

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-508348

(P2008-508348A)

(43) 公表日 平成20年3月21日(2008.3.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 259/06 (2006.01)</b>	C07C 259/06 CSP	4C031
<b>C07C 311/19 (2006.01)</b>	C07C 311/19	4C063
<b>C07C 311/38 (2006.01)</b>	C07C 311/38	4C069
<b>C07C 259/10 (2006.01)</b>	C07C 259/10	4C086
<b>C07C 233/51 (2006.01)</b>	C07C 233/51	4C204
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 82 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-524343 (P2007-524343)	(71) 出願人	507005001 ジェンメディカ・セラピューティックス・ ソシエダッド・リミターダ GENMEDICA THERAPEUT ICS SL スペイン、エー08018バルセロナ、サ モラ75番
(86) (22) 出願日	平成17年8月2日(2005.8.2)	(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恭生
(85) 翻訳文提出日	平成19年3月30日(2007.3.30)	(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 睦
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/053778	(74) 代理人	100098925 弁理士 上田 敏夫
(87) 国際公開番号	W02006/013209	(74) 代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(87) 国際公開日	平成18年2月9日(2006.2.9)		
(31) 優先権主張番号	60/598,010		
(32) 優先日	平成16年8月2日(2004.8.2)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 銅含有アミノキシダーゼを阻害するための化合物およびその使用

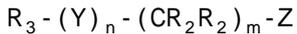
## (57) 【要約】

本発明は、セミカルバジド感受性アミノキシダーゼ(SSAO; 血管接着タンパク質-1、VAP-1としても知られる)を含む銅含有アミノキシダーゼ(E.C.1.4.3.6)の阻害剤、および炎症性疾患、糖尿病およびその関連合併症、アテローム性動脈硬化症、神経変性疾患、肥満、高血圧症および癌におけるその治療的使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式：



で示される化合物またはその医薬的に許容される塩

[ 式中、mは0または1~6であり；

nは0または1~6であり；

Zは、CONR<sub>1</sub>OH、COOH、B(OH)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>OH、OR<sub>1</sub>、SR<sub>1</sub>、NHR<sub>1</sub>、PO<sub>3</sub>H、CH<sub>2</sub>NHR<sub>1</sub>、COR<sub>1</sub>、CONHR<sub>1</sub>、CHNR<sub>1</sub>、またはCNR<sub>1</sub>NHR<sub>1</sub>であり；

Yは、-CO-、-CS-、-NR<sub>2</sub>OR<sub>2</sub>-、-NR<sub>2</sub>-、-SR<sub>2</sub>-、-NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>-、-COR<sub>2</sub>-、-NR<sub>2</sub>-C(NR<sub>2</sub>)-NR<sub>2</sub>-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-NHC(O)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-、-NHC(O)-、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH-、-SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)NH-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-NHC(O)-、または-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-であり、ここで、該アルキル部分または上記それぞれの部分は、独立してハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、アミノ、モノまたはジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、OHまたは=Oである1、2、または3個の基で置換されていることがある；

R<sub>1</sub>は、それぞれ独立してH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、置換アリール、S、N、およびOから選ばれる少なくとも1のおよび2以下のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル、またはC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルであり、ここで、該アルキル、アリール/またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、アリールまたは置換アリールで置換されていることがあり；

R<sub>2</sub>は、それぞれ独立してH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、置換アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで、上記のそれぞれは、独立してハロゲン、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、アリール、置換アリール、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カルボン酸、アミド、アミン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、サルフェート、イミン、ヒドロキシルまたはニトリルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがあり；

R<sub>3</sub>は、アリール、C<sub>1</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>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、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して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、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、CN、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルキシ、アリール、ヘテロアリール、またはヒドロキシである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがある。 ]。

## 【請求項2】

ZがCONR<sub>1</sub>OH、COOH、NHR<sub>1</sub>、CH<sub>2</sub>NHR<sub>1</sub>、CONHR<sub>1</sub>、またはCHNR<sub>1</sub>であり、

R<sub>1</sub>が、それぞれ独立してH、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、フェニル、ナフチル、ピナフチル、ペペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、S,S-ジオキソモルホリニル、またはC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルであり；ここで、上記のそれぞれは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、フェニル、またはナフチルで置換されていることがあり、該フェニルおよびナフチル基は、独立してハロゲン、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、アリール、置換アリール、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カルボン酸、アミド、アミン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、サルフェート、イミン、ヒドロキシルまたはニトリルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがある

請求項1記載の化合物。

## 【請求項3】

請求項1記載の化合物であって、

Yが-CO-、-COR<sub>2</sub>-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-NHC(O)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(

O)-、-NHC(O)-、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH-、-SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)NH-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-NHC(O)-、または-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-であり、ここで、該アルキル部分または上記それぞれの部分は、独立してハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、アミノ、モノまたはジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、OHまたは=Oである1、2、または3個の基で置換されていることがあり；

R<sub>2</sub>が、それぞれ独立してH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、フェニル、ナフチル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコシアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルアルコキシ、ピリジル、チエニル、フラニル、イミダゾリル、ピリミジル、ピロリル、ペペリジニル、ペペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、S,S-ジオキソモルホリニル、ピペリジニル C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、ペペラジニル C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、ピロリジニル C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モルホリニル C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、S,S-ジオキソモルホリニル C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、ここで、上記のそれぞれは、独立してハロゲン、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、アリール、置換アリール、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カルボン酸、アミド、アミン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、サルフェート、イミン、ヒドロキシルまたはニトリルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがある化合物。

10

20

30

40

50

#### 【請求項4】

R<sub>3</sub>が、フェニル、ナフチル、インダニル、およびピフェニル、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシから選ばれるアリール；ピリジル、ピリミジル、インドリル、ピロリル、チエニル、フラニル、チアゾリル、ピラゾリル、およびオキサゾリルから選ばれるヘテロアリール；ペペラジニル、ペペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、およびS,S-ジオキソチオモルホリニルから選ばれるヘテロシクロアルキルであり；そのそれぞれは、独立して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、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、ニトロ、CN、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシルオキシ、フェニル、ピリジル、チエニル、フラニル、ピリミジル、またはヒドロキシである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがある

請求項1記載の化合物。

#### 【請求項5】

請求項1記載の化合物であって、

nが1~4であり；

mが1~4であり；

ZがCONR<sub>1</sub>OH、COOH、NHR<sub>1</sub>、CH<sub>2</sub>NHR<sub>1</sub>、CONHR<sub>1</sub>、またはCHNR<sub>1</sub>であり；

R<sub>1</sub>が、それぞれ独立してH、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、フェニル、ナフチル、ピナフチル、ペペリジニル、ピロリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、S,S-ジオキソモルホリニル、またはC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルであり；

ここで、上記のそれぞれは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、フェニル、またはナフチルで置換されていることがあり、ここで、該フェニルおよびナフチル基は、独立してハロゲン、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、フェニル、ハロゲン、ニトロ、カルボン酸、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、ヒドロキシルまたはニトリルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがあり；

Yは、-CO-、-COR<sub>2</sub>-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-NHC(O)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-、-NHC(O)-、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH-、-SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)NH-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-NHC(O)-、または-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-であり、ここで、該アルキル部分または上記それぞれの部分は、独立してハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、アミノ、モノまたはジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、OHまたは=Oである1、2、または3個の基で置換されていることがあり；

R<sub>2</sub>は、それぞれ独立してH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、フェニル、ナフチル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコシアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルアルコキシ、ピリジル、チエニル、フラニル、イミダゾリル、ピリミジル、ピロリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、S,S-ジオキソモルホリニル、ピペリジニル C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、ピペラジニル C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、ピロリジニル C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モルホリニル C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、S,S-ジオキソモルホリニル C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、ここで、上記のそれぞれは、独立してハロゲン、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、アリール、置換アリール、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カルボン酸、アミド、アミン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコシカルボニル、サルフェート、イミン、ヒドロキシルまたはニトリルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがあり；

10

R<sub>3</sub>は、フェニル、ナフチル、インダニル、およびピフェニル、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルから選ばれるアリール；ピリジル、ピリミジル、インドリル、ピロリル、チエニル、フラニル、チアゾリル、ピラゾリル、およびオキサゾリルから選ばれるヘテロアリール；ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、およびS,S-ジオキソチオモルホリニルから選ばれるヘテロシクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して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、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、ニトロ、CN、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、フェニル、ピリジル、チエニル、フラニル、ピリミジル、またはヒドロキシである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがある化合物。

20

## 【請求項6】

ZがCONR<sub>1</sub>OH、またはNHR<sub>1</sub>であり、

R<sub>1</sub>は、それぞれ独立してでH、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルあり、

ここで、該アルキル基は、ハロゲン、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、またはフェニルで置換されていることがあり、ここで、該フェニル基は、独立してハロゲン、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、フェニル、ハロゲン、ニトロ、カルボン酸、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、ヒドロキシである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがある

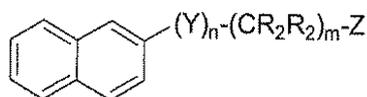
請求項5記載の化合物。

30

## 【請求項7】

式：

## 【化1】



で示される請求項6記載の化合物。

## 【請求項8】

ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、

R<sub>1</sub>が独立してH、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、

ここで、該アルキル基は、ハロゲン、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、またはフェニルで置換されていることがあり、ここで、該フェニル基は、独立してハロゲン、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、フェニル、ハロゲン、ニトロ、カルボン酸、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、ヒドロキシである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがある

請求項7記載の化合物。

40

## 【請求項9】

nが1であり、mが1、2、または3である請求項8記載の化合物。

## 【請求項10】

50

ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、R<sub>1</sub>がHである請求項9記載の化合物。

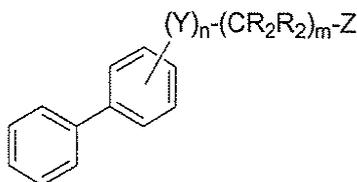
【請求項 1 1】

ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、R<sub>1</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである請求項9記載の化合物。

【請求項 1 2】

式：

【化 2】



10

で示される請求項6記載の化合物。

【請求項 1 3】

ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、

R<sub>1</sub>が独立してH、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、

ここで、該アルキル基は、ハロゲン、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、またはフェニルで置換されていることがあり、ここで、該フェニル基は、独立してハロゲン、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、フェニル、ハロゲン、ニトロ、カルボン酸、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、ヒドロキシルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがある

20

請求項12記載の化合物。

【請求項 1 4】

nが1であり、mが1、2、または3である請求項13記載の化合物。

【請求項 1 5】

ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、R<sub>1</sub>がHである請求項14記載の化合物。

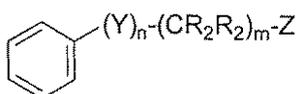
【請求項 1 6】

ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、R<sub>1</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである請求項14記載の化合物。

【請求項 1 7】

式：

【化 3】



で示される請求項6記載の化合物。

【請求項 1 8】

ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、

R<sub>1</sub>が独立してH、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該アルキル基は、ハロゲン、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、またはフェニルで置換されていることがあり、ここで、該フェニル基は、独立してハロゲン、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、フェニル、ハロゲン、ニトロ、カルボン酸、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、ヒドロキシルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがある

40

請求項17記載の化合物。

【請求項 1 9】

nが1であり、mが1、2、または3である請求項18記載の化合物。

【請求項 2 0】

ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、R<sub>1</sub>がHである請求項19記載の化合物。

【請求項 2 1】

50

ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、R<sub>1</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである請求項19記載の化合物。

【請求項 2 2】

銅含有アミノキシダーゼを阻害する請求項1-20のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 3】

セミカルバジド感受性アミノキシダーゼを阻害する請求項22記載の化合物。

【請求項 2 4】

以下の請求項1記載の化合物：

N<sup>2</sup>-{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}-N<sup>1</sup>-ヒドロキシトレオニンアミド  
；

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]セリンアミド； 10

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]グリシンアミド；

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-メチルフェニル)スルホニル]トレオニンアミド；

N<sup>2</sup>-{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}-N<sup>1</sup>-ヒドロキシセリンアミド；

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ナフチルスルホニル)トレオニンアミド；

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-プロピルフェニル)スルホニル]セリンアミド；

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ナフチルスルホニル)セリンアミド；

5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド；

1-(イソキノリン-1-イルカルボニル)プロリンアミド；

N<sup>2</sup>-{[8-(ジメチルアミノ)-2-ナフチル]スルホニル}-N<sup>1</sup>-ヒドロキシセリンアミド；

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-プロモフェニル)カルボニル]グリシンアミド； 20

1-(ピフェニル-4-イルカルボニル)プロリンアミド；

N-(ピフェニル-4-イルアセチル)グルタミン酸；

N-[(2E)-3-(4-メチルフェニル)プロパ-2-エノイル]グルタミン酸；

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-プロピルフェニル)スルホニル]トレオニンアミド；

N-ヒドロキシ-N<sup>1</sup>-(2-ヒドロキシフェニル)スクシンアミド；

3-アミノ-N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アラニンアミド；

4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(3-フェニルプロピル)ベンズアミド；

1-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)プロリンアミド；

1-(キノリン-6-イルカルボニル)プロリンアミド；

N-(1H-インドール-2-イルカルボニル)グルタミン酸； 30

4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(2-フェノキシエチル)ベンズアミド；

N-ヒドロキシ-N<sup>1</sup>-(1-メチル-3-フェニルプロピル)スクシンアミド；

4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(2-フェニルエチル)ベンズアミド；

5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-フェノキシエチル)ベンズアミド；またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2 5】

銅含有アミノキシダーゼ酵素の病的発現を特徴とする疾患または障害を有する動物の治療方法であって、治療的有効濃度の該銅含有アミノキシダーゼの阻害剤をそのような治療を必要とする動物に投与することにより該酵素の活性が阻害されることを含む方法。

【請求項 2 6】

該銅含有アミノキシダーゼがセミカルバジド感受性アミノキシダーゼである請求項25記載の方法。 40

【請求項 2 7】

該動物がヒトである請求項25記載の方法。

【請求項 2 8】

該疾患または障害が、炎症性疾患、脂肪細胞機能不全関連疾患、炭水化物代謝関連疾患、血管疾患、神経変性疾患または癌である請求項25記載の方法。

【請求項 2 9】

該炎症性疾患が関節リウマチ、変形性関節症、脊椎炎、骨(再)吸収性疾患、敗血症、敗血症性ショック、慢性肺炎症性疾患、発熱、歯周病、潰瘍性大腸炎、熱感(pyresis)、囊 50

胞性線維症、免疫系の機能不全、多発性硬化症；ブドウ膜炎、緑内障または結膜炎を含む眼の炎症性病状である請求項28記載の方法。

【請求項30】

該炎症性疾患が変形性関節症、関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎強直性脊椎炎、乾癬性関節炎および他の関節病状、または関節の炎症を含む変性骨または関節病状である請求項28記載の方法。

【請求項31】

該炎症性疾患が慢性炎症性皮膚病状、すなわち、アレルギー性病変、扁平苔癬、バラ色秕糠疹、湿疹、乾癬、または皮膚炎である請求項28記載の方法。

【請求項32】

該炎症性疾患が消化管の疾患または障害、すなわち、炎症性腸疾患、クローン病、萎縮性胃炎、痘瘡様胃炎(gastritis variatio forme)、潰瘍性大腸炎、セリアック病、限局性回腸炎、胃潰瘍、particularly 過敏性腸症候群、逆流性食道炎、およびHelicobacter pyloriまたは他の感染性生物による感染または非ステロイド系抗炎症剤による治療から生じる消化管に対する損傷である請求項28記載の方法。

【請求項33】

該炎症性疾患が炎症性肺障害、すなわち、喘息、気管支炎、particularly 慢性閉塞性肺疾患、農夫肺、または急性呼吸促進症候群である請求項28記載の方法。

【請求項34】

該炎症性疾患が髄膜炎、睪炎、菌血症、内毒素血症(敗血症性ショック)、アフター性潰瘍、歯肉炎、熱感(pyresis)、または炎症痛、ニューロパシー痛、急性痛または中枢性起源の痛みを含む痛みである請求項28記載の方法。

【請求項35】

該炎症性疾患が多発性硬化症、アルツハイマー病、または虚血性脳梗塞関連虚血再還流損傷を含む中枢神経系炎症病状または疾患請求項28記載の方法。

【請求項36】

該炭水化物代謝関連疾患が糖尿病または糖尿病の合併症、すなわち、アテローム性動脈硬化症、血管性網膜症、腎症、ニューロパシー、関節障害または足部潰瘍を含む微小血管または大血管疾患である請求項28記載の方法。

【請求項37】

該脂肪細胞代謝機能不全が肥満または糖尿病、高血圧症またはアテローム性動脈硬化症を含むその合併症である請求項28記載の方法。

【請求項38】

該神経変性疾患がアルツハイマー病またはパーキンソン病である請求項28記載の方法。

【請求項39】

該血管疾患がアテローム性および非アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、またはレイノー病および現象である請求項28記載の方法。

【請求項40】

該疾患または障害が、アテローム性動脈硬化症、神経変性疾患、肥満、高血圧症または癌である請求項25記載の方法。

【請求項41】

請求項1記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、およびその医薬的に許容される賦形剤、希釈剤またはアジュバントを含む医薬組成物。

【請求項42】

該化合物が以下のものである請求項31記載の医薬組成物：

$N^2$ -{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシトレオニンアミド；

$N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]セリンアミド；

$N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]グリシンアミド；

$N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-メチルフェニル)スルホニル]トレオニンアミド；

10

20

30

40

50

$N^2$ -{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシセリンアミド ;  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -(2-ナフチルスルホニル)トレオニンアミド ;  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-プロピルフェニル)スルホニル]セリンアミド ;  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -(2-ナフチルスルホニル)セリンアミド ;  
 5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド ;  
 1-(イソキノリン-1-イルカルボニル)プロリンアミド ;  
 $N^2$ -{[8-(ジメチルアミノ)-2-ナフチル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシセリンアミド ;  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-プロモフェニル)カルボニル]グリシンアミド ;  
 1-(ピフェニル-4-イルカルボニル)プロリンアミド ;  
 N-(ピフェニル-4-イルアセチル)グルタミン酸 ; 10  
 N-[(2E)-3-(4-メチルフェニル)プロパ-2-エノイル]グルタミン酸 ;  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-プロピルフェニル)スルホニル]トレオニンアミド ;  
 N-ヒドロキシ- $N^1$ -(2-ヒドロキシフェニル)スクシンアミド ;  
 3-アミノ- $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-メチルフェニル)スルホニル]アラニンアミド ;  
 4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(3-フェニルプロピル)ベンズアミド ;  
 1-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)プロリンアミド ;  
 1-(キノリン-6-イルカルボニル)プロリンアミド ;  
 N-(1H-インドール-2-イルカルボニル)グルタミン酸 ;  
 4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(2-フェノキシエチル)ベンズアミド ;  
 N-ヒドロキシ- $N^1$ -(1-メチル-3-フェニルプロピル)スクシンアミド ; 20  
 4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(2-フェニルエチル)ベンズアミド ;  
 5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-フェノキシエチル)ベンズアミド ; またはその医薬的に許容  
 される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、米国仮出願No. 60/598,010(2004年8月2日出願)の優先権を主張する(この内容は本明細書の一部を構成する。)

【0002】

本発明は、銅含有アミノキシダーゼの阻害剤(E. C. 1.4.3.6)に関する。詳細には、本発明は、セミカルバジド感受性アミノキシダーゼ(SSAO; 血管接着タンパク質1(Vascular adhesion protein-1)、VAP-1としても知られる)の阻害剤に関する。本発明は、炎症性疾患、糖尿病およびその関連合併症、アテローム性動脈硬化症、神経変性疾患、肥満、高血圧症および癌を治療するための治療薬としてのそのような化合物の使用を提供する。 30

【背景技術】

【0003】

セミカルバジド感受性アミノキシダーゼ(SSAO)/血管接着タンパク質1(Vascular Adhesion Protein-1)(VAP-1)は、二機能性膜タンパク質である。このタンパク質のある機能は、セミカルバジドのようなカルボニル反応性化合物により阻害することができるアミノキシダーゼ活性を有する銅含有外酵素としてのものである(Lyles、1996、Int. J Biochem. Cell Biol. 28:259-274)。SSAOは、以下の反応に従って第1級アミンを酸化し、アルデヒドと過酸化水素およびアンモニアを産生する。 40



【0004】

SSAO/VAP-1は、炎症過程に関与する接着分子でもある(Bono et al、1999、Arner J Pathol 155:1613-1624 ; Salmi & Jalkanen、1992、Science 257:1407-1409 ; Smith et al、1998、J Exp. Med. 188:17-27)。

【0005】

SSAO/VAP-1は、内皮細胞、肺、平滑筋細胞、および脂肪組織細胞(正常条件下では高度 50

に発現する)を含む種々の組織に発現する。SSAO/VAP-1は、3T3-L1繊維芽細胞には発現しないが、脂肪生成中に誘導される(Fontana et al、2001、Biochem. J 356:769-777 ; Moldes et al、1999、J Biol. Chem. 274:9515-9523)。これは、SSAO/VAP-1が脂肪生成遺伝子プログラムのメンバーであり、さらにSSAO/VAP-1が完全に分化した脂肪細胞のある最終特性の獲得に寄与するかもしれないことを示唆する。

#### 【 0 0 0 6 】

SSAO基質は、単離ラット脂肪細胞または3T3-L1脂肪細胞におけるグルコース輸送と細胞表面へのGLUT4の動員を強く刺激することが知られている(Enrique-Tarancon et al、1998、J Biol. Chem. 273:8025-8032 ; Enrique-Tarancon et al、2000、Biochem. J 350:171-180 ; Fontana et al、2001、Biochem. J 356:769-777 ; Marti et al、1998、J Pharmacol . Exp. Ther. 285:342-349)。SSAO基質によるグルコース輸送の刺激は単離ヒト脂肪細胞でも示されている(Morin et al、2001、J Pharmacol. Exp. Ther. 297:563-572)。

10

#### 【 0 0 0 7 】

SSAOとVAP-1の同一性もより最近になって証明された(Bono et al、1999、Amer J Pathol 155:1613-1624 ; Smith et al、1998、J Exp.Med. 188:17-27)。Salmi et alにより1992年に最初に開示されたVAP-1は(Salmi & Jalkanen、1992、Science 257:1407-1409)、炎症部位の血管内皮で上方調節され(すなわち、その発現を増加させる)、白血球の循環から炎症組織への移動をもたらす多段階接着過程に介在する。リンパ球の内皮細胞への接着は、シアル酸依存性にSSAO/VAP-1により介在され(Bono et al、1998、J Immunol. 160:5563-571)、より最近になってVAP-1/SSAOのSSAOアミノキシダーゼ活性もVAP-1の接着機能に

20

#### 【 0 0 0 8 】

VAP-1/SSAOは、その酵素活性を介して種々の炎症反応に関与する。これには、リンパ球接着(Kurkijarvi et al、1998、J Immunol. 161:1549-1557 ; Salmi & Jalkanen、1992、Science 257:1407-1409 ; Salmi et al、2001、Immunity. 14:265-276)、およびタンパク質架橋の生成および高度なグリコシル化の最終産物(AGE)形成によるSSAOの推定内因性産物であるホルムアルデヒドのようなアルデヒドまたはメチルグリオキサルの生成が含まれる(Yu、1998、J Neural Transm. Supply 52:201-21)。さらに、VAP-1/SSAOは、in vitro LDL酸化を促進する能力があり(Exner et al、2001、Cardiovasc. Res. 50:583-588)(おそらくその銅イオンを介して)、また内皮細胞にVAP-1/SSAOを過剰発現したマウスはアテローム性動脈硬化症の傾向がある(Stolen et al、2004、FASEB J. 18: 702-704)。

30

#### 【 0 0 0 9 】

VAP-1/SSAOは、糖尿病、脂肪生成、卒中に伴うアポトーシス、および高血圧症に関連する心血管合併症にも関与する。糖尿病に関連するSSAO活性の増加、およびその推定内在性基質、メチルアミンおよびアミノアセトンの濃度増加は、糖尿病において正常個体より高いホルムアルデヒド、メチルグリオキサール、および過酸化水素の産生をもたらし得る。これら生成物は、内皮細胞に対する細胞毒性が高く、糖尿病関連心血管系合併症をもたらし得る(Yu、1998、J Neural Transm. Suppl 52:201-218)。

#### 【 0 0 1 0 】

膜結合接着分子に加え、SSAO/VAP-1の可溶性アイソフォームは、健康個体由来の血漿中に検出された(Gearing & Newman、1993、Immunol. Today 14:506-512、1993 ; Kurkijarvi et al、1998、J Immunol. 161:1549-1557 ; Rothlein et al.、1991、J Immunol. 147:3788-3793)。可溶性のVAP-1/SSAOは、健康成人血漿中に50-140 ng/mLの濃度で見られ、炎症性肝疾患(Kurkijarvi et al.、1998、J Immunol. 161 :1549-1557)、心血管病状(Boomsma et al、1997、Cardiovasc. Res. 33:387-391)、腎臓病の末期(Kurkijarvi et al.、2001、Eur. J Immunol. 31:2876-2884)、肥満(Meszaros et al、1999、Metabolism 48:113-117 ; Weiss et al、2003、Metabolism 52:688-692)、I型糖尿病(Hayes & Clarke、1990、Res. Commun. Chem. Pathol Pharmacol. 69:71-83 ; Boomsma et al、1995、Clin. Sci.(Lond) 88:675-679 ; Boomsma et al、1999、Diabetologia 42:233-237 ; Meszaros et al、1999、Metabolism 48:113-117 ; Salmi et al、2002、Am J Pathol 161:2255-2262)、およ

40

50

びII型糖尿病(Boomsma et al、1999、Diabetologia 42:233-237 ; Garpenstrおよびet al、1999、Diabet. Med. 16:514-521 ; Meszaros et al、1999、Metabolism 48:113-117)で増強される。可溶性のVAP-1/SSAOは、おそらくリンパ球の前(プレ)活性化シグナルを介して内皮細胞に対するリンパ球の結合能を増強する(Kurkijarvi et al、1998、J Immunol. 161:1549-1557)。さらに、SSAOアルデヒド生成物、例えばホルムアルデヒドまたはメチルグリオキサールは、糖尿病関連血管障害、およびアテローム病変、網膜症に関するタンパク質架橋またはAGE生成物を生じ得る。

【 0 0 1 1 】

これら全事象は炎症およびアテローム性動脈硬化症を促進することがあり(Osterud & Bjorklid、2003、Physiol Rev. 83:1069-1112)、VAP-1/SSAOの薬理的阻害は種々の病状を減少させる。したがって、多くの病状および他の障害におけるSSAO/VAP-1の発現または過剰発現に関連する症状および病状を軽減するために治療的に用いることができるSSAO/VAP-1の阻害剤に対する要求が存在する。

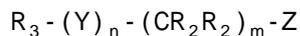
【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 2 】

( 発明の要約 )

本発明は、一般式I :



