

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2011年7月28日(28.07.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/089995 A1

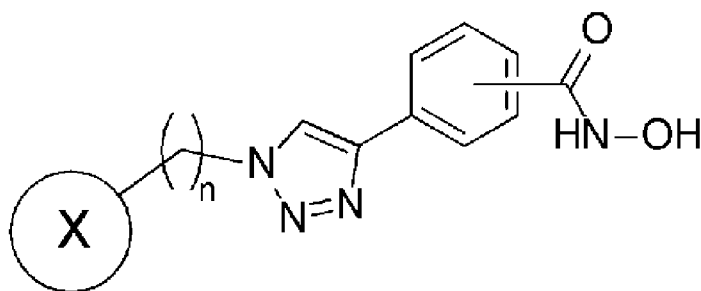
- (51) 国際特許分類:
C07D 249/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/050647
- (22) 国際出願日: 2011年1月17日(17.01.2011)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2010-011431 2010年1月21日(21.01.2010) JP
特願 2010-044283 2010年3月1日(01.03.2010) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 公立大学法人名古屋市立大学(Nagoya City University) [JP/JP]; 〒4678601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1番地 Aichi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 宮田 直樹(MIYATA, Naoki) [JP/JP]; 〒4678603 愛知県名古屋市瑞穂区田辺通3丁目1番地 公立大学法人名古屋市立大学 大学院薬学研究所内 Aichi (JP). 鈴木 孝禎(SUZUKI, Takayoshi) [JP/JP]; 〒4678603 愛知県名古屋市瑞穂区田辺通3丁目1番地 公立大学法人名古屋市立大学 大学院薬学研究所内 Aichi (JP). 太田 庸介(OTA, Yosuke) [JP/JP]; 〒4678603 愛知県名古屋市瑞穂区田辺通3丁目1番地 公立大学法人名古屋市立大学 大学院薬学研究所内 Aichi (JP). 上田 龍三(UEDA, Ryuzo) [JP/JP]; 〒4678601 愛知県名古屋

- (74) 代理人: 青山陽(Aoyama Yo); 〒4600012 愛知県名古屋市中区千代田五丁目14番27号 Aichi (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI

[続葉有]

(54) Title: HYDROXAMIC ACID DERIVATIVE AND HDAC8 INHIBITOR USING SAME

(54) 発明の名称: ヒドロキサム酸誘導体及びそれを用いたHDAC8阻害剤



(1)

(57) Abstract: Disclosed are: a compound which is capable of inhibiting the function of HDAC8; and an HDAC8 inhibitor. Specifically disclosed is a hydroxamic acid derivative which is characterized by being composed of a compound represented by general formula (1) (wherein X represents an aromatic substituent or an optionally substituted 3-8 membered ring, and n represents an integer of 0-20), or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or prodrug thereof.

(57) 要約: 【課題】HDAC8の機能を阻害することのできる化合物及びHDAC8阻害剤を提供する。
【解決手段】本発明のヒドロキサム酸誘導体は、下記一般式(1)(ただし、Xは芳香族置換基、又は置換基を有しても良い3~8員環を示し、nは0~20の整数を示す)、又はその薬学上許容される塩、水和物、溶媒和物若しくはプロドラッグからなることを特徴とする。



WO 2011/089995 A1

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類:

— 國際調查報告 (條約第 21 條(3))

明 細 書

発明の名称：

ヒドロキサム酸誘導体及びそれを用いたHDAC8阻害剤

技術分野

[0001] 本発明は、HDAC8の機能を選択的に阻害することのできるヒドロキサム酸誘導体及びそれを用いたHDAC8阻害剤に関する。

背景技術

[0002] ヒストンは、真核生物においてDNAを折りたたんでクロマチン構造を形成するタンパク質であり、様々な酵素の働きによって化学修飾され、これによりクロマチン構造が変化し、遺伝子の発現が制御されると考えられている。近年、こうしたエピジェネティックな遺伝子制御に関する様々な知見が発見されている。

[0003] 最近発見されたHistone Deacetylase（以下「HDAC」という）は、アセチル化されたヒストンのリジン残基を脱アセチル化する反応を触媒し、多くの遺伝子発現を制御している。ヒストンのリジン残基ε-アミノ基がアセチル化されると、ヒストンの正電荷が中和されてヌクレオソーム構造が弛緩する。すなわち、そのプロモータ領域には転写調節因子がアクセスし易くなり、結果的に転写が活性化する。また、逆にヒストンの脱アセチル化が亢進するとヌクレオソーム構造が凝縮し、転写が抑制される。

[0004] HDACにはHDAC1～HDAC11までの11種類のアイソフォームが知られており、最近の研究によると、HDAC8を阻害することによって血液系がん細胞の増殖抑制や、神経芽細胞腫の分化誘導が可能となることが報告されている（非特許文献1、非特許文献2）。

[0005] しかし、HDAC8が生体にどのような影響を与えるかなど、生物学的意義に関しては未だ不明な点も多い。このため、HDAC8の触媒作用を阻害する物質（すなわちHDAC8阻害剤）を見つければ、これをHDAC8の機能を調べるためのバイオプローブとして用いたり、新しいタイプの抗がん

剤として利用したりすることが期待できる。

- [0006] これまでに報告されたHDAC8を阻害する化合物として、SAHA（非特許文献3）、PCI-34051（非特許文献1）等が挙げられる。

先行技術文献

非特許文献

- [0007] 非特許文献1 : Leukemia 2008, 22, 1026-1034
非特許文献2 : Clin Cancer Res 2009, 15, 91-99
非特許文献3 : Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 3003-3007, 1998

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0008] 本発明は、上記従来の実情に鑑みてなされたものであり、HDAC8の機能を阻害することのできる化合物及びHDAC8の機能を阻害することのできるHDAC8阻害剤を提供することを解決すべき課題としている。

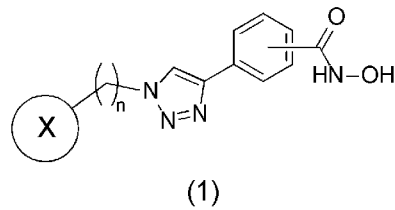
課題を解決するための手段

- [0009] 本発明者らは、アジドとアルキンとの1,3-双極子付加環化反応(Huisgen反応、別名：クリック反応)を利用して、HDAC8阻害活性を有する化合物の探索を網羅的に行った。すなわち、HDAC8の結晶構造解析をもとに、酵素活性の中心となる亜鉛に配位可能なヒドロキサム酸構造を有する複数種類のアルキン化合物と、HDAC8のサブポケットに収まるであろう複数種類のアジド化合物とを上記クリック反応によって環化させ、様々な化合物を合成し、そのHDAC8に対する阻害活性を調べた。その結果、上記課題を解決可能な化合物を発見し、本発明を完成するに至った。
- [0010] すなわち、本発明のヒドロキサム酸誘導体は、下記一般式(1)（ただし、Xは芳香族置換基、又は置換基を有しても良い3～8員環を示し、nは0～20の整数を示す）、又はその薬学上許容される塩、水和物、溶媒和物若しくはプロドラッグからなることを特徴とする。ここで、芳香族置換基とはベンゼン環の他、ナフチル環等の多環式芳香族環や複素環も含む意味であり

、置換基を有していてもよい。又は置換基を有しても良い3～8員環はシクロアルカン環のほか、アダマンタン環のように、架橋炭素環を有するものでもよい。これらのなかでも、ベンゼン環及びシクロアルカン環が好ましい。

なお、ヒドロキサム酸基はベンゼン環のメタ位に結合したものは、HDAC8を阻害する選択性に優れており特に好ましい。

[0011] [化1]



[0012] 本発明者らの試験結果によれば、上記ヒドロキサム酸誘導体（1）は、HDAC8の酵素活性を阻害することができる。このため、HDAC8の機能を調べるための生物学的ツールとして好適に用いることができる。また、癌細胞増殖抑制作用も有しており、抗がん剤として利用することも期待される。

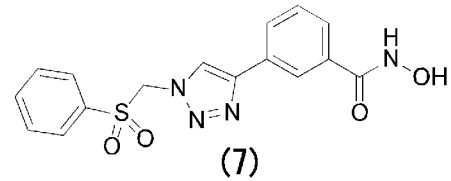
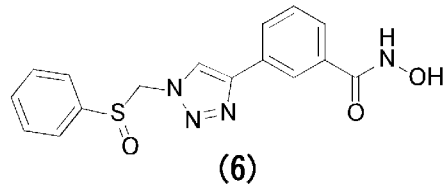
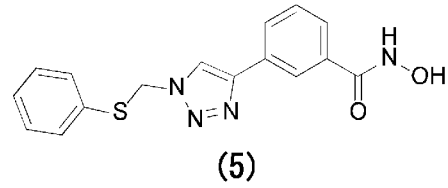
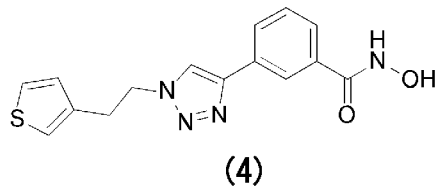
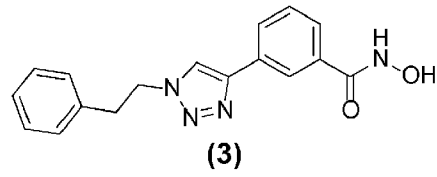
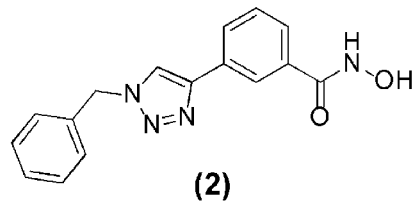
[0013] なお、プロドラッグとは、生体内で加水分解されてヒドロキサム酸誘導体（1）を再生する化合物をいう。

[0014] 上記本発明のヒドロキサム酸誘導体（1）の中でも、nは1～5の整数であることが好ましい。さらに好ましいのはnが1～3の整数である

[0015] また、上記本発明のヒドロキサム酸誘導体（1）のXはフェニル基、p-メトキシベンジル基、ナフチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、チオフェン基、フェニルスルファニル基、フェニルスルフィニル基及びフェニルスルホニル基のいずれかであることが好ましい。さらに好ましいのは、下記構造式（2）～（7）に示すヒドロキサム酸誘導体である。本発明者らの試験結果によれば、この化合物は特にHDAC8阻害活性が大きく、選択性にも優れている。Xに結合する置換基としては、CH₃、OCH₃、Cl、F、CF₃、NO₂などが挙げられるが、置換基はないことが好ましい。

