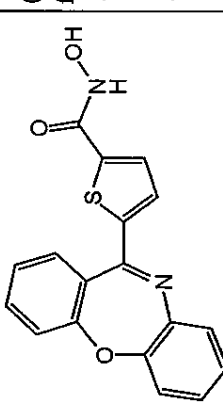
20

30

40

50

【表 2 - 16】

59	157			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(6-メチルフェニル)オキシベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンゾアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.38 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.30 (td, J = 7.6, 0.8Hz, 1H), 7.25-7.13 (m, 4H), 2.48 (s, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 344.12 (実測値) 345.4 (MH) ⁺	I, J, G, U, C
60	158			(E)-6-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-N-ヒドロキシニニコチンアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.54 (s, 1H), 9.33 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.46 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.21 (m, 5H). LRMS (ESI): (計算値) 331.10 (実測値) 332.4 (MH) ⁺	S, U, C
61	159			(E)-5-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-N-ヒドロキシフランソ-2-カルボキサミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.37 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.42-7.23 (m, 7H), 7.11 (d, J = 3.2Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 320.08 (実測値) 321.3 (MH) ⁺	A, B, V, C
62	160			(E)-5-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-N-ヒドロキシチオフランソ-2-カルボキサミド	((CD ₃ OD)) δ (ppm): 7.63-7.55 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 336.06 (実測値) 337.4 (MH) ⁺	A, B, V, C

10

20

30

40

50

【表 2 - 17】

63	161			(Z)-4-(ジベンゾ[b, f][1,4]チアゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.37 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 8.0, 1.0, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 346.08 (実測値) 347.24 (MH) ⁺ .	A, B, C
64	162			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(5-イルソプロピル-5H-ジベンゾ[b, e][1,4]ジアゼピン-11-イル)ベンズアミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.35 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 7.6, 1.2Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 1.17 (t, J = 6.0Hz, 3H), 1.09 (t, J = 6.0 Hz, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 371.16 (実測値) 372.5 (MH) ⁺ .	I, J又はN, G, T, A, B, C
65	163			(E)-4-((5-シクロプロピル-5H-ジベンゾ[b, e][1,4]ジアゼピン-11-イル)アミノ)メチル-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.16 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.48-7.34 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.18 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.74-6.68 (m, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 0.95-0.83 (m, 2H), 0.40-0.27 (m, 2H). RMS (ESI): (計算値) 398.17 (実測値) 399.5 (MH) ⁺ .	I, J又はN, G, T, A, R, C
66	164			(Z)-4-(4-フルオロジベンゾ[b, f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.39 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 4H), 7.01 (d, J = 7.6Hz, 1H). RMS (ESI): (計算値) 348.09 (実測値) 349.4 (MH) ⁺ .	I, J, G, U, C

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 8】

67	165			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(5-(2-メトキシエチル)-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)ベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.33 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.29-7.17 (m, 3H), 7.13-7.09 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 7.6, 1.2, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.16 (s, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 387.16 (実測値) 388.5 (MH) ⁺).	I, J又はN, G, T, A, B, C
68	166			(E)-4-(2-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピノ[1,1-イル]-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.29 (s, 0.65H, FA 塩), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.32 (dd, J = 8.2, 1.0Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 1.0Hz, 1H), 7.23-7.10 (m, 4H), 3.85 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.2Hz, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 373.14 (実測値) 374.5 (MH) ⁺ .	Q, R, C
69	167			(Z)-N-ヒドロキシ-11-(ピリジン-4-イル)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-8-カルボキサミド	(MeOD) d(ppm) 1H: 8.71 (d, J=5.9 Hz, 2H), 7.84 - 7.80 (m, 3H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 3H), 7.21 - 7.18 (m, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 331.10 (実測値) 332.2 (MH) ⁺ .	I, Q, J, K, A, B, C

10

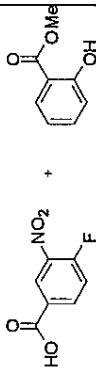
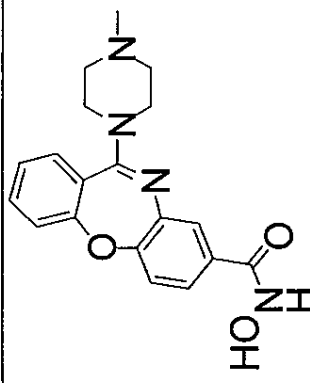
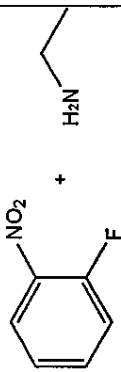
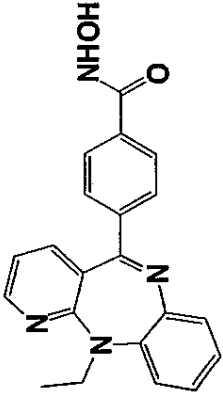
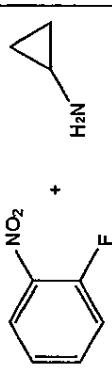
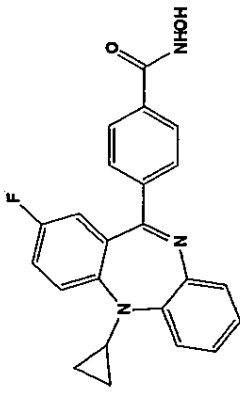
20

30

40

50

【表 2 - 19】

70	168			(E)-N-ヒドロキシ-11-(4-メチルピペラジン-1-イル)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-8-カルボキサミド	(MeOD) d(ppm) 1H: 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.48 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.58 (br s, 4H), 2.58 (br s, 4H), 2.36 (s, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 352.15 (実測値) 353.4 (MH) ⁺ .	I, Q, J, K, A, R, C
71	169			(Z)-4-(11-エチル-11H-ベンゾ[b]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシベンゾアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.34 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.45 (dd, J = 4.7 及び 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 7.5 及び 1.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6 及び 1.6 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.7 及び 13.7 Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 3H), 4.08 (br s, 1H), 3.55 (br s, 1H), 1.15 (t, J = 6.9 Hz, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 358.14 (実測値) 359.2 (MH) ⁺ .	I, J 又は N, G, T, A, B, C
72	170			(Z)-4-(5-シクロプロピル-2-フルオロ-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンゾアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.33 (br s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 9.0 及び 4.9 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 8.5 及び 2.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.11 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 9.0 及び 2.9 Hz, 1H), 3.4 (m, 1H), 0.93-0.80 (m, 2H), 0.46-0.39 (m, 1H), 0.34-0.26 (m, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 387.14 (実測値) 388.5 (MH) ⁺ .	I, J 又は N, G, T, A, B, C

10

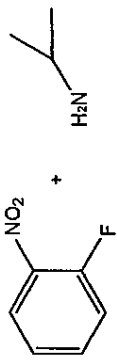
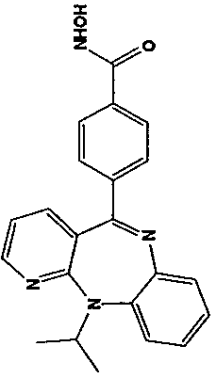

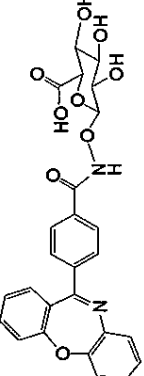
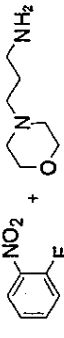
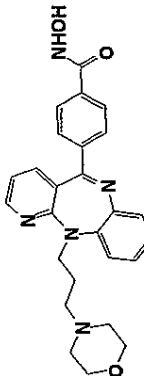
20

30

40

50

【表 2 - 20】

73	171			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(11-イソプロピル-11H-ベンゾ[b]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-イル)ベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.3 (br s, 1H), 9.1 (br s, 1H), 8.50 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27-1.5 (m, 4H), 4.6-4.5 (m, 1H), 1.27 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 5.9 Hz, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 372.16 (実測値) 373.2 (MH) ⁺ .	I, J又はN, G, T, A, B, C
75	172			(Z)-6-(4-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンゾアミドオキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2-H-ピラン-2-カルボン酸	¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ (ppm): 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (ddd, J = 7.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.59-3.44 (m, 3H). LRMS (ESI): (計算値) 506.13 (実測値) 507.5 (MH) ⁺ .	G, U, W, G, W
76	173			(Z)-N-ヒドロキシ-4-(11-(3-モルホリノプロピル)-11H-ベンゾ[b]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-イル)ベンズアミド	¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ (ppm)-ギ酸塩: 8.43 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.7 及び 1.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 4.32-4.20 (m, 1H), 3.78-3.64 (m, 5H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 4H), 2.06-1.94 (m, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 457.21 (実測値) 458.5 (MH) ⁺ .	I, J又はN, G, T, A, B, C

10

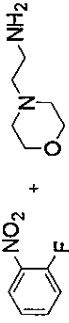
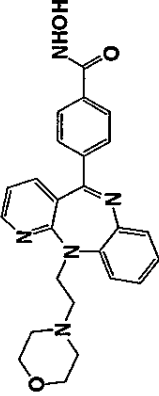
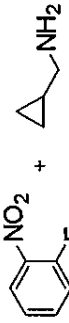
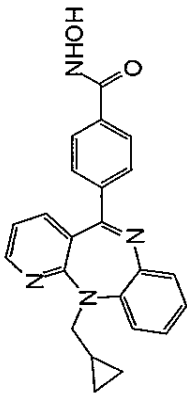
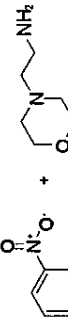
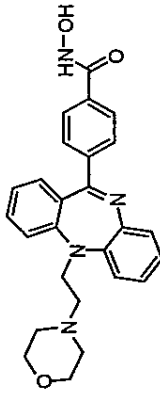
20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

77			<p>(Z)-N-ヒドロキシ-4-(11-(2-モルホリノエチル)-1H-ピリジン[b]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-イル)ベンズアミド</p>	<p>¹H NMR (MeOH-d₄) δ (ppm)-ギ酸塩: 8.44 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.32-8.24 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.7 及び 1.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.60-4.50 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 4H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 4H). LRMS (ESI): (計算値) 443.20 (実測値) 444.5 (MH)⁺.</p>	I, J又はN, G, T, A, B, C
78			<p>(Z)-4-(11-(シクロプロピルメチル)-1H-ピリジン[b]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-イル)ベンズアミド</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.34 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 5.1 及び 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 7.7 及び 1.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.4 及び 1.4 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 7.4 及び 1.6 Hz, 1H), 7.18-7.09 (m, 3H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.40-3.20 (M, 1H), 1.13-1.04 (m, 1H), 0.44-0.31 (m, 2H), 0.30-0.15 (m, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 384.16 (実測値) 385.4 (MH)⁺.</p>	I, J又はN, G, T, A, B, C
79			<p>(Z)-N-ヒドロキシ-4-(5-(2-モルホリノエチル)-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)ベンズアミド</p>	<p>¹H NMR (MeOH-d₄) δ (ppm)-ギ酸塩: 8.26 (s, 1H), 7.87-7.49 (m, 4H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 3H), 7.18-7.09 (m, 3H), 7.01 (dd, J = 7.8 及び 2.2 Hz, 1H), 4.12-3.95 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 4H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 4H). LRMS (ESI): (計算値) 442.20 (実測値) 443.4 (MH)⁺.</p>	I, J又はN, G, T, A, B, C

10

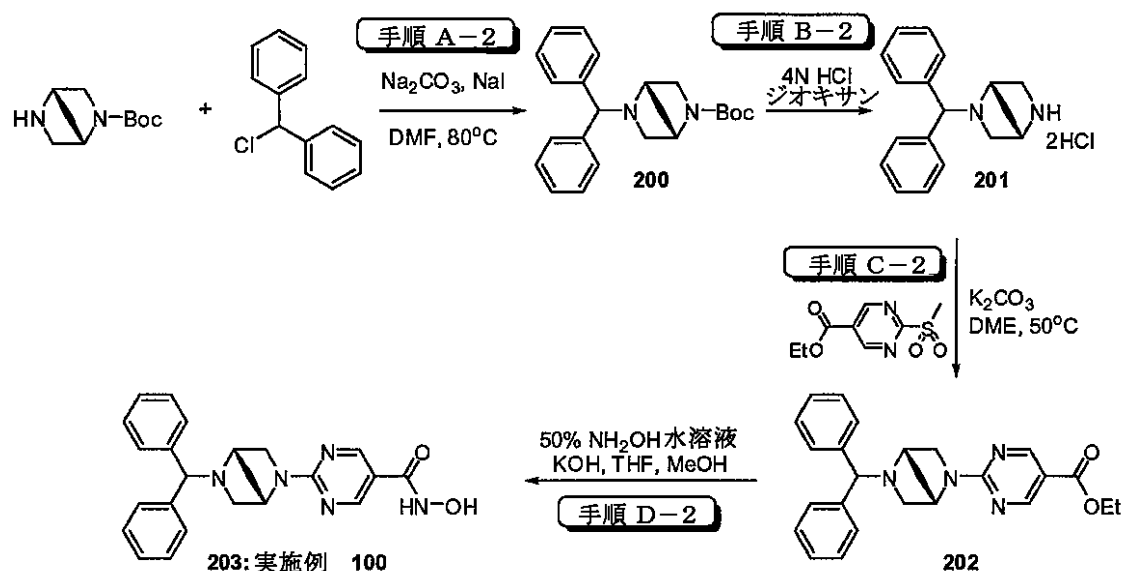
20

30

40

50

スキーム 30
【化 1 3 3】



10

20

30

40

50

【 0 3 2 3】

(実施例 1 0 0)

2 - ((1 S , 4 S) - 5 - ベンズヒドリル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1]
ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド (2 0 3)

ステップ 1 : (1 S , 4 S) - t - ブチル 5 - ベンズヒドリル - 2 , 5 - ジアザピシクロ
クロジフェニルメタン (2 0 0)

クロロジフェニルメタン (0 . 3 9 g 、 1 . 9 4 ミリモル) を DMF (5 m L) 中に溶
解した攪拌溶液に、(1 S , 4 S) - ジアザピシクロ [2 , 2 , 1] - ヘプタン (0 . 5
g 、 2 . 5 2 ミリモル) 、 Na₂CO₃ (0 . 4 1 g 、 3 . 8 8 ミリモル) 及び NaI (
0 . 3 1 g 、 2 . 0 4 ミリモル) を加えた。この混合物を 1 1 0 で 2 時間攪拌し、次い
で、室温まで冷却し、75% AcOEt のヘキサン溶液で希釈した。混合物を水、ブ
ラインで洗浄し、乾燥させて (Na₂SO₄ を使用して) 、濾過し、濃縮した。EtOAc
(0 ~ 3 0 %) / ヘキサンの勾配溶出を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィー
により残留物を精製すると、200 (0 . 5 g 、 7 1 %) がベージュ色固形物として得られ
た。

LRMS (ESI): (計算値) 364.2 (実測値) 365.5 (MH)⁺.

【 0 3 2 4】

ステップ 2 : (1 S , 4 S) - 2 - ベンズヒドリル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2
. 1] ヘプタン 2 HCl (2 0 1)

化合物 2 0 0 (0 . 5 g 、 1 . 3 7 ミリモル) の 4 N HCl / ジオキサン (5 m L)
溶液を室温で 1 時間攪拌し次いで凝縮した。残留物を Et₂O とともにすりつぶすこと
により精製し、濾過すると、201 (0 . 2 4 g 、 5 9 %) がベージュ色固形物として得ら
れた。

LRMS (ESI): (計算値) 264.2 (実測値) 265.3 (MH)⁺.

【 0 3 2 5】

ステップ 3 : エチル 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - ベンズヒドリル - 2 , 5 - ジアザピシ
クロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (2 0 2)

表題化合物 2 0 1 (0 . 2 5 0 g 、 0 . 7 4 1 ミリモル) 、 エチル 2 - (メチルスルホ
ニル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (0 . 1 2 2 g 、 0 . 5 2 9 ミリモル) 、 炭酸
カリウム (0 . 2 8 0 g 、 2 . 6 4 5 ミリモル) 及び DME (5 m L) を合わせた。この
反応混合物を、50 で 2 時間攪拌した。混合物を冷却し、水でクエンチした。水層を酢

酸エチルで2回抽出した。この合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。0%から30%の酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製すると、表題化合物202(0.141g、64%)が得られた。

LRMS (ESI): (計算値) 414.21 (実測値) 415.0 (MH)⁺.

【0326】

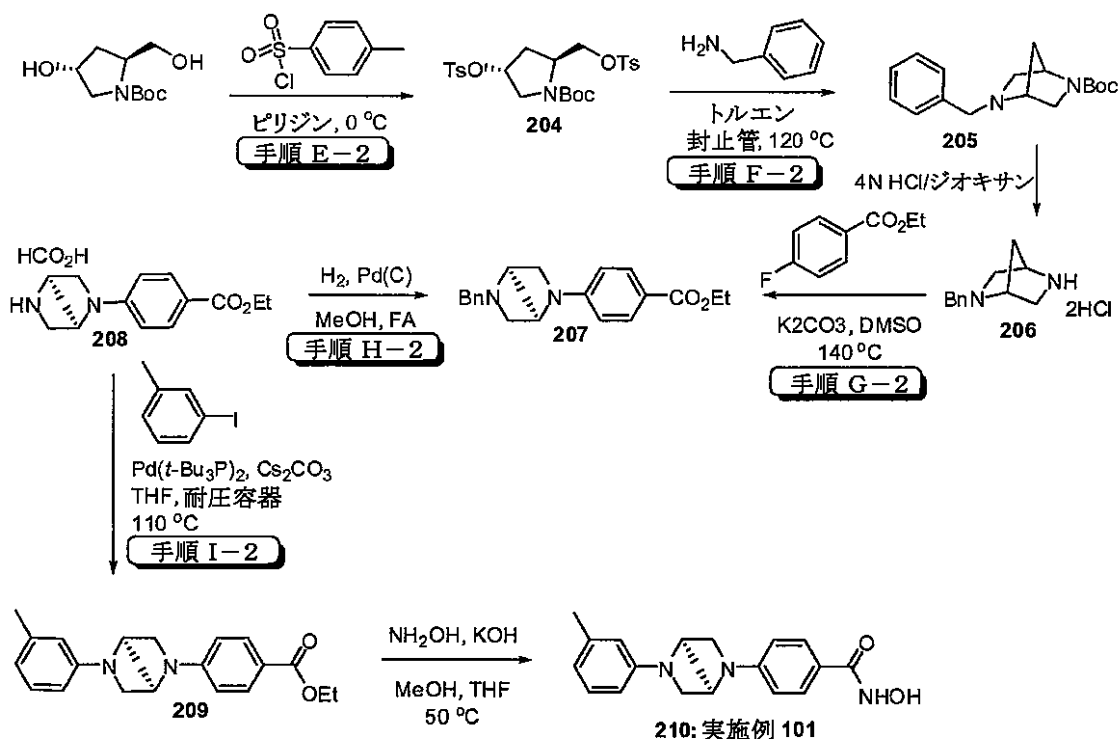
ステップ4: ((1S, 4S) - 5 - ベンズヒドリル - 2, 5 - ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド (203)

表題化合物202(0.140g、0.338ミリモル)、水酸化カリウム(4M、0.34mL)、ヒドロキシルアミン(50%水溶液、0.34mL)、MeOH(2mL)及びTHF(2mL)を合わせ、反応混合物を1時間攪拌した。3NのHClを加えて、pHを8に調整した。15分間攪拌した後、固形物を濾過し、十分に乾燥させると、表題化合物203(0.107g、79%)が白色粉末として得られた。

¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 7.80 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.38-7.30 (m, 3H), 3.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.61-1.51 (m, 4H), 1.44-1.28 (m, 4H). LRMS: (計算値) 390.12 (実測値) 391.3 (MH)⁺.

スキーム31

【化134】



【0327】

(実施例101)

N - ヒドロキシ - 4 - ((1R, 4R) - 5 - m - トリル - 2, 5 - ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル)ベンズアミド (210)

ステップ1: (2S, 4R) - t - ブチル 4 - (トシルオキシ) - 2 - (トシルオキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート (204)

(2S, 4R) - t - ブチル 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート (5.40g、25.84ミリモル)及び4 - メチルベンゼン - 1 - 塩化スルホニル (14.22g、74.6ミリモル)を0 でピリジン(50mL)中

で合わせ、冷蔵庫に3日間保管した。反応混合物を真空下で濃縮して体積の～半分とし、少量の水を(約300 mL)ゆっくりと加えた。白色固形物が形成されるまで、混合物を1時間攪拌した。固形物を濾過し、高真空状態で一晚ポンプにより乾燥させた。固形物をMeOH(約20 mL)及び水(数滴)から再結晶化させると、表題化合物204(6.40 g、49%)が得られた。

LRMS: (計算値) 525.15 (実測値) 426.4 (MH-Boc)⁺.

【0328】

ステップ2: t-ブチル5-ベンジル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート(205)

表題化合物204(3 g、5.71ミリモル)及びベンジルアミン(1.78 mL、16.27ミリモル)をトルエン(50 mL)中に溶解した攪拌溶液を封止管に入れて18時間、120 に加熱した。混合物を冷却し、1時間の間冷蔵庫に保管し、形成されたPTSAを濾過して取り除き、冷たいトルエンですすいだ。濾過液を、重炭酸塩希釈水溶液(25 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(x3)。合わせた有機層をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(40 gのSiO₂、0%から100%酢酸エチルのヘキサン溶液)により30分にわたって粗生成物を精製すると、表題化合物205(0.56 g、36%)が得られた。

LRMS: (計算値) 288.18 (実測値) 289.3 (MH)⁺.

【0329】

ステップ3: 2-ベンジル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン二塩酸塩(206)

化合物205を使用して手順B-2(表3)を用い、表題化合物106をベージュ色固形泡状物質として得た(0.5 g、99%)。

LRMS: (計算値) 188.13 (実測値) 189.1 (MH)⁺.

【0330】

ステップ4: エチル4-((1R,4R)-5-ベンジル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ベンゾエート(207)

表題化合物206(0.5 g、1.914ミリモル)及びエチル4-フルオロベンゾエート(0.421 mL、2.87ミリモル)をDMSO(19.14 mL)中に溶解した攪拌溶液を、140 で一晚攪拌した。混合物を冷却し、重炭酸塩の希釈水溶液に注ぎ入れ、酢酸エチル(2回)で抽出した。合わせた有機抽出物をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(20 gのSiO₂で、0%から60%酢酸エチルのヘキサン溶液)により20分にわたって粗生成物を精製すると、表題化合物207(0.33 g、51%)がベージュ色油状物質として得られた。

LRMS: (計算値) 336.18 (実測値) 337.4 (MH)⁺.

【0331】

ステップ5: エチル4-((1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ベンゾエートギ酸塩(208)

表題化合物207(0.32 g、0.878ミリモル)及びPd/C(0.093 g、0.088ミリモル)をメタノール(16.73 mL)及びギ酸(0.836 mL)中で合わせた。この反応混合物を、還流下で2時間攪拌した。この混合物を濾過し、凝縮すると、表題化合物208(0.278 g、99%)が透明油状物質として得られた。

LRMS: (計算値) 246.14 (実測値) 247.3 (MH)⁺.

【0332】

ステップ6: エチル4-((1R,4R)-5-m-トリル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ベンゾエート(109)

表題化合物208(0.145 g、0.496ミリモル)、炭酸セシウム(0.485 g、1.488ミリモル)、ビス(トリ-t-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(0.013 g、0.025ミリモル)をTHF(15 mL)中に溶解した攪拌溶液に、3-

10

20

30

40

50

ヨードトルエン (0.083 mL、0.645 ミリモル) を加え、その結果得られる懸濁液を N₂ 雰囲気下に置き、110 で一晚攪拌した。反応物を冷却し、Celite (登録商標) に通して濾過し、THF で洗浄した。濾過液を蒸発させると、褐色残留物が得られた。この残留物を DCM 中に溶解し、クロマトグラフィー (0% から 50% 酢酸エチルのヘキサン溶液) により 30 分にわたって精製すると、表題化合物 209 (110 mg、66%) が油状物質として得られた。

LRMS: (計算値) 336.18 (実測値) 337.5 (MH)⁺.

【0333】

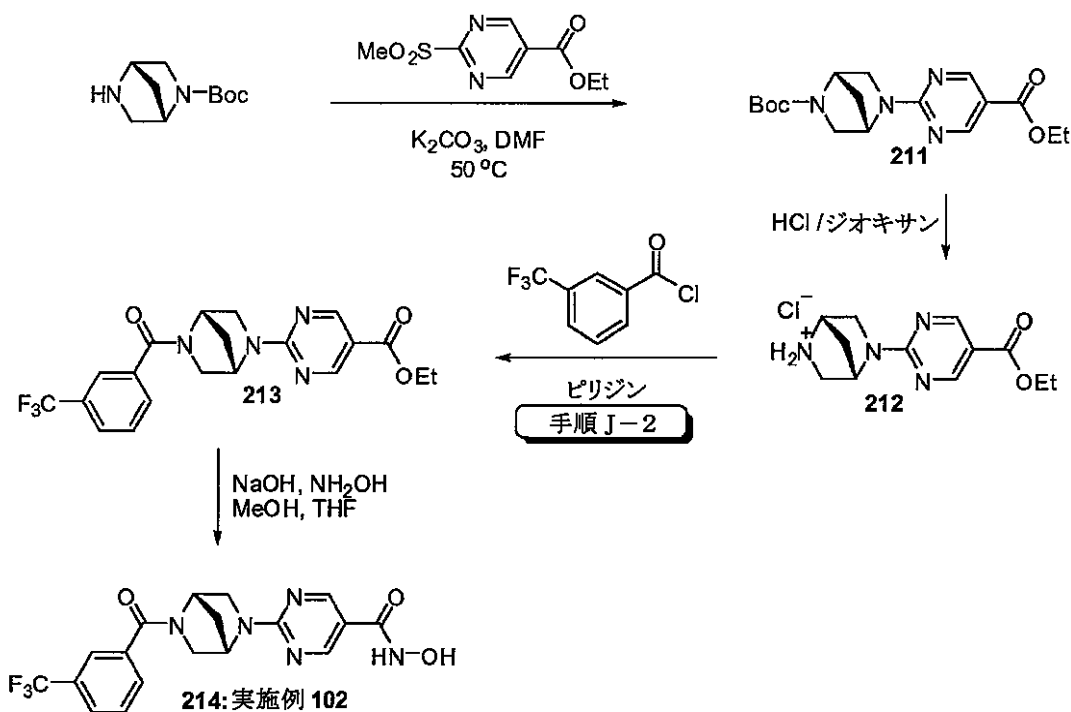
ステップ 7: N-ヒドロキシ-4-((1R,4R)-5-m-トリル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ベンズアミド (210)

化合物 209 を使用して手順 D-2 (表 3) を用い、表題化合物 210 を灰色固形物として得た (50 mg、47%)。

(MeOH-d₄) (ppm): 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.42-6.35 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.60 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18-2.03 (m, 2H). LRMS: (計算値) 323.16 (実測値) 324.4 (MH)⁺.

スキーム 32

【化 135】



【0334】

(実施例 102)

N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド (214)

ステップ 1: (1S,4S)-t-ブチル 5-(5-(エトキシカルボニル)ピリミジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート (211)

(1S,4S)-t-ブチル 2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート及びエチル 2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-カルボキシレートを使用して手順 C-2 (表 3) を用い、表題化合物 211 を白色固形物として得た (1.

1.1 g、63%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm): 8.84-8.82 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.70-4.55 (m, 1H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.70-3.34 (m, 4H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.47-1.43 (m, 9H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

【0335】

ステップ2: エチル 2 - ((1S, 4S) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (212)

化合物 211 を使用して手順 B - 2 (表 3) を用い、表題化合物 212 を得た。

LRMS: (計算値) 248.13 (実測値) 249.2 (MH)⁺。

【0336】

ステップ3: エチル 2 - ((1S, 4S) - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (213)

表題化合物 212 (160 mg、0.562 ミリモル) をピリジン (3 mL) 中に分散させた攪拌懸濁液に、塩化ベンゾイル (0.10 mL、0.674 ミリモル) を一滴ずつ加えた。反応混合物を、室温で一晩攪拌し、次いで蒸発させた。ISCO (10% ~ 90% 酢酸エチルのヘキサン溶液) により粗生成物を精製すると、表題化合物 213 (202 mg、85%) が白色泡状物質として得られた。

LRMS: (計算値) 420.14 (実測値) 421.2 (MH)⁺。

【0337】

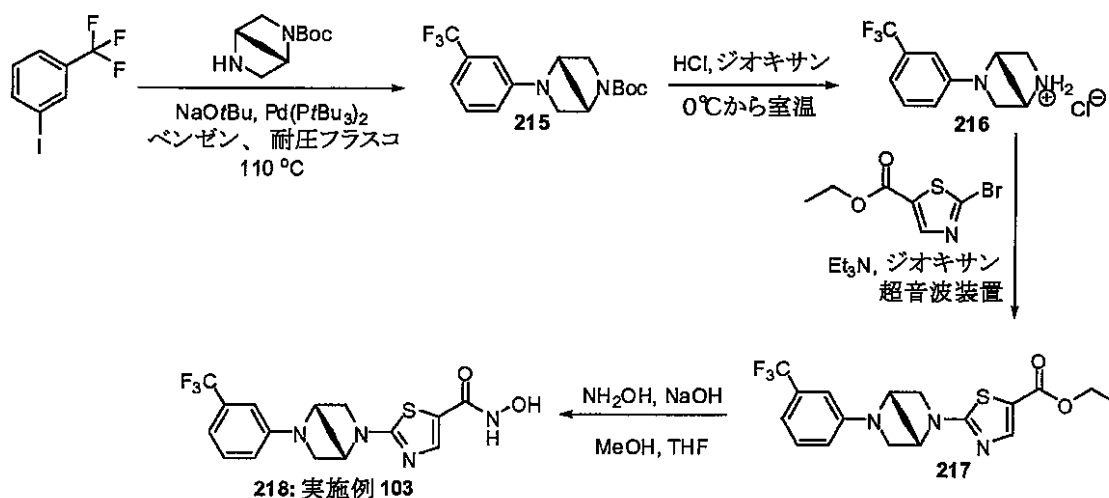
ステップ4: N - ヒドロキシ - 2 - ((1S, 4S) - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド (214)

化合物 213 を使用して手順 D - 2 (表 3) を用い、表題化合物 214 を白色固形物として得た (100 mg、51%)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) (ppm) 1H: 8.70 (bs, 1H), 8.64 (bs, 1H), 7.62-7.85 (m, 4H), 5.20 (s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.56-3.80 (m, 3H), 2.13 (m, 2H)。LRMS(ESI): (計算値) 407.1 (実測値) 406.3 (M)⁻。

スキーム 33

【化136】



【0338】

(実施例 103)

N - ヒドロキシ - 2 - ((1S, 4S) - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) チアゾール - 5 - カルボキサミド (218)

10

20

30

40

50

ステップ 1 : (1 S , 4 S) - t - ブチル 5 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (2 1 5)
1 - ヨード - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン及び (1 S , 4 S) - t - ブチル 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレートを使用して手順 I - 2 (表 3) を用い、表題化合物 2 1 5 を白色固形物として得た (8 . 8 8 g 、 7 0 %)

LRMS: (計算値) 342.16 (実測値) 343.3 (MH)⁺.

【 0 3 3 9 】

ステップ 2 : (1 S , 4 S) - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - アザ - 2 - アゾニアピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンクロリド (2 1 6)

10

化合物 2 1 5 を使用して手順 B - 2 (表 3) を用い、表題化合物 2 1 6 を黄色固形物として得た (7 . 1 7 g 、 1 0 0 %) 。

LRMS: (計算値) 242.0 (実測値) 243.2 (MH)⁺.

【 0 3 4 0 】

ステップ 3 : エチル 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) チアゾール - 5 - カルボキシレート (2 1 7)

20

エチル 2 - プロモチアゾール - 5 - カルボキシレート (0 . 1 2 5 m L 、 0 . 8 3 4 ミリモル) 、 表題化合物 2 1 6 (4 2 5 m g 、 1 . 5 2 5 ミリモル) 及びトリエチルアミン (0 . 4 6 5 m L 、 3 . 3 4 ミリモル) をジオキサン (1 . 5 2 5 m L) 中に分散させた懸濁液を 1 時間の間超音波処理した。さらに T H F (2 m L) を加えて、混合物をさらに 2 時間、超音波処理した。混合物を水と酢酸エチルとに分配し、有機層を水 (x 2) で、次いでブラインで洗浄した。有機抽出物を乾燥させ (硫酸マグネシウムで) 、溶媒を蒸発させた。残留粗生成物を、I S C O (0 ~ 5 0 % H e x / E t O A c 、 4 0 g シリカゲルカラム) で精製すると、表題化合物 2 1 7 (3 1 6 m g 、 9 5 %) が白色泡状物質として得られた。

LRMS: (計算値) 397.11 (実測値) 398.1 (MH)⁺.

【 0 3 4 1 】

ステップ 4 : N - ヒドロキシ - 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) チアゾール - 5 - カルボキサミド (2 1 8)

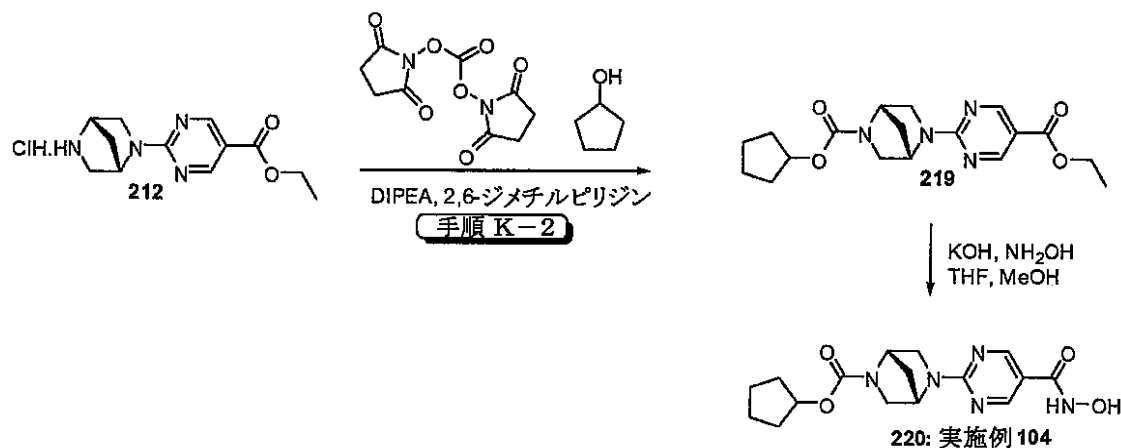
30

化合物 2 1 7 を使用して手順 D - 2 (表 3) を用い、表題化合物 2 1 8 をオフホワイトの固形物として得た (1 2 4 m g 、 8 2 %) 。

¹H NMR (CD₃OD) (ppm): 7.66 (bs, 1H), 7.33 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.82-6.91 (m, 3H), 4.76 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.70 (dd, J = 9.2 Hz, 18 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.19 (s, 2H). LRMS(ESI): (計算値) 384.09 (実測値) 383.2 (M)⁻.

スキーム 3 4

【化 1 3 7】



10

【 0 3 4 2】

(実施例 1 0 4)

(1 S , 4 S) - シクロペンチル 5 - (5 - (ヒドロキシカルバモイル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (2 2 0)

20

ステップ 1 : (1 S , 4 S) - シクロペンチル 5 - (5 - (エトキシカルボニル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (2 1 9)

シクロペンタノール (0 . 0 9 6 m L 、 1 . 0 5 4 ミリモル) 及び D S C (0 . 2 2 5 g 、 0 . 8 7 8 ミリモル) を A C N (3 m L) 及び D C M (3 m L) に 0 で溶解した溶液に、 2 , 6 - ルチジン (0 . 1 0 2 m L 、 0 . 8 7 8 ミリモル) を加えた。混合物を、室温で一晩攪拌した。この結果得られた混合物に、表題化合物 2 1 2 (0 . 2 5 g 、 0 . 8 7 8 ミリモル) 及び D I P E A (0 . 3 0 6 m L 、 1 . 7 5 6 ミリモル) の D C M 溶液を加えた。混合物を、室温で 1 時間攪拌し、次いで 4 5 で一晩攪拌した。D I P E A に対する塩基を置換した D C S 溶液をさらに作り、反応混合物に加える前に混合物を 4 時間熟成させた。反応混合物を 4 5 で一晩攪拌し、次いで濃縮し、 2 0 分間にわたりフラッシュクロマトグラフィー (4 0 g の S i O 2 、 E A / H 0 % から 5 0 %) により精製すると、表題化合物 2 1 9 (8 3 m g 、 2 6 %) が、静置後固化する透明油状物質として得られた。

30

LRMS: (計算値) 360.18 (実測値) 361.3 (MH)⁺. ¹H NMR (C D C l ₃ , 400MHz) (ppm): 8.84-8.83 (m , 2H) , 5.10 (m , 2H) , 4.73-4.58 (m , 1H) , 4.34 (q , J = 7.1 Hz , 2H) , 3.72-3.35 (m , 4H) , 2.00-1.60 (m , 10H) , 1.37 (t , J = 7.0 Hz , 3H) .

【 0 3 4 3】

ステップ 2 : (1 S , 4 S) - シクロペンチル 5 - (5 - (ヒドロキシカルバモイル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (2 2 0)

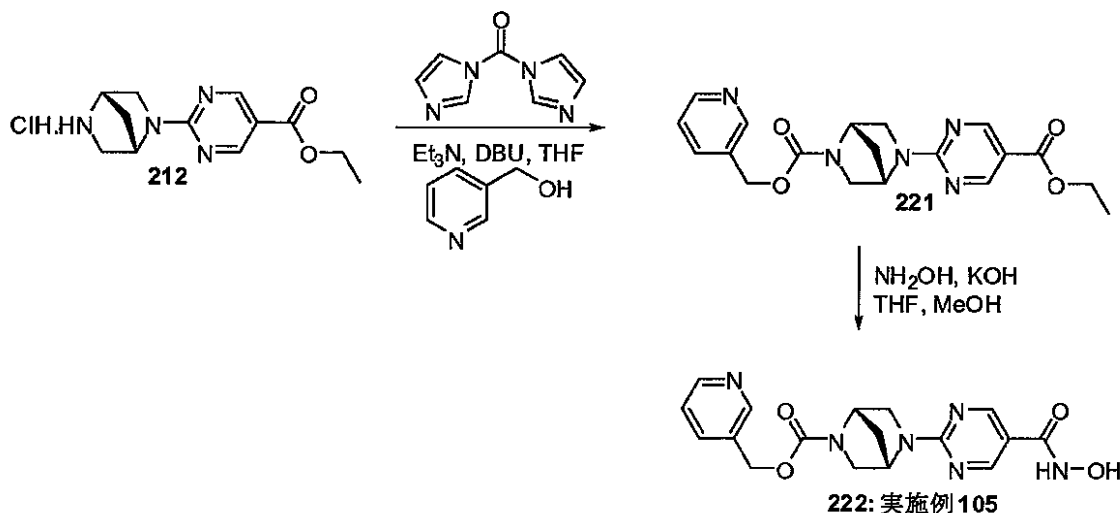
40

化合物 2 1 9 を使用して手順 D - 2 (表 3) を用い、表題化合物 2 2 0 を白色固形物として得た (6 2 m g 、 7 8 %) .

¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 11.07 (s , 1H) , 9.00 (s , 1H) , 8.65 (s , 2H) , 4.93 (m , 2H) , 4.49 (d , J = 8.2 Hz , 1H) , 3.60-3.50 (m , 1H) , 3.49-3.25 (m , 2H) , 3.24-3.10 (m , 1H) , 1.93 (d , J = 10.4 Hz , 2H) , 1.85-1.40 (m , 8H) . LRMS (ESI): (計算値) 347.2 (実測値) 348.3 (MH)⁺.

スキーム 3 5

【化 1 3 8】



10

【 0 3 4 4】

(実施例 1 0 5)

(1 S , 4 S) - ピリジン - 3 - イルメチル 5 - (5 - (ヒドロキシカルバモイル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (2 2 2)

20

ステップ 1 : (1 S , 4 S) - ピリジン - 3 - イルメチル 5 - (5 - (エトキシカルボニル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (2 2 1)

ピリジン - 3 - イルメタノール (0 . 0 8 6 m L 、 0 . 8 7 8 ミリモル) を T H F (2 . 5 m L) 中に溶解した溶液に、N , N - カルボニルジイミダゾール (0 . 1 4 2 g 、 0 . 8 7 8 ミリモル) を加えた。1 時間攪拌した後、T E A (0 . 2 4 5 m L 、 1 . 7 5 6 ミリモル) 、 D B U (0 . 1 3 2 m L 、 0 . 8 7 8 ミリモル) 及び表題化合物 2 1 2 (0 . 2 5 g 、 0 . 8 7 8 ミリモル) を T H F (2 . 5 m L) 中に溶解した溶液を加えた。この反応混合物を、4 5 ° で一晩攪拌した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (4 0 g の S i O ₂ で、M e O H / E A 0 % から 2 0 %) により 2 0 分にわたって粗生成物を精製すると、表題化合物 2 2 1 (8 0 m g 、 2 4 %) が油状物質として得られた。

30

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) (p p m) : 8.81-8.77 (m , 2H) , 8.60-8.57 (m , 2H) , 7.83-7.76 (m , 1H) , 7.42-7.35 (m , 1H) , 5.21-5.05 (m , 1H) , 5.21 (s , 2H) , 4.79 (s , 1H) , 4.72-4.64 (m , 1H) , 4.31 (qd , J = 7.1 , 1.8 H z , 2H) , 3.69-3.41 (m , 3H) , 1.98 (d , J = 8 . 0 H z , 2H) , 1.34 (td , J = 7.1 , 2.5 H z , 3H) .

【 0 3 4 5】

ステップ 2 : (1 S , 4 S) - ピリジン - 3 - イルメチル 5 - (5 - (ヒドロキシカルバモイル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (2 2 2)

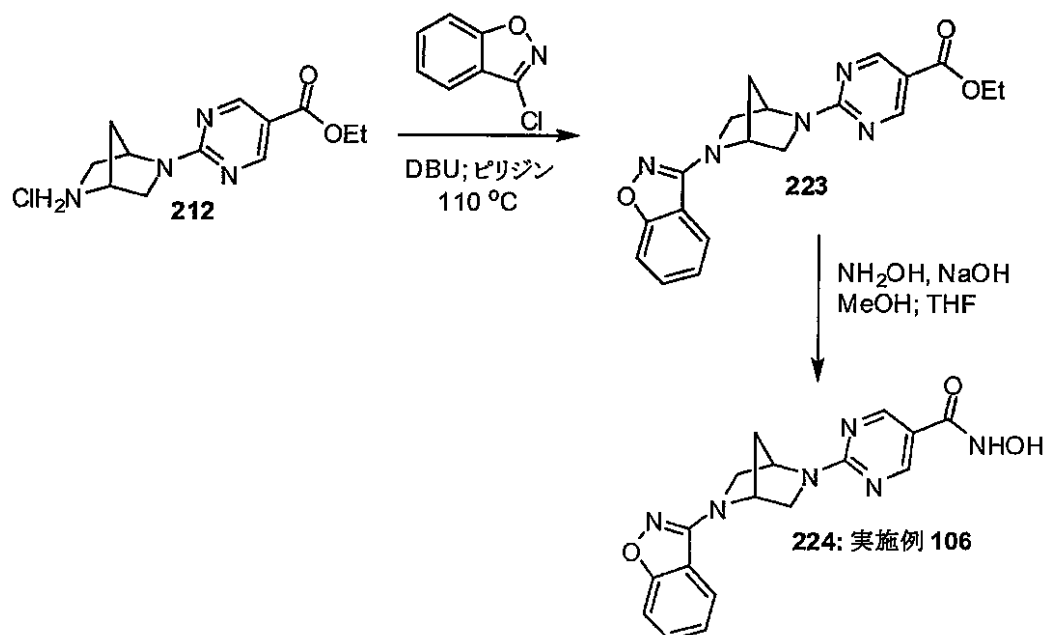
40

化合物 2 2 1 を使用して手順 D - 2 (表 3) を用い、表題化合物 2 2 2 を白色固形物として得た (3 0 m g 、 3 9 %) .

¹H NMR (M e O D - d ₄) (p p m) : 8.66 (s , 2H) , 8.59 及び 8.52 (2s , 1H) , 8.50 及び 8.46 (2d , J = 4.5 H z , 1H) , 7.90 及び 7.82 (2d , J = 7.8 H z , 1H) , 7.50-7.39 (m , 1H) , 5 . 21 (s , 1H) , 5.07 (s , 1H) , 5.20-5.08 (m , 1H) , 4.69 (d , J = 9.8 H z , 1H) , 3.66-3.3 6 (m , 4H) , 2.05-1.99 (m , 2H) L R M S (E S I) : (計算値) 370.1 (実測値) 371.2 (M H) + .

スキーム 3 6

【化 1 3 9】



10

20

【 0 3 4 6】

(実施例 1 0 6)

2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド (2 2 4)

ステップ 1 : エチル 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (2 2 3)

化合物 2 1 2 を使用して手順 G - 2 (表 3) を用い、表題化合物 2 2 3 を白色固形物として得た (5 3 . 6 m g 、 2 1 %) 。

30

LRMS(ESI): (計算値) 365.15 (実測値) 366.3 (MH) + .

【 0 3 4 7】

ステップ 2 : 2 - ((1 S , 4 S) - 5 - (ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド (2 5)

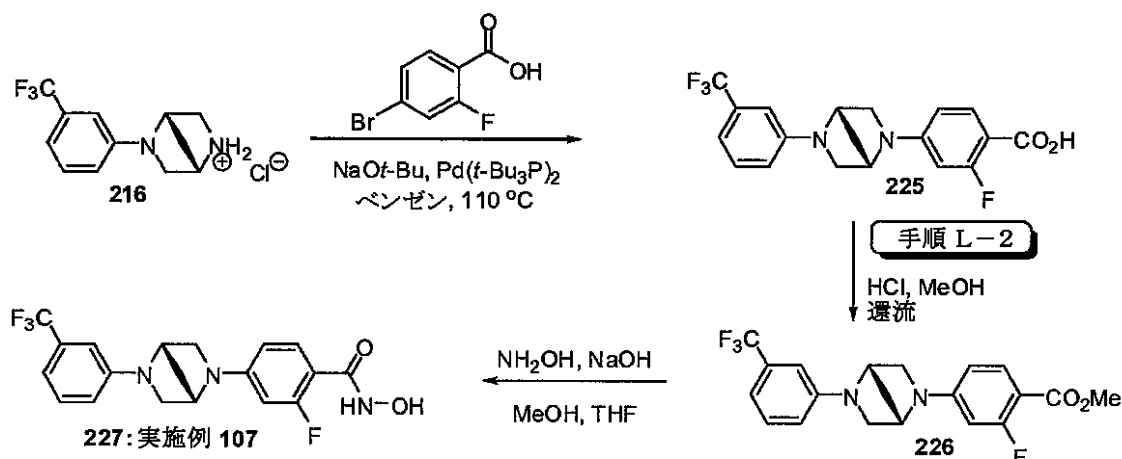
化合物 2 2 3 を使用して手順 D - 2 (表 1) を用い、表題化合物 2 2 4 をオフホワイトの固形物として得た (3 5 . 6 m g 、 6 9 %) 。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) (ppm): 8.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.20 (dd, J = 10 Hz, 13.6 Hz, 2H). LRMS(ESI): (計算値) 352.1 (実測値) 351.0 (M-H) .

40

スキーム 3 7

【化 1 4 0】



10

【 0 3 4 8】

(実施例 1 0 7)

2 - フルオロ - N - ヒドロキシ - 4 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ベンズアミド (2 2 7)

20

ステップ 1 : 2 - フルオロ - 4 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) 安息香酸 (2 2 5)

化合物 2 1 6 及び 4 - プロモ - 2 - フルオロ安息香酸を使用して手順 I - 2 (表 3) を用い、表題化合物 2 2 5 を褐色糊状物質として得た (2 5 0 m g 、 7 5 %) 。

LRMS(ESI): (計算値) 380.11 (実測値) 377.3 (M-3) 。

【 0 3 4 9】

ステップ 2 : メチル 2 - フルオロ - 4 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ベンゾエート (2 2 6)

30

表題化合物 2 2 5 (2 5 0 m g 、 0 . 6 5 7 ミリモル) 、 2 N H C l をエーテル (1 m L 、 2 . 0 0 ミリモル) 及びメタノール (2 5 m L) 中に溶解した攪拌溶液を、週末にかけて還流させた。この混合物を濃縮し、残留物を 2 0 分間にわたりクロマトグラフィー (2 0 g の S i O ₂ 、 サンプルレット上で乾燥充填、 0 % から 5 0 % の酢酸エチルのヘキサン溶液) により精製すると、表題化合物 2 2 6 (1 2 0 m g 、 4 6 %) が白色泡状物質として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 394.13 (実測値) 395.3 (M H) + 。

【 0 3 5 0】

¹H NMR (C D C l ₃ , 4 0 0 M H z) (p p m) : 7.77 (t , J = 8.6 H z , 1 H) , 7.28 (t , J = 7.8 H z , 1 H) , 6.92 (d , J = 7.6 H z , 1 H) , 6.71 (s , 1 H) , 6.67 (d d , J = 8.3 , 2.4 H z , 1 H) , 6.28 (d d , J = 8.9 , 2.3 H z , 1 H) , 6.17 (d d , J = 14.1 , 2.3 H z , 1 H) , 4.56 (d , J = 6.1 H z , 2 H) , 3.84 (s , 3 H) , 3.69 (d d , J = 8.7 , 1.8 H z , 1 H) 3.63 (d d , J = 9.0 , 1.8 H z , 1 H) , 3.30 (d d , J = 9.0 , 0.8 H z , 1 H) , 3.22 (d , J = 8.0 H z , 1 H) , 2.20-2.13 (m , 2 H) 。

40

【 0 3 5 1】

ステップ 3 : 2 - フルオロ - N - ヒドロキシ - 4 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ベンズアミド (2 2 7)

化合物 2 2 6 を使用して手順 D - 2 (表 3) を用い、表題化合物 2 2 7 を白色固形物として得た (6 0 m g 、 4 7 %) 。

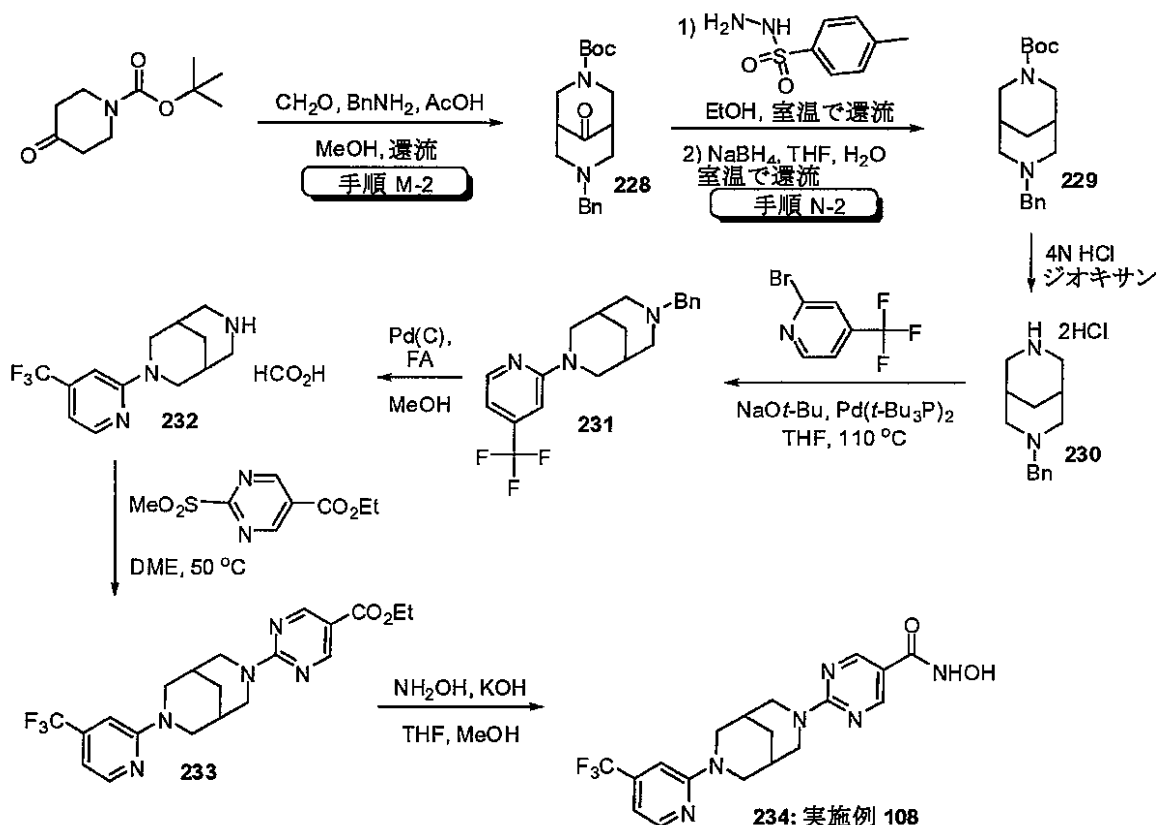
¹H NMR (4 0 0 M H z , (D M S O - d ₆)) (p p m) : 10.47 (s , 1 H) , 8.91 (s , 1 H) , 7.37 (t , J = 8 .

50

6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.74 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.04 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H). LRMS(ESI): (計算値) 395.13 (実測値) 396.3 (MH)+.

スキーム 38

【化141】



10

20

30

40

50

【0352】

(実施例 108)

N-ヒドロキシ-2-(7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド(234)

ステップ1: t-ブチル7-ベンジル-9-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレート(29)

1-Boc-4-ピペリドン(3g、15.06ミリモル)、ベンジルアミン(1.73mL、15.81ミリモル)及び酢酸(0.86mL、15.06ミリモル)をMeOH(20mL)中に溶解した溶液を、パラホルムアルデヒド(1g)をMeOH(30mL)中に分散させた攪拌懸濁液に還流下で加えた。この混合物を1時間攪拌し、さらにパラホルムアルデヒド(1g)を加え、この混合物を4時間攪拌した。混合物を冷却して、濃縮した。残留物をエーテル(40mL)中に溶解し、1M KOH溶液(20mL)を加えた。これらの層は分かれるので、エーテルで水性混合物を4回抽出した。合わせた有機物を20分間Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(80g SiO₂上、0%から50%EA/H)により20分にわたって黄色の残留物を精製すると、表題化合物228(5g、100%)が得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 330.19 (実測値) 362.9 (MH+MeOH)+.