を有するSSAO/VAP-1阻害剤またはその医薬的に許容される塩を提供する

[ 式中、mは0または1~6であり(別の局面において、mは0または1~4である。) ;

nは0または1~6であり(別の局面において、nは0または1~4である。) ;

Zは、CONR<sub>1</sub>OH、COOH、B(OH)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>OH、OR<sub>1</sub>、SR<sub>1</sub>、NHR<sub>1</sub>、PO<sub>3</sub>H、CH<sub>2</sub>NHR<sub>1</sub>、COR<sub>1</sub>、CONHR<sub>1</sub>、CHNR<sub>1</sub>、またはCNR<sub>1</sub>NHR<sub>1</sub>であり ;

Yは、それぞれ-CO-、-CS-、-NR<sub>2</sub>OR<sub>2</sub>-、-NR<sub>2</sub>-、-SR<sub>2</sub>-、-NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>-、-COR<sub>2</sub>-、-NR<sub>2</sub>-C(NR<sub>2</sub>)-NR<sub>2</sub>-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-NHC(O)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-、-NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-、-NHC(O)-、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH-、-SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)NH-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-NHC(O)-、または-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-であり、ここで、該アルキル部分または上記それぞれの部分は、独立してハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、アミノ、モノまたはジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、OH、インドリル、ピロリル、ピリジル、フラニル、グアニジニル、カルボキシル、または=Oである1、2、または3個の基で置換されていることがある ;

R<sub>1</sub>は、それぞれ独立してH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、置換アリール、S、N、およびOから選ばれる少なくとも1のおよび2以下のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル、またはC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルであり、ここで、該アルキル、アリール/またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、アリールまたは置換アリールで置換されていることがあり ;

R<sub>2</sub>は、それぞれ独立してH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、カルボキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで、上記のそれぞれは、独立してハロゲン、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、アリール、置換アリール、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド(CHO)、カルボン酸、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アミノ、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、サルフェート、イミン、ヒドロキシ、-SH、またはニトリルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがあり ;

R<sub>3</sub>は、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シク

10

20

30

40

50

ロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、アミノ、 $NH(C_1$ - $C_6$ アルキル)、 $N(C_1$ - $C_6$ アルキル)( $C_1$ - $C_6$ アルキル)、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $C_1$ - $C_6$ アルキルチオ、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルキル、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ アシルキシ、アリール、ヘテロアリール、またはヒドロキシである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがあり；

$R_3$ 上の該アリールおよびヘテロアリール置換基は、さらに、独立して $C_1$ - $C_6$ アルキル、アミノ、 $NH(C_1$ - $C_6$ アルキル)、 $N(C_1$ - $C_6$ アルキル)( $C_1$ - $C_6$ アルキル)、 $OH$ 、 $NO_2$ 、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、ハロゲン、アリールアルコキシ(ある局面において、フェニルアルコキシ、別の局面において、フェニル $C_1$ アルコキシ)、ハロアルキル(ある局面において、 $CF_3$ )、ハロアルコキシ(ある局面において、 $OCF_3$ )、チオール、または $C_2$ - $C_6$ アルカノイル(ある局面において、 $C_2$ アルカノイル)である1またはそれ以上の基で置換されていることがある。]

10

【0013】

本発明は、式Iの化合物の製造方法も提供する。

【0014】

本発明は、さらに本発明の方法に従って製造された式Iの化合物を提供する。

【0015】

具体的には、本発明は、本発明化合物を用いてSSAO/VAP-1を阻害する方法も提供する。

【0016】

本発明は、本発明のSSAO/VAP-1阻害剤、および医薬的に許容される希釈剤、溶媒、賦形剤および/またはアジュバントを含む医薬組成物も提供する。

20

【0017】

さらに本発明は、動物のSSAO/VAP-1活性が、好ましくは、本発明のSSAO/VAP-1阻害剤の化合物または医薬組成物を動物に投与することにより阻害される、動物のSSAO/VAP-1活性関連疾患または障害の治療方法を提供する。好ましくは動物はヒトである。

【0018】

本発明の特に好ましい態様は、ある好ましい態様および特許請求の範囲の以下のより詳細な説明から明らかになるであろう。

(好ましい態様の詳細な説明)

【0019】

上記したように、本発明は、セミカルバジド感受性アミノキシダーゼ(SSAO；血管接着タンパク質-1、VAP-1としても知られる)を含む銅含有アミノキシダーゼの阻害剤(E.C. 1.4.3.6)である式Iの化合物の製造方法を提供する。

30

【0020】

ある局面において、本発明は、式I-aの化合物、すなわち、

Zが、 $CONR_1OH$ 、 $COOH$ 、 $NHR_1$ 、 $CH_2NHR_1$ 、 $CONHR_1$ 、または $CHNR_1$ であり；

$R_1$ が、それぞれ独立してH、または $C_1$ - $C_6$ アルキル、フェニル、ナフチル、ピナフチル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、 $S,S$ -ジオキソモルホリニル、または $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルであり、ここで、上記のそれぞれは、ハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、フェニル、またはナフチルで置換されていることがあり；

40

ここで、該フェニルおよびナフチル基は、独立してハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、アリール、置換アリール、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カルボン酸、アミド、アミン、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、サルフェート、イミン、ヒドロキシルまたはニトリルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがある式Iの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0021】

別の局面において、本発明は、式I-bの化合物、すなわち、

Yが、 $-CO-$ 、 $-COR_2-$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-NHC(O)-$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-N(d-C_6$ アルキル) $C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)-$ 、 $-NHC(OHC_1-C_6$ アルキル) $-$ 、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(OMC_1-C_6$ アルキル) $-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_6$ アルキル)、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2-N(C_1-C_6$ ア

50

ルキル)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)NH-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-NHC(O)-、または-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-であり、

ここで、該アルキル部分または上記それぞれの部分は、独立してハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、アミノ、モノまたはジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、OH、インドリル、ピロリル、ピリジル、フラニル、グアニジニル、カルボキシル、または=Oである1、2、または3個の基置換されていることがあり；

R<sub>2</sub>は、それぞれ独立してH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、フェニル、ナフチル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコシアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルアルコキシ、ピリジル、チエニル、フラニル、イミダゾリル、ピリミジル、ピロリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、S,S-ジオキソモルホリニル、ピペリジニル C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、ピペラジニル C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、ピロリジニル C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モルホリニル C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、S,S-ジオキソモルホリニル C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、

ここで、上記のそれぞれは、独立してハロゲン、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、アリール、置換アリール、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カルボン酸、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコシカルボニル、サルフェート、イミン、ヒドロキシルまたはニトリルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがある

式Iの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

#### 【0022】

さらに別の局面において、本発明は式I-cの化合物、すなわち、

R<sub>3</sub>が、フェニル、ナフチル、インダニル、およびピフェニル、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシから選ばれるアリール；ピリジル、ピリミジル、インドリル、ピロリル、チエニル、フラニル、チアゾリル、ピラゾリル、およびオキサゾリルから選ばれるヘテロアリール；ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、およびS,S-ジオキソチオモルホリニルから選ばれるヘテロシクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して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、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、ニトロ、CN、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、フェニル、ピリジル、チエニル、フラニル、ピリミジル、またはヒドロキシである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがある

式Iの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

#### 【0023】

さらに別の局面において、本発明は、式I-dの化合物、すなわち、

nが1~4であり；

mが1~4であり；

ZがCONR<sub>1</sub>OH、COOH、NHR<sub>1</sub>、CH<sub>2</sub>NHR<sub>1</sub>、CONHR<sub>1</sub>、またはCHNR<sub>1</sub>であり；

R<sub>1</sub>が、それぞれ独立してH、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、フェニル、ナフチル、ピナフチル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、S,S-ジオキソモルホリニル、またはC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルであり、ここで、上記のそれぞれは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、フェニル、またはナフチルで置換されていることがあり、ここで、該フェニルおよびナフチル基は、独立してハロゲン、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、フェニル、ハロゲン、ニトロ、カルボン酸、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、ヒドロキシルまたはニトリルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがあり；

Yが、-CO-、-NR<sub>2</sub>-、-COR<sub>2</sub>-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-NHC(O)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-、-NHC(O)-、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH-、-SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)NH-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-NHC(O)-、または-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-

10

20

30

40

50

C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-であり、ここで、該アルキル部分または上記それぞれの部分は、独立してハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、アミノ、モノまたはジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、OH、インドリル、グアニジニル、カルボキシル、または=Oである1、2、または3個の基で置換されていることがあり；

R<sub>2</sub>は、それぞれ独立してH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、フェニル、ナフチル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルアルコキシ、ピリジル、チエニル、フラニル、イミダゾリル、ピリミジル、ピロリル、ペペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、S,S-ジオキソモルホリニル、ピペリジニル C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、ピペラジニル C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、ピロリジニル C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モルホリニル C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、S,S-ジオキソモルホリニル C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、ここで、上記のそれぞれは、独立してハロゲン、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、アリール、置換アリール、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カルボン酸、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、サルフェート、イミン、ヒドロキシ、-SH、またはニトリルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがあり；

R<sub>3</sub>が、フェニル、ナフチル、インダニル、およびピフェニル、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルから選ばれるアリール；ピリジル、ピリミジル、インドリル、ピロリル、チエニル、フラニル、チアゾリル、ピラゾリル、およびオキサゾリルから選ばれるヘテロアリール；ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、キノリニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、およびS,S-ジオキソチオモルホリニルから選ばれるヘテロシクロアルキルであり、それらのそれぞれは、独立して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、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、ニトロ、CN、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、フェニル、ピリジル、チエニル、フラニル、ピリミジル、またはヒドロキシである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがある

式Iの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0024】

別の局面において、本発明は、式I-eの化合物、すなわち、

ZがCONR<sub>1</sub>OH、またはNHR<sub>1</sub>であり、

R<sub>1</sub>が、それぞれ独立してH、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該アルキル基は、ハロゲン、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、またはフェニルで置換されていることがあり、ここで、該フェニル基は、独立してハロゲン、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、フェニル、ハロゲン、ニトロ、カルボン酸、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、ヒドロキシである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがある

式I-dの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0025】

別の局面において、本発明は、式I-fの化合物、すなわち、

ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、R<sub>1</sub>がHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである

式Iの化合物-cまたはI-d、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0026】

さらに別の局面において、本発明は、式I-gの化合物-g、すなわち、R<sub>1</sub>がHである式I-cまたはI-dの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0027】

さらに別の局面において、本発明は、式I-hの化合物、すなわち、R<sub>1</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである式I-cまたはI-dの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0028】

さらに別の局面において、本発明は式I-iの化合物、すなわち、ZがCONHR<sub>1</sub>である式I-cまたはI-dの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0029】

10

20

30

40

50

さらに別の局面において、本発明は式I-jの化合物、すなわち、

R<sub>2</sub>が、独立してH、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該アルキル基は、独立してハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、フェニル、ナフチル、ニトロ、CHO、カルボキシル、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、またはニトリルである1または2個の基で置換されていることがある

式I-cまたはI-dの化合物を提供する。

【0030】

別の局面において、本発明は、式I-kの化合物、すなわち、

1個のR<sub>2</sub>がHであり、他がHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該アルキル基は、OH、NH<sub>2</sub>、またはSHで置換されていることがある

式I-jの化合物を提供する。

【0031】

別の局面において、本発明は、式I-1の化合物、すなわち、

Yが、-NR<sub>2</sub>-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-NHC(O)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-、-NHC(O)-、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH-、-SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)NH-、または-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-であり、ここで、該アルキル部分または上記それぞれの部分は、独立してハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、アミノ、モノまたはジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、OH、インドリル、グアニジニル、カルボキシル、または=Oである1、2、または3個の基で置換されていることがある

式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-l、I-j、またはI-kの化合物を提供する。

【0032】

別の局面において、本発明は、式I-mの化合物、すなわち、

Yが-NR<sub>2</sub>-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-SO<sub>2</sub>NH-、または-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-であり、ここで、該アルキル部分または上記それぞれの部分は、独立してハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、アミノ、モノまたはジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、OH、インドリル、グアニジニル、カルボキシル、または=Oである1、2、または3個の基で置換されていることがある

式I-lの化合物を提供する。

【0033】

別の局面において、本発明は、式I-nの化合物、すなわち、Yが-NR<sub>2</sub>-である式I-mの化合物を提供する。

【0034】

別の局面において、本発明は、式I-oの化合物、すなわち、Yが-NHC(O)-である式I-mの化合物を提供する。

【0035】

別の局面において、本発明は、式I-pの化合物、すなわち、Yが-C(O)NH-である式I-mの化合物を提供する。

【0036】

別の局面において、本発明は、式I-qの化合物、すなわち、Yが-SO<sub>2</sub>NH-である式I-mの化合物を提供する。

【0037】

別の局面において、本発明は、式I-rの化合物、すなわち、Yが、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-であり、ここで、該アルキル部分または上記それぞれの部分は、独立してハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、アミノ、モノまたはジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、OH、インドリル、グアニジニル、カルボキシル、または=Oである1または2個の基で置換されていることがある式I-mの化合物を提供する。

【0038】

10

20

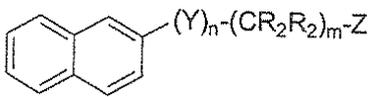
30

40

50

さらに別の局面において、本発明は、式IIの化合物、すなわち、式：

【化1】



[式中、Y、R<sub>2</sub>、Z、n、およびmは、式Iの化合物についての定義と同意義である。]で示される式I-eの化合物を提供する。

【0039】

別の局面において、本発明は式II-aの化合物、すなわち、  
ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、

10

R<sub>1</sub>が、独立してH、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該アルキル基は、ハロゲン、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、またはフェニルで置換されていることがあり、ここで、該フェニル基は、独立してハロゲン、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、フェニル、ハロゲン、ニトロ、カルボン酸、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、ヒドロキシである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがある  
式IIの化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0040】

さらに別の局面において、本発明は、式II-bの化合物、すなわち、  
nが1であり、mが1、2、または3である式II-aの化合物を提供する。

20

【0041】

さらに別の局面において、本発明は、式II-cの化合物、すなわち、ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、R<sub>1</sub>がHである式II-bの化合物を提供する。

【0042】

さらに別の局面において、本発明は、式II-dの化合物、すなわち、ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、R<sub>1</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである式II-bの化合物を提供する。

【0043】

さらに別の局面において、本発明は、式II-eの化合物、すなわち、mが1または2であり、少なくとも1のR<sub>2</sub>が水素である式II、II-a、II-b、II-c、またはII-dのいずれかの化合物を提供する。

30

【0044】

さらに別の局面において、本発明は、式II-fの化合物、すなわち、ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、R<sub>1</sub>がHであり、両R<sub>2</sub>基は水素である式II-eの化合物を提供する。

【0045】

さらに別の局面において、本発明は、式II-gの化合物、すなわち、ZがCONHR<sub>1</sub>である式IIの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0046】

さらに別の局面において、本発明は、式II-hの化合物、すなわち、

R<sub>2</sub>が独立してH、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該アルキル基は、独立してハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、フェニル、ナフチル、ハロゲン、ニトロ、CHO、カルボキシル、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、またはニトリルである1または2個の基で置換されていることがある  
式II、II-a、II-b、II-cまたはII-dの化合物を提供する。

40

【0047】

別の局面において、本発明は、式II-iの化合物、すなわち、

1個のR<sub>2</sub>がHであり、その他がHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該アルキル基は、OH、NH<sub>2</sub>、またはSHで置換されていることがある  
式II-hの化合物を提供する。

50

## 【 0 0 4 8 】

別の局面において、本発明は、式II-jの化合物、すなわち、

Yが、 $-NR_2-$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NHC(O)-$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})-$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-C(O)NH-$ 、または $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-C(O)-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})-$ であり、ここで、該アルキル部分または上記それぞれの部分は、独立してハロゲン、 $C_1-C_4$ アルコキシ、アミノ、モノまたはジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ、OH、インドリル、グアニジニル、カルボキシル、または=Oである1、2、または3個の基で置換されていることがある

式II、II-a、II-b、II-c、II-d、II-e、II-f、II-g、II-h、またはII-lの化合物を提供する。 10

## 【 0 0 4 9 】

別の局面において、本発明は、式II-kの化合物、すなわち、

Yが、 $-NR_2-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-SO_2NH-$ 、または $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-C(O)-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})-$ であり、ここで、該アルキル部分または上記それぞれの部分は、独立してハロゲン、 $C_1-C_4$ アルコキシ、アミノ、モノまたはジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ、OH、インドリル、グアニジニル、カルボキシル、または=Oである1、2、または3個の基で置換されていることがある

式II-jの化合物を提供する。

## 【 0 0 5 0 】

別の局面において、本発明は、式II-nの化合物、すなわち、Yが $-NR_2-$ である式II-kの化合物を提供する。 20

## 【 0 0 5 1 】

別の局面において、本発明は、式II-oの化合物、すなわち、Yが $-NHC(O)-$ である式II-kの化合物を提供する。

## 【 0 0 5 2 】

別の局面において、本発明は、式II-pの化合物、すなわち、Yが $-C(O)NH-$ である式II-kの化合物を提供する。

## 【 0 0 5 3 】

別の局面において、本発明は、式II-qの化合物、すなわち、Yが $-SO_2NH-$ である式II-kの化合物を提供する。 30

## 【 0 0 5 4 】

別の局面において、本発明は、式II-rの化合物、すなわち、

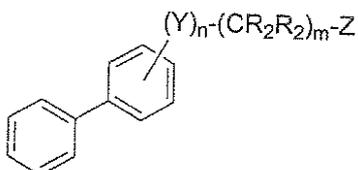
Yが、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-C(O)-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})-$ であり、ここで、該アルキル部分または上記それぞれの部分は、独立してハロゲン、 $C_1-C_4$ アルコキシ、アミノ、モノまたはジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ、OH、インドリル、グアニジニル、カルボキシル、または=Oである1または2の基で置換されていることがある

式II-kの化合物を提供する。

## 【 0 0 5 5 】

さらに別の局面において、本発明は、式IIIの化合物、すなわち、式：

## 【 化 2 】



[ 式中、Y、 $R_2$ 、Z、n、およびmは式Iの化合物について定義したのと同意義である。 ]  
で示される式I-eの化合物を提供する。

## 【 0 0 5 6 】

別の局面において、本発明は、式III-aの化合物、すなわち、  
ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、

R<sub>1</sub>が、独立してH、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該アルキル基は、ハロゲン、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、またはフェニルで置換されていることがあり、ここで、該フェニル基は、独立してハロゲン、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、フェニル、ハロゲン、ニトロ、カルボン酸、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、ヒドロキシルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがある  
式IIIの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0057】

さらに別の局面において、本発明は、式III-bの化合物、すなわち、nが1であり、mが1、2、または3である式III-aの化合物を提供する。

【0058】

さらに別の局面において、本発明は、式III-cの化合物、すなわち、ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、R<sub>1</sub>がHである式III-bの化合物を提供する。

【0059】

さらに別の局面において、本発明は、式III-dの化合物、すなわち、ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、R<sub>1</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである式III-bの化合物を提供する。

【0060】

さらに別の局面において、本発明は、式III-eの化合物、すなわち、mが1または2であり、少なくとも1のR<sub>2</sub>が水素である式III、III-a、III-b、III-c、またはIII-dのいずれかの化合物を提供する。

【0061】

さらに別の局面において、本発明は、式III-fの化合物、すなわち、ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、R<sub>1</sub>がHであり、両R<sub>2</sub>基が水素である式III-eの化合物を提供する。

【0062】

さらに別の局面において、本発明は、式III-gの化合物、すなわち、ZがCONHR<sub>1</sub>である式IIIの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0063】

さらに別の局面において、本発明は、式III-hの化合物、すなわち、R<sub>2</sub>が独立してH、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該アルキル基は、独立してハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、フェニル、ナフチル、ハロゲン、ニトロ、CHO、カルボキシル、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、またはニトリルである1または2個の基で置換されていることがある  
式III、III-a、III-b、III-cまたはIII-dの化合物を提供する。

【0064】

別の局面において、本発明は、式III-iの化合物、すなわち、1個のR<sub>2</sub>がHであり、その他がHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該アルキル基は、OH、NH<sub>2</sub>、またはSHで置換されていることがある式III-hの化合物を提供する。

【0065】

別の局面において、本発明は、式III-jの化合物、すなわち、

Yが、-NR<sub>2</sub>-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-NHC(O)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-、-NHC(O)-、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH-、-SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)NH-、または-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-であり、ここで、該アルキル部分または上記それぞれの部分は、独立してハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、アミノ、モノまたはジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、OH、インドリル、グアニジニル、カルボキシル、または=Oである1、2、または3個の基で置換されていることがある

式III、III-a、III-b、III-c、III-d、III-e、III-f、III-g、III-h、またはIII-iの化合

10

20

30

40

50

物を提供する。

【0066】

別の局面において、本発明は、式III-kの化合物、すなわち、

Yが、 $-NR_2-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-SO_2NH-$ 、または $-(C_1-C_6\text{アルキル})-C(O)-N(C_1-C_6\text{アルキル})-$ であり、ここで、該アルキル部分または上記それぞれの部分は、独立してハロゲン、 $C_1-C_4$ アルコキシ、アミノ、モノまたはジ $(C_1-C_6\text{アルキル})$ アミノ、OH、インドリル、グアニジニル、カルボキシル、または=Oである1、2、または3個の基で置換されていることがある

式III-jの化合物を提供する。

【0067】

別の局面において、本発明は、式III-nの化合物、すなわち、Yが $-NR_2-$ である式III-kの化合物を提供する。

【0068】

別の局面において、本発明は、式III-oの化合物、すなわち、Yが $-NHC(O)-$ である式III-kの化合物を提供する。

【0069】

別の局面において、本発明は、式III-pの化合物、すなわち、Yが $-C(O)NH-$ である式III-kの化合物を提供する。

【0070】

別の局面において、本発明は、式III-qの化合物、すなわち、Yが $-SO_2NH-$ である式III-kの化合物を提供する。

【0071】

別の局面において、本発明は、式III-rの化合物、すなわち、

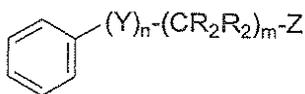
Yが $-(C_1-C_6\text{アルキル})-C(O)-N(C_1-C_6\text{アルキル})-$ であり、ここで、該アルキル部分または上記それぞれの部分は、独立してハロゲン、 $C_1-C_4$ アルコキシ、アミノ、モノまたはジ $(C_1-C_6\text{アルキル})$ アミノ、OH、インドリル、グアニジニル、カルボキシル、または=Oである1または2の基で置換されていることがある

式III-kの化合物を提供する。

【0072】

さらに別の局面において、本発明は、式IVの化合物、すなわち、式：

【化3】



[ 式中、Y、 $R_2$ 、Z、nおよびniは式Iの化合物について定義したのと同意義である。 ]  
で示される式I-eの化合物を提供する。

【0073】

別の局面において、本発明は、式IV-a、すなわち、

Zが $CONR_1OH$ であり、

$R_1$ が、独立してH、または $C_1-C_6$ アルキルであり、ここで、該アルキル基は、ハロゲン、または $C_1-C_6$ アルコキシ、またはフェニルで置換されていることがあり、ここで、該フェニル基は、独立してハロゲン、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、フェニル、ハロゲン、ニトロ、カルボン酸、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $C(O)N(C_1-C_6\text{アルキル})(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $N(C_1-C_6\text{アルキル})(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、ヒドロキシルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがある

式IVの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0074】

さらに別の局面において、本発明は、式IV-b、すなわち、nが1であり、mが1、2、または3である式IV-aの化合物を提供する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 7 5 】

さらに別の局面において、本発明は、式IV-cの化合物、すなわち、ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、R<sub>1</sub>がHである式IV-bの化合物を提供する。

## 【 0 0 7 6 】

さらに別の局面において、本発明は、式IV-dの化合物、すなわち、ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、R<sub>1</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである式IV-bの化合物を提供する。

## 【 0 0 7 7 】

さらに別の局面において、本発明は、式IV-eの化合物、すなわち、mが1または2であり、少なくとも1のR<sub>2</sub>が水素である式IV、IV-a、IV-b、IV-c、またはIV-dのいずれかの化合物を提供する。

10

## 【 0 0 7 8 】

さらに別の局面において、本発明は、式IV-fの化合物、すなわち、ZがCONR<sub>1</sub>OHであり、R<sub>1</sub>がHであり、両R<sub>2</sub>基が水素である式IV-eの化合物を提供する。

## 【 0 0 7 9 】

さらに別の局面において、本発明は、式IV-gの化合物、すなわち、ZがCONHR<sub>1</sub>である式IVの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

## 【 0 0 8 0 】

さらに別の局面において、本発明は、式IV-hの化合物、すなわち、

R<sub>2</sub>が、独立してH、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該アルキル基は、独立してハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、フェニル、ナフチル、ハロゲン、ニトロ、CHO、カルボキシル、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、またはニトリルである1または2個の基で置換されていることがある  
式IV、IV-a、IV-b、IV-cまたはIV-dの化合物を提供する。

20

## 【 0 0 8 1 】

別の局面において、本発明は、式IV-iの化合物、すなわち、

1個のR<sub>2</sub>がHであり、その他がHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該アルキル基は、OH、NH<sub>2</sub>、またはSHで置換されていることがある

式IV-hの化合物を提供する。

## 【 0 0 8 2 】

別の局面において、本発明は、式IV-jの化合物、すなわち、

Yが-NR<sub>2</sub>-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-NHC(O)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-、-NHC(O)-、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH-、-SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)NH-、または-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-であり、ここで、該アルキル部分または上記それぞれの部分は、独立してハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、アミノ、モノまたはジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、OH、インドリル、グアニジニル、カルボキシル、または=Oである1、2、または3個の基で置換されていることがある

式IV、IV-a、IV-b、IV-c、IV-d、IV-e、IV-f、IV-g、IV-h、またはIV-lの化合物を提供する。

40

## 【 0 0 8 3 】

別の局面において、本発明は、式IV-kの化合物、すなわち、

Yが-NR<sub>2</sub>-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-SO<sub>2</sub>NH-、または-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-であり、ここで、該アルキル部分または上記それぞれの部分は、独立してハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、アミノ、モノまたはジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、OH、インドリル、グアニジニル、カルボキシル、または=Oである1、2、または3個の基で置換されていることがある

式IV-jの化合物を提供する。

## 【 0 0 8 4 】

別の局面において、本発明は、式IV-nの化合物、すなわち、Yが-NR<sub>2</sub>-である式IV-kの化

50

化合物を提供する。

【0085】

別の局面において、本発明は、式IV-oの化合物、すなわち、Yが-NHC(O)-である式IV-kの化合物を提供する。

【0086】

別の局面において、本発明は、式IV-pの化合物、すなわち、Yが-C(O)NH-である式IV-kの化合物を提供する。

【0087】

別の局面において、本発明は、式IV-qの化合物、すなわち、Yが-SO<sub>2</sub>NH-である式IV-kの化合物を提供する。

10

【0088】

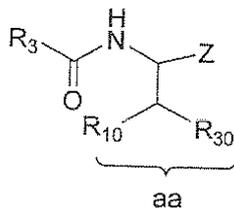
別の局面において、本発明は、式IV-rの化合物、すなわち、Yが-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-であり、ここで、該アルキル部分または上記それぞれの部分は、独立してハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、アミノ、モノまたはジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、OH、インドリル、グアニジニル、カルボキシル、または=Oである1または2の基で置換されていることがある式IV-kの化合物を提供する。