[0016]

[化2]



図面の簡単な説明

[0017] [図1] クリック反応を示す模式図である。

[図2] SAHA, PCI-34051、実施例1~24及び比較例1~30のHDAC8蛍光アッセイの結果を示すグラフである。

[図3] SAHA, PCI-34051及び比較例31~90のHDAC8蛍光アッセイの結果を示すグラフである。

[図4] SAHA, PCI-34051、実施例1~24及び比較例1~30のHDACs蛍光アッセイの結果を示すグラフである。

[図5] SAHA、PCI-34051及び比較例31~90のHDACs蛍光アッセイの結果を示すグラフである。

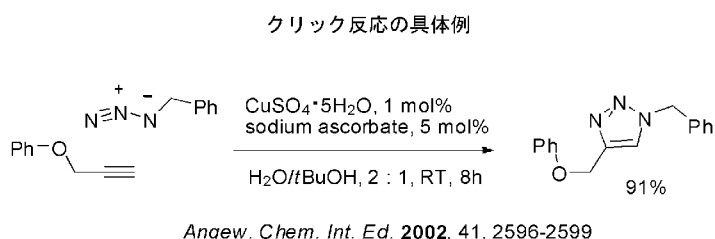
[図6] SAHA, PCI-34051、実施例2及び実施例25~55のHDAC8蛍光アッセイの結果を示すグラフである。

[図7] SAHA, PCI-34051、実施例2及び実施例25~55のHDACs蛍光アッセイの結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0018] 本発明者らは、穏やかな条件下で迅速に反応が進行する、Cu(I)を触媒としたアジドとアルキンとの1,3-双極子付加環化反応(Huisgen反応、別名：クリック反応、下記具体例参照)を利用して、HDAC8阻害活性を有する化合物の探索を網羅的に行った。このクリック反応は副生成物が生成しないため、精製操作が不要という利点もある。

[0019] [化3]



[0020] クリック反応を用いた分子設計は、次の方針に基づいて行った。

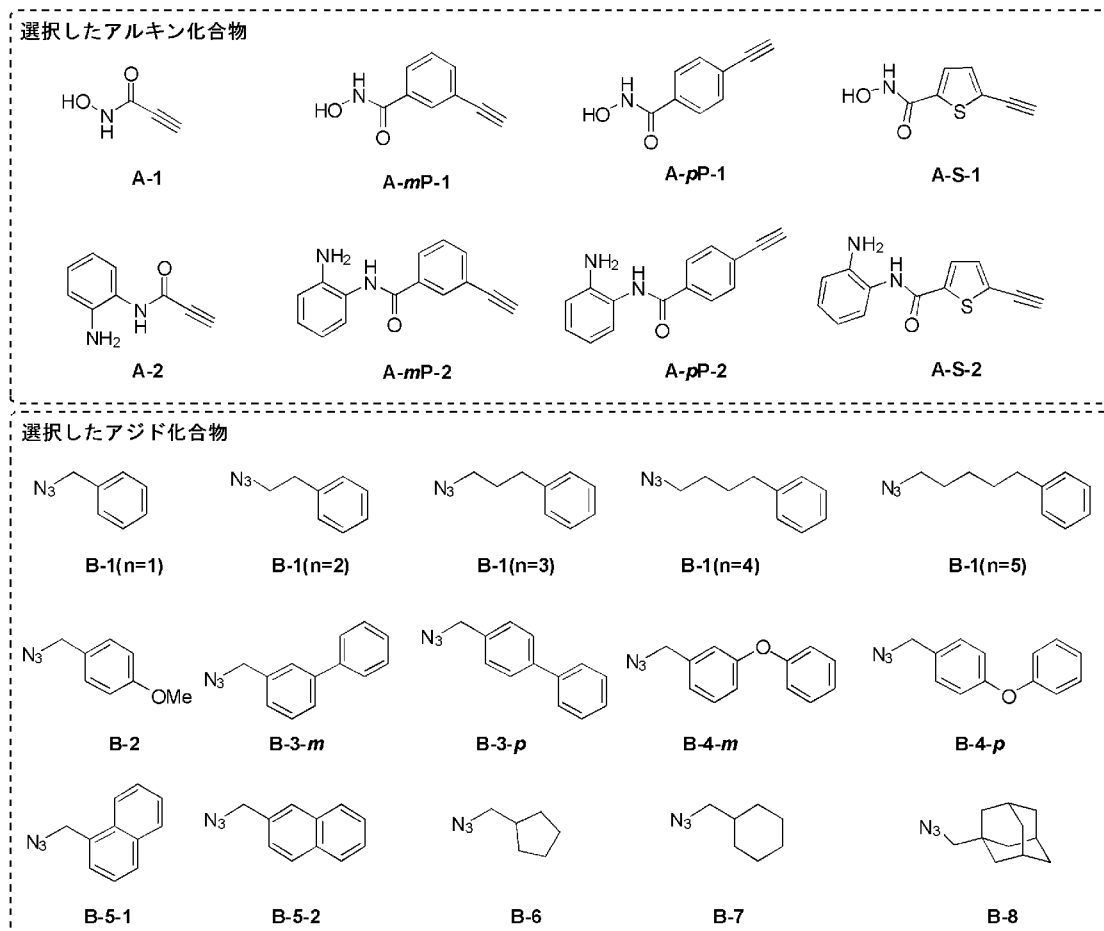
すなわち、クリック反応の一方の基質となるアルキン化合物は、HDAC8の結晶構造解析をもとに、酵素活性の中心となる亜鉛に配位可能なヒドロキسام酸構造を有するアルキン化合物から選んだ。

また、クリック反応の他方の基質となるアジド化合物は、HDAC8のサブポケットに収まるであろうアジド化合物から選んだ。

具体的には、下記構造式で示される複数のアルキン化合物のうちの一つと、複数のアジド化合物のうちの一つとをクリック反応によって環化させ、様々なヒドロキسام酸誘導体を合成し、HDAC8に対する阻害活性を調べた。

[0021]

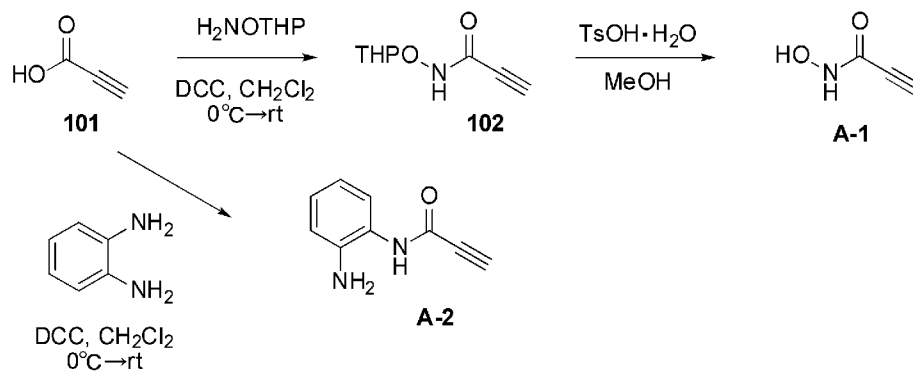
[化4]



[0022] <アルキン化合物の合成>

上記（化4）に示すアルキン化合物（A-1）及びアルキン化合物（A-2）の合成は、下記（化5）の合成ルートに従って行った。以下に詳細を述べる。

[0023] [化5]



[0024] プロピオール酸ヒドロキサミド (A-1) の合成

工程 1 : プロピオール酸 (2-テトラヒドロピラニルオキシ) アミド (102) の合成

プロピオール酸 (101) (300 mg) をジクロロメタン (6 mL) に溶解し、NH₂OHP (552 mg) を加えた。氷冷下、反応液にジクロロメタン (9 mL) に溶解させた DCC (972 mg) を滴下し、氷冷下30分間攪拌し、さらに室温で3時間攪拌した。氷浴で反応液を冷却し、ろ過した後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) で精製し、化合物 (102) (416 mg, 収率57%) を淡黄色オイルとして得た。得られたプロピオール酸 (2-テトラヒドロピラニルオキシ) アミド (102) の¹H-NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ ; ppm) 8.76 (1H, s), 5.01 (1H, s), 3.96 (1H, t, J = 10.2 Hz), 3.69-3.65 (1H, m), 2.89 (1H, s), 1.94-1.78 (3H, m), 1.71-1.61 (3H, m)

[0025] 工程 2 : プロピオール酸ヒドロキサミド (A-1) の合成

上記のようにして得られたプロピオール酸 (2-テトラヒドロピラニルオキシ) アミド (102) (416 mg) と、トシル酸一水和物 (46.8 mg) とをメタノール (20 mL) に溶解し、室温で30時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、粗結晶 (147 mg, 収率70%) を得た。粗結晶をMeOHから再結晶しプロピオール酸ヒドロキサミド (A-1) (70 mg, 収率33%) を白色個体としてを得た。このものの融点データ、¹H-NMRデータ、¹³C-NMRデータ及びHRMS (EI) データを以下に示す。

融点 : 68.9-70.9 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, δ ; ppm) 11.2 (1H, br), 9.28 (1H, s), 4.18 (1H, s)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz, δ ; ppm) 149.15, 77.32, 76.03

HRMS (EI) Calcd. for C₃H₃O₂N 85.016, Found 85.015.