【0353】

ステップ2: t-ブチル7-ベンジル-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレート(229)

表題化合物 228 (3.6 g、10.90 ミリモル) を EtOH (100 mL) 中に溶解した攪拌溶液に、室温で p-トルエンスルファンヒドラジン (2.435 g、13.07 ミリモル) を加え、次いで、反応混合物を還流下で 2 時間加熱した。混合物を室温まで冷却して、濃縮した。残留物を THF (60 mL) 及び水 (15 mL) に溶解し、NaBH₄ (4.12 g、109 ミリモル) を 0 で 5 分間にわたり少量ずつ加えた (起沸性)。反応混合物を、室温で 30 分間攪拌し、次いで還流下で 3 時間攪拌した。混合物を冷却し、水を加え、この混合物を Et₂O で抽出した (4 回)。有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40 g の SiO₂、0% から 50% の EA/ヘキサンを溶出溶媒とする) により 30 分にわたって残留物を精製すると、表題化合物 229 (1.35 g、27%) が得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 316.22 (実測値) 317.5 (MH)+.

【0354】

ステップ 3: 3-ベンジル-3,7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩 (230)

化合物 229 を使用して手順 B-2 (表 3) を用い、表題化合物 230 を淡いピンク色の泡状物質として得た (1.54 g、100%)。

LRMS(ESI): (計算値) 216.16 (実測値) 217.3 (MH)+.

【0355】

¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 7.72-7.71 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 3.51-3.46 (m, 4H), 2.67 (s, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H).

【0356】

ステップ 4: 3-ベンジル-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3,7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノナン (231)

化合物 230 を使用して手順 I-2 (表 3) を用い、表題化合物 231 を得た (0.41 g、66%)。

LRMS(ESI): (計算値) 361.18 (実測値) 362.4 (MH)+. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 8.30 (d, J = 5.1, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 6.88-6.86 (m, 3H), 6.76 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.37-4.15 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.15 (dd, J = 12.9, 2.3 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.64 (m, 1H).

【0357】

ステップ 5: 3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3,7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノナンギ酸塩 (232)

化合物 231 を使用して手順 H-2 (表 3) を用い、表題化合物 232 を透明油状物質として得た (0.36 g、80%)。

LRMS(ESI): (計算値) 271.13 (実測値) 272.3 (MH)+.

【0358】

¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 8.38 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.98 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.74 (dd, J = 17.5, 5.0 Hz, 1H).

【0359】

ステップ 6: エチル 2-(7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3,7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート (233)

化合物 232 を使用して手順 C-2 (表 3) を用い、表題化合物 233 を透明油状物質として得た (0.28 g、76%)。

LRMS(ESI): (計算値) 421.17 (実測値) 422.6 (MH)+.

【0360】

¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 8.52 (s, 2H), 8.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6

10

20

30

40

50

.50 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.32-3.20 (m, 4H), 2.18 (s, 2H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【0361】

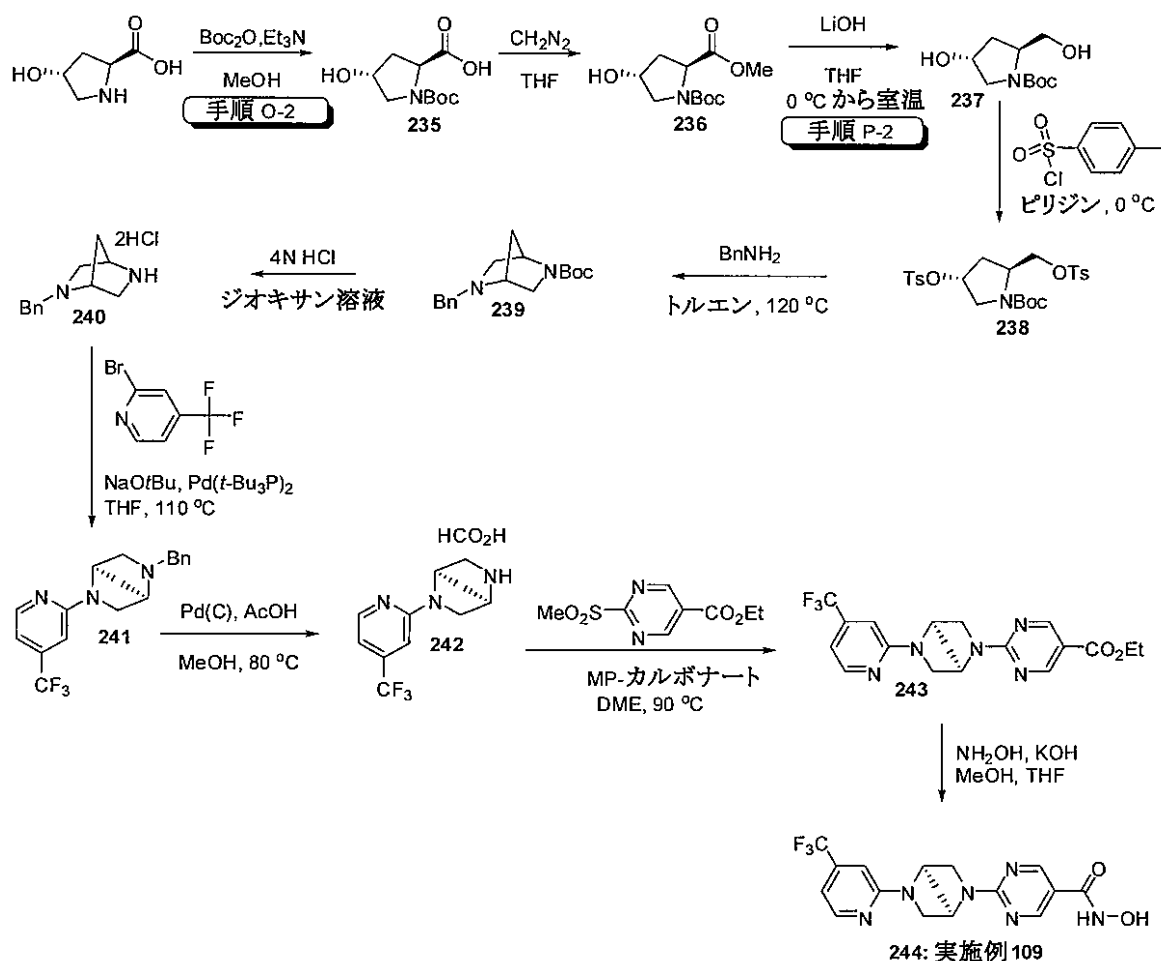
ステップ7: N-ヒドロキシ-2-(7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド(234)

化合物233を使用して手順D-2(表3)を用い、表題化合物234を白色固形物として得た(0.18g、64%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) (ppm): 10.82 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.01 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 23.3$ Hz, 2H), 4.46 (d, $J = 22.9$ Hz, 2H), 3.14 (d, $J = 23.3$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 23.1$ Hz, 2H), 2.07 (s, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H). LRMS(ESI): (計算値) 408.15 (実測値) 409.6 (MH) $^+$.

スキーム39

【化142】



【0362】

(実施例109)

N-ヒドロキシ-2-((1R,4R)-5-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド(244)

ステップ1: (2S,4R)-1-(t-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸(235)

トランス-D-ヒドロキシピロリン(3g、22.88ミリモル)をEt₃N(6mL)及びMeOH(30mL)中に分散させた懸濁液に、Boc無水物(5.49g、25.2ミリモル)を加えた。透明な溶液が得られるまで、この混合物を40℃で攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、1N NaOH(20mL)で希釈し、ヘキサンで洗浄し、3N HClで酸性化し、塩添加し、多量の酢酸エチルで抽出した(4回)。有機物をNa₂SO₄で乾燥させて、濃縮すると、表題化合物235(5.2g、98%)が白色泡状物質として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 231.11 (実測値) 230.2 (MH)-.

【0363】

ステップ2: (2S, 4R) - 1 - t - ブチル 2 - メチル 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (236)

化合物235(5.2g、22.49ミリモル)をTHF(50mL)中に溶解した溶液に、ジアゾメタン(38.5mL、27.0ミリモル、0.7M)を一滴ずつ、黄色が続いている限り加えた。この混合物を濃縮すると、表題化合物236(5.3g、96%)が透明油状物質として得られた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.50-4.47 (m, 1H), 4.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.76-3.43 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.45-1.41 (m, 9H).. LRMS(ESI): (計算値) 245.13 (実測値) 146.0 (M-Boc+H)+.

【0364】

ステップ3: (2S, 4R) - t - ブチル 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (237)

化合物236(6.4g、26.09ミリモル)を0℃でTHF(80mL)中に溶解した溶液に、LiBH₄の溶液(2.063g、94.76ミリモル)を一気に加えた。懸濁液を、0℃で1時間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。この混合物を0℃まで冷却し、まず水(52mL)を、次に6NのHCl(20mL)を加えた。この層が分離したので、酢酸エチル(3X70mL)で水層を抽出した。合わせた有機物を2N NaOH、2N HCl及びブライン(それぞれ20mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、表題化合物237(5.4g、95%)が透明油状物質として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 217.13 (実測値) 256.3 (M+K).

【0365】

ステップ4: (2S, 4R) - t - ブチル 4 - (トシルオキシ) - 2 - (トシルオキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (238)

化合物237を使用して手順E-2(表3)を用い、表題化合物238を白色固形物として得た(6.4g、49%)。

LRMS(ESI): (計算値) 525.15 (実測値) 426.4 (M-Boc+H).

【0366】

ステップ5: (1R, 4R) - t - ブチル 5 - ベンジル - 2, 5 - ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - カルボキシレート (239)

化合物238を使用して手順F-2(表3)を用い、表題化合物239を得た(0.7g、26%)。

LRMS(ESI): (計算値) 288.18 (実測値) 289.3 (MH)+.

【0367】

ステップ6: (1R, 4R) - 2 - ベンジル - 2, 5 - ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (240)

化合物239を使用して手順B-2(表3)を用い、表題化合物240をベージュ色固形物として得た(0.59g、93%)。

【0368】

ステップ7: (1R, 4R) - 2 - ベンジル - 5 - (4 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (241)

10

20

30

40

50

化合物 240 を使用して手順 I - 2 (表 3) を用い、表題化合物 241 を得た (0.32 g、84%)。

LRMS(ESI): (計算値) 333.15 (実測値) 334.5 (MH)+.

【0369】

ステップ 8: (1R, 4R) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタンギ酸塩 (242)

化合物 241 を使用して手順 H - 2 (表 3) を用い、表題化合物 242 を透明油状物質として得た (0.30 g、100%)。

LRMS(ESI): (計算値) 243.10 (実測値) 244.2 (MH)+.

【0370】

ステップ 9: エチル 2 - ((1R, 4R) - 5 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル)ピリミジン - 5 - カルボキシレート (243)

化合物 242 を使用して手順 C - 2 (表 3) を用い、表題化合物 243 を白色固形物として得た (0.21 g、70%)。

LRMS(ESI): (計算値) 393.14 (実測値) 394.5 (MH)+.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (ppm): 8.81 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 8.23 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.75-3.68 (m, 3H), 3.43 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【0371】

ステップ 10: N - ヒドロキシ - 2 - ((1R, 4R) - 5 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル)ピリミジン - 5 - カルボキサミド (244)

化合物 243 を使用して手順 D - 2 (表 3) を用い、表題化合物 244 を黄色固形物として得た (0.15 g、71%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (ppm): 11.06 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.46 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 2H). LRMS(ESI): (計算値) 380.12 (実測値) 381.4 (MH)+.

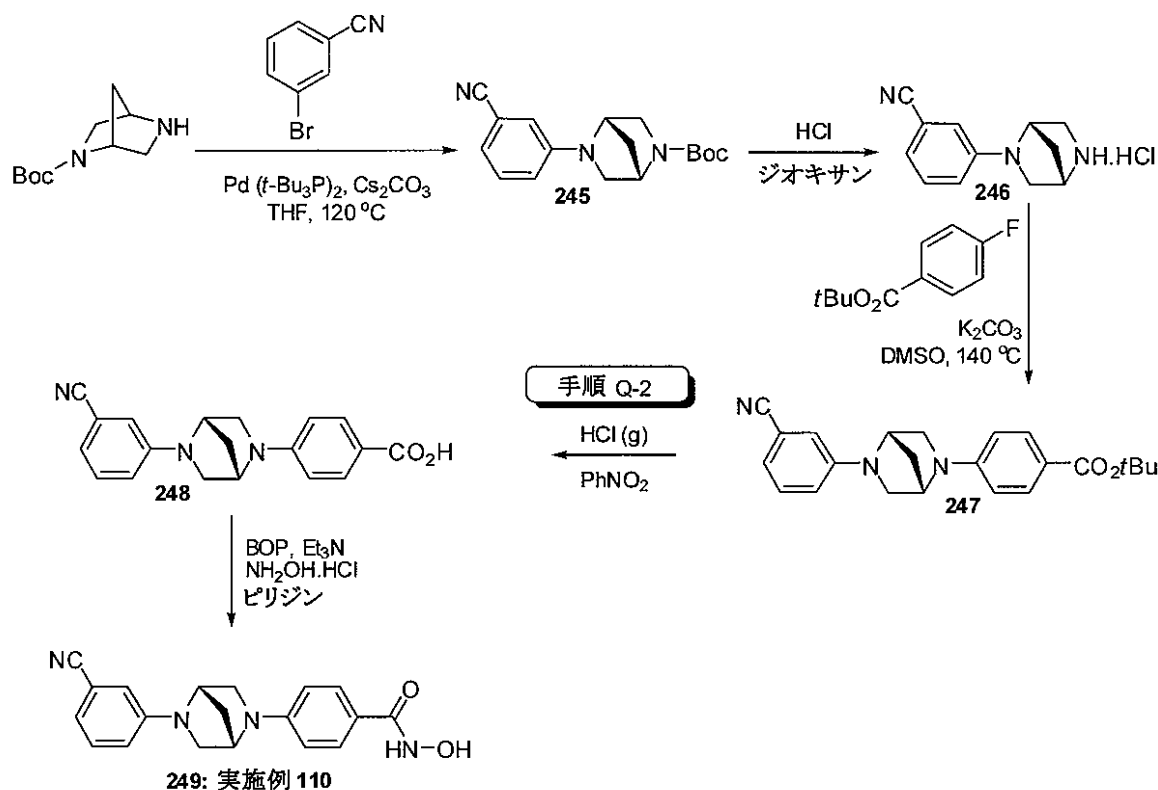
スキーム 40

10

20

30

【化 1 4 3】



【 0 3 7 2】

(実施例 1 1 0)

4 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド (2 4 9)

ステップ 1 : (1 S , 4 S) - t - ブチル 5 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (2 4 5)

(1 R , 4 R) - t - ブチル 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート及び 3 - プロモベンゾニトリルを使用して手順 I - 2 (表 3) を用い、表題化合物 2 4 5 をオフホワイトの糊状物質として得た (2 . 4 g 、 7 9 %) 。

LRMS(ESI): (計算値) 299.16 (実測値) 300.3 (MH)+.

【 0 3 7 3】

ステップ 2 : 3 - ((1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (2 4 6)

化合物 2 4 5 を使用して手順 B - 2 (表 3) を用い、表題化合物 2 4 6 を白色固形物として得た (1 . 8 5 g 、 9 8 %) 。

LRMS(ESI): (計算値) 199.11 (実測値) 200.2 (MH)+.

【 0 3 7 4】

ステップ 3 : t - ブチル 4 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ベンゾエート (2 4 7)

化合物 2 4 6 を使用して手順 G - 2 (表 3) を用い、表題化合物 2 4 7 を透明油状物質として得た (0 . 4 5 g 、 3 3 %) 。

LRMS(ESI): (計算値) 375.19 (実測値) 376.5 (MH)+.

【 0 3 7 5】

¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.59 (dt, J = 10, 2.5 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.48 (s, 9H).

【0376】

ステップ4：4 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) 安息香酸 (2 4 8)

H C l (ガス) とニトロメタン (2 5 m L) の飽和混合物に、表題化合物 2 4 7 (0 . 8 5 g 、 2 . 2 6 4 ミリモル) を加えた。透明溶液を 2 時間攪拌し、次いで濃縮した。ベージュ色残留物を一晩かけてエーテルと一緒にすりつぶし、濾過すると、表題化合物 2 4 8 (3 1 5 m g 、 3 9 %) がベージュ色固形物として得られた。

LRMS(ESI): (計算値) 319.13 (実測値) 320.3 (MH)+.

【0377】

ステップ5：4 - ((1 S , 4 S) - 5 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド (2 4 9)

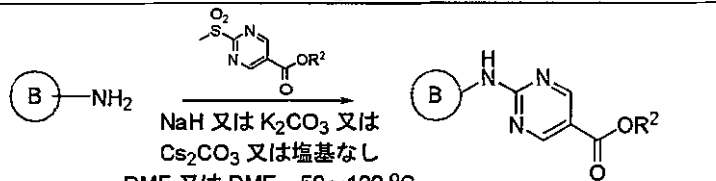
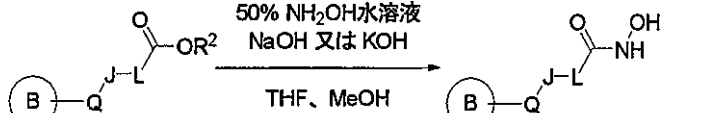
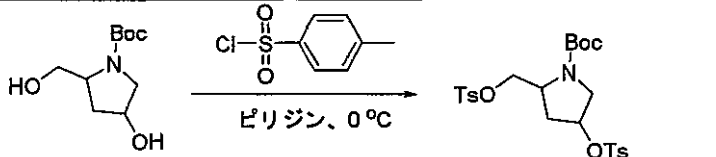
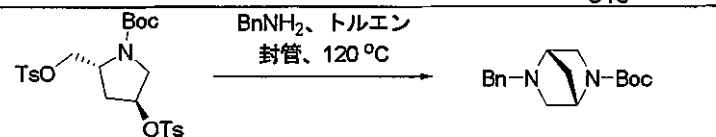
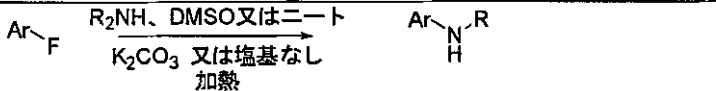
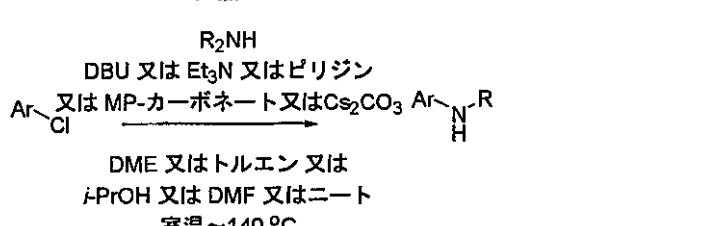
表題化合物 2 4 8 (0 . 2 1 g 、 0 . 5 9 0 ミリモル) 及び B O P (0 . 2 8 7 g 、 0 . 6 4 9 ミリモル) を合わせ、ピリジン (5 . 9 0 m l) を加えた。混合物を 1 5 分間攪拌した。ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0 . 0 4 5 g 、 0 . 6 4 9 ミリモル) を加え、一晩かけて室温で混合物を攪拌した。混合物を濃縮し、水及び 3 N H C l を加えた (p H = 5 とした) 。この混合物水溶液を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を T H F (3 m L) 及び M e O H (3 m L) に溶解し、4 M K O H (0 . 3 m l) を加えて、均一混合物を部分的に濃縮した。その結果得られる水溶液を水で希釈し、3 N H C l (0 . 4 m l) を加えた。沈殿物を濾過し、水及びエーテルで洗浄し、H i - V a c で一晩かけて汲み上げると、表題化合物 2 4 9 (0 . 1 8 g 、 9 1 %) がピンク色固形物として得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 10.81 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 2.06 (s, 2H). LRMS(ESI): (計算値) 334.1 (実測値) 333.4 (MH)-.

【0378】

本発明の化合物を合成するために使用される一般手順 A - 2 から Q - 2 について、表 3 において説明されている。それぞれの一般手順の具体例が、特定の実施例の指示されたステップで与えられる。基質及び方法は、本発明の範囲内で化合物の合成を行いやすいように当業者が修正及び / 又は適応させることができることが理解される。

【表 3 - 1】

手順	スキーム	実施例	ステップ	反応条件
A-2	30	100	1	$\text{Ar-CH}_2\text{-Cl} \xrightarrow[\text{DMF, 80}^\circ\text{C}]{\text{HNR}_2, \text{Na}_2\text{CO}_3, \text{NaI}} \text{Ar-CH}_2\text{-NR}_2$
B-2	30	100	2	$\text{R}_2\text{NBoc} \xrightarrow{\text{HCl / ジオキサン}} \text{R}_2\text{NH}$
C-2	30	100	3	 <p> $\text{B-NH}_2 \xrightarrow[\text{DMF 又は DME, 50} \sim \text{100}^\circ\text{C}]{\text{NaH 又は K}_2\text{CO}_3 \text{ 又は Cs}_2\text{CO}_3 \text{ 又は 塩基なし}} \text{B-NH-C}_5\text{H}_4\text{N-CO-OR}^2$ </p>
D-2	30	100	4	 <p> $\text{B-Q-C(=O)OR}^2 \xrightarrow[\text{THF, MeOH}]{\text{50\% NH}_2\text{OH水溶液, NaOH 又は KOH}} \text{B-Q-C(=O)NHOH}$ </p>
E-2	31	101	1	 <p> $\text{Boc-pyrrolidine-2,5-diol} \xrightarrow[\text{ピリジン, 0}^\circ\text{C}]{\text{Cl-SO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-Cl}} \text{Boc-pyrrolidine-2,5-di-OTs}$ </p>
F-2	31	101	2	 <p> $\text{Bis-OTs-pyrrolidine} \xrightarrow[\text{封管, 120}^\circ\text{C}]{\text{BnNH}_2, \text{トルエン}} \text{Bicyclic-N-Boc}$ </p> <p>又は</p>
F-2	39	109	5	
G-2	31	101	4	 <p> $\text{Ar-F} \xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3 \text{ 又は 塩基なし, 加熱}]{\text{R}_2\text{NH, DMSO 又は ニート}} \text{Ar-NH-R}$ </p>  <p> $\text{Ar-Cl} \xrightarrow[\text{DME 又は トルエン 又は i-PrOH 又は DMF 又は ニート, 室温} \sim \text{140}^\circ\text{C}]{\text{R}_2\text{NH, DBU 又は Et}_3\text{N 又は ピリジン, 又は MP-カーボネート 又は Cs}_2\text{CO}_3}} \text{Ar-NH-R}$ </p>
H-2	31	101	5	

10

20

30

40

【表 3 - 2】

手順	スキーム	実施例	ステップ	反応条件
I-2	31	101	6	$\text{ArX} + \text{R}_2\text{NH} \xrightarrow[\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2, \text{Cs}_2\text{CO}_3, \text{THF}]{\text{圧力容器, } 110^\circ\text{C}} \text{Ar-NR}_2$ <p>又は $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2, \text{NaOtBu}$ トルエン又はベンゼン又はTHF 圧力容器, 110 °C 又は $\text{Et}_3\text{N}, \text{ジオキサン}$ 超音波処理器</p>
J-2	32	102	3	$\text{R-NH}_2 + \text{Cl-C(=O)-R'} \xrightarrow[\text{THF 又は DCM 又は ベンゼン 又は トルエン}]{\text{DIPEA 又は Et}_3\text{N 又は NaHCO}_3 \text{ 又は ピリジン (DMAP)}} \text{R-NH-C(=O)-R'}$ <p>0~160 °C</p>
K-2	34	104	1	$\text{R}_2\text{NH} + \text{R}'\text{OH} \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N 又は DIPEA 及び}]{\text{N,N'-bis(oxymethyl)pyrrolidine}}$ $\text{R}_2\text{NH} + \text{R}'\text{OH} \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N, DBU}]{\text{1,2-bis(oxymethyl)imidazole}}$ $\text{R}_2\text{N-C(=O)-OR}'$
L-2	37	107	2	$\text{R-COOH} \xrightarrow[\text{MeOH, } 70\sim 95^\circ\text{C}]{\text{HCl 及び/又は H}_2\text{SO}_4} \text{R-COOCH}_3$ <p>又は $\text{CH}_2\text{N}_2, \text{THF}$</p>
M-2	38	108	1	$\text{Boc-N(CH}_2\text{)}_2\text{C(=O)N(CH}_2\text{)}_2\text{H} \xrightarrow[\text{AcOH, MeOH, 還流}]{\text{H}_2\text{CO, BnNH}_2} \text{Boc-N(CH}_2\text{)}_2\text{C(=O)N(CH}_2\text{)}_2\text{N(Bn)H}$
N-2	38	108	2	$\text{Boc-N(CH}_2\text{)}_2\text{C(=O)N(CH}_2\text{)}_2\text{N(Bn)H} \xrightarrow[\text{2) NaBH}_4, \text{THF, 水}]{\text{1) EtOH, 還流}} \text{Boc-N(CH}_2\text{)}_2\text{C(=O)N(CH}_2\text{)}_2\text{N(Bn)H}$ <p> $\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH}_2$ </p>
O-2	39	109	1	$\text{R}_2\text{NH} \xrightarrow[\text{MeOH, } 40^\circ\text{C}]{\text{Boc}_2\text{O, Et}_3\text{N}} \text{R}_2\text{NBoc}$
P-2	39	109	3	$\text{RCOOMe} \xrightarrow[\text{0}^\circ\text{Cから室温}]{\text{LiBH}_4, \text{THF}} \text{RCH}_2\text{OH}$
Q-2	40	110	4	$\text{R-CO-O-C(CH}_3\text{)}_3 \xrightarrow[\text{PhNO}_2]{\text{HCl (g)}} \text{R-COOH}$

【0379】

表 4 で説明されている実施例は、表 3 に示されているような調製順序 (一般手順 A - 1

から Q - 2) 又は表 1 及び / 又は表 5 からの他の調製順序に従って調製された。
【表 4 - 1】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
100	203		2-((1S,4S)-5-ベンズヒドリ ル-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1] ヘプタン-2-イル)-N-ヒド ロキシピリミジン-5-カル ボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 7.80 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.38-7.30 (m, 3H), 3.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.61-1.51 (m, 4H), 1.44-1.28 (m, 4H). LRMS: (計算値) 390.12 (実測値) 391.3 (MH) ⁺ .
101	210		N-ヒドキシ-4-((1R,4R)- 5-m-トリル-2,5-ジアザピ シクロ[2.2.1]ヘプタン-2- イル)ピリミジン-5-カル ボキサミド	(MeOH-d ₄) δ (ppm): 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.42-6.35 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.60 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18-2.03 (m, 2H). MS (m/z): 324.4 (M+H).
102	214		N-ヒドキシ-2-((1S,4S)-5- (3-(トリフルオロメチル)ベ ンゾイル)-2,5-ジアザピシ クロ[2.2.1]ヘプタン-2-イ ル)ピリミジン-5-カルボキ サミド	(CD ₃ OD) d(ppm) 1H: 8.70 (bs, 1H), 8.64 (bs, 1H), 7.62-7.85 (m, 4H), 5.20 (s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.56-3.80 (m, 3H), 2.13 (m, 2H). LRMS (ESD): (計算値) 407.1 (実測値) 406.3 (M)-
103	218		N-ヒドキシ-2-((1S,4S)-5- (3-(トリフルオロメチル)- フェニル)-2,5-ジアザピシ クロ[2.2.1]ヘプタン-2-イ ル)チアゾール-5-カルボキ サミド	(CD ₃ OD) d(ppm) 1H: 7.66 (bs, 1H), 7.33 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.82-6.91 (m, 3H), 4.76 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.70 (dd, J = 9.2 Hz, 18 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.19 (s, 2H). LRMS (ESD): (計算値) 384.0 (実測値) 383.2 (M)-
104	220		(1S,4S)-シクロペンチル 5- (5-(ヒドキシカルボモイ ル)ピリミジン-2-イル)-2,5- ジアザピシクロ[2.2.1]ヘ タン-2-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.07 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 4.93 (m, 2H), 4.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.49-3.25 (m, 2H), 3.24-3.10 (m, 1H), 1.93 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.85-1.40 (m, 8H) LRMS (ESD): (計算値) 347.2 (実測値) 348.3 (MH) ⁺ .

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
105	222		(1S,4S)-ピリジン-3-イルメチル5-(5-(ヒドロキシカルバモイル)ピリミジン-2-イル)-2,5-ジアザピロピロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート	(MeOD-d4) δ(ppm) 1H: 8.66 (s, 2H), 8.59及び8.52 (2s, 1H), 8.50及び8.46 (2d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.90及び7.82 (2d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50-7.39 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.20-5.08 (m, 1H), 4.69 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.66-3.36 (m, 4H), 2.05-1.99 (m, 2H) LRMS (ESI): (計算値) 370.1 (実測値) 371.2 (MH) ⁺
106	224		2-((1S,4S)-5-(ベンゾ[1,2-d]イソキサゾール-3-イル)-2,5-ジアザピロピロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキシミド	(CD3OD) δ(ppm) 1H: 8.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.20 (dd, J = 10 Hz, 13.6 Hz, 2H) LRMS (ESI): (計算値) 352.13 (実測値) 351.0 (M) ⁻
107	227		2-フルオロ-N-ヒドロキシ-4-((1S,4S)-5-(3-(トリフルロメチル)フェニル)-2,5-ジアザピロピロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-ベンズアミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 10.47 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.37 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.74 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.04 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H). MS (m/z): 396.3 (M+H).
108	234		N-ヒドロキシ-2-(7-(4-(トリフルロメチル)ピリジン-2-イル)-3,7-ジアザピロピロ[3.3.1]ノナン-3-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 10.82 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.01 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 23.3 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 22.9 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 23.3 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 23.1 Hz, 2H), 2.07 (s, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H). MS (m/z): 409.6 (M+H).
109	244		N-ヒドロキシ-2-((1R,4R)-5-(4-(トリフルロメチル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザピロピロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.06 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.46 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 2H). MS (m/z): 381.4 (M+H).
110	249		4-((1S,4S)-5-(3-シアノフェニル)-2,5-ジアザピロピロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(dmsO-d6) δ (ppm) 1H: 10.81 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 2.06 (s, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 334.1 (実測値) 333.4 (MH) ⁻

10

20

30

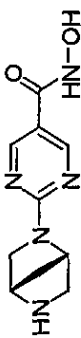
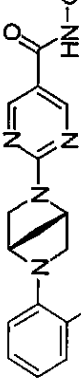
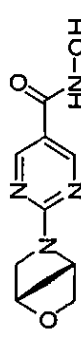

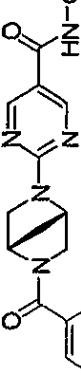

40

50

【表 4 - 3】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
111	250		2-((1S,4S)-5-ベンジル-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.03 (s, 0.9H), 8.98 (s, 0.9H), 8.62 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.64 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H). LRMS: (計算値) 325.15 (実測値) 326.4 (MH) ⁺
112	251		N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-ピトリル-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.0 (br s, 0.5H), 9.0 (br s, 0.4H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 2H), 2.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (m, 2H). LRMS: (計算値) 325.2 (実測値) 324.3 (MH) ⁺
113	252		2-((1S,4S)-5-(4-クロロフェニル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.03 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 7.0, 2.2 Hz, 2H), 6.60 (dd, J = 8.1, 3.3 Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.62 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 345.1 (実測値) 346.1 (MH) ⁺
114	253		(1S,4S)-t-ブチル 5-(5-(ヒドロキシカルバモイル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.09 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.45 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.60-3.30 (m, 3H), 3.14 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.38 (s, 5H), 1.33 (s, 4H). LRMS (ESI): (計算値) 335.16 (実測値) 336.3 (MH) ⁺
115	254		2-((1S,4S)-5-(3-フルオロフェニル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.03 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.20-7.07 (m, 1H), 6.45-6.31 (m, 3H), 5.01 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.7 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 329.13 (実測値) 330.2 (MH) ⁺
116	255		2-((1S,4S)-5-(4-フルオロフェニル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.02 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 6.96 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.62-6.55 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.63 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.47 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 329.1 (実測値) 330.2 (MH) ⁺

【表 4 - 4】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
117	256		2-((1S,4S)-2,5-ジアザピペリジン-2-イル)ピロキニジン-2-イル-N-ヒドロキニジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.17 (br s, 0.5H), 9.79 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.79 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.38-3.22 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.11 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 10.8 Hz, 1H) LRMS (ESI): (計算値) 236.1 (実測値) 236.1 (MH)+
118	257		N-ヒドロキニジン-2-((1S,4S)-5-オトリル-2,5-ジアザピペリジン-2-イル)ピロキニジン-2-イル-N-ヒドロキニジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.02 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.73 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 326.15 (実測値) 326.3 (MH)+
119	258		2-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザピペリジン-2-イル)ピロキニジン-2-イル-N-ヒドロキニジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.06 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.80-3.76 (d, 1H), 3.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.39 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 10.0 Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 236.1 (実測値) 237.1 (MH)+
120	259		N-ヒドロキニジン-2-((1S,4S)-5-フェニル-2,5-ジアザピペリジン-2-イル)ピロキニジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.01 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.12 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.62-6.54 (m, 3H), 5.00 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.63 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.49 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 311.14 (実測値) 312.3 (MH)+
121	260		2-((1S,4S)-5-ベンゾイル-2,5-ジアザピペリジン-2-イル)ピロキニジン-5-カルボキサミド	(MeOD-d4) δ (ppm): 8.69-8.62 (m, 2H), 7.52-7.40 (m, 5H), 5.17 (s, 0.5H), 5.05 (s, 0.5H), 4.57 (s, 0.5H), 3.79-3.74 (m, 3H), 3.64 (d, J = 10.8 Hz, 0.5H), 3.55 (d, J = 11.35 Hz, 0.5H), 3.35-3.30 (m, 0.5H), 2.15-2.04 (m, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 339.1 (実測値) 338.3 (M-)
122	261		N-ヒドロキニジン-2-((1S,4S)-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジアザピペリジン-2-イル)ピロキニジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.0 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.31 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.07 (s, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 379.1 (実測値) 378.2 (M-)

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
123	262		2-((1S,4S)-5-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピロニル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.0 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.42 (d, J = 14 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.84 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.06 (s, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 397.1 (実測値) 396.2 (M).
124	263		N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(2-(トリフルオロメチル)ピロニル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.0 (bs, 1H), 8.97 (bs, 1H), 8.62 (s, 2H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 379.1 (実測値) 378.1 (M).
125	264		N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(4-(トリフルオロメチル)ピロニル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.0 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 379.1 (実測値) 378.1 (M).
126	265		2-((1S,4S)-5-(ベンゾ[e]1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.0 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.44 (bs, 1H), 6.46 (bs, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.94 (bs, 1H), 3.73-3.54 (m, 2H), 2.11 (m, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 353.1 (実測値) 352.2 (M).
127	266		2-((1S,4S)-5-(ベンゾ[e]1,2,5]チアジアゾール-5-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.0 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.44 (bs, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.12 (s, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 369.1 (実測値) 368.2 (M).

10

20

30

40

50

【表 4 - 6】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
128	267		2-((1S,4S)-5-(ベンジル[4],1,3]ジオキソール-5-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシルピリミジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.0 (bs, 1H), 8.9 (bs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.52 (s, 1H) 3.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.02 (s, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 355.1 (実測値) 353.9 (M)-
129	268		2-((1S,4S)-5-(シクロロヘキサールボニル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシルピリミジン-5-カルボキサミド	(MeOD-d4) δ (ppm): 8.67 (s, 2H), 5.12 (d, J=18.0Hz, 1H), 3.72 (d, J=10.2Hz, 1H), 3.63 (dd, J=10.8, 1.9Hz, 0.5H), 3.5-8-3.48 (m, 2H), 3.37 (d, J=11.3Hz, 0.5H), 2.64-2.58 (m, 0.5H), 2.33-2.30 (m, 0.5H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 5H), 1.57-1.19 (m, 6H). LRMS (ESI): (計算値) 345.2 (実測値) 344.3 (M)-
130	269		2-((1S,4S)-5-(2,2-ジフェニルアセチル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシルピリミジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.00 (s, 1H), 9.02 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 0.5H), 8.51 (s, 0.5H), 7.34-7.14 (m, 7H), 7.13-7.06 (m, 2.5H), 7.02-6.97 (m, 0.5H), 5.51 (s, 0.5H), 5.06 (s, 0.5H), 4.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.60-3.10 (m, 4H), 1.95及1.85 (AB d, J = 10.0 Hz, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 429.2 (実測値) 430.3 (MH)+
131	270		N-ヒドロキシ-4-((1S,4S)-5-プロピル-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ベンズアミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 10.79 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.54 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 323.2 (実測値) 324.3 (MH)+
132	271		(1S,4S)-ベンジル 5-(5-(ヒドロキシカルバモイル)ピリミジン-2-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキサミド	(dmsO-d6) d(ppm) 1H: 11.10 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 7.39-7.22 (m, 5H), 5.10-5.00 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.57 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.60-3.30 (m, 4H), 2.0-1.80 (m, 2H) LRMS (ESI): (計算値) 369.1 (実測値) 370.3 (MH)+
133	272		(1S,4S)-イソブチル 5-(5-(ヒドロキシカルバモイル)ピリミジン-2-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキサミド	(dmsO-d6) d(ppm) 1H: 11.07 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.82-3.70 (s, 2H), 3.5-6 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.91-1.70 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H) LRMS (ESI): (計算値) 335.2 (実測値) 336.3 (MH)+

10

20

30

40

50

【表 4 - 7】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
134	273		N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジアザピリジン[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	(CD3OD) d(ppm) 1H: 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.63-3.70 (m, 3H), 3.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 10 Hz, 13.2 Hz, 2H) LRMS (ESI): (計算値) 395.12 (実測値) 394.17 (M)-
135	274		2-((1S,4S)-5-(2,2-ジフルオロペンゾ[d][1,3]ジオキサゾール-5-イル)-2,5-ジアザピリジン[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	(CD3OD) d(ppm) 1H: 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 9.2 Hz, 17.2 Hz, 2H) LRMS (ESI): (計算値) 391.1 (実測値) 390.1 (M)-
136	275		N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジアザピリジン[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	(CD3OD) d(ppm) 1H: 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.60-3.72 (m, 3H), 3.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 10 Hz, 13.2 Hz, 2H) LRMS (ESI): (計算値) 411.1 (実測値) 410.2 (M)-
137	276		N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(4-(トリフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザピリジン[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	(CD3OD) d(ppm) 1H: 8.66 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.72 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.15 (s, 2H) LRMS (ESI): (計算値) 380.1 (実測値) 379.2 (M)-
138	277		N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(2-(トリフルオロエチル)ピリジン-4-イル)-2,5-ジアザピリジン[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	(CD3OD) d(ppm) 1H: 8.63 (bs, 2H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 10 Hz, 22 Hz, 2H) LRMS (ESI): (計算値) 430.14 (実測値) 429.15 (M)-
139	278		2-((1S,4S)-5-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジアザピリジン[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	(CD3OD) d(ppm) 1H: 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.14 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 74.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 10 Hz, 14 Hz, 2H) LRMS (ESI): (計算値) 377.13 (実測値) 376.24 (M)-

10

20

30

40

50

【表 4 - 8】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
140	279		N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	(CD3OD) d(ppm) 1H: 8.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.62 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.60 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.13 (s, 2H) LRMS (ESI): (計算値) 380.12 (実測値) 379.24 (M)-
141	280		2-((1S,4S)-5-(ベンゾ[e][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	(CD3OD) d(ppm) 1H: 8.67 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 10.8 Hz, 2H), 2.3 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 10 Hz, 1H), 2.23 (q, J = 11.2 Hz, 2H) LRMS (ESI): (計算値) 353.1 (実測値) 352.0 (M)-
142	281		N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	(CD3OD) d(ppm) 1H: 8.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.60 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.18 (s, 2H) LRMS (ESI): (計算値) 380.1 (実測値) 379.0 (M)-
143	282		N-ヒドロキシ-2-((1R,4R)-5-p-トリル-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	(dms0-d6) d(ppm) 1H: 11.02 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.53及3.48 (ab d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H) LRMS (ESI): (計算値) 325.2 (実測値) 326.2 (MH)+
144	283		(1S,4S)-イソプロピルピロピル 5-(5-(ヒドロキシカルバモイル)ピリミジン-2-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキサミド	(dms0-d6) d(ppm) 1H: 11.06 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 4.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.80-4.68 (m, 1H), 4.50 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.22-1.08 (m, 6H) LRMS (ESI): (計算値) 321.1 (実測値) 322.2 (MH)+
145	284		(1S,4S)-シクロプロピルピロピル 5-(5-(ヒドキシカルバモイル)ピリミジン-2-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキサミド	(dms0-d6) d(ppm) 1H: 11.07 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 4.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.56 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.21 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.15-0.95 (m, 1H), 0.55-0.49 (m, 2H), 0.48-0.46 (m, 2H) LRMS (ESI): (計算値) 333.1 (実測値) 334.2 (MH)+

10

20

30

40

50

【表 4 - 9】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
146	285		(1S,4S)-テトラヒドロピロピロキサミド	(dmso-d6) d(ppm) 1H: 11.07 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 4.94 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.78-4.65 (m, 1H), 4.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.82-3.63 (m, 2H), 3.56 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.50-3.35 (m, 4H), 3.26-3.15 (m, 1H), 1.95 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 2H) LRMS (ESI): (計算値) 363.2 (実測値) 364.2(MH)+
147	286		2-((1S,4S)-5-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジアザピロピロキサミド]	(CD3OD) d(ppm) 1H: 8.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.06 (m, 3H), 5.20 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.60 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.17 (m, 2H) LRMS (ESI): (計算値) 447.11 (実測値) 446.45 (M)-
148	287		2-((1S,4S)-5-(3-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-2,5-ジアザピロピロキサミド]	(CD3OD) d(ppm) 1H: 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.64 (m, 3H), 5.12 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.13 (m, 2H). MS (m/z): 381.0 (M-H).
149	288		2-((1S,4S)-5-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-2,5-ジアザピロピロキサミド]	(CD3OD) d(ppm) 1H: 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.24 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.72 (m, 3H), 5.13 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.72 (s, 6H), 2.13 (m, 2H). MS (m/z): 369.5 (M+H)
150	289		N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(3-メトキシフェニル)-2,5-ジアザピロピロキサミド]	(CD3OD) d(ppm) 1H: 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 溶媒由来のアーテイクト, 6.22 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (m, 3H), 3.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.12 (dd, J = 9.6 Hz, 18.4 Hz, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 341.15 (実測値) 340.28 (M)-
151	290		N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-メトリル-2,5-ジアザピロピロキサミド]	(CD3OD) d(ppm) 1H: 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 溶媒由来のアーテイクト, 6.42 (m, 3H), 5.10 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.66 (m, 3H), 3.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.12 (dd, J = 9.6 Hz, 27.2 Hz, 2H). MS (m/z): 324.3 (M-H)

【表 4 - 10】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
152	291		N-ヒドロキシ-6-((1S,4S)-5- p-トリフルオロベンジル)ピ ロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) ニコチンアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.87 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.4-3.2 (m, 1H), 2.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H). MS (m/z): 323.4 (M-H)
153	292		N-ヒドロキシ-5-((1S,4S)-5- (3-(トリフルオロメチル)フ エニル)-2,5-ジアザピク ロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) ピラジン-2-カルボキサミ ド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.99 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.44 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.13-2.02 (m, 2H). MS (m/z): 380.3 (M+H)
154	293		N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5- (ピロリジン-1-カルボニル)-2,5-ジアザピクロ[2.2.1] ヘプタン-2-イル)ピリミジ ン-5-カルボキサミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.06 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.67 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.57-3.47 (m, 2H), 3.30-3.19 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 3H), 1.87 (q, J = 9.7 Hz, 2H), 1.80-1.59 (m, 4H). MS (m/z): 333.4 (M+H)
155	294		N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5- (4-(トリフルオロメチル)ピ リミジン-2-イル)-2,5-ジア ザピクロ[2.2.1]ヘプタ ン-2-イル)ピリミジン-5-カ ルボキサミド	(CD3OD) d(ppm) 1H: 8.87 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.15 (s, 2H). MS (m/z): 380.3 (M-H)
156	295		N-ヒドロキシ-6-((1S,4S)-5- (3-(トリフルオロメチル)フ エニル)-2,5-ジアザピク ロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) ピリダジン-3-カルボキサ ミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.34 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.87 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.44 (br s, 1H), 3.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H). MS (m/z): 380.4 (M+H)
157	296		N-ヒドロキシ-2-((1R,4R)-5- 5-m-トリフルオロベンジル)ピ シクロ[2.2.1]ヘプタン-2- イル)ピリミジン-5-カルボ キサミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.01 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.02-6.90 (m, 1H), 6.43-6.35 (m, 3H), 4.98 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.62 (dd, J = 8.9及1.6 Hz, 1H), 3.60-3.44 (m, 2H), 2.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.04 (s, 2H). MS (m/z): 326.4 (M+H)

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 1】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
158	297			(CD3OD) δ (ppm): 8.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.31 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.66 (q, J = 10.8 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.17 (q, J = 10 Hz, 2H). MS (m/z): 436.4 (M+H).
159	298		2-((1S,4S)-5-(3-シアノフェニル)-2,5-ジアザピペリジン-2-イル)N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.04 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.64 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H). MS (m/z): 337.4 (M+H).
160	299		N-ヒドロキシ-4-((1S,4S)-5-(3-メトキシフェニル)-2,5-ジアザピペリジン-2-イル)N-ヒドロキシピペリジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 11.19 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.18-6.11 (m, 2H), 6.08-6.04 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H). MS (m/z): 340.5 (M+H).
161	300		N-ヒドロキシ-4-((1S,4S)-5-(3-メチルフェニル)-2,5-ジアザピペリジン-2-イル)N-ヒドロキシピペリジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 10.79 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.41-6.33 (m, 3H), 4.65 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 2H). MS (m/z): 324.4 (M+H).
162	301		N-ヒドロキシ-4-((1S,4S)-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジアザピペリジン-2-イル)N-ヒドロキシピペリジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 10.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.60 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.06 (s, 2H). MS (m/z): 378.5 (M+H).
163	302		N-ヒドロキシ-4-((1R,4R)-5-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザピペリジン-2-イル)N-ヒドロキシピペリジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm): 10.83 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 2H). MS (m/z): 379.5 (M+H).

【表 4 - 1 2】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
164	303		N-ヒドロキシ-4-((1S,4S)-5-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ベンズアミド	(dmso-d ₆) δ (ppm) 1H: 10.83 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 378.13 (実測値) 379.1 (MH) ⁺
165	304		N-ヒドロキシ-4-((1S,4S)-5-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ベンズアミド	¹ H NMR (DMSO -d ₆) δ (ppm): 10.83 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 25.5, 4.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.05 (s, 0.5H), 4.97 (s, 0.5H), 4.74 (s, 1H), 3.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.52-3.35 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H).
166	305		N-ヒドロキシ-N-メチル-4-((1S,4S)-5-p-トリル-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ベンズアミド	¹ H NMR (DMSO -d ₆) δ (ppm): 9.77 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H). MS (m/z): 338.4 (M+H).
167	306		4-((1S,4S)-5-p-トリル-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)安息香酸	¹ H NMR (DMSO -d ₆) δ (ppm): 7.65 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.54 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 2H). MS (m/z): 304.4 (M+H)
168	307		N-ヒドロキシ-N-メチル-2-((1S,4S)-5-p-トリル-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	(DMSO) δ (ppm) 1H: 10.18 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.60-3.47 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 339.2 (実測値) 340.4 (MH) ⁺
169	308		N-ヒドロキシ-N-メチル-2-((1S,4S)-5-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	(MeOD) δ (ppm) 1H: 8.76 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.72 (dd, J = 9.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.70-3.49 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.21-2.10 (m, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 393.1 (実測値) 394.4 (MH) ⁺

10

20

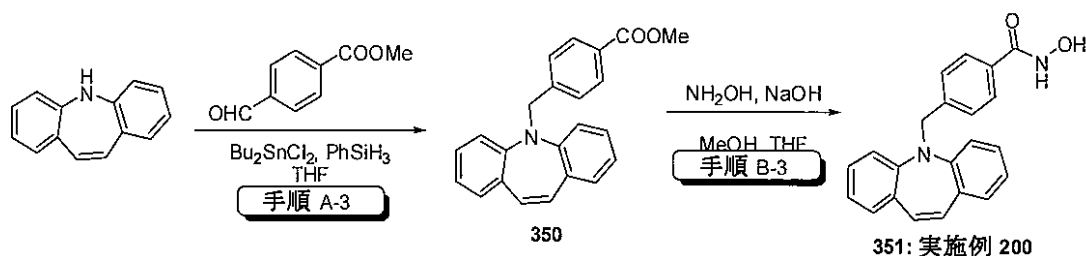
30

40

50

スキーム 5 0

【化 1 4 4】



10

【0380】

(実施例 200)

(Z)-4-((5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(351)

ステップ1: (Z)-メチル4-((5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)メチル)ベンゾエート(350)

(Z)-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン(100mg、0.52ミリモル)、二塩化ジブチルスズ(54mg、0.16ミリモル)及びメチル4-ホルミルベンゾエート(260mg、1.60ミリモル)を、30分間THF(2mL)中で攪拌した。フェニルシランを加え、反応混合物を、3日間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(0%から40%のEtOAc/ヘキサン)により精製した。ある種の生成物を含む分画をNa₂S₂O₄で洗浄した。層が分かれ、有機層を蒸発させると、表題化合物350(147mg、83%)が黄色固形物として得られた。

20

【0381】

ステップ2: (Z)-4-((5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド(351)

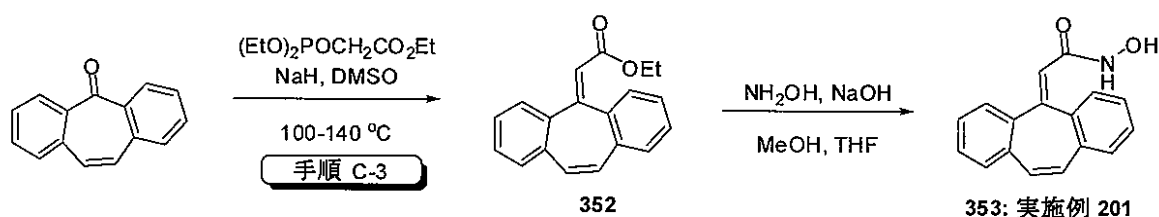
表題化合物350(147mg、0.43ミリモル)、ヒドロキシルアミン(50%水溶液、6mL)及び水酸化ナトリウム(138mg、3.40ミリモル)を室温で一晩かけてメタノール(3mL)及びTHF(3mL)中で攪拌した。有機溶媒を蒸発させ、沈殿物を濾過し、極少量の低温メタノールで洗浄すると、表題化合物351(39mg、26%)が黄色固形物として得られた。

30

¹H NMR(DMSO-d₆) (ppm): 11.06(s, 1H), 8.96(s, 1H), 7.57(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21(td, J = 1.6 及び 7.2 Hz, 2H), 7.18-7.13(m, 2H), 7.10(dd, J = 1.6 及び 7.6 Hz, 2H), 6.6(td, J = 1.2 及び 7.2 Hz, 2H), 6.85(s, 2H), 5.00(s, 2H). LRMS: 342.1 (計算値) 343.2 (実測値)

スキーム 5 1

【化 1 4 5】



40

【0382】

(実施例 201)

化合物(353)

ステップ1: 化合物(352)

水素化ナトリウム(0.55g、14.0ミリモル、油中60%、ヘキサンで洗浄)を

50

DMSO (20 mL) 中に分散させた懸濁液に、エチル 2 - (ジエトキシホスホリル) 酢酸塩 (2.8 mL、14.0 ミリモル) の DMSO (5 mL) 溶液を加えた。混合物を 30 分間攪拌した。ケトン (2.5 g、12.1 ミリモル) の DMSO (20 mL) 溶液を加え、100 で 30 時間かけて反応混合物を攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、氷水混合液中に注ぎ込み、1 時間かけて激しく攪拌した。次いで沈殿物を濾過して、乾燥させると、表題化合物 352 (2.75 g、82% 粗収率) がベージュ色固形物として得られた。

MS (m/z): 277.0 (M+H).

【0383】

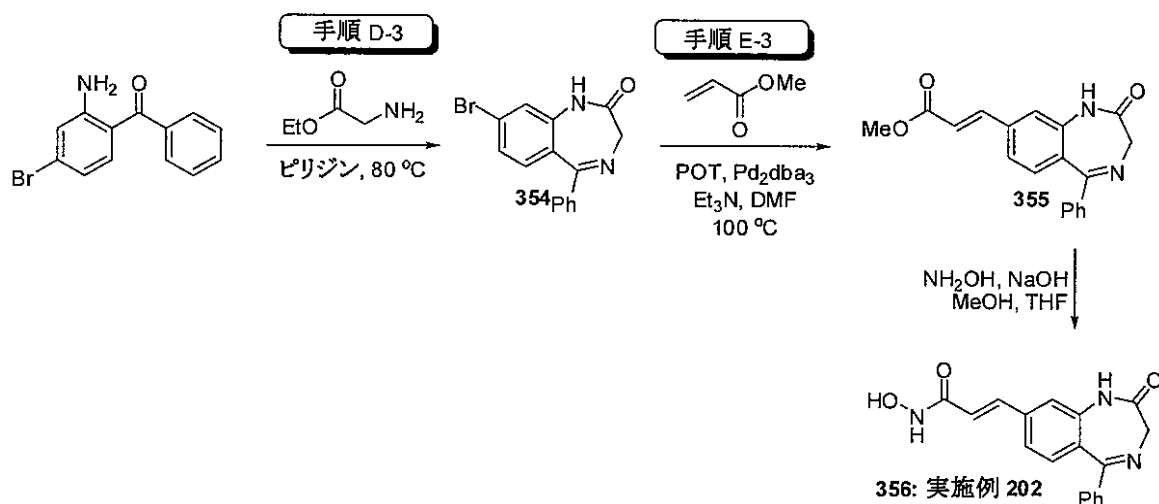
ステップ 2: 化合物 (353)

化合物 352 を使用して手順 B - 3 (表 5) を用い、表題化合物 353 を黄色固形物として得た (220 mg、75%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 10.7-10.4 (1H, br s), 8.9-8.7 (1H, br s), 7.44-7.25 (8H, m), 6.99 及び 6.91 (2H, AB 二重線, J = 12.1 Hz), 5.75 (1H, s). MS (m/z): 264.0 (M+H).