【0089】

ある他の局面において、本発明は、式B：

【化4】

20



式B

(aa: 異なる -3官能性アミノ酸、例えばSer、Thr、Cys、およびDapa(Glyは例外)。この官能基はヒドロキサム酸と一緒にCu<sup>2+</sup>をキレートすることができる。)

30

[式中、n、R<sub>3</sub>、およびZは式Iの定義と同意義であり；

R<sub>10</sub>がH、OHで置換されていることがあるアルキル、SH、アミノ、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、またはN(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)であり；

R<sub>30</sub>がHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである(ある局面において、R<sub>30</sub>はHであり；別の局面において、R<sub>30</sub>はメチルである)。]

で示される化合物を提供する。

【0090】

別の局面において、本発明は、式B-1の化合物、すなわち、

R<sub>3</sub>がフェニルで置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、ここで、該フェニルは、独立してC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル(ある局面において、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、別の局面において、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)、OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、またはフェニルである1、2、または3個の基で置換されていることがある；または

40

R<sub>3</sub>がフェニルで置換されていることがあるC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルであり、ここで、該フェニルは、独立してC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル(ある局面において、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、別の局面において、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)、OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、またはフェニルである1、2、または3個の基で置換されていることがある

式Bの化合物を提供する。

【0091】

さらに別の局面において、本発明は、式B-2の化合物、すなわち、

R<sub>3</sub>がフラニルまたはフェニルで置換されたC<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>アルケニルであり、ここで、該フェニ

50

ルは、独立して $C_1-C_6$ アルキル(ある局面において、 $C_1-C_4$ アルキル、別の局面において、 $C_1-C_2$ アルキル)、OH、 $C_1-C_6$ アルコキシ、またはフェニルである1、2、または3個の基で置換されていることがある

式Bの化合物を提供する。

【0092】

さらに別の局面において、本発明は、式B-3の化合物、すなわち、

$R_3$ がインドリルまたはフェニルであり、ここで、該フェニルは、独立して $C_1-C_6$ アルキル(ある局面において、 $C_1-C_4$ アルキル、別の局面において、 $C_1-C_2$ アルキル)、OH、 $C_1-C_6$ アルコキシ、またはフェニルである1、2、または3個の基で置換されていることがある式Bの化合物を提供する。

10

【0093】

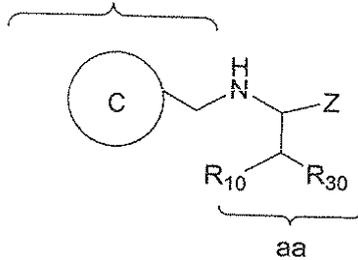
さらに別の局面において、本発明は、式B-4の化合物、すなわち、Zが $-C(O)NHOH$ である式B、B-1、B-2、またはB-3の化合物を提供する。

【0094】

ある他の局面において、本発明は、式C：

【化5】

アリールアルキル基



式C

20

(aa: 異なる -3官能性アミノ酸、例えばSer、Thr、Cys、およびDapa(Glyは例外)。位のこの官能性はヒドロキサム酸と一緒に $Cu^{2+}$ をキレートすることができる。

アリールアルキル基：還元的アミノ化により誘導される。異なる位置( $R_2$ および $R_3$ )のその置換を、疎水性基または第2アミンと共に $Cu^{2+}$ をキレートすることができる基で調査する。)

30

[ 式中、Zは式Iで定義した通りであり；

$R_{10}$ は、H、アミノ、モノまたはジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ、OH、またはSHであり；

$R_{30}$ は、Hまたは $C_1-C_4$ アルキル(ある局面において、メチル)であり；

C環は、フェニルまたはナフチルであり、ここで、そのそれぞれは、独立してOH、 $NO_2$ 、ハロゲン(ある局面において、F)、 $C_1-C_6$ アルキル(ある局面において、メチル)、 $C_1-C_6$ アルコキシ(ある局面において、メトキシ)、アミノ、モノまたはジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ、フェニル、フェニル $C_1-C_4$ アルコキシ(ある局面において、ベンジルオキシ)である1またはそれ以上の基で置換されていることがある。]

で示される化合物を提供する。

40

【0095】

別の局面において、本発明は、式C-1の化合物、すなわち、

C環が、独立してOH、 $NO_2$ 、ハロゲン(ある局面において、F)、 $C_1-C_6$ アルキル(ある局面において、メチル)、 $C_1-C_6$ アルコキシ(ある局面において、メトキシ)、アミノ、モノまたはジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ、フェニル、フェニル $C_1-C_4$ アルコキシ(ある局面において、ベンジルオキシ)である1またはそれ以上の基で置換されていることがあるフェニルである式Cの化合物を提供する。

【0096】

別の局面において、本発明は、式C-2の化合物、すなわち、

C環が、独立してOH、 $NO_2$ 、ハロゲン(ある局面において、F)、 $C_1-C_6$ アルキル(ある局面

50

において、メチル)、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ(ある局面において、メトキシ)、アミノ、モノまたはジ( $C_1$ - $C_6$ アルキル)アミノ、フェニル、フェニル $C_1$ - $C_4$ アルコキシ(ある局面において、ベンジルオキシ)である1またはそれ以上の基で置換されていることがあるフェニルである式Cの化合物を提供する。

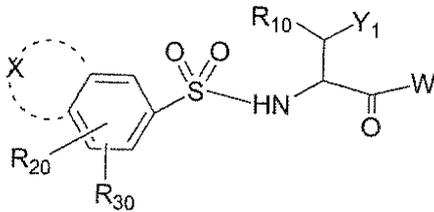
【0097】

別の局面において、本発明は、式C-3の化合物、すなわち、Zが $C(O)NHOH$ である式Cの化合物を提供する。

【0098】

ある他の局面において、本発明は、式D：

【化6】



で示される化合物を提供する

[式中、各 $R_{10}$ は、独立して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、アリール、置換アリール、S、N、およびOから選ばれる少なくとも1のおよび2以下のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル、または $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルであり、ここで、該アルキル、アリール/またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、アリールまたは置換アリールで置換されていることがあり；

$R_{20}$ および $R_{30}$ は、独立してH、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、アリール、置換アリール、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシアルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルアルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで、上記のそれぞれは、独立してハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、アリール、置換アリール、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カルボン酸、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル)( $C_1-C_6$ アルキル)、アミノ、モノまたはジ( $C_1$ - $C_6$ アルキル)アミノ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、サルフェート、イミン、ヒドロキシルまたはニトリルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがあり；

Wは、 $NHOH$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{10}$ 、 $OR_{10}$ 、 $NH-NHR_{10}$ であり；

Xは、C、CH；またはS、N、およびOから選ばれるあらゆるヘテロ原子であり；

$Y_1$ は、 $OR_{10}$ 、 $NHR_{10}$ 、または $SR_{10}$ であり；

破線は存在することがある融合アリールまたはヘテロシクロアルキル環を表す。]

【0099】

別の局面において、本発明は、式D-1の化合物、すなわち、 $R_{10}$ がH、 $C_1$ - $C_6$ アルキルである式Dの化合物を提供する。

【0100】

別の局面において、本発明は、式D-2の化合物、すなわち、 $Y_1$ がOH、 $NH_2$ 、またはSHである式D-1の化合物を提供する。

【0101】

別の局面において、本発明は、式D-3の化合物、すなわち、 $R_{20}$ および $R_{30}$ が独立してH、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、フェニル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、アミノ、モノまたはジ( $C_1$ - $C_4$ アルキル)アミノである式D-2の化合物を提供する。

別の局面において、本発明は、式D-4の化合物、すなわち、分子の

【0102】

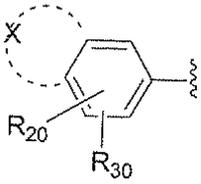
10

20

30

40

## 【化7】

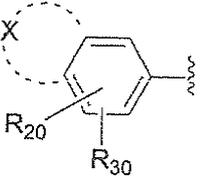


部分が $R_{20}$ および $R_{30}$ で置換されていることがあるナフチル基である式D-3の化合物を提供する。

## 【0103】

別の局面において、本発明は、式D-5の化合物、すなわち、分子の

## 【化8】



部分が $R_{20}$ および $R_{30}$ で置換されていることがあるキノリニル基である式D-3の化合物を提供する。

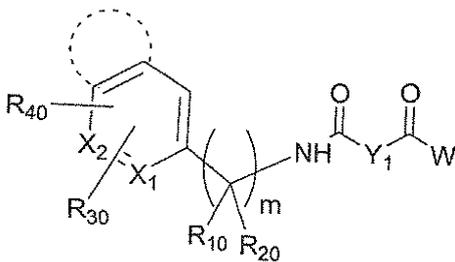
## 【0104】

別の局面において、本発明は、式D-6の化合物、すなわち、WがNHOHである式D、D-1、D-2、D-3、D-4、またはD-5の化合物を提供する。

## 【0105】

ある他の局面において、本発明は、式F：

## 【化9】



で示される化合物を提供する

[式中、 $R_{10}$ および $R_{20}$ は、独立して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、アリール、置換アリール、S、N、およびOから選ばれる少なくとも1のおよび2以下のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル、または $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルであり、ここで、該アルキル、アリール/またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、アリールまたは置換アリールで置換されていることがあり；

$R_{30}$ および $R_{40}$ は、独立してH、OH、SH、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノまたはジ( $C_1$ - $C_6$ アルキル)アミノ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルカノイル、アリール、置換アリール、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシアルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルアルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで、該サイクリック部分、該アルキル部分、または上記のものそれぞれの組み合わせは、独立してハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、アリール、置換アリール、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カルボン酸、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル)( $C_1-C_6$ アルキル)、アミノ、モノまたはジ( $C_1$ - $C_6$ アルキル)アミノ、 $C_1$ - $C_6$ アルコ

10

20

30

40

50

キシカルボニル、サルフェート、イミン、ヒドロキシルまたはニトリルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがあり；

$Y_1$ は、 $(CH_2)_n$ またはアリールであり；

$m$ は、0、1、2、3、または4であり；

$n$ は、0、1、2、3、または4であり；

$W$ は、 $NHOH$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{10}$ 、 $OR_{10}$ 、または $NH-NHR_{10}$ であり；

$X_1$ および $X_2$ は、独立してC、CH、またはNであり、ただし、 $X_1$ および $X_2$ は同時にNではない；

破線は、存在することがあるシクロアルキルまたはアリール基を表し；

$n$ および $m$ は、独立して1~5の整数を表す。]

10

【0106】

別の局面において、本発明は、式F-1、すなわち、 $m$ が0である式Fの化合物を提供する。

【0107】

さらに別の局面において、本発明は、式F-2の化合物、すなわち、 $R_{30}$ および $R_{40}$ が、独立してH、OH、SH、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノまたはジ( $C_1$ - $C_6$ アルキル)アミノ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルカノイル、または $C_1$ - $C_6$ アルコキシである式F-1の化合物を提供する。

【0108】

さらに別の局面において、本発明は、式F-3の化合物、すなわち、 $Y_1$ が $(CH_2)_n$ であり、 $n$ が0、1、または2(ある局面において、2)である式F-2の化合物を提供する。

20

【0109】

さらに別の局面において、本発明は、式F-4の化合物、すなわち、 $Y_1$ がフェニル、ナフチル、またはピフェニルである式F-2の化合物を提供する。

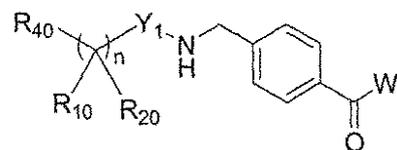
【0110】

さらに別の局面において、本発明は、式F-5の化合物、すなわち、 $W$ が $NHOH$ である式F-3またはF-4の化合物を提供する。

【0111】

ある他の局面において、本発明は式I：

【化10】



30

で示される化合物を提供する

[式中、 $R_{10}$ は、独立してH、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、アリール、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、 $C_2$ - $C_6$ アルキニル、置換アリール、S、N、およびOから選ばれる少なくとも1のおよび2以下のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル、または $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルであり、ここで、該アルキル、アリール/またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、アリールまたは置換アリールで置換されていることがあり；

40

$R_{20}$ および $R_{40}$ は、独立してH、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、アリール、置換アリール、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシアルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルアルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで、上記のそれぞれは、独立してハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、アリール、アリールアルコキシ(ある局面において、ベンジルオキシ)、置換アリール、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カルボン酸、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル)( $C_1-C_6$ アルキル)、アミノ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、サルフェート、イミン、ヒドロキシルまたはニトリルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがあり；

$W$ は、 $NHOH$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{10}$ 、 $OR_{10}$ 、 $NH-NHR_{10}$ であり；

50

Xは、S、N、およびOから選ばれるあらゆるヘテロ原子であり；または  
 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ およびそれらと結合している炭素は、シクロアルキル環(好ましくは、 $C_5$ - $C_6$ シクロアルキル)を形成し；  
 $Y_1$ は、 $SO_2$ 、 $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $-NHC(O)$ であり、  
 $n$ は1~5の整数である。 ]。

## 【0112】

別の局面において、本発明は、式1-1の化合物、すなわち、 $R_{40}$ が、フェニル、ナフチル、フラニル、インドリル、またはキノリニルであり、ここで、上記のそれぞれは、独立してハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、フェニル、ハロゲン、ニトロ、カルボン酸、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル)( $C_1-C_6$ アルキル)、アミノ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、ヒドロキシルまたはニトリルである1、2、または3個の基で置換されていることがある  
 式Iの化合物を提供する。

10

## 【0113】

さらに別の局面において、本発明は、式1-2の化合物、すなわち、 $n$ が1または2であり、 $R_{10}$ および $R_{20}$ が共にHである式1-1の化合物を提供する。

## 【0114】

さらに別の局面において、本発明は、式1-3の化合物、すなわち、 $n$ が0である式1-1の化合物を提供する。

20

## 【0115】

別の局面において、本発明は、式1-4の化合物、すなわち、 $W$ がNHOHである式1-1または1-2の化合物を提供する。

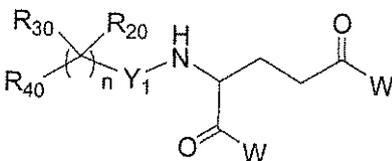
## 【0116】

さらに別の局面において、本発明は、式1-5の化合物、すなわち、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、およびそれらと結合している炭素がシクロアルキル環(好ましくは $C_5$ - $C_6$ シクロアルキル)を形成し、 $W$ がNHOHである式1-1の化合物を提供する。

## 【0117】

ある他の局面において、本発明は式J：

## 【化11】



30

で示される化合物を提供する

[ 式中、 $R_{10}$ は、独立してH、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、アリール、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、 $C_2$ - $C_6$ アルキニル、置換アリール、S、N、およびOから選ばれる少なくとも1のおよび2以下のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル、または $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルであり、ここで、該アルキル、アリール/またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、アリールまたは置換アリールで置換されていることがあり；

40

$R_{20}$ は、独立して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、アリール、置換アリール、S、N、およびOから選ばれる少なくとも1のおよび2以下のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル、または $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルであり、ここで、該アルキル、アリール/またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、アリールまたは置換アリールで置換されていることがあり；

$R_{30}$ および $R_{40}$ は、独立してH、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、アリール(ある局面において、フェニル)、置換アリール、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシアルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルアルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで、上記のそれぞれは、独立してハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、

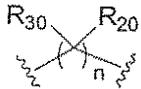
50

アリール、置換アリール、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カルボン酸、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル)( $C_1-C_6$ アルキル)、アミノ、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル、サルフェート、イミン、ヒドロキシルまたはニトリルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがあり；

Wは、それぞれ独立してNHOH、 $NHR_{10}$ 、 $OR_{10}$ 、または $NH-NHR_{10}$ であり；

$Y_1$ は、 $CH_2$ 、 $C(O)$ 、または $SO_2$ であり；

【化12】



10

は、 $n$ が少なくとも2である時はオレフィンも含み、その場合は、 $R_{20}$ は、オレフィン炭素上に存在しない；または

$R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、およびそれらと結合している炭素がシクロアルキル環(ある局面において、 $C_5-C_6$ シクロアルキル環)を形成し；

$n$ は1~5の整数である。】。

【0118】

別の局面において、本発明は、式J-1の化合物、すなわち、 $Y_1$ が $C(O)$ である式Jの化合物を提供する。

【0119】

さらに別の局面において、本発明は、式J-2の化合物、すなわち、少なくとも1のWが $OR_{10}$ (ある局面において、 $R_{10}$ はHまたは $C_1-C_6$ アルキルであり；別の局面において、両W基はOHである)である式J-1の化合物を提供する。

20

【0120】

さらに別の局面において、本発明は、式J-3の化合物、すなわち、

$R_{40}$ がフェニル、インドリル、またはフラニルであり、ここで、上記のそれぞれは、独立してハロゲン、 $C_1-C_6$ アルキル(ある局面において、 $C_1-C_2$ アルキル)、 $C_1-C_6$ アルコキシ(ある局面において、 $C_1-C_2$ アルコキシ)、アリール(ある局面において、フェニル)、ハロゲン、ニトロ、カルボン酸、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル)( $C_1-C_6$ アルキル)、アミノ、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル、ヒドロキシルまたはニトリルである1、2、または3個の基で置換されていることがある

30

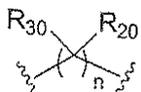
式J-2の化合物を提供する。

【0121】

さらに別の局面において、本発明は、式J-4の化合物、すなわち、

$n$ が2であり；

【化13】



が $C_2$ オレフィンであり；

$R_{20}$ が存在せず；

$R_{30}$ がHまたは $C_1-C_4$ アルキルである

式J-3の化合物を提供する。

40

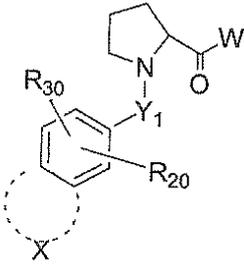
【0122】

さらに別の局面において、本発明は、式J-5の化合物、すなわち、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、およびそれらと結合している炭素がシクロアルキル環(ある局面において、 $C_5$ シクロアルキル環)を形成し、少なくとも1のWがOH(別の局面において、両W基はOHである)である式J-3の化合物を提供する。

【0123】

ある他の局面において、本発明は、式K：

## 【化14】



で示される化合物を提供する

[式中、 $R_{20}$ および $R_{30}$ は、独立してH、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、アリール、置換アリール、S、N、およびOから選ばれる少なくとも1のおよび2以下のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル、または $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル、ここで、該アルキル、アリール/またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、OH、SH、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、アリール(ある局面において、フェニル)または置換アリールで置換されていることがあります；

Wは、NHOH、 $NHR_{10}$ 、 $OR_{10}$ 、または $NH-NHR_{10}$ であり；

Xは、C、CH；またはS、N、およびOから選ばれるあらゆるヘテロ原子であり；

$Y_1$ はCO、または $CH_2$ であり；

破線は存在していることがある融合ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル環を表す。]

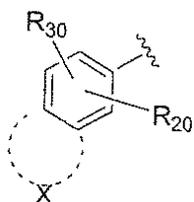
## 【0124】

別の局面において、本発明は、式K-1の化合物、すなわち、 $Y_1$ がCOである式Kの化合物を提供する。

## 【0125】

さらに別の局面において、本発明は、式K-2の化合物、すなわち、

## 【化15】



が、フェニル、ナフチル、ピリジル、またはキノリニルであり、そのそれぞれは、独立してOH、SH、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_1$ - $C_4$ アルコキシ、またはフェニルである1、2、または3個の基で置換されていることがある

式K-1の化合物を提供する。

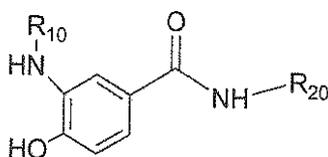
## 【0126】

さらに別の局面において、本発明は、式K-2の化合物、すなわち、WがNHOHまたは $NH_2$ である式K-1の化合物を提供する。

## 【0127】

ある他の局面において、本発明は、式M：

## 【化16】



で示される化合物を提供する

[式中、 $R_{10}$ および $R_{20}$ は、独立して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、アリール(ある局面において、フェニル)、置換アリール、S、N、およびOから選ばれ

10

20

30

40

50

る少なくとも1のおよび2以下のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル、またはC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルであり、ここで、該アルキル、アリール/またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、アリールまたは置換アリールで置換されていることがある。】。

## 【0128】

別の局面において、本発明は、式M-1の化合物、すなわち、R<sub>10</sub>がHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである式Mの化合物を提供する。

## 【0129】

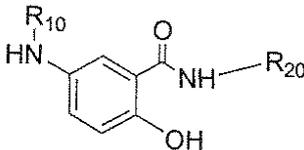
さらに別の局面において、本発明は、式M-2の化合物、すなわち、R<sub>20</sub>が、フェニルまたはナフチルで置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、それぞれは、独立してOH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル(ある局面において、メチル)、またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ(ある局面において、メトキシ)である1または2個の基で置換されていることがある  
式M-1の化合物を提供する。

10

## 【0130】

ある他の局面において、本発明は、式N：

## 【化17】



20

で示される化合物を提供する

[式中、R<sub>10</sub>およびR<sub>20</sub>は、独立して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、アリール(ある局面において、フェニル)、置換アリール、S、N、およびOから選ばれる少なくとも1のおよび2以下のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル、またはC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルであり、ここで、該アルキル、アリール/またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、アリールまたは置換アリールで置換されていることがある。]。

## 【0131】

別の局面において、本発明は、式N-1の化合物、すなわち、R<sub>10</sub>がHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである式Nの化合物を提供する。

30

## 【0132】

さらに別の局面において、本発明は、式N-2の化合物、すなわち、R<sub>20</sub>が、フェニルまたはナフチルで置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、それぞれは、独立してOH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル(ある局面において、メチル)、またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ(ある局面において、メトキシ)である1または2個の基で置換されていることがある  
式N-1の化合物を提供する。

## 定 義

## 【0133】

本発明において用語「アルキル」および「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル」は、炭素数1~6の、直鎖または分岐鎖アルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、および3-メチルペンチルを意味する。

40

## 【0134】

本発明において「アルコキシ」および「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ」は、炭素数1~6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、2-ペンチル、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、および3-メチルペントキシを意味する。

50

## 【0135】

本発明において用語「ハロゲン」は、フッ素、臭素、塩素、およびヨウ素を意味する。

## 【0136】

本発明において「シクロアルキル」、例えば $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルは、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルのような3~7個の原子を有するシクロアルキル基を意味する。

## 【0137】

「アリール」は、単環(例えば、フェニル)、多環(例えば、ビフェニル、ナフチル、アントリル、またはフェナントリル)、または少なくとも1個の環が芳香族である多縮合環(例えば、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)を有する芳香族炭素環基を意味し、ここで、各アリール基は、独立して、例えば、ハロゲン、 $NO_2$ 、アミノ、 $NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $N(C_1-C_6$ アルキル)( $C_1-C_6$ アルキル)、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、 $C_1-C_6$ アルキルチオ、トリフルオロメチル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、アリール(ある局面において、フェニル)、ヘテロアリール(ある局面において、ピリジル、インドリル、またはフラニル)、およびヒドロキシである基でモノ、ジ、またはトリ置換されていることがある。好ましいアリール基には、フェニル、ビフェニル、およびナフチルがあり、そのそれぞれは、本明細書で定義したように置換されていることがある。より好ましいアリール基には、フェニルおよびナフチルがあり、そのそれぞれは、本明細書で定義したように置換されていることがある。

10

## 【0138】

「ヘテロアリール」は、各環が5-、6-、または7員を含み、少なくとも1のおよび4個以下の環メンバーが窒素、酸素、または硫黄から選ばれる芳香族環または芳香族環系を意味し、ここで、該ヘテロアリール基は、独立して、例えば、ハロゲン、 $NO_2$ 、アミノ、 $NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $N(C_1-C_6$ アルキル)( $C_1-C_6$ アルキル)、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、 $C_1-C_6$ アルキルチオ、トリフルオロメチル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、アリール(ある局面において、フェニル)、ヘテロアリール(ある局面において、ピリジル、インドリル、またはフラニル)、およびヒドロキシである基でモノ、ジ、またはトリ置換されていることがある。そのようなヘテロアリール基には、例えば、チエニル、フラニル、チアゾリル、イミダゾリル、(イス)オキサゾリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、(イソ)キノリニル、インドリル、ナブチリジニル、ベンズイミダゾリル、およびベンズオキサゾリルがある。好ましいヘテロアリールは、チアゾリル、ピリミジニル、ピリミジン-2-イル、インドリル、ピリジル、1-イミダゾリル、2-チエニル、1-、または2-キノリニル、1-、または2-イソキノリニル、1-、または2-テトラヒドロ イソキノリニル、2-または3-フラニル、イミダゾリル、および2-テトラヒドロフラニルである。

20

30

## 【0139】

「ヘテロシクロアルキル」は、窒素、酸素、および硫黄から選ばれる少なくとも1のおよび4個以下のヘテロ原子を含む9~11原子の融合環系を含む3、4、5、6、または7員環の、1またはそれ以上の炭素環系を意味し、ここで、各ヘテロシクロアルキル基は、(各アリール基は)、独立して、例えば、ハロゲン、 $NO_2$ 、アミノ、 $NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $N(C_1-C_6$ アルキル)( $C_1-C_6$ アルキル)、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、 $C_1-C_6$ アルキルチオ、トリフルオロメチル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、アリール(ある局面において、フェニル)、ヘテロアリール(ある局面において、ピリジル、インドリル、またはフラニル)、およびヒドロキシである基でモノ、ジ、またはトリ置換されていることがある。本発明の好ましい複素環には、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル S-オキシド、チオモルホリニル S,S-ジオキシド、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S,S-ジオキシド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、アゼパニル、ジアゼパニル、テトラヒドロチエニル S-オキシド、テトラヒドロチエニル S,S-ジオキシド、およびホモチオモルホリニル S-オキシドがある。

40

50

## 【0140】

式Iの化合物は治療薬として有用であり、医薬組成物として提供することができる。該医薬組成物は、それ自身知られた方法で、例えば常套的混合、溶解、顆粒化、糖衣化、粉末(ゲル)化、エマルジョン化、カプセル化、封入、または凍結乾燥プロセスにより製造することができる。

## 【0141】

医薬組成物は、医薬的に用いることができる製剤に該活性化合物を加工するのを促進する賦形剤および助剤を含む1またはそれ以上の生理学的に許容される担体を用いる常套的方法で製剤化することができる。適切な製剤は、選んだ投与経路に依存する。