[0026] プロピオール酸 (2-アミノフェニル)アミド (A-2) の合成

上記化合物 (A-1) の合成と同様の方法により、化合物 (A-2) を合成した。すなわち、NH₂OHPの代わりにo-フェニレンジアミン (509 mg) を用いて化合物 (A-2) (26.4 mg, 収率3.8%) を白色固体として得た。得られた化合物 (A-2) の融点データ、¹H-NMRデータ、¹³C-NMRデータ及びMS (EI) データを以下に示す。

融点 : 127-128 ° C

¹H-NMR (DMSO- d₆, 500 MHz, δ ; ppm) 9.97 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.93 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.73 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.55 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.91 (2H, s), 4.32 (1H, s)

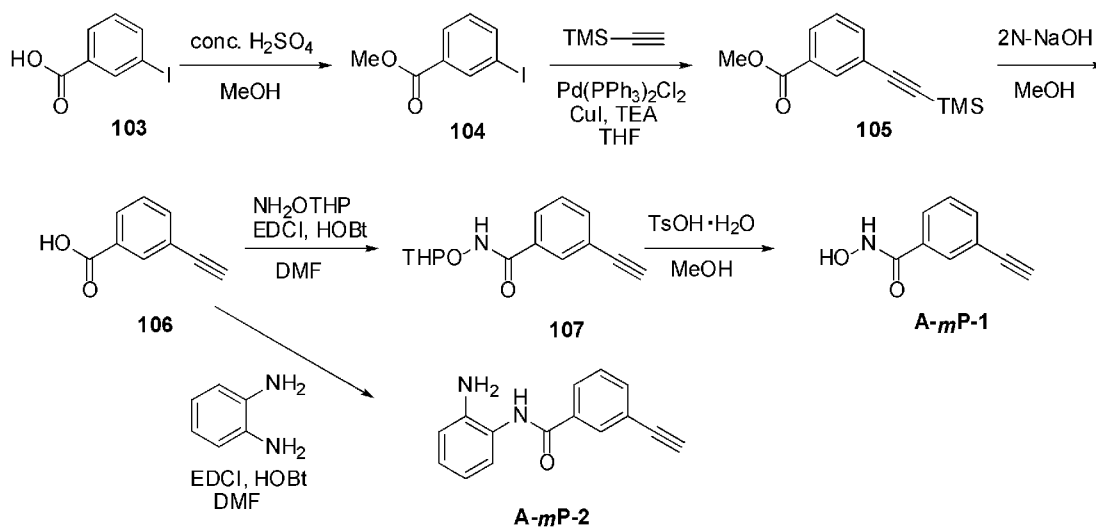
¹³C-NMR (DMSO- d₆, 500 MHz, δ ; ppm) 149.94, 141.94, 126.59, 125.52, 121.65, 116.01, 115.96, 78.43, 76.61

MS (EI) m/z 160 (M⁺); Anal. Calcd. for C₉H₈N₂O: C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49. Found: C, 67.80; H, 5.09; N, 17.11

[0027] アルキン化合物 (A-mP-1) 及びアルキン化合物 (A-mP-2) の合成

アルキン化合物 (A-mP-1) 及びアルキン化合物 (A-mP-2) は、下記化6の合成ルートに従って合成した。以下に詳細を述べる。

[0028] [化6]



[0029] 3-エチニル-N-ヒドロキシベンズアミド (A-mP-1) の合成

工程1: 3-ヨード安息香酸メチルエステル (104) の合成

3-ヨード安息香酸 (103) (3.00 g) をメタノール (60 mL) に溶解し、濃硫酸 (2 mL) を加え、21時間還流した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル (100 mL) に溶解させ、有機層を水 (100 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、3-ヨード安息香酸メチルエステル (104) (3.04 g, 収率96%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 8.38 (1H, t, $J = 1.5$ Hz), 8.00 (1H, d t, $J = 1.5, 7.9$ Hz), 7.88 (1H, m), 7.19 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.92 (3H, s).

[0030] 工程2: 3-[(トリメチルシリル) エチニル] 安息香酸メチルエステル (105) の合成

工程1で得られた3-ヨード安息香酸メチルエステル (104) (3.04 g) をTHF (24 mL) に溶解し、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (244 mg)、CuI (133 mg)、トリエチルアミン (6 mL)、トリメチルシリルアセチレン (1.37 g) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で26時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮後、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン: 酢酸エチル = 50:1) で精製し、表題化合物 (2.42 g, 収率90%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 8.14 (1H, t, $J = 1.5$ Hz), 7.98 (1H, d t, $J = 1.2, 7.9$ Hz), 7.63 (1H, dt, $J = 1.4, 7.6$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.92 (3H, s), 0.259 (9H, s)

[0031] 工程3: 3-エチニル安息香酸 (106) の合成

工程2で得られた3-[(トリメチルシリル) エチニル] 安息香酸メチルエステル (105) (2.42 g) をメタノール (30 mL) に溶解し、氷冷下2N水酸化ナトリウム水溶液 (10.4 mL) を加え、7時間室温で攪拌した。反応液を2N 塩酸で酸性 (pH 3~4) とし、減圧下で濃縮した。残渣に水 (100 mL) を加え、酢酸エチ

ル (100 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、3-エチニル安息香酸 (106) (1.50 g, 収率99%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 8.24 (1H, t, $J = 1.5$ Hz), 8.09 (1H, d t, $J = 1.5, 7.9$ Hz), 7.73 (1H, dt, $J = 1.4, 7.6$ Hz), 7.46 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.15 (1H, s)

[0032] 工程4 : 3-エチニル-N-(2-テトラヒドロピラニルオキシ) ベンズアミド (107) の合成

工程3で得られた3-エチニル安息香酸 (106) (669 mg)、EDCI (1.49 g)、HOBt \cdot H $_2$ O (1.19 g)、NH $_2$ OTHP (1.07 g)をDMF (10 mL) に溶解し、室温で31時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム (100 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン : 酢酸エチル=1 : 1) で精製し、3-エチニル-N-(2-テトラヒドロピラニルオキシ) ベンズアミド (107) (1.04 g, 収率93%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 8.78 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.41 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 5.08 (1H, t, $J = 3.0$ Hz), 4.02-3.98 (1H, m), 3.69-3.65 (1H, m), 3.14 (1H, s), 1.93-1.84 (3H, m), 1.68-1.60 (3H, m).

[0033] 工程5 : 3-エチニル-N-ヒドロキシベンズアミド (A-mP-1) の合成

工程4で得られた3-エチニル-N-(2-テトラヒドロピラニルオキシ) ベンズアミド (107) (1.04 g)とトシル酸一水和物 (80.7 mg)とをメタノール (30 mL) に溶解し、室温で20時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン : 酢酸エチル=1 : 1) で精製し、表題化合物 (585 mg, 収率86%) の粗結晶を得た。粗結晶をMeOHから再結晶し、3-エチニル-N-ヒドロキシベンズアミド (A-mP-1) (304 mg, 収率45%) を白色固体として得た。

融点 : 165–166 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, δ ; ppm) 11.3 (1H, br), 9.14 (1H, br), 7.82 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.8 Hz), 4.28 (1H, s)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz, δ ; ppm) 163.07, 134.07, 133.08, 129.81, 128.89, 127.35, 121.75, 82.65, 81.40

MS (EI) m/z 161 (M⁺); Anal. Calcd. for C₉H₇NO₂ : C, 67.07; H, 4.38; N, 8.69, Found: C, 66.89; H, 4.47; N, 8.71

[0034] N-(2-アミノフェニル) 3-エチニルベンズアミド (A-mP-2) の合成

工程 1 : N-(2-アミノフェニル) 3-エチニルベンズアミド (A-mP-2) の合成

前述した3-エチニル-N-ヒドロキシベンズアミド (A-mP-1) の合成における工程3で得られた3-エチニル安息香酸 (106) (526 mg) とEDCI (1.52 g) と HOBt · H₂O (1.21 g) と o-フェニレンジアミン (3.89 g) とをDMF (10 mL) に溶解し、室温で32時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム (100 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、粗結晶 (770 mg, 収率91%) を得た。粗結晶をMeOH-CH₂Cl₂から再結晶し、N-(2-アミノフェニル) 3-エチニルベンズアミド (A-mP-2) (516 mg, 収率61%) を白色個体として得た。

融点 : 194–195 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, δ ; ppm) 9.73 (1H, br), 8.09 (1H, br), 7.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.97 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J = 1.2, 7.9 Hz), 6.59 (1H, t, J = 7.3 Hz), 4.93 (2H, br), 4.30 (1H, s)

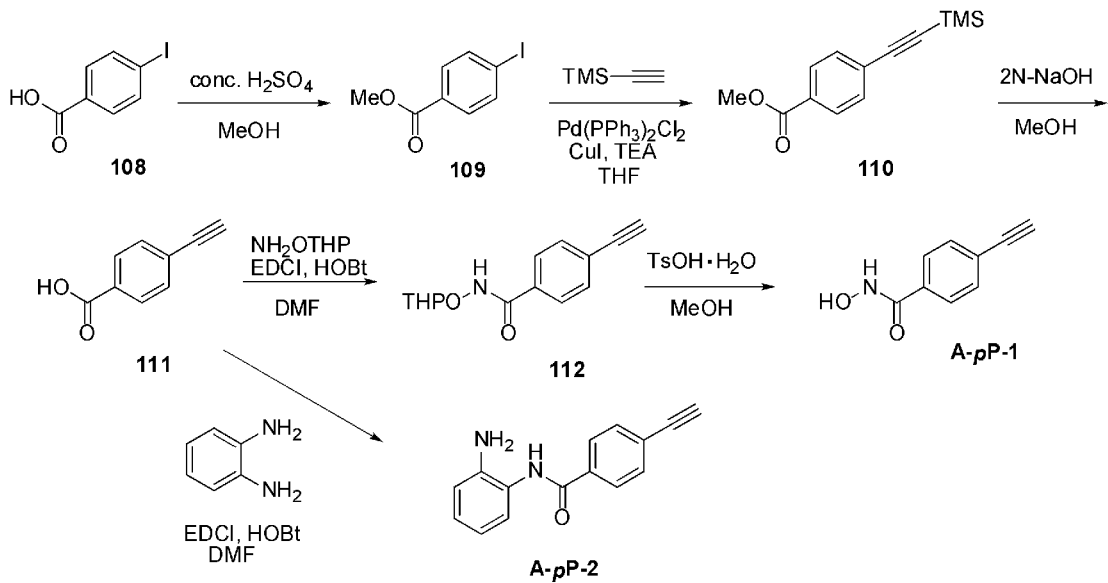
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz, δ ; ppm) 164.47, 143.28, 135.09, 134.35, 13

0.88, 128.85, 128.38, 126.86, 126.69, 122.96, 121.76, 116.20, 116.06, 82.92, 81.43

MS (EI) m/z 236 (M^+); Anal. Calcd. for $C_{15}H_{12}N_2O \cdot 1/3H_2O$: C, 74.36; H, 5.27; N, 11.56, Found: C, 74.67; H, 5.21; N, 11.68.