スキーム 52

【化 146】



【0384】

(実施例 202)

(E) - N - ヒドロキシ - 3 - ((Z) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン - 8 - イル) アクリルアミド (356)

ステップ 1: (Z) - 8 - プロモ - 5 - フェニル - 1H - ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン - 2 (3H) - オン (354)

(2 - アミノ - 4 - プロモフェニル) (フェニル) メタノン (1.75 g、10 ミリモル)、エチル 2 - アミノ酢酸塩 (2.23 g、16 ミリモル) 及びピリジン (40 mL) を、80 で約 3 日間一緒に攪拌した。ピリジンを蒸発させ、残留物を、5% メタノールの酢酸エチル溶液中ですりつぶすと、表題化合物 354 (1.6 g、51%) が黄色固形物として得られた。

【0385】

ステップ 2: (E) - メチル 3 - ((Z) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン - 8 - イル) アクリレート (355)

表題化合物 354 (400 mg、1.28 ミリモル)、アクリル酸メチル (132 mg、1.54 ミリモル)、Pd 2 (dba) 3 (16 mg、0.038 ミリモル)、POT (24 mg、0.07 ミリモル) 及びトリエチルアミン (0.446 mL、3.2 ミリモル) を DMF (15 mL) 中で混合した。窒素により混合物のガス抜きを 5 分間行い、反

10

20

30

40

50

応混合物を2時間100℃まで加熱した。DMFを除去し、残留物を酢酸エチルと水とに分配した。2つの層が分かれ、酢酸エチルの2つの他の部で水層を抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー（50%から65%の酢酸エチルのヘキサン溶液）により粗生成物を精製すると、表題化合物355（135mg、33%）が淡黄色固形物として得られた。

¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 10.56 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.16 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

【0386】

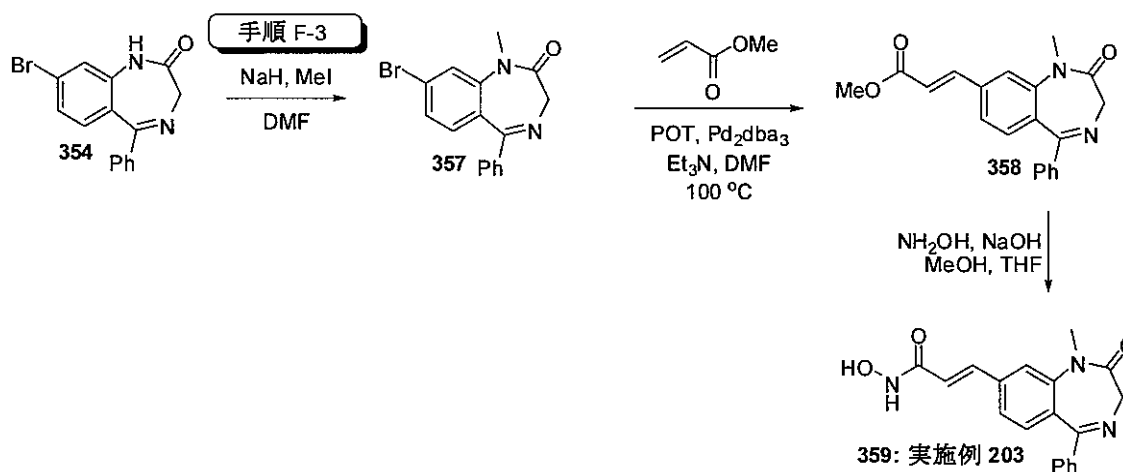
ステップ3: (E)-N-ヒドロキシ-3-((Z)-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル)アクリルアミド(356)

化合物355を使用して手順B-3(表5)を用い、表題化合物356を黄色固形物として得た(20mg、24%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) (ppm): 10.54 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.17 (td, J=7.2, 1.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J=5.9 Hz, 1H), 4.12-4.01 (br s, 2H). MS (m/z): 322.2 (M+H).

スキーム53

【化147】



【0387】

(実施例203)

(E)-N-ヒドロキシ-3-((Z)-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル)アクリルアミド(359)

ステップ1: (Z)-8-プロモ-1-メチル-5-フェニル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(357)

表題化合物354(3.1g、11.8ミリモル)、水素化ナトリウム(565mg、14.14ミリモル)及びヨウ化メチル(0.88mL、14.14ミリモル)を室温で6時間かけてDMF(60mL)中で一緒に攪拌した。DMFを除去し、残留物をEtOAcと水とに分配した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1から1:2)により粗生成物を精製すると、表題化合物357(2.3mg、60%)が白色固形物として得られた。

【0388】

ステップ2: (E)-メチル3-((Z)-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル)アクリレート

(3 5 8)

化合物 3 5 7 を使用して手順 E - 3 (表 5) を用い、表題化合物 3 5 8 を淡褐色固形物として得た (3 8 0 m g 、 4 5 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm): 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 3H), 7.26-7.25 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.30 (s, 3H) ..

【 0 3 8 9 】

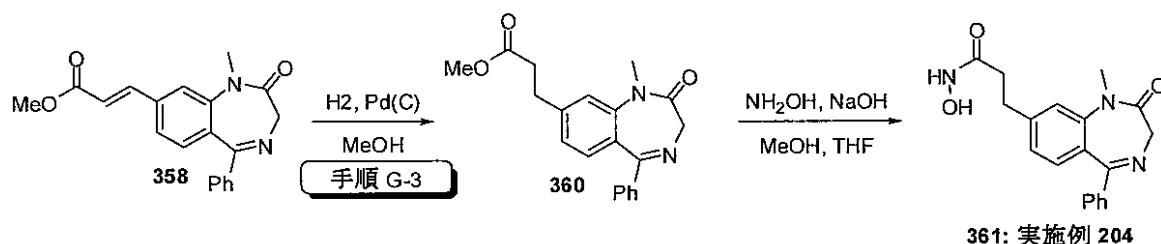
ステップ 3 : (E) - N - ヒドロキシ - 3 - ((Z) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 8 - イル) アクリルアミド (3 5 9)

化合物 3 5 8 を使用して手順 B - 3 (表 5) を用い、表題化合物 3 5 9 をベージュ色固形物として得た (6 0 m g 、 1 7 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (CD $_3$ OD) (ppm): 7.70-7.56 (m, 7H), 7.29 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H). MS (m/z): 336.1 (M+H).

スキーム 5 4

【 化 1 4 8 】



【 0 3 9 0 】

(実施例 2 0 4)

(Z) - N - ヒドロキシ - 3 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 8 - イル) プロパンアミド (3 6 1)

ステップ 1 : (Z) - メチル 3 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 8 - イル) プロパノエート (3 6 0)

表題化合物 3 5 8 (4 1 0 m g 、 1 . 2 3 ミリモル) をメタノール (3 0 m L) 中に溶解し、Pd (C) (2 5 0 m g) を加えた。この反応混合物を、2 時間かけて水素雰囲気下で攪拌した。触媒を濾過して取り除き、濾過液を蒸発させると、表題化合物 3 6 0 (3 7 0 m g 、 9 0 %) が透明油状物質として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm): 7.65-7.61 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28-7.22 (m, 4H), 4.51 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H) ..

【 0 3 9 1 】

ステップ 2 : (Z) - N - ヒドロキシ - 3 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 8 - イル) プロパンアミド (3 6 1)

化合物 3 6 0 を使用して手順 B - 3 (表 5) を用い、表題化合物 3 6 1 を透明油状物質として得た (5 0 m g 、 1 4 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (CD $_3$ OD) (ppm): 7.68-7.63 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29-7.23 (m, 4H), 4.58 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H),

10

20

30

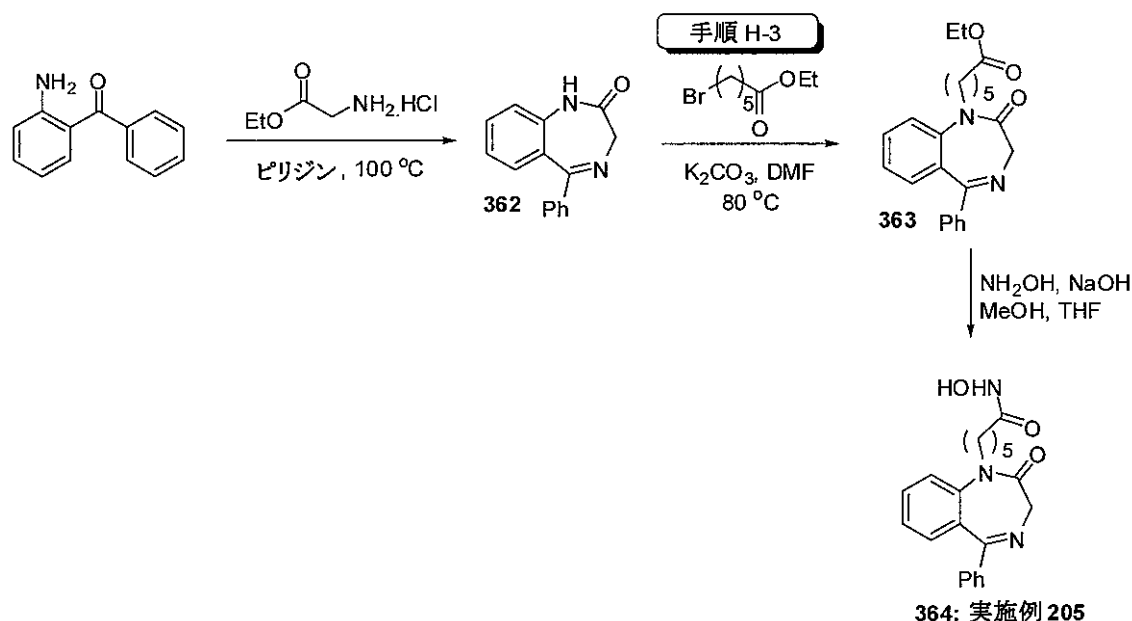
40

50

3.42 (s, 3H), 2.97 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.40 (t, J=7.8 Hz, 2H). MS (m/z): 338.2 (M+H).

スキーム 5 5

【化 1 4 9】



10

20

【 0 3 9 2 】

(実施例 2 0 5)

(Z) - N - ヒドロキシ - 6 - (2 - オキソ - 5 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 1 - イル) ヘキサナムイド (3 6 4)

ステップ 1 : (Z) - 5 - フェニル - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン (3 6 2)

(2 - アミノフェニル) (フェニル) メタノンを使用して手順 D - 3 (表 5) を用い、表題化合物 3 6 2 を淡黄色固形物として得た (2 . 0 g 、 3 4 %) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 10.56 (s, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.39 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 4.20-4.18 (m, 2H).

30

【 0 3 9 3 】

ステップ 2 : (Z) - エチル 6 - (2 - オキソ - 5 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 1 - イル) ヘキサノエート (3 6 3)

表題化合物 3 6 2 (4 0 0 m g 、 1 . 6 9 ミリモル) 、 エチル 6 - ブロモヘキサノエート (0 . 3 m L 、 1 . 6 9 ミリモル) 及び炭酸カリウム (5 8 4 m g 、 4 . 2 3 ミリモル) を DMF (2 0 m L) 中で混合し、反応混合物を 2 4 時間、 8 0 °C まで加熱した。DMF を除去し、残留物を水と酢酸エチルとに分配した。2 つの層が分かれ、酢酸エチルの 2 つの他の部で水層を抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (2 : 1 から 1 : 2 、 ヘキサン : 酢酸エチル) により粗生成物を精製すると、表題化合物 3 6 3 (4 0 0 m g 、 6 3 %) が透明油状物質として得られた。

40

【 0 3 9 4 】

ステップ 3 : (Z) - N - ヒドロキシ - 6 - (2 - オキソ - 5 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 1 - イル) ヘキサナムイド (3 6 4)

化合物 3 6 3 を使用して手順 B - 3 (表 5) を用い、表題化合物 3 6 4 を黄色油状固形物として得た (1 0 0 m g 、 2 6 %) 。

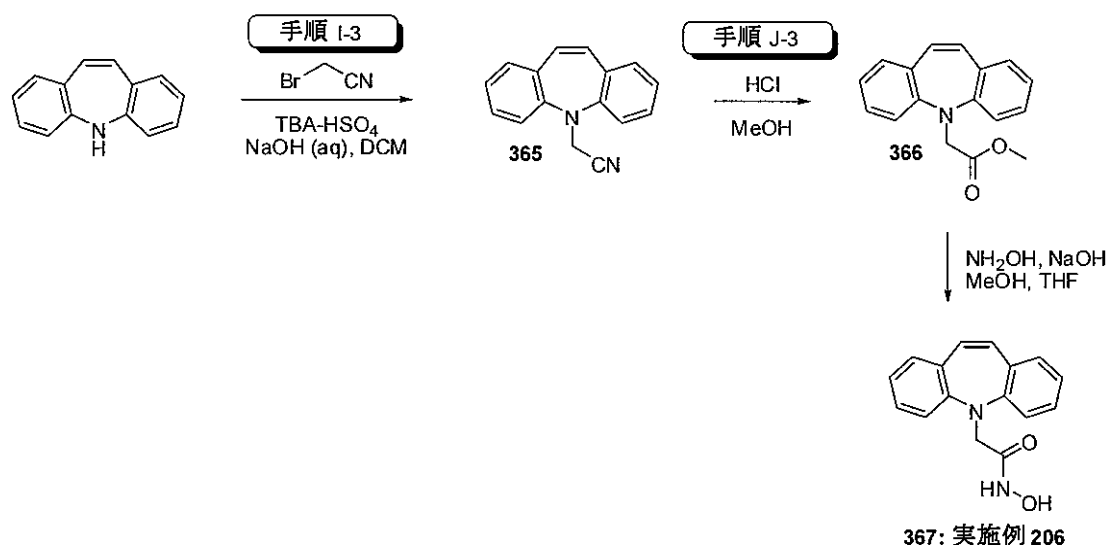
¹H NMR (CD₃OD) (ppm): 7.69-7.61 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 2H)

50

, 7.32-7.25 (m, 2H), 4.58 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.81 (d, J=10.7 Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 1.85 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.56-1.37 (m, 4H), 1.16-1.09 (m, 2H). MS (m/z): 366.1 (M+H).

スキーム 56

【化150】



【0395】

(実施例206)

(Z)-2-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(367)

ステップ1:(Z)-2-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)アセトニトリル(365)

(Z)-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン(0.1g、0.5ミリモル)、硫酸テトラブチルアンモニウム(0.35g、1.0ミリモル)、2-ブロモアセトニトリル(0.4mL、5.0ミリモル)及び50%水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を、DCM(1mL)中で混合し、反応混合物を5日間攪拌した。混合物を水で希釈し、水層をDCMで抽出した(2回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(0%から50%の酢酸エチルのヘキサン溶液)により粗生成物を精製すると、表題化合物365(60mg、50%)が得られた。

¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 7.36-7.31 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 4H), 6.76 (s, 2H), 4.47 (s, 2H).

【0396】

ステップ2:(Z)-メチル2-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)酢酸塩(366)

表題化合物365(60mg、0.26ミリモル)に濃HCl及びメタノールを加えて、反応混合物を5時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を重炭酸ナトリウムと酢酸エチルとに分配した。これらの層が分かれ、酢酸エチルで水層をもう1回抽出した。合わせた有機層を蒸発させると、表題化合物366(40mg、58%粗収率)が得られた。

MS (m/z): 266.0 (M+H).

【0397】

ステップ3:(Z)-2-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(367)

化合物366を使用して手順B-3(表5)を用い、表題化合物367をベージュ色固形物として得た(30mg、24%)。

¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 7.28 (2H, t, J=7.1Hz), 7.16-7.11 (4H, m), 7.04 (2H, t,

10

20

30

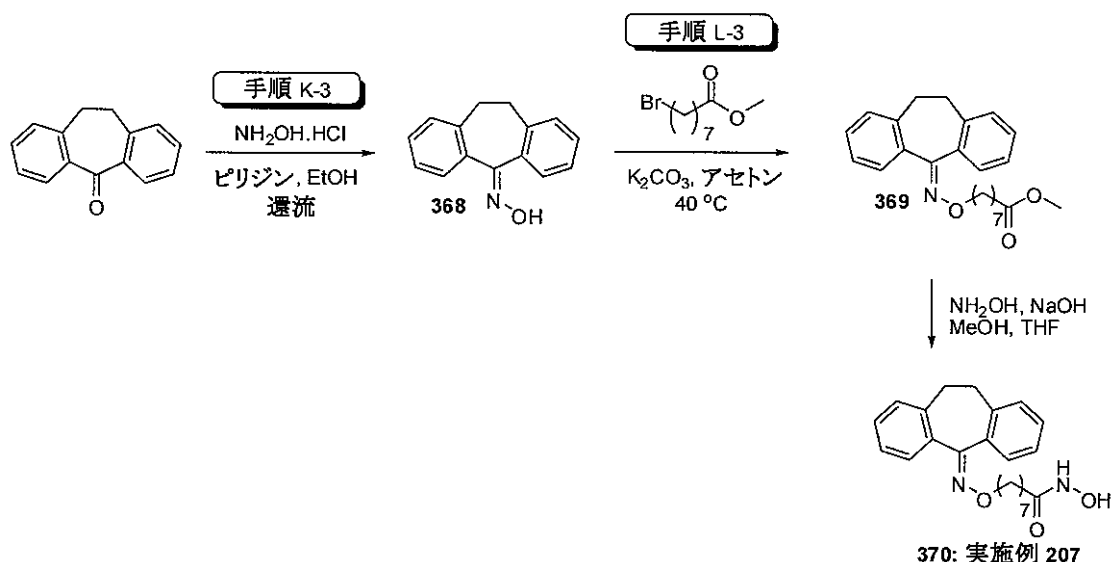
40

50

J=7.1Hz), 6.83 (2H, s), 4.42 (2H, s). MS (m/z): 267.0 (M+H).

スキーム 5 7

【化 1 5 1】



10

【 0 3 9 8】

20

(実施例 2 0 7)

化合物 (3 7 0)

ステップ 1 : 化合物 (3 6 8)

ケトン (3 . 0 g、1 4 . 4 ミリモル)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (3 . 0 g) 及びピリジン (3 mL) をエタノール (3 mL) 中で混合し、反応混合物を 4 時間かけて還流させた。エタノール及びピリジンを蒸発させ、残留物を水で希釈した。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、酢酸エチル (1 5 mL) 及びヘキサン (5 mL) 中ですりつぶすことにより精製し、濾過し、ヘキサンの洗浄し、乾燥させると、表題化合物 3 6 8 (1 . 2 g、4 6 %) が褐色固形物として得られた。

30

MS (m/z): 223 (M+H).

【 0 3 9 9】

ステップ 2 : 化合物 (3 6 9)

表題化合物 3 6 8 (1 0 0 mg、0 . 4 5 ミリモル)、炭酸カリウム (1 8 7 mg、1 . 3 5 ミリモル) 及びメチル 8 - プロモオクタノエート (0 . 1 4 mL、0 . 6 7 ミリモル) をアセトン (1 mL) 中で混合し、反応混合物を 4 時間、4 0 °C まで加熱した。混合物を冷却して、濃縮した。P S トリスアミン (0 . 3 g) 及び D C M を残留物に加え、この混合物を 3 時間攪拌した。この混合物を濾過し、濃縮すると、次のステップで直接使用される表題化合物 3 6 9 が得られた。

40

【 0 4 0 0】

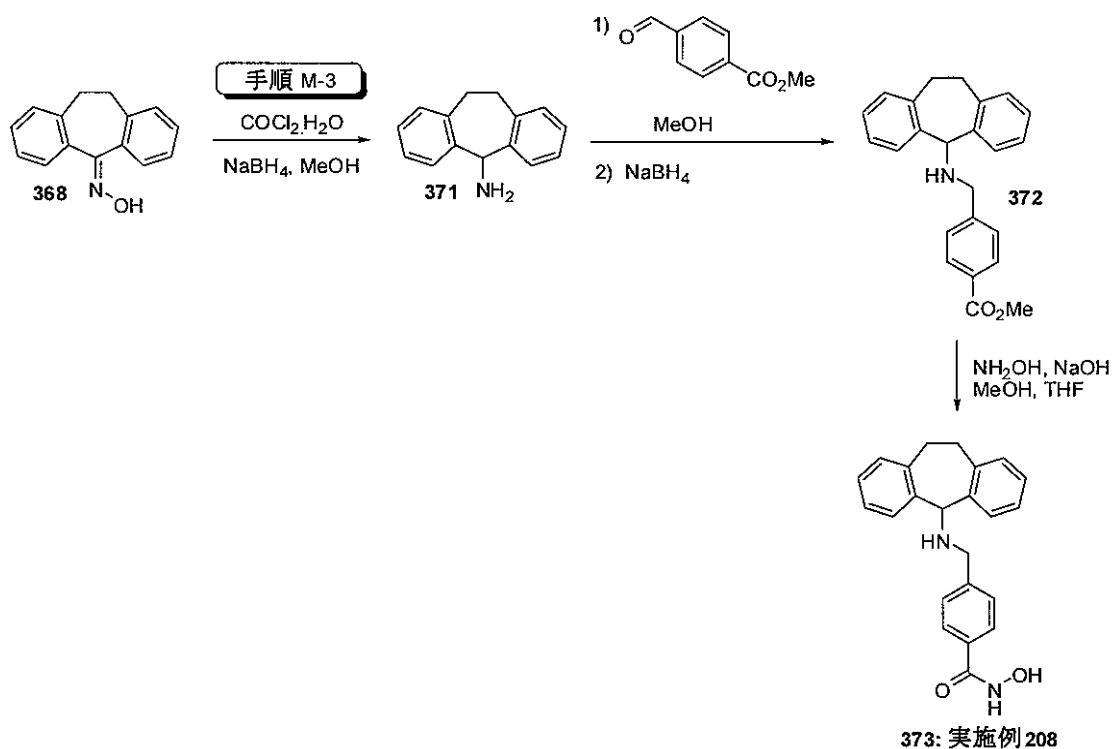
ステップ 3 : 化合物 (3 7 0)

化合物 3 6 9 を使用して手順 B - 3 (表 5) を用い、表題化合物 3 7 0 を得た (2 ステップで 6 7 mg、3 9 %) 。

(CD₃OD) (ppm): 7.51 (dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.13 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.13 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.12-3.00 (m, 4H), 2.06 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.67-1.56 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 6H). MS (m/z): 381.2 (M+H).

スキーム 5 8

【化 1 5 2】



【 0 4 0 1 】

(実施例 2 0 8)

化合物 (3 7 3)

ステップ 1 : 化合物 (3 7 1)

表題化合物 3 6 8 (5 0 m g 、 0 . 2 2 4 ミリモル) 及びホスゲン (1 0 7 m g 、 0 . 4 4 8) をメタノール (5 m L) 中に溶解した。水素化ホウ素ナトリウム (8 . 5 m g 、 2 . 2 4 ミリモル) を少量ずつ加えて、反応混合物を 5 分間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を 5 % N a O H 水溶液 (2 回) 、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させると、表題化合物 3 7 1 が得られた。

30

【 0 4 0 2 】

ステップ 2 : 化合物 (3 7 2)

化合物 3 7 1 を使用して手順 A - 3 (表 5) を用い、表題化合物 3 7 2 を得た (2 9 5 m g 、 8 3 %) 。

【 0 4 0 3 】

ステップ 3 : 化合物 (3 7 3)

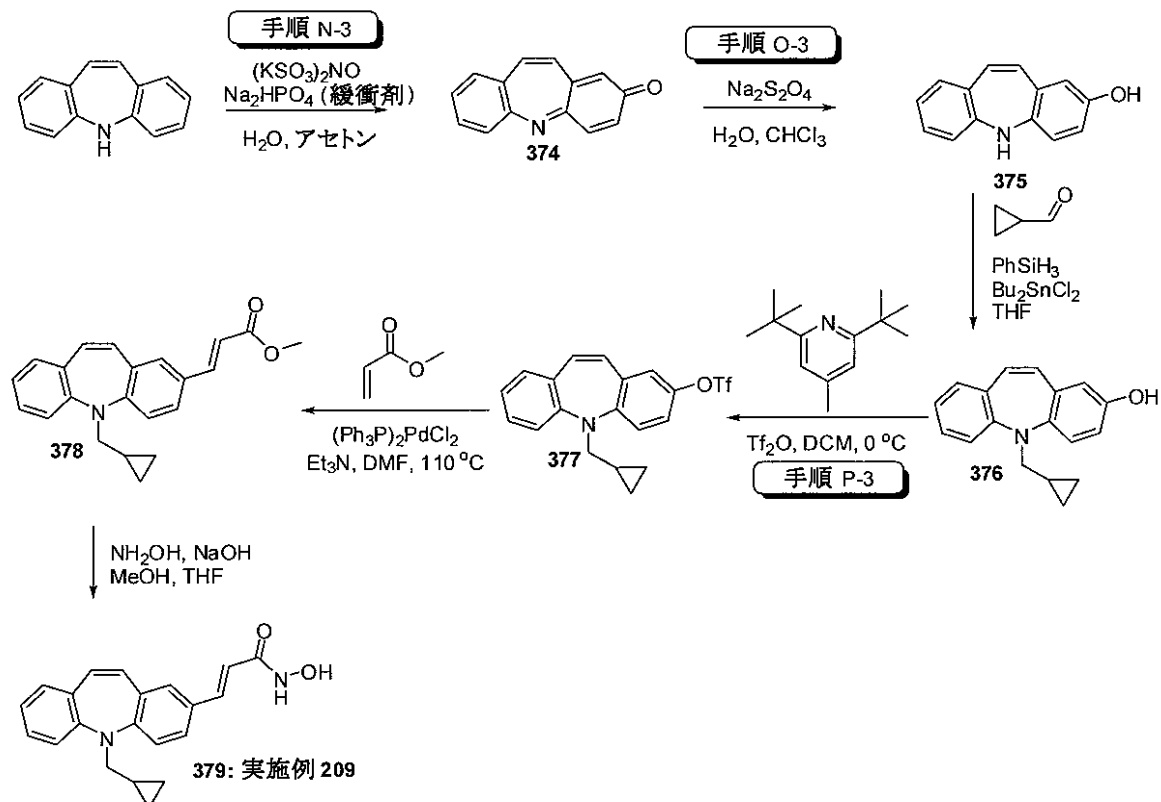
水酸化カリウム (2 3 2 m g 、 4 . 1 3 ミリモル) のメタノール (1 0 m L) 溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2 8 7 m g 、 4 . 1 3 ミリモル) を加え、その後、表題化合物 3 7 2 (2 9 5 m g 、 0 . 8 2 6 ミリモル) の T H F (5 m L) 溶液を加えた。この反応混合物を、室温で 1 時間攪拌した。混合物を 4 0 % H C l で酸性化し、p H = 2 とした。沈殿物を濾過し、固形物をまず水中で、次にメタノール及びヘキサンの中ですりつぐすと、表題化合物 3 7 3 (6 5 m g 、 2 2 %) がオフホワイトの固形物として得られた。

40

$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4) (ppm): 7.80 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.42-7.38 (m, 4H), 7.33-7.27 (m, 4H), 5.49 (br s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.44-3.42 (m, 2H), 3.08 (m, 2H). MS (m/z): 359.1 (M+H).

スキーム 5 9

【化 1 5 3】



10

20

【0404】

(実施例 209)

(E)-3-((Z)-5-(シクロプロピルメチル)-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(379)

ステップ 1: (4aZ, 10Z)-2H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-2-オン(374)

Na_2HPO_4 (2.5 g、9.32 ミリモル) を水 (95 mL) に溶かした水溶液に $(\text{KSO}_3)_2\text{NO}$ (1.8 g、12.7 ミリモル) を加えた。この溶液を、(Z)-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (0.5 g、2.59 ミリモル) のアセトン (50 mL) 溶液に加えた。この反応混合物を、4 で一晩攪拌した。固形物を濾過し、濾過液を蒸発させた。残留物をエーテル及び水に溶解した。2つの層に分かれた。有機層及び固形物を混合し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製すると、表題化合物 374 (170 mg、34%) が得られた。

30

MS (m/z): 207 (M+H).

【0405】

表題化合物 374 (170 mg、0.82 ミリモル) を CHCl_3 (5 mL) 中に可溶化し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ の飽和水溶液を加えた (20 mL)。混合物を 3 時間攪拌した。2つの層に分かれ、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させると、表題化合物 375 (110 mg、65%) が得られた。

40

MS (m/z): 209.9 (M+H).

【0406】

ステップ 3: (Z)-5-(シクロプロピルメチル)-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-2-オール(376)

化合物 375 を使用して手順 A-3 (表 5) を使い、表題化合物 376 を得た (40 mg、64%)。

【0407】

ステップ 4: (Z)-5-(シクロプロピルメチル)-5H-ジベンゾ[b,f]アゼ

50

ピン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (3 7 7)

表題化合物 3 7 6 (9 0 m g 、 0 . 3 4 ミリモル) 及び 2 , 6 - ジ - t - ブチル - 4 - メチルピリジン (1 0 5 m g 、 0 . 4 4 ミリモル) を T H F (0 . 5 m L) 中に可溶化した。この溶液を、0 でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (7 4 μ L 、 0 . 4 4 ミリモル) の T H F (0 . 5 m L) 溶液に加えた。フラスコを T H F (2 \times 0 . 5 m L) ですすいだ。反応混合物を、室温で 3 時間攪拌した。さらにトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1 5 μ L) を加えて、混合物を 1 時間攪拌した。重炭酸ナトリウムの飽和水溶液を加えて、混合物を 5 分間攪拌してから、D C M で抽出した (2 回) 。合わせた有機層を蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (0 % から 2 0 % の E t O A c のヘキサン溶液) により精製すると、他の塩基と混合された表題化合物 3 7 7 (1 9 0 m g) が得られた。

10

MS (m / z) : 396.1 (M + H) .

【 0 4 0 8 】

ステップ 5 : (E) - メチル 3 - ((Z) - 5 - (シクロプロピルメチル) - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 2 - イル) アクリレート (3 7 8)

化合物 3 7 7 を使用して手順 E - 3 (表 5) を使い、表題化合物 3 7 8 を得た (5 0 m g 、 4 4 %) 。

MS (m / z) : 332 (M + H) . 1 H NMR (C D C l ₃) (ppm) : 7.38 (d , J = 16.0 Hz , 1H) , 7.18 (d , J = 8.2 , 2.2 Hz , 1H) , 7.05-6.97 (m , 2H) , 6.84-6.75 (m , 4H) , 6.53 (d , J = 11.3 Hz , 1H) , 6.46 (d , J = 11.3 Hz , 1H) , 6.97 (d , J = 16.0 Hz , 1H) , 3.57 (s , 3H) , 3.37 (d , J = 4.7 Hz , 2H) , 0.83-0.79 (m , 1H) , 0.24-0.19 (m , 2H) , 0.04-0.00 (m , 2H) .

20

【 0 4 0 9 】

ステップ 6 : (E) - 3 - ((Z) - 5 - (シクロプロピルメチル) - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 2 - イル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (3 7 9)

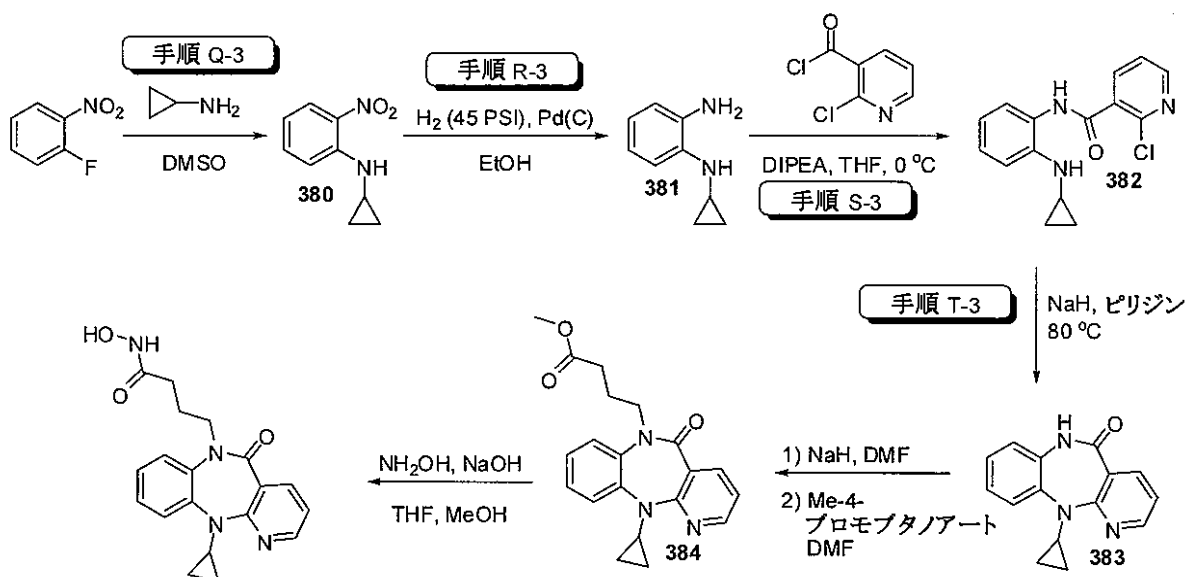
化合物 3 7 8 を使用して手順 B - 3 (表 5) を使い、表題化合物 3 7 9 を得た (7 m g 、 1 4 %) 。

1 H NMR (C D ₃ O D) (ppm) : 7.5-7.4 (2H , m) , 7.25-7.2 (2H , m) , 7.05-7.0 (3H , m) , 6.99-9.93 (1H , m) , 6.75-6.65 (2H , 2d が認められた) , 6.33 (1H , d , J = 15.7 Hz) , 3.57 (2H , d , J = 6.4 Hz) , 1.05-0.95 (1H , m) , 0.45-0.37 (2H , m) , 0.25-0.18 (2H , m) . MS (m / z) : 333.1 (M + H) .

30

スキーム 6 0

【 化 1 5 4 】



40

385: 実施例 210

50

【0410】

(実施例210)

4 - (11 - シクロプロピル - 5 - オキソ - 5 H - ベンゾ [b] ピリド [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 6 (1 1 H) - イル) - N - ヒドロキシブタンアミド (3 8 5)
 ステップ 1 : N - シクロプロピル - 2 - ニトロアニリン (3 8 0)

1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン (1 . 8 5 m L 、 1 7 5 ミリモル) 及びシクロプロパンアミン (2 . 4 3 m L 、 3 5 ミリモル) を 3 時間かけて D M S O 中で攪拌した。水を加え (2 5 0 m L) 、混合物をエーテル (2 X 2 5 0 m L) で抽出した。この合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させると、表題化合物 3 8 0 (3 . 1 g 、 9 9 %) がオレンジ色油状物質として得られた。

10

MS (m / z) : 178.9 (M + H) . ¹H NMR (C D C l ₃) (ppm) : 8.15 (dd , J = 8.6 , 1.6 Hz , 1H) , 8.09 (s , 1H) , 7.49-7.45 (m , 1H) , 7.32 (dd , J = 8.6 , 1.4 Hz , 1H) , 6.72-6.67 (m , 1H) , 2.60-2.58 (m , 1H) , 0.94-0.89 (m , 2H) , 0.68-0.64 (m , 2H) .

【0411】

ステップ 2 : N 1 - シクロプロピルベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (3 8 1)

表題化合物 3 8 0 (3 . 1 g 、 1 7 . 4 ミリモル) 及びパラジウム木炭 1 0 % (0 . 3 g 、 1 0 % w / w) をエタノール (1 0 0 m L) 中で混合し、反応混合物を 4 時間かけて 4 5 P S I の水素雰囲気下で攪拌した。この混合物を濾過して触媒を取り除き、濾過液を蒸発させると、表題化合物 3 8 1 が、これ以上精製することなく使用される黒色油状物質として得られた。

20

MS (m / z) : 148.9 (M + H) .

【0412】

ステップ 3 : 2 - クロロ - N - (2 - (シクロプロピルアミノ) フェニル) ニコチンアミド (3 8 2)

表題化合物 3 8 1 (0 . 8 3 g 、 5 . 8 4 ミリモル) 及びジイソプロピルエチルアミン (1 . 0 2 m L 、 0 . 7 4 ミリモル) を T H F (5 0 m L) 中に溶解した溶液に、0 で 2 - クロロニコチン酸クロリド (1 . 0 3 g 、 5 . 8 4 ミリモル) の T H F 溶液を加えた。反応混合物を、一晚攪拌して、濃縮した。残留物に、飽和重炭酸塩溶液 (3 m L) を加え、この水層を D C M で抽出した (2 X) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。固形物を D C M (3 m L) 中ですりつぶし、濾過した。濾過液を蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィー (0 % から 8 0 % の酢酸エチルのヘキサン溶液) により精製した。2つの固形物を混合すると、表題化合物 3 8 2 (1 . 1 g 、 6 5 %) が白色固形物として得られた。

30

MS (m / z) : 288.0 (M + H) .

【0413】

ステップ 4 : 1 1 - シクロプロピル - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] ピリド [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - オン (3 8 3)

表題化合物 3 8 2 (0 . 7 g 、 2 . 4 ミリモル) 、水素化ナトリウム (0 . 2 9 2 g 、 7 . 3 ミリモル) 及びピリジン (2 0 m L) をまず 8 0 で 5 時間、次に室温で週末にかけて一緒に攪拌した。次いで、反応混合物を氷水混合液中に注ぎ込み、1時間攪拌した。ベージュ色固形物を濾過し、濾過液を酢酸エチルで抽出した (2 回) 。合わせた有機抽出物を乾燥させ、濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (1 0 ~ 7 0 % の酢酸エチルのヘキサン溶液) により精製した。2つの固形物を一緒に混合すると、表題化合物 3 8 3 (0 . 5 1 g 、 8 5 %) がベージュ色固形物として得られた。

40

MS (m / z) : 251.9 (M + H) .

【0414】

ステップ 5 : メチル 4 - (1 1 - シクロプロピル - 5 - オキソ - 5 H - ベンゾ [b] ピリド [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 6 (1 1 H) - イル) ブタノエート (3 8 4)

化合物 3 8 3 を使用して手順 H - 3 (表 5) を用い、表題化合物 3 8 4 を得た (5 0 m

50

g、71%)。

MS (m/z): 352 (M+H). ¹H NMR(CDCl₃) (ppm): 8.38 (dd, J = 4.8, 2.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.24-7.13 (m, 3H), 7.02 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 4.68-4.61 (m, 1H), 3.69-3.54 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.31-2.26 (m, 2H), 1.96 (七重線, J = 6.9 Hz, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.07-1.02 (m, 1H), 0.93-0.87 (m, 1H), 0.66-0.60 (m, 1H), 0.51-0.45 (m, 1H).

【0415】

ステップ6: 4-(11-シクロプロピル-5-オキソ-5H-ベンゾ[b]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-6(11H)-イル)-N-ヒドロキシブタンアミド(385)

10

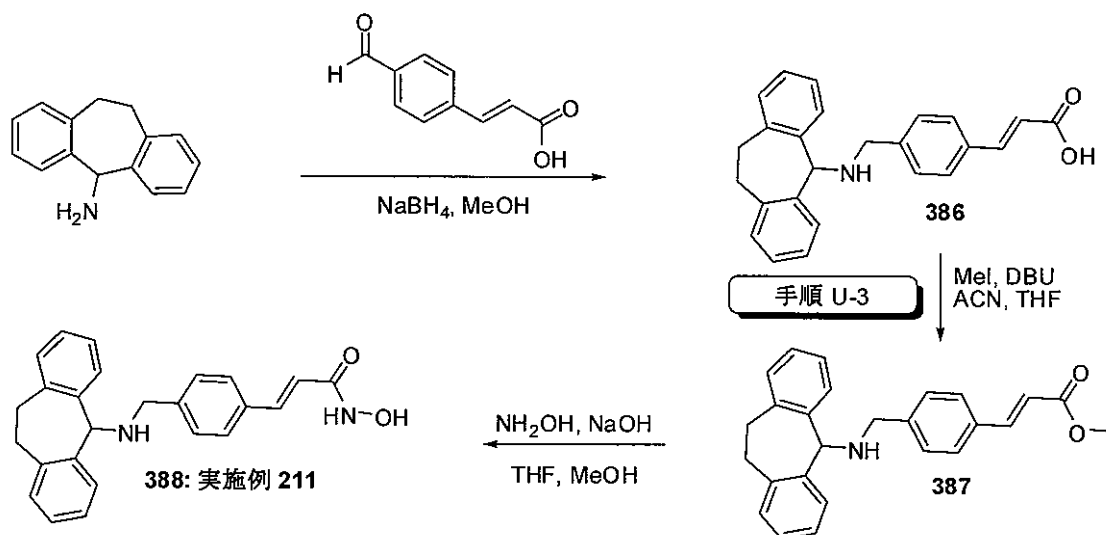
化合物384を使用して手順B-3(表5)を用い、表題化合物385を得た(24mg、49%)。

¹H NMR (CD₃OD) (ppm): 8.36 (1H, dd, J=4.9, 1.7Hz), 8.00 (1H, dd, J=7.6, 1.7Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.1, 1.3Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.0, 1.1Hz), 7.26 (1H, td, J=7.8, 1.3Hz), 7.23-7.17 (1H, 認められたtd), 7.12 (1H, dd, J=7.6, 4.9Hz), 4.58-4.48 (1H, m), 3.76-3.68 (1H, m), 3.60-3.55 (1H, m), 2.06 (2H, t, J=7.6Hz), 1.95-1.80 (1H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.05-0.87 (2H, m), 0.60-0.42 (2H, m). MS (m/z): 353.1 (M+H).

スキーム61

【化155】

20



30

【0416】

(実施例211)

化合物(388)

ステップ1: 化合物(386)

40

出発物質アミンを使用して手順A-3(表5)を用い、表題化合物386を得た(71mg、40%)。

¹H NMR (CD₃OD) (ppm): 7.61-7.53 (3H, m), 7.35 (2H, d, J=8.2Hz), 7.28-7.14 (8H, m), 6.48 (1H, d, J=15.9Hz), 5.05 (1H, s), 3.84 (2H, s), 3.65-3.52 (2H, m), 3.03-2.93 (2H, m). MS (m/z): 368 (M-H).

【0417】

ステップ2: 化合物(387)

表題化合物386(71mg、0.19ミリモル)、DBU(30μL、0.20ミリモル)及びヨウ化メチル(12μL、0.20ミリモル)を、30分間、アセトニトリル(1mL)中で攪拌した。さらにDBU及びヨウ化メチルを加えて、反応混合物を週末に

50

攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を飽和重炭酸塩溶液と酢酸エチルとに分配した。水層を酢酸エチルの他の部分で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させると、次のステップで直接使用される粗化合物 387 が得られた。

【0418】

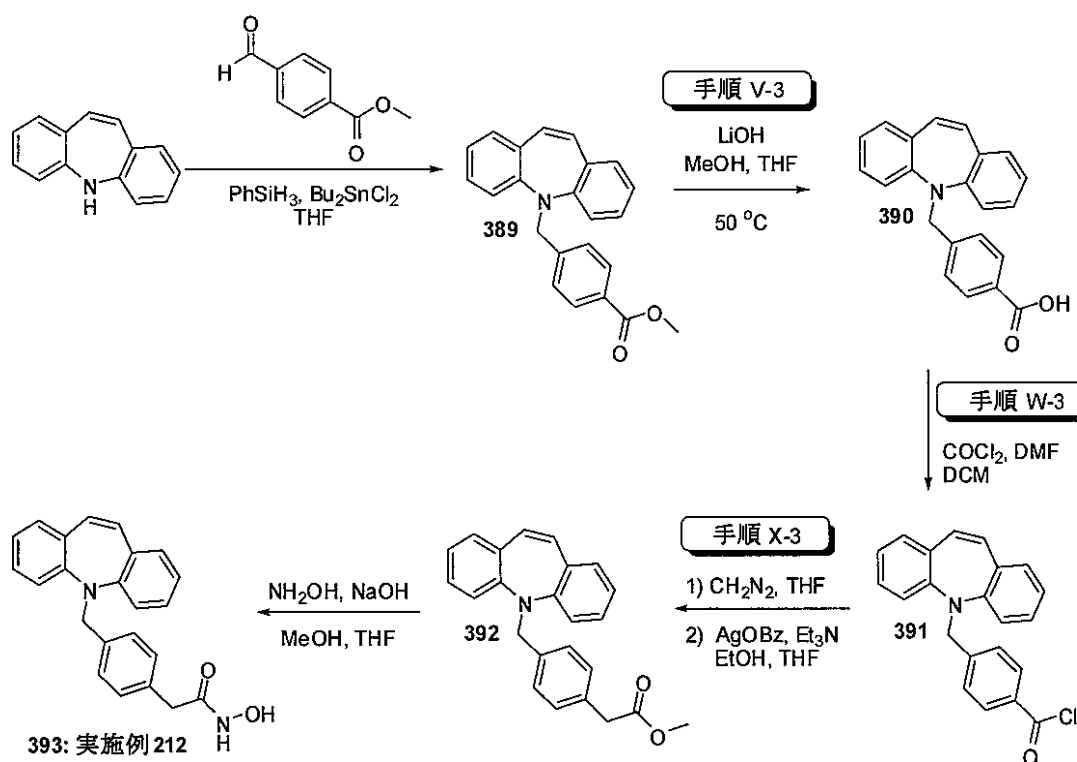
ステップ 3 : 化合物 (388)

化合物 387 を使用して手順 B - 3 (表 5) を用い、表題化合物 388 を得た (50 mg、50%)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) (ppm): 7.70-7.55 (3H, m), 7.47 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.42-7.34 (4H, m), 7.33-7.21 (5H, m), 6.56 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 5.49 (1H, br s), 4.16 (1H, br s), 3.50-3.36 (2H, m), 3.25-2.98 (2H, m). MS (m/z): 385.1 (M+H).

スキーム 62

【化156】



【0419】

(実施例 212)

(Z) - 2 - (4 - ((5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) メチル) フェニル) - N - ヒドロキシアセトアミド (393)

ステップ 1 : (Z) - メチル 4 - ((5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) メチル) ベンゾエート (389)

(Z) - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン を使用して手順 A - 3 (表 5) を用い、表題化合物 389 を得た (1.9 g mg、100%)。

MS (m/z): 342.0 (M+H).

【0420】

ステップ 2 : (Z) - メチル 4 - ((5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン - 5 - イル) メチル) ベンゾエート (390)

表題化合物 389 (1.0 g、2.93 ミリモル) 及び水酸化リチウム (2 N の水溶液、10 mL) を THF (20 mL) 及びメタノール (20 mL) の混合液中で一晩攪拌した。この反応混合物を、3 時間、50 に加熱した。溶媒を蒸発させ、3 N HCl で残留物を酸性化し、 $\text{pH} = 4 \sim 5$ とした。固形物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。母液

を酢酸エチルで抽出した（3回）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物をエーテル中ですりつぶし、2つの固形物を一緒に混合すると、表題化合物390（0.71g、74%）が褐色固形物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm): 7.74 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.22-7.05 (6H, m), 6.98-6.91 (2H, m), 6.83 (2H, s), 5.00 (2H, s). MS (m/z): 326.1 (M+H).

【0421】

ステップ3: (Z)-4-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)メチル)塩化ベンゾイル(391)

表題化合物390（0.72g、2.2ミリモル）及び塩化オキサリル（0.58mL、6.6ミリモル）をDCM（10mL）中で混合し、DMFを数滴加えた。反応混合物を30分間攪拌し、溶媒を蒸発させる（そしてトルエンとともに2回揮散させる）と、次のステップで原料として使用される表題化合物391が得られた。

【0422】

ステップ4: (Z)-メチル2-(4-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)メチル)フェニル)酢酸塩(392)

ニトロソメチル尿素（4.3g、42ミリモル）を0のエーテル中で水酸化カリウム（40%水溶液、7.75mL）と合わせた。この反応混合物を、30分間攪拌し、-78に冷却した。有機相をデカンテーションで分離して、ジアゾメタンのエーテル溶液を得た。0のこの溶液の半分に、表題化合物391（2.2ミリモル）のTHF（20mL）溶液を加え、この反応混合物を0で2時間攪拌した。ジアゾメタンの過剰分を蒸発させ（空気流）、飽和重炭酸塩溶液を加えた。この混合物を酢酸エチルで抽出した（2回）。この合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー（0%から50%の酢酸エチルのヘキサン溶液）により残留物を精製すると、表題化合物392（0.40g、50%）が固形物として得られた。

MS (m/z): 356.1 (M+H).

【0423】

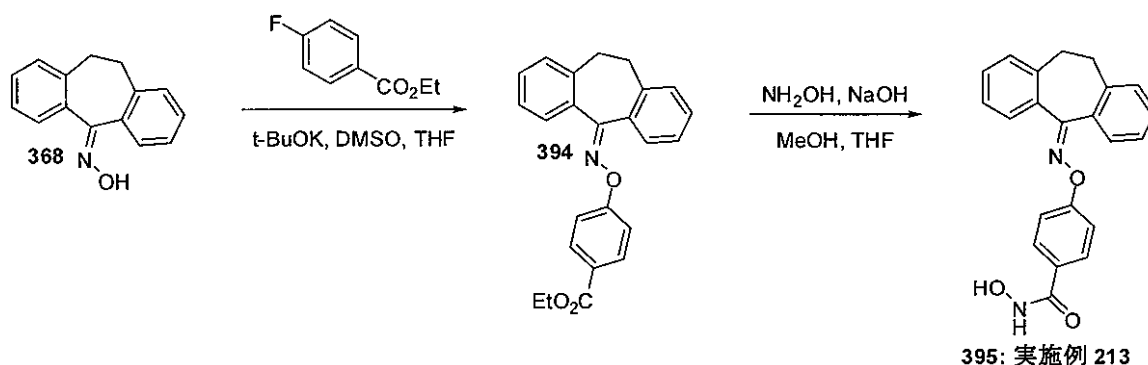
ステップ5: (Z)-2-(4-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)メチル)フェニル)-N-ヒドロキシアセトアミド(393)

化合物392を使用して手順B-3（表5）を用い、表題化合物393を黄色固形物として得た（40mg、36%）。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm): 10.57 (1H, s), 8.74 (1H, s), 7.31 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.19 (2H, td, $J=7.2, 1.6\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.10-7.04 (4H, m), 6.92 (2H, m), 6.81 (2H, s), 4.89 (2H, s), 3.13 (2H, s). MS (m/z): 357.1 (M+H).

スキーム63

【化157】



【0424】

10

20

30

40

50

(実施例 213)

化合物 (395)

ステップ 1: 化合物 (394)

表題化合物 368 (0.26 g、1.16 ミリモル) 及びカリウム *t*-ブトキシド (0.143 g、1.17 ミリモル) を THF (1 mL) 中で 20 分間攪拌した。エチル 4-フルオロベンゾエート (0.171 mL、1.16 ミリモル) の DMSO (0.3 mL) 溶液を加えた。反応混合物を室温で 1 時間、50 で 1 時間、75 で 2 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈した。この有機層を水 (3 回) 及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (0% から 30% の酢酸エチルのヘキサン溶液) により粗生成物を精製すると、表題化合物 394 (0.1 g、23%) が得られた。

MS (m/z): 372 (M+H).

【0425】

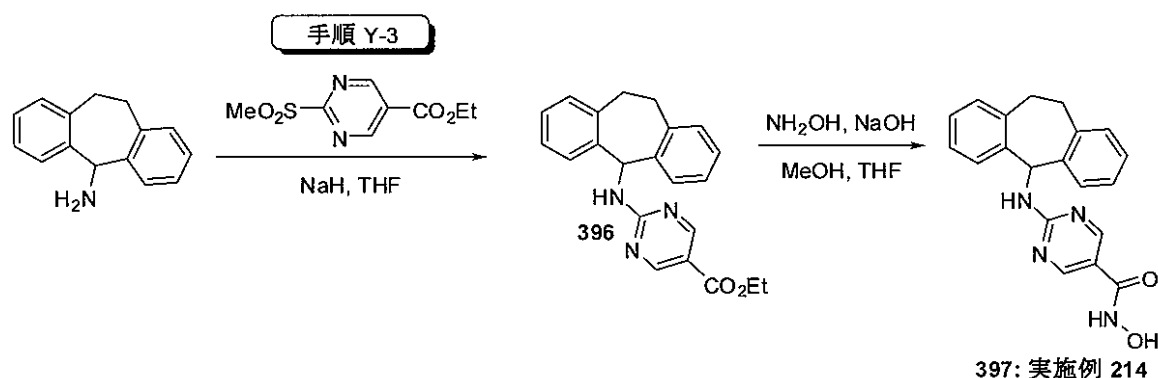
ステップ 2: 化合物 (395)

化合物 394 を使用して手順 B-3 (表 5) を用い、表題化合物 395 を白色固形物として得た (71 mg、73%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 11.13 (1H, s), 8.94 (1H, s), 7.74 (2H, d, J=8.8Hz), 7.67 (1H, d, J=7.4Hz), 7.42-7.34 (4H, m), 7.32-7.26 (2H, m), 7.26-7.19 (3H, m), 3.21-2.99 (4H, m). MS (m/z): 359.0 (M+H).

スキーム 64

【化 158】



【0426】

(実施例 214)

化合物 (397)

ステップ 1: 化合物 (396)

アミン (0.4 g、1.9 ミリモル) 及び水素化ナトリウム (油中 60%、84 mg、2.1 ミリモル) を THF (2 mL) 中で 1 時間攪拌した。この混合物に、0 でエチル 2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-カルボキシレート (0.754 g、1.9 ミリモル) を THF (1 mL) 中に分散させた懸濁液を加えた。反応混合物を、室温で 1 時間攪拌した。水を少々加えて、固形物を濾過し、捨てた。濾過液を酢酸エチルで抽出した (2 回)。この合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (0% から 100% の酢酸エチルのヘキサン溶液) により粗生成物を精製すると、表題化合物 396 (15 mg、2.5% 収率) が白色固形物として得られた。

MS (m/z): 360.1 (M+H).

【0427】

ステップ 2: 化合物 (397)

化合物 396 を使用して手順 B-3 (表 5) を用い、表題化合物 397 を白色固形物として得た (8 mg、57%)。

10

20

30

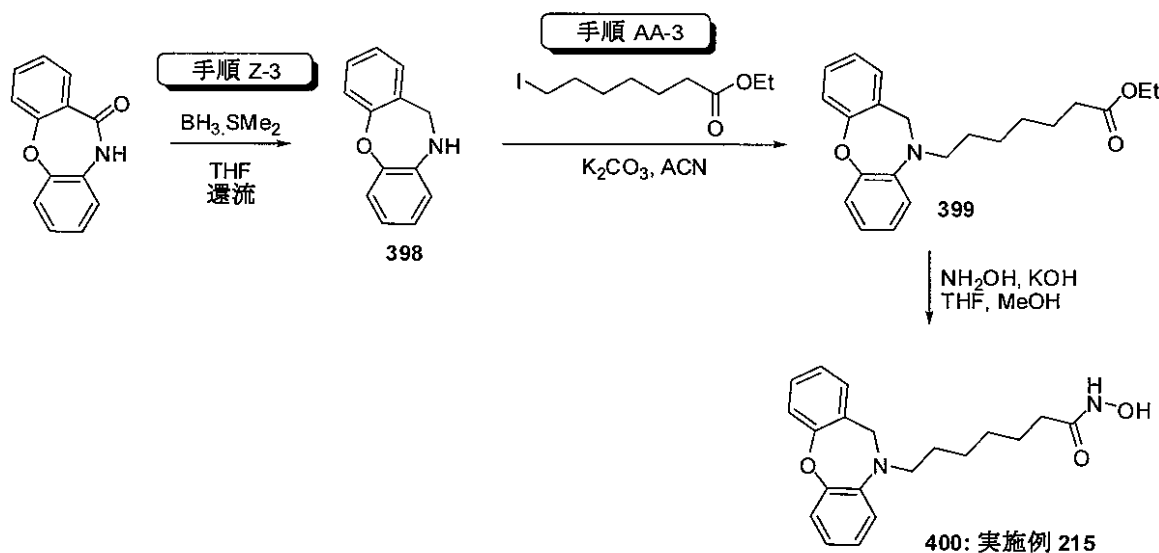
40

50

$^1\text{H NMR}$ (MeOD) (ppm): 8.62 (2H, s), 7.44 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.17-7.09 (6H, m), 6.66 (1H, s), 3.38-3.30 (2H, m), 3.28-3.18 (2H, m). MS (m/z): 345.1 (M-H).