## 【0142】

無毒性の医薬的塩には、酸の塩、例えば、塩酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルフィン酸塩、ギ酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、ヨウ化水素酸塩、アルカン酸塩、例えば酢酸塩、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$  (ここで、 $n$ は0~4である)などがある。無毒性の医薬的塩基付加塩には、塩基の塩、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウムなどがある。当業者は、種々の無毒性の医薬的に許容される付加塩を認識するであろう。

## 【0143】

注射用の、本発明の方法に従って製造される化合物は、適切な水性溶液例えば、生理学的に適合性の緩衝液、例えばハンス溶液、リングル溶液、または緩衝生理食塩水を用いて製剤化することができる。経粘膜、および経皮投与用の、透過するバリアー(障壁)に適した浸透剤を製剤に用いる。そのような浸透剤は一般に当該分野で知られている。

## 【0144】

経口投与用には、該活性化合物を当該分野でよく知られた医薬的に許容される担体と混合することにより該化合物を容易に製剤化することができる。そのような担体は、治療する患者により経口摂取されるように、本発明化合物を錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、サスペンション剤として製剤化するのを可能にする。経口使用するための医薬製剤は、固体賦形剤を用い、所望により得られた混合物を挽いて粉にし、所望により適切な助剤を加え、次いで顆粒の混合物を加工し、錠剤または糖衣コアを得ることができる。適切な賦形剤は、具体的には充填剤、例えばラクトース、ショ糖、マンニトール、またはソルビトールを含む糖；例えばトウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースのようなセルロース調製物、および/またはポリビニルピロリドン(PVP)がある。所望により、架橋ポリビニルピロリドン、カンテン、またはアルギン酸、またはその塩、例えばアルギン酸ナトリウムのような崩壊剤を加えることができる。

## 【0145】

糖衣コアは適切なコーティングを与えられる。このために、濃糖溶液を用いることができ、これには所望によりアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合物を含むことができる。活性化合物用量の異なる組み合わせを識別または特徴付けるために錠剤または糖衣コーティングに染料や色素を加えることができる。

## 【0146】

経口用に用いることができる医薬製剤には、ゼラチンでできたプッシュフィットカプセル、およびゼラチンと可塑剤、例えばグリセロールやソルビトールでできた軟、密封カプセルがある。プッシュフィットカプセルは、活性化合物を、ラクトースのような充填剤、デンプンのような結合剤、および/またはタルクやステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、および所望により安定化剤とともに含むことができる。軟カプセル剤では、活性化合物を適切な液体、例えば脂肪油、液体パラフィン、または液体ポリエチレングリコールに溶解または懸濁することができる。すべての経口投与用製剤はそのような投与に適した

10

20

30

40

50

用量であるべきである。パッカル投与用には、該組成物は常套的方法で製剤化した錠剤やローゼン剤の形をとりうる。

【0147】

吸入投与用には、本発明の方法に従って製造した化合物は、適切な高圧ガス、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガスを用いて、加圧パックやネブライザーからエアロゾルスプレーの形で常套的に送達される。加圧エアロゾルの場合は、用量単位は、定量を送達するためのバルブを提供することにより決定することができる。該化合物とラクトースやデンプンのような適切な粉末基剤の粉末混合物を含む、吸入器(inhalerまたはinsufflator)に用いる例えばゼラチンのカプセルおよびカートリッジを製剤化することができる。

10

【0148】

該化合物は、注射、例えばボラス注射または連続注入による非経口投与用に製剤化することができる。注射用製剤は、保存料を加えた単位剤形、例えばアンプルまたは多用量容器で存在しうる。該組成物は、油状または水性ビークル中のサスペンション剤、溶液剤、またはエマルジョン剤のような形をとることができ、懸濁化剤、安定化剤、および/または分散剤のような製剤化剤を含むことができる。

【0149】

非経口投与用の医薬製剤には、水溶性形の活性化合物の水性溶液が含まれる。さらに、活性化合物のサスペンション剤は、適切な油状注射用サスペンション剤として製造することができる。適切な脂溶性溶媒またはビークルには、ゴマ油のような脂肪油、またはエチルオレエートまたはトリグリセリドのような合成脂肪酸エステル、またはリポソームがある。水性注射用サスペンション剤は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトール、またはデキストランのようなサスペンションの粘性を増加させる物質を含むことができる。所望により、該サスペンションは、適切な安定化剤、または高濃縮溶液の製造を可能にする該化合物の溶解性を増加させる物質も含むことができる。あるいはまた、活性成分は使用前に適切なビークル、例えば無菌発熱物質不含水で構成するための粉末形であり得る。該化合物は、例えばココアバターや他のグリセリドのような常套的坐剤用基剤を含む坐剤または停留浣腸のような直腸用組成物に製剤化することもできる。

20

【0150】

前記製剤に加え、該化合物はデポー製剤として製剤化することもできる。そのような長期作用製剤は、インプラント(例えば皮下または筋肉内)または筋肉内注射により投与することができる。すなわち、例えば該化合物は、適切なポリマーまたは疎水性物質(例えば許容される油中のエマルジョンとして)またはイオン交換樹脂を用いて、または難溶性誘導体、例えば難溶性塩として製剤化することができる。

30

【0151】

式Iの疎水性化合物のための医薬的担体は、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水溶性有機ポリマー、および水性相を含む共溶媒系である。共溶媒系は、VPD共溶媒系でありうる。VPDは、3%w/vベンジルアルコール、8%w/v非極性界面活性剤ポリソルベート80、および65%w/vポリエチレングリコール300の溶液(無水エタノールで容積を与える)である。VPD共溶媒系(VPD:5W)は、5%デキストロース水溶液で1:1に希釈したVPDからなる。この共溶媒系は、疎水性化合物ををよく溶解し、それ自身は全身投与で低毒性である。当然ながら、共溶媒系の割合は、その溶解性および毒性の特性を損なうことなくかなり変化させることができる。さらに、共溶媒系の同一性は変更することができ、例えば、他の低毒性非極性界面活性剤をポリソルベート80の代わりに用いることができ、ポリエチレングリコールの分画サイズを変更することができ、他の生体適合性ポリマーをポリエチレングリコール、例えばポリビニルピロリドンと置換することができ、また、他の糖または多糖でデキストロースを置換することができる。

40

【0152】

あるいはまた、疎水性医薬化合物用の他の送達系を用いることができる。リポソームおよびエマルジョンは、疎水性薬剤用の送達ビークルまたは担体のよく知られた例である。

50

通常毒性がより大きい、ジメチルスルホキシドのようなある種の有機溶媒を用いることもできる。さらに、該化合物は持続放出系、例えば治療剤を含む固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスを用いて送達することができる。種々の持続放出系物質が確立され、当業者によく知られている。持続放出カプセルは、その化学的性質に応じて、該化合物を数週間～100日間にわたり放出することができる。治療用試薬の化学的性質と生物学的安定性に応じて、タンパク質および核酸の安定化のためのさらなる戦略を用いることができる。

#### 【0153】

医薬組成物は、適切な固体またはゲル相担体または賦形剤を含むこともできる。そのような担体または賦形剤の例には、限定されるものではないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖、デンプン、誘導體、ゼラチン、およびポリマー、例えばポリエチレングリコールがある。

10

#### 【0154】

式Iの化合物は、医薬的適合性の対イオンとの塩として提供することができる。医薬的適合性塩は、限定されるものではないが、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、リン酸、臭化水素酸、スルフィン酸、ギ酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、硝酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、ヨウ化水素酸、アルカン酸、例えば、酢酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$  (ここで、 $n$ は0～4である)などを含む多くの酸と形成することができる。塩は、対応する遊離塩基形である水性または他のプロトン性溶媒に対してより可溶性の傾向がある。無毒性医薬塩基付加塩には、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウムなどのような塩基の塩がある。当業者は、種々の無毒性の医薬的に許容される付加塩を認識するだろう。

20

#### 【0155】

本発明の方法にしたがって製造される化合物の医薬組成物を処方し、全身、局所(localizedまたはtopical)投与を含む種々の手段により投与することができる。処方および投与の技術は、「Remington's Pharmaceutical Sciences」(Mack Publishing Co., Easton, PA.)にみることができる。投与方法は、身体の所望の標的部位に対する送達を最大にするように選ぶことができる。適切な投与経路には、例えば、経口、直腸、経粘膜、経皮、または腸投与；筋肉内、皮下、髄内注射、ならびにクモ膜下、直接脳室内、静脈内、腹腔内、鼻内、または眼内注射を含む可能な送達を含むことができる。

30

#### 【0156】

あるいはまた、該化合物は、全身的より、例えばしばしばデポまたは持続放出製剤を用いる化合物の特定組織への直接注射により局所的に投与することができる。

#### 【0157】

使用に適した医薬組成物には、活性成分がその意図する目的を達成するのに有効な量で含まれる組成物が含まれる。より具体的には、治療する対象の存在する症状を軽減するかまたは発現を抑制するのに有効な量を意味する。有効量の決定は、特に本明細書に記載の詳細な開示に照らして十分当業者の能力内にある。

#### 【0158】

非ヒト動物への投与には、該薬剤または該薬剤を含む医薬組成物を動物の飼料や飲料水に加えてもよい。動物が飼料とともに適切な量の薬剤を摂取するように予め決定された用量を含む動物飼料および飲料水製品を製造するのが好都合であろう。動物が消費するほぼ直前に飼料や飲料水に薬剤を含むプレミックスを加えるのも好都合であろう。

40

#### 【0159】

本発明の方法にしたがって製造される好ましい化合物はある薬理学的特性を持つだろう。そのような特性には、限定されるものではないが、経口バイオアベイラビリティ、低毒性、低血清タンパク質結合、および望ましいin vitroおよびin vivo半減期がある。アッセイを用いてこれら望ましい薬理学的特性を予測することができる。バイオアベイラビリティを予測するのに用いるアッセイには、Caco-2細胞単層を含むヒト腸細胞単層を横切る輸送がある。血清タンパク質結合はアルブミン結合アッセイから予測することができよう

50

。そのようなアッセイは、Oravcova et al.(1996、Journal of Chromatography B-Biomedical Applications 677:1-28)の総説に記載されている。化合物の半減期は、化合物の投与頻度に反比例する。化合物のin vitro半減期は、KuhnzおよびGieschen(1998、Drug Metabolism and Disposition 26:1120-1127)に記載のマイクロソーム半減期のアッセイから予測することができよう。

#### 【0160】

そのような化合物の毒性および治療効果は、例えば、LD<sub>50</sub>(個体群の50%に致死的な用量)およびED<sub>50</sub>(個体群の50%に治療的に有効な用量)を決定するための細胞培養や実験動物を用いる常套的な医薬的方法により決定することができる。毒性効果と治療効果の用量比は治療指数であり、LD<sub>50</sub>とED<sub>50</sub>の比で表すことができる。高治療指数を示す化合物が好ましい。これらの細胞培養アッセイや動物試験から得られるデータをヒトで用いる用量範囲を処方するのに用いることができる。そのような化合物の用量は、毒性がないかほとんどのED<sub>50</sub>を含む循環濃度の範囲内にあることが好ましい。該用量は、用いる剤形や用いる投与経路に応じてこの範囲内で変更することができる。実際の製剤、投与経路、および用量は、患者の病状に照らして個々の医師が選択することができる。(例えば、Fing et al.、1975、THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS、Ch.1、p.1参照。)

#### 【0161】

投与量および投与間隔は、細菌細胞の増殖阻害効果を維持するのに十分な活性成分の血漿レベルをもたらすために個々に調整することができる。全身投与のための患者に対する通常用量は、100~2000mg/日の範囲である。患者の体表面積について示すと、通常用量は50~910mg/m<sup>2</sup>/日の範囲である。通常の平均血漿レベルは、0.1~1000μM内に維持すべきである。局所投与または選択的摂取の場合は、該化合物の有効局所濃度は、血漿濃度と関連し得ない。

#### 【0162】

本発明が提供する化合物は、SSAO活性またはその不適切な活性または発現により生じるかまたはそれと関連する多くの疾患および障害の治療や予防に有用である。具体的障害には、炎症性疾患、脂肪細胞機能不全関連疾患、炭水化物代謝関連疾患、血管疾患、神経変性疾患、または癌がある。該疾患および障害には、限定されるものではないが、関節リウマチ、変形性関節症、脊椎炎を含む炎症性疾患、骨(再)吸収性疾患、敗血症、敗血症性ショック、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性網膜症を含む網膜症、糖尿病、慢性肺炎症性疾患、発熱、歯周病、潰瘍性大腸炎、熱感(pyresis)、アルツハイマー病およびパーキンソン病、嚢胞性線維症、免疫系の機能不全、糖尿病発症、および糖尿病における膵臓機能の維持がある。好ましい疾患および障害には、卒中、多発性硬化症、片頭痛、癌、痛みがある。一般的には、本発明化合物は、ブドウ膜炎、緑内障、および結膜炎を含む眼病状；変形性関節症、関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎強直性脊椎炎、乾癬性関節炎および他の関節病状および炎症関節を含む変性骨または関節病状、；アレルギー性病変、扁平苔癬、パラ色粧糠疹、湿疹、乾癬、および皮膚炎を含む慢性炎症性皮膚病状；炎症性腸疾患、クローン病、萎縮性胃炎、痘瘡様胃炎(gastritis varioliforme)、潰瘍性大腸炎、セリアック病、限局性回腸炎、胃潰瘍、具体的には過敏性腸症候群、逆流性食道炎、および例えばHelicobacter pylori感染または非ステロイド系抗炎症剤による治療により生じる消化管の損傷を含む消化管の疾患および障害；炎症性肺障害、例えば喘息、気管支炎、具体的には慢性閉塞性肺疾患、農夫肺、急性呼吸促迫症候群；菌血症、内毒素血症(敗血症性ショック)、アフター性潰瘍、歯肉炎、熱感、具体的には、炎症痛、ニューロパシー痛、急性痛または中枢性起源の痛みを含む痛み；髄膜炎および膵炎；および炎症に関連する他の病状；多発性硬化症、アルツハイマー病、および虚血性脳梗塞関連虚血再還流損傷を含む中枢神経系の炎症病状および疾患；血管疾患、例えば、アテローム性および非アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、およびレイノー病および現象；糖尿病およびその合併症、例えば微小血管疾患や大血管疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症、血管性網膜症、腎症、およびニューロパシーを治療または予防するために好都合に用いるために提供される。

10

20

30

40

50

## 【0163】

予防は、問題の疾患や病状の症状発現が以前にあったか、またはリスクの増加があると考えられるヒトの治療に特に関連があると予期される。特定の疾患または病状を発現するリスクがあるヒトには、一般的には該疾患または病状の家族歴があるヒト、または遺伝子検査やスクリーニングで該疾患または病状を特に発現しやすいことが確認されたヒトが含まれる。

## 【0164】

本明細書で用いる、疾患の用語「治療(処置)すること」または「治療(処置)」には、(1)該疾患を予防すること、すなわち、該疾患に曝露するかまたはその傾向があるかもしれないが、まだ該疾患の症状を経験または表示していない哺乳動物に該疾患の臨床症状が発現しないようにすること、(2)該疾患を阻害すること、すなわち、該疾患またはその臨床症状の発現を止めまたは減らすこと、または(3)該疾患を軽減すること、すなわち、該疾患またはその臨床症状の退行をもたらすこと、が含まれる。

10

## 【0165】

本明細書で用いる用語「治療的有効量」は、疾患を治療するために哺乳動物に投与したときに該疾患をそのように治療するのに十分な化合物の量を意味する。「治療的有効量」は、化合物、疾患とその重症度、および治療する哺乳動物の年齢、体重、または他の関連特性に応じて変化するだろう。

## 【0166】

本発明の化合物は、既知の化学反応および方法を用いて製造することができる。本発明の化合物を合成するための典型的な方法を以下に示す。所望の目的化合物に必要な置換基の性質はしばしば好ましい合成方法を決定すると理解される。これら方法のすべての可変基は以下に特記しない限り一般的説明に記載した通りである。

20

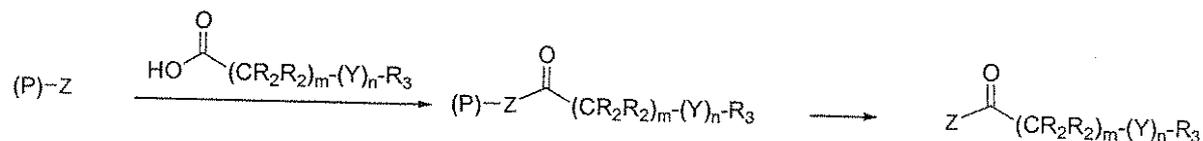
## 【0167】

式(1)の薬剤を製造するための最初の方法(方法1)を反応式1にまとめる。

## 反応式1

## 【0168】

## 【化18】



30

[式中、R<sub>1</sub>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール/または置換アリール、またはシクロアルキルでありうるか、または各シクロアルキル基は3~7員を有し、2個までのシクロアルキル/メンバーは、硫黄、酸素および窒素から選ばれるヘテロ原子であることがあり、ここで、該アルキル、アリール/またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、アリールまたは置換アリールで置換されていることがあり；

R<sub>2</sub>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール/または置換アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシアルキル、またはシクロアルキルまたはシクロアルキル/アルコキシでありうる、ここで、各シクロアルキルは3~7員を有し、ここで、2個までのシクロアルキルメンバーは、硫黄、酸素および窒素から選ばれるヘテロ原子であることがあり、ここで、アルキル、アリールまたはシクロアルキルのあらゆるメンバーは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル/またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、アリール、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カルボン酸、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、サルフェート、ホスフェート、ボロン酸、チオ、オキシム、またはイミノで置換されていることがある。]。R<sub>2</sub>がアリールまたはアリール融合環である場合は(ここで、2個までのシクロアルキルメンバーは、硫黄、酸素および窒素から選ばれるヘテロ原子であることがある)、R<sub>2</sub>はさらにあらゆる位置がハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カ

40

50

ルボン酸、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル)( $C_1-C_6$ アルキル)、アミノ、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル、サルフェート、ホスフェート、ボロン酸、チオ、オキシム、イミノ、またはヒドロキシで置換され得る；

$R_3$ およびZは式Iに定義した通りである。]

【0169】

この反応式は、以下の工程を含むポリマー支持体( $Z=NHR_1O$ )、またはRink Amide(リンクアミド)( $Z=NH_2$ )、またはWang樹脂( $Z=OH$ )、またはBAL樹脂( $Z=NHR_1$ )上に固定されたヒドロキシアミン基と縮合させることが含まれる；

a) 1mLのDMF中の4当量の対応アシル化混合物(例えば、HOBt/DIPCDI、HOAt/HATU/DIEA)を用い、ポリマー支持体の遊離アミノ官能基を対応する酸(4当量)で室温で1時間アシル化し

10

b) DCM中の1mL TFAを用い、ポリマー支持体の化合物を放出させる。

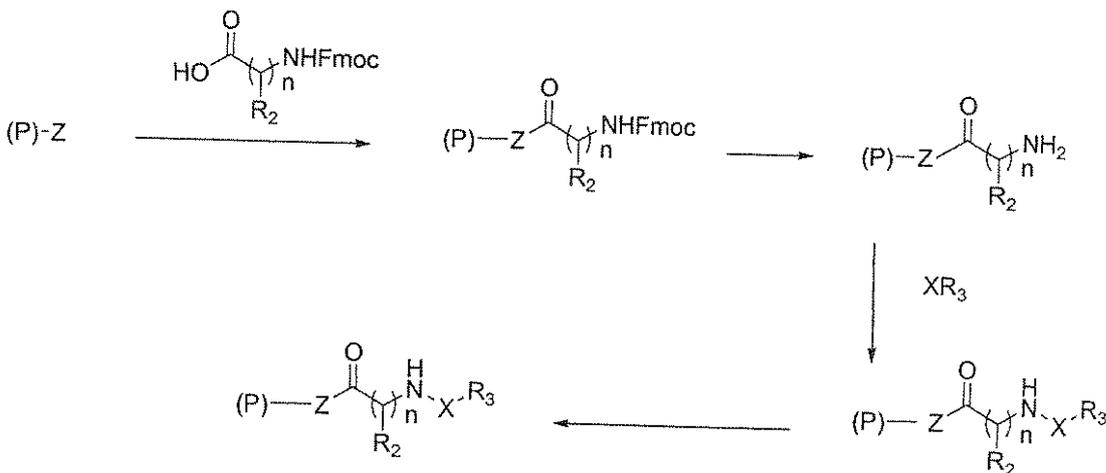
【0170】

式(1)の薬剤を製造するための第2の一般的方法(方法II)を反応式2にまとめる。

反応式II

【0171】

【化19】



20

30

[式中、Xは、 $SO_2$ (スルホニル誘導体)、 $CO$ (アシル化誘導体)、 $CH_2$ (アルキル化誘導体)または $CONH$ (ウレア誘導体)であり得る；

【0172】

$R_1$ は、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール/または置換アリール、またはシクロアルキルであり得る；または各シクロアルキル基は3~7員を有する；2個までのシクロアルキル/メンバー(員)は、硫黄、酸素および窒素から選ばれるヘテロ原子であることがあり、ここで、該アルキル、アリール/またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、 $C_1-C_6$ アルキルまたは $C_1-C_6$ アルコキシ、アリールまたは置換アリールで置換されていることがある；

$R_2$ は、天然、非天然のアミノ酸側鎖であり得る；

40

nは1~6の整数である；

$R_3$ は、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール/または置換アリール、またはシクロアルキル/またはシクロアルキル/アルコキシであり得る；ここで、各シクロアルキルまたはアリール基は3~7員を有する；2個までのシクロアルキル/メンバーは、硫黄、酸素および窒素から選ばれるヘテロ原子であることがあり、ここで、アルキル、アルキルアリール、アルキルアリール融合環またはシクロアルキル/基、およびアルキルアリールのあらゆるメンバーは、ハロゲン、 $C_1-C_6$ アルキル/または $C_1-C_6$ アルコキシ、アリールまたは置換アリール、アリール融合環、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カルボン酸、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル)( $C_1-C_6$ アルキル)、アミノ、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル、またはサルフェート、ホスフェート、ボロン酸、チオ、オキシム、イミノ、

50

ヒドロキシ、またはニトリルで置換されていることがある；

Zは式Iで定義した通りである。】。

【0173】

反応式2の方法は、以下の工程を含むポリマー支持体(Z=NHR<sub>1</sub>O)、またはRink Amide(Z=NH<sub>2</sub>)、またはWang樹脂(Z=OH)、またはBAL樹脂(Z=NHR<sub>1</sub>)上に固定されたヒドロキシアミノ基と縮合させることが含まれる：

a) 1mLのDMF中の4当量の対応アシル化混合物(例えば、HOBt/DIPCDI、HOAt/HATU)を用い、ポリマー支持体の遊離アミノ官能基をアミノ酸(4当量)と室温で1時間カップリングさせ  
b) 室温で1mlのピペリジン/DMF(50:50)にて15分間2回処理して保護基(例えば、9-フルオレニルメトキシカルボニル)を除去し、

c1) スルホニル化には、1mLのDCM中の5当量の対応する塩化スルホニルおよび5当量のDIEAとアミノ酸の遊離アミノ官能基を室温で12時間反応させ、

c2) アシル化には、アシル化混合物として1mLのDCM中の3当量のHOBt/DIPCDIを含む3当量の対応する酸をアミノ酸の遊離アミノ官能基と室温で2時間反応させ、

c3) 還元的アミノ化には、1mLのAcOH/DMF(1:99)中の5当量の対応するアルデヒドおよび5当量のNaBH<sub>3</sub>CNをアミノ酸の遊離アミノ官能基と室温で3時間反応させ、

c4) ウレア形成(2段階法)には、(a) 1mLのDCM中の5当量の4-ニトロフェニルクロロホルメートおよび5当量のDIEAを該アミノ酸の遊離アミノ官能基と60℃で12時間反応させることによるカルバメート形成、および(b) 5当量のアミンを1mLのNMP中の5当量のTEAと60℃で12時間反応させてウレア形成；

d) DCM中の1mLのTFAを用い、酸性条件でポリマー支持体の化合物を放出させる。

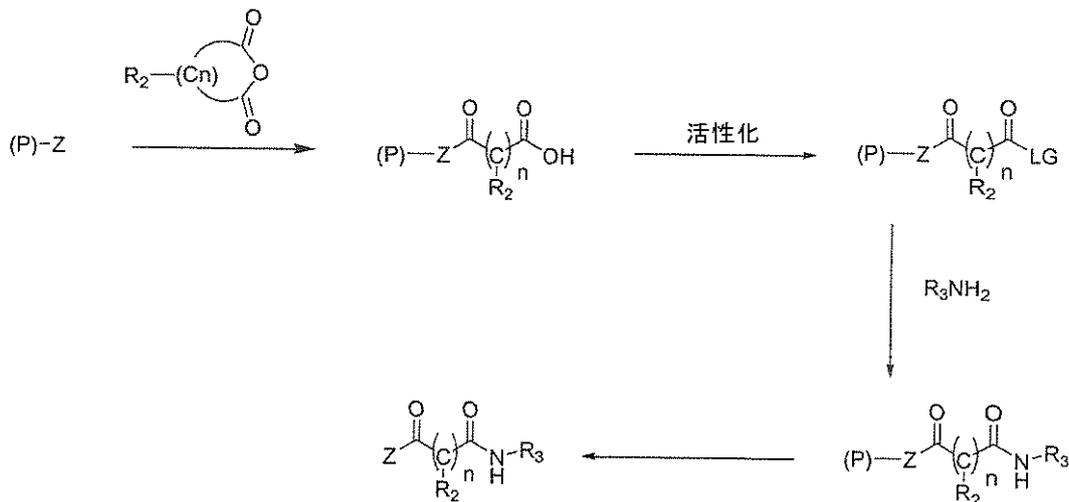
【0174】

式(1)の薬剤を製造するための第3の一般的方法(方法III)を反応式3にまとめる。

反応式3

【0175】

【化20】



[式中、R<sub>1</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール/または置換アリール、またはシクロアルキルであり得る；または各シクロアルキル基は3~7員を有する；2個までのシクロアルキル/メンバーは、硫黄、酸素および窒素から選ばれるヘテロ原子であることがあり、ここで、該アルキル、アリール/またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、アリールまたは置換アリールで置換されていることがある；

nは1~6の整数である；

R<sub>2</sub>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール/または置換アリール、ビフェニルまたはシクロアルキルであり得る；または各シクロアルキル基は3~7員を有する；2個までのシクロアルキル/メンバーは、硫黄、酸素および窒素から選ばれるヘテロ原子であることがあり、こ

10

20

30

40

50

ここで、該アルキル、アリール/またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、アリールまたは置換アリールで置換されていることがある；