[0035] 化合物 (A-pP-1) 及び (A-pP-2) の合成は、下記化7の合成ルートに従って合成した。以下に詳細を述べる。

[0036] [化7]



[0037] 4-エチニル-N-ヒドロキシベンズアミド (A-pP-1) の合成

工程1: 4-ヨード安息香酸メチルエステル(109)の合成

3-ヨード安息香酸メチルエステル (104)の合成と同様の合成方法により、4-ヨード安息香酸 (3.00 g)を用いて、4-ヨード安息香酸メチルエステル(109) (3.14 g、収率99%)を白色固体として得た。得られた化合物(109)の¹H-NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ ; ppm) 7.81 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.91 (3H, s)

[0038] 工程2: 4-[(トリメチルシリル) エチニル] 安息香酸メチルエステル(110)の合成

上記工程1で得られた化合物 (109) (2.03 g) をTHF (16 mL) に溶解し

、PdCl₂(PPh₃)₂ (267 mg)、CuI (145 mg)、トリエチルアミン (4 mL)、トリメチルシリルアセチレン (1.49 g) を加え、アルゴン雰囲気下、80°Cで18時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、化合物 (110) (1.89 g, 収率64%) を黄色固体として得た。得られた化合物 (110) の¹H-NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 7.97 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.92 (3H, s), 0.261 (9H, s).

[0039] 工程3 : 4-エチニル安息香酸(111)の合成

上記化合物(105)の合成と同様の操作により化合物(109) (1.89 g) を処理して、化合物(110) (1.10 g, 収率92%) を茶色固体として得た。得られた化合物 (110) の¹H-NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 8.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.27 (1H, s)

[0040] 工程4 : 4-エチニル-N-(2-テトラヒドロピラニルオキシ) ベンズアミド(112)の合成

前述した3-エチニル-N-(2-テトラヒドロピラニルオキシ) ベンズアミド (107) の合成と同様の方法により、化合物(112)を合成した。すなわち、3-エチニル安息香酸(106)の代わりに、4-エチニル安息香酸(111) (524 mg)を用いて、化合物(112) (759 mg, 収率86%)を茶色固体として得た。得られた化合物(112)の¹H-NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 8.78 (1H, br), 7.72 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.2 Hz), 5.08 (1H, s), 4.02-3.98 (1H, m), 3.68-3.65 (1H, m), 3.21 (1H, s), 1.92-1.84 (3H, m), 1.67-1.59 (3H, m).

[0041] 工程5 : 4-エチニル-N-ヒドロキシベンズアミド (A-p-P-1) の合成

3-エチニル-N-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)ベンズアミド(107)の代わりに、4-エチニル-N-(2-テトラヒドロピラニルオキシ) ベンズアミド(112) (759 mg)を用いて、化合物 (A-p-P-1) (128 mg, 収率26%) を茶色固体として

得た。得られた化合物 (A-pP-1) の融点データ、¹H-NMRデータ、¹³C-NMRデータ及びMS (EI) データを以下に示す。

融点 : 166-167 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, δ ; ppm) 11.3 (1H, br), 9.12 (1H, br), 7.75 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.37 (1H, s)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz, δ ; ppm) 163.23, 132.77, 131.61, 127.04, 124.25, 82.72, 82.66

MS (EI) m/z 161 (M⁺); Anal. Calcd. for C₉H₇NO₂ · 1/10H₂O : C, 66.33; H, 4.45; N, 8.60. Found: C, 66.48; H, 4.72; N, 8.87

[0042] N-(2-アミノフェニル) 4-エチニルベンズアミド (A-pP-2) の合成
4-エチニル-N-ヒドロキシベンズアミド (A-pP-1) の合成における工程4と同様の合成方法により、化合物 (A-pP-2) を合成した。すなわち、3-エチニル安息香酸(106)の代わりに、4-エチニル安息香酸(111) (402 mg) を用いて、化合物 (A-pP-2) (245 mg, 収率38%) を茶色固体として得た。得られた化合物 (A-pP-2) の融点データ、¹H-NMRデータ、¹³C-NMRデータ及びMS (EI) データを以下に示す。

融点 : 181-183 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, δ ; ppm) 9.73 (1H, br), 7.99 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.99-6.96 (1H, m), 6.78-6.77 (1H, m), 6.61-6.58 (1H, m), 4.92 (2H, s), 4.41 (1H, s)

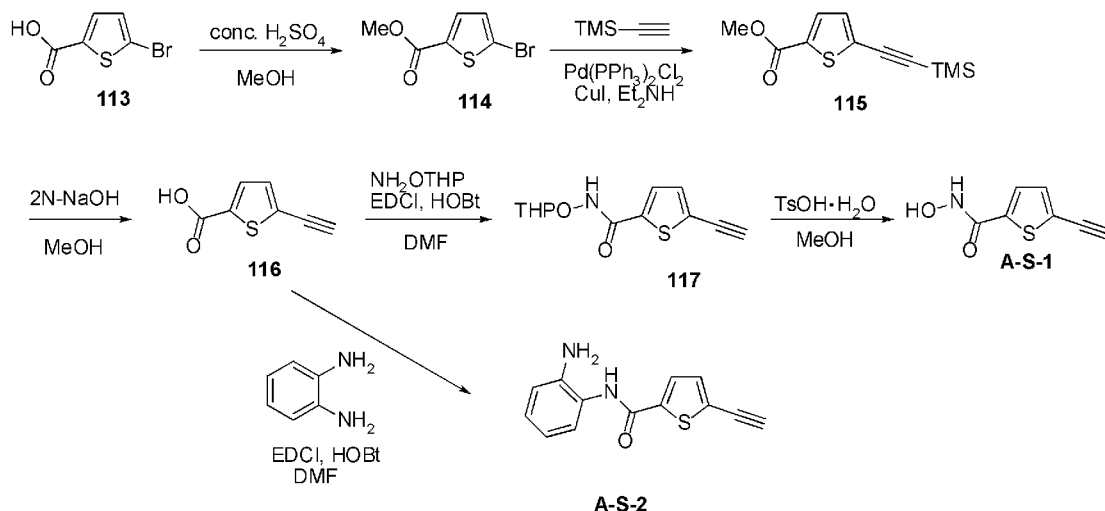
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, δ ; ppm) 164.41, 143.13, 134.62, 131.47, 127.96, 126.67, 126.52, 124.45, 122.90, 116.06, 115.95, 82.82, 82.79

MS (EI) m/z 236 (M⁺); Anal. Calcd. for C₁₅H₁₂N₂O · 1/5H₂O : C, 75.11; H, 5.21; N, 11.68. Found: C, 75.08; H, 5.09; N, 11.67

[0043] 化合物 (A-S-1) 及び化合物 (A-S-2) の合成は下記化8の合成ルートに従って行った。以下に詳細を述べる。

[0044]

[化8]



[0045] 5-エチニルチオフェン-2-カルボン酸ヒドロキサミド (A-S-1) の合成
 工程 1 : 5-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸メチルエステル(114)の合成

前述した3-ヨード安息香酸メチルエステル(104)の合成における3-ヨード安息香酸 (103)の代わりに、5-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸 (113) (1.00 g)を用い、同様の方法により化合物(114) (1.03 g、収率96 %)を白色固体として得た。得られた化合物(114)の¹H-NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ ; ppm) 7.55 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.07 (1H, d, J = 4.0 Hz), 3.88 (3H, s)

[0046] 工程 2 : 5-トリメチルシラニルエチニルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(115)の合成

上記の方法で得られた5-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸メチルエステル(114) (1.03 g)をジエチルアミン(16 mL)に溶解し、PdCl₂(PPh₃)₂(32.7 mg)、CuI (3.3 mg)、トリメチルシリルアセチレン(687 mg)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、残渣にEt₂O (50 mL)を加え、有機層を1N 塩酸水溶液 (50 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン : 酢酸エチル=20 : 1) で精製し、化合物(115) (895 mg, 収率8

1%) を黄色固体として得た。得られた化合物 (115) の¹H-NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 7.63 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.16 (1H, d, J = 4.0 Hz), 3.88 (3H, s), 0.257 (9H, s)

[0047] 工程3 : 5-エチニルチオフェン-2-カルボン酸(116)の合成

工程2で得られた5-トリメチルシラニルエチニルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(115) (895 mg)を用いて、前述した化合物 (Amp-1) の合成における工程3と同様の方法で5-エチニルチオフェン-2-カルボン酸(116) (224 mg, 収率90%) を白色固体として得た。

得られた化合物(116)の¹H-NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, δ; ppm) 7.64 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 3.7 Hz), 4.80 (1H, s)

[0048] 工程4 : 5-エチニルチオフェン-2-カルボン酸 (2-テトラヒドロピラノキシ) アミド(117)の合成

5-エチニルチオフェン-2-カルボン酸(116) (150 mg)を用いて、前述した化合物 (Amp-1) の合成における工程4と同様の合成方法により、化合物(117) (224 mg, 収率90%) を白色固体として得た。得られた化合物(117)の¹H-NMRデータを以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, δ; ppm) 11.9 (1H, br), 7.62 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.39 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.96 (1H, s), 4.77 (1H, s), 4.05-4.01 (1H, m), 3.55-3.53 (1H, m), 1.73-1.71 (3H, m), 1.55-1.53 (3H, m)

[0049] 工程5 : 5-エチニルチオフェン-2-カルボン酸ヒドロキサミド (A-S-1) の合成

化合物 (Amp-1) の合成における工程5と同様の合成方法により、化合物(117)を合成した。すなわち、3-エチニル-N-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)ベンズアミド(117)の代わりに、上記 (ステップ5-4) で合成した5-エチニルチオフェン-2-カルボン酸 (2-テトラヒドロピラノキシ) アミド(117) (224 mg)を用いて、化合物 (A-S-1) (52 mg, 収率35%) を茶色固体と