スキーム 65

【化159】



10

20

【0428】

(実施例 215)

7-(ジベンゾ[*b, f*][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド(400)

ステップ1: 10, 11-ジヒドロジベンゾ[*b, f*][1,4]オキサゼピン(398)

ジベンゾ[*b, f*][1,4]オキサゼピン-11(10H)-オン(1.001g、4.7ミリモル)をTHF(20mL)中に溶解し、ボラン(THF中2M、20mL、40.0ミリモル)を加えた。この反応混合物を3時間還流した。この混合物を室温まで冷却し、過剰なエタノールを加えて反応をクエンチした。結果として得られる混合物を2時間還流した。混合物を冷却して、真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチル中に溶解し、有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させると、表題化合物398(0.945g、定量)が得られた。

30

MS (m/z): 198.1 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) (ppm): 7.29-7.19 (m, 2H), 7.16-7.04 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.63-6.59 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.39 (s, 2H). MS (m/z): 198.1 (M+H).

【0429】

ステップ2: エチル7-(ジベンゾ[*b, f*][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)ヘプタノエート(399)

表題化合物398(0.304g、1.54ミリモル)をアセトニトリル(5.0mL)中に溶解し、エチル7-ヨードヘプタノエート(0.613g、2.16ミリモル)及び炭酸カリウム(0.639g、4.62ミリモル)を加えた。この反応混合物を、70で60時間攪拌した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機相を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。10%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製すると、表題化合物399(201mg、37%)が得られた。

40

MS (m/z): 354.2 (M+H).

【0430】

ステップ3: 7-(ジベンゾ[*b, f*][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド(400)

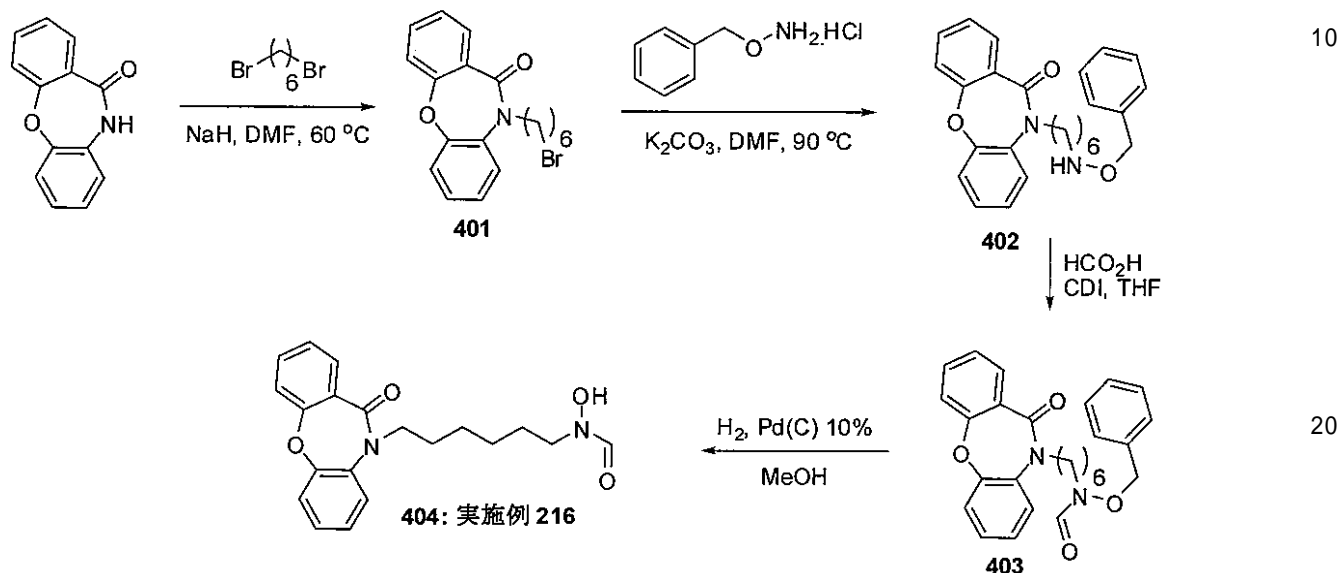
50

化合物 399 を使用して手順 B - 3 (表 5) を用い、表題化合物 400 を油状物質として得た (21 mg、10%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) (ppm): 7.71 (m, 1H), 7.60 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.27 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.56 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.15 (br s, 2H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.31 (br s, 4H). MS (m/z): 341.1 (M+H).

スキーム 66

【化 160】



【0431】

(実施例 216)

N - ヒドロキシ - N - (6 - (11 - オキソジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル)ヘキシル)ホルムアミド (404)

ステップ 1: 10 - (6 - プロモヘキシル)ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 (10H) - オン (401) 30

ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 (10H) - オンを使用して手順 H - 3 (表 5) を用い、表題化合物 401 を無色油状物質として得た (740 mg、83%)。

MS (m/z): 374.1 (M+H).

【0432】

ステップ 2: 10 - (6 - (ベンジルオキシアミノ)ヘキシル)ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 (10H) - オン (402)

化合物 401 を使用して手順 I - 3 (表 5) を用い、表題化合物 402 を無色油状物質として得た (648 mg、79%)。 40

MS (m/z): 417.3 (M+H).

【0433】

ステップ 3: N - (ベンジルオキシ) - N - (6 - (11 - オキソジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル)ヘキシル)ホルムアミド (403)

1, 1' - カルボニルジイミダゾール (1.26 g、7.8 ミリモル) を THF (15 mL) 中に溶解し、この混合物を 0 °C まで冷却した。表題化合物 402 (0.646 g、1.56 ミリモル) 及びギ酸を THF (5 mL) 中に溶解した溶液を加えた。反応混合物を、室温で 3 時間攪拌し、次いで、酢酸エチルで希釈した。有機相を重炭酸塩の飽和水溶液、水及びブラインで洗浄し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (30 ~ 50 % の酢酸エチルのヘキサン溶液) により残留物を精製すると、表題化合物 403 (348 50

mg、50%)が無色油状物質として得られた。

MS (m/z): 445.2 (M+H).

【0434】

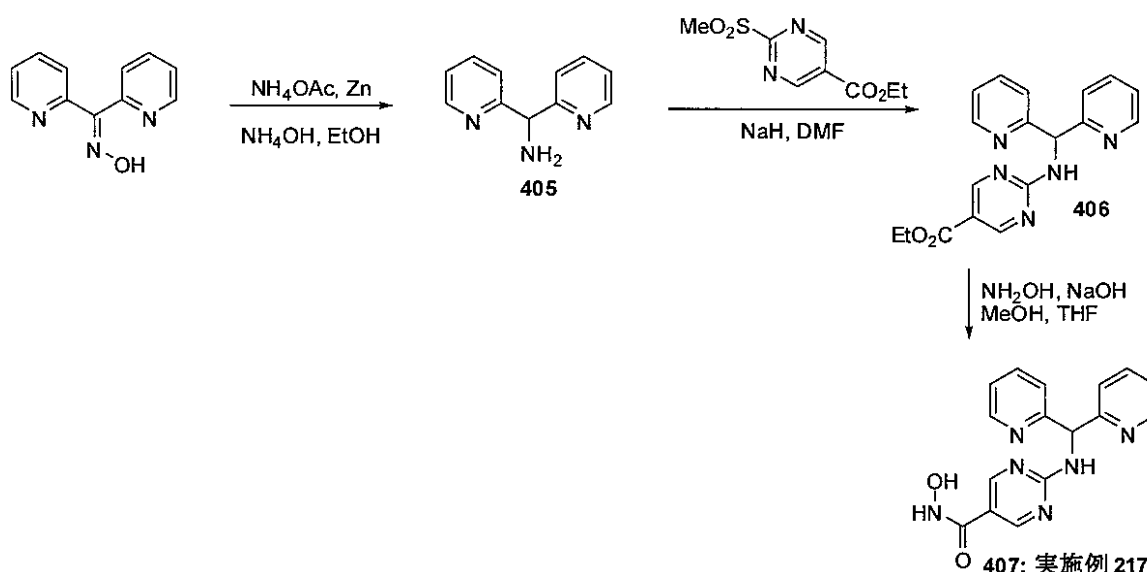
ステップ4: N-ヒドロキシ-N-(6-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)ヘキシル)ホルムアミド(404)

表題化合物403(348mg、0.783ミリモル)をメタノール(10mL)中に溶解した。10%パラジウム木炭(120mg、33重量%)を加えた。反応混合物を、水素雰囲気1気圧下、3時間、室温で攪拌した。反応混合物を濾過して触媒を除去し、濾過液を蒸発させた。残留物を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させると、表題化合物404(18mg、6%)が白色固形物として得られた。

¹H NMR (CD₃OD) (ppm): 8.24, 7.89 (2s, 回転異性体, 1H), 7.74 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 7.4, 2.0Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 4H), 4.19 (br s, 2H), 3.50 (t, J = 6.8Hz, 1H), 3.44 (t, J = 6.8Hz, 1H), 1.70-1.55 (m, 4H), 1.44-1.29 (m, 4H). MS (m/z): 355.2 (M+H).

スキーム67

【化161】



【0435】

(実施例217)

2-(ジピリジン-2-イルメチルアミノ)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド(407)

ステップ1: ジピリジン-2-イルメタンアミン(405)

ジピリジン-2-イルメタンオキシム(500mg、2.510ミリモル)及び酢酸アンモニウムをエタノール中で可溶化し、混合物を3時間還流して、0時、1時間後、2時間後に垂鉛の一部を加えた。反応混合物を室温まで冷却し、一晚攪拌した。水酸化ナトリウムでpHを12に調整し、混合物をセリットに通して濾過した。混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させると、表題化合物405(282mg、61%)が淡黄色油状物質として得られた。

MS (m/z): 186.2 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 8.50-8.49 (m, 2H), 7.56 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.33 (dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 2H), 7.08 (ddd, J = 7.4, 4.9, 1.2 Hz, 2H), 5.26 (s, 1H), 2.38 (s, 2H).

【0436】

ステップ2: エチル2-(ジピリジン-2-イルメチルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシレート(406)

10

20

30

40

50

化合物 405 を使用して手順 Y - 3 (表 5) を用い、表題化合物 406 を黄色固形物として得た (27 mg、10%)。

MS (m/z): 336.2 (M+H).

【0437】

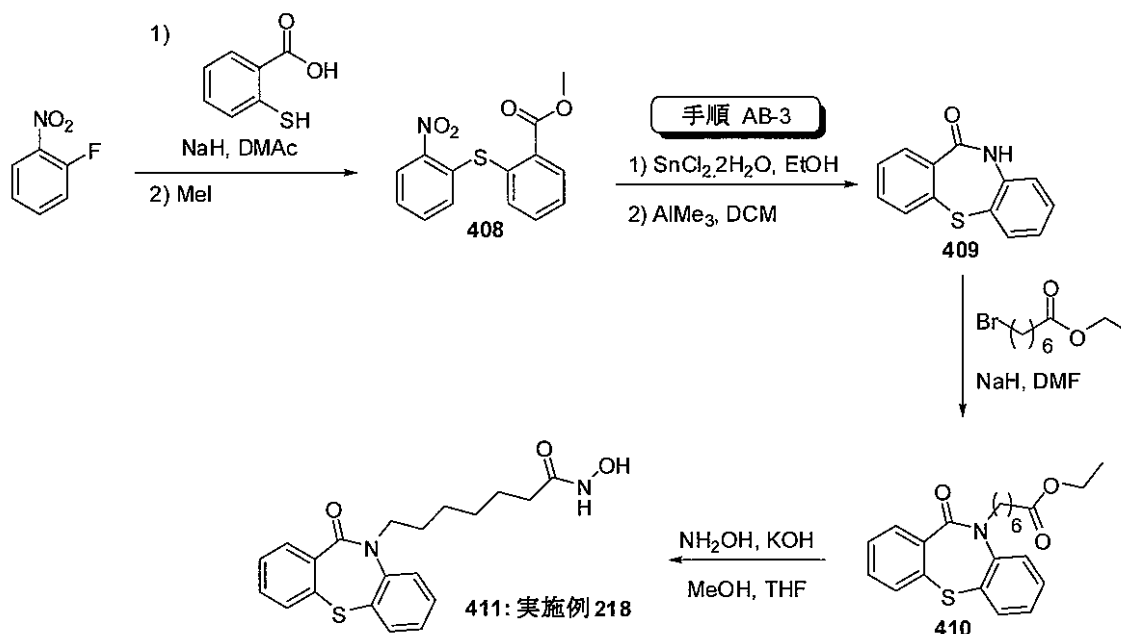
ステップ 3: 2 - (ジピリジン - 2 - イルメチルアミノ) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド (407)

化合物 406 を使用して手順 B - 3 (表 5) を用い、表題化合物 407 を黄色固形物として得た (8 mg、31%)。

¹H NMR (CD₃OD) (ppm): 8.65 (bs, 2H), 8.54 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.79 (dt, J = 2 Hz, 7.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 2 Hz, 6.8 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H).. MS (m/z): 323.4 (M+H).

スキーム 68

【化162】



20

30

【0438】

(実施例 218)

N - ヒドロキシ - 7 - (11 - オキシジベンゾ [b, f] [1, 4] チアゼピン - 10 (11H) - イル) ヘプタンアミド (411)

ステップ 1: メチル 2 - (2 - ニトロフェニルチオ) ベンゾエート (408)

2 - メルカプト安息香酸 (6.0 g、39.0 ミリモル) のジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液を水素化ナトリウム (油中 60%、3.1 g、77.5 ミリモル) をジメチルアセトアミド (15 mL) 中に分散させた懸濁液に加えた。この混合物を 5 分間攪拌し、1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン (5.0 g、35.5 ミリモル) を加えた。反応混合物を、1 時間の間 80 °C に加熱した。この混合物を室温まで冷却し、ヨウ化メチル (7.3 mL、117.15 ミリモル) を加えた。反応混合物を、室温で 16 時間攪拌した。次いで、混合物を水に注ぎ込み、75% 酢酸エチルをヘキサンに混合した溶液で抽出した (3 回)。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を最小限度の量のジクロロメタン中に溶解し、ヘキサンを加えて、生成物を沈殿させた。固形物を濾過し、乾燥させると、表題化合物 408 (7.81 g、76%) が黄色固形物として得られた。

MS (m/z): 312.2 (M+H).

【0439】

ステップ 2: ジベンゾ [b, f] [1, 4] チアゼピン - 11 (10H) - オン (40

40

50

9)

化合物 408 を使用して手順 J (表 1) とその後続く手順 K (表 1) を用い、表題化合物 409 を白色固形物として得た (1.15 g、40%)。

MS (m/z): 228.2 (M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 10.70 (s, 1H), 7.68 (ddd, J = 7.4, 1.9, 0.5 Hz, 1H), 7.57-7.42 (m, 4H), 7.36 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H).

【0440】

ステップ 3: エチル 7-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-10(11H)-イル)ヘプタノエート(410)

表題化合物 409 (0.403 g、1.77 ミリモル) を DMF (5.0 mL) 中に溶解し、水素化ナトリウム (油中 60%、0.0086 g、2.13 ミリモル) を加えた。この反応混合物を、50 で 30 分間攪拌した。エチル 7-ブロモヘプタノエート (0.631 g、2.66 ミリモル) を加え、反応混合物を、50 で 16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水でクエンチした。水層を、75% の酢酸エチルをヘキサン中に混合した溶液で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (30% 酢酸エチルのヘキサン溶液) により残留物を精製すると、表題化合物 410 (470 mg、69%) が得られた。

MS (m/z): 384.4 (M+H).

【0441】

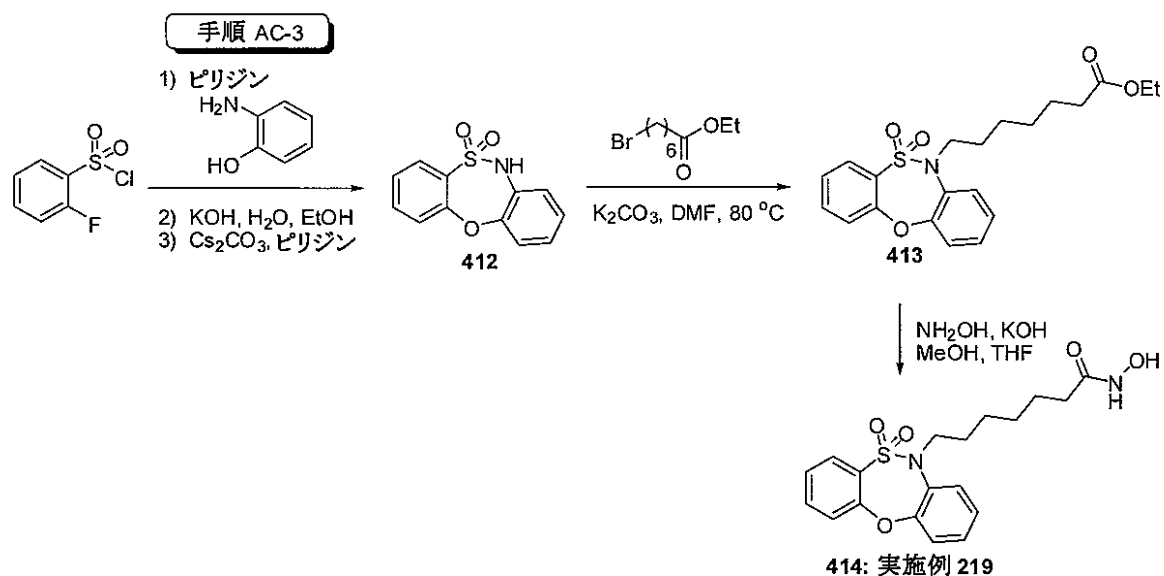
ステップ 4: N-ヒドロキシ-7-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-10(11H)-イル)ヘプタンアミド(411)

化合物 410 を使用して手順 B-3 (表 5) を用い、表題化合物 411 を白色固形物として得た (220 mg、48%)。

¹H NMR (CD₃OD) (ppm): 7.63-7.59 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.19 (td, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 4.70 (dt, J = 13.7, 1.4 Hz, 1H), 3.67 (ddd, J = 13.7, 7.4, 5.9 Hz, 1H), 2.04 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.65-1.52 (m, 4H), 1.44-1.22 (m, 4H). MS (m/z): 371.4 (M+H).

スキーム 69

【化163】



【0442】

(実施例 219)

化合物 (414)

ステップ 1: 化合物 (414)

10

20

30

40

50

2 - アミノフェノール (0 . 6 7 6 g、 6 . 2 ミリモル) をピリジン (4 . 0 m L) 中に溶解し、 2 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (1 . 8 0 m L、 1 3 . 6 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 2 0 時間攪拌し、次いで 1 0 % の H C l (2 0 m L) を加え、この混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (及び少量のメタノール) で希釈した。有機層を 1 0 % の H C l (5 回)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物をエタノール (2 0 m L) 中に溶解し、水酸化カリウム水溶液 (4 M、 6 m L) を加えた。この反応混合物を、封止管に入れて 1 0 0 ° で 2 4 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、 1 0 % の H C l で p H = 2 に調整した。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残基をピリジンで希釈し、炭酸セシウムを加えた (2 . 0 2 g、 6 . 2 ミリモル)。この反応混合物を、 1 3 0 ° で 3 6 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、 3 N の H C l で p H = 2 に調整した。水層を酢酸エチルで抽出した (3 X)。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (4 0 % の酢酸エチルのヘキサン溶液) により粗生成物を精製し、次いで 3 0 % の酢酸エチルをヘキサンに混合した溶液中ですりつぶすと、表題化合物 4 1 2 (6 8 5 m g、 4 5 %) が白色固形物として得られた。

MS (m/z): 246.0 (M-H). ¹H NMR(DMSO-d₆) (ppm): 10.88 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.1, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 1H).

【 0 4 4 3 】

ステップ 2 : 化合物 (4 1 3)

化合物 4 1 2 を使用して手順 H - 3 (表 5) を用い、表題化合物 4 1 3 を白色固形物として得た (5 3 6 m g、 9 4 %)。

MS (m/z): 404.2 (M+H). ¹H NMR(DMSO-d₆) (ppm): 7.80 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 2H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.49-1.40 (m, 4H), 1.33-1.18 (m, 4H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【 0 4 4 4 】

ステップ 3 : 化合物 (4 1 4)

化合物 4 1 3 を使用して手順 B - 3 (表 5) を用い、表題化合物 4 1 4 を白色固形物として得た (4 3 9 m g、 8 5 %)。

¹H NMR (CD₃OD) (ppm): 7.80 (dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.2Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.38-7.30 (m, 3H), 3.62 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.06 (t, J = 7.2Hz, 2H), 1.61-1.51 (m, 4H), 1.44-1.28 (m, 4H). MS (m/z): 391.3 (M+H).

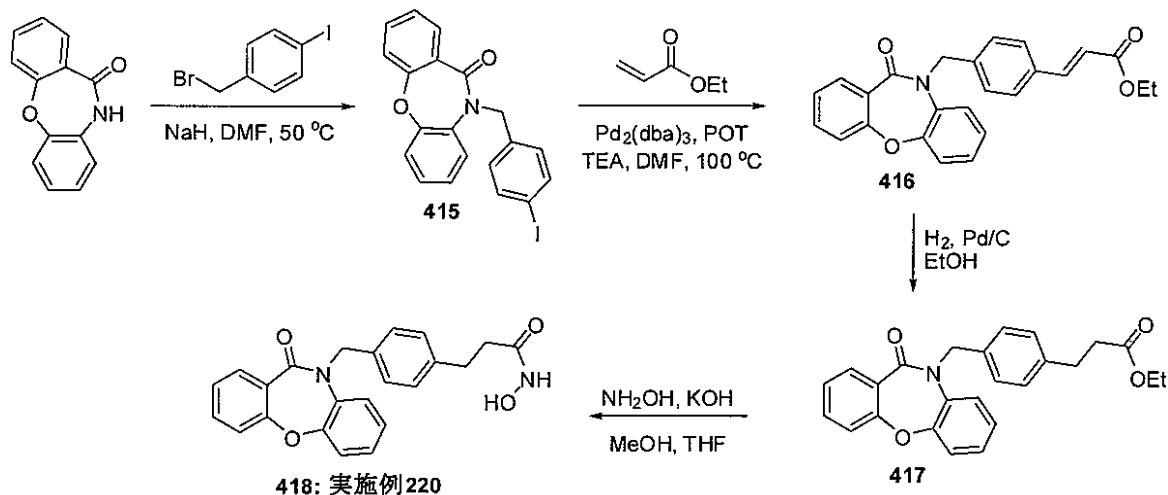
スキーム 7 0

10

20

30

【化 1 6 4】



10

20

30

40

50

【 0 4 4 5】

(実施例 2 2 0)

N - ヒドロキシ - 3 - (4 - ((1 1 - オキシジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 0 (1 1 H) - イル) メチル) フェニル) プロパンアミド (4 1 8)

ステップ 1 : 1 0 - (4 - ヨードベンジル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 (1 0 H) - オン (4 1 5)

ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 (1 0 H) - オン及び 1 - (プロモメチル) - 4 - ヨードベンゼンを使用して手順 H - 3 (表 5) を用い、表題化合物 4 1 5 をベージュ色泡状物質として得た (1 . 9 2 g 、 7 8 %) 。

MS (m / z) : 500 (M - H) . ¹H NMR (CD₃OD) (ppm) : 7.81 (dd , J = 8.0 , 1.8 Hz , 1H) , 7.64 (d , J = 8.4 Hz , 2H) , 7.55 (td , J = 7.8 , 1.8 Hz , 1H) , 7.38-7.36 (m , 1H) , 7.31-7.27 (m , 3H) , 7.19-7.12 (m , 2H) , 7.10 (d , J = 8.4 Hz , 2H) , 5.33 (s , 2H) .

【 0 4 4 6】

ステップ 2 : (E) - エチル 3 - (4 - ((1 1 - オキシジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 0 (1 1 H) - イル) メチル) フェニル) アクリレート (4 1 6)

化合物 4 1 5 を使用して手順 E - 3 (表 5) を用い、表題化合物 4 1 6 をピンク色泡状物質として得た (7 4 3 m g 、 7 8 %) 。

MS (m / z) : 400.4 (M + H) .

【 0 4 4 7】

ステップ 3 : エチル 3 - (4 - ((1 1 - オキシジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 0 (1 1 H) - イル) メチル) フェニル) プロパノエート (4 1 7)

化合物 4 1 6 (0 . 3 6 4 g 、 0 . 9 1 2 ミリモル) をエタノール (1 0 . 0 m L) 中に溶解し、パラジウム木炭 (0 . 0 3 7 g 、 1 0 % w / w) を加えた。反応混合物を、水素雰囲気 1 気圧下、1 時間、室温で攪拌した。触媒を濾過し、濾過液を濃縮すると、次のステップで原料として使用される表題化合物 4 1 7 (3 4 6 m g 、 9 5 %) が得られた。

MS (m / z) : 402.4 (M + H) .

【 0 4 4 8】

ステップ 4 : N - ヒドロキシ - 3 - (4 - ((1 1 - オキシジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 0 (1 1 H) - イル) メチル) フェニル) プロパンアミド (4 1 8)

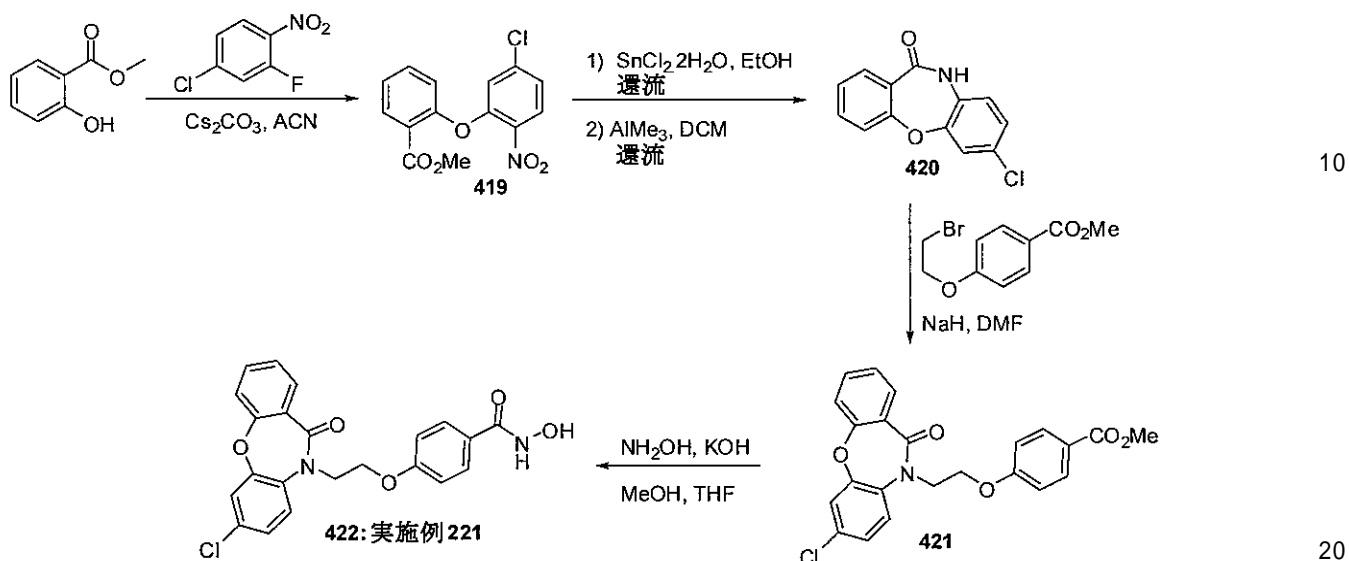
化合物 4 1 7 を使用して手順 B - 3 (表 5) を用い、表題化合物 4 1 8 を白色固形物として得た (1 3 2 m g 、 4 0 %) 。

¹H NMR (DMSO - d₆) (ppm) : 10.33 (s , 1H) , 8.68 (s , 1H) , 7.74 (dd , J = 7.6 , 1.6 Hz

, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.19-7.10 (m, 6H), 5.31 (s, 2H), 2.73 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.2Hz, 2H). MS (m/z): 389.4 (M+H).

スキーム 7 1

【化 1 6 5】



【 0 4 4 9】

(実 施 例 2 2 1)

4 - (2 - (7 - クロロ - 1 1 - オキシジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 0 (1 1 H) - イル) エトキシ) - N - ヒドロキシベンズアミド (4 2 1)

ステップ 1 : メチル 2 - (5 - クロロ - 2 - ニトロフェノキシ) ベンゾエート (4 1 9)

メチル 2 - ヒドロキシベンゾエート (2 . 7 5 m L 、 2 1 . 3 ミリモル) 及び 4 - クロロ - 2 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼン (1 . 8 5 g 、 1 0 . 6 ミリモル) をアセトニトリル (2 5 . 0 m L) 中に溶解した。炭酸セシウム (6 . 9 4 g 、 2 1 . 3 ミリモル) を加え、反応混合物を、80 で 2 4 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル中に注ぎ込んだ。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (1 0 ~ 3 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) により粗生成物を精製すると、表題化合物 4 1 9 (2 . 5 5 g 、 7 8 %) が得られた。

MS (m/z): 308.2 (M+H). ¹H NMR(DMSO-d₆) (ppm): 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.1, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H).

【 0 4 5 0】

ステップ 2 : 7 - クロロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 (1 0 H) - オン (4 2 0)

化合物 4 1 9 を使用して手順 A B - 3 (表 5) を使い、表題化合物 4 2 0 を白色固形物として得た (2 0 0 m g 、 1 0 %) 。

MS (m/z): 246.1 (M+H). ¹H NMR(DMSO-d₆) (ppm): 10.63 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (ddd, 8.2, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

【 0 4 5 1】

10

20

30

40

50

ステップ 3 : メチル 4 - (2 - (7 - クロロ - 1 1 - オキシジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 0 (1 1 H) - イル) エトキシ) ベンゾエート (4 2 1)

化合物 4 2 0 を使用して手順 H - 3 (表 5) を用い、表題化合物 4 2 1 を白色固形物として得た (1 8 9 m g 、 5 6 %) 。

MS (m / z) : 424.4 (M + H) .

【 0 4 5 2 】

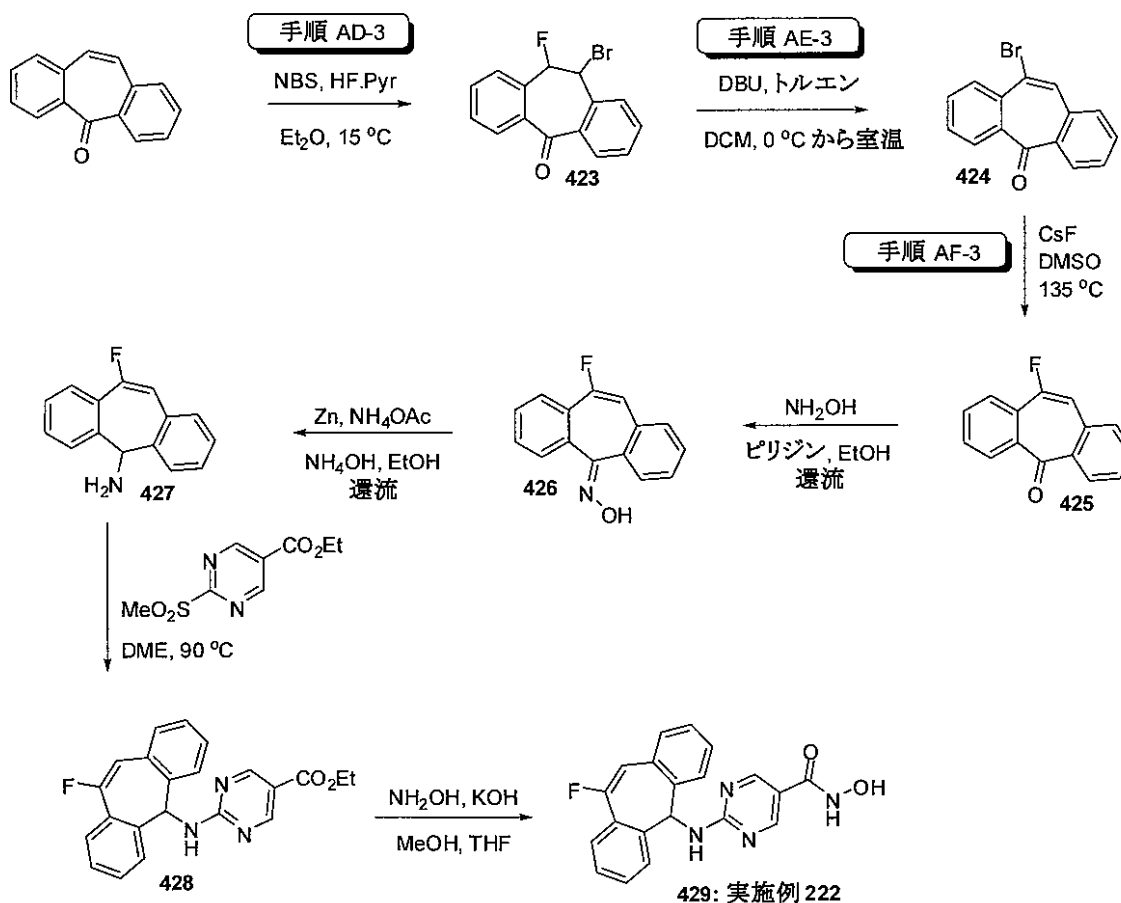
ステップ 4 : 4 - (2 - (7 - クロロ - 1 1 - オキシジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 0 (1 1 H) - イル) エトキシ) - N - ヒドロキシベンズアミド (4 2 2)

化合物 4 2 1 を使用して手順 B - 3 (表 5) を用い、表題化合物 4 2 2 を白色固形物として得た (5 5 m g 、 2 9 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm) : 11.04 (s , 1H) , 8.90 (s , 1H) , 7.74-7.71 (m , 2H) , 7.68 (d , J = 8.8Hz , 2H) , 7.61-7.57 (m , 2H) , 7.39-7.36 (m , 2H) , 7.32 (td , J = 7.4 , 1.2Hz , 1H) , 6.91 (d , J = 8.8Hz , 2H) , 4.42 (br s , 2H) , 4.30 (t , J = 5.2Hz , 2H) . MS (m / z) : 447.4 (M + Na) .

スキーム 7 2

【 化 1 6 6 】



【 0 4 5 3 】

(実施例 2 2 2)

化合物 (4 2 9)

ステップ 1 : 化合物 (4 2 3)

フッ酸 - ピリジン (7 0 % , 2 0 m L) をエーテル (2 0 m L) と合わせ (プラスチック容器に入れて) 、この混合物を 0 まで冷却する。N - プロモスクシンイミド (2 . 5 g 、 1 4 ミリモル) を加え、続いて、5 - ジベンゾスベレノン (2 . 0 6 g 、 1 0 ミリモル) を加えた。反応混合物を 1 5 ~ 2 0 で約 5 時間攪拌し、次いで氷水 (1 0 0 m L)

混合液に注ぎ込んだ。水層を水、飽和重炭酸水溶液（塩基である間）、水、そしてブラインで洗浄した。有機層を一晚実験台の上に置いて蒸発するのに任せた。形成した針状物質を濾過し、少量のエーテルで洗浄すると、表題化合物 4 2 3（2.06 g、69%）がベージュ色固形物として得られた。

【0454】

ステップ 2：化合物（424）

表題化合物 4 2 3（2.0 g、6.6 ミリモル）をトルエン（20 mL）及びジクロロメタン（2 mL）に溶解し、混合物を 0 まで冷却した。DBU を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を 1 N HCl（2 回）、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させると、表題化合物 4 2 4（1.3 g、88%）が白色固形物として得られた。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ (ppm): 11.04 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.32 (td, J = 7.4, 1.2Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.42 (br s, 2H), 4.30 (t, J = 5.2Hz, 2H). MS (m/z): 447.4 (M+Na).

【0455】

ステップ 3：化合物（425）

表題化合物 4 2 4（3.60 g、12.63 ミリモル）を DMSO（50 mL）中に溶解し、フッ化セシウム（13.43 g、88.38 ミリモル）を加えた。この反応混合物を、135 で 5 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ込み、エーテルで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー（0% から 20% の酢酸エチルのヘキサン溶液）により粗生成物を精製すると、表題化合物 4 2 5（260 mg、9%）が得られた。

【0456】

ステップ 4：化合物（426）

化合物 4 2 5 を使用して手順 K - 3（表 5）を用い、表題化合物 4 2 6 が得られ、次のステップの粗生成物として使用された。

【0457】

ステップ 5：化合物（427）

化合物 4 2 6 を使用して手順 M - 3（表 5）を用い、表題化合物 4 2 7 を得た（2 ステップで 300 mg、85%）。

MS (m/z): 209.1 (M-NH₂).

【0458】

ステップ 6：化合物（428）

化合物 4 2 7 を使用して手順 Y - 3（表 5）を用い、表題化合物 4 2 8 を得た（200 mg、63%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ (ppm): 8.86-8.68 (m, 2H), 7.78-7.29 (m, 8H), 6.93 (d, J = 20.3 Hz, 1H), 6.45-6.43 (m, 2H), 4.31 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【0459】

ステップ 7：化合物（429）

化合物 4 2 8 を使用して手順 B - 3（表 5）を用い、表題化合物 4 2 9 を白色固形物として得た（121 mg、49%）。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ (ppm): 9.46 (s, 0.1H), 8.58 (br s, 2H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 21.7 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H).. MS (m/z): 361.4 (M-H).

スキーム 7 3

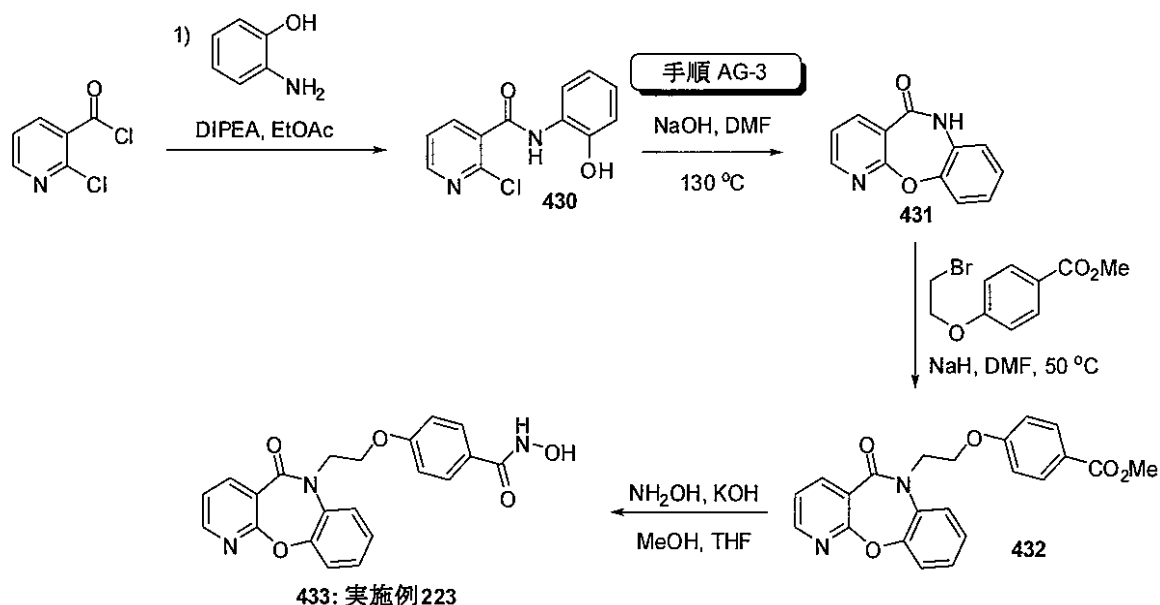
10

20

30

40

【化 1 6 7】



10

【 0 4 6 0】

(実施例 22 3)

20

N - ヒドロキシ - 4 - (2 - (5 - オキシベンゾ [b] ピリド [3 , 2 - f] [1 , 4] オキサゼピン - 6 (5 H) - イル) エトキシ) ベンズアミド (4 3 3)

ステップ 1 : N - ヒドロキシ - 4 - (2 - (5 - オキシベンゾ [b] ピリド [3 , 2 - f] [1 , 4] オキサゼピン - 6 (5 H) - イル) エトキシ) ベンズアミド (4 3 0)

化合物 2 - クロロニコチン酸クロリド及び 2 - アミノフェノールを使用して手順 S - 3 (表 5) を用い、表題化合物 4 3 0 を得た (3 . 6 9 g 、 8 1 %) 。

MS (m/z) : 249.2 (M+H) .

【 0 4 6 1】

ステップ 2 : ベンゾ [b] ピリド [3 , 2 - f] [1 , 4] オキサゼピン - 5 (6 H) - オン (4 3 1)

30

表題化合物 4 3 0 (3 . 6 5 g 、 1 4 . 7 ミリモル) を DMF (2 5 . 0 m L) に溶解し、水酸化ナトリウム粉末 (0 . 7 0 6 g 、 1 7 . 7 ミリモル) を加えた。この反応混合物を、130 で 5 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、氷で冷やした水を加えた。沈殿物を濾過した。固形物をエタノール中ですりつぶすと、表題化合物 4 3 1 (1 . 7 9 8 g 、 5 8 %) が白色固形物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm) : 10.75 (s , 1H) , 8.50 (dd , J = 4.8 , 2.1 Hz , 1H) , 8.27 (d , J = 7.6 , 2.0 Hz , 1H) , 7.46 (dd , J = 7.5 , 4.8 Hz , 1H) , 7.34 (dd , J = 7.8 , 1.2 Hz , 1H) , 7.25-7.14 (m , 3H) . MS (m/z) : 213.2 (M+H) .

【 0 4 6 2】

ステップ 3 : メチル 4 - (2 - (5 - オキシベンゾ [b] ピリド [3 , 2 - f] [1 , 4] オキサゼピン - 6 (5 H) - イル) エトキシ) ベンズエート (4 3 2)

40

化合物 4 3 1 を使用して手順 H - 3 (表 5) を用い、表題化合物 4 3 2 を得た (0 . 3 6 0 g 、 9 2 %) 。

MS (m/z) : 391.3 (M+H) .

【 0 4 6 3】

ステップ 4 : N - ヒドロキシ - 4 - (2 - (5 - オキシベンゾ [b] ピリド [3 , 2 - f] [1 , 4] オキサゼピン - 6 (5 H) - イル) エトキシ) ベンズアミド (4 3 3)

化合物 4 3 2 を使用して手順 B - 3 (表 5) を用い、表題化合物 4 3 3 を得た (2 7 m g 、 8 %) 。

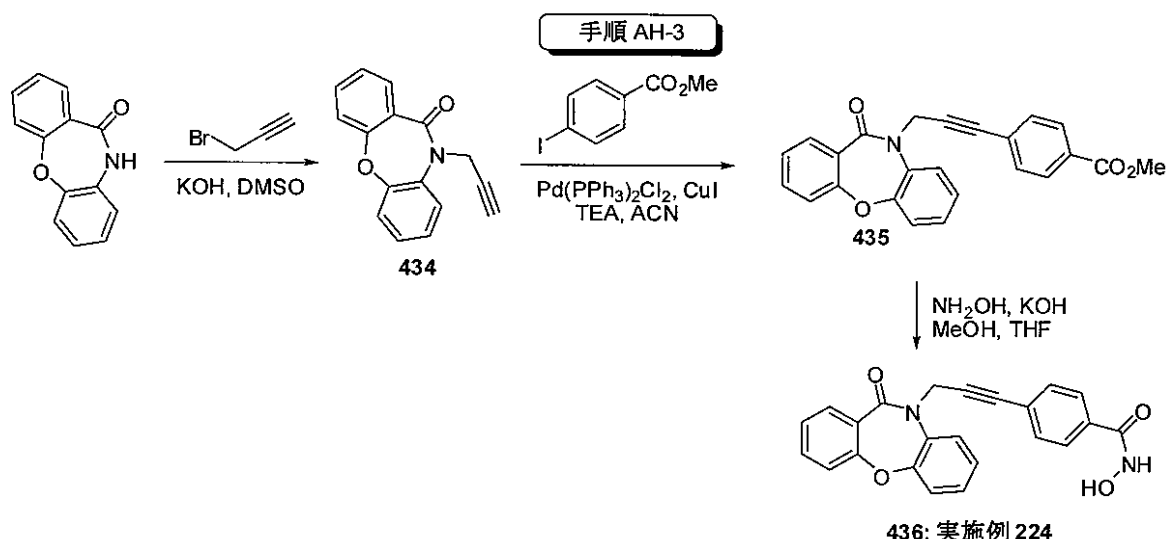
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm) : 11.05 (s , 1H) , 8.90 (s , 1H) , 8.46 (dd , J = 4.8 , 2.0 Hz ,

50

1H), 8.23 (dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.6, 4.4Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 3H), 6.90 (d, J = 9.2Hz, 2H), 4.47 (m, 2H), 4.32 (t, J = 5.2Hz, 2H). MS (m/z): 392.3 (M+H).

スキーム 7 4

【化 1 6 8】



10

20

【 0 4 6 4】

(実施例 2 2 4)

N - ヒドロキシ - 4 - (3 - (1 1 - オキシジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 0 (1 1 H) - イル) プロブ - 1 - インイル) ベンズアミド (4 3 6)

ステップ 1 : 1 0 - (プロブ - 2 - インイル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 (1 0 H) - オン (4 3 4)

ジベンゾ [b , f] [3 , 4] オキサゼピン - 1 1 (1 0 H) - オン及び 3 - プロモプロップ - 1 - インを使用して手順 H - 3 (表 5) を用い、表題化合物 8 5 をオフホワイトの固形物として得た (1 . 5 8 g 、 8 9 %) 。

¹H NMR(DMSO-d₆) (ppm): 7.76 (ddd, J = 7.5, 1.7, 0.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.2, 1.0, 0.4 Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 3H), 4.83 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 2.3 Hz, 1H). MS (m/z): 250.0 (M+H)

30

【 0 4 6 5】

ステップ 2 : メチル 4 - (3 - (1 1 - オキシジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 0 (1 1 H) - イル) プロブ - 1 - インイル) ベンゾエート (4 3 5)

表題化合物 4 3 4 (0 . 3 1 0 g 、 1 . 2 4 ミリモル) 及びメチル 4 - ヨードベンゾエート (0 . 3 9 0 g 、 1 . 4 8 ミリモル) をアセトニトリル (1 0 . 0 m L) 中で攪拌した。ヨウ化銅 (2 4 m g 、 0 . 1 2 4 ミリモル) 及びジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (8 7 m g 、 0 . 1 2 4 ミリモル) を加え、続いて、トリエチルアミン (0 . 4 4 m L 、 3 . 1 1 ミリモル) を加えた。反応混合物を、室温で 4 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル中に注ぎ入れ、有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (1 0 ~ 3 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) により粗生成物を精製すると、表題化合物 4 3 5 (2 8 5 m g 、 6 0 %) が淡褐色固形物として得られた。

40

MS (m/z): 384.3 (M+H).

【 0 4 6 6】

ステップ 3 : N - ヒドロキシ - 4 - (3 - (1 1 - オキシジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 0 (1 1 H) - イル) プロブ - 1 - インイル) ベンズアミド (4 3 6)

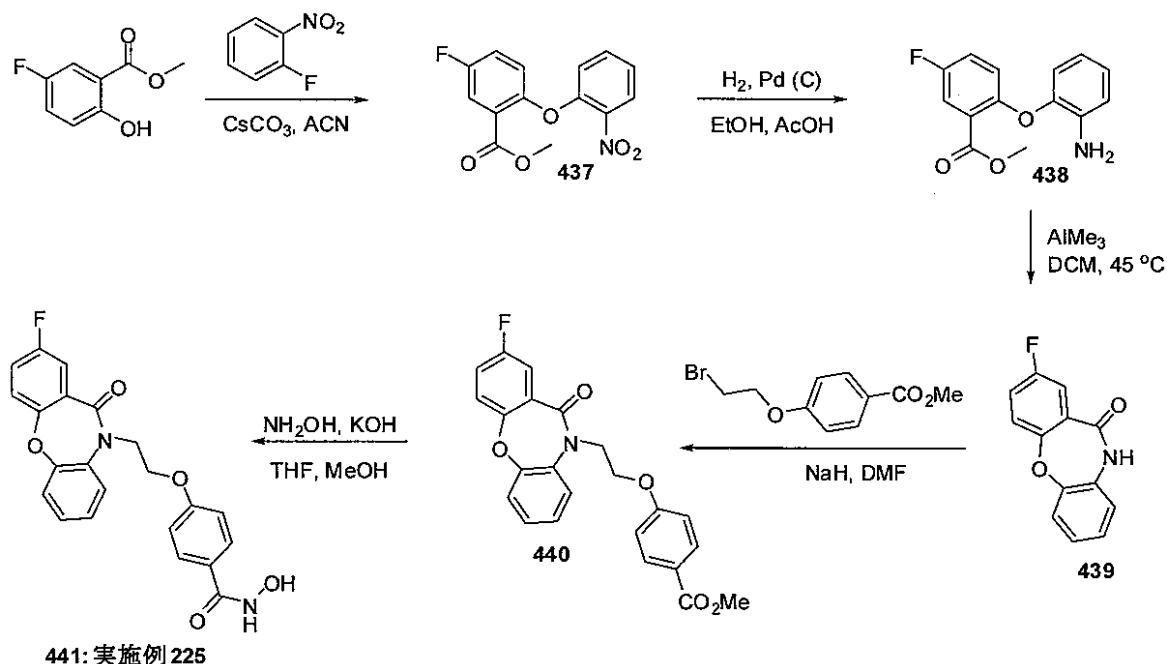
50

化合物 435 を使用して手順 B - 3 (表 5) を用い、表題化合物 436 を白色固形物として得た (185 mg、66%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm): 11.30 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.72 (m, 3H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.47-7.26 (m, 7H), 5.11 (s, 2H) LRMS (ESI): (計算値) 384.11 (実測値) 385.16 (MH)⁺

スキーム 75

【化 169】



【0467】

(実施例 225)

4-(2-(2-フルオロ-11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)エトキシ)-N-ヒドロキシベンズアミド(441)

ステップ 1: メチル 5-フルオロ-2-(2-ニトロフェノキシ)ベンゾエート(437)

メチル 5-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾエート及び 1-フルオロ-2-ニトロベンゼンを使用する、スキーム 71、ステップ 1 で説明されている手順で、表題化合物 437 を白色固形物として得た (3.49 g、84%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm): 8.06 (dd, $J = 8.1, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.8, 3.3\text{ Hz}$, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 9.0, 4.5\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.1\text{ Hz}$, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.5, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 3.67 (s, 3H). MS (m/z): 292.2 (M+H).

【0468】

ステップ 2 及び 3: 2-フルオロジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11(10H)-オン(438 及び 439)

表題化合物 437 (3.48 g、11.9 ミリモル) をエタノール (30.0 mL)、酢酸 (1.0 mL) 及び THF (10 mL) に溶解した。パラジウム木炭を加え、反応混合物を水素雰囲気 1 気圧下、20 時間攪拌した。触媒を濾過し、濾過液を蒸発させた。残留物をエーテルで希釈し、この有機層を重炭酸ナトリウム飽和溶液、水及びブラインで洗浄し、次いで濃縮すると、表題化合物 438 (2.95 g、95%) がベージュ色固体として得られた。

MS (m/z): 262.3 (M+H).

【0469】

10

20

30

40

50

表題化合物 438 (1.51 g、5.78 ミリモル) をジクロロメタン (20.0 mL) 中に溶解し、この混合物を 0 °C まで冷却した。トリメチルアルミニウム (トルエン中 2 M、3.2 mL、6.38 ミリモル) を一滴ずつ加えた。この反応混合物を、室温まで温めて、次いで 48 時間 45 °C に加熱した。この混合物を室温まで冷却し、少量の水をゆっくりと加えた。この混合物をジクロロメタンで希釈した。この有機層を 10% の HCl (2 回)、水及び重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、30% 酢酸エチルのヘキサン溶液中ですりつぶすと、表題化合物 439 (1.05 g、79%) が白色固形物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm): 10.68 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.34 (ddd, $J = 7.6, 1.5, 0.6$ Hz, 1H), 7.22-7.12 (m, 3H). MS (m/z): 230.1 (M+H).

【0470】

ステップ 4: メチル 4 - (2 - (2 - フルオロ - 11 - オキシベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) エトキシ) ベンゾエート (440)

化合物 439 を使用して手順 H - 3 (表 5) を用い、表題化合物 440 を白色泡状物質として得た (0.344 g、64%)。

MS (m/z): 408.3 (M+H).

【0471】

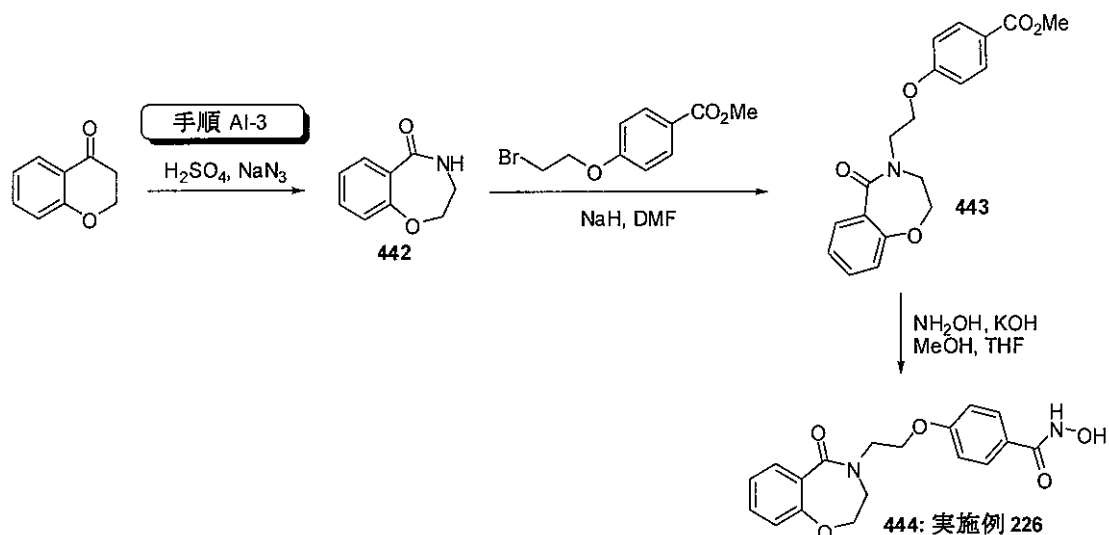
ステップ 5: 4 - (2 - (2 - フルオロ - 11 - オキシベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) エトキシ) - N - ヒドロキシベンズアミド (441)

化合物 440 を使用して手順 B - 3 (表 5) を用い、表題化合物 441 を白色固形物として得た (210 mg、62%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm): 11.05 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 3H), 7.49-7.38 (m, 4H), 7.33-7.23 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.31 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H). MS (m/z): 409.3 (M+H).