$R_3$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、アリール/または置換アリール、またはシクロアルキル/またはシクロアルキル/アルコキシであり得る；ここで、各シクロアルキル/基は3~7員を有する；2個までのシクロアルキル/メンバーは、硫黄、酸素および窒素から選ばれるヘテロ原子であることがあり、ここで、アルキル、アルキルアリール、アルキルアリール融合環またはシクロアルキル/基、およびアルキルアリールのあらゆるメンバーは、ハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ アルキル/または $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、アリールまたは置換アリール、アリール融合環、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カルボン酸、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル)( $C_1-C_6$ アルキル)、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル、またはサルフェート、ホスフェート、ボロン酸、チオ、オキシム、イミノ、ヒドロキシ、またはニトリルで置換されていることがある；

Zは式Iで定義した通りである。]

#### 【0176】

反応式3の方法は、以下の工程を含むポリマー支持体( $Z=NHR_1O$ )、またはRink Amide( $Z=NH_2$ )、またはWang樹脂( $Z=OH$ )、またはBAL樹脂( $Z=NHR_1$ )上に固定されたヒドロキシアミン基と縮合させることが含まれる；

- ポリマー支持体の遊離アミノ基を1mLのTHF中の5当量の対応する無水物で60 で一夜アシル化、
- 1mLのDMF中の25当量のCDIで遊離酸を30分間活性化、
- 対応するアミンを1mLのDMF中の3当量のHOBtと室温で2時間カップリング、
- 1mLのDCM中%TFAを用い、酸性条件下でポリマー支持体から該化合物を放出させる。

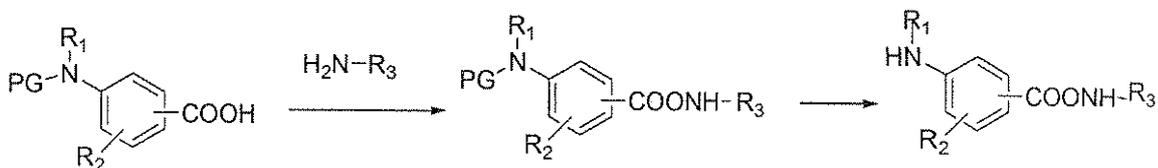
#### 【0177】

式(1)の薬剤を製造するための第4の一般的方法(方法IV)を反応式IVにまとめる。

#### 反応式IV

#### 【0178】

#### 【化21】



[式中、 $R_1$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、アリール/または置換アリール、またはシクロアルキルであり得る；または各シクロアルキル基は3~7員を有する；2個までのシクロアルキル/メンバーは、硫黄、酸素および窒素から選ばれるヘテロ原子であることがあり、ここで、該アルキル、アリール/またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、アリールまたは置換アリールで置換されていることがある；

nは1~6の整数である；

$R_2$ は、H、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、アリール/または置換アリール、またはシクロアルキル/またはシクロアルキル/アルコキシであり得る；ここで、各シクロアルキル/基は3~7員を有する；2個までのシクロアルキル/メンバーは、硫黄、酸素および窒素から選ばれるヘテロ原子であることがあり、ここで、アルキル、アルキルアリール、アルキルアリール融合環またはシクロアルキル/基、およびアルキルアリールのあらゆるメンバーは、ハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ アルキル/または $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、アリールまたは置換アリール、アリール融合環、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カルボン酸、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル)( $C_1-C_6$ アルキル)、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル、またはサルフェート、ホスフェート、ボロン酸、チオ、オキシム、イミノ、ヒドロキシル、またはニ

トリルで置換されていることがある；

R<sub>3</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール/または置換アリール、またはシクロアルキルであり得る；または、ここで、各シクロアルキル基は3~7員を有する；2個までのシクロアルキル/メンバーは、硫黄、酸素および窒素から選ばれるヘテロ原子であることがあり、ここで、アルキル、アリール/またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、アリールまたは置換アリールで置換されていることがある；

PGは、Boc、Alloc、F-moc、Bz、またはあらゆる適切な保護基である。 ]。

【 0 1 7 9 】

反応式4の方法は、以下の工程を含む溶液相中のカルボン酸とアミンを縮合させること  
を含む；

a) 1当量の対応する酸と1.5mLのDMF中の3当量のR<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>/HOBt/DIPCDIをアシル化混合物として室温で2時間反応させ；

b) 乾燥、および順相 ISOLUTE HM-N 3.0カートリッジまたはDIAION HP-20による精製；

b) 標準的方法(例えば、Boc保護基について1mLのHCl/ジオキサン4Mを用いる酸性条件)に従って保護基を放出させる。

【 0 1 8 0 】

以下の略号を本明細書で使用する。

ACN、アセトニトリル；

Alloc、アリルオキシカルボニル；

Boc、t-ブチルオキシカルボニル；

Bz、ベンジル；

TFA、トリフルオロ酢酸；

THF、テトラヒドロフラン；

MeOH、メタノール；

F-moc、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル；

DMF、ジメチルホルムアミド；

DCM、塩化メチレン；

DIEA、N,N-ジイソプロピルエチルアミン；

CDI、1,1'-カルボニルジイミダゾール；

HOBt、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール；

HOAt、1-ヒドロキシ-7-アザペントリアゾール；

DIPCDI、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド；

HATU、(N-ジメチルアミノ)-1H-1,2,3-トリアゾロ(4,5-b)ピリジン-1-イルメチレン)-N-エチルメタノミニウムヘキサフルオロホスフェートN-オキシド；

C1-Trt、クロロトリチル樹脂；

ESI-MS、エレクトロスプレーイオン化質量分析；

IR、赤外分光法；

HPLC、高速液体クロマトグラフィ；

t<sub>R</sub>、保持時間；

NMR、核磁気共鳴；

LG、脱離基；

PG、保護基；および

NMP、N-メチルピロリジン。

【 0 1 8 1 】

固相操作を、ポリエチレン多孔ディスクを取り付けたポリプロピレンシリンジを用いて行った。溶媒および可溶性試薬を濾過して除去した。

【 0 1 8 2 】

本発明の方法に従って製造される典型的化合物には、限定されるものではないが、本明細書に記載の化合物およびその医薬的に許容される酸および塩基付加塩が含まれる。さら

10

20

30

40

50

に、化合物を酸付加塩として得る場合は、酸塩の溶液を塩基性化することにより遊離塩基を得ることができる。反対に、生成物が有機塩基である場合は、医薬的に許容される付加塩は、塩基化合物から酸付加塩を製造するための常套的方法に従って、遊離塩基を適切な有機溶媒に溶解し、次いで該溶液を酸で処理することにより製造することができよう。

【0183】

本願中の、特許を含むすべての論文および参考文献の開示は本明細書の一部を構成する。

【0184】

以下の実施例は、例示のために提供され、本発明の範囲を限定するものではない。本発明は、本発明の個々の局面の例示を意図する典型的態様により対象範囲が限定されない。実際に、本明細書に示し、記載したものに加え、本発明の種々の修飾が前記説明および添付図面から当業者に明らかになるだろう。そのような修飾は添付の特許請求の範囲の範囲内にあることを意図する。

10

【実施例】

【0185】

方法Iにより得られる化合物

一般的実験手順。ヒドロキシアミンC1-Trt樹脂(100mg、0.8mmol/gr)を、DMF(1mL)中の4当量のアシル化混合物HATU/HOBT/DIEA(1:1:2)およびカルボン酸(4当量)で室温で1時間アシル化した。該樹脂を濾過して除去し、次いで1mLのDMF(5x1分間)および1mLのDCM(5x1分間)で洗浄した。対応するヒドロキサム酸を、1mLのDCM中5%TFA(3x1分間)で開裂させ、次いで乾燥させた。粗物質を水に溶解し、次いで標準的手順に従いDiaion HP-20(500mg)を用いて精製した。HPLC分析を以下の溶出用溶液を用いて行った：H<sub>2</sub>O(0.1% HCOOH)/ACN(0.07% HCOOH)、10分間の0%-100%ACN勾配中、X-Terra C<sub>18</sub> 5 μmカラム(4.6x100)を用い、カラム分画を分光光度法(λ=220/254nm)により調べる。

20

DIAION HP-20精製

【0186】

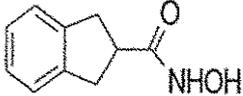
- ポリエチレン多孔ディスクを取り付けたポリプロピレンシリンジ中の500mgのDIAION HP-20を、10mL MeOHの3分画および10mL水の3分画で調整した；
- 粗物質を5mL水に溶解し、水性分画を樹脂を通して溶出した；
- 該樹脂を10mL水3分画で洗浄した；
- 生成物を10mL ACN 3分画で溶出し、溶媒を蒸発させた。

30

方法により得られた化合物の表

【0187】

【表1】

Ref. No	構造	分子量	% HPLC 純度	MS exp
2	 <p>N-ヒドロキシインダン-2-カルボサミド</p>	177	80	178.1

40

方法IIにより得られる化合物

A. スルホニル化ヒドロキサム酸誘導体化合物

【0188】

一般的実験手順。ヒドロキシアミンC1-Trt樹脂(100mg、0.8mmol/gr)を、DMF(1mL)中の4当量のアシル化混合物HATU/HOBT/DIEA(1:1:2)およびカルボン酸(4当量)で室温で1時間アシル化した。次に、Fmoc基を1mLのDMF中50%ピペリジンで処理して除去し(10分間/回を3回

50

)、次いで遊離アミンを1mLのDCM中のピフェニルスルホニルクロリド(5当量)で一夜スルホニル化した。該樹脂を濾過して除去し、次いで1mLのDCM(1分間/回で5回洗浄)で洗浄し、反応の程度をニンヒドリン試験によりチェックした。対応する生成物を、1mLのDCM中5%TFA(1分間/回で3回処理)で開裂させ、次いで乾燥させた。粗物質を水に溶解し、次いで上記のごとく標準的手順に従いDiaion HP-20(500mg)を用いて精製した。アセトニトリル分画を減圧下で乾燥した。HPLC分析を以下の溶出用溶液を用いて行った：H<sub>2</sub>O(0.1% HCOOH)/ACN(0.07% HCOOH)、10分間の0%-100%ACN勾配中、X-Terra C<sub>18</sub> 5 μmカラム(4.6x100)を用い、カラム分画を分光光度法(λ=220/254nm)により調べる。

#### B. アシル化ヒドロキサム酸誘導体化合物

##### 【0189】

一般的実験手順。ヒドロキシアミンC1-Trt樹脂(100mg、0.8mmol/gr)を、DMF(1mL)中の4当量のアシル化混合物HATU/HOBT/DIEA(1:1:2)およびカルボン酸(4当量)で室温で1時間アシル化した。次に、Fmoc基を1mLのDMF中50%ピペリジンで処理して除去し(10x3分間)、次いで遊離アミンを、1mLのDMF中の対応するカルボン酸(3当量)および3当量のアシル化混合物HOBT/DIPCDI(1:1)で室温で2時間アシル化した。該樹脂を濾過して除去し、次いで1mLのDCM(5x1分間)で洗浄し、反応の程度をニンヒドリン試験により測定した。(Kaiser et al.、1970、Analytical Biochem.、34:595-598)。対応する生成物を、1mLのDCM中5%TFA(3x1分間)で開裂させ、次いで乾燥させた。粗物質を水に溶解し、次いで上記のごとく標準的手順に従いDiaion HP-20(500mg)を用いて精製した。アセトニトリル分画を減圧下で乾燥した。HPLC分析を以下の溶出用溶液を用いて行った：H<sub>2</sub>O(0.1% HCOOH)/ACN(0.07% HCOOH)、10分間の0%-100%ACN勾配中、X-Terra C<sub>18</sub> 5 μmカラム(4.6x100)を用い、カラム分画を分光光度法(λ=220/254nm)により調べる。

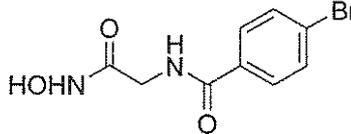
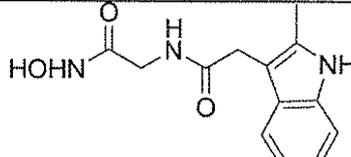
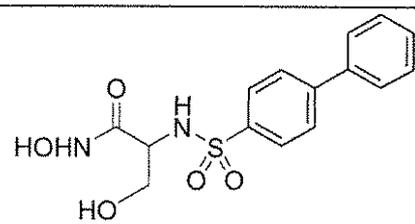
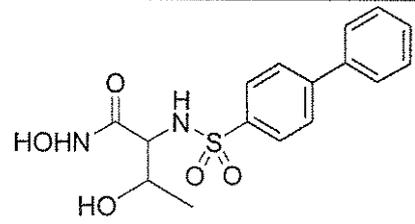
10

20

#### 方法IIにより得られる化合物の表

##### 【0190】

【表 2】

Ref. No	構造	分子量	% HPLC 純度	MS exp
3	 <p><i>N</i><sup>1</sup>-ヒドロキシ-<i>N</i><sup>2</sup>-[(4- ブロモフェニル)カルボニル]グリシンアミド</p>	272	90	273.8
4	 <p>N-ヒドロキシ-2-(2-(2-メチル-1H-インドール -3-イル)アセトアミド)アセトアミド</p>	260	83	261
5	 <p><i>N</i><sup>2</sup>-(ビフェニル-4-イルスルホニル)-<i>N</i><sup>1</sup>- ヒドロキシセリンアミド</p>	336	81	337.1
6	 <p><i>N</i><sup>2</sup>-(ビフェニル-4-イルスルホニル)-<i>N</i><sup>1</sup>-</p>	350	70	351.1

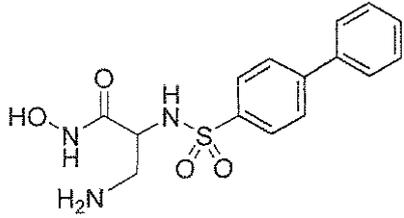
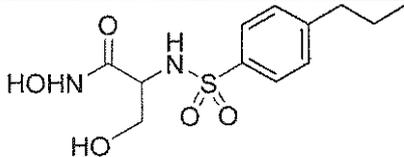
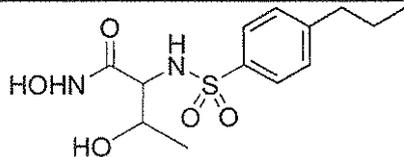
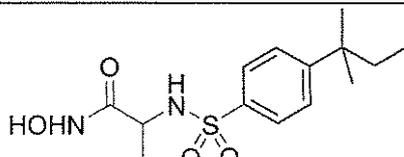
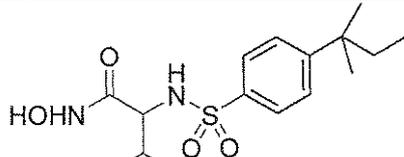
10

20

30

【 0 1 9 1 】

【表 3】

ヒドロキシトレオニンアミド				
7	 <p>3-アミノ-<math>N^2</math>-(ビフェニル-4-イルスルホニル)-<math>N^1</math>-ヒドロキシアラニンアミド</p>	335	84	335
8	 <p><math>N^1</math>-ヒドロキシ-<math>N^2</math>-[(4-プロピルフェニル)スルホニル]セリンアミド</p>	302	71	303.1
9	 <p><math>N^1</math>-ヒドロキシ-<math>N^2</math>-[(4-プロピルフェニル)スルホニル]トレオニンアミド</p>	316	66	317.2
10	 <p><math>N^2</math>-{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}-<math>N^1</math>-ヒドロキシセリンアミド</p>	330	62	331.2
11	 <p><math>N^2</math>-{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}-<math>N^1</math>-ヒドロキシトレオニンアミド</p>	344	68	345

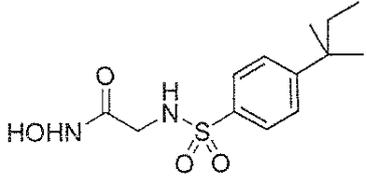
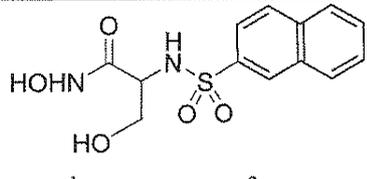
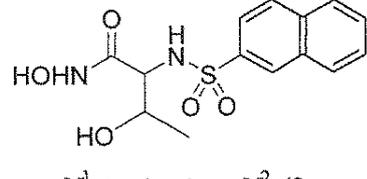
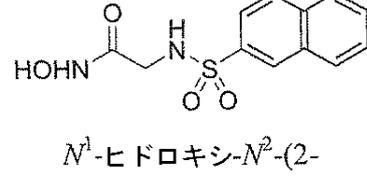
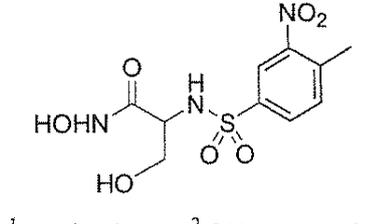
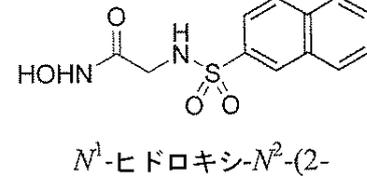
10

20

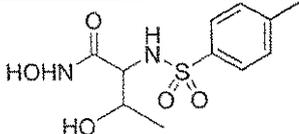
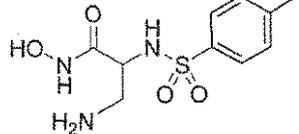
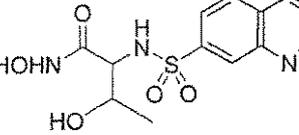
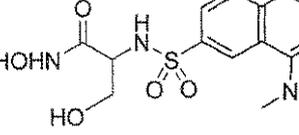
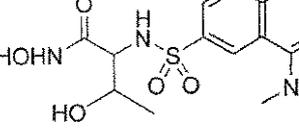
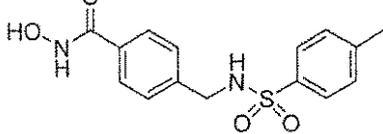
30

40

【表 4】

12	 <p><math>N^2</math>-{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}-<math>N^1</math>-ヒドロキシグリシンアミド</p>	300	81	300.1	10
13	 <p><math>N^1</math>-ヒドロキシ-<math>N^2</math>-(2-ナフチルスルホニル)セリンアミド</p>	310	71	311.1	20
14	 <p><math>N^1</math>-ヒドロキシ-<math>N^2</math>-(2-ナフチルスルホニル)トレオニンアミド</p>	324	86	325.2	30
15	 <p><math>N^1</math>-ヒドロキシ-<math>N^2</math>-(2-ナフチルスルホニル)グリシンアミド</p>	280	80	281	40
16	 <p><math>N^1</math>-ヒドロキシ-<math>N^2</math>-[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]セリンアミド</p>	310	77	311.1	
17	 <p><math>N^1</math>-ヒドロキシ-<math>N^2</math>-(2-ナフチルスルホニル)グリシンアミド</p>	280	80	281	

【表 5】

18	 <p><math>N^1</math>-ヒドロキシ-<math>N^2</math>-[(4-メチルフェニル)スルホニル]トレオニンアミド</p>	287	85	289.1
19	 <p>3-アミノ-<math>N^1</math>-ヒドロキシ-<math>N^2</math>-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アラニンアミド</p>	273	95	273
20	 <p><math>N^1</math>-ヒドロキシ-<math>N^2</math>-(キノリン-7-イルスルホニル)トレオニンアミド</p>	325	70	326.6
21	 <p><math>N^2</math>-[[8-(ジメチルアミノ)-2-ナフチル]スルホニル]-<math>N^1</math>-ヒドロキシセリンアミド</p>	352	60	353.1
22	 <p><math>N^2</math>-[[8-(ジメチルアミノ)-2-ナフチル]スルホニル]-<math>N^1</math>-ヒドロキシトレオニンアミド</p>	327	68	368.1
23	 <p><math>N</math>-ヒドロキシ-4-(((4-メチルフェニル)スルホニル)アミノ)メチル)ベンズアミド</p>	320	63	321

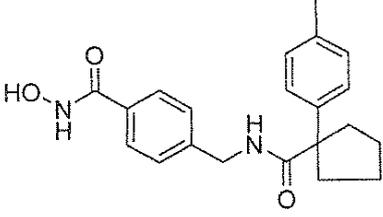
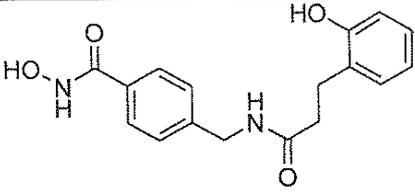
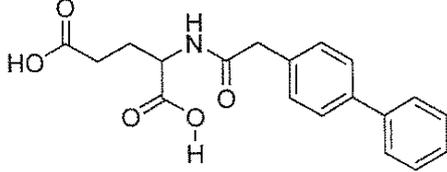
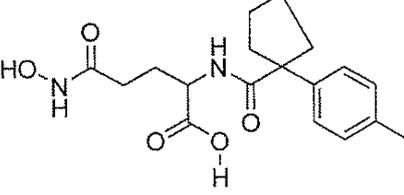
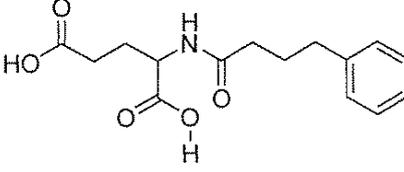
10

20

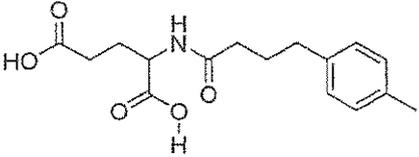
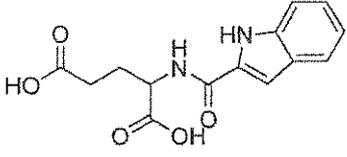
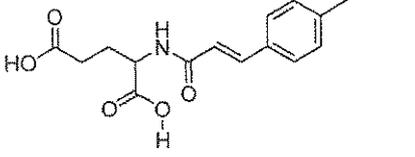
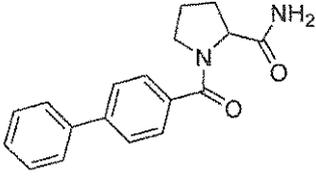
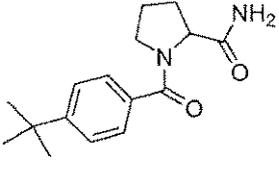
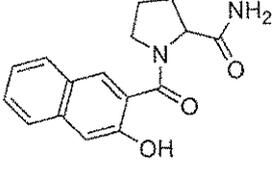
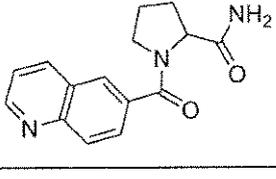
30

40

【表 6】

24	 <p><i>N</i>-ヒドロキシ-4-([1-(4-メチルフェニル)シクロペンチル]カルボニル)アミノ)メチル]ベンズアミド</p>	352	78	353.1	10
25	 <p><i>N</i>-ヒドロキシ-4-([3-(2-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]アミノ)メチル)ベンズアミド</p>	314	71	315.1	20
26	 <p><i>N</i>-(ビフェニル-4-イルアセチル)グルタミン酸</p>	341	70	293.1	30
27	 <p><i>N</i><sup>5</sup>-ヒドロキシ-<i>N</i><sup>2</sup>-([1-(4-メチルフェニル)シクロペンチル]カルボニル)グルタミン</p>	348	70	351.2	40
28	 <p><i>N</i>-(フェニルブタノイル)グルタミン酸</p>	293	83	294.1	

【表 7】

29	 <p><i>N</i>-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル] グルタミン酸</p>	307	73	308.2
30	 <p><i>N</i>-(1<i>H</i>-インドール-2-イルカルボニル) グルタミン酸</p>	290	51	291.2
31	 <p><i>N</i>-[(2<i>E</i>)-3-(4-メチルフェニル)プロパ-2- エノイル]グルタミン酸</p>	291	74	292.1
32	 <p>1-(ビフェニル-4-イルカルボニル) プロリンアミド</p>	294	87	286.1
33	 <p>1-(4-<i>tert</i>-ブチルベンゾイル)プロリンアミド</p>	274	95	270.1
34	 <p>1-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)プロリンアミド</p>	284	90	286.1
35		269	94	270.1

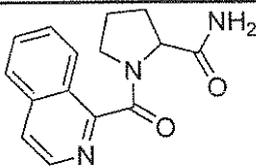
10

20

30

40

【表 8】

	1-(キノリン-6-イルカルボニル) プロリンアミド			
36	 1-(イソキノリン-1-イルカルボニル) プロリンアミド	269	90	271

10

## C. 方法IIIにより得られる化合物

## 【0197】

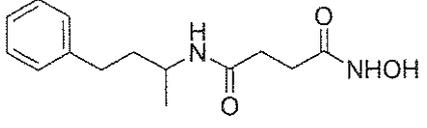
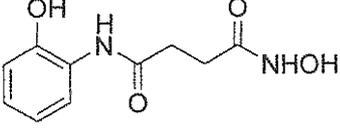
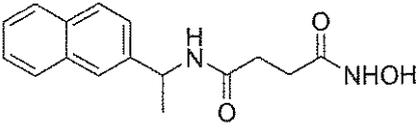
一般的実験手順。ヒドロキシアミン C1-Trt樹脂(100mg、0.8mmol/gr)をTHF中の無水コハク酸(5当量)で60 で一夜アシル化した。樹脂を濾過して除去し、1mLのTHF(5x1分間)および1mLのDCM(5x1分間)で洗浄し、次いで反応の程度を上記のごとくニンヒドリン試験により測定した。次に、カルボキシル基を1mLのDMF中のDIC(25 equiv)で25 で30分間活性化した。樹脂を濾過して除去し、1mLのDMF(5x1分間)で洗浄した。次に、1mLのDMF中の対応するアミン(3当量)およびHOBt(3当量)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。樹脂を濾過して除去し、1mLのTHF(5x1分間)および1mLのDCM(5x1分間)で洗浄し、次いで反応の程度をマラカイトグリーン試験によりチェックした(Attardi et al、2000、Tetrahedron Lett.、41: 7391-7394)。対応するコハク酸誘導体を1mLのDC中5%TFA(3x1分間)で開裂させ、次いで乾燥した。粗物質を水に溶解し、次いで上記のごとく標準的方法に従いDiaion HP-20(500mg)を用いて精製した。アセトニトリル分画を減圧下で乾燥した。HPLC分析を以下の溶出用溶液を用いて行った：H<sub>2</sub>O(0.1% HCOOH)/ACN(0.07% HCOOH)、10分間の0%-100%ACN勾配中、X-Terra C<sub>18</sub> 5 μmカラム(4.6x100)を用い、カラム分画を分光光度法(λ=220/254 nm)により調べる。

20

## 方法IIIにより得られた化合物の表

## 【0198】

【表 9】

Ref. No	構造	分子量	% HPLC 純度	MS exp
37	 <p><i>N</i>-ヒドロキシ-<i>N'</i>-(1-メチル-3-フェニルプロピル)スクシニアミド</p>	264	80	265.3
38	 <p><i>N</i>-ヒドロキシ-<i>N'</i>-(2-ヒドロキシフェニル)スクシニアミド</p>	224	85	225.1
39	 <p><i>N</i>1-ヒドロキシ-<i>N</i>4-(1-(ナフタレン-2-イル)エチル)スクシニアミド</p>	286	86	287.2