して得た。得られた化合物 (A-S-1) の融点データ、¹H-NMRデータ、¹³C-NMRデータ及びMS (EI) データを以下に示す。

融点 : 146-147 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, δ ; ppm) 11.4 (1H, br), 9.25 (1H, br), 7.53 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.74 (1H, s)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, δ ; ppm) 158.32, 138.73, 133.83, 127.36, 124.66, 86.93, 76.20

MS (EI) m/z 167 (M⁺); Anal. Calcd. for C₇H₅NO₂S · 1/5H₂O : C, 49.23; H, 3.19; N, 8.20. Found: C, 49.10; H, 3.18; N, 8.07

[0050] 5-エチニルチオフェン-2-カルボン酸 (2アミノフェニル) アミド (A-S-2) の合成

上記5-エチニルチオフェン-2-カルボン酸 (116) (100 mg) を用い、化合物 (A-mP-1) の合成の工程4と同様の方法により、化合物 (A-S-2) (49 mg, 収率31%) を茶色固体として得た。得られた化合物 (A-S-2) の融点データ、¹H-NMRデータ、¹³C-NMRデータ及びMS (EI) データを以下に示す。

融点 : 143 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, δ ; ppm) 9.88 (1H, br), 7.98 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.07-7.04 (1H, m), 6.85 (1H, dd, J = 1.2, 8.2 Hz), 6.66 (1H, dt, J = 1.2, 7.9 Hz), 5.01 (2H, s), 4.83 (1H, s)

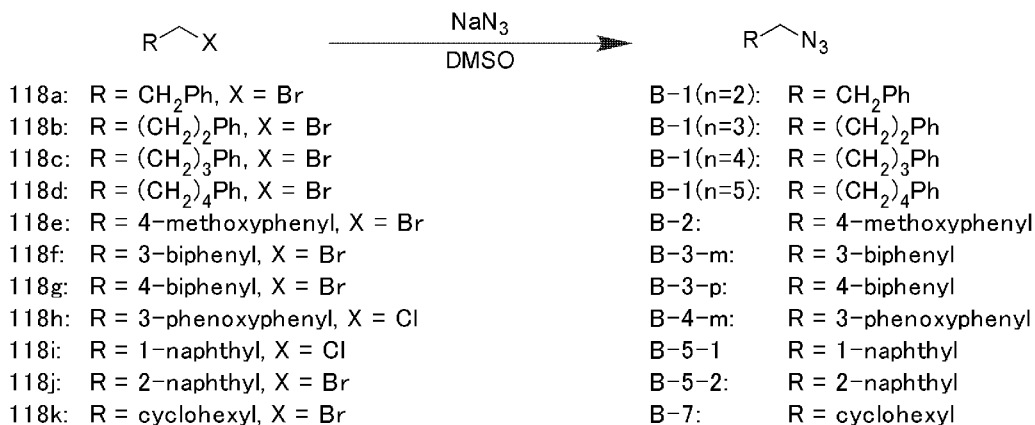
¹³C-NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ ; ppm) 159.04, 143.46, 141.22, 133.93, 128.97, 127.03, 126.98, 125.45, 122.13, 116.17, 116.01, 87.04, 76.42

MS (EI) m/z 242 (M⁺); Anal. Calcd. for C₇H₅NO₂S · 1/4H₂O : C, 63.27; H, 4.29; N, 11.35. Found: C, 63.17; H, 4.30; N, 11.29

[0051] 下記化9の合成ルートに従って、化合物 (B-1~5) 及び化合物 (B-7) を合成した。以下に詳細を述べる。

[0052]

[化9]



[0053] 2-フェネチルアジド (B-1 (n=2)) の合成

(2-ブロモエチル) ベンゼン (118a) (1.00 g) に0.5M アジ化ナトリウムDMSO溶液 (14.9 mL) を加え、室温で1.5時間攪拌した。氷冷下で水 (34.0 mL) を加え、反応液を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を水 (100 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン : 酢酸エチル=50 : 1) で精製し、2-フェネチルアジド (B-1 (n=2)) (631 mg, 収率76%) を淡黄色オイルとして得た。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 7.33-7.21 (5H, m), 3.50 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.31 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 600 MHz, δ; ppm) 137.99, 128.72, 128.62, 126.76, 52.44, 35.33

なお、(B-1 (n=1)) の化合物を合成しようとする場合は、(2-ブロモエチル) ベンゼン (118a) の替りに、(2-ブロモメチル) ベンゼンを用いればよい。

[0054] 3-フェニルプロピルアジド (B-1 (n=3)) の合成

(2-ブロモエチル) ベンゼン (118a) の代わりに3-フェニルプロピルブロマイド (118b) (1.00 g) を用い、2-フェネチルアジド (B-1 (n=2)) の合成と同様の方法により表題化合物 (445 mg, 収率55%) を淡黄色オイルとし

て得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 7.31–7.17 (5H, m), 3.28 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.69 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.91 (2H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz, δ ; ppm) 140.85, 128.51, 128.45, 126.14, 50.64, 32.76, 30.43

[0055] 4-フェニルブチルアジド (B-1 ($n=4$)) の合成

(2-ブロモエチル) ベンゼン (118a) の代わりに4-フェニルブチルブロマイド (118c) (1.00 g) を用い、2-フェネチルアジド (B-1 ($n=2$)) の合成と同様の方法により4-フェニルブチルアジド (B-1 ($n=4$)) (475 mg、収率58 %) を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 7.30–7.17 (5H, m), 3.28 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.65 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.74–1.68 (2H, m), 1.66–1.60 (2H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 141.80, 128.37, 128.35, 125.89, 51.34, 35.35, 28.42

[0056] 5-フェニルペンチルアジド (B-1 ($n=5$)) の合成

(2-ブロモエチル) ベンゼン (118a) の代わりに(5-ブロモペンチル) ベンゼン (118d) (1.00 g) を用い、2-フェネチルアジド (B-1 ($n=2$)) の合成と同様の方法により5-フェニルペンチルアジド (B-1 ($n=5$)) (627 mg、収率75 %) を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 7.29–7.16 (5H, m), 3.25 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.65 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.68–1.59 (4H, m), 1.44–1.38 (2H, m)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 142.26, 128.34, 128.29, 125.73, 51.36, 35.74, 30.94, 28.72, 26.34

[0057] 4-メトキシベンジルアジド (B-2) の合成

(2-ブロモエチル) ベンゼン (118a) の代わりに4-メトキシベンジルブロマイド (118e) (1.00 g) を用い、2-フェネチルアジド (B-1 ($n=2$)) の合

成と同様の方法により4-メトキシベンジルアジド (B-2) (485 mg、収率60%) を淡黄色オイルとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 7.24 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.26 (2H, s), 3.81 (3H, s); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 600 MHz, δ ; ppm) 159.60, 129.72, 127.36, 114.16, 55.26, 54.36; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_9\text{ON}_3$ 163.075, Found 163.076.

[0058] 3-フェニルベンジルアジド (B-3-m) の合成

(2-ブロモエチル) ベンゼン (118a) の代わりに3-フェニルベンジルブロマイド (118f) (1.00 g) を用い、2-フェネチルアジド (B-1 ($n=2$)) の合成と同様の方法により3-フェニルベンジルアジド (B-3-m) (662 mg、収率78%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 7.59–7.52 (4H, m), 7.46–7.42 (3H, m), 7.37–7.34 (1H, m), 7.29 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.39 (2H, s)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 141.95, 140.66, 135.94, 129.28, 128.84, 127.56, 127.20, 127.14, 127.00, 126.98, 54.87

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3$ 209.095, Found 209.096

[0059] 4-フェニルベンジルアジド (B-3-p) の合成

(2-ブロモエチル) ベンゼン (118a) の代わりに4-フェニルベンジルブロマイド (118g) (1.00 g) を用い、2-フェネチルアジド (B-1 ($n=2$)) の合成と同様の方法により4-フェニルベンジルアジド (B-3-p) (180 mg、収率21%) を淡黄色オイルとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 7.62–7.59 (4H, m), 7.45 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.40–7.35 (3H, m), 4.39 (2H, s)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 141.31, 140.54, 134.37, 128.84, 128.67, 127.58, 127.52, 127.13, 54.57

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3$ 209.095, Found 209.095

[0060] 3-フェノキシベンジルアジド (B-4-m) の合成

3-フェノキシベンジルアジド (B-4-m)

(2-ブロモエチル) ベンゼン (118a) の代わりに3-フェノキシベンジルクロライド (118h) (1.00 g) を用い、2-フェネチルアジド (B-1 (n=2)) の合成と同様の方法により3-フェノキシベンジルアジド (B-4-m) (1.03 g、収率86%) を淡黄色オイルとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 7.37–7.32 (3H, m), 7.12 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.05–7.01 (3H, m), 6.89–6.96 (2H, m), 4.30 (2H, s)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 600 MHz, δ ; ppm) 157.79, 156.78, 137.29, 130.19, 129.85, 123.60, 122.77, 119.15, 118.48, 118.27, 54.42

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ON}_3$ 225.090, Found 225.090

[0061] 1-アジドメチルナフタレン (B-5-1) の合成

(2-ブロモエチル) ベンゼン (118a) の代わりに1-クロロメチルナフタレン (118i) (1.00 g) を用い、2-フェネチルアジド (B-1 (n=2)) の合成と同様の方法により1-アジドメチルナフタレン (B-5-1) (948 mg、収率91%) を淡黄色オイルとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 8.01 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.88–7.83 (2H, m), 7.58–7.50 (2H, m), 7.46–7.42 (2H, m), 4.74 (2H, s)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 133.87, 131.32, 130.93, 129.39, 128.77, 127.23, 126.69, 126.12, 125.17, 123.442, 52.97

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3$ 183.080, Found 183.080

[0062] 2-アジドメチルナフタレン (B-5-2) の合成

(2-ブロモエチル) ベンゼン (118a) の代わりに2-ブロモメチルナフタレン (118j) (1.00 g) を用い、2-フェネチルアジド (B-1 (n=2)) の合成と同様の方法により2-アジドメチルナフタレン (B-5-2) (684 mg、収率83%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 7.88–7.84 (3H, m), 7.78 (1H, s), 7.53–7.49 (2H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 1.5, 8.2$ Hz), 4.51 (2H, s)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 133.28, 133.11, 132.83, 128.79, 127.96, 127.77, 127.19, 126.48, 126.35, 125.86, 55.05