スキーム 76

【化170】



【0472】

(実施例 226)

N - ヒドロキシ - 4 - (2 - (5 - オキシ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - イル) エトキシ) ベンズアミド (444)

ステップ 1: 3, 4 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 5 (2H) - オン (442)

クロマン - 4 - オン (5.0 g、33.8 ミリモル) を硫酸 (10 mL) 中に溶解し、この混合物を 0 °C に冷却した。アジ化ナトリウム (2.88 g、44.3 ミリモル) を少

量ずつ加え、続いて少量の硫酸(5 mL)を加えた。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。次いで、この混合物を氷水に注ぎ込み、水酸化カリウムのペレットで塩基性化し、pH = 7とした。この水層をエーテルで抽出した(2回)。

【0473】

合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(50%から100%の酢酸エチルのヘキサン溶液)により粗生成物を精製すると、表題化合物442(2.47 g、45%)が白色固形物として得られた。

¹H NMR(DMSO-d₆) (ppm): 8.33 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (dd d, J = 7.6, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 7.8, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 5.4, 4.4 Hz, 2H), 3.30 (dd, J = 9.5, 5.5 Hz, 2H). MS (m/z): 164.0 (M+H).

10

【0474】

ステップ2: メチル4-(2-(5-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)エトキシ)ベンゾエート(443)

化合物442を使用して手順H-3(表5)を用い、表題化合物443を白色固形物として得た(300 mg、59%)。

MS (m/z): 342.3 (M+H).

【0475】

ステップ3: N-ヒドロキシ-4-(2-(5-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)エトキシ)ベンズアミド(444)

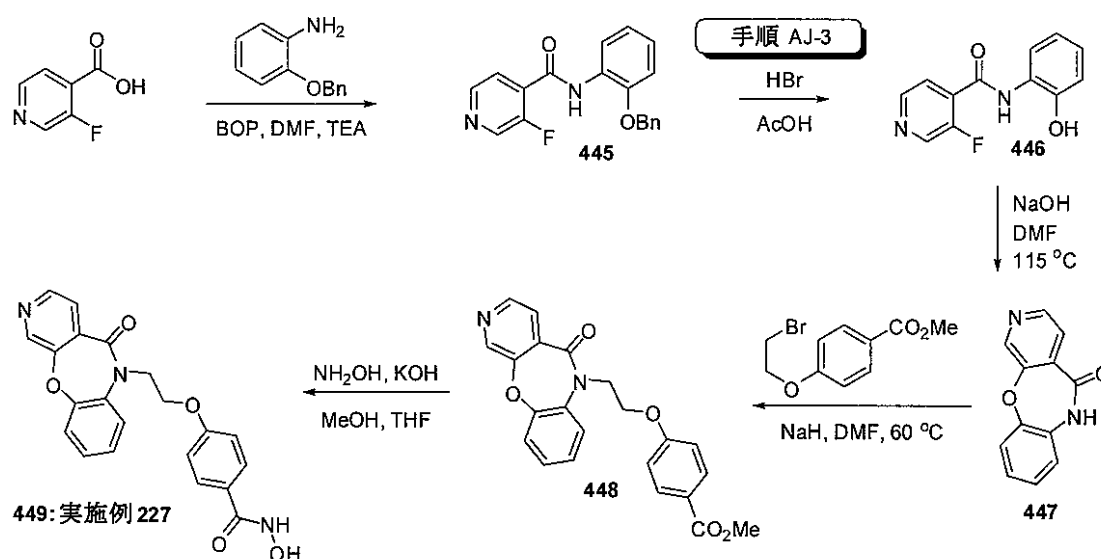
化合物443を使用して手順B-3(表5)を用い、表題化合物444を白色固形物として得た(256 mg、87%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 11.08 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.16 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 3H), 4.36 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 5.1 Hz, 2H). MS (m/z): 343.2 (M+H).

20

スキーム77

【化171】



30

40

【0476】

(実施例227)

N-ヒドロキシ-4-(2-(5-オキソベンゾ[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-6(5H)-イル)エトキシ)ベンズアミド(449)

ステップ1: N-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-フルオロイソニコチンア

50

ミド (445)

3-フルオロイソニコチン酸及び2-(ベンジルオキシ)アニリンを使用して手順S-3(表5)を用い、表題化合物96を白色固形物として得た(4.01g、88%)。

MS (m/z): 323.2 (M+H).

【0477】

ステップ2: 3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシフェニル)イソニコチンアミド(446)

表題化合物445(1.99g、6.18ミリモル)をHBr(AcOH中33%、15.0mL)及び酢酸(10.0mL)の溶液中に溶解した。反応混合物を、室温で4時間攪拌した。混合物を水で希釈し、次いで、アルカリ性になるまで固体重炭酸ナトリウムで塩基性化した。さらに水を加えて塩を溶解し、水層を酢酸エチルで抽出した(2回)。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を、30%酢酸エチルのヘキサン溶液中ですりつぶすと、表題化合物446(1.21g、84%)がベージュ黄色固形物として得られた。

¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 10.02 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.0, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.84 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H). MS (m/z): 233.2 (M+H).

【0478】

ステップ3: ベンゾ[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-5(6H)-オン(447)

化合物446を使用して手順AG-3(表5)を用い、表題化合物447をベージュ色固形物として得た(940mg、93%)。

MS (m/z): 213.1 (M+H).

【0479】

ステップ4: メチル4-(2-(5-オキソベンゾ[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-6(5H)-イル)エトキシ)ベンゾエート(448)

化合物447を使用して手順H-3(表5)を用い、表題化合物448を白色固形物として得た(530mg、63%)。

MS (m/z): 391.3 (M+H).

【0480】

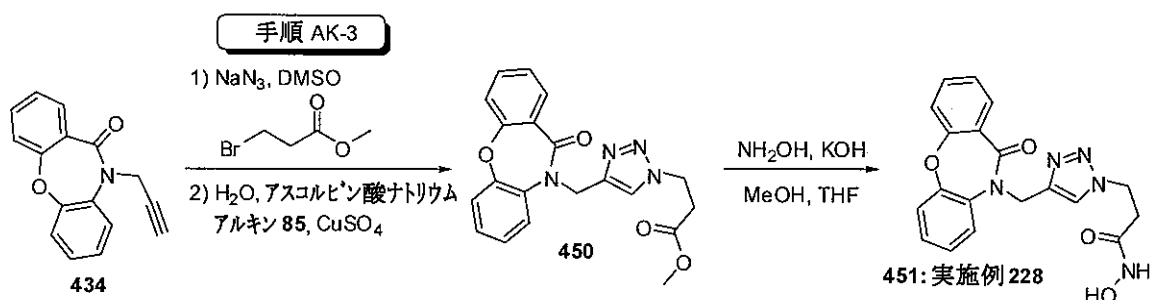
ステップ5: N-ヒドロキシ-4-(2-(5-オキソベンゾ[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-6(5H)-イル)エトキシ)ベンズアミド(449)

化合物448を使用して手順B-3(表5)を用い、表題化合物449を白色固形物として得た(35mg、26%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 11.06 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.4, 1.8Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 3H), 7.44 (dd, J = 8.0, 1.8Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.48-4.47 (m, 2H), 4.32 (t, J = 5.4Hz, 2H). MS (m/z): 392.3 (M+H).

スキーム78

【化172】



10

20

30

40

50

【0481】

(実施例228)

メチル3-(4-((11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(451)

ステップ1:メチル3-(4-((11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(450)

メチル3-プロモプロパノエート(0.227g、1.37ミリモル)をアジ化ナトリウムのDMSO(0.5M、2.7mL、1.37ミリモル)溶液に溶解した。反応混合物を、室温で3時間攪拌した。水(3.0mL)を加え、次にアスコルビン酸ナトリウム(0.027g、0.137ミリモル)を加え、次に化合物434(0.340g、1.37ミリモル)を加え、次に硫酸銅(1M、0.27mL、0.274ミリモル)を加えた。反応混合物を、室温で3時間攪拌した。形成されたゴム状固形物を最小量のDCM中に溶解し、この混合物を酢酸エチル(150mL)中に注ぎ込んだ。この有機層を水(2回)及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(100%酢酸エチル)により残留物を精製すると、表題化合物450(160mg、31%)が無色油状物質として得られた。

MS (m/z): 379.3 (M+H).

【0482】

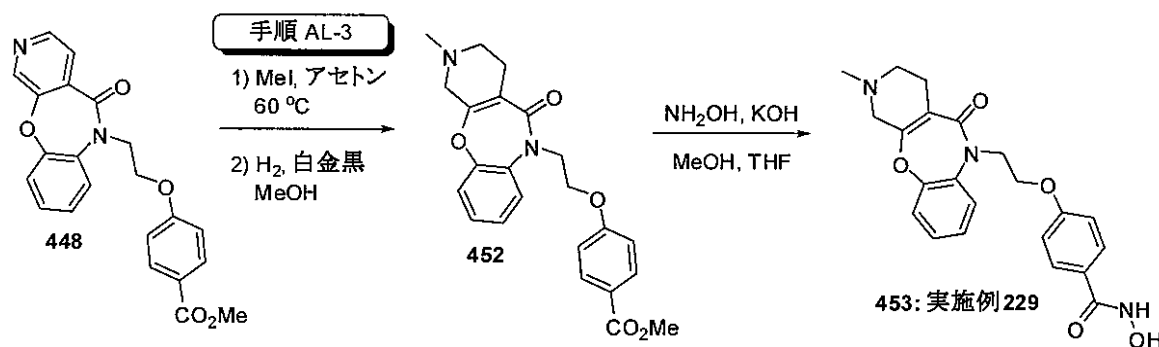
ステップ2:メチル3-(4-((11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(451)

化合物450を使用して手順B-3(表5)を用い、表題化合物451を白色固形物として得た(44mg、28%)。

¹H NMR (CD₃OD) (ppm): 7.97 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 1.8Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.32-7.20 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 4.69 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.8Hz, 2H). MS (m/z): 380.3 (M+H).

スキーム79

【化173】



【0483】

(実施例229)

N-ヒドロキシ-4-(2-(2-メチル-5-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-6(5H)-イル)エトキシ)ベンズアミド(453)

ステップ1:メチル4-(2-(2-メチル-5-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-6(5H)-イル)エトキシ)ベンズアミド(452)

表題化合物448(0.249g、0.638ミリモル)をアセトン(15.0mL)

10

20

30

40

50

に溶解し、ヨウ化メチル (2 . 0 m L) を加えた。この反応混合物を、封止管に入れて 60 で 18 時間攪拌した。混合物を冷却して、蒸発させた。残留物をメタノール (15 m L) 中に溶解し、白金黒 (55 m g) を加えた。この反応混合物を、3 時間かけて 55 P S I の水素雰囲気下で攪拌した。触媒を濾過し、濾過液を蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (1 . 5 % の水酸化アンモニウムを加えた 75 ~ 100 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) により粗生成物を精製すると、表題化合物 452 (133 m g、51 %) が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm): 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.38 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.31 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.52-2.51 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.36 (s, 3H). MS (m/z): 409.4 (M+H).

【 0 4 8 4 】

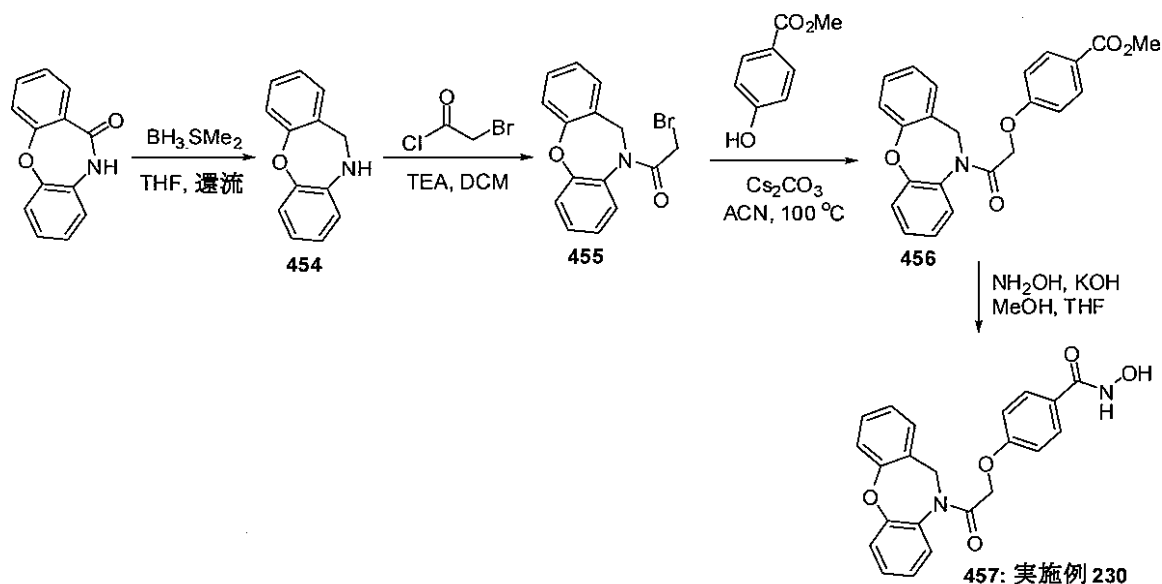
ステップ 2 : N - ヒドロキシ - 4 - (2 - (2 - メチル - 5 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [b] ピリド [4 , 3 - f] [1 , 4] オキサゼピン - 6 (5 H) - イル) エトキシ) ベンズアミド (453)

化合物 452 を使用して手順 B - 3 (表 5) を用い、表題化合物 453 を白色固形物として得た (45 m g、36 %)。

$^1\text{H NMR}$ (CD $_3$ OD) (ppm): 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.27 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.20 (td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.38 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.30 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.34-3.33 (m, 2H), 2.68 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.48 (br s, 5H). MS (m/z): 410.4 (M+H).

スキーム 80

【 化 1 7 4 】



【 0 4 8 5 】

(実施例 230)

4 - (2 - (ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11 H) - イル) - 2 - オキソエトキシ) - N - ヒドロキシベンズアミド (457)

ステップ 1 : 10 , 11 - ジヒドロジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン (454)

ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 11 (10 H) - オンを使用して手順 Z - 3 (表 5) を用い、表題化合物 454 をベージュ色固形物として得た (2 . 075 g、

10

20

30

40

50

化合物 (4 6 0)

ステップ 1 : 化合物 (4 5 8)

塩化アンモニウム (0 . 9 7 6 g 、 1 8 . 2 4 2 ミリモル) をトルエン (2 . 5 m L) 中に分散させた懸濁液に、トリメチルアルミニウム (トルエン中 2 M、 9 . 1 m L、 1 8 . 2 4 2 ミリモル) を加えた。この混合物を 1 時間攪拌し、次いで、シアノ化合物 (2 . 0 0 0 g 、 9 . 1 2 1 ミリモル) のトルエン (2 . 5 m L) 溶液に加えた。反応混合物を、 3 時間の間 8 0 ° に加熱した。混合物を室温まで冷却し、 S i O ₂ をクロロホルム中に分散させた懸濁液中に注ぎ込んだ。混合物を 5 分間攪拌し、濾過し、メタノール (1 0 0 m L) で洗浄した。濾過液を蒸発させると、表題化合物 4 5 8 (2 . 3 g 、 1 0 0 %) がベージュ色固形物として得られた。

10

MS (m/z): 236.2 (M+2H).

【 0 4 9 0 】

ステップ 2 : 化合物 (4 5 9)

表題化合物 4 5 8 (0 . 5 0 0 g 、 1 . 8 3 3 ミリモル)、ナトリウム (Z) - 2 - (ジメトキシメチル) - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロップ - 1 - エン - 1 - オレート (0 . 4 1 8 g 、 2 . 1 0 8 ミリモル) 及びジメチルホルムアミド (4 m L) を合わせて、 1 0 0 ° で 1 時間攪拌した。水を加え、沈殿物を濾過した。フラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 3 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) により固形物を精製すると、表題化合物 4 5 9 (2 0 0 m g 、 3 4 %) が白色固形物として得られた。

¹H NMR (C D C l ₃) (ppm): 8.77 (s, 2H), 7.51-7.36 (m, 8H), 6.92 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). MS (m/z): 330.2 (M+H).

20

【 0 4 9 1 】

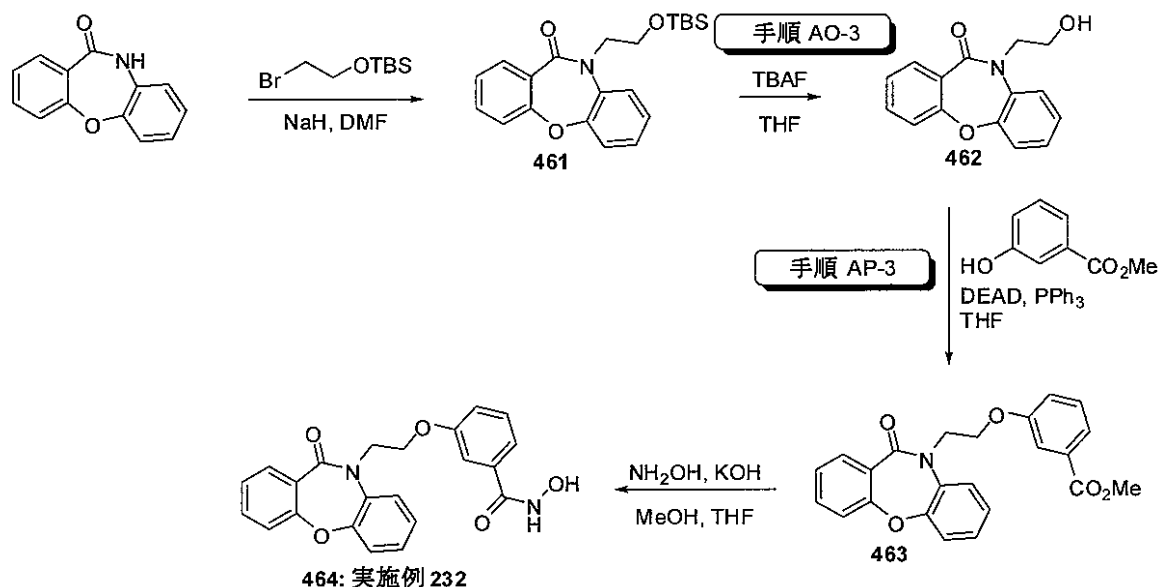
ステップ 3 : 化合物 (4 6 0)

化合物 4 5 9 を使用して手順 B - 3 (表 5) を用い、表題化合物 4 6 0 を白色固形物として得た (2 4 0 m g 、 1 3 6 %) 。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) (ppm): 11.06 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.58-7.47 (m, 6H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.01 (s, 2H).

スキーム 8 2

【 化 1 7 6 】



30

40

【 0 4 9 2 】

(実施例 2 3 2)

N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (1 1 - オキソジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 0 (1 1 H) - イル) エトキシ) ベンズアミド (4 6 4)

50

ステップ 1 : 10 - (2 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 11 (10 H) - オン (461)

ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 11 (10 H) - オン及び (2 - プロモエトキシ) (t - ブチル) ジメチルシランを使用して手順 H - 3 (表 5) を用い、表題化合物 461 を無色油状物質として得た (4.35 g、100%)。

MS (m/z): 370.4 (M+H).

【 0493 】

ステップ 2 : 10 - (2 - ヒドロキシエチル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 11 (10 H) - オン (462)

表題化合物 461 (4.29 g、11.6 ミリモル) を THF (30.0 mL) 中に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム (THF 中 1 M、13.4 mL、13.4 ミリモル) を加えた。反応混合物を、室温で 1 時間攪拌した。混合物を蒸発させて 1/3 の体積とし、次いでエーテル中に注ぎ込んだ。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (50 ~ 70 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) により粗生成物を精製すると、表題化合物 462 (2.51 g、85%) が白色固形物として得られた。

MS (m/z): 256.1 (M+H).

【 0494 】

ステップ 3 : メチル 3 - (2 - (11 - オキソジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11 H) - イル) エトキシ) ベンゾエート (463)

表題化合物 462 (0.300 g、1.18 ミリモル)、メチル 3 - ヒドロキシベンゾエート (0.179 g、1.18 ミリモル) 及びトリフェニルホスフィン (0.401 g、1.53 ミリモル) を THF (5 mL) 中に溶解し、次いで、ジエチルアゾジカルボキシレート (0.222 mL、1.41 ミリモル) を加えた。反応混合物を、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を蒸発させると、表題化合物 463 が得られた。

【 0495 】

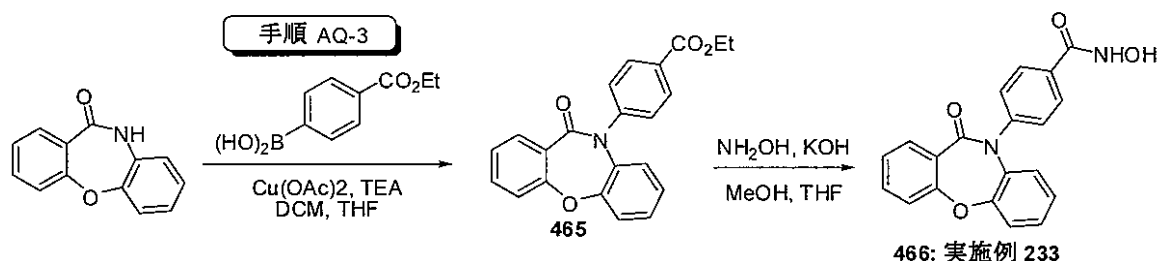
ステップ 4 : N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (11 - オキソジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11 H) - イル) エトキシ) ベンズアミド (464)

化合物 463 を使用して手順 B - 3 (表 5) を用い、表題化合物 464 を白色固形物として得た (18 mg、11%)。

¹H NMR (CD₃OD) (ppm): 7.77 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.38-7.22 (m, 8H), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.59-4.51 (br s, 2H), 4.42 (t, J = 5.3 Hz, 2H). MS (m/z): 389.2 (M-H).

スキーム 83

【 化 177 】



【 0496 】

(実施例 233)

N - ヒドロキシ - 4 - (11 - オキソジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11 H) - イル) ベンズアミド (466)

ステップ 1 : エチル 4 - (11 - オキソジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11 H) - イル) ベンゾエート (465)

ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 11 (10 H) - オン (0.623 g、

2.95ミリモル)をTHF(10.0mL)、ジクロロメタン(10.0mL)、トリエチルアミン(2.0mL、14.7ミリモル)中に分散させた懸濁液に、ジアセトキシ銅(0.587g、3.25ミリモル)を、続いて、4-(エトキシカルボニル)フェニルボロン酸(1.15g、5.91ミリモル)を加えた。反応混合物を、室温で5日間攪拌した。これを酢酸エチルで希釈し、この有機層を10% HCl(2回)、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(第1は20%酢酸エチルのヘキサン溶液で、第2は0.5%メタノールのジクロロメタン溶液で)により粗生成物を精製すると、表題化合物465(248mg、23%)が白色固形物として得られた。

MS (m/z): 360.3 (M+H).

10

【0497】

ステップ2: N-ヒドロキシ-4-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)ベンズアミド(466)

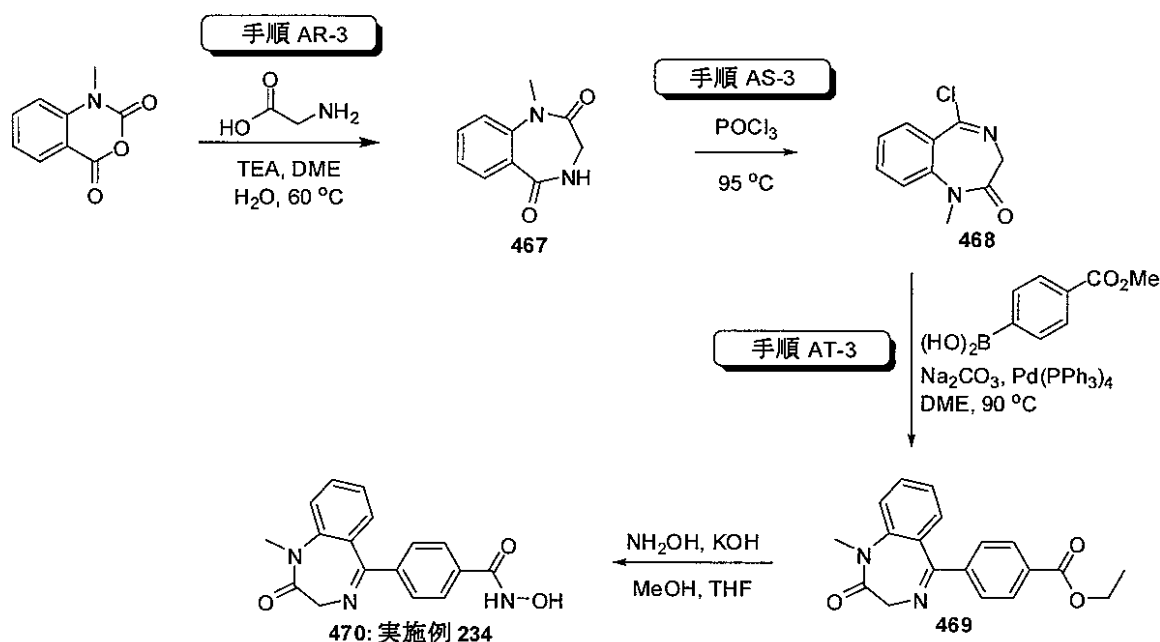
化合物465を使用して手順B-3(表5)を用い、表題化合物466をピンク色固形物として得た(40mg、17%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 11.33 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.36 (td, J = 7.8, 0.8Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.4, 1.6Hz, 1H), 7.11 (td, J = 7.8, 1.6Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H). MS (m/z): 347.2 (M+H).

スキーム84

20

【化178】



30

【0498】

40

(実施例234)

(Z)-N-ヒドロキシ-4-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)ベンズアミド(470)

ステップ1: 1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2,5-ジオン(467)

1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン(11.0g、62.1ミリモル)及び2-アミノ酢酸(5.13g、68.3ミリモル)をDME(60mL)及び水(20mL)中に溶解し、トリエチルアミンを加えた。この反応混合物を、60で4時間攪拌した。この混合物を真空下で濃縮し、酢酸(75mL)中に溶解する淡黄褐色の重質油状残留物を形成した。この混合物を4時間還流させ、次いで室温ま

50

で冷却した。溶媒を蒸発させると、黄褐色重質油が得られた。この油をエーテル（50 mL）中に一晩室温で静置させた。ベージュ色結晶性固形物を濾過し、エーテルで洗浄した。次いで、固形物をエタノール中ですりつぶすと、表題化合物467（7.95 g、67%）がベージュ色結晶性固形物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm): 8.70 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.28 (s, 3H). MS (ESI): 190.90 (MH)+

【0499】

ステップ2: (E)-5-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(468)

表題化合物467（1.54 g、8.10ミリモル）をオキシ塩化リン（15 mL）中で2時間、95 に加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、オキシ塩化リンの過剰分を減圧下で除去した。黒色油を酢酸エチル中に溶解し、有機相を重炭酸ナトリウム（飽和溶液）及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、次のステップで原料として使用される表題化合物468が得られた。

MS (ESI): 209.12 (MH)+.

【0500】

ステップ3: (Z)-エチル4-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)ベンゾエート(469)

表題化合物468（1.69 g、8.10ミリモル）をDME（50 mL）中に溶解し、4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸（1.47 g、7.58ミリモル）を加え、続いて、テトラキス(トリフェニルホスフィン)白金(0)（0.301 g、0.260ミリモル）を、次に炭酸ナトリウム（2 M水溶液、12 mL、24.00ミリモル）を加えた。反応混合物を90 で1時間かけて冷却し、室温に冷却し、酢酸エチル中に注ぎ込んだ。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（10%酢酸エチルのヘキサン溶液）により粗生成物を精製すると、表題化合物469（1.41 g、54%）が赤色泡状物質として得られた。

MS (ESI): 323.42 (MH)+.

【0501】

ステップ4: (Z)-N-ヒドロキシ-4-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)ベンズアミド(470)

化合物469を使用して手順B-3（表5）を用い、表題化合物470をピンク色固形物として得た（323 mg、24%）。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm): 11.33 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.31-7.23 (m, 2H), 4.59 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H). MS (m/z): 310.3 (M+H).

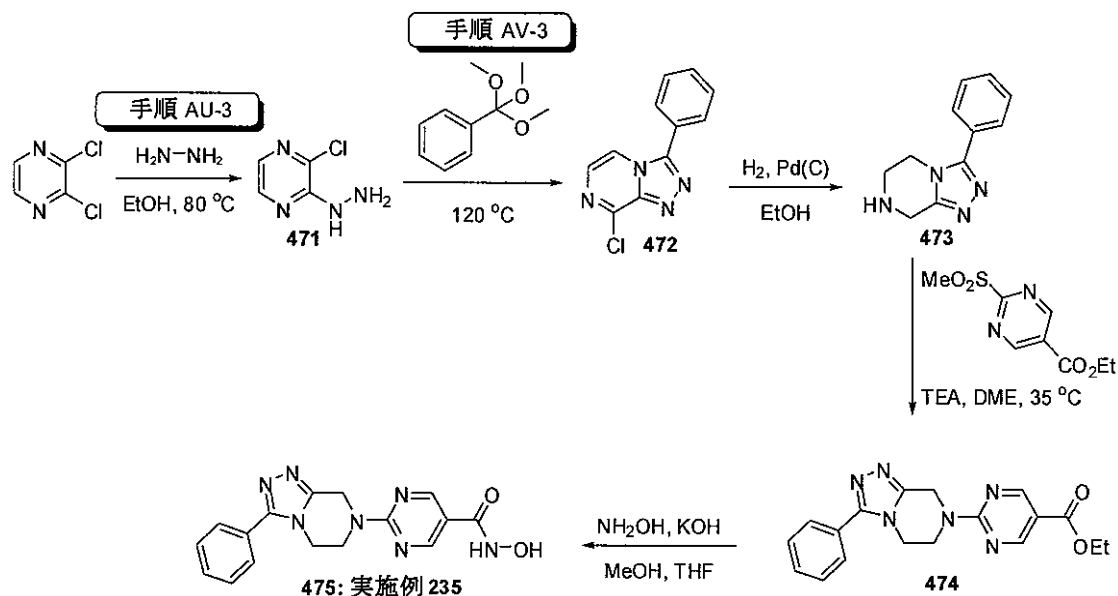
スキーム 85

10

20

30

【化 1 7 9】



10

【 0 5 0 2】

(実施例 23 5)

20

N - ヒドロキシ - 2 - (3 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド (4 7 5)

ステップ 1 : 2 - クロロ - 3 - ヒドラジニルピラジン (4 7 1)

2 , 3 - ジクロロピラジン (2 g 、 1 3 . 4 2 ミリモル) 、 ヒドラジン (1 . 3 2 4 g 、 2 6 . 8 ミリモル) 及びエタノール (4 0 m l) を合わせ、反応混合物を 8 0 で 1 . 5 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、黄色のフレークを濾過して除去した。固形物を少量の水で洗浄し、乾燥させた。母液を濃縮すると、少量の水と一緒にすりつぶされた黄色固形物が得られ、これを乾燥させた。2 つの固形物を合わせて、表題化合物 4 7 1 (1 . 1 5 g 、 5 9 %) が黄色固形物として得られた。

30

MS (m / z) : 145.0 (M + H) .

【 0 5 0 3】

ステップ 2 : 8 - クロロ - 3 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン (4 7 2)

表題化合物 4 7 1 (0 . 8 g 、 5 . 5 3 ミリモル) 及びオルト安息香酸トリメチル (5 m l 、 2 9 . 1 ミリモル) を合わせ、反応混合物を 1 2 0 で 3 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、固形物を濾過し、ヘキサンで洗浄すると、表題化合物 4 7 2 (1 . 3 5 g 、 1 0 0 %) がベージュ色固形物として得られた。

MS (m / z) : 231.1 (M + H)

【 0 5 0 4】

40

ステップ 3 : 3 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン (4 7 3)

表題化合物 4 7 2 (3 1 0 m g 、 1 . 3 4 ミリモル) を E t O H (2 5 m l) 中に溶解し、1 0 % P d / C (7 5 m g 、 2 5 % w / w) を加えた。この反応混合物を、1 気圧の水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒を濾過し、濾過液を蒸発させると、表題化合物 4 7 3 (2 6 9 m g 、 1 0 0 %) が得られた。

MS (m / z) : 201.1 (M + H) .

【 0 5 0 5】

ステップ 4 : エチル 2 - (3 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (4

50

74)

化合物473を使用して手順Y-3(表5)を用い、表題化合物474を透明油状物質として得た(85mg、18%)。

MS (m/z): 353.5 (M+3).

【0506】

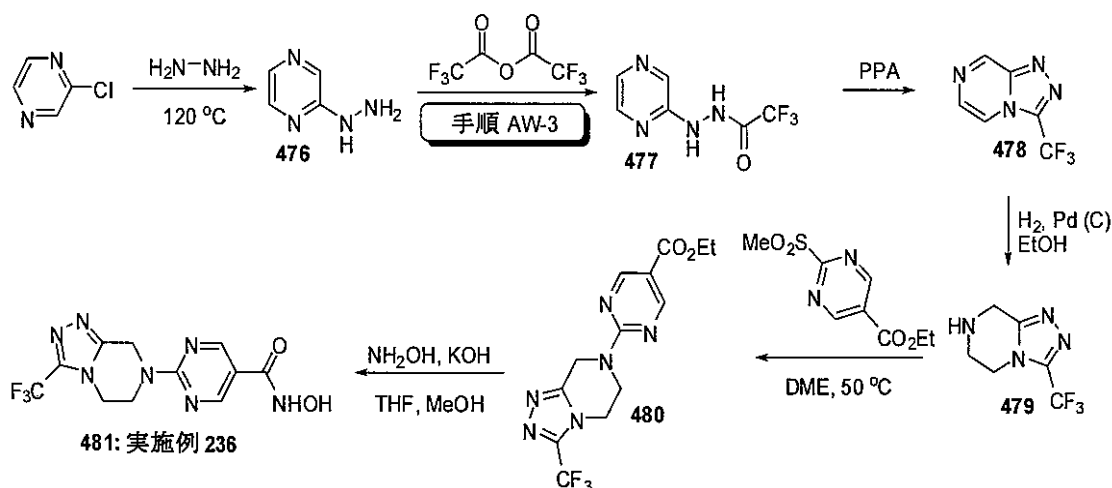
ステップ5: N-ヒドロキシ-2-(3-フェニル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド(475)

化合物474を使用して手順B-3(表5)を用い、表題化合物475を白色固形物として得た(85mg、93%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 11.19 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 7.78-7.77 (m, 2H), 7.76-7.75 (m, 3H), 5.20-5.15 (m, 2H), 4.35-4.20 (m, 4H). MS (m/z): 338.4 (M+H).

スキーム86

【化180】



20

30

【0507】

(実施例236)

N-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド(481)

ステップ1: 2-ヒドラジニルピラジン(476)

2-クロロピラジンを使用して手順AU-3(表5)を用い、表題化合物476を黄色固形物として得た(4.4g、46%)。

MS (m/z): 111.0 (M+H).

【0508】

ステップ2: 2,2,2-トリフルオロ-N'-(ピラジン-2-イル)アセトヒドラジド(477)

100mlのRBにおいて、トリフルオロ酢酸無水物(15ml、106ミリモル)を0で化合物476(1.7g、15.44ミリモル)にゆっくりと加えた(発熱反応)。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで濃縮すると、化合物477が、次のステップの原料として使用される赤色糊状物質として得られた(>3.5g)。

【0509】

ステップ3: 3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(478)

表題化合物477(3.12g、15.14ミリモル)に、PPA(15ml)を加えた。この混合物を1時間の間に150まで加熱し、次いで水に注ぎ込んだ。水溶液を0

40

50

で濃 NH_4OH (発熱) により塩基性化した (発熱反応)。すべて溶解するまで水を加え続けた。この混合物を酢酸エチルで抽出した ($\times 4$)。これらの有機物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色糊状物質を得た。フラッシュクロマトグラフィ (0% から 70% の酢酸エチルのヘキサン溶液) により残留物を精製すると、表題化合物 478 (0.9 g、32%) が褐色固形物として得られた。

MS (m/z): 189.1 (M+H).

【0510】

ステップ 4: 3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テ트라ヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン (479)

化合物 478 を使用して手順 G - 3 (表 5) を用い、表題化合物 479 (粗生成物) を褐色油状物質として得た (130 mg、89%)。

MS (m/z): 193.1 (M+H).

【0511】

ステップ 5: エチル 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 7 (8H) - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (480)

化合物 479 を使用して手順 Y - 3 (表 5) を用い、表題化合物 480 をベージュ色固形物として得た (550 mg、49%)。

MS (m/z): 343.4 (M+H).

【0512】

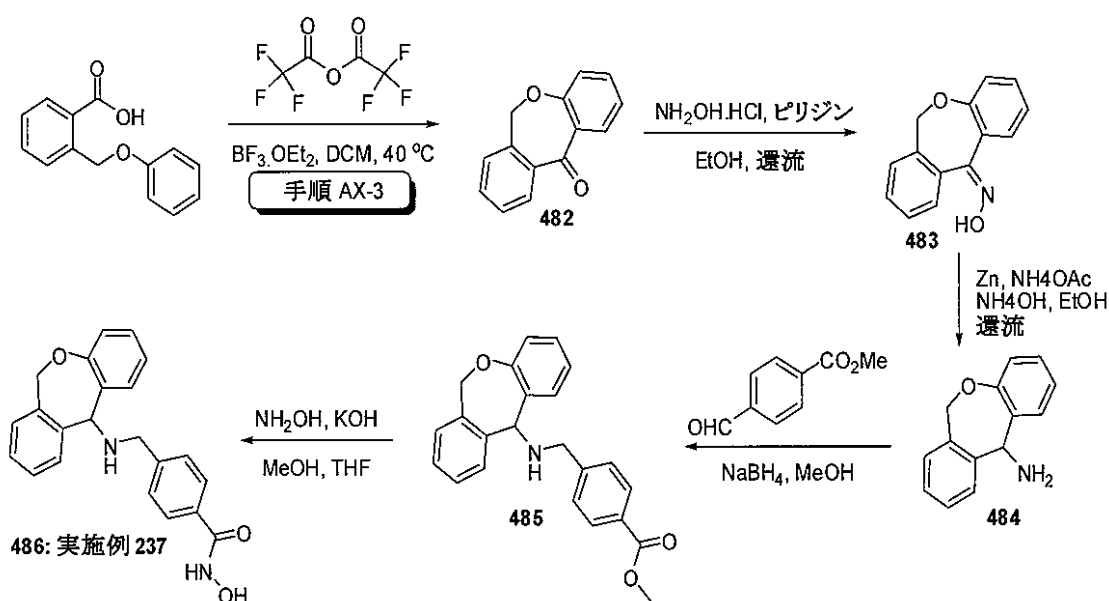
ステップ 6: N - ヒドロキシ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 7 (8H) - イル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド (481)

化合物 480 を使用して手順 B - 3 (表 5) を用い、表題化合物 481 を白色固形物として得た (198 mg、59%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) (ppm): 11.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.32 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 4.9 Hz, 2H).. MS (m/z): 330.2 (M+H).

スキーム 87

【化181】



【0513】

(実施例 237)

4 - ((6, 11 - ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン - 11 - イルアミノ) メチル) - N - ヒドロキシベンズアミド (486)

10

20

30

40

50

ステップ 1 : ジベンゾ [b , e] オキセピン - 1 1 (6 H) - オン (4 8 2)

2 - (フェノキシメチル) 安息香酸 (2 2 . 1 8 g 、 9 7 ミリモル) を D C M (2 0 0 m L) 中に溶解し、トリフルオロ酢酸無水物 (2 0 . 5 9 m L 、 1 4 6 ミリモル) を加え、次に、触媒量の三フッ化ホウ素エーテレート (2 . 2 2 m L 、 1 7 . 5 ミリモル) を加えた。反応混合物を、2 時間の間 4 0 に加熱した。次いで、この溶液を水、重炭酸ナトリウム (飽和溶液) 及び水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲル (1 0 ~ 2 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) により粗生成物を精製すると、表題化合物 4 8 2 (1 9 . 9 3 7 g 、 9 8 %) が淡いピンク色の固形物として得られた。

MS (m / z) : 211.1 (M + H) .

10

【 0 5 1 4 】

ステップ 2 : (E) - ジベンゾ [b , e] オキセピン - 1 1 (6 H) - オンオキシム (4 8 3)

化合物 4 8 2 を使用して手順 K - 3 (表 5) を用い、表題化合物 4 8 3 を白色固形物として得た (4 . 4 5 8 g 、 4 0 %) 。

MS (m / z) : 226.2 (M + H) .

【 0 5 1 5 】

ステップ 3 : 6 , 1 1 - ジヒドロジベンゾ [b , e] オキセピン - 1 1 - アミン (4 8 4)

化合物 4 8 3 を使用して手順 M - 3 (表 5) を用い、表題化合物 4 8 4 を黄色油状物質として得た (2 . 8 7 g 、 1 0 0 %) 。

MS (m / z) : 212.2 (M + H) .

20

【 0 5 1 6 】

ステップ 4 : メチル 4 - ((6 , 1 1 - ジヒドロジベンゾ [b , e] オキセピン - 1 1 - イルアミノ) メチル) ベンゾエート (4 8 5)

化合物 4 8 4 を使用して手順 A - 3 (表 5) を用い、表題化合物 4 8 5 を黄色油状物質として得た (1 . 4 3 6 g 、 9 3 %) 。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) (ppm) : 7.89 (d , J = 8.2 Hz , 2H) , 7.44 (d , J = 8.2 Hz , 2H) , 7.37-7.14 (m , 5H) , 6.93-6.78 (m , 2H) , 6.44 (d , J = 12.3 Hz , 1H) , 4.91 (d , J = 12.1 Hz , 1H) , 4.65 (d , J = 2.9 Hz , 1H) , 3.83 (d , J = 0.4 Hz , 3H) , 3.69 (t , J = 6.7 Hz , 2H) , 3.19-3.14 (m , 1H) . MS (m / z) : 360.4 (M + H) .

30

【 0 5 1 7 】

ステップ 5 : 4 - ((6 , 1 1 - ジヒドロジベンゾ [b , e] オキセピン - 1 1 - イルアミノ) メチル) - N - ヒドロキシベンズアミド (4 8 6)

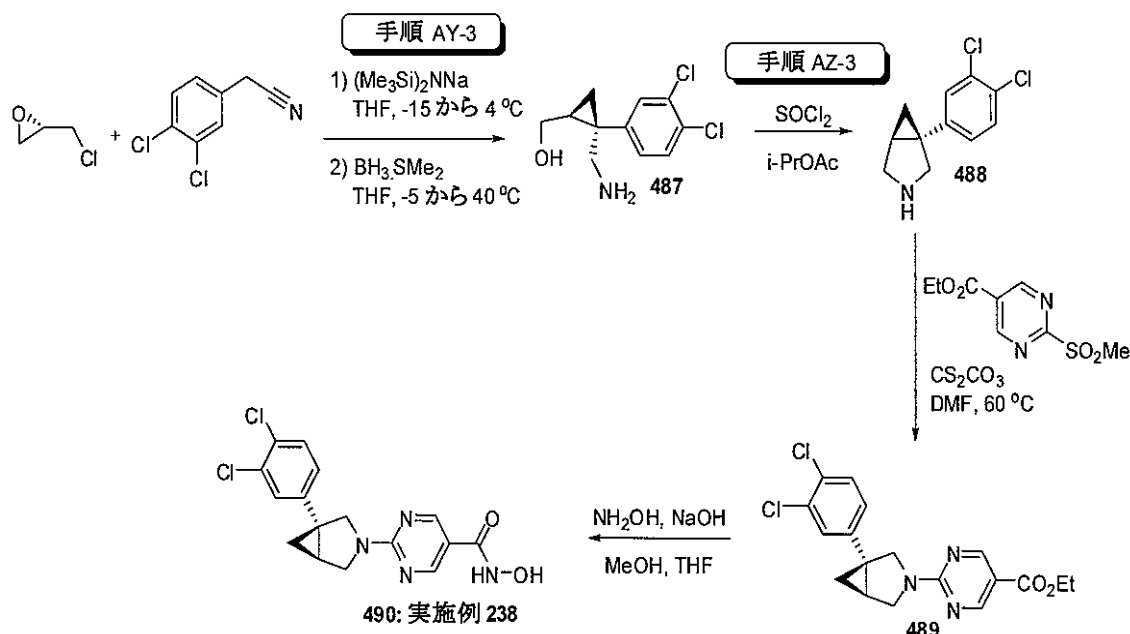
化合物 4 8 5 を使用して手順 B - 3 (表 5) を用い、表題化合物 4 8 6 を淡いピンク色の固形物として得た (5 6 m g 、 4 %) 。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) (ppm) : 11.14 (s , 1H) , 8.99 (s , 1H) , 7.70-7.68 (d , J = 7.6 Hz , 2H) , 7.38-7.23 (m , 6H) , 7.18-7.14 (m , 2H) , 6.87 (t , J = 7.0 Hz , 1H) , 6.78 (d , J = 7.6 Hz , 1H) , 6.44 (d , J = 12.4 Hz , 1H) , 4.91 (d , J = 12.4 Hz , 1H) , 4.65 (d , J = 2.8 Hz , 1H) , 3.63 (d , J = 5.6 Hz , 2H) , 3.07 (br s , 1H) . MS (m / z) : 361.4 (M + H) .

40

スキーム 8 8

【化 1 8 2】



10

20

30

40

50

【 0 5 1 8】

(実施例 2 3 8)

2 - ((1 R , 5 S) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド (4 9 0)

ステップ 1 : ((1 S , 2 R) - 2 - (アミノメチル) - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) シクロプロピル) メタノール (4 8 7)

2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) アセトニトリル (3 . 5 g 、 1 8 . 8 1 ミリモル) 及び (S) - (+) - エピクロルヒドリン (1 . 8 7 7 m l 、 2 3 . 9 9 ミリモル) のテトラヒドロフラン (1 8 . 5 m L) 溶液に、 -15 (ドライアイス/エタノール/水浴、内部温度は熱電対で監視)、 N_2 雰囲気下で、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (1 6 . 5 m L 、 3 3 . 0 ミリモル) を 3 時間かけて一滴ずつ加えた。反応混合物を、さらに 3 時間 -15 で、次いで、一晩 4 (低温室) で攪拌した。混合物を -5 に冷却し、ボラン-硫化メチル錯体 (4 . 4 m L 、 4 4 . 0 ミリモル) をシリンジポンプで 2 時間かけて加えた。次いで、反応混合物を 3 時間かけて徐々に 40 とした。 40 で 1 . 5 時間かけて熟成した後、反応混合物を $20 \sim 25$ まで冷却し、 2 N HCl 溶液 (2 7 . 7 L) 中にゆっくりクエンチした。次いで、クエンチされた混合物を、 40 で 1 時間攪拌した。濃水酸化アンモニウム (6 . 3 L) を加えて、水層を捨てた。i-PrOAc (1 8 . 5 L) 及び 5 % の第二リン酸ナトリウム (1 8 . 5 L) を充填した。有機相を飽和ブライン (1 8 . 5 L) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させると、表題化合物 4 8 7 (4 . 6 3 g 、 1 0 0 %) が得られた。

【 0 5 1 9】

ステップ 2 : (1 R , 5 S) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン (4 8 8)

表題化合物 4 8 7 (4 . 6 3 g 、 1 8 . 8 1 ミリモル) を酢酸イソプロピル (2 4 . 5 m L) 中に溶解した。酢酸イソプロピル中の上記粗アミノアルコール溶液を、塩化チオニル (1 . 6 1 m l 、 2 2 . 0 6 ミリモル) の酢酸イソプロピル (1 7 . 5 m L) 溶液に 2 時間かけて周囲温度でゆっくりと水面下に加えた。さらに 1 ~ 5 時間熟成した後、外部から冷却してバッチ温度を < 30 に維持しつつ、 $5 . 0 \text{ N}$ の水酸化ナトリウム (1 6 . 4 m L) を 1 時間かけて加えた。2 相反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、水酸化ナトリウムの pH 滴定により pH を安定 (通常は、 $8 . 5 \sim 9 . 0$) させた。有機相を 4 0 % の

イソプロパノール水溶液 (21 mL) で洗浄し、その後、水 (10.5 mL) で洗浄した。濃 HCl (1.69 mL) を加えた。酢酸イソプロピル水溶液を真空中で共沸濃縮して約 24.5 mL とした。メチルシクロヘキサン (17.5 mL) を 2 時間かけて一滴ずつ加えた。化合物は結晶化しなかった。pH を中性に調整し、有機層を分離した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、ISCO (EtOAc を 60% MeOH の EtOAc 溶液に、40 g シリカカラム) で精製すると、表題化合物 488 (1.8 g、42%) が濃い黄色の油状物質として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) (ppm): 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 3.31-3.30 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.20-1.04 (m, 2H). MS (m/z) = 228.15 (M+H)

【0520】

ステップ 3: エチル 2 - ((1R, 5S) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (489)

化合物 488 を使用して手順 Y - 3 (表 5) を使い、表題化合物 489 を黄色固形物として得た (176 mg、43%)。

MS (m/z): 378.5 (M+H).

【0521】

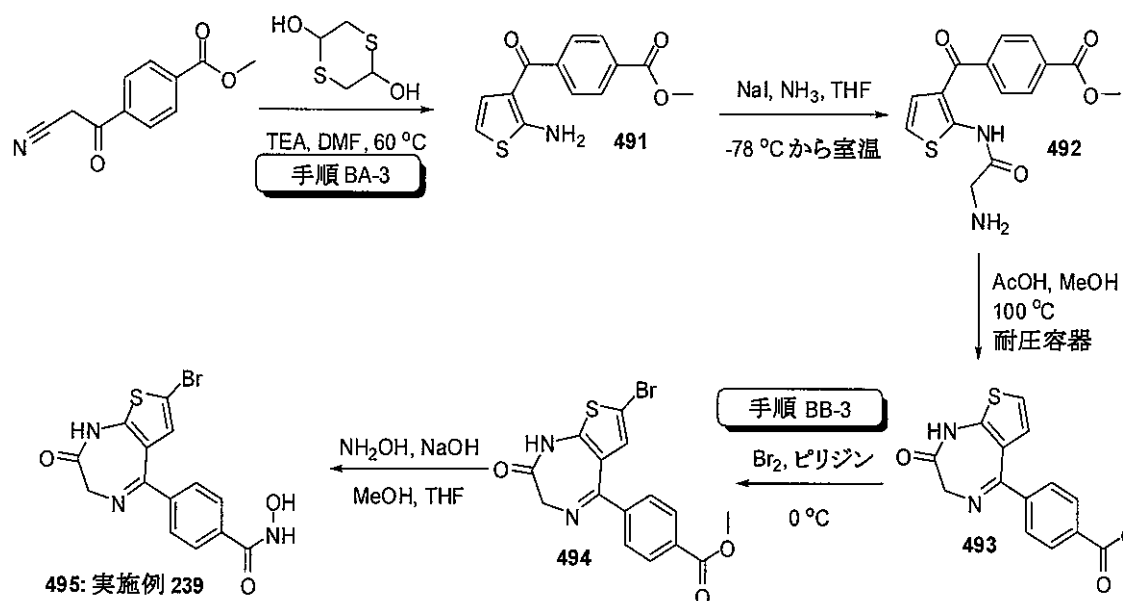
ステップ 4: 2 - ((1R, 5S) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) - N - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド (490)

化合物 489 を使用して手順 B - 3 (表 5) を使い、表題化合物 490 を白色固形物として得た (132 mg、78%)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) (ppm): 8.67 (s, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.23 (dd, $J = 2.4$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.14 (五重線, $J = 4$ Hz, 1H), 1.22 (m, 1H), 0.90 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H). MS (m/z): 363.4 (M-H).

スキーム 89

【化183】



【0522】

(実施例 239)

(Z) - 4 - (7 - プロモ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - チエノ [2, 3 -

10

20

30

40

50

e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド (4 9 5)

ステップ 1 : メチル 4 - (2 - アミノチオフエン - 3 - カルボニル) ベンゾエート (4 9 1)

トリエチルアミン (1 . 3 3 1 m L 、 9 . 5 5 ミリモル) を、攪拌しながら、メチル 4 - (2 - シアノアセチル) ベンゾエート (4 . 8 5 g 、 2 3 . 8 7 ミリモル) 及び 1 , 4 - ジチアン - 2 , 5 - ジオール (1 . 8 1 7 g 、 1 1 . 9 3 ミリモル) のジメチルホルムアミド (1 0 m L) 溶液に加えると、黄色の溶液が得られた。15分後、溶液を2時間、60 に加熱し、室温で一晩攪拌した。水 (5 0 m L) 、酢酸エチル (5 0 m L) 及び氷酢酸 (約 1 ~ 3 m L) を油状残留物に加えて、有機層を透明にした。有機層を分離し、酢酸エチル (5 0 m L) で水層をさらに抽出した後、合わせた有機層を 5 % の Na H C O ₃ 水溶液と H ₂ O で順次洗浄し、無水 M g S O ₄ で乾燥させた。溶媒を除去し、残留物を、I S C O (0 ~ 5 0 % E t O A c / ヘキサン、8 0 g シリカゲルカラム) で精製すると、表題化合物 4 9 1 (3 . 7 g 、 5 9 %) が黄色固形物として得られた。

10

MS (m / z) : 357.4 (M + H) .

【 0 5 2 3 】

ステップ 2 : メチル 4 - (2 - (2 - アミノアセトアミド) チオフエン - 3 - カルボニル) ベンゾエート (4 9 2)

1 0 0 m L の丸底フラスコで、表題化合物 4 9 1 (1 g 、 2 . 9 6 ミリモル) 及びヨウ化ナトリウム (0 . 5 3 3 g 、 3 . 5 5 ミリモル) をテトラヒドロフラン (2 0 m L) 中に溶解すると、黄色の懸濁液が得られた。混合物を、還流下で2時間、加熱した。混合物を - 7 8 に冷却した。ジュワー瓶型冷却器を取り付けて、ドライアイス / アセトンを詰めた。アンモニアを気体として導入し、約 3 0 m L をフラスコ内に凝縮した。反応混合物を週末にかけて室温まで温まるのに任せた。溶媒を真空下で除去し、残留物を、I S C O (5 0 ~ 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン、4 0 g シリカゲルカラム) で精製すると、生成物が黄褐色粉末として得られた。固形物を、1 : 1 ジクロロメタン / エーテル中に懸濁させ、濾過することにより精製すると、表題化合物 4 9 2 (2 6 5 m g 、 2 8 %) が、次のステップ用に十分純粋な黄褐色粉末として得られた。

20

MS (m / z) : 319.3 (M + H) .