## 【0199】

D. 方法IVにより得られる化合物。

一般的実験手順。4-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシ-安息香酸(1当量)、HOBt(1当量)、1当量の対応するアミンR<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>および1当量のDIPCDIの混合物を、DMF(1.5mL)中で室温で一夜攪拌した。DMFを低圧で除去し、粗物質を標準的手順に従いISOLUTE HM-N 3.0カートリッジおよびDIAION HP-20を用いて精製した。Boc保護基を室温で1時間1mLのHCl/ジオキサン4.0M処理により除去した。HPLC分析を以下の溶出用溶液を用いて行った：H<sub>2</sub>O(0.1% HCOOH)/ACN(0.07% HCOOH)、10分間の0%-100%ACN勾配中、X-Terra C<sub>18</sub> 5 μmカラム(4.6x100)を用い、カラム分画を分光光度法(λ=220/254nm)により調べる。

ISOLUTE HM-N 3.0カートリッジ

## 【0200】

(a)粗物質を1.5mLの5%NaHCO<sub>3</sub>および1.5mLの酢酸エチルに溶解し、該カートリッジを通して溶出した；

(b)カートリッジを3分画の4mLの酢酸エチルで洗浄し、次いで溶媒を蒸発させた。

方法IVにより得られた化合物の表

## 【0201】

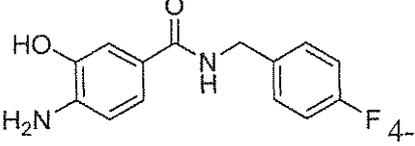
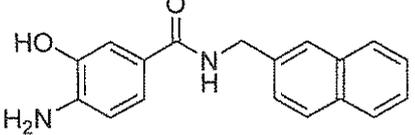
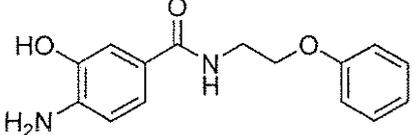
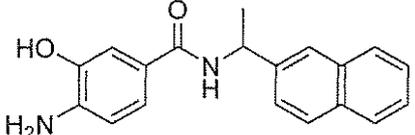
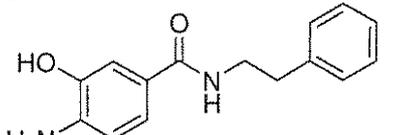
10

20

30

40

【表 10】

ref n°	構造	分子量	HPLC	MS exp
40	 <p>アミノ-N-(4-フルオロベンジル)-3- ヒドロキシベンズアミド</p>	260	93	261.2
41	 <p>4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(2- ナフチルメチル)ベンズアミド</p>	292	81	293.1
42	 <p>4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(2- フェノキシエチル)ベンズアミド</p>	272	91	272
43	 <p>4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-[1-(2- ナフチル)エチル]ベンズアミド</p>	306	96	307.2
44	 <p>4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(2-</p>	256	94	257.2

10

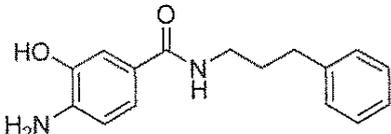
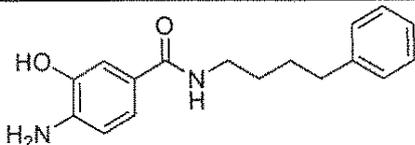
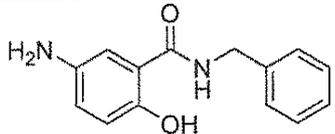
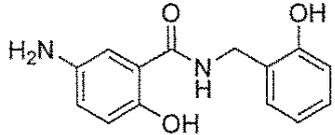
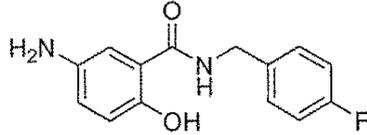
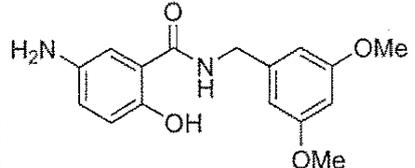
20

30

40

【 0 2 0 2 】

【表 1 1】

ref n°	構造	分子量	HPLC	MS exp
	フェニルエチル) ベンズアミド			
45	 4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(3-フェニルプロピル) ベンズアミド	270	82	271.3
46	 4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(4-フェニルブチル) ベンズアミド	284	93	285.1
47	 5-アミノ-N-ベンジル-2-ヒドロキシベンズアミド	242	98	243
48	 5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシベンジル) ベンズアミド	258	98	257
49	 5-アミノ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンズアミド	260	92	260
50	 5-アミノ-N-(3,4-ジメトキシベンジル)-2-ヒドロキシベンズアミド	240	97	302

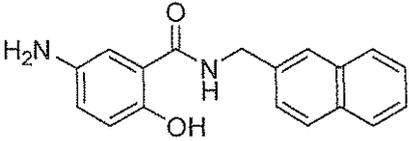
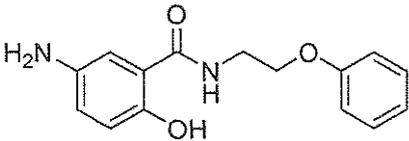
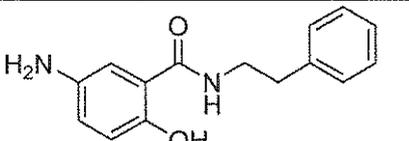
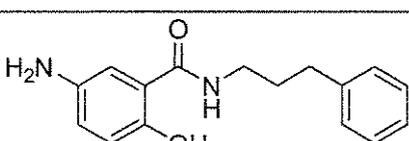
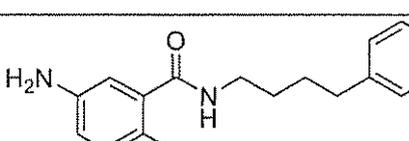
10

20

30

40

【表 1 2】

ref n°	構造	分子量	HPLC	MS exp
	5-アミノ-N-(3,5-ジメトキシベンジル)-2-ヒドロキシベンズアミド			
51	 <p>5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-ナフチルメチル)ベンズアミド</p>	292	93	284
52	 <p>5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-フェノキシエチル)ベンズアミド</p>	272	97	272
53	 <p>5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-フェニルエチル)ベンズアミド</p>	256	97	256
54	 <p>5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(3-フェニルプロピル)ベンズアミド</p>	270	98	270
55	 <p>5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(4-フェニルブチル)ベンズアミド</p>	284	92	284

10

20

30

40

## 【 0 2 0 4 】

下記化合物は実質的に上記方法および手順に従って製造する。

## 名 前

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[2-(4-メチルフェニル)プロパノイル]セリンアミド

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[2-(4-メチルフェニル)プロパノイル]トレオニンアミド

50

- $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[2-(4-メチルフェニル)プロパノイル]システインアミド  
 3-アミノ- $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[2-(4-メチルフェニル)プロパノイル]アラニンアミド  
 $N$ -((ヒドロキシカルバモイル)メチル)-2-*p*-トルイルプロパンアミド  
 $N^2$ -(ピフェニル-4-イルアセチル)- $N^1$ -ヒドロキシセリンアミド  
 $N^2$ -(ピフェニル-4-イルアセチル)- $N^1$ -ヒドロキシセリンアミド  
 $N^2$ -(ピフェニル-4-イルアセチル)- $N^1$ -ヒドロキシシステインアミド  
 3-アミノ- $N^2$ -(ピフェニル-4-イルアセチル)- $N^1$ -ヒドロキシアラニンアミド  
 $N^2$ -(ピフェニル-4-イルアセチル)- $N^1$ -ヒドロキシグリシンアミド  
 $N$ -(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-ヒドロキシエチル)-1-*p*-トルイルシクロペンタンカルボキサミド 10  
 $N$ -(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-ヒドロキシプロピル)-1-*p*-トルイルシクロペンタンカルボキサミド  
 $N$ -(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-メルカプトエチル)-1-*p*-トルイルシクロペンタンカルボキサミド  
 $N$ -(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-アミノエチル)-1-*p*-トルイルシクロペンタンカルボキサミド  
 $N$ -((ヒドロキシカルバモイル)メチル)-1-*p*-トルイルシクロペンタンカルボキサミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[3-(2-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]セリンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[3-(2-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]トレオニンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[3-(2-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]システインアミド 20  
 3-アミノ- $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[3-(2-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]アラニンアミド  
 $N$ -((ヒドロキシカルバモイル)メチル)-3-(2-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド  
**【 0 2 0 5 】**  
 $N$ -(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルブタンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -(4-フェニルブタノイル)トレオニンアミド  
 $N$ -(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-メルカプトエチル)-4-フェニルブタンアミド  
 $N$ -(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-アミノエチル)-4-フェニルブタンアミド  
 $N$ -((ヒドロキシカルバモイル)メチル)-4-フェニルブタンアミド  
 $N$ -(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-ヒドロキシエチル)-4-*p*-トルイルブタンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]トレオニンアミド 30  
 $N$ -(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-メルカプトエチル)-4-*p*-トルイルブタンアミド  
 $N$ -(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-アミノエチル)-4-*p*-トルイルブタンアミド  
 $N$ -((ヒドロキシカルバモイル)メチル)-4-*p*-トルイルブタンアミド  
 $(E)$ - $N$ -(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(フラン-2-イル)アクリルアミド  
 $2$ -(( $E$ )-3-(フラン-3-イル)アクリルアミド)- $N$ ,3-ジヒドロキシブタンアミド  
 $(E)$ - $N$ -(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-メルカプトエチル)-3-(フラン-2-イル)-2-メチルアクリルアミド  
 3-アミノ- $N^2$ -[(2 $E$ )-3-(2-フリル)プロパ-2-エノイル]- $N^1$ -ヒドロキシアラニンアミド  
 $(E)$ - $N$ -((ヒドロキシカルバモイル)メチル)-3-(フラン-2-イル)アクリルアミド 40  
 $N$ -(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-ヒドロキシエチル)-1*H*-インドール-3-カルボキサミド  
 $N$ -(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-ヒドロキシプロピル)-1*H*-インドール-3-カルボキサミド  
 $N$ -(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-メルカプトエチル)-1*H*-インドール-3-カルボキサミド  
 $N$ -(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-アミノエチル)-1*H*-インドール-3-カルボキサミド  
 $N$ -((ヒドロキシカルバモイル)メチル)-1*H*-インドール-3-カルボキサミド  
**【 0 2 0 6 】**  
 $N$ -(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-ヒドロキシエチル)-1*H*-インドール-2-カルボキサミド 50

ド

N-(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-2-カルボキサミド

N-(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-2-カルボキサミド

N-(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-アミノエチル)-1H-インドール-2-カルボキサミド

N-((ヒドロキシカルバモイル)メチル)-1H-インドール-2-カルボキサミド

(E)-N-(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-ヒドロキシエチル)シンナムアミド

2-(シンナムアミド)-N,3-ジヒドロキシブタンアミド

(E)-N-(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-メルカプトエチル)シンナムアミド

10

(E)-N-(1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-アミノエチル)シンナムアミド

(E)-N-((ヒドロキシカルバモイル)メチル)シンナムアミド ;

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル)セリンアミド

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル)トレオニンアミド

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル)システインアミド

3-アミノ-N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル)アラニンアミド

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル)グリシンアミド

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-メトキシ-2-ナフチル)メチル]セリンアミド

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-メチル-2-ナフチル)メチル]トレオニンアミド-メタノール(1:1)

20

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-メトキシ-2-ナフチル)メチル]システインアミド

3-アミノ-N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-メトキシ-2-ナフチル)メチル]アラニンアミド

【 0 2 0 7 】

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-メトキシ-2-ナフチル)メチル]グリシンアミド

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ニトロベンジル)セリンアミド

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ニトロベンジル)トレオニンアミド

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ニトロベンジル)システインアミド

3-アミノ-N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ニトロベンジル)アラニンアミド

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ニトロベンジル)グリシンアミド

N<sup>2</sup>-(ピフェニル-2-イルメチル)-N<sup>1</sup>-ヒドロキシセリンアミド

N<sup>2</sup>-(ピフェニル-2-イルメチル)-N<sup>1</sup>-ヒドロキシトレオニンアミド

30

N<sup>2</sup>-(ピフェニル-2-イルメチル)-N<sup>1</sup>-ヒドロキシシステインアミド

3-アミノ-N<sup>2</sup>-(ピフェニル-2-イルメチル)-N<sup>1</sup>-ヒドロキシアラニンアミド

N<sup>2</sup>-(ピフェニル-2-イルメチル)-N<sup>1</sup>-ヒドロキシグリシンアミド

N<sup>2</sup>-(2-フルオロ-6-メトキシベンジル)-N<sup>1</sup>-ヒドロキシセリンアミド

N<sup>2</sup>-(2-フルオロ-6-メトキシベンジル)-N<sup>1</sup>-ヒドロキシトレオニンアミド

N<sup>2</sup>-(2-フルオロ-6-メトキシベンジル)-N<sup>1</sup>-ヒドロキシシステインアミド

3-アミノ-N<sup>2</sup>-(2-フルオロ-6-メトキシベンジル)-N<sup>1</sup>-ヒドロキシアラニンアミド

N<sup>2</sup>-(2-フルオロ-6-メトキシベンジル)-N<sup>1</sup>-ヒドロキシグリシンアミド

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ヒドロキシ-6-メトキシベンジル)セリンアミド

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ヒドロキシ-6-メトキシベンジル)トレオニンアミド

40

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ヒドロキシ-6-メトキシベンジル)システインアミド

3-アミノ-N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ヒドロキシ-6-メトキシベンジル)アラニンアミド

【 0 2 0 8 】

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ヒドロキシ-6-メトキシベンジル)グリシンアミド

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)メチル]セリンアミド

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)メチル]トレオニンアミド

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)メチル]システインアミド

3-アミノ-N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)メチル]アラニンアミド

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)メチル]グリシンアミド

N<sup>2</sup>-[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]-N<sup>1</sup>-ヒドロキシセリンアミド

50

$N^2$ -[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]- $N^1$ -ヒドロキシトレオニンアミド  
 $N^2$ -[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]- $N^1$ -ヒドロキシシステインアミド  
 3-アミノ- $N^2$ -[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]- $N^1$ -ヒドロキシアラニンアミド  
 $N^2$ -[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]- $N^1$ -ヒドロキシグリシンアミド  
 $N^2$ -(3-フルオロ-4-メチルベンジル)- $N^1$ -ヒドロキシセリンアミド  
 $N^2$ -(3-フルオロ-4-メチルベンジル)- $N^1$ -ヒドロキシトレオニンアミド  
 $N^2$ -(3-フルオロ-4-メチルベンジル)- $N^1$ -ヒドロキシシステインアミド  
 3-アミノ- $N^2$ -(3-フルオロ-4-メチルベンジル)- $N^1$ -ヒドロキシアラニンアミド  
 $N^2$ -(3-フルオロ-4-メチルベンジル)- $N^1$ -ヒドロキシグリシンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -(2-ナフチルメチル)セリンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -(2-ナフチルメチル)トレオニンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -(2-ナフチルメチル)システインアミド  
 3-アミノ- $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -(2-ナフチルメチル)アラニンアミド

10

## 【0209】

$N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -(ナフチルメチル)グリシンアミド  
 $N^2$ -(ピフェニル-4-イルスルホニル)- $N^1$ -ヒドロキシセリンアミド  
 $N^2$ -(ピフェニル-4-イルスルホニル)- $N^1$ -ヒドロキシトレオニンアミド  
 $N^2$ -(ピフェニル-4-イルスルホニル)- $N^1$ -ヒドロキシシステインアミド  
 3-アミノ- $N^2$ -(ピフェニル-4-イルスルホニル)- $N^1$ -ヒドロキシアラニンアミド  
 $N^2$ -(ピフェニル-4-イルスルホニル)- $N^1$ -ヒドロキシグリシンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-プロピルフェニル)スルホニル]セリンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-プロピルフェニル)スルホニル]トレオニンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-プロピルフェニル)スルホニル]システインアミド  
 3-アミノ- $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-プロピルフェニル)スルホニル]アラニンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-プロピルフェニル)スルホニル]グリシンアミド  
 $N^2$ -{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシセリンアミド  
 $N^2$ -{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシトレオニンアミド

20

30

$N^2$ -{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシシステインアミド  
 3-アミノ- $N^2$ -{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシアラニンアミド  
 $N^2$ -{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシグリシンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -(2-ナフチルスルホニル)セリンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -(2-ナフチルスルホニル)トレオニンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -(2-ナフチルスルホニル)システインアミド  
 3-アミノ- $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -(2-ナフチルスルホニル)アラニンアミド

## 【0210】

$N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -(2-ナフチルスルホニル)グリシンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]セリンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]トレオニンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]システインアミド  
 3-アミノ- $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]アラニンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]グリシンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-メチルフェニル)スルホニル]セリンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-メチルフェニル)スルホニル]トレオニンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-メチルフェニル)スルホニル]システインアミド  
 3-アミノ- $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-メチルフェニル)スルホニル]アラニンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-メチルフェニル)スルホニル]グリシンアミド

40

50

- $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}セリンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}セリンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}システインアミド  
 3-アミノ- $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アラニン  
 アミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}グリシンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -{[2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}セリンア  
 ミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -{[2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}トレオニ  
 ンアミド 10  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -{[2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}システイ  
 ンアミド  
 3-アミノ- $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -{[2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル  
 }アラニンアミド  
**【 0 2 1 1 】**  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -{[2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}グリシン  
 アミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ - (キノリン-7-イルスルホニル)セリンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ - (キノリン-7-イルスルホニル)トレオニンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ - (キノリン-7-イルスルホニル)システインアミド 20  
 3-アミノ- $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ - (キノリン-7-イルスルホニル)アラニンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ - (キノリン-7-イルスルホニル)グリシンアミド  
 $N^2$ -{[8-(ジメチルアミノ)-2-ナフチル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシセリンアミド  
 $N^2$ -{[8-(ジメチルアミノ)-2-ナフチル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシトレオニンアミド  
 $N^2$ -{[8-(ジメチルアミノ)-2-ナフチル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシシステインアミド  
 3-アミノ- $N^2$ -{[8-(ジメチルアミノ)-2-ナフチル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシアラニン  
 アミド  
 $N^2$ -{[8-(ジメチルアミノ)-2-ナフチル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシグリシンアミド ;  
 $N^2$ - (ピフェニル-4-イルスルホニル)- $N^1$ -ヒドロキシセリンアミド  
 $N^2$ - (ピフェニル-4-イルスルホニル)- $N^1$ -ヒドロキシトレオニンアミド 30  
 $N^2$ - (ピフェニル-4-イルスルホニル)- $N^1$ -ヒドロキシシステインアミド  
 3-アミノ- $N^2$ - (ピフェニル-4-イルスルホニル)- $N^1$ -ヒドロキシアラニンアミド  
 $N^2$ - (ピフェニル-4-イルスルホニル)- $N^1$ -ヒドロキシグリシンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ - [(4-プロピルフェニル)スルホニル]セリンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ - [(4-プロピルフェニル)スルホニル]トレオニンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ - [(4-プロピルフェニル)スルホニル]システインアミド  
 3-アミノ- $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ - [(4-プロピルフェニル)スルホニル]アラニンアミド  
**【 0 2 1 2 】**  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ - [(4-プロピルフェニル)スルホニル]グリシンアミド  
 $N^2$ -{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシセリンアミド 40  
 $N^2$ -{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシトレオニンアミ  
 ド  
 $N^2$ -{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシシステインアミ  
 ド  
 3-アミノ- $N^2$ -{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシアラニ  
 ンアミド  
 $N^2$ -{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシグリシンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ - (2-ナフチルスルホニル)セリンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ - (2-ナフチルスルホニル)トレオニンアミド  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ - (2-ナフチルスルホニル)システインアミド 50

- 3-アミノ-N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ナフチルスルホニル)アラニンアミド  
 N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ナフチルスルホニル)グリシンアミド  
 N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]セリンアミド  
 N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]トレオニンアミド  
 N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]システインアミド  
 3-アミノ-N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]アラニンアミド
- 10  
 N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]グリシンアミド  
 N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-メチルフェニル)スルホニル]セリンアミド  
 N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-メチルフェニル)スルホニル]トレオニンアミド  
 N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-メチルフェニル)スルホニル]システインアミド  
 N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-メチルフェニル)スルホニル]グリシンアミド
- 【 0 2 1 3 】
- N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}セリンアミド  
 N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}セリンアミド  
 N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}システインアミド  
 3-アミノ-N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アラニンアミド
- 20  
 N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}グリシンアミド  
 N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-{[2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}セリンアミド  
 N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-{[2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}トレオニンアミド  
 N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-{[2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}システインアミド  
 3-アミノ-N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-{[2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アラニンアミド  
 N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-{[2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}グリシンアミド
- 30  
 N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(キノリン-7-イルスルホニル)セリンアミド  
 N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(キノリン-7-イルスルホニル)トレオニンアミド  
 N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(キノリン-7-イルスルホニル)システインアミド  
 3-アミノ-N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(キノリン-7-イルスルホニル)アラニンアミド  
 N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(キノリン-7-イルスルホニル)グリシンアミド  
 N<sup>2</sup>-{[8-(ジメチルアミノ)-2-ナフチル]スルホニル}-N<sup>1</sup>-ヒドロキシセリンアミド  
 N<sup>2</sup>-{[8-(ジメチルアミノ)-2-ナフチル]スルホニル}-N<sup>1</sup>-ヒドロキシトレオニンアミド  
 N<sup>2</sup>-{[8-(ジメチルアミノ)-2-ナフチル]スルホニル}-N<sup>1</sup>-ヒドロキシシステインアミド  
 3-アミノ-N<sup>2</sup>-{[8-(ジメチルアミノ)-2-ナフチル]スルホニル}-N<sup>1</sup>-ヒドロキシアラニンアミド
- 40  
 N<sup>2</sup>-{[8-(ジメチルアミノ)-2-ナフチル]スルホニル}-N<sup>1</sup>-ヒドロキシグリシンアミド
- 【 0 2 1 4 】
- N-ヒドロキシ-N'--(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)フタルアミド  
 N-ヒドロキシ-N'--(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ピフェニル-2,2'-ジカルボキサミド
- 50  
 N-ヒドロキシ-N'--(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ナフタレン-1,8-ジカルボキサミド  
 N-ヒドロキシ-N'--(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)スクシンアミド  
 N-ヒドロキシ-N'--(2-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)フタルアミド  
 N-ヒドロキシ-N'--(2-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)ピフェニル-2,2'-ジカルボキサミド  
 N-ヒドロキシ-N'--(2-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)ナフタレン-1,8-ジカルボキサミド

N-ヒドロキシ-N'-(2-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)スクシニアミド  
 N-ヒドロキシ-N'-(2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)フタルアミド  
 N-ヒドロキシ-N'-(2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)ビフェニル-2,2'-ジカルボキサミ

ド

N-ヒドロキシ-N'-(2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)ナフタレン-1,8-ジカルボキサミド  
 N-ヒドロキシ-N'-(2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)スクシニアミド  
 N-ヒドロキシ-N'-(2-ヒドロキシフェニル)フタルアミド  
 N-ヒドロキシ-N'-(2-ヒドロキシフェニル)ビフェニル-2,2'-ジカルボキサミド  
 N-ヒドロキシ-N'-(2-ヒドロキシフェニル)ナフタレン-1,8-ジカルボキサミド  
 N-ヒドロキシ-N'-(2-ヒドロキシフェニル)スクシニアミド  
 N-ヒドロキシ-N'-(3-ヒドロキシ-2-ナフチル)フタルアミド  
 N-ヒドロキシ-N'-(3-ヒドロキシ-2-ナフチル)ビフェニル-2,2'-ジカルボキサミド  
 N-ヒドロキシ-N'-(3-ヒドロキシ-2-ナフチル)ナフタレン-1,8-ジカルボキサミド  
 N-ヒドロキシ-N'-(3-ヒドロキシ-2-ナフチル)スクシニアミド

10

## 【 0 2 1 5 】

N-ヒドロキシ-N'-(2-メルカプトフェニル)フタルアミド  
 N-ヒドロキシ-N'-(2-メルカプトフェニル)ビフェニル-2,2'-ジカルボキサミド  
 N-ヒドロキシ-N'-(2-メルカプトフェニル)ナフタレン-1,8-ジカルボキサミド  
 N-ヒドロキシ-N'-(2-メルカプトフェニル)スクシニアミド  
 N-(3-アセチルフェニル)-N'-ヒドロキシフタルアミド  
 N-(3-アセチルフェニル)-N'-ヒドロキシビフェニル-2,2'-ジカルボキサミド  
 N-(3-アセチルフェニル)-N'-ヒドロキシナフタレン-1,8-ジカルボキサミド  
 N-(3-アセチルフェニル)-N'-ヒドロキシスクシニアミド  
 N-ヒドロキシ-N'-(2-ニトロピリジン-3-イル)フタルアミド  
 N-ヒドロキシ-N'-(2-ニトロピリジン-3-イル)ビフェニル-2,2'-ジカルボキサミド  
 N-ヒドロキシ-N'-(2-ニトロピリジン-3-イル)ナフタレン-1,8-ジカルボキサミド  
 N-ヒドロキシ-N'-(2-ニトロピリジン-3-イル)スクシニアミド  
 N-(2-アミノフェニル)-N'-ヒドロキシフタルアミド  
 N-(2-アミノフェニル)-N'-ヒドロキシビフェニル-2,2'-ジカルボキサミド  
 N-(2-アミノフェニル)-N'-ヒドロキシナフタレン-1,8-ジカルボキサミド  
 N-(2-アミノフェニル)-N'-ヒドロキシスクシニアミド  
 N-(8-アミノ-1-ナフチル)-N'-ヒドロキシフタルアミド  
 N-(8-アミノ-1-ナフチル)-N'-ヒドロキシビフェニル-2,2'-ジカルボキサミド  
 N-(8-アミノ-1-ナフチル)-N'-ヒドロキシナフタレン-1,8-ジカルボキサミド  
 N-(8-アミノ-1-ナフチル)-N'-ヒドロキシスクシニアミド ;

20

30

## 【 0 2 1 6 】

2-[(2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾイル)アミノ]イソニコチンアミド  
 N-[5-(アミノカルボニル)-2-ヒドロキシフェニル]-2-ヒドロキシ-4-メチルベンズアミ