HRMS (EI) Calcd. for C₁₁H₉N₃ 183.080, Found 183.080

[0063] アジドメチルシクロヘキサン (B-7) の合成

アジドメチルシクロヘキサン (B-7) の合成

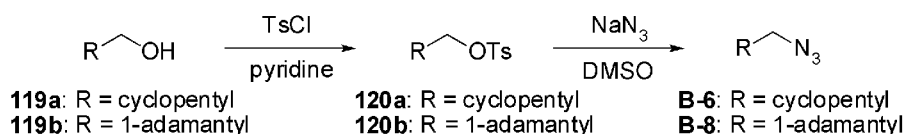
(2-ブロモエチル) ベンゼン (118a) の代わりにブromoメチルシクロヘキサン (118k) (1.00 g) を用い、2-フェネチルアジド (B-1 (n=2)) の合成と同様の方法によりアジドメチルシクロヘキサン (B-7) (727 mg、収率92%) を淡黄色オイルとして得た

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 3.11 (2H, d, J = 6.7 Hz), 1.78–1.67 (5H, m), 1.59–1.51 (1H, m), 1.29–1.11 (3H, m), 1.01–0.92 (2H, m)

¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 58.08, 38.09, 30.67, 26.27, 25.76

[0064] 下記化10の合成ルートに従って、化合物 (B-6) 及び化合物 (B-8) を合成した。以下に詳細を述べる。

[0065] [化10]



[0066] アジドメチルシクロペンタン (B-6) の合成

工程1: シクロペンチルメチルトシレート (120a) の合成

シクロペンタンメタノール (119a) (500 mg) をピリジン (5 mL) に溶解し、氷冷下、TsCl (1.43 g) を加え、反応液を室温で36時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮後、残渣に酢酸エチル (50 mL) を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン: 酢酸エチル=50:1) で精製し、シクロペンチルメチルトシレート (120a) (864 mg、収率68%) の無色オイルを得た。得られた化合物 (120a) の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 7.79 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 7.9 Hz), 3.89 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.50 (3H, s), 2.24–2.15 (1H,

m), 1.74–1.68 (2H, m), 1.57–1.49 (4H, m), 1.22–1.15 (2H, m)

[0067] 工程2：アジドメチルシクロペンタン（B-6）の合成

上記工程1で得られたシクロペンチルメチルトシレート（120a）（1.13 g）に0.5M アジ化ナトリウムDMSO溶液（26.6 mL）を加え、室温で1時間、80°Cで5時間攪拌した。氷冷下で水（50 mL）を加え、反応液を酢酸エチル（100 mL）で抽出した。有機層を水（100 mL）、飽和食塩水（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下で濃縮し、アジドメチルシクロペンタン（B-6）（147 mg、収率26%）を黄色オイルとして得た。得られた化合物（B-6）の¹H NMRデータ及び¹³C NMRデータを以下に示す。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 3.20 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.19–2.10 (1H, m), 1.83–1.77 (2H, m), 1.64–1.55 (4H, m), 1.29–1.21 (2H, m)

¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 56.51, 39.64, 30.33, 25.28

[0068] 1-アジドメチルアダマンタン（B-8）の合成

工程1：1-アダマンチルメチルトシレート（120b）の合成

上記アジドメチルシクロペンタン（B-6）の合成における工程1と同様の合成方法により、化合物（120b）を合成した。すなわち、シクロペンタンメタノール（119a）の代わりに1-アダマンタンメタノール（119b）（320 mg）を用い、化合物（120b）（519 mg、収率84%）を白色固体として得た。得られた化合物（120b）の¹H NMRデータを以下に示す。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 7.78 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 3.56 (2H, s), 2.45 (3H, s), 1.96 (3H, s), 1.70 (3H, d, J = 12 Hz), 1.60 (3H, d, J = 11 Hz), 1.47 (6H, d, J = 2.4 Hz)

[0069] 工程2：1-アジドメチルアダマンタン（B-8）の合成

上記アジドメチルシクロペンタン（B-6）の合成における工程2と同様の合成方法により、化合物（B-8）を合成した。すなわち、シクロペンチルメチルトシレート（120a）の代わりに1-アダマンチルメチルトシレート（120b）（435 mg）を用い、化合物（B-8）（519 mg、収率84%）を無色オイルとして得た。得られた化合物（B-8）の¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ及びHRMS（

EI) データを以下に示す。

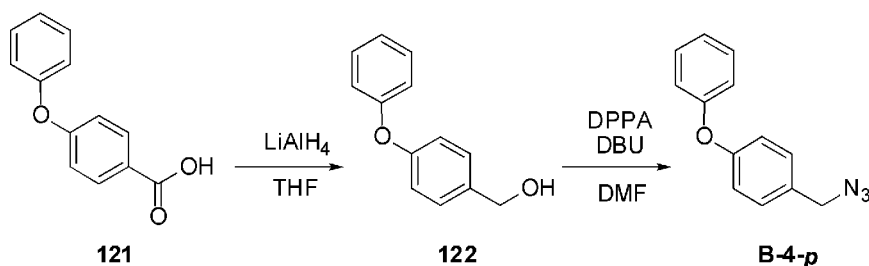
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 2.95 (2H, s), 1.99 (3H, s), 1.72 (3H, d, $J = 12$ Hz), 1.64 (3H, d, $J = 12$ Hz), 1.52 (6H, d, $J = 2.4$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 64.37, 40.09, 36.85, 34.78, 28.21

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3$ 191.142, Found 191.142

[0070] 下記化 1 1 の合成ルートに従って、化合物 (B-4-p) を合成した。以下に詳細を述べる。

[0071] [化11]



[0072] 4-フェノキシベンジルアジド (B-4-p) の合成

工程 1 : 4-フェノキシフェニルメタノール(122)の合成

4-フェノキシ安息香酸 (121) (2.00 g) を THF (45 mL) に溶解し、THF (65 mL) に懸濁させた LiAlH_4 (1.06 g) を氷冷下で滴下し、反応液を 7 時間還流した。反応液を冷却後、水 (1 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL)、水 (3 mL) を順に加え、沈殿物をろ過した。得られた沈殿物を THF (100 mL) で洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n -ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、表題化合物 (1.63 g, 収率 87%) を白色個体として得た。得られた化合物 (122) の ^1H NMR データを以下に示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 7.35–7.31 (4H, m), 7.10 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.02–7.00 (4H, m), 4.67 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 1.62 (1H, s, $J = 5.8$ Hz)

[0073] 工程 2 : 4-フェノキシベンジルアジド (B-4-p) の合成

アルゴン雰囲気下、上記工程 1 で得られた 4-フェノキシフェニルメタノール

(122) (300 mg)、DPPA (495 mg) を無水DMF (2.7 mL) に溶解した。氷冷下で DBU (274 mg) を加え、2時間攪拌し、さらに室温で24時間攪拌した。反応液に水を加え、反応液を酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機層を2N 塩酸水溶液 (30 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 1) で精製し、表題化合物 (103 mg, 収率30%) を無色オイルとして得た。得られた化合物 (B-4-m) の¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ及びHRMS (EI) データを以下に示す。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 7.37-7.31 (2H, m), 7.10 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.02-7.00 (4H, m), 2H (d, J = 5.8 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 157.49, 156.81, 130.01, 129.81, 123.57, 119.15, 118.89, 54.30

HRMS (EI) Calcd. for C₁₃H₁₁ON₃ 225.090, Found 225.090

[0074] <クリック反応によるヒドロキサム酸誘導体の合成>

(実施例 1 ~ 24 及び比較例 1 ~ 90)

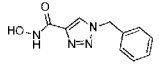
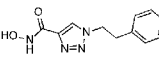
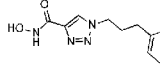
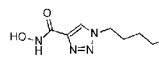
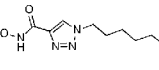
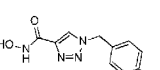
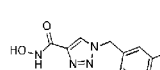
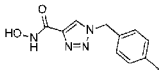
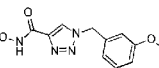
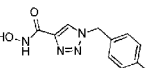
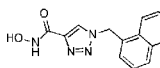
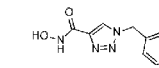
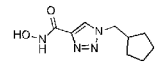
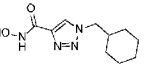
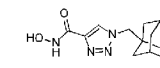
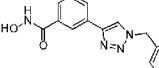
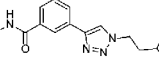
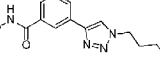
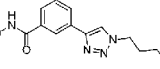
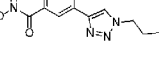
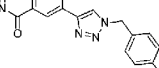
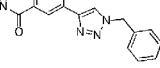
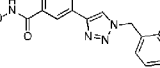
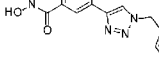
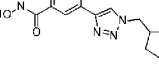
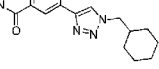
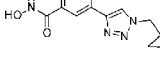
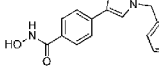
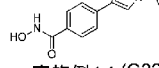
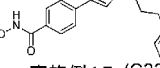
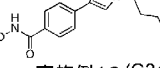
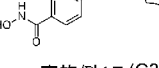
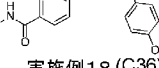
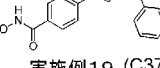
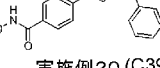
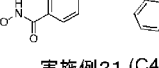
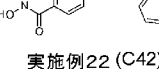
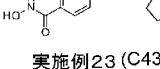
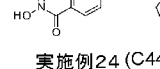
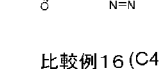
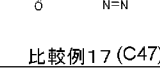
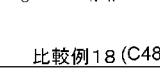
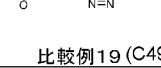
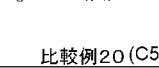
以上のようにして合成したアルキン化合物 (A-1、A-2、A-mP-1、A-mP-2、A-pP-1、A-pP-2、A-S-1 及び A-S-2) と、アジド化合物 (B-1 (n=1)、B-1 (n=2)、B-1 (n=3)、B-1 (n=4)、B-1 (n=5)、B-2、B-3-m、B-3-p、B-4-m、B-4-p、B-5-1、B-5-2、B-6、B-7、B-8) とをカップリングさせて、後述する実施例 1 ~ 24 及び比較例 1 ~ 90 のヒドロキサム酸誘導体を合成した