【 0 5 2 4 】

ステップ 3 : (Z) - メチル 4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - イル) ベンゾエート (4 9 3)

30

7 5 m L の圧力フラスコで、表題化合物 4 9 2 (0 . 2 6 5 g 、 0 . 8 3 2 ミリモル) 及び酢酸 (0 . 0 7 1 m L 、 1 . 2 4 9 ミリモル) をメタノール (2 0 m L) 中に懸濁させると、黄色の懸濁液が得られた。この反応混合物を、一晩 1 0 0 に加熱した。溶媒を除去すると、表題化合物 4 9 3 (2 5 0 m g 、 1 0 0 %) が黄褐色粉末として得られた。

MS (m / z) : 301.3 (M + H) .

【 0 5 2 5 】

ステップ 4 : (Z) - メチル 4 - (7 - プロモ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - イル) ベンゾエート (4 9 4)

40

2 0 m L の隔膜付きドラムスクリューキャップバイアルで、化合物 4 9 3 (0 . 1 4 0 g 、 0 . 4 6 6 ミリモル) をピリジン (3 m L) 中に溶解すると、オレンジ色の溶液が得られた。混合物を 0 に冷却し、臭素 (0 . 0 2 9 m L 、 0 . 5 5 9 ミリモル) を一滴ずつ加えた。反応混合物を 0 で1時間攪拌するに任せた。混合物を飽和チオ硫酸塩溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で、次にブラインで、数回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物をエーテル中に懸濁させ、濾過すると、表題化合物 4 9 4 (1 0 1 m g 、 5 7 %) が黄褐色固形物として得られた。

MS (m / z) : 379.33 (M + H) .

【 0 5 2 6 】

ステップ 5 : (Z) - 4 - (7 - プロモ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - イル) - N - ヒドロキシベンズアミド (4

50

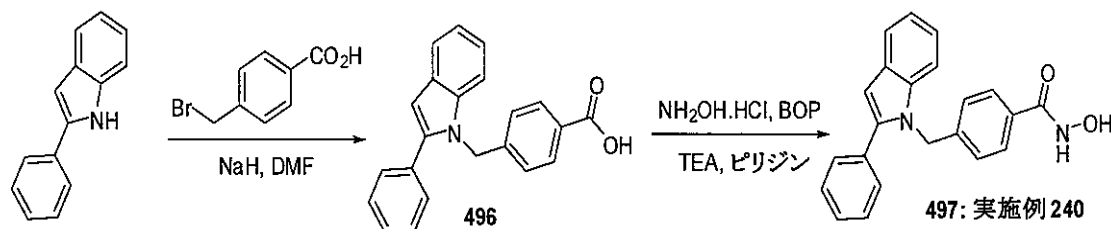
95)

化合物494を使用して手順B-3(表5)を用い、表題化合物495を黄褐色固形物として得た(40mg、40%)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) (ppm): 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.36 (s, 2H). MS (m/z): 378.2 (M-H).

スキーム90

【化184】



10

【0527】

(実施例240)

N-ヒドロキシ-4-((2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル)ベンズアミド(497)

ステップ1: 4-((2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル)安息香酸(496)

20

2-フェニル-1H-インドール及び4-(プロモメチル)安息香酸を使用して手順H-3(表5)を用い、表題化合物496を黄褐色固形物として得た(332mg、22%)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) (ppm): 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.61 (dd, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 5H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H). MS (m/z) = 326.2 (M-H).

【0528】

ステップ2: N-ヒドロキシ-4-((2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル)ベンズアミド(497)

30

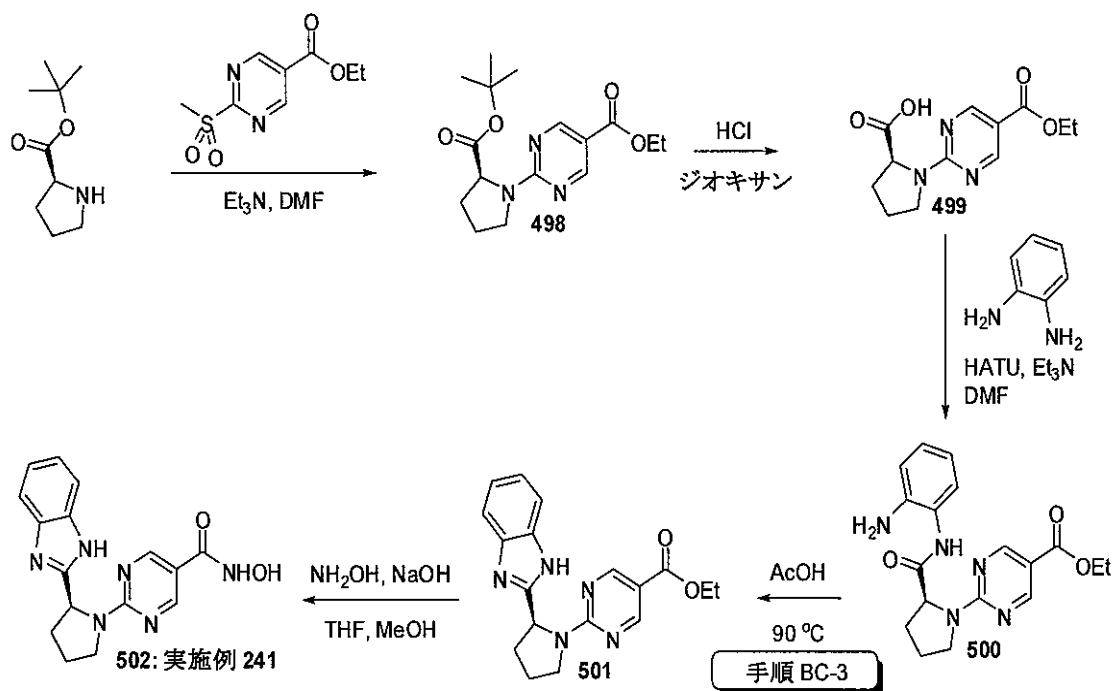
表題化合物496(332mg、1.014ミリモル)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(85mg、1.217ミリモル)、BOP(583mg、1.318ミリモル)、トリエチルアミン(0.424mL、3.04ミリモル)及びピリジン(7mL)を室温で1時間かけて一緒に攪拌した。次いで、すべての溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル及びブラインで希釈した。酢酸エチルで抽出した後、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。50~100%のEtOAc/ヘキサンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製すると、表題化合物497(0.058g、17%)が白色固形物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) (ppm): 7.66-7.62 (m, 3H), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.17-7.08 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H). MS (m/z): 343.5 (M+H).

40

スキーム91

【化 1 8 5】



【 0 5 2 9】

(実施例 2 4 1)

(S)-2-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド(502)

ステップ1:(S)-エチル2-(2-(t-ブトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート(498)

(S)-t-ブチルピロリジン-2-カルボキシレート及びエチル2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-カルボキシレートを使用して手順Y-3(表5)を用い、表題化合物498を得た(278mg、66%)。

MS (m/z): 322.3 (M+H).

【 0 5 3 0】

ステップ2:(S)-1-(5-(エトキシカルボニル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸(499)

HClのジオキサソール溶液(3mL)を化合物498(278mg、0.865ミリモル)に加え、反応混合物を一晩攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮すると、さらに精製することなく使用される化合物499が得られた。

MS (m/z): 266.2 (M+H).

【 0 5 3 1】

ステップ3:(S)-エチル2-(2-(2-アミノフェニルカルバモイル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート(500)

化合物499を使用して手順S-3(表5)を用い、表題化合物500を得た(117mg、51%)。

【 0 5 3 2】

ステップ4:(S)-エチル2-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート(501)

AcOH(2mL)を化合物500(117mg、0.329ミリモル)に加え、溶液を30分間90に加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させた。次いで、残留物を酢酸エチルと水とに分配し、pHを調整してpH=10とした。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。50~100%EtOAc/ヘキサソール溶液を用い

30

40

50

たシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製すると、表題化合物 501 (72 mg、65%) が得られた。

MS(m/z): 338.4 (M+H).

【0533】

ステップ 5: (S)-2-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド(502)

化合物 501 を使用して手順 B-3 (表 5) を用い、表題化合物 502 を得た (17 mg、25%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ (ppm): 8.72 (bs, 1H), 8.50 (bs, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.17 (m, 2H), 5.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.14 (m, 2H). MS (m/z): 325.3 (M+H).

10

【0534】

本発明の化合物を合成するために使用される一般手順 A-3 から BC-3 は、表 5 で説明されている。それぞれの一般手順の具体例が、特定の実施例の指示されたステップで与えられる。基質及び方法は、本発明の範囲内で化合物の合成を行いやすいように当業者側で修正及び/又は適応させることができることが理解される。

【表 5 - 1】

手順	スキーム	実施例	ステップ	反応条件
A-3	50	200	1	$\text{R}'\text{-N}(\text{H})\text{-R}' + \text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'' \xrightarrow[\text{NaBH}_4/\text{MeOH}]{\text{Bu}_2\text{SnCl}_2, \text{PhSiH}_3, \text{THF}} \text{R}'\text{-N}(\text{H})\text{-CH}_2\text{-R}''$ <p>又は</p>
B-3	50	200	2	$\text{B}-\text{Q}-\text{J}-\text{L}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^2 \xrightarrow[\text{NaOH, THF, MeOH}]{50\% \text{NH}_2\text{OH 水溶液}} \text{B}-\text{Q}-\text{J}-\text{L}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{OH}$ <p>又は</p> $\text{B}-\text{Q}-\text{J}-\text{L}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^2 \xrightarrow[\text{KOH, THF, MeOH}]{50\% \text{NH}_2\text{OH 水溶液}} \text{B}-\text{Q}-\text{J}-\text{L}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{OH}$
C-3	51	201	1	$\text{R}'-\text{C}(=\text{O})-\text{R}' \xrightarrow[\text{NaH, DMSO, 100} \sim 140^\circ\text{C}]{(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}} \text{R}'-\text{C}(\text{O})=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OEt}$
D-3	52	202	1	$\text{R}_4\text{-A}_4\text{-C}(=\text{O})-\text{NH}_2 + \text{EtO}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \cdot \text{HCl} \xrightarrow[\text{Py, 80}^\circ\text{C}]{\text{EtO}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}} \text{R}_4\text{-A}_4\text{-C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Et}$
E-3	52	202	2	$\text{Ar}-\text{O}-\text{S}(\text{CF}_3)_2 + \text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^2 \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N, DMF, 110}^\circ\text{C}]{(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2} \text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^2$ <p>又は</p> $\text{Ar}-\text{X} + \text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^2 \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N, DMF, 100} \sim 110^\circ\text{C}]{\text{Pd}_2(\text{dba})_2, \text{POT}} \text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^2$
F-3	53	203	1	$\text{R}'-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{R}' \xrightarrow[\text{DMF}]{\text{NaH, MeI}} \text{R}'-\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$
G-3	54	204	1	$\text{R}'-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'' \xrightarrow[\text{MeOH, EtOH, THF 又は AcOEt}]{\text{H}_2, \text{Pd/C 10\%}} \text{R}'-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}''$ <p>又は</p> $\text{R}-\text{O}-\text{Bn} \xrightarrow[\text{MeOH 又は EtOH}]{\text{H}_2, \text{Pd/C 10\%}} \text{R}-\text{OH}$
H-3	55	205	2	$\text{R}'-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{R} + \text{Br}-\text{J}-\text{R}'' \xrightarrow[\text{DMF 又は THF 又は DMSO, 室温} \sim 80^\circ\text{C}]{\text{NaH 又は K}_2\text{CO}_3 \text{ 又は KOH}} \text{R}'-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{J}-\text{R}'')-\text{R}$
I-3	56	206	1	$\text{R}'-\text{CH}_2-\text{Br} \xrightarrow[\text{DMF, 90}^\circ\text{C}]{\text{HNR}_2, \text{K}_2\text{CO}_3} \text{R}'-\text{CH}_2-\text{NR}_2$

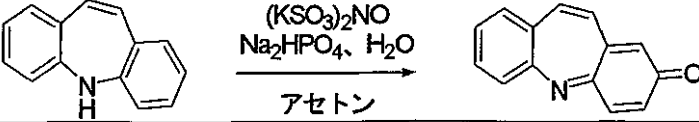
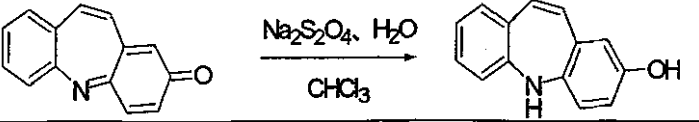
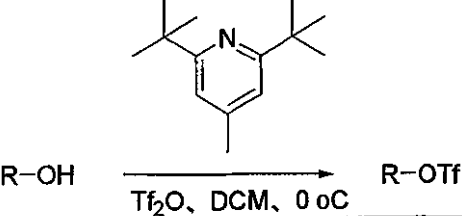
10

20

30

40

【表 5 - 2】

手順	スキーム	実施例	ステップ	反応条件
				$\text{R}'\text{-CH}_2\text{-Br} \xrightarrow[\text{NaOH (aq), DCM}]{\text{R}_2\text{NH, TBA-HSO}_4} \text{R}'\text{-CH}_2\text{-NR}_2$ <p style="text-align: center;">又は R₂NH, NaOH, DMF</p>
J-3	56	206	2	$\text{R}'\text{-CH}_2\text{-CN} \xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{HCl}} \text{R}'\text{-CH}_2\text{-C(=O)OMe}$
K-3	57	207	1	$\text{R}'\text{-C(=O)-R} \xrightarrow[\text{ピリジン, EtOH, 還流}]{\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}} \text{R}'\text{-C(=N-OH)-R}$
L-3	57	207	2	$\text{R}'\text{-N-OH} \xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3, \text{アセトン, 40 }^\circ\text{C}]{\text{R}'\text{-CH}_2\text{-Br}} \text{R}'\text{-N-O-CH}_2\text{-R}'$
M-3	58	208	1	$\text{R}'\text{-N-OH} \xrightarrow[\text{NH}_4\text{OAc, Zn, NH}_4\text{OH, EtOH}]{\text{COCl}_2\cdot\text{H}_2\text{O, NaBH}_4, \text{MeOH}} \text{R}'\text{-NH}_2$ <p style="text-align: center;">又は NH₄OAc, Zn NH₄OH, EtOH</p>
N-3	59	209	1	
O-3	59	209	2	
P-3	59	209	4	

10

20

30

【表 5 - 3】

手順	スキーム	実施例	ステップ	反応条件
Q-3	60	210	1	$\text{Ar-X} \xrightarrow{\text{RNH}_2, \text{DMSO 又は ニート}} \text{Ar-NH-R}$ <p>又は</p> $\text{Ar-F} \xrightarrow{\text{RSH, NaH, DMAc}} \text{Ar-S-R}$ <p>又は</p> $\text{Ar-F} \xrightarrow{\text{ROH, Cs}_2\text{CO}_3, \text{ACN}} \text{Ar-O-R}$ <p>又は</p> $\text{R'-Br} \xrightarrow{\text{ROH, Cs}_2\text{CO}_3, \text{ACN, 100 }^\circ\text{C}} \text{R'-O-R}$
R-3	60	210	2	$\text{R-NO}_2 \xrightarrow{\text{H}_2, 45-65 \text{ PSI, Pd/C 10\%, EtOH}} \text{R-NH}_2$
S-3	60	210	3	$\text{R-NH}_2 + \text{Cl-C(=O)-R'} \xrightarrow{\text{DIPEA, THF (又は EtOAc)}} \text{R-NH-C(=O)-R'}$ <p>又は $\text{Et}_3\text{N, DCM}$ 又は ニート、160°C</p> $\text{R''NHR} + \text{HO-C(=O)-R'} \xrightarrow{\text{BOP, Et}_3\text{N, DMF}} \text{R-N(R'')-C(=O)-R'}$ <p>又は CDI, THF</p>
T-3	60	210	4	$\text{X-C(=O)-N(R')-A}_2 \xrightarrow{\text{NaH, ピリジン, 還流}} \text{A}_2\text{-N(R')-C(=O)-N(R)-A}_2$ <p>又は $\text{KHMDS, トルエン, 120~140 }^\circ\text{C}$</p> <p>$\text{X=Cl 又は F}$</p>
U-3	61	211	2	$\text{R-C(=O)-OH} \xrightarrow{\text{MeI, DBU, ACN, THF}} \text{R-C(=O)-OCH}_3$
V-3	62	212	2	$\text{R-C(=O)-OR}^2 \xrightarrow{\text{LiOH H}_2\text{O, MeOH, THF, H}_2\text{O}} \text{R-C(=O)-OH}$
W-3	62	212	3	$\text{R-C(=O)-OH} \xrightarrow{\text{塩化オキサリル, DCM, DMF}} \text{R-C(=O)-Cl}$ <p>又は $\text{N(CH}_3)_2\text{CH}_2\text{Cl, DCM}$</p>
X-3	62	212	4	$\text{R-C(=O)-Cl} \xrightarrow{\text{1. ジアゾメタン, THF, 2. AgOBz, Et}_3\text{N, MeOH}} \text{R-CH}_2\text{-C(=O)-OMe}$

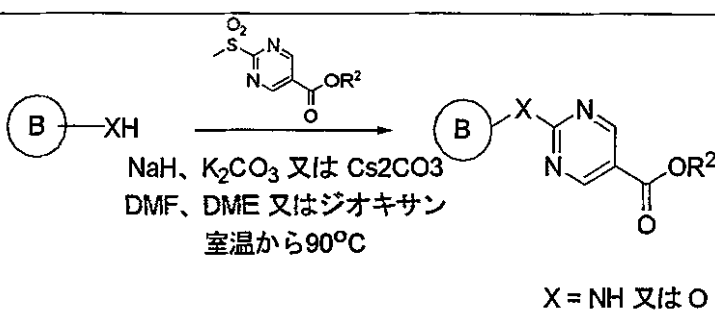

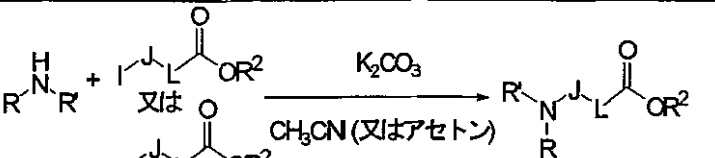
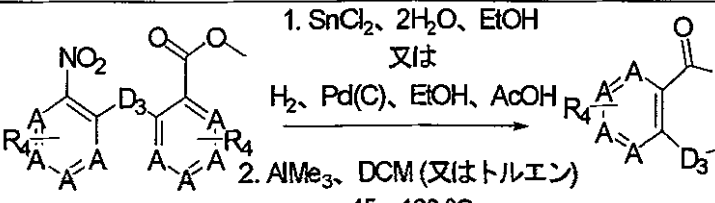
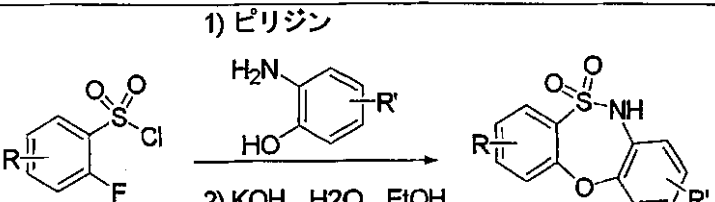
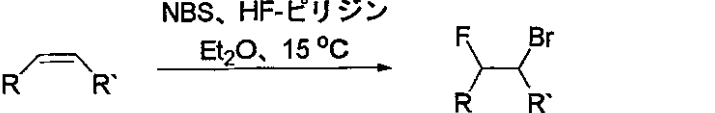
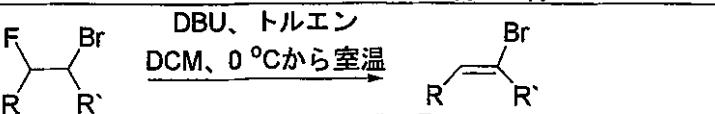
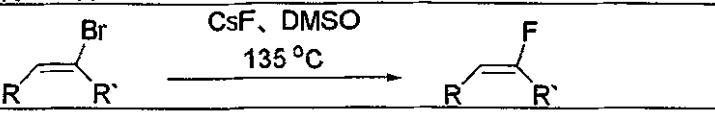
10

20

30

40

【表 5 - 4】

手順	スキーム	実施例	ステップ	反応条件
Y-3	64	214	1	 <p>NaH, K₂CO₃ 又は Cs₂CO₃ DMF、DME 又はジオキサン 室温から90°C</p> <p>X = NH 又は O</p>
Z-3	65	215	1	 <p>BH₃·SMe₂ THF 還流</p>
AA-3	65	215	2	 <p>K₂CO₃ CH₃CN (又はアセトン)</p>
AB-3	68	218	2	 <p>1. SnCl₂·2H₂O, EtOH 又は H₂, Pd(C), EtOH, AcOH 2. AlMe₃, DCM (又はトルエン) 45~100°C</p>
AC-3	69	219	1	 <p>1) ピリジン 2) KOH, H₂O, EtOH</p>
AD-3	72	222	1	 <p>NBS, HF-ピリジン Et₂O, 15°C</p>
AE-3	72	222	2	 <p>DBU, トルエン DCM, 0°Cから室温</p>
AF-3	72	222	3	 <p>CsF, DMSO 135°C</p>

10

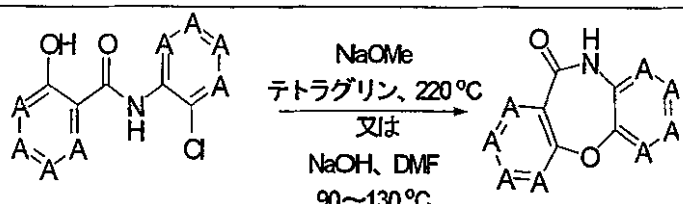
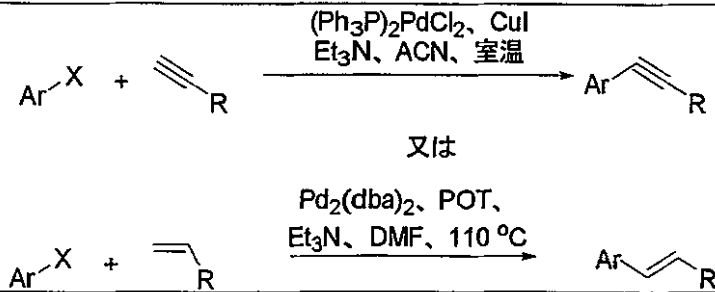
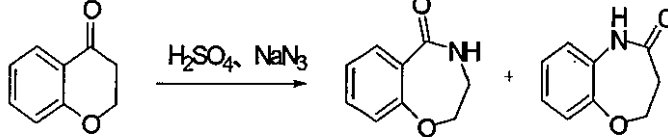
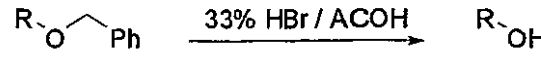
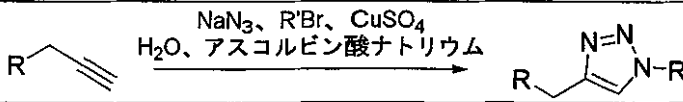
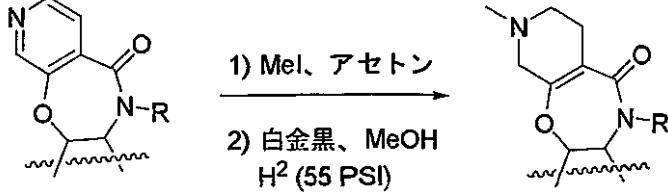
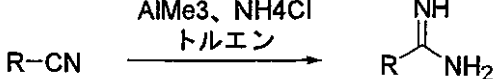
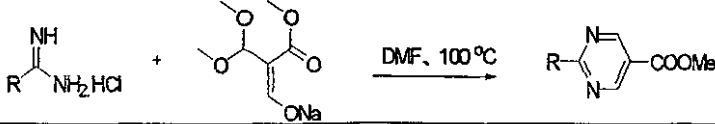

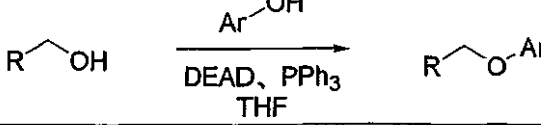
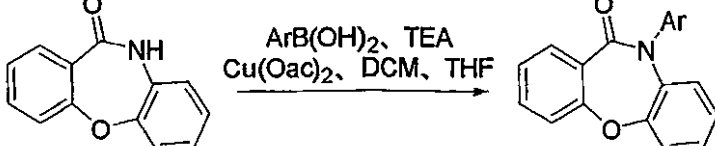
20

30

40

50

【表 5 - 5】

手順	スキーム	実施例	ステップ	反応条件
AG-3	73	223	2	 <p>NaOMe テトラグリン、220 °C 又は NaOH、DMF 90~130 °C</p>
AH-3	74	224	2	 <p>(Ph₃P)₂PdCl₂, CuI Et₃N, ACN, 室温</p> <p>又は Pd₂(dba)₂, POT, Et₃N, DMF, 110 °C</p>
AI-3	76	226	1	 <p>H₂SO₄, NaN₃</p>
AJ-3	77	227	2	 <p>33% HBr / ACOH</p>
AK-3	78	228	1	 <p>NaN₃, R'Br, CuSO₄ H₂O, アスコルビン酸ナトリウム</p>
AL-3	79	229	1	 <p>1) MeI, アセトン 2) 白金黒, MeOH H² (55 PSI)</p>
AM-3	81	231	1	 <p>AlMe₃, NH₄Cl トルエン</p>
AN-3	81	231	2	 <p>DMF, 100 °C</p>
AO-3	82	232	2	 <p>TBAF THF</p>
AP-3	82	232	3	 <p>Ar-OH DEAD, PPh₃ THF</p>
AQ-3	83	233	1	 <p>ArB(OH)₂, TEA Cu(OAc)₂, DCM, THF</p>

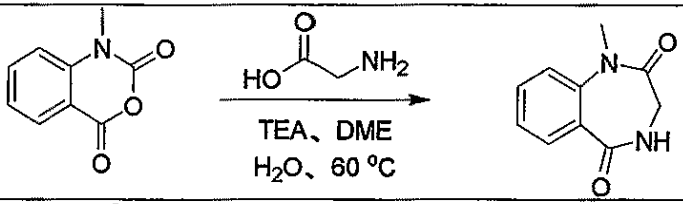
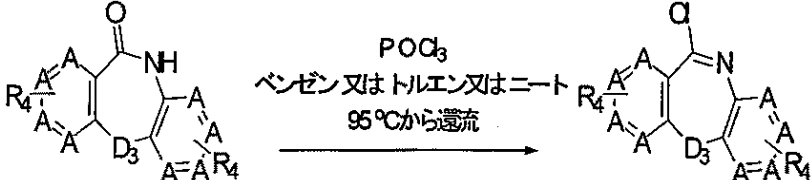
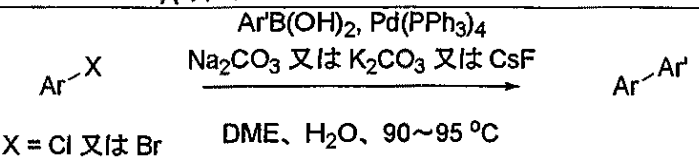
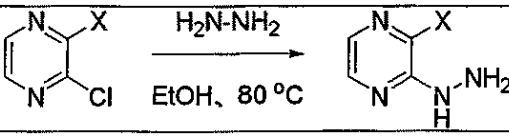
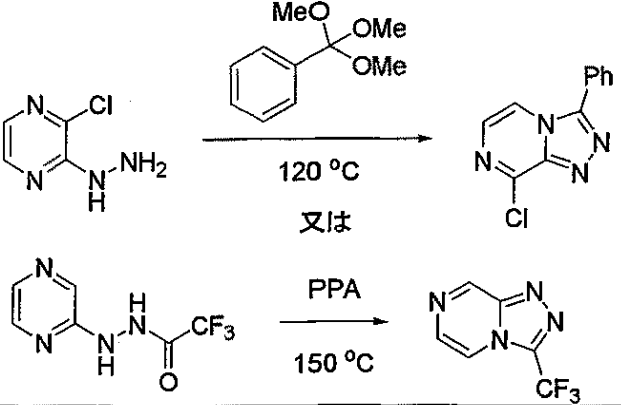
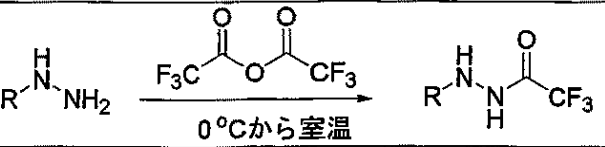
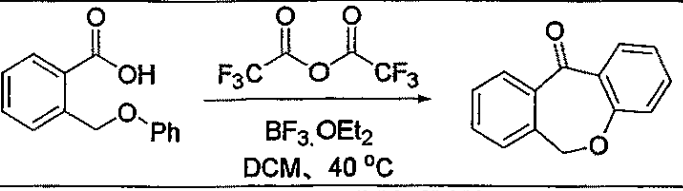
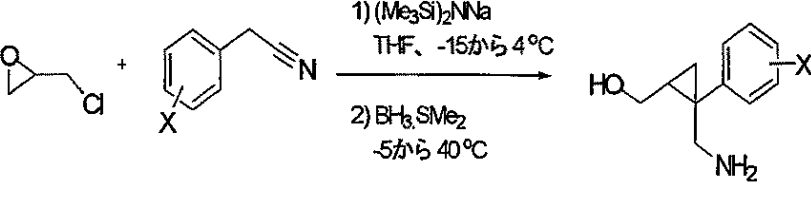
10

20

30

40

【表 5 - 6】

手順	スキーム	実施例	ステップ	反応条件
AR-3	84	234	1	
AS-3	84	234	2	
AT-3	84	234	3	
AU-3	85	235	1	
AV-3	85	235	2	
AW-3	86	236	2	
AX-3	87	237	1	
AY-3	88	238	1	

10

20

30

40

50

【表 5 - 7】

手順	スキーム	実施例	ステップ	反応条件
AZ-3	88	238	2	
BA-3	89	239	1	
BB-3	89	239	4	
BC-3	91	241	4	

10

20

【0535】

表 6 で説明されている実施例は、表 5 に示されている調製順序（一般手順 A - 3 から B C - 3）に従って、又はすでに説明されている調製順序（例えば、表 1 及び / 又は表 3）を使用して調製された。

【表 6 - 1】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
200	351		(Z)-4-(5H-ジベンゾ[<i>b,f</i>]アゼピン-5-イル)メチル-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.06(s, 1H), 8.96(s, 1H), 7.57(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21(td, J = 1.6及 δ 7.2 Hz, 2H), 7.18-7.13(m, 2H), 7.10(dd, J = 1.6及 δ 7.6 Hz, 2H), 6.6(td, J = 1.2及 δ 7.2 Hz, 2H), 6.85(s, 2H), 5.00(s, 2H). LRMS: 342.1 (計算値) 343.2 (実測値)
201	353			¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.7-10.4 (1H, br s), 8.9-8.7 (1H, br s), 7.44-7.25 (8H, m), 6.99及 δ 6.91 (2H, AB 二重線, J= 12.1 Hz), 5.75 (1H, s). MS (m/z): 264.0 (M+H).
202	356		e-N-ヒドロキシ-3-((Z)-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル)アクリルアミド	¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ (ppm)- ギ酸塩: 10.54 (s, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 3H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.17 (td, J=7.2, 1.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J=5.9 Hz, 1H), 4.12 - 4.01 (br s, 2H). MS (m/z): 322.2 (M+H)
203	359		e-N-ヒドロキシ-3-((Z)-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル)アクリルアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm)- ギ酸塩: 7.70 - 7.56 (m, 7H), 7.29 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H). MS (m/z): 336.1 (M+H).
204	361		(Z)-N-ヒドロキシ-3-(1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル)プロパンアミド	(MeOD) d(ppm): 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.56 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 4H), 4.58 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.79 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.97 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.40 (t, J=7.8 Hz, 2H). MS (m/z): 338.2 (M+H)

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
205	364		(Z)-N-ヒドロキシ-6-(2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル)ヘキサノアミド	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 3H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 4.58 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 3.81 (d, J=10.7 Hz, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 1.85 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.56 - 1.37 (m, 4H), 1.16 - 1.09 (m, 2H). MS (m/z): 366.1 (M+H).
206	367		(Z)-2-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシアミド	(CDCl ₃) δ (ppm): 7.28 (2H, t, J=7.1Hz), 7.16-7.11 (4H, m), 7.04 (2H, t, J=7.1Hz), 6.83 (2H, s), 4.42 (2H, s). MS (m/z): 267.0 (M+H).
207	370			(CD ₃ OD) δ (ppm): 7.51 (dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.13 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.13 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.12-3.00 (m, 4H), 2.06 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.67-1.56 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 6H). MS (m/z): 381.2 (M+H).
208	373			(MeOH-d ₄) δ (ppm): 7.80 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 4H), 7.33-7.27 (m, 4H), 5.49 (br s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.44-3.42 (m, 2H), 3.08 (m, 2H). MS (m/z): 359.1 (M+H).

10

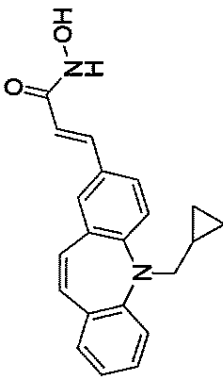
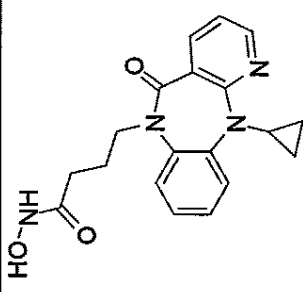
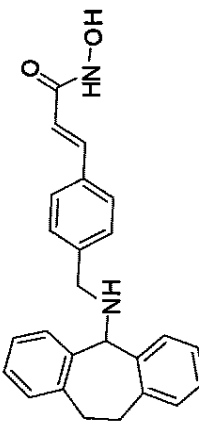
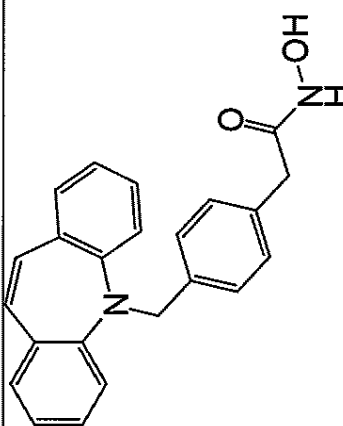
20

30

40

50

【表 6 - 3】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
209	379		6-3-((Z)-5-(シクロプロピロプロピルメチル)-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7.5-7.4 (2H, m), 7.25-7.2 (2H, m), 7.05-7.0 (3H, m), 6.99-9.93 (1H, m), 6.75-6.65 (2H, m) を観測, 6.33 (1H, d, J=15.7Hz), 3.57 (2H, d, J=6.4 Hz), 1.05-0.95 (1H, m), 0.45-0.37 (2H, m), 0.25-0.18 (2H, m). MS (m/z): 333.1 (M+H).
210	385		4-((11-シクロプロピル-5-オキソ-5H-ベンゾ[b]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-6(11H)-イル)-N-ヒドロキシ)ブタンアミド	(CD ₃ OD) δ (ppm): 8.36 (1H, dd, J=4.9, 1.7Hz), 8.00 (1H, dd, J=7.6, 1.7Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.1, 1.3Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.0, 1.1Hz), 7.26 (1H, td, J=7.8, 1.3Hz), 7.23-7.17 (1H, td を観測), 7.12 (1H, dd, J=7.6, 4.9Hz), 4.58-4.48 (1H, m), 3.76-3.68 (1H, m), 3.60-3.55 (1H, m), 2.06 (2H, t, J=7.6Hz), 1.95-1.80 (1H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.05-0.87 (2H, m), 0.60-0.42 (2H, m). MS (m/z): 353.1 (M+H).
211	388		(Z)-2-(4-((5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)メチル)フェニル)-N-ヒドロキシセトアミド	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7.70-7.55 (3H, m), 7.47 (2H, d, J=7.8Hz), 7.42-7.34 (4H, m), 7.33-7.21 (5H, m), 6.56 (1H, d, J=15.9Hz), 5.49 (1H, br s), 4.16 (1H, br s), 3.50-3.36 (2H, m), 3.25-2.98 (2H, m). MS (m/z): 385.1 (M+H).
212	393		(Z)-2-(4-((5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)メチル)フェニル)-N-ヒドロキシセトアミド	(dmsO) δ (ppm): 10.57 (1H, s), 8.74 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.2Hz), 7.19 (2H, td, J=7.2, 1.6Hz), 7.11 (2H, d, J=7.2Hz), 7.10-7.04 (4H, m), 6.92 (2H, m), 6.81 (2H, s), 4.89 (2H, s), 3.13 (2H, s). MS (m/z): 357.1 (M+H).

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
213	395			(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.13 (1H, s), 8.94 (1H, s), 7.74 (2H, d, J=8.8Hz), 7.67 (1H, d, J=7.4Hz), 7.42-7.34 (4H, m), 7.32-7.26 (2H, m), 7.26-7.19 (3H, m), 3.21-2.99 (4H, m). MS (m/z): 359.0 (M+H).
214	397			¹ H NMR (MeOD) δ (ppm): 8.62 (2H,s), 7.44 (2H, d, J=7.1Hz), 7.17-7.09 (6H, m), 6.66 (1H, s), 3.38-3.30 (2H, m), 3.28-3.18 (2H, m). MS (m/z): 345.1 (M+H).
215	400		7-(ジベンゾ[<i>b,f</i>][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ (ppm): 7.71 (m, 1H), 7.60 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.4Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.56 (t, J = 8.0Hz, 2H), 2.15 (br s, 2H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.31 (br s, 4H). MS (m/z): 341.1 (M+H).
216	404		N-ヒドロキシ-N-(6-(11-オキソジベンゾ[<i>b,f</i>][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)-ヘキシル)ホルムアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 8.24, 7.89 (2s, 回転異性体, 1H), 7.74 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 7.4, 2.0Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 4H), 4.19 (br s, 2H), 3.50 (t, J = 6.8Hz, 1H), 3.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.70-1.55 (m, 4H), 1.44-1.29 (m, 4H). MS (m/z): 355.2 (M+H).
217	407		2-(ジピリジン-2-イル)メチルアミノ-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 8.65 (bs, 2H), 8.54 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.79 (dt, J = 2 Hz, 7.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 2 Hz, 6.8 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H). MS (m/z): 323.4 (M+H).

10

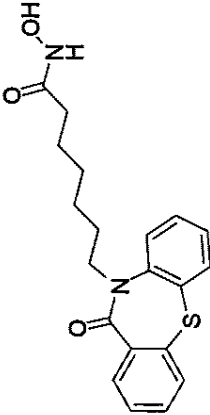
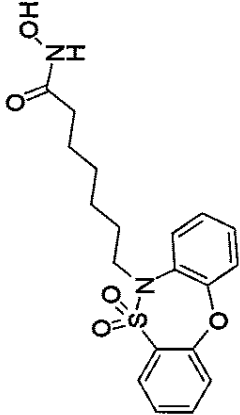
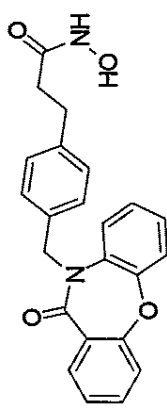
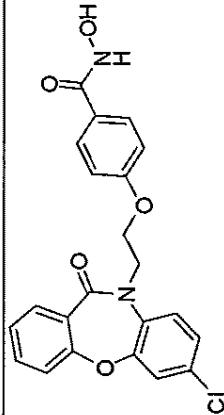
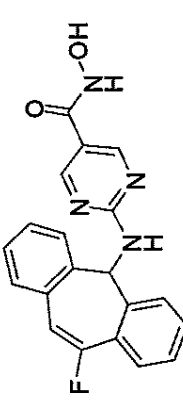
20

30

40

50

【表 6 - 5】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
218	411		N-ヒドロキシ-7-(11-オキシジペンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-10(11H)-イル)ヘプタンアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.63-7.59 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.19 (td, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 4.70 (dt, J = 13.7, 1.4 Hz, 1H), 3.67 (ddd, J = 13.7, 7.4, 5.9 Hz, 1H), 2.04 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.65-1.52 (m, 4H), 1.44-1.22 (m, 4H). MS (m/z): 371.4 (M+H).
219	414			¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.80 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.38-7.30 (m, 3H), 3.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.61-1.51 (m, 4H), 1.44-1.28 (m, 4H). MS (m/z): 391.3 (M+H).
220	418		N-ヒドロキシ-3-(4-((11-オキシジペンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-10(11H)-イル)メチル)フェニル)プロパンアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.33 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.19-7.10 (m, 6H), 5.31 (s, 2H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H). MS (m/z): 389.4 (M+H).
221	422		4-(2-(7-クロロ-11-オキシジペンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-10(11H)-イル)エトキシ)-N-ヒドロキシベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.04 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.32 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.42 (br s, 2H), 4.30 (t, J = 5.2 Hz, 2H). MS (m/z): 447.4 (M+Na).
222	429			¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.46 (s, 0.1H), 8.58 (br s, 2H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 21.7 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H). MS (m/z): 361.4 (M-H).

10

20

30

40

50

【表 6 - 6】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
223	433		N-ヒドロキシ-4-(2-(5-オキソ-1,4-ピリジン[b]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-6(5H)-イル)エトキシ)ベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.05 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 4.8, 2.0Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.6, 4.4Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 3H), 6.90 (d, J = 9.2Hz, 2H), 4.47 (m, 2H), 4.32 (t, J = 5.2Hz, 2H). MS (m/z): 392.3 (M+H).
224	436		N-ヒドロキシ-4-(3-(11-オキソ-1,4-ピリジン[b,1]ピリド[1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)プロピ-1-イル)ベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.30 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.74-7.72 (m, 3H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.47-7.26 (m, 7H), 5.11 (s, 2H) LRMS (ESI): (計算値) 384.11 (実測値) 385.16 (M+H)
225	441		4-(2-(2-フルオロ-11-オキソ-1,4-ピリジン[b,1]ピリド[1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)エトキシ)ベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.05 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 3H), 7.49-7.38 (m, 4H), 7.33-7.23 (m, 2H), 6.89 (d, J = 9.0Hz, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.31 (t, J = 5.2Hz, 2H). MS (m/z): 409.3 (M+H).
226	444		N-ヒドロキシ-4-(2-(5-オキソ-1,4-ピリジン[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)エトキシ)ベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.08 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.16 (td, J = 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 3H), 4.36 (t, J = 4.7Hz, 2H), 4.23 (t, J = 5.7Hz, 2H), 3.92 (t, J = 5.5Hz, 2H), 3.64 (t, J = 5.1Hz, 2H). MS (m/z): 343.2 (M+H).
227	449		N-ヒドロキシ-4-(2-(5-オキソ-1,4-ピリジン[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-6(5H)-イル)エトキシ)ベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.06 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.4, 1.8Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 3H), 7.44 (dd, J = 8.0, 1.8Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.48-4.47 (m, 2H), 4.32 (t, J = 5.4Hz, 2H). MS (m/z): 392.3 (M+H).

10

20

30

40

【表 6 - 7】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
228	451		N-ヒドロキシ-3-(4-((11-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-1-イル)メチル)フェニル)プロパンアミド	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 7.97 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 1.8Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.32-7.20 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 4.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.8Hz, 2H). MS (m/z): 380.3 (M+H).
229	453		N-ヒドロキシ-4-(2-(2-メチル-5-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-6(5H)-イル)エトキシ)ベンズアミド	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 7.65 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.38 (t, J = 5.2Hz, 2H), 4.30 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.34-3.33 (m, 2H), 2.68 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.48 (br s, 5H). MS (m/z): 410.4 (M+H).
230	457		4-(2-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)-2-オキソエトキシ)-N-ヒドロキシベンズアミド	$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 11.03 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.75 (d, J = 8.8Hz, 2H), 5.01-4.66 (m, 4H). MS (m/z): 391.1 (M+H).
231	460			$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 11.06 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.58-7.47 (m, 6H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.01 (s, 2H).
232	464		N-ヒドロキシ-3-(2-(11-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)エトキシ)ベンズアミド	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 7.77 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.38-7.22 (m, 8H), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.59-4.51 (br s, 2H), 4.42 (t, J = 5.3 Hz, 2H). MS (m/z): 389.2 (M+H).

10

20

30

40

【表 6 - 8】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
233	466		N-ヒドロキシ-4-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサセピレン-10(11H)-イル)ベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.33 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.36 (td, J = 7.8, 0.8Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.4, 1.6Hz, 1H), 7.11 (td, J = 7.8, 1.6Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H). MS (m/z): 347.2 (M+H).
234	470		(Z)-N-ヒドロキシ-4-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアセピレン-5-イル)ベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.33 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.31-7.23 (m, 2H), 4.59 (d, J = 10.4Hz, 1H), 3.76 (d, J = 10.4Hz, 1H), 3.32 (s, 3H). MS (m/z): 310.3 (M+H).
235	475		N-ヒドロキシ-2-(3-フェニル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.19 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 7.78-7.77 (m, 2H), 7.76-7.75 (m, 3H), 5.20-5.15 (m, 2H), 4.35-4.20 (m, 4H). MS (m/z): 338.4 (M+H).
236	481		N-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.32 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 4.9 Hz, 2H). MS (m/z): 330.2 (M+H).
237	486		4-(((6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキサセピレン-11-イル)アミノ)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.14 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.70-7.68 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.38-7.23 (m, 6H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.87 (t, J = 7.0Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.44 (d, J = 12.4Hz, 1H), 4.91 (d, J = 12.4Hz, 1H), 4.65 (d, J = 2.8Hz, 1H), 3.63 (d, J = 5.6Hz, 2H), 3.07 (br s, 1H). MS (m/z): 361.4 (M+H).

10

20

30

40

50

【表 6 - 9】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
238	490		2-((1R,5S)-1-(3,4-ジクロロプロフェニル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-N-ヒドロキシルピリミジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 8.67 (s, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.14 (五重線, J = 4 Hz, 1H), 1.22 (m, 1H), 0.90 (t, J = 4.8 Hz, 1H). MS (m/z): 363.4 (M-H).
239	495		(Z)-4-(7-プロモ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシルベンズアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.36 (s, 2H). MS (m/z): 378.2 (M-H).
240	497		N-ヒドロキシ-4-((2-フェニル-1-ヒドロインドール-1-イル)メチル)ベンズアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.66-7.62 (m, 3H), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.17-7.08 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H). MS (m/z): 343.5 (M+H).
241	502		(S)-2-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 8.72 (bs, 1H), 8.50 (bs, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.17 (m, 2H), 5.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.14 (m, 2H). MS (m/z): 325.3 (M+H).
242	504		(Z)-N-(4-((5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)メチル)ベンズイル)-N-ヒドロキシルホルムアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 8.29 (s, 0.5H), 8.10 (s, 0.5H), 7.46 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18-7.12 (m, 4H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 7.7及7.1 Hz, 2H), 6.93 (td, J = 7.4及7.0 Hz, 2H), 6.90 (s, 2H), 4.95 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.53 (s, 1H). MS (m/z): 357.3 (M+H).

10

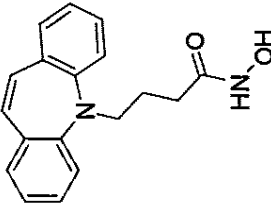
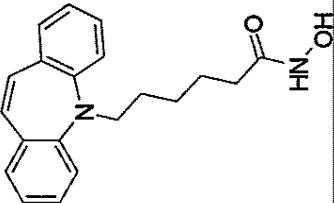
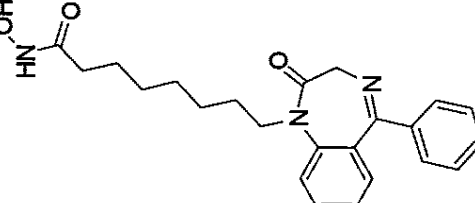
20

30

40

50

【表 6 - 10】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
243	505		(Z)-4-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシブタンアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.27-7.22 (2H, m), 7.05 (4H, dd, J=7.7, 1.8Hz), 6.99-6.95 (2H, m), 6.73 (2H, s), 3.74 (2H, t, J=6.7Hz), 2.16 (2H, t, J=7.4Hz), 1.83-1.79 (2H, m). MS (m/z): 295.1 (M+H).
244	506		(Z)-6-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシヘキサンアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.25-7.19 (2H, m), 7.03-6.98 (4H, m), 6.95-6.91 (2H, m), 6.67 (2H, s), 3.65 (2H, t, J=6.7Hz), 1.97 (2H, t, J=7.6Hz), 1.55-1.45 (4H, m), 1.4-1.3 (2H, m). MS (m/z): 323.1 (M+H).
245	507		(Z)-N-ヒドロキシ-8-(2-オキシノ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル)オクタンアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 3H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 4.59 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 3.83 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 1.91 (t, J=6.3 Hz, 2H), 1.52 - 1.49 (m, 1H), 1.39 (五重線, J=7.6 Hz, 3H), 1.18 - 1.03 (m, 6H). MS (m/z): 394.2 (M+H).

10

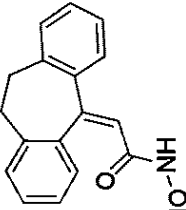
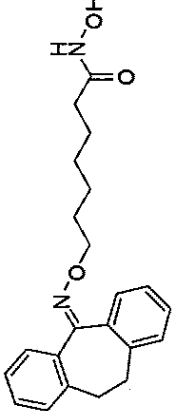
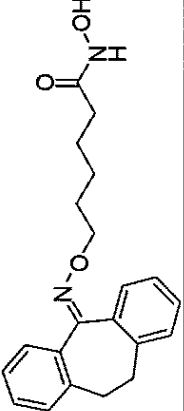
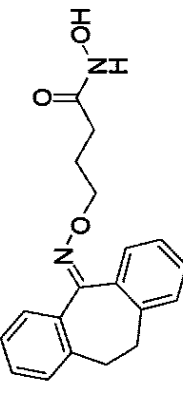
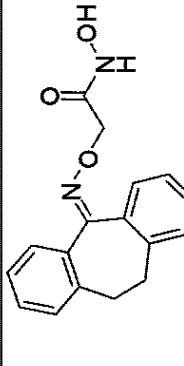
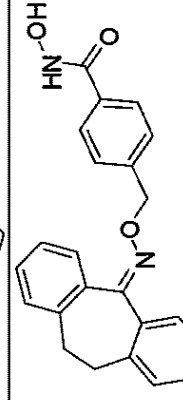
20

30

40

50

【表 6 - 1 1】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
246	508			¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.37-7.26 (1H, m), 7.26-7.40 (7H, m), 6.11 (1H, s), 3.26-2.90 (4H, br m). MS (m/z): 266.0 (M+H).
247	509			¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.49 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.30-7.12 (m, 7H), 4.12 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.18-3.00 (m, 4H), 2.05 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.42-1.22 (m, 4H). MS (m/z): 367.1 (M+H).
248	510			¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.27 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.35-7.12 (m, 7H), 4.14 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.18-3.00 (m, 4H), 2.07 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.42-1.32 (m, 2H). MS (m/z): 353.1 (M+H).
249	511			¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.55 (1H, dd, J=7.7, 1.2Hz), 7.35-7.2 (6H, m), 7.19-7.10 (1H, m), 4.18 (2H, t, J=5.3Hz), 3.16-3.05 (4H, m), 2.26-2.16 (2H, m), 2.10-1.98 (2H, m). MS (m/z): 325.0 (M+H).
250	512			¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.52 (dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 3.18-3.02 (m, 4H). MS (m/z): 297.0 (M+H).
251	513			¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 7.69 (2H, d, J=8.2Hz), 7.40 (1H, dd, J=7.7, 1.3Hz), 7.33-7.12 (9H, m), 5.16 (2H, s), 3.06-2.95 (4H, m). MS (m/z): 373.1 (M+H).

10

20

30

40

50

【表 6 - 12】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
252	514		6-(11-シクロプロピル-5-オキソ-5H-ベンゾ[b]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-6(11H)-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムイド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 8.36 (dd, J=4.7, 1.8Hz, 1H), 8.00 (dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.0, 1.3Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 4.62-4.52 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.62-1.38 (m, 4H), 1.33-1.20 (m, 2H), 1.08-0.97 (m, 2H), 0.60-0.50 (m, 1H), 0.40-0.30 (m, 1H). MS (m/z): 381.2 (M+H).
253	515		7-(11-シクロプロピル-5-オキソ-5H-ベンゾ[b]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-6(11H)-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムイド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 8.37 (dd, J=4.6, 2.0Hz, 1H), 8.00 (dd, J=7.9, 2.1Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.2, 1.4Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.1, 1.6Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 4.65-4.52 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 2H), 2.02 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.60-1.45 (m, 3H), 1.44-1.33 (m, 1H), 1.32-1.16 (m, 4H), 1.08-0.87 (m, 2H), 0.60-0.50 (m, 1H), 0.42-0.35 (m, 1H). MS (m/z): 395.1 (M+H).
254	516		4-(((11-シクロプロピル-5-オキソ-5H-ベンゾ[b]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-6(11H)-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 8.42-8.38 (m, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.22-7.10 (m, 3H), 5.82 (d, J=15.7Hz, 1H), 5.00-4.80 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 1.03-0.97 (m, 1H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.60-0.54 (m, 1H), 0.23-0.17 (m, 1H). MS (m/z): 401.0 (M+H).
256	518		8-(11-シクロプロピル-5-オキソ-5H-ベンゾ[b]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-6(11H)-イル)-N-ヒドロキシオクタナムイド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 8.36 (dd, J=5.9, 2.0Hz, 1H), 8.00 (dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 7.36 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.62-1.18 (m, 11H), 1.08-0.90 (m, 2H), 0.56-0.50 (m, 1H), 0.42-0.38 (m, 1H). MS (m/z): 409.1 (M+H).
257	519		(E)-N-ヒドロキシ-3-(4-(((Z)-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル)メチル)フェニル)アクリルアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 7.65 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.39 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 5H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.99 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.32 (d, J=15.8 Hz, 1H), 5.45 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.93 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.83 (d, J=10.4 Hz, 1H). MS (m/z): 412.2 (M+H).