ド

2-[(ビフェニル-4-イルカルボニル)アミノ]イソニコチンアミド  
 N-[5-(アミノカルボニル)-2-ヒドロキシフェニル]ビフェニル-4-カルボキサミド  
 2-[(4-tert-ブチルベンゾイル)アミノ]イソニコチンアミド  
 3-[(4-tert-ブチルベンゾイル)アミノ]-4-ヒドロキシベンズアミド  
 2-[(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル)アミノ]イソニコチンアミド  
 N-[5-(アミノカルボニル)-2-ヒドロキシフェニル]-1-ヒドロキシ-2-ナフトアミド  
 2-[(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)アミノ]イソニコチンアミド  
 N-[5-(アミノカルボニル)-2-ヒドロキシフェニル]-3-ヒドロキシ-2-ナフトアミド  
 N-[4-(アミノカルボニル)ピリジン-2-イル]キノリン-6-カルボキサミド  
 N-[5-(アミノカルボニル)-2-ヒドロキシフェニル]キノリン-6-カルボキサミド  
 N-[4-(アミノカルボニル)ピリジン-2-イル]イソキノリン-3-カルボキサミド

40

50

- N-[5-(アミノカルボニル)-2-ヒドロキシフェニル]イソキノリン-3-カルボキサミド  
 N-[4-(アミノカルボニル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド  
 N-[5-(アミノカルボニル)-2-ヒドロキシフェニル]ピリジン-2-カルボキサミド  
 N-[4-(アミノカルボニル)ピリジン-2-イル]-2-メルカプトニコチンアミド  
 N-[5-(アミノカルボニル)-2-ヒドロキシフェニル]-2-メルカプトニコチンアミド  
 N-[4-(アミノカルボニル)ピリジン-2-イル]イソキノリン-1-カルボキサミド  
 N-[5-(アミノカルボニル)-2-ヒドロキシフェニル]イソキノリン-1-カルボキサミド ;  
**【 0 2 1 7 】**  
 2-({[(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)イソニコチンアミド 10  
 4-ヒドロキシ-3-({[(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ベンズアミド  
 2-({[(2-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)イソニコチンアミド  
 4-ヒドロキシ-3-({[(2-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ベンズアミド  
 2-({[(2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)イソニコチンアミド  
 4-ヒドロキシ-3-({[(2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ベンズアミド 20  
 2-({[(2-ヒドロキシフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)イソニコチンアミド  
 4-ヒドロキシ-3-({[(2-ヒドロキシフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ベンズアミド  
 2-({[(3-ヒドロキシ-2-ナフチル)アミノ]カルボニル}アミノ)イソニコチンアミド  
 4-ヒドロキシ-3-({[(3-ヒドロキシ-2-ナフチル)アミノ]カルボニル}アミノ)ベンズアミド  
 2-({[(2-メルカプトフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)イソニコチンアミド  
 4-ヒドロキシ-3-({[(2-メルカプトフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ベンズアミド  
 2-({[(3-アセチルフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)イソニコチンアミド  
 3-({[(3-アセチルフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-4-ヒドロキシベンズアミド  
 2-({[(2-ニトロピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)イソニコチンアミド 30  
 4-ヒドロキシ-3-({[(2-ニトロピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)ベンズアミド  
 2-({[(2-アミノフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)イソニコチンアミド  
 3-({[(2-アミノフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-4-ヒドロキシベンズアミド  
 2-({[(8-アミノ-1-ナフチル)アミノ]カルボニル}アミノ)イソニコチンアミド  
 3-({[(8-アミノ-1-ナフチル)アミノ]カルボニル}アミノ)-4-ヒドロキシベンズアミド  
**【 0 2 1 8 】**  
 4-{{[(ピフェニル-4-イルスルホニル)アミノ]メチル}-N-ヒドロキシベンズアミド  
 N-ヒドロキシ-4-{{[(4-プロピルフェニル)スルホニル]アミノ}メチル}ベンズアミド  
 4-{{[(4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル)スルホニル]アミノ}メチル}-N-ヒドロキシ 40  
 ベンズアミド  
 N-ヒドロキシ-4-{{[(2-ナフチルスルホニル)アミノ]メチル}ベンズアミド  
 N-ヒドロキシ-4-{{[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}メチル}ベンズアミド  
 N-ヒドロキシ-4-{{[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}メチル}ベンズアミド  
 N-ヒドロキシ-4-{{[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル]アミノ}メチル}ベンズアミド  
 N-ヒドロキシ-4-{{[(4-メチル-2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}メチル}ベンズアミド  
 N-ヒドロキシ-4-{{[(キノリン-7-イルスルホニル)アミノ]メチル}ベンズアミド 50

4-[[{8-(ジメチルアミノ)-2-ナフチル}スルホニル}アミノ)メチル]-N-ヒドロキシベンズアミド

N-ヒドロキシ-4-({[2-(4-メチルフェニル)プロパノイル]アミノ}メチル)ベンズアミド

4-{{(ピフェニル-4-イルアセチル)アミノ}メチル}-N-ヒドロキシベンズアミド

N-ヒドロキシ-4-[[{1-(4-メチルフェニル)シクロペンチル}カルボニル}アミノ)メチル]ベンズアミド

N-ヒドロキシ-4-({[3-(2-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]アミノ}メチル)ベンズアミド

N-ヒドロキシ-4-{{(4-フェニルブタノイル)アミノ}メチル}ベンズアミド

N-ヒドロキシ-4-({[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]アミノ}メチル)ベンズアミド

4-{{[(2E)-3-(2-フリル)プロパ-2-エノイル]アミノ}メチル}-N-ヒドロキシベンズアミド

N-4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}-1H-インドール-3-カルボキサミド

N-4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}-1H-インドール-2-カルボキサミド

N-ヒドロキシ-4-({[(2E)-3-(4-メチルフェニル)プロパ-2-エノイル]アミノ}メチル)ベンズアミド

【 0 2 1 9 】

N-ヒドロキシ-4-{{(2-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル)アミノ}メチル}ベンズアミド

N-ヒドロキシ-4-({[(4-メトキシ-1-ナフチル)メチル]アミノ}メチル)ベンズアミド

N-ヒドロキシ-4-{{(2-ニトロベンジル)アミノ}メチル}ベンズアミド

4-{{(ピフェニル-2-イルメチル)アミノ}メチル}-N-ヒドロキシベンズアミド

4-{{(2-フルオロ-6-メトキシベンジル)アミノ}メチル}-N-ヒドロキシベンズアミド

N-ヒドロキシ-4-{{(2-ヒドロキシ-6-メトキシベンジル)アミノ}メチル}ベンズアミド

N-ヒドロキシ-4-({[(2-ヒドロキシ-1-ナフチル)メチル]アミノ}メチル)ベンズアミド

4-{{[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]アミノ}メチル}-N-ヒドロキシベンズアミド

4-{{(3-フルオロ-4-メチルベンジル)アミノ}メチル}-N-ヒドロキシベンズアミド

N-ヒドロキシ-4-{{(2-ナフチルメチル)アミノ}メチル}ベンズアミド

N-ヒドロキシ-4-[[{[(2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]ベンズアミド

N-ヒドロキシ-4-[[{[(2-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]ベンズアミド

N-ヒドロキシ-4-[[{[(2-ヒドロキシフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]ベンズアミド

N-ヒドロキシ-4-[[{[(3-ヒドロキシ-2-ナフチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]ベンズアミド

N-ヒドロキシ-4-[[{[(2-メルカプトフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]ベンズアミド

4-[[{[(3-アセチルフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-ヒドロキシベンズアミド

N-ヒドロキシ-4-[[{[(2-ニトロピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]ベンズアミド

4-[[{[(2-アミノフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-ヒドロキシベンズアミド

4-[[{[(8-アミノ-1-ナフチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-ヒドロキシベンズアミド

メチル<sup>N5</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[2-(4-メチルフェニル)プロパノイル]グルタミネート

【 0 2 2 0 】

エチル<sup>N5</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[2-(4-メチルフェニル)プロパノイル]グルタミネート

メチル<sup>N2</sup>-(ピフェニル-4-イルアセチル)-<sup>N5</sup>-ヒドロキシグルタミネート

エチル<sup>N2</sup>-(ピフェニル-4-イルアセチル)-<sup>N5</sup>-ヒドロキシグルタミネート

10

20

30

40

50

- メチルN<sup>5</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-{[1-(4-メチルフェニル)シクロペンチル]カルボニル}グルタミネート
- エチルN<sup>5</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-{[1-(4-メチルフェニル)シクロペンチル]カルボニル}グルタミネート
- メチルN<sup>5</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[3-(2-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]グルタミネート
- エチルN<sup>5</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[3-(2-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]グルタミネート
- メチルN<sup>5</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(4-フェニルブタノイル)グルタミネート
- エチルN<sup>5</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(4-フェニルブタノイル)グルタミネート
- メチルN<sup>5</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]グルタミネート
- エチルN<sup>5</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]グルタミネート
- メチルN<sup>2</sup>-[(2E)-3-(3-フリル)プロパ-2-エノイル]-N<sup>5</sup>-ヒドロキシグルタミネート
- エチルN<sup>2</sup>-[(2E)-3-(2-フリル)プロパ-2-エノイル]-N<sup>5</sup>-ヒドロキシグルタミネート
- メチルN<sup>5</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(1H-インドール-3-イルカルボニル)グルタミネート
- エチルN<sup>5</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(1H-インドール-3-イルカルボニル)グルタミネート
- メチルN<sup>5</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(1H-インドール-2-イルカルボニル)グルタミネート
- エチルN<sup>5</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(1H-インドール-2-イルカルボニル)グルタミネート
- メチルN<sup>5</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(2E)-3-(4-メチルフェニル)プロパ-2-エノイル]グルタミネート
- エチルN<sup>5</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(2E)-3-(4-メチルフェニル)プロパ-2-エノイル]グルタミネート
- 1-(2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾイル)プロリンアミド
- 【 0 2 2 1 】
- N-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾイル)プロリンアミド
- 1-(ピフェニル-4-イルカルボニル)プロリンアミド
- 1-(ピフェニル-4-イルカルボニル)-N-ヒドロキシプロリンアミド
- 1-(4-tert-ブチルベンゾイル)プロリンアミド
- 1-(4-tert-ブチルベンゾイル)-N-ヒドロキシプロリンアミド
- 1-(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル)プロリンアミド
- N-ヒドロキシ-1-(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル)プロリンアミド
- 1-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)プロリンアミド
- N-ヒドロキシ-1-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)プロリンアミド
- 1-(キノリン-6-イルカルボニル)プロリンアミド
- N-ヒドロキシ-1-[(7-ヒドロキシキノリン-6-イル)カルボニル]プロリンアミド
- 1-(イソキノリン-3-イルカルボニル)プロリンアミド
- N-ヒドロキシ-1-(イソキノリン-3-イルカルボニル)プロリンアミド
- 1-(ピリジン-2-イルカルボニル)プロリンアミド
- N-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イルカルボニル)プロリンアミド
- 1-[(2-メルカプトピリジン-3-イル)カルボニル]プロリンアミド
- N-ヒドロキシ-1-[(2-メルカプトピリジン-3-イル)カルボニル]プロリンアミド
- 1-(イソキノリン-1-イルカルボニル)プロリンアミド
- N-ヒドロキシ-1-(イソキノリン-1-イルカルボニル)プロリンアミド
- 4-アミノ-N-ベンジル-3-ヒドロキシベンズアミド
- 【 0 2 2 2 】
- 4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド
- 4-アミノ-N-(4-フルオロベンジル)-3-ヒドロキシベンズアミド
- 4-アミノ-N-(3,5-ジメトキシベンジル)-3-ヒドロキシベンズアミド
- 4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(2-ナフチルメチル)ベンズアミド
- 4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(2-フェノキシエチル)ベンズアミド
- 4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-[1-(2-ナフチル)エチル]ベンズアミド
- 4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(2-フェニルエチル)ベンズアミド

- 4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(3-フェニルプロピル)ベンズアミド  
 4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(4-フェニルブチル)ベンズアミド；  
 5-アミノ-N-ベンジル-2-ヒドロキシベンズアミド  
 5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド  
 5-アミノ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンズアミド  
 5-アミノ-N-(3,5-ジメトキシベンジル)-2-ヒドロキシベンズアミド  
 5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-ナフチルメチル)ベンズアミド  
 5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-フェノキシエチル)ベンズアミド  
 5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-[1-(2-ナフチル)エチル]ベンズアミド  
 5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-フェニルエチル)ベンズアミド  
 5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(3-フェニルプロピル)ベンズアミド、および  
 5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(4-フェニルブチル)ベンズアミド。

10

## 【0223】

上記名前は、CambridgeSoftから利用可能なChemDraw Ultra v. 9.0.1を用いて作製した。

## 実施例4

## 【0224】

SSAO活性の測定：全てのアッセイは、ヒトまたはマウス脂肪組織由来のSSAOを用いて37で行った。酵素活性は、ベンジルアミンの酸化により形成される過酸化水素の検出を通して測定した。本方法は、10-アセチル-3,7-ジヒドロキシフェノキサジン(Molecular Probes A-6550)のホースラディッシュパーオキシダーゼ触媒過酸化水素酸化に基づき、これにより高蛍光産物であるレゾルフィンが生成される(励起545nm；放射590nm)(Zhou および Panchuk-Voloshina, 1997)。SSAO活性の供給源として用いるヒトまたはマウス脂肪組織ホモゲネートを、180  $\mu$ Lの、200mMリン酸緩衝液ならびにホースラディッシュパーオキシダーゼ(最終濃度1U/mL)およびAmplex Red試薬(60  $\mu$ M)、および必要なときは種々の濃度の阻害剤を含む $H_2O_2$ 検出用混合物中で37で20分間96ウェルマイクロプレート中でプレインキュベーションした。触媒反応は、それぞれ最終濃度が100  $\mu$ Mおよび1mMとなるようヒトホモゲネートについて基質として10mMのベンジルアミン20  $\mu$ Lを加えて開始した。試料の蛍光強度を1時間連続して測定し(励起545nm；放射590 nm)、 $H_2O_2$ 濃度を標準 $H_2O_2$ の連続希釈から作製した校正曲線から計算した。SSAO介在反応により特異的に形成された $H_2O_2$ の量を評価するため、セミカルバジド100  $\mu$ Mを同じ処理をしたコントロールウェルに含め、この値を形成された $H_2O_2$ の総量から引いた。

20

30

## 【0225】

阻害は、阻害剤を含まないコントロールと比較したシグナルの低下%として測定した。基質を含まないブランク値を各実験条件について蛍光から引いた。表1に示す $IC_{50}$ はGraph Pad Prism 4プログラムを用いて計算した。

## 【0226】

表 1

【表 1 3】

Ref. N°	ヒト SSAO に対する IC <sub>50</sub> , μM	
1	0.39 ± 0.07	
2	1.10 ± 0.04	
3	0.10 ± 0.03	
4	0.033 ± 0.006	
5	0.25 ± 0.02	10
6	0.3 ± 0.1	
7	1.9 ± 0.2	
8	0.066 ± 0.001	
9	0.136 ± 0.040	
10	0.041 ± 0.008	
11	0.0040 ± 0.0005	20
12	1.575 ± 0.175	
13	0.067 ± 0.001	
14	0.054 ± 0.007	
15	0.217 ± 0.039	
16	0.028 ± 0.008	
17	0.217 ± 0.039	
18	0.041 ± 0.001	30
19	0.140 ± 0.030	
20	0.789 ± 0.061	
21	0.097 ± 0.021	

【 0 2 2 7 】

【表 1 4】

Ref. N°	ヒト SSAO に対する IC <sub>50</sub> , μM	
22	0.369 ± 0.071	
23	0.70 ± 0.04	
24	0.334 ± 0.080	
25	0.941 ± 0.026	
26	0.125 ± 0.002	10
27	0.214 ± 0.041	
28	0.229 ± 0.092	
29	0.259 ± 0.062	
30	0.165 ± 0.007	
31	0.128 ± 0.03	
32	0.121 ± 0.047	
33	0.090 ± 0.002	20
34	0.147 ± 0.044	
35	0.160 ± 0.031	
36	0.078 ± 0.024	
37	0.18 ± 0.01	
38	0.14 ± 0.01	
39	0.39 ± 0.04	
40	0.202 ± 0.026	30
41	0.25 ± 0.056	
42	0.173 ± 0.009	
43	0.337 ± 0.07	
44	0.185 ± 0.031	
45	0.146 ± 0.005	
46	0.401 ± 0.030	
47	0.41 ± 0.063	40
48	0.074	
49	0.253 ± 0.002	
50	0.577 ± 0.027	
51	0.477 ± 0.064	
52	0.189 ± 0.016	

【表 15】

Ref. No	ヒト SSAO に対する	
	IC <sub>50</sub> , μM	
53	0.618 ± 0.118	
54	0.575 ± 0.023	
55	0.762 ± 0.060	

## 【0229】

前記開示は、本発明のある特定の態様を強調し、それと等価なすべての修飾または代替物は添付の特許請求の範囲に記載の本発明の精神および範囲内であると理解すべきである。

10

## 【0230】

本発明およびそれを製造し使用する方法(mannerおよびprocess)を、関与するあらゆる当業者がそれを製造し使用できるように完全、明解、簡潔、および正確に記載している。前記は本発明の好ましい態様を説明し、特許請求の範囲に記載の本発明の精神または範囲から逸脱することなくそれを修飾してよいと理解すべきである。本発明の内容を具体的に指摘し、明確に主張するために、以下の特許請求の範囲が本明細書を結論づける。

## 【手続補正書】

【提出日】平成19年3月30日(2007.3.30)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

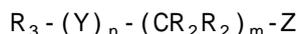
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：



で示される化合物またはその医薬的に許容される塩

[ここで、mは1~4であり；

nは1であり；

ZはCONR<sub>1</sub>OHであり；

Yは-C(O)NH-であり；

R<sub>1</sub>は独立してHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sub>2</sub>は独立してHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、OH、NH<sub>2</sub>、またはSHで置換されていることがある；

R<sub>3</sub>は、フェニル、ナフチル、インダニル、およびビフェニル、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルから選ばれるアリール；ピリジル、ピリミジル、インドリル、ピロリル、チエニル、フラニル、チアゾリル、ピラゾリル、およびオキサゾリルから選ばれるヘテロアリール；ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、キノリニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、およびS,S-ジオキソチオモルホリニルから選ばれるヘテロシクロアルキルであり、ここで、そのそれぞれは、独立して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、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、ニトロ、CN、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、フェニル、ピリジル、チエニル、フラニル、ピリミジル、またはヒドロキシである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがある。]

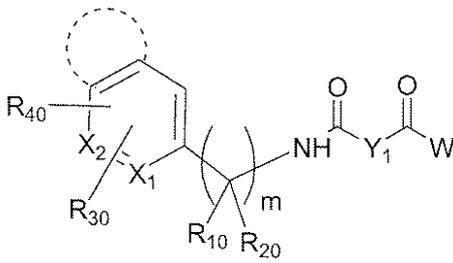
【請求項2】

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-プロモフェニル)カルボニル]グリシンアミドである請求項1記載の化合物。

【請求項3】

式：

【化1】



で示される化合物

[ 式中、 $R_{10}$ および $R_{20}$ は、独立して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、アリール、置換アリール；S、N、およびO、または $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルから選ばれる1または2のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキルであり、ここで、該アルキル、アリール、またはシクロアルキル基のいずれかのメンバーは、ハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、アリールまたは置換アリールで置換されていることがあります；

$R_{30}$ および $R_{40}$ は、独立してH、OH、SH、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノまたはジ( $C_1$ - $C_6$ アルキル)アミノ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルカノイル、アリール、置換アリール、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシアルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルアルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで、該サイクリック部分、該アルキル部分または上記のそれぞれの組み合わせは、独立してハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、アリール、置換アリール、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カルボン酸、 $-C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル)( $C_1-C_6$ アルキル)、アミノ、モノまたはジ( $C_1$ - $C_6$ アルキル)アミノ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、サルフェート、イミン、ヒドロキシルまたはニトリルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがあります；；

$Y_1$ は、 $(CH_2)_n$ またはアリールであり；

$m$ は、0、1、2、3、または4であり；

$n$ は、0、1、2、3、または4であり；

$W$ は、 $NHOH$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{10}$ 、 $OR_{10}$ 、または $NH-NHR_{10}$ であり；

$X_1$ および $X_2$ は、独立してC、CH、またはNであり、ただし、 $X_1$ および $X_2$ は同時にNではない；ここで、破線は、存在していることがあるシクロアルキルまたはアリール基を表す；および

$n$ および $m$ は、独立して1~5の整数である。 ]。

【請求項4】

$m$ が0である請求項3記載の化合物。

【請求項5】

$R_{30}$ および $R_{40}$ が、独立してH、OH、SH、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノまたはジ( $C_1$ - $C_6$ アルキル)アミノ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルカノイル、または $C_1$ - $C_6$ アルコキシである請求項4記載の化合物。

【請求項6】

$Y_1$ が $(CH_2)_n$ であり、 $n$ が0、1、または2である請求項5記載の化合物。

【請求項7】

$W$ が $NHOH$ である請求項6記載の化合物。

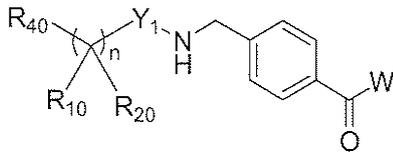
【請求項8】

N-ヒドロキシ-N'-(1-メチル-3-フェニルプロピル)スクシンアミド；  
N-ヒドロキシ-N'-(2-ヒドロキシフェニル)スクシンアミド；および  
N1-ヒドロキシ-N4-(1-(ナフタレン-2-イル)エチル)スクシンアミド  
である請求項3記載の化合物。

## 【請求項 9】

式：

## 【化 2】



で示される化合物

[ 式中、nは1～5の整数であり；

R<sub>10</sub>は、独立してH、C<sub>1</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、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、置換アリール、S、N、およびOから選ばれる1または2のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル、またはC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、ここで、該アルキル、アリール、またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、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、アリール、または置換アリールで置換されていることがあり；

R<sub>20</sub>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、置換アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルである、ここで、上記のそれぞれは、独立してハロゲン、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、アリール、アリールアルコキシ、置換アリール、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カルボン酸、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、サルフェート、イミン、ヒドロキシルまたはニトリルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがあるか；または

R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>、およびそれらが結合している炭素がシクロアルキル環を形成する；

R<sub>40</sub>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、置換アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルである、ここで、上記のそれぞれは、独立してハロゲン、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、アリール、アリールアルコキシ、置換アリール、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カルボン酸、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、サルフェート、イミン、ヒドロキシルまたはニトリルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがあり；または

Y<sub>1</sub>は、SO<sub>2</sub>、C(O)、CH<sub>2</sub>、または-NHC(O)であり；および

Wは、NHOH、NHR<sub>10</sub>、OR<sub>10</sub>、またはNH-NHR<sub>10</sub>である。]

## 【請求項 10】

R<sub>40</sub>が、フェニル、ナフチル、フラニル、インドリル、またはキノリニルであり、ここで、上記のそれぞれは、独立してハロゲン、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、フェニル、ハロゲン、ニトロ、カルボン酸、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、ヒドロキシルまたはニトリルである1、2、または3個の基で置換されていることがある

請求項9記載の化合物。

## 【請求項 11】

nが1または2であり、R<sub>10</sub>およびR<sub>20</sub>が共にHである請求項10記載の化合物。

## 【請求項 12】

R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>、およびそれらが結合している炭素がシクロアルキル環を形成し、WがNHOHである請求項10記載の化合物。

## 【請求項 13】

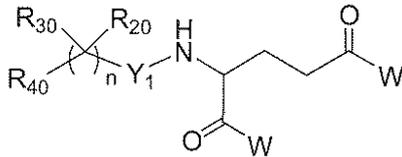
N-ヒドロキシ-4-[(1-(4-メチルフェニル)シクロペンチル)カルボニル]アミノ)メチル]ベンズアミド；および

N-ヒドロキシ-4-([3-(2-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]アミノ)メチル)ベンズアミドから選ばれる請求項9記載の化合物。

【請求項14】

式：

【化3】



で示される化合物

[式中、nは1~5の整数であり；

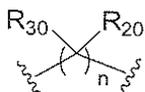
R<sub>10</sub>は、独立してH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、置換アリール；S、N、およびOから選ばれる1または2のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル；またはC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルであり、ここで、該アルキル、アリール、またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、アリールまたは置換アリールで置換されていることがあり；

R<sub>20</sub>は、独立して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、アリール、置換アリール；S、N、およびOから選ばれる1または2のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル；またはC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルであり、ここで、該アルキル、アリール、またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、アリールまたは置換アリールで置換されていることがあり；

R<sub>30</sub>は、独立してH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、置換アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで、上記のそれぞれは、独立してハロゲン、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、アリール、置換アリール、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カルボン酸、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、サルフェート、イミン、ヒドロキシル、またはニトリルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがあり；または

R<sub>20</sub>、R<sub>30</sub>、およびそれらが結合している炭素は、シクロアルキル環を形成し；または

【化4】



は、nが2~5である時はオレフィンを含むことがあり、そのような場合は、R<sub>20</sub>はオレフィン炭素上に存在しない；

R<sub>40</sub>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、置換アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで、上記のそれぞれは、独立してハロゲン、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、アリール、置換アリール、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド、カルボン酸、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、サルフェート、イミン、ヒドロキシルまたはニトリルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていること

があり；

$Y_1$ は、 $CH_2$ 、 $C(O)$ 、または $SO_2$ であり；および

Wは、それぞれ独立して $NHOH$ 、 $NHR_{10}$ 、 $OR_{10}$ 、または $NH-NHR_{10}$ である。]

【請求項15】

$Y_1$ が $C(O)$ である請求項14記載の化合物。

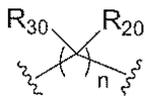
【請求項16】

$R_{40}$ がフェニル、インドリル、またはフラニルであり、ここで、上記のそれぞれは、独立してハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、アリール、ハロゲン、ニトロ、カルボン酸、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル)( $C_1-C_6$ アルキル)、アミノ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、ヒドロキシルまたはニトリルである1、2、または3個の基で置換されていることがある請求項15記載の化合物。

【請求項17】

nが2であるときは、

【化5】



は $C_2$ オレフィンであり、 $R_{20}$ は存在せず、 $R_{30}$ はHまたは $C_1$ - $C_4$ アルキルである請求項15記載の化合物。

【請求項18】

$R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、およびそれらと結合している炭素がシクロアルキル環を形成し、少なくとも1のWがOHである請求項15記載の化合物。

【請求項19】

以下から選ばれる請求項14記載の化合物：

N-(ピフェニル-4-イルアセチル)グルタミン酸；

$N^5$ -ヒドロキシ- $N^2$ -{[1-(4-メチルフェニル)シクロペンチル]カルボニル}グルタミン；

N-(4-フェニルブタノイル)グルタミン酸；

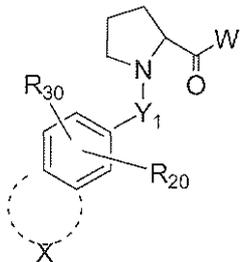
N-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]グルタミン酸；および