[0075] すなわち、図 1 に示すように、96ウェルプレート上で、上記の方法により合成したアルキン化合物25mMのDMSO溶液20μL (最終濃度5 mM) と、上記の方法により合成したアジド化合物25 mMのDMSO溶液20μL (最終濃度6 mM) と、5mM TBTAのDMSO溶液10μL (最終濃度10mol%) と、2mM硫酸銅(II)五水和物の水溶液25μL (最終濃度10mol%) とを混合し、最後に10mMアスコルビン酸ナトリウム水溶液25μL (最終濃度50mol%) を加え、室温で1-3日攪拌した。反応の終点は、T

LCで分析し、単離や精製は行わなかった。

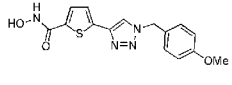
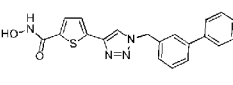
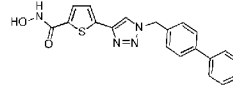
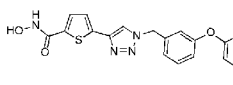
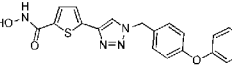
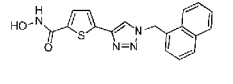
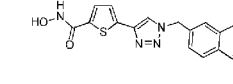
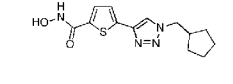
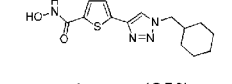
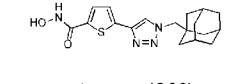
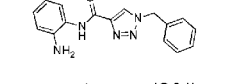
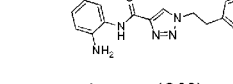
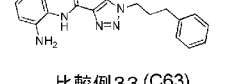
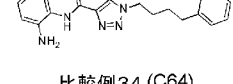
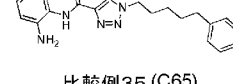
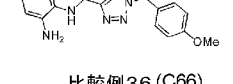
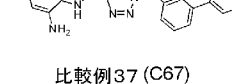
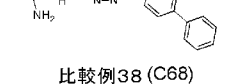
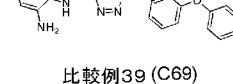
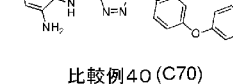
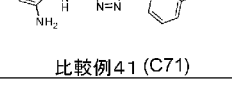
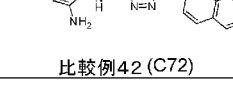
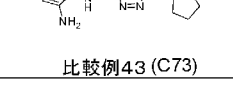
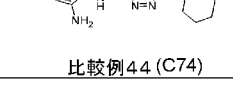
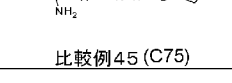
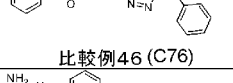
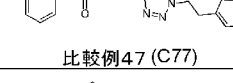
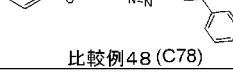
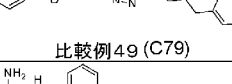
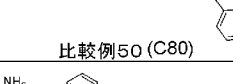
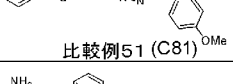
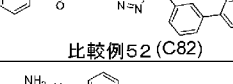
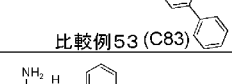
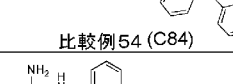
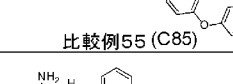
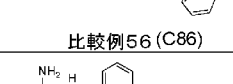
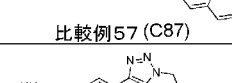
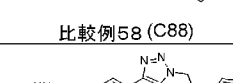
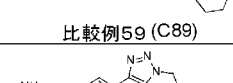
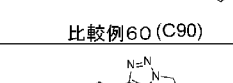
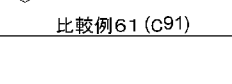
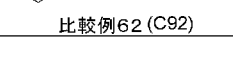
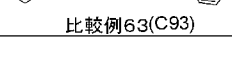
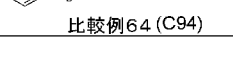
[0076] こうしてウェルプレート上でのクリック反応で合成した実施例 1 ~ 24 及び比較例 1 ~ 90 の化合物の構造式を表 1、表 2 及び表 3 に示す。

[0077] [表1]

 比較例 1 (C1)	 比較例 2 (C2)	 比較例 3 (C3)	 比較例 4 (C4)
 比較例 5 (C5)	 比較例 6 (C6)	 比較例 7 (C7)	 比較例 8 (C8)
 比較例 9 (C9)	 比較例 10 (C10)	 比較例 11 (C11)	 比較例 12 (C12)
 比較例 13 (C13)	 比較例 14 (C14)	 比較例 15 (C15)	 実施例 1 (C16)
 実施例 2 (C17)	 実施例 3 (C18)	 実施例 4 (C19)	 実施例 5 (C20)
 実施例 6 (C21)	 実施例 7 (C24)	 実施例 8 (C26)	 実施例 9 (C27)
 実施例 10 (C28)	 実施例 11 (C29)	 実施例 12 (C30)	 実施例 13 (C31)
 実施例 14 (C32)	 実施例 15 (C33)	 実施例 16 (C34)	 実施例 17 (C35)
 実施例 18 (C36)	 実施例 19 (C37)	 実施例 20 (C39)	 実施例 21 (C41)
 実施例 22 (C42)	 実施例 23 (C43)	 実施例 24 (C44)	 比較例 16 (C46)
 比較例 17 (C47)	 比較例 18 (C48)	 比較例 19 (C49)	 比較例 20 (C50)

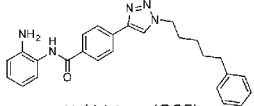
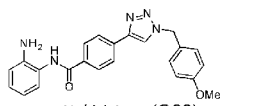
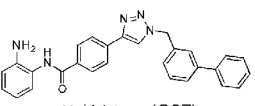
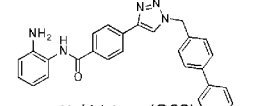
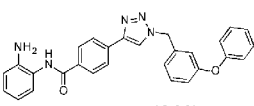
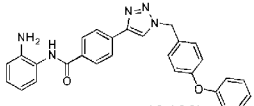
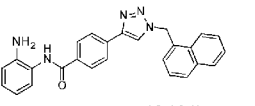
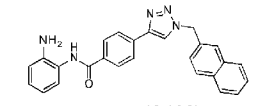
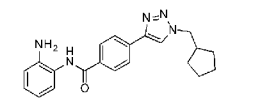
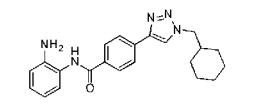
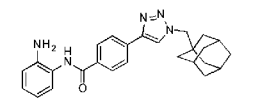
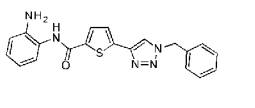
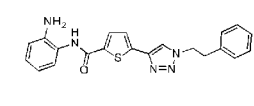
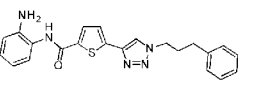
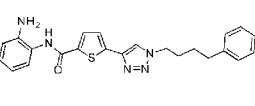
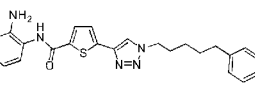
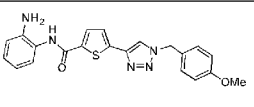
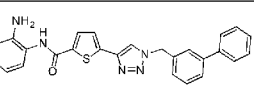
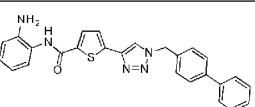
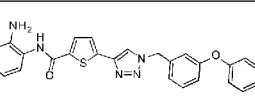
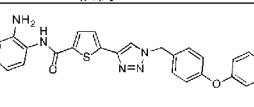
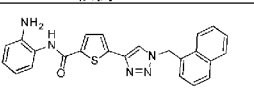
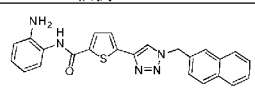
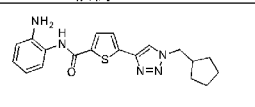
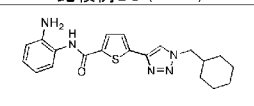
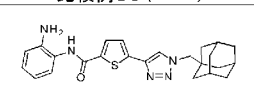
[0078]

[表2]

 比較例 21 (C51)	 比較例 22 (C52)	 比較例 23 (C53)	 比較例 24 (C54)
 比較例 25 (C55)	 比較例 26 (C56)	 比較例 27 (C57)	 比較例 28 (C58)
 比較例 29 (C59)	 比較例 30 (C60)	 比較例 31 (C61)	 比較例 32 (C62)
 比較例 33 (C63)	 比較例 34 (C64)	 比較例 35 (C65)	 比較例 36 (C66)
 比較例 37 (C67)	 比較例 38 (C68)	 比較例 39 (C69)	 比較例 40 (C70)
 比較例 41 (C71)	 比較例 42 (C72)	 比較例 43 (C73)	 比較例 44 (C74)
 比較例 45 (C75)	 比較例 46 (C76)	 比較例 47 (C77)	 比較例 48 (C78)
 比較例 49 (C79)	 比較例 50 (C80)	 比較例 51 (C81)	 比較例 52 (C82)
 比較例 53 (C83)	 比較例 54 (C84)	 比較例 55 (C85)	 比較例 56 (C86)
 比較例 57 (C87)	 比較例 58 (C88)	 比較例 59 (C89)	 比較例 60 (C90)
 比較例 61 (C91)	 比較例 62 (C92)	 比較例 63 (C93)	 比較例 64 (C94)

[0079]

[表3]

 比較例65 (C95)	 比較例66 (C96)	 比較例67 (C97)	 比較例68 (C98)
 比較例69 (C99)	 比較例70 (C100)	 比較例71 (C101)	 比較例72 (C102)
 比較例73 (C103)	 比較例74 (C104)	 比較例75 (C105)	 比較例76 (C106)
 比較例77 (C107)	 比較例78 (C108)	 比較例79 (C109)	 比較例80 (C110)
 比較例81 (C111)	 比較例82 (C112)	 比較例83 (C113)	 比較例84 (C114)
 比較例85 (C115)	 比較例86 (C116)	 比較例87 (C117)	 比較例88 (C118)
 比較例89 (C119)	 比較例90 (C120)		