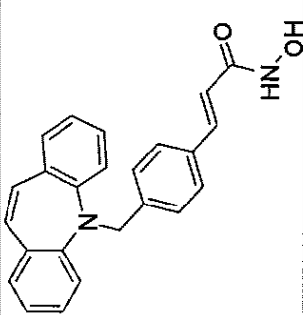
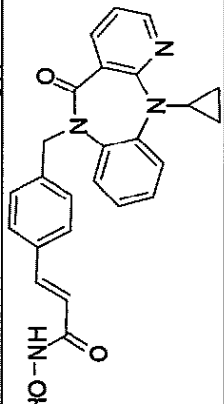
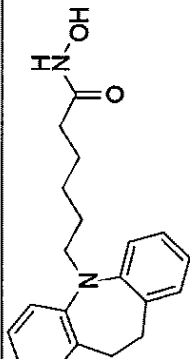
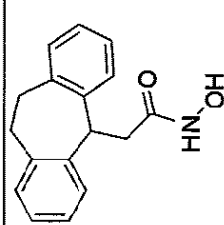
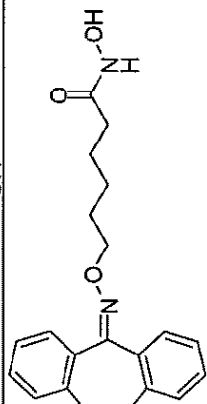
10

20

30

40

【表 6 - 1 3】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
258	520		(E)-3-(4-(((Z)-5H-ジペンソ[b,f]アゼピン-5-イル)メチル)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.48 (1H, d, J=1.5Hz), 7.45 (2H, d, J=10.0Hz), 7.35 (2H, d, J=8.0Hz), 7.19-7.13 (3 (2H, m), 7.08 (2H, d, J=7.6Hz), 7.05 (2H, dd, J=7.6, 1.6Hz), 6.92 (2H, td, J=7.4, 0.9Hz), 6.79 (2H, s), 6.34 (1H, d, J=15.9Hz), 4.96 (2H, s). MS (m/z): 369.2 (M+H).
259	521		(E)-3-(4-(((11S)-5H-ジペンソ[b]リド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-6(11H)-イル)メチル)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 8.41-8.36 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=7.6, 1.8Hz), 7.49 (1H, d, J=15.8Hz), 7.46-7.40 (4H, m), 7.26-7.10 (5H, m), 6.40 (1H, d, J=15.8Hz), 5.80 (1H, d, J=15.4Hz), 4.84 (1H, d, J=15.7Hz), 3.60-3.50 (1H, m), 1.02-0.92 (1H, m), 0.84-0.74 (1H, m), 0.58-0.48 (1H, m), 0.16-0.06 (1H, m). MS (m/z): 427.2 (M+H).
260	522		6-(10,11-ジヒドロ-5H-ジペンソ[b,f]アゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド	¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm): 7.11-7.02 (m, 6H), 6.87 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.60 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 3.10 (s, 4H), 1.51-1.33 (m, 4H), 1.26-1.14 (m, 2H). MS (m/z): 325.2 (M+H).
261	523			¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.23-7.19 (2H, m), 7.11-7.06 (6H, m), 4.65 (1H, t, J=7.8Hz), 3.4-3.31 (2H, m), 3.05-2.98 (2H, m), 2.80 (2H, d, J=7.8Hz).
262	524			¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.55-7.53 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 6H), 6.93 (s, 2H), 4.16-4.02 (m, 2H), 2.06 (t, J = 7.2Hz, 2H), 1.68-1.57 (m, 4H), 1.39-1.31 (m, 2H). MS (m/z): 351.0 (M+H).

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 4】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
263	525			¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.53-7.51 (m, 1H), 7.32-7.14 (m, 7H), 4.16 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.12-3.04 (m, 4H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.68 (br s, 4H). MS (m/z): 339.2 (M+H).
264	526		N-ヒドロキシ-7-(11-オキシソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピエン-10(11H)-イル)ヘブタンアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.75-7.23 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 7.8, 1.6Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.4, 2.2Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 4H), 4.18 (br s, 2H), 2.04 (t, J = 7.4Hz, 2H), 1.70-1.53 (m, 4H), 1.41-1.28 (m, 4H). MS (m/z): 355.2 (M+H).
265	527		2-(ベンズヒドリルアルミノ)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.01 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.77 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.61 (s, 2H), 7.38 (d, J=7.4Hz, 4H), 7.31 (t, J=7.5Hz, 4H), 7.22 (t, J=7.3Hz, 2H), 6.43 (d, J=9.2Hz, 1H). MS (m/z): 319.2 (M-H).
266	528		2-(ジフェニルメチレン)ピリミジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.3 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 7.26-7.4 (m, 10H), 6.42 (s, 1H).
267	529		N-ヒドロキシ-6-(11-オキシソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピエン-10(11H)-イル)ヘブタンアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.73 (dd, J = 8.2, 2.0Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 7.4, 2.2Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 4H), 4.17 (br s, 2H), 2.05 (t, J = 7.0Hz, 2H), 1.71-1.57 (m, 4H), 1.41-1.34 (m, 2H). MS (m/z): 341.1 (M+H).
268	530		N-ヒドロキシ-8-(11-オキシソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピエン-10(11H)-イル)オクタタンアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.73 (dd, J = 8.0, 1.8Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.33-7.20 (m, 5H), 4.18 (br s, 2H), 2.05 (t, J = 7.4Hz, 2H), 1.68-1.54 (m, 4H), 1.33-1.29 (m, 6H). MS (m/z): 369.2 (M+H).

10

20

30

40

【表 6 - 15】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
269	531		2-(9H-フルオレン-9-イルアミノ)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.68 (br s, 2H), 8.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.47 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.40 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.28 (t, J=7.4Hz, 2H), 6.33 (m, 1H). MS (m/z): 319.2 (M+H).
270	532			¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.05 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.62 (s, 2H), 7.22-7.04 (m, 8H), 4.05 (s, 1H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.72 (s, 4H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.29-2.20 (m, 4H). MS (m/z): 414.2 (M+H). LRMS : 415.2 (計算値), 414.2 (MH)-
271	533			¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 8.64 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.06-7.17 (m, 8H), 4.40 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.96 (m, 2H). MS (m/z): 359.3 (M-H).
272	534		8-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)-N-ヒドロキシ-8-オキソノクタナムイド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.44-7.38 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.30-7.14 (m, 4H), 7.04 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.00-5.20 (m, 1H), 4.50-4.00 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 2H), 1.99 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.56-1.40 (m, 4H), 1.22-1.08 (m, 4H). MS (m/z): 369.4 (M+H).
273	535			¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.71 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, J=7.0Hz, 2H), 7.20-7.13 (m, 6H), 3.30-3.17 (m, 2H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.90 (s, 3H). MS (m/z): 359.3 (MH)-.

10

20

30

40

50

【表 6 - 16】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
274	536		N-ヒドロキシ-4-((11-オキシソ ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピ ン-10(11H)-イル)メチル)ベン ズアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.81-7.79 (m, 1H), 7.69 (dt, J = 8.4, 2.0Hz, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 2H), 5.43 (s, 2H). MS (m/z): 361.3 (M+H).
275	537			¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.01 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.68-8.51 (m, 2H), 7.72 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 4H), 7.29-7.24 (m, 4H), 5.95 (br s, 1H). MS (m/z): 343.5 (M-H).
276	538		2-(ビス(4-フルオロフェニル) メチルアミノ)-N-ヒドロキシ ピリミジン-5-カルボキサミ ド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 8.62 (s, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.04 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 6.40 (s, 1H). MS (m/z): 355.3 (M-H).
277	539		N-ヒドロキシ-4-((6-オキシソ エナントリジン-5(6H)-イル) メチル)ベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm) 11.05 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.58 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.52 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.45-8.40 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 1H), 7.73-7.62 (m, 3H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 5.66 (s, 2H). MS (m/z): 343.3 (MH)-.
278	540		N-ヒドロキシ-4-(2-(11-オキ ソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼ ピン-10(11H)-イル)エトキシ ベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.06 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.73-7.66 (m, 4H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.39-7.21 (m, 5H), 6.91 (d, J = 9.0Hz, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.33 (t, J = 5.5Hz, 2H). MS (m/z): 413.4 (M+Na).

10

20

30

40

50

【表 6 - 17】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
279	541		N-ヒドロキシ-7-(7-オキシソフ リジン-6-イルオキシ)ヘプタ ンアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.33 (s, 1H), 8.73 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.62 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.29 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 4.55 (t, J=16.4Hz, 2H), 1.95 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 4H), 1.42-1.30 (m, 2H). MS (m/z): 339.4 (M+H).
280	542		N-ヒドロキシ-7-(6-オキシソフ エナントリジン-5(6H)-イル) ヘプタニアミド	¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm): 9.47 (s, 1H), 8.51 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.28 (t, J=8.6Hz, 2H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.38 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.22 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.86-1.62 (m, 4H), 1.52-1.42 (m, 4H). MS (m/z): 337.4 (MH).
281	543		N-ヒドロキシ-2-(4-((11-オキ ソジペンゾ[b,e][1,4]オキサゼ ピン-10(11H)-イル)メチル)フ エニル)アセトアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.62 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.0, 7.2, 1.6Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.21-7.14 (m, 6H), 5.33 (s, 2H), 3.22 (s, 2H). MS (m/z): 397.4 (M+Na).
282	544		6-(5-シクロプロピル-11-オキ ソ-5H-ジペンゾ[b,e][1,4]ジア ゼピン-10(11H)-イル)-N-ヒド ロキシヘキサニアミド	7.70 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.28 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.25-7.00 (m, 4H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.25-3.05 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.76-1.40 (m, 4H), 1.39-1.10 (m, 2H), 1.00-0.08 (m, 2H), 0.07-0.05 (m, 1H), 0.05-0.04 (m, 1H). MS (m/z): 378.4 (MH).
283	545		7-(5-シクロプロピル-11-オキ ソ-5H-ジペンゾ[b,e][1,4]ジア ゼピン-10(11H)-イル)-N-ヒド ロキシヘキサニアミド	7.70 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.25-7.02 (m, 5H), 4.78-4.60 (m, 1H), 3.46-3.60 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.18-1.95 (m, 2H), 1.80-1.01 (m, 8H), 1.00-0.82 (m, 2H), 0.65-0.59 (m, 1H), 0.58-0.43 (m, 1H). MS (m/z): 392.5 (MH).
284	546		(E)-N-ヒドロキシ-3-(4-((11- オキシジペンゾ[b,e][1,4]オキ サゼピン-10(11H)-イル)メチ ル)フェニル)アクリルアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.75 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.51-7.30 (m, 9H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.40 (d, J = 15.6Hz, 1H), 5.38 (s, 2H). MS (m/z): 387.3 (M+H).

10

20

30

40

【表 6 - 1 8】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
285	547		N-ヒドロキシ-4-((6-オキソン-1,12-ジヒドロジベンゾ[b,f]アゾシン-5(6H)-イル)メチル)ベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.21 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.16-6.95 (m, 8H), 5.26 (d, J = 14.4Hz, 1H), 4.77 (d, J = 14.4Hz, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.71-2.55 (m, 2H). MS (m/z): 373.2 (M+H).
287	549			¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 4H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.17 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 2.26 (br s, 2H), 1.90 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.52-1.36 (m, 4H), 1.30-1.10 (m, 4H). MS (m/z) : 377.5 (M-H).
288	550		(Z)-8-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシ-8-オキソンオクタナムアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.28 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.59-7.31 (m, 8H), 7.02 (s, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.84 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 4H), 1.15-0.99 (m, 4H). MS (m/z): 363.4 (M-H).
289	551		(Z)-7-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシ-7-オキソンヘプタナムアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.28 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.60-7.30 (m, 8H), 7.03 (s, 2H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.41-1.24 (m, 4H), 1.09-0.85 (m, 2H). MS (m/z): 351.4 (M+H).
290	552			¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.33 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.17 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.90 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.54-1.40 (m, 4H), 1.25-1.11 (m, 2H). MS (m/z): 363.4 (M-H).
291	553		(E)-N-ヒドロキシ-4-(3-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)プロピ-1-エニル)ベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.20 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.41-7.20 (m, 5H), 6.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.53 (dt, J = 16.0, 4.4Hz, 1H), 4.86 (d, J = 4.4Hz, 2H). MS (m/z) 387.2 (M+H).

10

20

30

40

50

【表 6 - 19】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
292	554		N-ヒドロキシ-4-(3-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)プロピル)ベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.13 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.12 (br s, 2H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.92-1.86 (m, 2H). MS (m/z): 389.3 (M+H).
293	555		N-ヒドロキシ-4-(2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロピリジン[b][1,4]オキサゼピン-5(2H)-イル)エトキシ)ベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.05 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.18-4.15 (m, 2H), 4.10-4.07 (m, 2H), 2.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS (m/z): 343.3 (M+H).
294	556			¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.87 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.18-7.06 (m, 6H), 6.81-6.75 (m, 2H), 3.23 (s, 4H). MS (m/z): 346.2 (M+H).
295	557		2-フルオロ-N-ヒドロキシ-4-(2-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)エトキシ)ベンズアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.49 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 5H), 6.74 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J=12.7 Hz, 1H), 4.49 (br s, 2H), 4.38 - 4.34 (m, 2H). MS (m/z): 409.2 (M+H).
296	558		3-フルオロ-N-ヒドロキシ-4-(2-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)エトキシ)ベンズアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.31 - 7.15 (m, 6H), 4.51 (s, 4H). MS (m/z): 409.2 (M+H).
297	559		(Z)-3-((5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.90-7.86 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23-7.06 (m, 6H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.83 (s, 2H), 5.03 (s, 2H). MS (m/z): 343.4 (M+H).

10

20

30

40

50

【表 6 - 20】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
298	560		ベンジル 4-(5-(ヒドロキシカルボモイル)ピリミジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.05 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 7.33-7.17 (m, 5H), 5.74 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.62 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.45-3.30 (m, 2H), 1.8-1.68 (m, 2H). MS (m/z): 372.4 (M+H).
299	561		4-((10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19-7.02 (m, 6H), 6.92-6.84 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.24 (s, 4H). MS (m/z): 345.4 (M+H).
300	562		2-(4-(3-クロロ-5-(トリフルロメチル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキシアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.08 (m, 2H). MS (m/z): 415.4 (M-H).
301	563		3-((10H-フェノチアジン-10-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.25 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.22-7.07 (m, 4H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.86-6.80 (m, 2H) 5.21 (s, 2H). MS (m/z): 349.4 (M+H).
302	564		4-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.79-7.73 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 3H), 6.96-6.77 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.42 (s, 2H). MS (m/z): 347.4 (M+H).
303	565		4-(ベンズヒドリル)アミノ)-N-ヒドロキシベンズアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.77-7.72 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 6H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.78 (s, 2H). MS (m/z): 333.4 (M+H).

【表 6 - 2 1】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
304	566			¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.73-7.70 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.22-7.11 (m, 6H), 4.89 (s, 1H), 3.82-3.67 (m, 4H), 3.04-2.90 (m, 2H). MS (m/z): 359.5 (M+H).
305	567		4-((6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-5H-シクロオクタ[b]インドル-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 4H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.67 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.19 (dd, J=31.7, 13.9 Hz, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.74 (dt, J=12.9, 4.7 Hz, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.32 (dt, J=14.7, 4.1 Hz, 1H), 2.22 - 2.16 (m, 1H), 1.86 - 1.67 (m, 2H), 1.55 - 1.29 (m, 3H), 1.04 - 0.95 (m, 1H), 0.80 - 0.70 (m, 1H). MS (m/z): 349.5 (M+H).
306	568		N-ヒドロキシ-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドル-8-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.08 (s, 1H), 10.98 (b r s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.45 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 4H), 2.47 (s, 3H). MS (m/z): 246.3 (M+H).
307	569		N-ヒドロキシ-9H-ピリド[3,4-b]インドル-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.97 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), MS (m/z): 228.2 (M+H).
308	570		2-((1S,5R)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 8.67 (s, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.14 (五重線, J = 4 Hz, 1H), 1.22 (m, 1H), 0.90 (t, J = 4.8 Hz, 1H). MS (m/z): 363.5 (M-H).
309	571		N-ヒドロキシ-2-((1R,5S)-1-フェニル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.67 (s, 2H), 7.21-7.33 (m, 5H), 4.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.76 (m, 2H), 2.10 (五重線, J = 4 Hz, 1H), 1.18 (m, 1H), 0.84 (t, J = 4.4 Hz, 1H). MS (m/z): 295.4 (M-H).

10

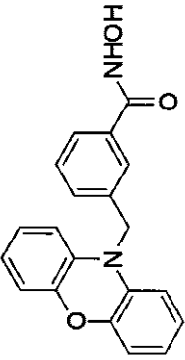
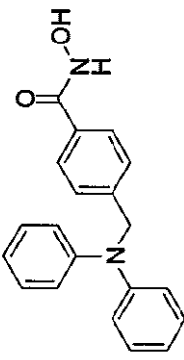
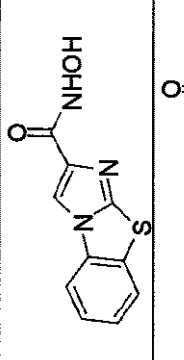
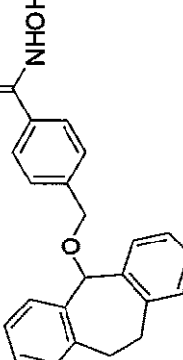
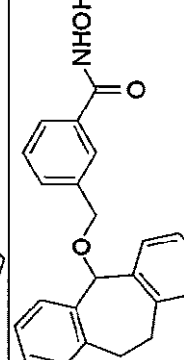
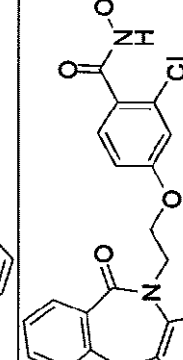
20

30

40

50

【表 6 - 2 2】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
310	572		3-((10H-フェノキサジン-10-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.28 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 6.81-6.57 (m, 6H), 6.51 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H). MS (m/z): 331.5 (M-H).
311	573		4-((ジフェニルアミノ)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.13 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 4H), 7.04 (dd, J=8.6, 1.0 Hz, 4H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 5.05 (s, 2H). MS (m/z): 319.4 (M+H).
312	574			¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 11.98 (br s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.20-8.14 (m, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H). MS (m/z): 234.2 (M+H).
313	575			¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.77-7.72 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.28-7.16 (m, 6H), 5.47 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 2H). MS (m/z): 358.4 (M-H).
314	576			¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.75-7.71 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.28-7.16 (m, 6H), 5.48 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.04-2.93 (m, 2H). MS (m/z): 358.3 (M-H).
315	577		2-クロロ-N-ヒドロキシ-4-(2-(11-オキサジペンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)エトキシ)ベンズアミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.74 (dd, J=8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 6H), 6.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.51 (br s, 2H), 4.38 (t, J=5.1 Hz, 2H). MS (m/z): 425.4 (M+H).

10

20

30

40

50

【表 6 - 23】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
316	578		3-((ジフェニルアミノ)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.20 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 4H), 7.06 - 7.02 (m, 4H), 6.91 (t, J=7.2 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H). MS (m/z): 319.2 (M+H).
319	581		N-ヒドロキシ-2-((1R,5S)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 8.68 (s, 2H), 7.54 (m, 4H), 4.38 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 0.93 (t, J = 4.8 Hz, 1H). MS (m/z): 363.2 (M-H).
321	583		N-ヒドロキシ-2-((1R,5S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 8.68 (s, 2H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 4 Hz, 11.2 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 0.95 (t, J = 4.8 Hz, 1H). MS (m/z): 363.3 (M-H).
322	584		4-((10H-フェノキサジン-10-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	¹ H NMR (MeOD-d ₄) δ (ppm) 1H: 7.78-7.73 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 6.77-6.68 (m, 6H), 6.45-6.40 (m, 2H), 4.98 (s, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 332.4 (実測値) 331.3 (M-H+)
323	585		4-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.88 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39-7.28 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.09-6.99 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 332.12 (実測値) 333.4 (MH)+

10

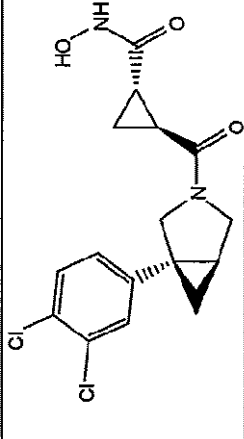
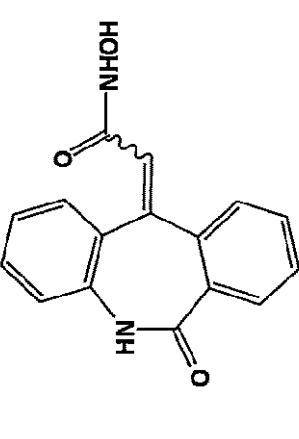
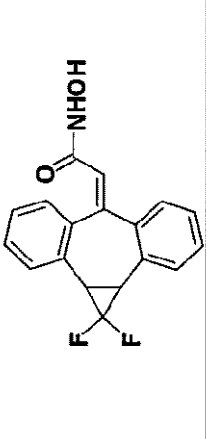
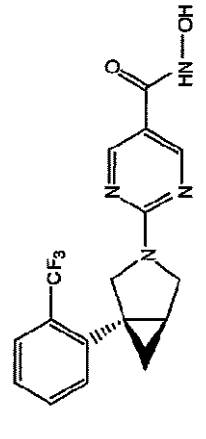
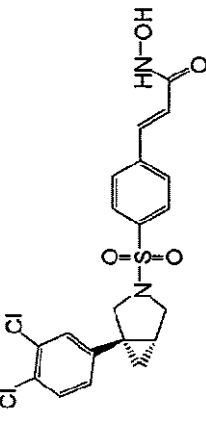
20

30

40

50

【表 6 - 2 4】

実施例	Cpd	構造式	名称	特性
324	586		(1S,2S)-2-((1R,5S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-カルボニル)-N-ヒドロキシシクロプロパンカルボキサミド	¹ H NMR (CD3OD) δ (ppm) 1H: [両ジアステレオマーとも合計28H] 7.41-7.46 (m, 4H), 7.16-7.21 (m, 2H), 4.21-4.31 (m, 1H), 4.07-4.11 (m, 1H), 3.82-4.02 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 2.2-2.29 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.25-1.35 (m, 4H), 1.19 (m, 2H), 0.86 (m, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 354.05 (実測値) 353.27 (M) ⁻
325	587		(Z及びE)-N-ヒドロキシ-2-(6-オキソ-5H-ジベンゾ[b,e]アゼピン-11(6H)-イリデン)アセトアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.77 (s, 1H), 10.50及び10.49 (2s, 1H), 8.95 (brs, 1H), 7.81及び7.78 (2d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 7.5 Hz, 0.5H), 7.48 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 0.5H), 7.36-7.21 (m, 3H), 7.19-7.09 (m, 1.5 H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 0.5H), 6.07 (s, 0.5H), 6.01 (s, 0.5H). LRMS (ESI): (計算値) 280.1 (実測値) 281.2 (MH) ⁺
326	588			¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.67 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.36-7.08 (m, 8H), 6.05 (s, 1H), 3.55-3.40 (m, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 313.1 (実測値) 314.3 (MH) ⁺
327	589			¹ H NMR (CD3OD) δ (ppm) 1H: 8.66 (bs, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 4 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 11.6 Hz, 1H) 2.09 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 0.908 (t, J = 4.8 Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算値) 364.11 (実測値) 363.26 (M) ⁻
328	590		(E)-3-(4-((1S,5R)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルスルホニル)フェニル)-N-ヒドロキシアケリルアミド	¹ H NMR (CD3OD) δ (ppm) 1H: 7.80 (dd, J = 8 Hz, 29.2 Hz, 4H), 7.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 0.98 (m, 2H). LRMS (ESI): (計算値) 452.04 (実測値) 451.27 (M) ⁻

【0 5 3 6】

組成物

第2の態様では、本発明は、本発明によるヒストンデアセチラーゼの阻害剤及び医薬品

10

20

30

40

50

として許容される担体、賦形剤、又は希釈剤を含む組成物を提供する。本発明の化合物は、当業で知られている方法により調製され、また、限定はしないが、非経口、経口、舌下、経皮、局所、経鼻、気管内、又は直腸内を含む、任意の経路による投与に合わせて調製されうる。いくつかの好ましい実施形態では、本発明の化合物は、病院環境で静脈内投与される。いくつかの他の好ましい実施形態では、経口経路による投与が好ましい場合がある。これらの組成物は、限定はしないが、溶液又は懸濁液を含む任意の形態であってよく、経口投与の場合は、製剤は、錠剤又はカプセルの形態であってよく、経鼻製剤の場合は、粉末、点鼻剤、又は鼻エアロゾルの形態であってよい。本発明の組成物は、全身投与又は局所投与することができる。

【0537】

担体の特性は、投与経路に依存する。本明細書で使用する「医薬品として許容される」という用語は、細胞、細胞培養物、組織、又は臓器などの生体系との適合性を有し、活性成分の生物活性の有効性を妨げない非毒性物質を意味する。したがって、本発明による組成物は、阻害剤に加えて、希釈剤、充填剤、塩、緩衝剤、安定剤、可溶化剤、又は当業でよく知られている他の物質を含有してよい。医薬品として許容される製剤の調製は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990において説明されている。

【0538】

本明細書で使用されている「医薬品として許容される塩」という用語は、前記で同定された化合物の所望の生体活性を保持しており、望ましくない毒性効果を最小限のみ示すか、示さない塩を意味することが意図されている。このような塩の例には、限定はしないが、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）により形成される酸付加塩、並びに酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸及びポリガラクトン酸などの有機酸により形成される塩が含まれる。これらの化合物は、当業者に知られている医薬品として許容される4級塩として投与することもでき、これは特に、式 - NR⁺Z⁻ の4級アンモニウム塩を含み、Rは、水素、アルキル、又はベンジルであり、Zは、塩化物、臭化物、ヨウ化物、-O-アルキル、トルエンスルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、スルホン酸塩、リン酸塩、又はカルボン酸塩（安息香酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、けい皮酸塩、マンデロ酸塩、ベンジロン酸塩及びジフェニル酢酸塩など）を含む、対イオンである。本明細書で使用されている「塩」という用語は、さらに、アルカリ金属又はアルカリ土類金属との錯体などの錯体を包含することも意図されている。

【0539】

活性化化合物は、重大な毒作用をもたらすことなく阻害有効量を送達するに十分な量で医薬品として許容される担体又は希釈剤中に含まれる。医薬品として許容される誘導体の有効用量範囲は、送達される親化合物の重量に基づいて算出されうる。誘導体がそれ自体活性を示す場合、有効用量は、誘導体の重量を使用して、又は当業者に知られている他の手段により、上述のように推定できる。

【0540】

本発明の第2の態様のいくつかの好ましい実施形態では、組成物は、さらに、ヒストンデアセチラーゼ遺伝子の発現を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。核酸レベルの阻害剤（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド）及びタンパク質レベルの阻害剤（すなわち、ヒストンデアセチラーゼ酵素活性の阻害剤）とを組み合わせると、阻害効果が改善されて、それにより個々に使用される場合に必要な量に比較して、所与の阻害効果を得るために必要な阻害剤の量が減る。本発明のこの態様によるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、例えば、HDAC-1、HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7、HDAC-8、HDAC-9、HD

10

20

30

40

50

A C - 1 0 及び H D A C - 1 1 のうちの 1 つ又は複数をコードする、R N A 又は二本鎖 D N A の領域に対して相補的である（例えば、H D A C - 1 では G e n B a n k 受託番号 U 5 0 0 7 9、H D A C - 2 では G e n B a n k 受託番号 U 3 1 8 1 4 及び H D A C - 3 では G e n B a n k 受託番号 U 7 5 6 9 7 を参照されたい）。

【 0 5 4 1 】

ヒストンデアセチラーゼの阻害

第 3 の態様では、本発明は、ヒストンデアセチラーゼと本発明のヒストンデアセチラーゼの阻害剤の阻害有効量とを接触させることを含む、ヒストンデアセチラーゼを阻害する方法を提供する。

【 0 5 4 2 】

第 3 の態様の他の実施形態では、本発明は、ヒストンデアセチラーゼの阻害が望まれる細胞と、本発明によるヒストンデアセチラーゼの阻害剤、又はこの組成物の阻害有効量とを接触させることを含む、細胞中でヒストンデアセチラーゼを阻害する方法を提供する。

【 0 5 4 3 】

本発明の化合物は、ヒストンデアセチラーゼを阻害するので、生体プロセスでのヒストンデアセチラーゼの役割をインビトロ研究するための有効な調査手段である。

【 0 5 4 4 】

ヒストンデアセチラーゼの酵素活性の測定は、知られている方法を使用して達成することができる。例えば、Y o s h i d a ら、J . B i o l . C h e m . , 2 6 5 : 1 7 1 7 4 ~ 1 7 1 7 9 (1 9 9 0) では、トリコスタチン A 処理した細胞中でアセチル化されたヒストンを検出することにより、ヒストンデアセチラーゼ酵素活性を評価することを説明している。T a u n t o n ら、S c i e n c e , 2 7 2 : 4 0 8 ~ 4 1 1 (1 9 9 6) も、同様に、内在及び組換え H D A C - 1 を使用して、ヒストンデアセチラーゼ酵素活性を測定する方法を記載している。

【 0 5 4 5 】

いくつかの好ましい実施形態では、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、細胞中のすべてのヒストンデアセチラーゼと相互作用し、活性を低減する。本発明のこの態様によるいくつかの好ましい他の実施形態では、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、細胞中のすべてのヒストンデアセチラーゼの内の少数と相互作用し、活性を低減する。いくつかの好ましい実施形態では、この阻害剤は、1 種のヒストンデアセチラーゼ（例えば、H D A C - 1 ）と相互作用し、活性を低減するが、他のヒストンデアセチラーゼ（例えば、H D A C - 2、H D A C - 3、H D A C - 4、H D A C - 5、H D A C - 6、H D A C - 7、H D A C - 8、H D A C - 9、H D A C - 1 0 及び H D A C - 1 1 ）とは相互作用せず、活性を低減しない。

【 0 5 4 6 】

「阻害有効量」という用語は、多細胞生物の細胞であってもよい、細胞中のヒストンデアセチラーゼ活性の阻害を引き起こすのに十分な用量を表すことが意図されている。多細胞生物には、植物と動物があり、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトとすることができる。多細胞生物の場合、本発明のこの態様による方法は、生物に、本発明による化合物又は組成物を投与することを含む。投与は、限定はしないが、非経口、経口、舌下、経皮、局所、経鼻、気管内、又は直腸内を含む、任意の経路によるものとしてよい。いくつかの特に好ましい実施形態では、本発明の化合物は、病院環境で静脈内投与される。いくつかの他の好ましい実施形態では、経口経路による投与が好ましい場合がある。

【 0 5 4 7 】

本発明の第 3 の態様のいくつかの好ましい実施形態では、方法は、さらに、ヒストンデアセチラーゼ酵素又はヒストンデアセチラーゼ活性を発現する細胞とヒストンデアセチラーゼ遺伝子の発現を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチドとを接触させることを含む。核酸レベルの阻害剤（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド）及びタンパク質レベルの阻害剤（すなわち、ヒストンデアセチラーゼ酵素活性の阻害剤）とを組み合わせて使用すると、阻害効果が改善されて、それにより個々に使用される場合に必要な量に比較し

10

20

30

40

50

て、所与の阻害効果を得るために必要な阻害剤の量が減る。本発明のこの態様によるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、例えば、HDAC-1、HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7、HDAC-8、HDAC-9、HDAC-10及びHDAC-11をコードする、RNA又は二本鎖DNAの領域に対して相補的である（例えば、HDAC-1ではGenBank受託番号U50079、HDAC-2ではGenBank受託番号U31814及びHDAC-3ではGenBank受託番号U75697を参照されたい）。

【0548】

本発明の目的に関して、「オリゴヌクレオチド」という用語は、2個以上のデオキシリボヌクレオシド、リボヌクレオシド、又は2'-置換リボヌクレオシド残基、又はこれらの組合せのポリマーを含む。好ましくは、このようなオリゴヌクレオチドは、約6から約100個のヌクレオシド残基、より好ましくは約8から約50個のヌクレオシド残基、最も好ましくは約12個から約30個のヌクレオシド残基を有する。ヌクレオシド残基は、数多くの知られているヌクレオシド間結合のいずれかにより相互に結合してよい。このようなヌクレオシド間結合は、限定はしないが、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、アルキルホスホネート、アルキルホスホノチオエート、ホスホトリエステル、ホスホルアミダート、シロキサソ、カルボネート、カルボキシメチルエステル、アセトアミダート、カルバメート、チオエーテル、架橋ホスホルアミダート、架橋メチレンホスホネート、架橋ホスホロチオエート及びスルホンヌクレオシド間結合を含む。いくつかの好ましい実施形態では、これらのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル、ホスホトリエステル、ホスホロチオエート、又はホスホルアミダート結合、又はこれらの組合せであってよい。オリゴヌクレオチドという用語は、さらに、化学的に修飾された塩基又は糖を有し及び/又は限定はしないが親油性基、挿入剤、ジアミン及びアダマンタンを含めた追加の置換基を有するようなポリマーを包含する。

10

20

30

【0549】

本発明の目的に関して、「2'-置換リボヌクレオシド」という用語は、ペントース部分の2'位に位置するヒドロキシル基が置換されて、2'-O-置換リボヌクレオシドが生じているリボヌクレオシドを含む。好ましくは、このような置換は、1~6個の飽和又は不飽和炭素原子を含有する低級アルキル基での置換、又は2~6個の炭素原子を有するアリール又はアリル基での置換であるが、但し、このようなアルキル、アリール、又はアリル基は、非置換であってよいが、例えば、ハロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アシル、アシルオキシ、アルコキシ、カルボキシル、カルバルコキシル、又はアミノ基で置換されていてよい。また、「2'-置換リボヌクレオシド」は、2'-ヒドロキシル基がアミノ基又はハロ基、好ましくはフルオロで置換されているリボヌクレオシドを含む。

40

【0550】

本発明のこの態様で使用される特に好ましいアンチセンスオリゴヌクレオチドは、キメラオリゴヌクレオチド及びハイブリッドオリゴヌクレオチドを含む。

【0551】

本発明の目的に関して、「キメラオリゴヌクレオチド」は、2種以上のヌクレオシド間結合を有するオリゴヌクレオチドを指す。このようなキメラオリゴヌクレオチドの好ましい一例は、好ましくは約2から約12個のヌクレオチドを有するホスホロチオエート、ホスホジエステル、又はホスホロジチオエート領域及びアルキルホスホネート又はアルキルホスホノチオエート領域を有するキメラオリゴヌクレオチドである（例えば、Pedersonらの米国特許第5,635,377号及び第5,366,878号参照）。好ましくは、このようなキメラオリゴヌクレオチドは、ホスホジエステル及びホスホロチオエート結合、又はこれらの組合せから選択される少なくとも3個の連続するヌクレオシド間結合を含む。

【0552】

本発明の目的に関して、「ハイブリッドオリゴヌクレオチド」は、2種以上のヌクレオ

50

シドを有するオリゴヌクレオチドを指す。このようなハイブリッドオリゴヌクレオチドの好ましい一実施例は、好ましくは、約2から約12個の2'-置換ヌクレオチドを有するリボヌクレオチド又は2'置換リボヌクレオチド領域及びデオキシリボヌクレオチド領域を含む。好ましくは、このようなハイブリッドオリゴヌクレオチドは、少なくとも3個の連続するデオキシリボヌクレオチドを含み、さらに、リボヌクレオチド、2'-置換リボヌクレオチド、好ましくは、2'-O-置換リボヌクレオチド、又はこれらの組合せを含む（例えば、Meteliev及びAgrawalの米国特許第5,652,355号参照）。

【0553】

本発明で使用されるアンチセンスオリゴヌクレオチドの正確なヌクレオチド配列及び化学構造は、そのオリゴヌクレオチドが、対象の遺伝子の発現を阻害する能力を保持する限り、変動してよい。これは、特定のアンチセンスオリゴヌクレオチドが活性であるかどうかを試験することにより容易に測定される。このために使用可能なアッセイは、遺伝子の産物をコードするmRNAの定量、遺伝子の産物に関するウエスタンブロット分析アッセイ、酵素活性な遺伝子産物に関する活性アッセイ、又は軟寒天増殖アッセイ、又はレポーター遺伝子構成アッセイ、又はインビボ腫瘍増殖アッセイを含み、これらはすべて、当業で知られているか、或いは本明細書中で、又はRamchandaniら、(1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:684~689で詳述されているとおりである。

10

【0554】

本発明で使用されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、H-ホスホネート化学、ホスホロアミダイト化学、又はH-ホスホネート化学とホスホロアミダイト化学との組合せ（すなわち、いくつかの周期では、H-ホスホネート化学、他の周期では、ホスホロアミダイト化学）を含む、よく知られている化学的手法を使用して、好適な固体担体上で、容易に合成することができる。好適な固体担体は、制御孔ガラス（CPG）などの固相オリゴヌクレオチド合成のために使用される標準的な固体担体のいずれかを含む（例えば、Pon, R.T., (1993) Methods in Molec. Biol. 20:465~496参照）。

20

【0555】

特に好ましいオリゴヌクレオチドは、表44に示されているヌクレオチド配列を含む約13から約35個のヌクレオチドからなるヌクレオチド配列を有する。さらに追加の特に好ましいオリゴヌクレオチドは、表7に示されているヌクレオチド配列の約15から約26個のヌクレオチドからなるヌクレオチド配列を有する。

30

【表 7】

オリゴ	標的	受託番号	ヌクレオチド位置	配列	遺伝子内の位置	配列番号
HDAC1 AS1	ヒト HDAC1	U50079	1585-1604	5'-GAAACGTGAGGGACTCAGCA-3'	3'-UTR	配列番号1
HDAC1 AS2	ヒト HDAC1	U50079	1565-1584	5'-GGAAGCCAGAGCTGGAGAGG-3'	3'-UTR	配列番号2
HDAC2 AS	ヒト HDAC2	U31814	1643-1622	5'-GCTGAGCTGTTCTGATTGG-3'	3'-UTR	配列番号3
HDAC3 AS	ヒト HDAC3	AF039703	1276-1295	5'-CGCTTTCCTTGTCAATGACA-3'	3'-UTR	配列番号4
HDAC4 AS1	ヒト HDAC4	AB006626	514-33	5'-GCTGCCCTGCCGTGCCACCC-3'	5'-UTR	配列番号5
HDAC4 AS2	ヒト HDAC4	AB006626	7710-29	5'-TACAGTCCATGCAACCTCCA-3'	3'-UTR	配列番号6
HDAC5 AS	ヒト HDAC5	AF039691	2663-2682	5'-CTTCGGTCTCACCTGCTTGG-3'	3'-UTR	配列番号7
HDAC6 AS	ヒト HDAC6	AJ011972	3791-3810	5'-CAGGCTGGAATGAGCTACAG-3'	3'-UTR	配列番号8
HDAC7 AS	ヒト HDAC7	AF239243	2896-2915	5'-CTTCAGCCAGGATGCCACACA-3'	3'-UTR	配列番号9
HDAC8 AS1	ヒト HDAC8	AF230097	51-70	5'-CTCCGGCTCCTCCATCTTCC-3'	5'-UTR	配列番号10
HDAC8 AS2	ヒト HDAC8	AF230097	1328-1347	5'-AGCCAGCTGCCACTTGATGC-3'	3'-UTR	配列番号11

表 7

10

20

30

40

50

本発明のいくつかの好ましい実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び本発明のHDAC阻害剤は、哺乳類、好ましくはヒトに別々に投与される。例えば、本発明のHDAC阻害剤を哺乳類に投与する前に、アンチセンスオリゴヌクレオチドを哺乳類に投与してもよい。哺乳類は、本発明のHDAC阻害剤の1回又は複数回分の用量を受ける前に、アンチセンスオリゴヌクレオチドの1回又は複数回分の用量を受けることができる。

【0557】

他の実施形態では、本発明のHDAC阻害剤は、アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与する前に哺乳類に投与してよい。哺乳類は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの1回又は複数回分の用量を受ける前に、本発明のHDAC阻害剤の1回又は複数回分の用量を受けることができる。

10

【0558】

本発明のいくつかの他の好ましい実施形態では、本発明のHDAC阻害剤は、当業で知られている、又は将来発見される他のHDAC阻害剤と一緒に投与してもよい。このような(複数の)HDAC阻害剤の投与は、順次又は同時に行うことができる。本発明のいくつかの好ましい実施形態では、組成物は、本発明のHDAC阻害剤及び/又はアンチセンスオリゴヌクレオチド及び/又は当業で知られている、若しくは将来発見される他のHDAC阻害剤を含む。このような組成物の活性成分は、好ましくは相乗的に作用して治療効果をもたらす。

【0559】

いくつかの実施形態では、知られているHDAC阻害剤は、限定はしないが、トリコスタチンA、デブデシン、トラボキシン、スベロイルアニリドヒドロキサム酸、FR901228、MS-27-275、CI-994酪酸ナトリウム、MGCD0103及びWO2003/024448、WO2004/069823、WO2001/038322、米国特許第6,541,661号、WO01/70675、WO2004/035525及びWO2005/030705に記載されている化合物からなる群から選択される。

20

【0560】

以下の実施例は、本発明のいくつかの好ましい実施形態をさらに例示することを意図されており、本発明の範囲を制限することを意図されていない。

【0561】

アッセイ例

30

(アッセイ例1)

ヒストンデアセチラーゼ酵素活性の阻害

以下のプロトコルを使用して、本発明の化合物をアッセイする。アッセイでは、使用される緩衝液は、25mMのHEPES、pH 8.0、137mMのNaCl、2.7mMのKCl、1mMのMgCl₂であり、基質は、DMSO中の50mMストック溶液のBoc-Lys(Ac)-AMCである。酵素原液は緩衝液中で4.08µg/mLである。

【0562】

化合物を、室温で10分間、酵素(4.08µg/mLの20µl)と共にプレインキュベートする(アッセイプレートに移すため、DMSO中2µlを緩衝液中13µlに希釈する)(35µlのプレインキュベーション体積)。混合物を室温で5分間プレインキュベートする。温度を37℃にして、16µlの基質を加えることにより反応を開始する。全反応体積は50µlである。20分後、Biomol(Fluor-de-Lys顕色剤、Cat.#KI-105)の指示に従って調製された50µlの顕色剤を加えることにより反応を停止する。室温で10分間、プレートを暗所でインキュベートしてから読み取る($E_x = 360\text{nm}$ 、 $E_m = 470\text{nm}$ 、435nmのカットオフフィルタ)。

40

【0563】

例示されている化合物はすべて、そのIC₅₀値がHDAC-1、HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7、HDAC-8、

50

HDAC - 9、HDAC - 10及びHDAC - 11のうちの1つ又は複数に対して10 μ M以下である。表8、9及び10に、選択した実施例を示す。表8、9及び10では、A 0.05 μ M、0.05 μ M < B 0.1 μ M、0.1 μ M < C 1 μ M及び1 μ M < D 10 μ Mである。

【0564】

(アッセイ例2)

初代マウス皮質培養物における全細胞ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害アッセイ

初代新皮質培養物は、同期妊娠Balb/Cマウスから採取したE17胚から新皮質を切り出すことにより確立される。切り出した後、新皮質組織標本は、(0.25%)トリプシン及び(0.1%)DNase Iを補った解離用培地(1xHBSS/10mM HEPES/1mMピルビン酸ナトリウム)において10分間、37 でインキュベートすることにより、消化する。消化された組織を洗浄し、プレーティング培地(NeuroBasal/10%HS/0.5mM L-グルタミン酸(Invitrogen Corporation))で再懸濁して磨砕する。追加のプレーティング培地を加え、内容を70 μ mセルストレーナーに渡す。血球計を使用して細胞密度を定量し、希釈を行って、96ウェルPDLコーティングプレートで5000細胞/ウェル/100 μ Lのプレーティングを行えるようにする。37 /5% CO₂ インキュベータ内で4~5時間かけてプレートをインキュベートし、その後、全体積を補給培地(NeuroBasal/2% B-27無血清培地添加物/0.5mM L-グルタミン酸/1% ペニシリン-ストレプトマイシン(Invitrogen Corporation))に交換する。培養物に対し、2回の50%の新鮮補給培地交換をインビトロでの培養3日目(DIV3)で行い、再びDIV7で行う。

10

20

【0565】

試験用の化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)中に再懸濁し、さらに適切な対照を使用して、10点用量反応曲線用にDMSO中で希釈する。各マスタープレートを3連でアッセイする。マスターの希釈プレートの3.5 μ L/ウェルを96ウェルの丸底ドータープレートに移し、そこに、温めた補給培地を175 μ L/ウェルを加え、完全に混合する。3個のDIV9培養プレートのレベルを50 μ L/ウェルに合わせ、そこに、それぞれが希釈ドータープレートの50 μ L/ウェルを重ねる。プレートを16~18時間の間、37 /5% CO₂ インキュベータに戻す。

30

【0566】

アッセイの次のステップでは、アセチル化リジン側鎖を含む、HDAC発色基質を化合物処理した神経培養物に暴露することを伴う。化合物が神経培養物中のHDAC活性を阻害できることに基づき、基質をHDACにより脱アセチル化し、その後、感作する。15mMのBOC-Lys(Ac)-AMCとHDACアッセイ緩衝液(25mMのトリス-Cl/137mMのNaCl/2.7mMのKCl/1mMのMgCl₂)との1:1希釈液を作ることにより、7.5mMのBOC-Lys(Ac)-AMC(Bachem Bioscience, Inc.)基質溶液を調製する。化合物インキュベートされた培養プレートのレベルを再び50 μ L/ウェルに合わせ、7.5mMのBOC-Lys(Ac)-AMC基質の2 μ L/ウェルを加えて、完全に混合する。プレートを1時間の間、37 /5% CO₂ インキュベータに戻す。

40

【0567】

培養プレートへの最終添加には、Fluor de Lys(商標)ベースの顕色剤(BIOMOL Research Laboratories, Inc.)で処理して、分光光度計を使用して分析されるフルオロフォアを形成する必要がある。顕色剤溶液(1x Fluor de Lys(商標)/1% NP-40/1 μ M TSA、HDAC緩衝液中)を調製し、50 μ L/ウェルを培養プレートの各ウェルに加える。典型的には、トリコスタチンAをクラスI及びII HDACの「阻害剤停止」として加える。プレートを10~15分間、37 /5% CO₂ インキュベータに戻し、その後、取り出して

50

、5～10分間、室温の暗所にセットする。プレートを読み取り、その結果を使用して、それぞれの化合物のHDAC活性率(%)をDMSO対照と比較して決定し、その後、これを使用して、対応するIC₅₀値を算出する。

【0568】

(アッセイ例3)

ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤を経口投与したマウスからのマウス肝臓及び線条体組織のウエスタンブロットを用いたエキソピボヒストンアセチル化分析

組織ホモジナイズ処理のため、予め秤量した肝臓及び線条体標本を-80℃から保冷剤に移す。肝臓標本について、20倍過剰の冷却された1×XT LDS(Bio-Rad Laboratories, Inc.)試料緩衝液を、それぞれの個別肝臓試料の重量を超えて加え、また10倍過剰分を、線条体試料の重量を超えて加える。1.0mmのジルコニア-シリカビーズ(BioSpec Products, Inc.)をそれぞれの試料に加えた後、管をMini-Beadbeater(商標)(BioSpec Products, Inc.)内に装填し、肝臓試料を4分間ホモジナイズし、線条体試料を3分間ホモジナイズする。

10

【0569】

次いで、救出ホモジネートを10～15分間、95℃に加熱し、少しの間ボルテックスし、4分間、13200rpmの遠心分離機にかける。試料を1:10で希釈し、装填の準備のため20×XT還元剤(Bio-Rad Laboratories, Inc.)を加える。

20

【0570】

それぞれの希釈試料15μLをCRITERION(商標)4～12%ビス-トリスゲル(Bio-Rad Laboratories, Inc.)に装填し、1×XT MES緩衝系(Bio-Rad Laboratories, Inc.)において染料の前線が底部に到達するまで150V(一定)で実行する。

【0571】

Immobilon-FL PVDF-メンブレン(Millipore Corporation)をメタノール中で短時間活性化し、diH₂O中で水和し、次いで10%のメタノールを補った冷却した1×トリス-グリシントランスファーバッファー(Bio-Rad Laboratories, Inc.)中で平衡化し、トランスファーサンドイッチを組み立てられるようにする。カートリッジからゲルを取り出し、冷却したトランスファーバッファー中で15分間平衡化する。トランスファーサンドイッチを組み立てて、CRITERION(商標)Blotter System内に装填し、100V(一定)で40分間移動する。

30

【0572】

PVDF-メンブレンを取り出して、diH₂O中で簡単にすすぎ、次いでOdysseyブロッキング緩衝液(LI-COR Bioscience, Inc.)の1:1希釈(PBS中)で1時間ブロッキングする。

【0573】

次のようにして一次抗体溶液を調製する。1:1希釈Odysseyブロッキング緩衝液40mL中に抗アクチン(AC-15)抗体(Sigma-Aldrich Co.)4μL、抗アセチル化H2A抗体(Millipore Corporation)8μL、抗アセチル化H4抗体(Millipore Corporation)20μLを加える。PVDFメンブレンを一次抗体溶液中で一晩4℃でインキュベートする。

40

【0574】

メンブレンをTBS-T(Sigma-Aldrich Co.)で4×5分の間洗浄する。次のようにして二次抗体溶液を調製する。0.02% SDS(Sigma-Aldrich Co.)を補ったTBS-T溶液Into 40mL中に、ヤギ抗ウサギIRDye800抗体(Rockland, Inc.)4μL及びヤギ抗マウスAlexa Fluor 680抗体(Invitrogen Corporation)4μLを加

50

えた。P V D Fメンブレンを二次抗体溶液中で、光が当たらないようにして、室温で1時間、インキュベートする。メンブレンをT B S - Tで4 × 5分の間洗浄し、続いて、2 × 2分の間P B S溶液中で洗浄する。

【0575】

L I - C O R / O d y s s e y 赤外線イメージングシステムを使用してP V D Fメンブレンをスキャンする。指定アセチル化ヒストンバンドの積分強度を同じ試料からのアクチンバンドの積分強度で除算し、装填の変動に関して補正することにより、ヒストン2 A又はヒストン4の誘導アセチル化を試料毎に算出する。次に、3連でアッセイされた、各処理群からの個別に正規化された試料値の平均をとり、相対的ヒストン2 A又はヒストン4のアセチル化レベルとしてプロットする。

10

【0576】

(アッセイ例3)

正常ヒト星状細胞培養物における全細胞ヒストンデアセチラーゼ(H D A C)阻害アッセイ

標準継代培養技術を使用して、正常ヒト星状細胞培養物(L o n z a , I n c .)の継代培養を行う。ペレット化した細胞を星状細胞増殖培地(星状細胞基礎培地/3% F B S / 1% L - グルタミン酸/0.1% アスコルビン酸/0.1% r h E G F / 0.25% インスリン/0.1% 硫酸ゲンタマイシン - アンフォテリシン、(L o n z a , I n c .))で再懸濁する。血球計を使用して細胞密度を定量し、希釈を行って、96ウェル平底T C処理プレートで10000細胞/ウェル/100μLのプレーティングを行えるようにする。培養プレートを37 / 5% C O ₂で一晩インキュベートする。

20

【0577】

試験用の化合物をジメチルスルホキシド(D M S O)中に再懸濁し、さらに適切な対照を使用して、10点用量反応曲線用にD M S O中で希釈する。それぞれのマスタープレートを3連でアッセイする。マスターの希釈プレートの3.5μL/ウェルを96ウェルの丸底ドータープレートに移し、そこに、温めた星状細胞増殖培地の175μL/ウェルを加え、完全に混合する。3個の培養プレートのレベルを50μL/ウェルに合わせ、そこに、それぞれが希釈ドータープレートの50μL/ウェルを重ねている。プレートを16~18時間の間、37 / 5% / C O ₂インキュベータに戻す。

【0578】

アッセイの次のステップでは、アセチル化リジン側鎖を含む、H D A C発色基質を化合物処理ヒト星状細胞培養物に暴露することを伴う。化合物がヒト星状細胞培養物中のH D A C活性を阻害できることに基づき、基質をH D A Cにより脱アセチル化し、その後、感作する。15mMのB O C - L y s (A c) - A M CとH D A Cアッセイ緩衝液(25mMのトリス - C l / 137mMのN a C l / 2.7mMのK C l / 1mMのM g C l ₂)との1:1希釈液を作ることにより、7.5mMのB O C - L y s (A c) - A M C (B a c h e m B i o s c i e n c e , I n c .)基質溶液を調製する。化合物インキュベートされた培養プレートのレベルを再び50μL/ウェルに合わせ、7.5mMのB O C - L y s (A c) - A M C基質の2μL/ウェルを加えて、完全に混合する。プレートを1時間の間、37 / 5% / C O ₂インキュベータに戻す。

30

40

【0579】

培養プレートへの最終添加には、F l u o r d e L y s (商標)ベースの顕色剤(B I O M O L R e s e a r c h L a b o r a t o r i e s , I n c .)で処理して、分光光度計を使用して分析されるフルオロフォアを形成する必要がある。顕色剤溶液(1x F l u o r d e L y s (商標) / 1% N P - 40 / 1μM T S A、H D A C緩衝液中)を調製し、50μL/ウェルを培養プレートの各ウェルに加える。典型的には、トリコスタチンAをクラスI及びII H D A Cの「阻害剤停止」として加える。プレートを10~15分間、37 / 5% C O ₂インキュベータに戻し、その後、取り出して、5~10分間、室温の暗所にセットする。プレートを読み取り、その結果を使用して、それぞれの化合物のH D A C活性率(%)をD M S O対照と比較して決定し、その後、こ

50

れを使用して、対応する IC_{50} 値を算出する。

【0580】

上述の神経細胞ベースのアッセイにおける選択された化合物の活性 (IC_{50} μM) を表 8、9、10 に示す。表 8、9 及び 10 では、 $W = 1 \mu M$ 、 $1 < X = 5 \mu M$ 、 $5 < Y = 15 \mu M$ 及び $15 < Z$ である。

【表 8 - 1】

表 8

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)	
	HDAC 酵素	WC マウス皮質 ニューロン
(E)-2-(4-(2-クロロジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ピペラジン-1-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	A	Y
(Z)-4-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	A	W
(Z)-4-(ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	-
4-(10,11-ジヒドロジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	A	X
N-ヒドロキシ-4-(10-メチル-10,11-ジヒドロジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	C	Y
(Z)-4-(8-クロロ-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	B	X
(Z)-4-(ベンゾ[b]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	B	X
(Z)-4-(2-フルオロジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	A	X
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(2-メトキシジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	C	Y
(Z)-4-(ベンゾ[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	W
(Z)-4-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	n/d	Z
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(8-(トリフルオロメチル)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	C	Y
(Z)-4-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-2-フルオロ-N-ヒドロキシベンズアミド	C	Y
(Z)-5-(4-(ヒドロキシカルバモイル)フェニル)ベンゾ[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン 2-オキシド	C	Y