N-[(2E)-3-(4-メチルフェニル)プロパ-2-エノイル]グルタミン酸。

【請求項20】

式：

【化6】



で示される化合物

[式中、 $R_{20}$ および $R_{30}$ は、独立してH、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、アリール、置換アリール；S、N、およびOから選ばれる1または2のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル；または $C_3$ - $C_7$ シクロアルキルであり、ここで、該アルキル、アリール、またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、OH、SH、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、アリール、または置換アリールで置換されていることがある；

Wは、 $NHOH$ 、 $NHR_{10}$ 、 $OR_{10}$ 、または $NH-NHR_{10}$ であり；

Xは、C、CH、またはS、N、およびOから選ばれるあらゆるヘテロ原子であり；

$Y_1$ はCOまたは $CH_2$ であり；

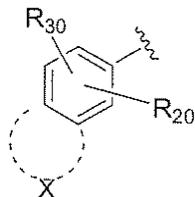
破線は存在していることがあるアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル環を表す。】。

【請求項 2 1】

$Y_1$  が CO である請求項 20 記載の化合物。

【請求項 2 2】

【化 7】



がフェニル、ナフチル、ピリジル、またはキノリニルであり、そのそれぞれが、独立して OH、SH、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、またはフェニルである 1、2、または 3 個の基で置換されていることがある

請求項 21 記載の化合物。

【請求項 2 3】

W が NHOH または NH<sub>2</sub> である請求項 20 記載の化合物。

【請求項 2 4】

1-(ピフェニル-4-イルカルボニル)プロリンアミド；

1-(4-tert-ブチルベンゾイル)プロリンアミド；

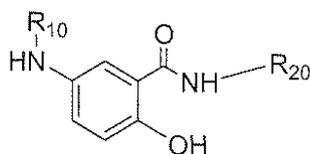
1-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)プロリンアミド；および

1-(キノリン-6-イルカルボニル)プロリンアミドから選ばれる請求項 20 記載の化合物。

【請求項 2 5】

式：

【化 8】



で示される化合物

[式中、R<sub>10</sub> および R<sub>20</sub> は、独立して 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、アリール、置換アリール；S、N、および O から選ばれる 1 または 2 のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル、または C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルである、ここで、該アルキル、アリール、またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたは C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、アリールまたは置換アリールで置換されていることがある。]。

【請求項 2 6】

R<sub>10</sub> が H または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである請求項 25 記載の化合物。

【請求項 2 7】

R<sub>20</sub> は、フェニルまたはナフチルで置換されている C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、それぞれは、独立して OH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシである 1 または 2 個の基で置換されていることがある、請求項 26 記載の化合物。

【請求項 2 8】

5-アミノ-N-ベンジル-2-ヒドロキシベンズアミド；

5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド；

5-アミノ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンズアミド；

5-アミノ-N-(3,5-ジメトキシベンジル)-2-ヒドロキシベンズアミド；

5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-ナフチルメチル)ベンズアミド；

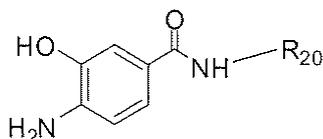
5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-フェニルエチル)ベンズアミド；

5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(3-フェニルプロピル)ベンズアミド；および  
5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(4-フェニルブチル)ベンズアミド  
から選ばれる請求項25記載の化合物。

【請求項 29】

式：

【化 9】



で示される化合物

[式中、 $R_{20}$ は、 $-\text{CH}_2-\text{X}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{X}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{X}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{X}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{X}$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{X}$ であり；

Xは、メトキシ、 $-\text{F}$ 、または $-\text{OH}$ から選ばれる1または2個の基で置換されていることがあるフェニルまたはナフチルである。]

【請求項 30】

- 4-アミノ-N-(4-フルオロベンジル)-3-ヒドロキシベンズアミド；
- 4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(2-ナフチルメチル)ベンズアミド；
- 4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(2-フェノキシエチル)ベンズアミド；
- 4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-[1-(2-ナフチル)エチル]ベンズアミド；
- 4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(2-フェニルエチル)ベンズアミド；
- 4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(3-フェニルプロピル)ベンズアミド；および
- 4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(4-フェニルブチル)ベンズアミド

から選ばれる請求項29記載の化合物。

【請求項 31】

化合物、N-ヒドロキシ-2-(2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセトアミド)アセトアミド。

【請求項 32】

化合物、N-ヒドロキシ-4-({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}メチル)ベンズアミド。

【請求項 33】

化合物、N-(1H-インドール-2-イルカルボニル)グルタミン酸。

【請求項 34】

化合物、1-(イソキノリン-1-イルカルボニル)プロリンアミド。

【請求項 35】

化合物、5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-フェノキシエチル)ベンズアミド。

【請求項 36】

以下から選ばれる化合物：

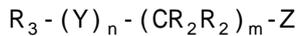
- $\text{N}^2$ -(ピフェニル-4-イルスルホニル)- $\text{N}^1$ -ヒドロキシトレオニンアミド；
- 3-アミノ- $\text{N}^2$ -(ピフェニル-4-イルスルホニル)- $\text{N}^1$ -ヒドロキシアラニンアミド；
- $\text{N}^1$ -ヒドロキシ- $\text{N}^2$ -[(4-プロピルフェニル)スルホニル]セリンアミド；
- $\text{N}^1$ -ヒドロキシ- $\text{N}^2$ -[(4-プロピルフェニル)スルホニル]トレオニンアミド；
- $\text{N}^2$ -{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}- $\text{N}^1$ -ヒドロキシセリンアミド；
- $\text{N}^2$ -{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}- $\text{N}^1$ -ヒドロキシトレオニンアミド；
- $\text{N}^2$ -{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}- $\text{N}^1$ -ヒドロキシグリシンアミド
- ；
- $\text{N}^1$ -ヒドロキシ- $\text{N}^2$ -(2-ナフチルスルホニル)セリンアミド；
- $\text{N}^1$ -ヒドロキシ- $\text{N}^2$ -(2-ナフチルスルホニル)トレオニンアミド；

$N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]セリンアミド；  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -(2-ナフチルスルホニル)グリシンアミド；  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-メチルフェニル)スルホニル]トレオニンアミド；  
 3-アミノ- $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -[(4-メチルフェニル)スルホニル]アラニンアミド；  
 $N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -(キノリン-7-イルスルホニル)トレオニンアミド；  
 $N^2$ -{[8-(ジメチルアミノ)-2-ナフチル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシセリンアミド；および

$N^2$ -{[8-(ジメチルアミノ)-2-ナフチル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシトレオニンアミド。

【請求項37】

銅含有アミノキシダーゼ酵素の病的発現を特徴とする疾患または障害を有する動物の治療方法であって、治療的有效濃度の、式：



で示される化合物またはその医薬的に許容される塩である該銅含有アミノキシダーゼ阻害剤をそのような治療を必要とする動物に投与することを含む方法

[式中、mは、0または1~6であり；

nは0または1であり；

Zは $CONR_{10}H$ 、 $COOH$ 、 $B(OH)_2$ 、 $SO_2NR_{10}H$ 、 $OR_1$ 、 $SR_1$ 、 $NHR_1$ 、 $PO_3H$ 、 $CH_2NHR_1$ 、 $COR_1$ 、 $CONHR_1$ 、 $CHNR_1$ 、または $CNR_1NHR_1$ であり；

Yは、それぞれ独立して $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-NR_2OR_2-$ 、 $-NR_2-$ 、 $-SR_2-$ 、 $-NR_2SO_2R_2-$ 、 $-COR_2-$ 、 $-NR_2-C(NR_2)-NR_2-$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-NHC(O)-$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)-$ 、 $-NHC(O)-(C_1-C_6$ アルキル) $-$ 、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)-(C_1-C_6$ アルキル) $-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_6$ アルキル)、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2-N(C_1-C_6$ アルキル) $-$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-C(O)NH-$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-C(O)-N(C_1-C_6$ アルキル) $-$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $-NHC(O)-$ 、または $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)-$ であり、ここで、該アルキル部分または上記それぞれの部分は、独立してハロゲン、 $C_1-C_4$ アルコキシ、アミノ、モノまたはジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ、OH、インドリル、ピロリル、ピリジル、フラニル、グアニジニル、カルボキシル、または=Oである1、2、または3個の基で置換されていることがあり；

$R_1$ は、それぞれ独立してH、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、置換アリール、S、N、およびOから選ばれる少なくとも1のおよび2以下のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル、または $C_3-C_7$ シクロアルキルであり、ここで、該アルキル、アリール/またはシクロアルキル基のあらゆるメンバーは、ハロゲン、 $C_1-C_6$ アルキルまたは $C_1-C_6$ アルコキシ、アリールまたは置換アリールで置換されていることがあり；

$R_2$ は、それぞれ独立してH、 $C_1-C_6$ アルキル、カルボキシル、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、 $C_1-C_6$ アルコキシ、 $C_1-C_6$ アルコキシアルキル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、 $C_3-C_7$ シクロアルキルアルキル、 $C_3-C_7$ シクロアルキルアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで、上記のそれぞれは、独立してハロゲン、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、アリール、置換アリール、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、アルデヒド(CHO)、カルボン酸、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル)( $C_1-C_6$ アルキル)、アミノ、 $NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $N(C_1-C_6$ アルキル)( $C_1-C_6$ アルキル)、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル、サルフェート、イミン、ヒドロキシ、 $-SH$ 、またはニトリルである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがあり；および

$R_3$ は、アリール、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_2-C_4$ アルケニル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル  $C_1-C_6$ アルキル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル  $C_1-C_6$ アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、アミノ、 $NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $N(C_1-C_6$ アルキル)( $C_1-C_6$ アルキル)、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $C_1-C_6$ アルキルチオ、 $C_1-C_4$ ハロアルキル、 $C_1-C_4$ ハロアルコキシ、 $C_1-C_6$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、またはヒドロキシである1、2、3、4、または5個の基で置換されていることがあり；ここで、該 $R_3$ 上のアリ

ールおよびヘテロアリアル置換基は、さらに独立してC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アミノ、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、OH、NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン、アリアルアルコキシ(ある局面において、フェニルアルコキシ、別の局面において、フェニルC<sub>1</sub>アルコキシ)、ハロアルキル(ある局面において、CF<sub>3</sub>)、ハロアルコキシ(ある局面において、OCF<sub>3</sub>)、チオール、またはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル(ある局面において、C<sub>2</sub>アルカノイル)である1またはそれ以上の基で置換されていることがある。】。

【請求項38】

該銅含有アミノキシダーゼがセミカルバジド感受性アミノキシダーゼである請求項37記載の方法。

【請求項39】

該動物がヒトである請求項37記載の方法。

【請求項40】

該疾患または障害が、炎症性疾患、脂肪細胞機能不全関連疾患、炭水化物代謝関連疾患、血管疾患、神経変性疾患または癌である請求項37記載の方法。

【請求項41】

該炎症性疾患が関節リウマチ、変形性関節症、脊椎炎、骨(再)吸収性疾患、敗血症、敗血症性ショック、慢性肺炎症性疾患、発熱、歯周病、潰瘍性大腸炎、熱感(pyresis)、嚢胞性線維症、免疫系の機能不全、多発性硬化症、ブドウ膜炎、緑内障または結膜炎を含む眼の炎症性病状である請求項40記載の方法。

【請求項42】

該炎症性疾患が変形性関節症、関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎強直性脊椎炎、乾癬性関節炎および他の関節病状、または関節の炎症を含む変性骨または関節病状である請求項40記載の方法。

【請求項43】

該炎症性疾患が、アレルギー性病変、扁平苔癬、バラ色粧糠疹、湿疹、乾癬、または皮膚炎である慢性炎症性皮膚病状である請求項40記載の方法。

【請求項44】

該炎症性疾患が、炎症性腸疾患、クローン病、萎縮性胃炎、痘瘡様胃炎(gastritis varioliforme)、潰瘍性大腸炎、セリアック病、限局性回腸炎、胃潰瘍、特に過敏性腸症候群、逆流性食道炎、およびHelicobacter pyloriまたは他の感染性生物による感染または非ステロイド系抗炎症剤による治療から生じる消化管に対する損傷である消化管の疾患または障害である請求項40記載の方法。

【請求項45】

該炎症性疾患が、喘息、気管支炎、特に慢性閉塞性肺疾患、農夫肺、または急性呼吸促進症候群である炎症性肺障害である請求項40記載の方法。

【請求項46】

該炎症性疾患が、髄膜炎、脾炎、菌血症、内毒素血症(敗血症性ショック)、アフター性潰瘍、歯肉炎、熱感(pyresis)、または炎症痛、ニューロパシー痛、急性痛または中枢性起源の痛みを含む痛みである請求項40記載の方法。

【請求項47】

該炎症性疾患が多発性硬化症、アルツハイマー病、または虚血性脳梗塞関連虚血再還流損傷を含む中枢神経系炎症病状または疾患である請求項40記載の方法。

【請求項48】

該炭水化物代謝関連疾患が糖尿病または糖尿病の合併症、すなわち、アテローム性動脈硬化症、血管性網膜炎、腎症、ニューロパシー、関節障害または足部潰瘍を含む微小血管または大血管疾患である請求項40記載の方法。

【請求項49】

脂肪細胞代謝機能不全が肥満または糖尿病、高血圧症またはアテローム性動脈硬化症を含むその合併症である請求項40記載の方法。

【請求項50】

該神経変性疾患がアルツハイマー病またはパーキンソン病である請求項40記載の方法。

【請求項51】

該血管疾患がアテローム性および非アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、またはレイノー病および現象である請求項40記載の方法。

【請求項52】

該疾患または障害が、アテローム性動脈硬化症、神経変性疾患、肥満、高血圧症または癌である請求項37記載の方法。

【請求項53】

請求項1記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、およびその医薬的に許容される賦形剤、希釈剤またはアジュバントを含む医薬組成物。

【請求項54】

該化合物がN<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-プロモフェニル)カルボニル]グリシンアミドである請求項53記載の医薬組成物。

【請求項55】

請求項3記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、およびその医薬的に許容される賦形剤、希釈剤またはアジュバントを含む医薬組成物。

【請求項56】

該化合物が

N-ヒドロキシ-N'-(1-メチル-3-フェニルプロピル)スクシンアミド；

N-ヒドロキシ-N'-(2-ヒドロキシフェニル)スクシンアミド；および

N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>4</sup>-(1-(ナフタレン-2-イル)エチル)スクシンアミドである

請求項55記載の医薬組成物。

【請求項57】

請求項9記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、およびその医薬的に許容される賦形剤、希釈剤またはアジュバントを含む医薬組成物。

【請求項58】

該化合物が

N-ヒドロキシ-4-[(1-(4-メチルフェニル)シクロペンチル)カルボニル]アミノ)メチル]ベンズアミド；および

N-ヒドロキシ-4-([3-(2-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]アミノ)メチル)ベンズアミドである

請求項57記載の医薬組成物。

【請求項59】

請求項14記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、およびその医薬的に許容される賦形剤、希釈剤またはアジュバントを含む医薬組成物。

【請求項60】

該化合物が

N-(ビフェニル-4-イルアセチル)グルタミン酸；

N<sup>5</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-{[1-(4-メチルフェニル)シクロペンチル]カルボニル}グルタミン；

N-(4-フェニルブタノイル)グルタミン酸；

N-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]グルタミン酸；および

N-[(2E)-3-(4-メチルフェニル)プロパ-2-エノイル]グルタミン酸である

請求項59記載の医薬組成物。

【請求項61】

請求項20記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、およびその医薬的に許容される賦形剤、希釈剤またはアジュバントを含む医薬組成物。

【請求項62】

該化合物が

1-(ビフェニル-4-イルカルボニル)プロリンアミド；

1-(4-tert-ブチルベンゾイル)プロリンアミド；

1-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)プロリンアミド；および  
1-(キノリン-6-イルカルボニル)プロリンアミドである請求項61記載の医薬組成物。

【請求項 6 3】

請求項25記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、およびその医薬的に許容される賦形剤、希釈剤またはアジュバントを含む医薬組成物。

【請求項 6 4】

該化合物が

5-アミノ-N-ベンジル-2-ヒドロキシベンズアミド；  
5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド；  
5-アミノ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンズアミド；  
5-アミノ-N-(3,5-ジメトキシベンジル)-2-ヒドロキシベンズアミド；  
5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-ナフチルメチル)ベンズアミド；  
5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-フェニルエチル)ベンズアミド；  
5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(3-フェニルプロピル)ベンズアミド；および  
5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(4-フェニルブチル)ベンズアミドである

請求項63記載の医薬組成物。

【請求項 6 5】

請求項29記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、およびその医薬的に許容される賦形剤、希釈剤またはアジュバントを含む医薬組成物。

【請求項 6 6】

該化合物が

4-アミノ-N-(4-フルオロベンジル)-3-ヒドロキシベンズアミド；  
4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(2-ナフチルメチル)ベンズアミド；  
4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(2-フェノキシエチル)ベンズアミド；  
4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-[1-(2-ナフチル)エチル]ベンズアミド；  
4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(2-フェニルエチル)ベンズアミド；  
4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(3-フェニルプロピル)ベンズアミド；および  
4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(4-フェニルブチル)ベンズアミドである

請求項65記載の医薬組成物。

【請求項 6 7】

N-ヒドロキシ-2-(2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセトアミド)アセトアミド；  
N-ヒドロキシ-4-({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}メチル)ベンズアミド；  
N-(1H-インドール-2-イルカルボニル)グルタミン酸；  
1-(イソキノリン-1-イルカルボニル)プロリンアミド；  
5-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-フェノキシエチル)ベンズアミド；  
N<sup>2</sup>-(ピフェニル-4-イルスルホニル)-N<sup>1</sup>-ヒドロキシトレオニンアミド；  
3-アミノ-N<sup>2</sup>-(ピフェニル-4-イルスルホニル)-N<sup>1</sup>-ヒドロキシアラニンアミド；  
N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-プロピルフェニル)スルホニル]セリンアミド；  
N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-プロピルフェニル)スルホニル]トレオニンアミド；  
N<sup>2</sup>-{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}-N<sup>1</sup>-ヒドロキシセリンアミド；  
N<sup>2</sup>-{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}-N<sup>1</sup>-ヒドロキシトレオニンアミド；  
N<sup>2</sup>-{[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル}-N<sup>1</sup>-ヒドロキシグリシンアミド；  
N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ナフチルスルホニル)セリンアミド；  
N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ナフチルスルホニル)トレオニンアミド；  
N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]セリンアミド；  
N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-(2-ナフチルスルホニル)グリシンアミド；  
N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-メチルフェニル)スルホニル]トレオニンアミド；  
3-アミノ-N<sup>1</sup>-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アラニンアミド；

$N^1$ -ヒドロキシ- $N^2$ -(キノリン-7-イルスルホニル)トレオニンアミド；

$N^2$ -{[8-(ジメチルアミノ)-2-ナフチル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシセリンアミド；および

$N^2$ -{[8-(ジメチルアミノ)-2-ナフチル]スルホニル}- $N^1$ -ヒドロキシトレオニンアミドから選ばれる化合物、またはその医薬的に許容される塩、およびその医薬的に許容される賦形剤、希釈剤またはアジュバントを含む医薬組成物。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/053778

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K31/165	A61K31/166
	A61K31/401	A61K31/404
	A61K31/16	A61K31/405
	A61K31/167	A61K31/18
	A61K31/47	A61K31/4709
		A61K31/198
		C07C259/00
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)		
A61K C07D C07C 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, BIOSIS, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"The merck index twelfth edition" 1996, MERCK RESEARCH LABORATORIES, U.S.A , XP002372930 page 12, paragraph 60.	1,2
X	page 183, paragraph 1122	1-4
X	page 1247, paragraph 7390	1-4
X	MERCK: "Reagenzien : Chemikalien . Diagnostika" 1996, MERCK, DARMSTADT GERMANY, XP002372931 page 275, paragraph 820130	1-4
	-/--	
<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	"&" 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	Date of mailing of the International search report	
3 April 2006	21/04/2006	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Kling, I	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No  
 PCT/EP2005/053778

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1988, MORPURGO L ET AL: "SPECTROSCOPIC STUDIES OF THE REACTION BETWEEN BOVINE SERUM AMINE OXIDASE COPPER-CONTAINING AND SOME HYDRAZIDES AND HYDRAZINES" XP002372934 Database accession no. PREV198987046960 abstract & BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 256, no. 2, 1988, pages 565-570, ISSN: 0264-6021	1-4
X	US 2004/122011 A1 (MASFERRER JAIME L ET AL) 24 June 2004 (2004-06-24) page 58; tables 6,9	1-4
X	WO 99/32150 A (WARNER-LAMBERT COMPANY; PETERSON, JOSEPH, THOMAS, JR; PRESSLER, MILTON) 1 July 1999 (1999-07-01) page 1 pages 127-128	1-4
X	EP 1 331 224 A (SHIONOGI & CO., LTD) 30 July 2003 (2003-07-30) abstract	1-6
X	WO 98/26773 A (WARNER-LAMBERT COMPANY; BOCAN, THOMAS, MICHAEL, ANDREW; BOXER, PETER,) 25 June 1998 (1998-06-25) claims 6-11	1-4
E	WO 2005/082343 A (LA JOLLA PHARMACEUTICAL COMPANY; SALTER-CID, LUISA, MARIA; WANG, ERIC,) 9 September 2005 (2005-09-09) claims 1-49	1-6

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2005/053778**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 25-40 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2005 /053778

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

## Continuation of Box II.1

Although claims 25-40 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

## Continuation of Box II.2

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims 1-4 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claims 1 -4

The search of claims 1-4 was restricted to the different variables possibles for the different R, Y, Z and n and m.

The subject-matter of claim 25 and the dependents claims 26 to 41 is even broader than the scope of the claims 1 -23.

The search of claims 25 -41 was restricted to the inhibitors of cooper-containing amine oxidase and in particular to the inhibitors of cooper-containing amine oxidase which are semicarbazide-sensitive amine oxidase.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO GuideLine C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/053778

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004122011	A1	24-06-2004	NONE
WO 9932150	A	01-07-1999	AT 225187 T 15-10-2002 AU 751701 B2 22-08-2002 AU 1522099 A 12-07-1999 BR 9814422 A 10-10-2000 CA 2305436 A1 01-07-1999 DE 69808518 D1 07-11-2002 DE 69808518 T2 26-06-2003 DK 1047450 T3 27-01-2003 EP 1047450 A1 02-11-2000 ES 2184340 T3 01-04-2003 HU 0100427 A2 28-06-2001 JP 2001526245 T 18-12-2001 NO 20003256 A 22-06-2000 NZ 503962 A 28-03-2002 PL 341335 A1 09-04-2001 PT 1047450 T 28-02-2003 ZA 9811794 A 29-06-1999
EP 1331224	A	30-07-2003	AU 9228501 A 15-04-2002 CA 2423885 A1 27-03-2003 CN 1466580 A 07-01-2004 WO 0228844 A1 11-04-2002 US 2004024029 A1 05-02-2004
WO 9826773	A	25-06-1998	AT 259640 T 15-03-2004 AU 737117 B2 09-08-2001 BR 9714142 A 29-02-2000 CA 2264692 A1 25-06-1998 DE 69727695 D1 25-03-2004 DE 69727695 T2 10-02-2005 DK 946166 T3 03-05-2004 EP 0946166 A1 06-10-1999 ES 2212142 T3 16-07-2004 JP 2001507342 T 05-06-2001 NZ 334925 A 29-06-2001 PT 946166 T 30-06-2004 ZA 9711279 A 23-06-1998
WO 2005082343	A	09-09-2005	NONE

## 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 C 237/32	(2006.01)	C 0 7 C 237/32		4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/165	(2006.01)	A 6 1 K 31/165		4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/166	(2006.01)	A 6 1 K 31/166		
A 6 1 K 31/405	(2006.01)	A 6 1 K 31/405		
A 6 1 K 31/18	(2006.01)	A 6 1 K 31/18		
A 6 1 K 31/47	(2006.01)	A 6 1 K 31/47		
A 6 1 K 31/198	(2006.01)	A 6 1 K 31/198		
A 6 1 K 31/404	(2006.01)	A 6 1 K 31/404		
A 6 1 K 31/401	(2006.01)	A 6 1 K 31/401		
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709		
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725		
A 6 1 K 31/167	(2006.01)	A 6 1 K 31/167		
C 0 7 D 209/18	(2006.01)	C 0 7 D 209/18		
C 0 7 D 215/36	(2006.01)	C 0 7 D 215/36		
C 0 7 D 207/16	(2006.01)	C 0 7 D 207/16		
C 0 7 D 401/06	(2006.01)	C 0 7 D 401/06		
C 0 7 D 209/42	(2006.01)	C 0 7 D 209/42		
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00		
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00		
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00		
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00		
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 19/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1	
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/02		
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00		
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/00		
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 11/00		
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02		
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/04		
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/02		
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/02		
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/08		
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00		
A 6 1 P 31/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/06		
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 1/00		
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/00		
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 11/06		
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04		
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 1/18		
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 25/04		
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 25/28		
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/12		
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 3/04		
C 0 7 C 237/30	(2006.01)	A 6 1 P 3/10		

A 6 1 P 25/16

C 0 7 C 237/30

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 リュック・マルティ・クロゼル

スペイン、エ - 0 8 0 2 4 バルセロナ、エスコリアル 1 6 2 番、キント・プリメラ

(72)発明者 シルビア・ガルシア・ピセンテ

スペイン、サント・フェリウ・デ・リョブレガト、サクラメンテ 1 6 番、3 3 ア

(72)発明者 フランセスク・イラオラ・フォント

スペイン、エ - 0 8 0 1 2 バルセロナ、テロル 4 1 - 4 3 番、エントウレスエロ・セ

(72)発明者 ミリアム・ロヨ・エスポイト

スペイン、エ - 0 8 0 0 1 バルセロナ、ロンダ・デ・サント・パウル 3 6 番、クアルト・テルセラ

Fターム(参考) 4C031 HA07

4C063 AA01 BB04 CC14 CC15 DD03 EE01

4C069 AA18 BB02 BB22 BD05

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC13 BC14 BC28 BC30 GA07 MA02

MA03 MA05 NA14 ZA01 ZA08 ZA16 ZA33 ZA36 ZA42 ZA45

ZA51 ZA59 ZA66 ZA68 ZA70 ZA89 ZA96 ZB07 ZB11 ZB13

ZB15 ZB21 ZB26 ZB31 ZB35 ZC02 ZC21 ZC35

4C204 BB01 CB03 DB03 DB22 DB26 EB02 EB03 FB01 GB01

4C206 AA01 AA02 AA03 FA53 GA17 GA28 HA16 JA13 JA14 MA02

MA03 MA05 NA14 ZA01 ZA08 ZA16 ZA33 ZA36 ZA42 ZA45

ZA51 ZA59 ZA66 ZA68 ZA70 ZA89 ZA96 ZB07 ZB11 ZB13

ZB15 ZB21 ZB26 ZB31 ZB35 ZC35

4H006 AA01 AA03 AB20 AB21 AB22 AB23 AB25 AB26 AB27