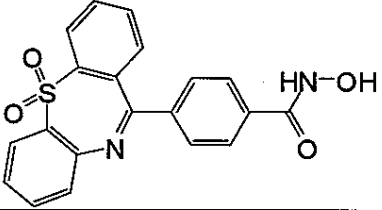
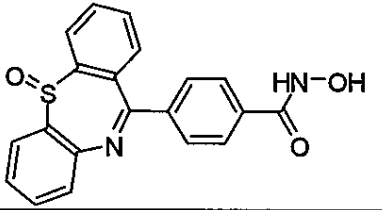
10

20

30

40

【表 8 - 2】

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)	
	HDAC 酵素	WC マウス皮質 ニューロン
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(3-メトキシジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	C	X
(Z)-3-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	Z
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(8-メチルジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	B	X
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-メトキシジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	B	X
	D	Y
(Z)-4-(9-フルオロジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	B	X
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(7-(トリフルオロメチル)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	C	Z
(Z)-4-(7-クロロジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	Y
(Z)-4-(2-クロロジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	A	Y
	C	X
(E)-N-ヒドロキシ-11-(4-メチルピペラジン-1-イル)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-8-カルボキサミド	C	n/d
(Z)-4-(8-シアノジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	B	X
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-メチルジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	B	X
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(3-メチルジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	A	X

10

20

30

40

50

【表 8 - 3】

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)	
	HDAC 酵素	WC マウス皮質 ニューロン
(Z)-N-ヒドロキシ-11-(ピリジン-4-イル)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-8-カルボキサミド	C	n/d
(Z)-4-(ベンゾ[b]チエノ[2,3-f][1,4]オキサゼピン-10-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	A	X
(Z)-4-(3-フルオロジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	Z
(Z)-4-(8-クロロジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	Y
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(3-(トリフルオロメチル)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	B	Z
(Z)-4-(6-フルオロジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	B	Y
(Z)-4-(7-シアノジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	A	Y
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	B	W
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(1-メトキシジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	C	Z
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-(2-メトキシエトキシ)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	A	X
(E)-N-ヒドロキシ-4-(11-モルホリノジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-2-イル)ベンズアミド	A	Z
(Z)-4-(1-フルオロジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	A	Y
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンゾ[f]ピリド[2,3-b][1,4]オキサゼピン-6-イル)ベンズアミド	B	Y
(Z)-4-(11-シクロプロピル-11H-ベンゾ[b]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	A	W
(Z)-4-(5-シクロプロピル-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	X
(Z)-4-(5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	X

10

20

30

40

50

【表 8 - 4】

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)	
	HDAC 酵素	WC マウス皮質 ニューロン
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-(2-モルホリノエトキシ)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	A	W
(Z)-4-(ベンゾ[f]ピリド[2,3-b][1,4]オキサゼピン-6-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	A	X
(Z)-4-(2-フルオロ-4-メトキシジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	A	X
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-(メチルチオ)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	A	X
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-(トリフルオロメチル)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	A	Z
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-(メチルスルフィニル)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	B	X
(Z)-4-(5H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	A	X
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-(メチルスルホニル)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	A	X
(E)-4-((ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イルアミノ)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	A	W
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-メトキシ-8-(トリフルオロメチル)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	C	Y
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(3-モルホリノジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	C	Y
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-プロピルジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	C	Z
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(4-(トリフルオロメトキシ)ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	C	Z
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(6-メチルジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミド	C	Y
(E)-4-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-3-フルオロ-N-ヒドロキシベンズアミド	D	Y
(E)-6-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシニコチンアミド	C	Y

10

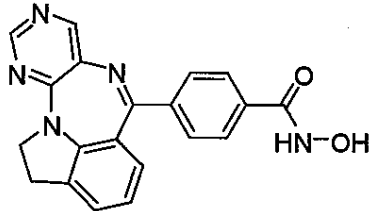
20

30

40

50

【表 8 - 5】

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)	
	HDAC 酵素	WC マウス皮質 ニューロン
(E)-5-(ジベンゾ [b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシフラン-2-カルボキサミド	D	Z
	C	Y
(E)-5-(ジベンゾ [b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシチオフェン-2-カルボキサミド	A	X
(Z)-4-(5-エチル-5H-ジベンゾ [b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	B	X
(Z)-4-(5-シクロプロピル-5H-ジベンゾ [b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシ-N-メチルベンズアミド	D	n/d
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(5-イソプロピル-5H-ジベンゾ [b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)ベンズアミド	A	W
(E)-4-((5-シクロプロピル-5H-ジベンゾ [b,e][1,4]ジアゼピン-11-イルアミノ)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	Y
(Z)-4-(4-フルオロジベンゾ [b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	Y
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(5-(2-メトキシエチル)-5H-ジベンゾ [b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)ベンズアミド	C	X
(E)-4-(2-(ジベンゾ [b,f][1,4]オキサゼピン-11-イルアミノ)エチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	Y
(Z)-4-(11-エチル-11H-ベンゾ [b]ピリド [2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	A	W
(Z)-4-(5-シクロプロピル-2-フルオロ-5H-ジベンゾ [b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	B	X
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(11-イソプロピル-11H-ベンゾ [b]ピリド [2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-イル)ベンズアミド	A	W
(Z)-4-(ベンゾ [f]チエノ [2,3-b][1,4]オキサゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	X
(Z)-6-(4-(ジベンゾ [b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ベンズアミドオキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸	-	Z

10

20

30

40

50

【表 8 - 6】

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)	
	HDAC 酵素	WC マウス皮質 ニューロン
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(11-(3-モルホリノプロピル)-11H-ベンゾ [b]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-イル)ベンズアミド	C	X
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(11-(2-モルホリノエチル)-11H-ベンゾ[b]]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-イル)ベンズアミド	B	X
(Z)-4-(11-(シクロプロピルメチル)-11H-ベンゾ[b]ピリド[2,3- e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	D	n/d
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(5-(2-モルホリノエチル)-5H-ジベンゾ[b] ,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)ベンズアミド	C	n/d

10

20

【表 9 - 1】

表 9

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)	
	HDAC 酵素	WC マウス皮 質ニュー ロン
2-((1S,4S)-5-ベンジル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	C	X
N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-p-トリル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	A	W
2-((1S,4S)-5-ベンズヒドリル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	A	X
2-((1S,4S)-5-(4-クロロフェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	A	W
(1S,4S)-t-ブチル 5-(5-(ヒドロキシカルバモイル)ピリミジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート	A	W
2-((1S,4S)-5-(3-フルオロフェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	A	W
2-((1S,4S)-5-(4-フルオロフェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	B	W
2-((1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	C	Y
N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-o-トリル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	B	X
2-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	C	X
N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-フェニル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	B	W
2-((1S,4S)-5-ベンゾイル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	A	W
N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	A	W

10

20

30

40

【表 9 - 2】

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)	
	HDAC 酵素	WC マウス皮 質ニュー ロン
2-((1S,4S)-5-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	A	X
N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	C	X
N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	A	X
2-((1S,4S)-5-(ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	A	W
2-((1S,4S)-5-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	A	W
N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	B	X
2-((1S,4S)-5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	A	W
2-((1S,4S)-5-(シクロヘキサンカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	n/d	X
2-((1S,4S)-5-(2,2-ジフェニルアセチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	B	X
N-ヒドロキシ-4-((1S,4S)-5-p-トリル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ベンズアミド	C	X
N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	A	X
(1S,4S)-ベンジル 5-(5-(ヒドロキシカルバモイル)ピリミジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート	A	W
(1S,4S)-イソブチル 5-(5-(ヒドロキシカルバモイル)ピリミジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート	A	W

10

20

30

40

50

【表 9 - 3】

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)	
	HDAC 酵素	WC マウス皮 質ニュー ロン
N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	A	W
2-((1S,4S)-5-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	A	X
N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(3-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	A	X
N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	A	W
N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(2-(トリフルオロメチル)キノリン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	A	W
2-((1S,4S)-5-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	A	W
N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	A	W
(1S,4S)-シクロペンチル 5-(5-(ヒドロキシカルバモイル)ピリミジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート	A	W
2-((1S,4S)-5-(ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	A	W
N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	A	W
N-ヒドロキシ-2-((1R,4R)-5-p-トリル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	A	W
(1S,4S)-イソプロピル 5-(5-(ヒドロキシカルバモイル)ピリミジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート	A	W
(1S,4S)-ピリジン-3-イルメチル 5-(5-(ヒドロキシカルバモイル)ピリミジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート	A	W

10

20

30

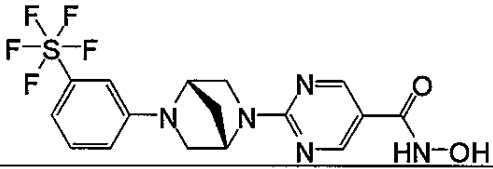
40

50

【表 9 - 4】

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)		
	HDAC 酵素	WC マウス皮 質ニュー ロン	
(1S,4S)-シクロプロピルメチル 5-(5-(ヒドロキシカルバモイル)ピリミジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート	A	W	10
(1S,4S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル 5-(5-(ヒドロキシカルバモイル)ピリミジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート	A	W	
2-((1S,4S)-5-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	A	X	
2-((1S,4S)-5-(ペンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	A	W	20
2-((1S,4S)-5-(3-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	A	W	
2-((1S,4S)-5-(3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	A	W	
N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(3-メトキシフェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	A	W	30
N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-m-トリル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	A	W	
N-ヒドロキシ-6-(5-p-トリル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ニコチンアミド	A	W	
N-ヒドロキシ-5-((1S,4S)-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	C	Y	
2-フルオロ-N-ヒドロキシ-4-((1S,4S)-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ペンズアミド	C	Y	40
N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(ピロリジン-1-カルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	B	W	
N-ヒドロキシ-2-((1S,4S)-5-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	A	W	

【表 9 - 5】

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)	
	HDAC 酵素	WC マウス皮 質ニュー ロン
N-ヒドロキシ-6-((1S,4S)-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド	C	Y
N-ヒドロキシ-2-(7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	C	Z
N-ヒドロキシ-2-((1R,4R)-5-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	A	W
N-ヒドロキシ-2-((1R,4R)-5-m-トリル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	B	W
	A	X
2-(5-(3-シアノフェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	A	W
N-ヒドロキシ-4-(5-(3-メトキシフェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ベンズアミド	C	X
N-ヒドロキシ-4-(5-m-トリル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ベンズアミド	C	X
N-ヒドロキシ-4-((1S,4S)-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ベンズアミド	C	X
N-ヒドロキシ-4-((1S,4S)-5-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ベンズアミド	C	X
4-((1S,4S)-5-(3-シアノフェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	X
N-ヒドロキシ-4-((1R,4R)-5-m-トリル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ベンズアミド	C	X
N-ヒドロキシ-4-((1R,4R)-5-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ベンズアミド	D	Y
N-ヒドロキシ-4-((1S,4S)-5-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ベンズアミド	n/d	X

10

20

30

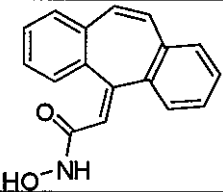
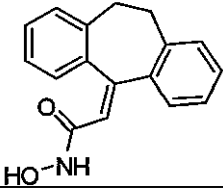
40

50

n / d = 未決定

【表 10 - 1】

表 10

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)	
	HDAC 酵素	WC マウス皮質 ニューロン
(Z)-4-((5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズ アミド	A	Y
	C	n/d
(Z)-4-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシブタンアミド	D	Y
(E)-N-ヒドロキシ-3-((Z)-2-オキシ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル)アクリルアミド	B	X
(E)-N-ヒドロキシ-3-((Z)-1-メチル-2-オキシ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル)アクリルアミド	C	X
(Z)-6-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシヘキサンアミド	A	X
(Z)-N-ヒドロキシ-3-(1-メチル-2-オキシ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベン ゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-イル)プロパンアミド	C	Y
(Z)-N-ヒドロキシ-6-(2-オキシ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-1-イル)ヘキサンアミド	C	X
(Z)-N-ヒドロキシ-8-(2-オキシ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-1-イル)オクタンアミド	C	X
	D	n/d
(Z)-2-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド	D	n/d

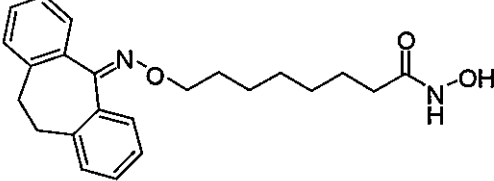
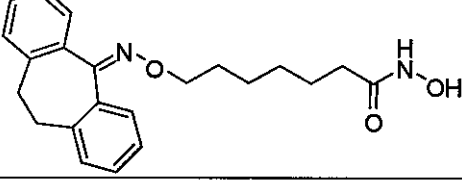
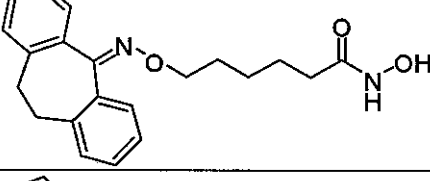
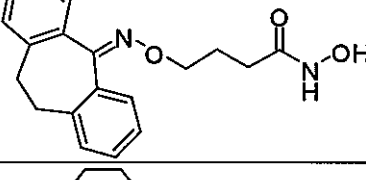
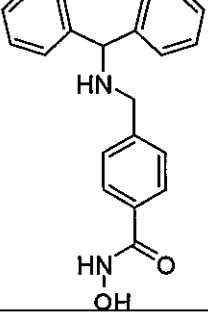
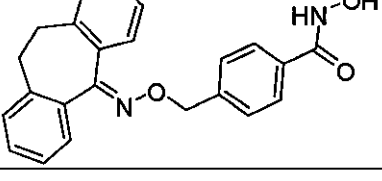
10

20

30

40

【表 10 - 2】

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)	
	HDAC 酵素	WC マウス皮質 ニューロン
	C	X
	C	X
	C	Y
	C	Y
	A	Y
	C	Y
(E)-3-((Z)-5-(シクロプロピルメチル)-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-2-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド	C	Y
4-(11-シクロプロピル-5-オキソ-5H-ベンゾ[b]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-6(1H)-イル)-N-ヒドロキシブタンアミド	D	n/d

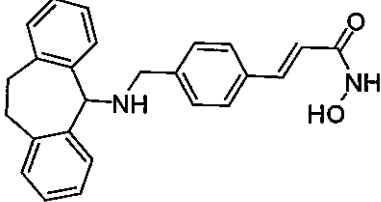
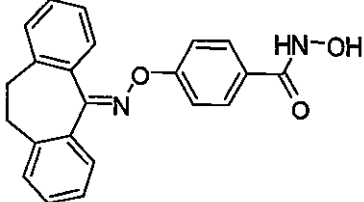
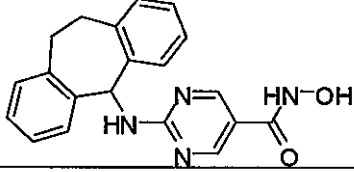
10

20

30

40

【表 10 - 3】

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)	
	HDAC 酵素	WC マウス皮質 ニューロン
6-(11-シクロプロピル-5-オキソ-5H-ベンゾ[b]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-6(11H)-イル)-N-ヒドロキシヘキサンアミド	C	X
7-(11-シクロプロピル-5-オキソ-5H-ベンゾ[b]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-6(11H)-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド	B	X
4-((11-シクロプロピル-5-オキソ-5H-ベンゾ[b]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-6(11H)-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	Y
8-(11-シクロプロピル-5-オキソ-5H-ベンゾ[b]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-6(11H)-イル)-N-ヒドロキシオクタンアミド	C	W
(E)-N-ヒドロキシ-3-(4-(((Z)-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル)メチル)フェニル)アクリルアミド	B	X
(E)-3-(4-(((Z)-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)メチル)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド	B	X
	B	Y
(E)-3-(4-((11-シクロプロピル-5-オキソ-5H-ベンゾ[b]ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-6(11H)-イル)メチル)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド	A	W
(Z)-2-(4-((5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)メチル)フェニル)-N-ヒドロキシアセトアミド	C	Y
	C	Y
	A	n/d
6-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシヘキサンアミド	A	X

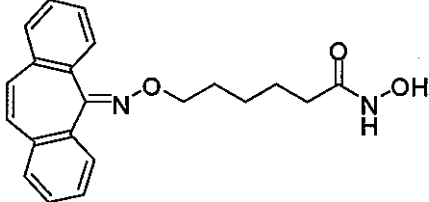
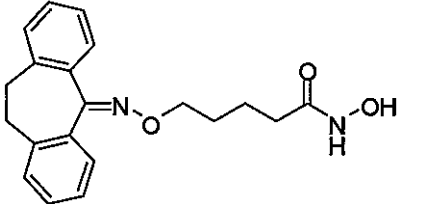
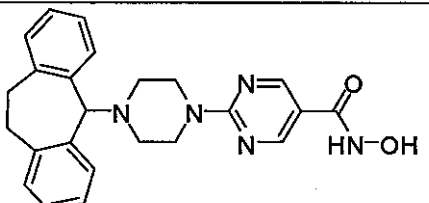
10

20

30

40

【表 10 - 4】

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)	
	HDAC 酵素	WC マウス皮質 ニューロン
(Z)-5-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシペンタンアミド	C	Y
(Z)-7-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド	A	X
	C	Y
	C	Y
N-ヒドロキシ-7-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)ヘプタンアミド	A	W
7-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド	C	Z
2-(ベンズヒドリルアミノ)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	A	W
2-(ジフェニルメチレンアミノオキシ)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	D	Y
N-ヒドロキシ-6-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)ヘキサンアミド	A	W
N-ヒドロキシ-8-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)オクタンアミド	B	X
2-(9H-フルオレン-9-イルアミノ)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	C	Y
	C	Y

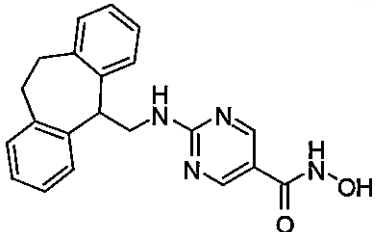
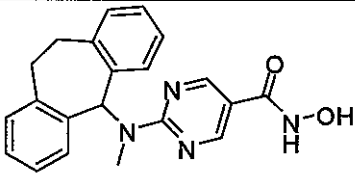
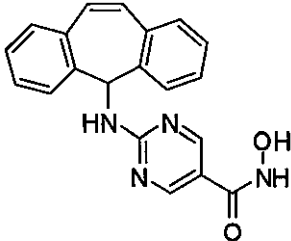
10

20

30

40

【表 10 - 5】

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)	
	HDAC 酵素	WC マウス皮質 ニューロン
N-ヒドロキシ-N-(6-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)ヘキシル)ホルムアミド	A	n/d
	A	Y
2-(ジピリジン-2-イルメチルアミノ)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	-	W
8-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)-N-ヒドロキシ-8-オキソオクタンアミド	C	X
N-ヒドロキシ-7-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-10(11H)-イル)ヘプタンアミド	A	W
	A	X
N-ヒドロキシ-4-((11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)メチル)ベンズアミド	A	W
	A	W
2-(ビス(4-フルオロフェニル)メチルアミノ)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	A	n/d
N-ヒドロキシ-4-((6-オキソフェナントリジン-5(6H)-イル)メチル)ベンズアミド	A	W
N-ヒドロキシ-4-(2-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)エチルオキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)エトキシ)ベンズアミド	A	W
N-ヒドロキシ-7-(フェナントリジン-6-イルオキシ)ヘプタンアミド	A	Y

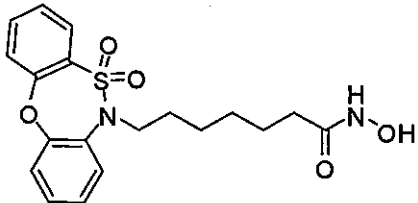
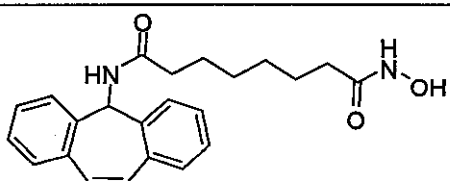
10

20

30

40

【表 10 - 6】

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)	
	HDAC 酵素	WC マウス皮質 ニューロン
N-ヒドロキシ-7-(6-オキソフェナントリジン-5(6H)-イル)ヘプタンアミド	A	W
N-ヒドロキシ-2-(4-((11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)メチル)フェニル)アセトアミド	C	X
6-(5-シクロプロピル-11-オキソ-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-10(11H)-イル)-N-ヒドロキシヘキサナムド	C	X
7-(5-シクロプロピル-11-オキソ-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-10(11H)-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミド	C	X
	C	X
(E)-N-ヒドロキシ-3-(4-((11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)メチル)フェニル)アクリルアミド	A	X
N-ヒドロキシ-3-(4-((11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)メチル)フェニル)プロパンアミド	C	X
N-ヒドロキシ-4-((6-オキソ-11,12-ジヒドロジベンゾ[b,f]アゾシン-5(6H)-イル)メチル)ベンズアミド	C	X
4-(2-(7-クロロ-11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)エチルクロロ-11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)エトキシ)-N-ヒドロキシベンズアミド	A	X
2-(ビス(4-フルオロフェニル)メトキシ)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	C	Z
	C	X
(Z)-8-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシ-8-オキソオクタンアミド	C	Y
(Z)-7-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシ-7-オキソヘプタンアミド	A	W

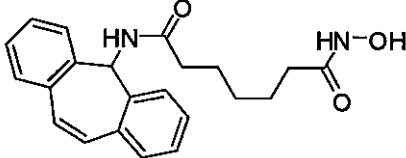
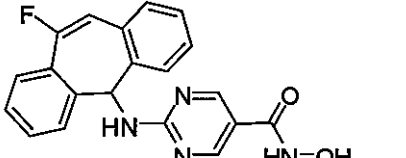
10

20

30

40

【表 10 - 7】

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)	
	HDAC 酵素	WC マウス皮質 ニューロン
	C	X
	A	W
N-ヒドロキシ-4-(2-(5-オキソベンゾ[b]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-6(5H)-イル)エチルオキソベンゾ[b]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-6(5H)-イル)エトキシ)ベンズアミド	A	W
(E)-N-ヒドロキシ-4-(3-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)プロプ-1-エニル)ベンズアミド	B	W
N-ヒドロキシ-4-(3-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)プロピル)ベンズアミド	B	W
N-ヒドロキシ-4-(3-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)プロプ-1-イニル)ベンズアミド	A	X
4-(2-(2-フルオロ-11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)エチルフルオロ-11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)エトキシ)-N-ヒドロキシベンズアミド	A	W
N-ヒドロキシ-4-(2-(5-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)エチルオキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)エトキシ)ベンズアミド	A	X
N-ヒドロキシ-4-(2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-5(2H)-イル)エチルオキソ-3,4-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-5(2H)-イル)エトキシ)ベンズアミド	A	W
N-ヒドロキシ-4-(2-(5-オキソベンゾ[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-6(5H)-イル)エチルオキソベンゾ[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-6(5H)-イル)エトキシ)ベンズアミド	A	W
N-ヒドロキシ-3-(4-((11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロパンアミド	C	X
N-ヒドロキシ-4-(2-(2-メチル-5-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-6(5H)-イル)エチルメチル-5-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-6(5H)-イル)エトキシ)ベンズアミド	A	W
4-(2-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)-2-オキソエチルジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)-2-オキソエトキシ)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	X

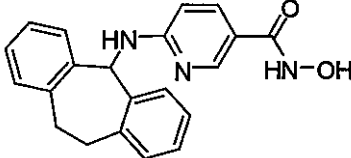
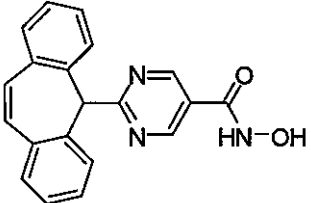
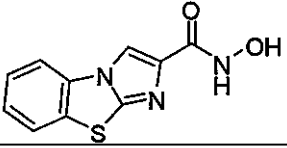
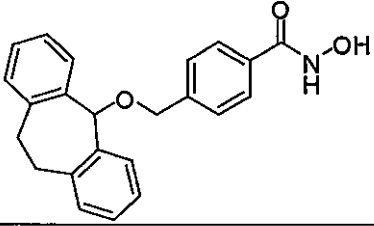
10

20

30

40

【表 10 - 8】

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)	
	HDAC 酵素	WC マウス皮質 ニューロン
	A	W
	C	Z
2-フルオロ-N-ヒドロキシ-4-(2-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)エチルオキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)エトキシ)ベンズアミド	B	n/d
N-ヒドロキシ-3-(2-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)エチルオキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)エトキシ)ベンズアミド	C	Z
3-フルオロ-N-ヒドロキシ-4-(2-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)エチルオキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)エトキシ)ベンズアミド	B	W
	C	n/d
N-ヒドロキシ-4-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イル)ベンズアミド	C	Z
(Z)-3-((5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	n/d
ベンジル 4-(5-(ヒドロキシカルバモイル)ピリミジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	B	X
	C	n/d
4-((10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	A	n/d

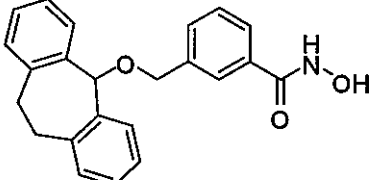
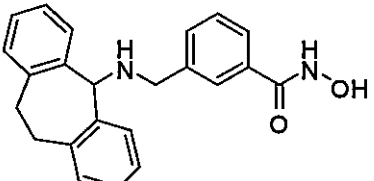
10

20

30

40

【表 10 - 9】

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)	
	HDAC 酵素	WC マウス皮質 ニューロン
2-(4-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパ ン-1-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	A	Y
	C	n/d
(S)-2-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-N-ヒド ロキシピリミジン-5-カルボキサミド	C	n/d
2-クロロ-N-ヒドロキシ-4-(2-(11-オキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン- 10(11H)-イル)エチルオキソジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イ ル)エトキシ)ベンズアミド	D	n/d
(Z)-N-ヒドロキシ-4-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4] ジアゼピン-5-イル)ベンズアミド	C	Y
3-((10H-フェノチアジン-10-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	n/d
4-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-イルメチル)-N-ヒドロキシ ベンズアミド	A	n/d
4-((ベンズヒドリルアミノ)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	A	n/d
	C	n/d
N-ヒドロキシ-2-(3-フェニル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラ ジン-7(8H)-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	A	X
4-((6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-5H-シクロオクタ[b]インドール-5-イル) メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	n/d
N-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	B	X
N-ヒドロキシ-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドー ル-8-カルボキサミド	D	n/d
N-ヒドロキシ-9H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボキサミド	D	n/d

10

20

30

40

【表 10 - 10】

化合物名	HDAC阻害 (IC ₅₀ μM)	
	HDAC 酵素	WC マウス皮質 ニューロン
4-((6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イルアミノ)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	n/d
2-((1R,5S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	C	n/d
2-((1S,5R)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド	C	n/d
N-ヒドロキシ-2-((1R,5S)-1-フェニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	C	n/d
N-ヒドロキシ-4-((2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル)ベンズアミド	C	n/d
3-((10H-フェノキサジン-10-イル)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	D	n/d
(Z)-4-(7-プロモ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	n/d
4-((ジフェニルアミノ)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	C	n/d
3-((ジフェニルアミノ)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド	D	n/d
(Z)-N-(5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)メチル)ベンジル)-N-ヒドロキシホルムアミド	C	n/d
N-ヒドロキシ-2-((1R,5S)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	C	n/d
N-ヒドロキシ-2-((1R,5S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	C	n/d

n / d = 未決定

【0581】

(アッセイ例4)

ハンチントン病の治療のためのインビボキイロシヨウジョウバエ (*Drosophila* *Flly*) アッセイ

本発明は、ポリグルタミン (poly Q) 伸長疾患を治療するための方法及び医薬組成物を開示する。いくつかの好ましい実施形態では、疾患は、ハンチントン舞踏病 (HD)、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)、脊髄性延髄性筋萎縮 (SBMA) 及び5種類の脊髄小脳失調 (SCA1、SCA2、SCA3/MJD (マシャド・ジョセフ病)、SCA6及びSCA7) からなる群から選択される。

【0582】

ポリグルタミン (poly Q) 伸長疾患の治療に対する化合物の適性は、いくつかの動

10

20

30

40

50

物モデルのうちのいずれかで評価することができる。例えば、脊髄小脳性運動失調症1型（SCA-I）に典型的なアタキシン-1誘発運動失調の伸長ポリグルタミンリピート突然変異用に作製されたトランスジェニックマウスが知られており（Burrightら、1995, Cell 82:937~948、Lorenzettiら、2000, Hum. Mol. Genet. 9:779~785、Watase、2002, Neuron 34:905~919）、これを使用して、神経変性疾患の治療又は予防に所与の化合物の有効性を判定することができる。例えば、ハンチントン病の他の動物モデル（例えば、Mangiariniら、1996, Cell 87:493~506、Linら、2001, Hum. Mol. Genet. 10:137~144参照）も、同様にして本発明の化合物の有効性を評価するために使用できる。

10

【0583】

動物モデルは、哺乳類モデルに限定されない。例えば、キイロショウジョウバエの系統は、多数の神経変性疾患の一般に認められているモデルとなっている。

【0584】

本発明の化合物のスクリーニングに使用されるキイロショウジョウバエハンチントン病アッセイは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるWO2007/002497のアッセイに従った。

【0585】

キイロショウジョウバエ（*Drosophila melanogaster* Fly）の作製：

20

簡単に言うと、親（モデル及びドライバー）系統を、系統を持続するとともにアッセイ交雑のため処女とオスを供給する十分な量だけ維持する。疾患モデルハエを、UASエンハンサー要素に機能的に結合された「サイレント」の疾患遺伝子とともに維持する。「ドライバー」系統は、組織特異プロモーターの制御の下でGAL4要素を含む。これらは、一緒に交雑され、（複数の）疾患遺伝子の組織特異的（すなわち、CNS）発現を有するアッセイハエを生成する。

【0586】

選別用の十分なアッセイ胚を発生するのに十分な処女とオスを用いて1週間毎のアッセイ交雑を設定する。約50,000匹のオスと75,000匹の処女を集団ケージ内で交雑させる。2日後8時間の時間枠で胚を集める。次いで、胚を正常ハエ培地を入れた16mmアッセイバイアル上に選別し、成長させる。GFP、蛍光タンパク質の存在により、GAL4ドライバー要素と（複数の）疾患遺伝子の両方を含むハエを検出する。約10匹のアッセイハエが、バイアル毎に孵化するが、これは行動アッセイに最適な数である。ハエが孵化したら、キイロショウジョウバエ用の液餌を入れたアッセイバイアル上に移す。同様に、非疾患UAS系統から採ったドライバーの処女及びオスを用いて対照交雑を設定する。ハエの発生とアッセイ日数全体を通して、特定の系統及び交雑に最適化された、プリセットされた照明周期ですべてのハエを一定温度及び一定湿度に保つ。

30

【0587】

親系統の品質管理（QC）を、系統毎に無作為のオスのハエの試料を収集することにより毎週実施する。単一ハエPCRを実行して、GAL4又はUAS要素の存在を確認する。個体のうち5%を超えるものが適切な要素を欠いている場合、アッセイ交雑を中止する。第2の形式のQCも実施して、GAL4要素がトランス遺伝子の発現を推進することができることを確認する。個別の「ドライバー」処女の試料をUAS-GFPオスに交雑する。その結果を、適切な組織内のGFP発現に関して目視検査する。交雑の4%を超えてGFPを欠いている場合、アッセイを中止する。

40

【0588】

化合物の処理及び投薬：

試験化合物を秤量し、アッセイで望ましい値の100倍のストック濃度でDMSO中に溶解し、DMSOのみの対照用のウェル及び（複数の）陽性対照用のウェルを含む、96ウェルマスタープレート内に配列する。1つのウェルを、薬物分注及びハエ移動時の化合

50

物のオリエンテーションを確実にするために使用する有色色素用にとっておく。毎日のアッセイ用の複製ドータープレートに刻印する。プレートにバーコードを付けて、アッセイに使用するまで - 20 で保管する。

【0589】

特定のアッセイ日に、プレートを解凍し、ロボット液体ハンドリング装置を使用して、試験化合物をハエ液餌中に希釈し、この混合物をアッセイバイアル内に分注する。ハンチントン病 (HD) モデルでは、1回の治療 (1化合物、1濃度) に8連で分注する。1回のアッセイ時に毎日新鮮な試験化合物処理培地を作る。

【0590】

自動化行動アッセイ：

アッセイハエが孵化する日 (幼虫から現れる、アッセイ0日目) に、これらのハエを試験化合物処理バイアルに移動する。アッセイ1日目に、アッセイ時の1時間前にハエをクリーンな試験化合物処理バイアル上に移動する。次いで、これらをアッセイ装置内に置き、適切な気候条件に順応させる。

10

【0591】

アッセイ装置は、ユーザー設定温度及び湿度を維持できる環境的に封じ込め、制御されるロボットである。この装置は、合計1536個のバイアルで、4個の象限に最大96個までのバイアルのラックを保持することができる。4台のカメラステーションがあり、それぞれ4個のバイアルと、動画キャプチャ用のCCDカメラを保持している。ロボットアームは、最大4個までのバイアルを一度にピックアップし、指定されたカメラステーション内に置き、バイアルの栓を外してハエのよじ登り行動を刺激し、次いで次のラックに移動し、最大4個までのバイアルをピックアップして次のカメラステーションに入れるなどのグリッパーを備える。HDアッセイでは、各バイアルを、7.5秒間に4回記録し、記録はバイアルの栓が外された後に開始する。

20

【0592】

アッセイが実行された後、ハエのラックを指定温度及び湿度の温室に戻す。このプロセスを、アッセイのすべての日について繰り返す (HDアッセイでは10)。

【0593】

次いで、動画を「追跡」し、Tracking Serverカスタムアプリケーションに用意されている多数のパラメータを使用して、それぞれの動画に見られるハエの移動を追跡ファイルに変換する。次いで、スコアリングサーバーによりそれぞれの追跡ファイル処理し、ハエの移動を特定の試験日に対するそれぞれの個別バイアルのそれぞれの動画について多数の測定結果に変換する。それぞれの動画の測定結果は、.CSVファイルとして出力する。

30

【0594】

分析及びヒット判定：

メトリクスの実施例を以下に示す。

(1) x p o s : 追跡ファイル内の7.5秒前のすべての検出された領域 (すなわち、ハエ) のすべてのx位置の平均。

(2) x s p e e d : 追跡ファイル内の7.5秒前のすべての検出された領域のすべてのx速度の平均。

40

(3) s p e e d : 追跡ファイル内の7.5秒前のすべての検出された領域のすべての速度の平均。

(4) t u r n i n g : 7.5秒前のすべての検出された領域のすべての回転角の平均。回転は、速度ベクトルと前の速度ベクトルとの間の角度により決定される。

(5) s t u m b l i n g : 7.5秒前のすべての検出された領域のすべての躓き角度の平均。躓きは、速度ベクトルと対応する領域の配向との間の角度により決定される。

(6) s i z e : すべての検出された領域の平均面積。

(7) t c o u n t : 軌跡の総数。

(8) p c o u n t : 検出された領域の総数。

50

(9) `tlength` : すべての軌跡長の総和。

(10) `crosshigh` : 特定のしきい値上限を交差するか、又はその上から始まる軌跡の数。

(11) `crosslow` : 特定のしきい値上限を交差するか、又はその上から始まる軌跡の数。

(12) `fcount` : どれか1つのフレーム内の検出された領域の最大数。ビデオに映っているハエの数の推定値として使用される。

【0595】

治療疾患ハエと未治療疾患ハエの行動の改善を検出するためのメトリクスの特定の範囲は、疾患モデル毎に異なる。メトリクスは、i) 未治療疾患と陽性対照との差及びii) 未治療疾患と非疾患との差の動的範囲に基づいて選択される。ハンチントン病スクリーニングモデルでは、`speed` は最良のメトリクスである。性能に対する要約メトリクスは、治療と対照のエフェクトサイズを決定するために使用される。HDモデルに使用される要約メトリクスは、1~7日に対する平均速度である「初期速度」及び8~10日に対する平均速度である「後期速度」である。これらの日範囲は、速度曲線の形状及びすべての異なる日範囲に対するt-統計量に基づいて選択された。化合物治療の毒性は、アッセイ全体にわたるハエ損失により決定される。

10

【0596】

性能メトリクスに対するエフェクトサイズは、メトリクスに対する値をアッセイに対するプールされた標準偏差で除算することにより異なる治療について算出される。データ中のいくつかの系統的なバラツキをモデル化して、分析に組み込むことができる。例えば、エフェクトサイズの補正に、ラック位置又は薬物分注順序の線形統計モデルを適用することができる。アッセイ及びデータ品質の最終評価は、実験者が行う。

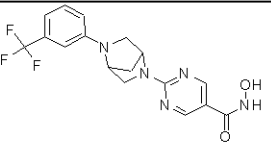
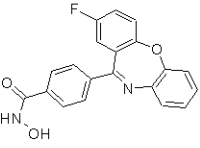
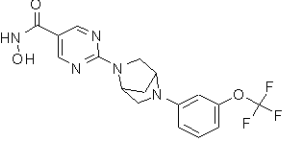
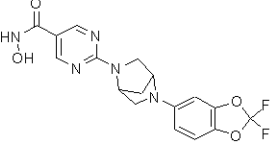
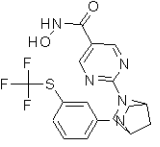
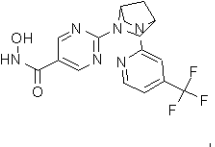
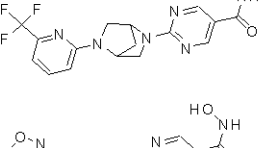
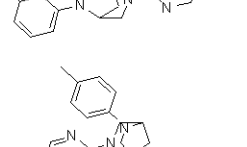
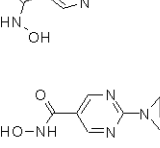
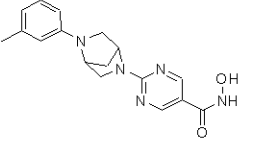

20

【0597】

試験化合物治療では、多重リピート戦略を使用して化合物のヒットを判定する。偽陽性の数を減らし、真陽性の数を増やすように統計的検出力を設定する。エフェクトサイズのしきい値を、治療1回当たり3回のアッセイのそれぞれについて設定する。第1又は第2のパスに対するしきい値以下の治療は、納得できる根拠がない限り第3のパスで実施されない。HDモデルを使用した現在のスクリーニングでは、3回のパス後のヒットに対するエフェクトサイズのしきい値は、 > 0.4 初期速度(エフェクトサイズ)又は > 0.6 後期速度(エフェクトサイズ)である。強いヒットは、エフェクトサイズが > 0.8 初期速度及び > 1.2 後期速度であるとして定義される。エフェクトサイズは、DMSO担体対照と試験化合物との差をアッセイ全体のプールされている標準偏差で除算した値として定義される(好ましい試験化合物は > 0.4 の初期エフェクトサイズ又は > 0.6 の後期エフェクトサイズを有し、より好ましい試験化合物は > 0.6 の初期エフェクトサイズ又は > 1.2 の後期エフェクトサイズを有する)。TSAは、HDAC陽性対照として使用された。

30

【表 1 1】

構造式	速度1から7 (濃度)					速度8から10 (濃度)				
	30uM	100uM	150uM	200uM	300uM	30uM	100uM	150uM	200uM	300uM
	0.02	0.48			0.506	-0.14	0.3			-0.112
	0.118	-0.004			0.444	-0.108	0.139			0.47
	0.05	-0.01			0.68	0.15	0.16			0.35
	0.28	0.64			0.66	0.22	0.46			0.58
	0.63	0.38			0.03	0.28	0.02			-0.29
	0.468	0.82			0.3	0.087	0.82			0.54
	0.781	0.549			0.411	0.291	0.376			0.471
		0.84			0.68		0.26			0.5
	-0.007	0.046			0.829	-0.134	-0.369			-0.107
	0.495	0.33			-0.469	0.338	0.368			0.512
	0.493	0.588			0.412	0.036	0.359			0.439

10

20

30

40

【0598】

本発明による化合物は、治療されたマウスの血液脳関門を通過し、そこを通過する際に細胞内のヒストンデアセチラーゼを阻害することができ、これにより、脳内のヒストンの

50

アセチル化を高めることができる。

【 0 5 9 9 】

本発明は、特定の実施形態に関して説明されているが、さらなる修正を行うことができ、また本出願は、一般に、本発明の原理に従い、また本発明が関係する当業の範囲内の知られている又は慣例の技術において現れるような、また上記の本質的特徴に適用可能であるような本開示からの逸脱を含む、以下のように付属の請求項の範囲内にある、本発明の変更、使用、又は適合を対象とすることが意図されていることが理解されるであろう。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No PCT/US2007/082668	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	C07D209/22	C07D209/70	C07D221/12	C07D223/26	C07D225/08
	C07D239/28	A61K31/55	A61K31/554	A61K31/5513	A61P43/00
	C07D239/34	C07D239/42	C07D243/14	C07D243/24	A61K31/553
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	MILLER T A: "Patent status of histone deacetylase inhibitors" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 14, no. 6, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 791-804, XP002294154 ISSN: 1354-3776 paragraph [0003]; compounds 1-30A				1-98
X	WO 2006/097449 A (MENARINI INTERNAT OPERATIONS L [LU]; GUIDI ANTONIO [IT]; DIMOULAS TULA) 21 September 2006 (2006-09-21) page 1, line 5 - page 2, line 30; claim 1; example 1; compound (I)				1-98
-/--					
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.			<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:					
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance			*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
E earlier document but published on or after the international filing date			*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)			*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			*Z* document member of the same patent family		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed					
Date of the actual completion of the international search 9 September 2008			Date of mailing of the international search report 15/01/2009		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3018			Authorized officer Moriggi, J		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/082668

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/076401 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; EMELEN KRISTOF VAN [BE]; BACKX LEO JACO) 18 September 2003 (2003-09-18) page 1, line 5 - line 9; claim 1; compounds 25,28	1-98
X	WO 02/085883 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 31 October 2002 (2002-10-31) page 1, line 1 - line 8; claim 1; examples 2-7	1,2, 6-18,20, 21, 23-41, 46-48, 72,73, 75-79, 81-89, 92-98
X	EP 0 030 254 A (SCHERING AG [DE]; FERROSAN AS [DK]) 17 June 1981 (1981-06-17) page 40; table III; compound 8TH	1,2, 6-18,20, 21, 23-41, 46-48, 72,73, 75-79, 81-89, 92-98

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/082668**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

part of claims 1, 2, 6-18, 20, 21, 23-41, 46-48, 72, 73, 75-79, 81-89
92-98**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2007/082668

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: part of claims 1, 2, 6-18, 20, 21, 23-41, 46-48, 72, 73, 75-79, 81-89, 92-98

the compounds of formula (I) of claim 1, wherein $-L-C(O)-Z$ is $-C(O)N(R1)OR2$ and B is a ring system made of only three fused rings that are a 6-membered ring fused to a 5-membered ring fused to a 6-membered ring

2. claims: part of claims 1, 2, 6-18, 20, 21, 23-28, 30-41, 46-48, 72, 73, 75-79, 81-89, 92-98

the compounds of formula (I) of claim 1 wherein $-L-C(O)-Z$ is $-C(O)N(R1)OR2$ and B is a ring system made of only three fused rings that are a 6-membered ring fused to a 6-membered ring fused to a 6-membered ring

3. claims: 45 and 66-70, as well as part of claims 1-21, 23-44, 46-48, 52-65, 71-73, 75-79, 81-89, 92-98

the compounds of formula (I) of claim 1 wherein $-L-C(O)-Z$ is $-C(O)N(R1)OR2$ and B is a ring system made of only three fused rings that are a 6-membered ring fused to a 7-membered ring fused to a 6-membered ring

4. claims: part of claims 1, 2, 6-18, 20, 21, 23-28, 30-41, 47, 48, 52-65, 72, 73, 75-79, 81-84, 92-98

the compounds of formula (I) of claim 1 wherein $-L-C(O)-Z$ is $-C(O)N(R1)OR2$ and B is a ring system made of only three fused rings that are a 5-membered ring fused to a 7-membered ring fused to a 5-membered ring

5. claims: part of claims 1, 2, 6-18, 20, 21, 23-28, 30-41, 47-48, 52-65, 71-73, 75-79, 81-84, 89, 92-98

the compounds of formula (I) of claim 1 wherein $-L-C(O)-Z$ is $-C(O)N(R1)OR2$ and B is a ring system made of only three fused rings that are a 5- or a 7-membered ring fused to respectively a 7- or 5-membered ring fused to a 6-membered ring

6. claims: part of claims 1, 2, 6-18, 20, 21, 23-28, 30-41, 47-48, 72, 73, 75-79, 81-84, 92-98

International Application No. PCT/US2007/082668

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

the compounds of formula (I) of claim 1 wherein $-L-C(O)-Z$ is $-C(O)N(R1)OR2$ and B is a ring system made of only three fused rings that are a 5-membered ring fused to a 6-membered ring fused to a 6-membered ring or a 6-membered ring fused to a 5-membered ring fused to a 5-membered ring

7. claims: part of claims 1, 2, 6-18, 20, 21, 23-42, 44, 46-48, 72, 73, 75-79, 81-89, 92-98

the compounds of formula (I) of claim 1 wherein $-L-C(O)-Z$ is $-C(O)N(R1)OR2$ and B is a ring system made of three fused rings containing at least one 8-membered ring

8. claims: 49-51 and part of claims 1, 2, 4, 6-18, 20, 21, 23-48, 72, 73, 75-84, 86, 88, 92-98

the compounds of formula (I) of claim 1 wherein $-L-C(O)-Z$ is $-C(O)N(R1)OR2$ and B contains less than 3 fused rings (including monocycles, i.e. non-fused rings)

9. claims: part of claims 1, 2, 6-18, 20, 21, 23-28, 30-41, 47, 48, 71-73, 75-79, 81-84, 92-98

the compounds of formula (I) of claim 1 wherein $-L-C(O)-Z$ is $-C(O)N(R1)OR2$ and B contains more than 3 fused rings

10. claims: part of claims 1, 6-18, 20, 21, 23-28, 30-35, 38-41, 92-98

the compounds of formula (I) of claim 1, wherein $-L-C(O)-Z$ is $-C(O)N(R1)OR2$ and B is absent

11. claims: part of claims 1, 6-18, 20, 21, 23-28, 30-36, 38-41, 72, 73, 75-84, 92-98

the compounds of formula (I) of claim 1, wherein $-L-C(O)-Z$ is $-C(O)N(R1)OR2$ and B is hydrogen or C1-C10alkyl

12. claims: 22, 74 and 90, as well as part of claims 1-9, 18, 19, 23-41, 43, 44, 46, 52, 53, 72, 75-80, 92-98

the compounds of formula (I) of claim 1, wherein $-L-C(O)-Z$ is $-N(OR2)-CHO$

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/082668

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006097449 A	21-09-2006	AR 053171 A1	25-04-2007
		AU 2006222883 A1	21-09-2006
		CA 2600521 A1	21-09-2006
		CN 101142197 A	12-03-2008
		EP 1863776 A1	12-12-2007
		JP 2008533088 T	21-08-2008
		KR 20080003336 A	07-01-2008
		US 2008275023 A1	06-11-2008
		WO 03076401 A	18-09-2003
CA 2476186 A1	18-09-2003		
DK 1485354 T3	01-09-2008		
EP 1485354 A1	15-12-2004		
ES 2306880 T3	16-11-2008		
HR 20040801 A2	30-04-2005		
JP 2005526763 T	08-09-2005		
MX PA04007776 A	15-10-2004		
WO 02085883 A	31-10-2002		
		BR 0209064 A	10-08-2004
		CA 2442994 A1	31-10-2002
		CN 1507441 A	23-06-2004
		DE 60206616 T2	13-07-2006
		EP 1385837 A1	04-02-2004
		ES 2249572 T3	01-04-2006
		JP 4142453 B2	03-09-2008
		JP 2005503341 T	03-02-2005
		MX PA03009132 A	12-02-2004
		US 2002183513 A1	05-12-2002
		ZA 200307793 A	06-01-2005
		EP 0030254 A	17-06-1981
DD 152935 A5	16-12-1981		
ES 8106305 A1	16-10-1981		
FI 802720 A	01-03-1981		
HU 186744 B	30-09-1985		
IE 50229 B1	05-03-1986		
IL 60906 A	29-11-1985		
NO 802546 A	02-03-1981		
NZ 194747 A	29-11-1988		
PL 226479 A1	30-10-1981		
PT 71744 A	01-09-1980		
RO 80265 A1	29-04-1983		
US 4371536 A	01-02-1983		
US 5010077 A	23-04-1991		
YU 215580 A1	29-02-1984		

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 D 498/04	(2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 1 6	4 C 0 6 2
C 0 7 D 281/16	(2006.01)	C 0 7 D 281/16		4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/554	(2006.01)	A 6 1 K 31/554		4 C 0 6 5
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 5 1	4 C 0 7 1
C 0 7 D 487/16	(2006.01)	C 0 7 D 487/16		4 C 0 7 2
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12		4 C 0 8 6
C 0 7 D 413/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 5 2	4 C 2 0 4
C 0 7 D 487/08	(2006.01)	C 0 7 D 413/04		4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	C 0 7 D 487/08		4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/407	(2006.01)	A 6 1 K 31/506		
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/407		
C 0 7 D 471/08	(2006.01)	A 6 1 K 31/427		
C 0 7 D 491/08	(2006.01)	C 0 7 D 471/08		
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	C 0 7 D 491/08		
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439		
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/497		
A 6 1 K 31/16	(2006.01)	A 6 1 K 31/501		
C 0 7 D 243/24	(2006.01)	A 6 1 K 31/16		
A 6 1 K 31/5513	(2006.01)	C 0 7 D 243/24		
C 0 7 D 223/26	(2006.01)	A 6 1 K 31/5513		
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	C 0 7 D 223/26		
C 0 7 D 223/22	(2006.01)	A 6 1 K 31/55		
C 0 7 D 239/42	(2006.01)	C 0 7 D 223/22		
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	C 0 7 D 239/42	Z	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	A 6 1 K 31/505		
C 0 7 D 291/08	(2006.01)	C 0 7 D 401/14		
A 6 1 K 31/4985	(2006.01)	C 0 7 D 291/08		
C 0 7 D 313/14	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 5	
A 6 1 K 31/335	(2006.01)	A 6 1 K 31/4985		
C 0 7 D 403/04	(2006.01)	C 0 7 D 313/14		
C 0 7 D 495/04	(2006.01)	A 6 1 K 31/335		
C 0 7 D 209/08	(2006.01)	C 0 7 D 403/04		
A 6 1 K 31/404	(2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 8	
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 209/08		
C 0 7 D 221/12	(2006.01)	A 6 1 K 31/404		
A 6 1 K 31/473	(2006.01)	C 0 7 D 403/14		
C 0 7 D 213/78	(2006.01)	C 0 7 D 221/12		
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/473		
C 0 7 D 279/22	(2006.01)	C 0 7 D 213/78		
A 6 1 K 31/5415	(2006.01)	A 6 1 K 31/44		
C 0 7 D 209/94	(2006.01)	C 0 7 D 279/22		
A 6 1 K 31/403	(2006.01)	A 6 1 K 31/5415		
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 209/94		
C 0 7 D 513/04	(2006.01)	A 6 1 K 31/403		
A 6 1 K 31/429	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z	
C 0 7 D 209/52	(2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 3 8	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/429		

A 6 1 P 25/14	(2006.01)	C 0 7 D 209/52	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
C 0 7 C 259/10	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
C 1 2 N 9/99	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
		C 0 7 C 259/10	
		C 1 2 N 9/99	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100066692

弁理士 浅村 皓

(74)代理人 100072040

弁理士 浅村 肇

(74)代理人 100143258

弁理士 長瀬 裕子

(74)代理人 100088926

弁理士 長沼 暉夫

(74)代理人 100102897

弁理士 池田 幸弘

(74)代理人 100097870

弁理士 梶原 齋子

(74)代理人 100140556

弁理士 新村 守男

(74)代理人 100114719

弁理士 金森 久司

(74)代理人 100124969

弁理士 井上 洋一

(74)代理人 100132492

弁理士 弓削 麻理

(72)発明者 デジール、ロバート

カナダ国、ケベック、モント - ロイヤル、チェスター アベニュー 5 4 6

(72)発明者 リート、シルヴァナ

カナダ国、ケベック、カークランド、ローランド - ラニエル 2 7

(72)発明者 ポリユー、パトリック

カナダ国、ケベック、ラバル、ブレイス ドゥ モナコ、7 2 4、アパートメント 8 7

(72)発明者 シャンティグニー、イブ、アンドレ

カナダ国、ケベック、ピンコート、シャンブラン 2 1 2

(72)発明者 マンクーゾ、ジョン

カナダ国、ケベック、ヴォードルイユ、パロア ストリート 5 0 0 ユニット 4

(72)発明者 テッシュェ、ピエール

カナダ国、オンタリオ、ホークスベリー、ウルフ ストリート 4 9 1

(72)発明者 シャピロ、ギデオ

アメリカ合衆国、フロリダ、ゲインズビル、エヌダブリュー エイティエス アベニュー 5 5 0 7

(72)発明者 チェスウォース、リチャード
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ボストン、 キングストン ストリート 88、ユニット
 5エフ

(72)発明者 スミル、デイビッド
 カナダ国、ケベック、モントリオール、 リーヴ ボワセー ナンバー 907-380

Fターム(参考) 4C034 CF06 DT04

4C036 AA02 AA12 AA17 AA20 AB03 AB05 AB08 AB15 AB17 AB20
 4C050 AA01 AA02 AA03 AA07 BB04 BB06 BB07 CC04 CC08 CC11
 CC16 DD03 EE01 EE02 EE03 EE04 FF05 GG01 HH04
 4C055 AA01 BA02 BA52 BB03 BB04 CA02 CA58 CB15 DA01
 4C056 AA03 AB01 AC03 AD06 AE04 AF06 FA16 FB01 FC01 FC02
 4C062 JJ41
 4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB09 CC29 CC57 CC75 CC92 DD03
 DD08 DD12 DD29 DD57 EE01
 4C065 AA05 AA09 AA18 BB04 BB09 CC01 CC09 DD02 EE02 HH08
 HH09 JJ01 KK01 KK08 LL01 PP01 PP12 PP14
 4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 FF07 GG06 HH01 HH08 JJ01
 LL01
 4C072 AA01 AA06 BB02 BB06 CC02 CC11 CC16 EE09 EE13 FF05
 FF07 GG01 GG09 HH02 UU01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BA10 BC10 BC13 BC17 BC27 BC31 BC41
 BC42 BC48 BC51 BC54 BC55 BC75 BC82 BC84 BC89 BC91
 CB11 CB22 CB31 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12
 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA15 ZA94 ZC02 ZC20
 4C204 BB01 CB03 CB08 CB28 DB01 DB07 DB11 EB01 EB02 FB24
 GB01
 4C206 AA01 AA02 AA03 HA16 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA15 ZA94
 ZC01 ZC20
 4H006 AA01 AB20