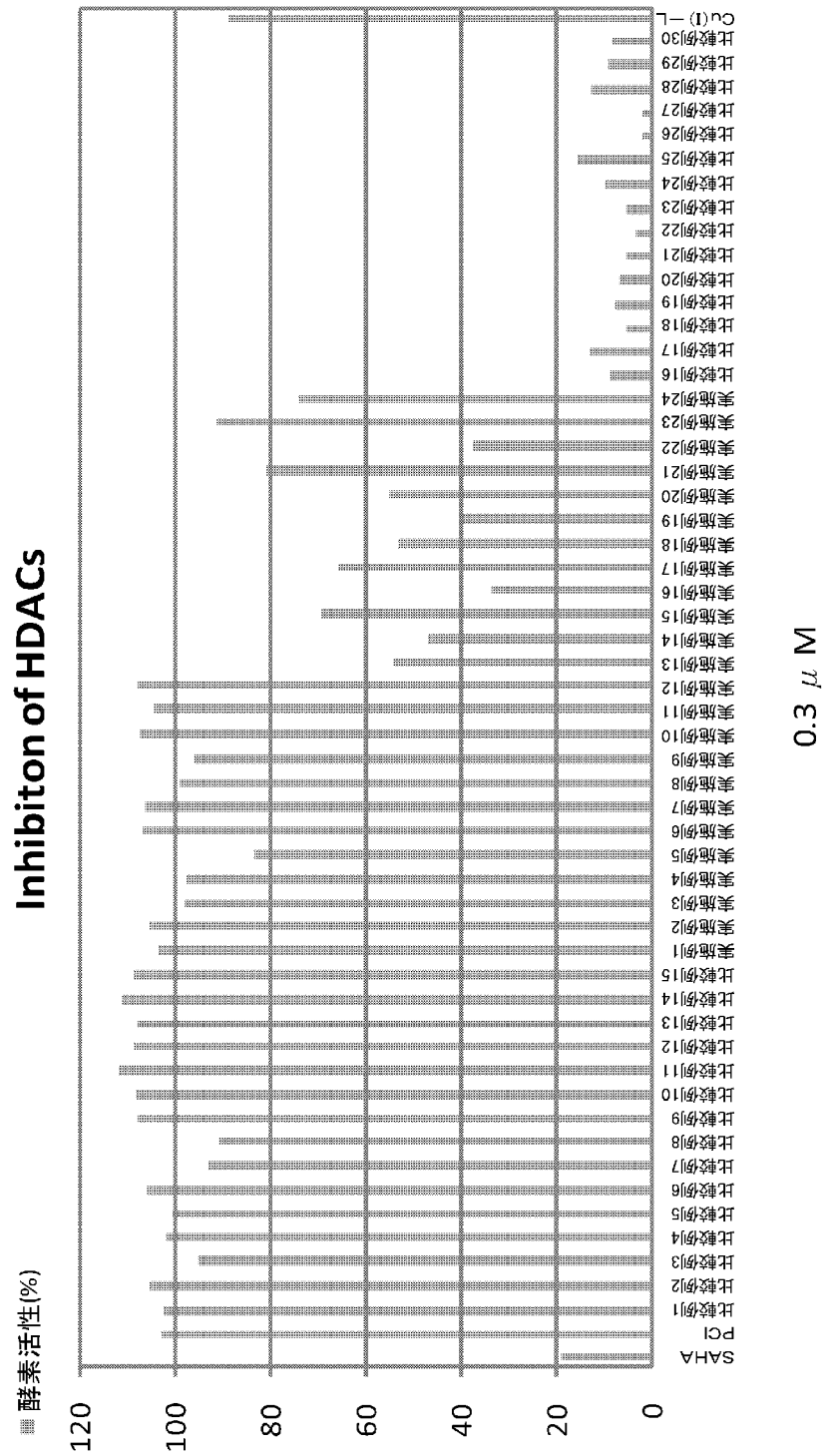
[0080] —活性試験—

(HDACs及びHDAC8の阻害活性試験)

上記のようにして合成した実施例1～24及び比較例1～90のヒドロキサム酸誘導体について、単離・精製なしに直接HDAC阻害試験を行った。HDACsおよびHDAC8阻害活性の測定はCyclex社のHDAC蛍光アッセイキットを用いて以下のように行った。

[0081] すなわち、下記表4に従って96 well plateに調製した試薬を加えた後、基質とリジルエンドペプチターゼ (LEP) を含むOne-step assay buffer または、HDAC8 reaction buffer を全てのwell plateに加え、1時間室温でインキュベーションした。最後にトリコスタチンA (TSA) または、(10X Stop solution) を加え反応を止めた後、プレートリーダーで蛍光強度を測定した。酵素活性は、下記の数1に従って算出した。

[0082] [表4]



[0083] [数1]

$$\text{酵素活性性 (\%)} = \left(\frac{\text{サンプルの蛍光強度} - \text{Blankの蛍光強度}}{\text{コントロールの蛍光強度} - \text{Blankの蛍光強度}} \right) \times 100$$

[0084] ・HDAC8に対する阻害活性

HDAC8阻害活性試験の結果を図2及び図3に示す。

図2及び図3に示すように、実施例1～24はHDAC8に対する阻害活性を示し、実施例1及び実施例2はPCI-34051と同程度であった。また、実施例1のHDAC8に対する阻害活性は、SAHAよりもかなり高かった。また、実施例2のHDAC8に対する阻害活性は、SAHAやPCI-34051と比較して、非常に高かった。

[0085] ・HDACsに対する阻害活性

HDACs阻害活性試験の結果を図4及び図5に示す。図4及び5に示すように、実施例1～24についてはHDACsに対する阻害活性は弱いものであった。特に、実施例1及び実施例2についてはSAHAよりもかなり低く、PCI-34051と同程度であった。

また、実施例1～12は、HDAC8に対する阻害活性は高いにもかかわらず、HDACsに対する阻害活性は弱いものであり、HDAC8に対する優れた選択的阻害作用が認められた。特に、 $n=1\sim 3$ の範囲にある実施例1～3においては、極めて優れた選択的阻害作用が認められた。

[0086] なお、図2～5のグラフ中、Cu(I)-LのLは、基質を加えないでクリック反応の反応促進リガンドであるトリス[(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾリル-4-イル)メチル]アミン(TBTA)のみを加えたブランク試験の結果を示す。図2～5のグラフから、Cu(I)及びTBTAは、HDACによる脱アセチル化反応に対して、ほとんど影響しないことが分かる。

[0087] 以上の結果より、実施例1～24のヒドロキサム酸誘導体は、HDAC8の機能を阻害することが分かった。

[0088] <実施例1及び実施例2のヒドロキサム酸誘導体のスケールアップ合成>

実施例1及び実施例2のヒドロキサム酸誘導体について、さらにスケールアップして合成し、単離・精製を行った。

[0089] 1) 実施例1(C16)の単離・精製

3-エチニル-N-ヒドロキシベンズアミド (A-mP-1) (43.2 mg) とベンジルアジド (51.8 mg) と TBTA (14.2 mg) とをメタノール (5 mL) に溶解し、水 (5 mL) に溶解させた硫酸銅(II)五水和物 (6.69mg)、アスコルビン酸ナトリウム (26.5 mg) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を酢酸エチル (50mL) に溶解し、有機層を水 (50mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) で精製し、粗結晶 (82.2 mg, 収率104%) を得た。粗結晶を MeOH から再結晶し、実施例 1 の化合物 (C16) (40.9 mg, 収率52%) を白色個体として得た。得られた実施例 1 の化合物 (C16) の融点データ、¹H-NMR データ、¹³CNMR データ及び MS (FAB) データを以下に示す。

融点 : 154-155°C

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz, δ ; ppm) 11.3 (1H, br), 9.08 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.23 (1H, t, *J* = 1.6 Hz), 7.98 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.69 (1H, dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz), 7.52 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.42-7.34 (5H, m), 5.67 (2H, s)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, δ ; ppm) 163.93, 146.07, 135.89, 133.45, 130.80, 128.99, 128.79, 128.18, 127.93, 127.63, 126.18, 123.73, 121.90, 53.06

MS (FAB) *m/z* 295 (MH⁺); Anal. Calcd. for C₁₆H₁₄N₄O₂ · H₂O : C, 61.53; H, 5.16; N, 17.94. Found: C, 61.43; H, 5.25; N, 17.98.

[0090] 2) 実施例 2 (C17) の単離・精製

(2-アジドエチル)ベンゼン (108) (895mg) とベンジルアジド (51.8 mg) と TBTA (14.2 mg) とをメタノール (5 mL) に溶解し、水 (5 mL) に溶解させた硫酸銅(II)五水和物 (6.69mg)、アスコルビン酸ナトリウム (26.5mg) を加え、室温で24時間攪拌した。その後、上記実施例 1 の多量合成と同様に精製して、実施例 2 (C17) (552 mg, 収率97%) を茶色固体として得た。融点データ、¹H NMR データ、¹³C NMR データ及び MS (FAB) データを以下に示す。

融点 : 168-170 °C

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz, δ ; ppm) 11.3 (1H, br), 9.08 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.68 (1H, dt, $J = 6.5, 1.2$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.30–7.2 (5H, m), 4.68 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.23 (2H, t, $J = 7.3$ Hz)

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, δ ; ppm) 163.98, 145.53, 137.56, 133.49, 130.96, 128.99, 128.65, 128.41, 127.54, 126.58, 126.03, 123.68, 121.90, 50.65, 35.49

MS (FAB) m/z 309 (MH⁺); Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 62.57; H, 5.56; N, 17.17. Found: C, 62.21; H, 5.52; N, 17.25

[0091] (HDACs、HDAC1、HDAC2、HDAC4、HDAC6及びHDAC8の阻害活性試験)

上記のようにして単離・精製した実施例1及び実施例2のヒドロキサム酸誘導体並びに比較例27及び比較例30のヒドロキサム酸誘導体について、HDACs、HDAC1、HDAC2、HDAC4、HDAC6及びHDAC8の阻害活性試験を行った。

[0092] 1) HDAC1、HDAC2、HDAC4、HDAC6及びHDAC8の阻害活性試験

HDAC1、HDAC2、HDAC4、HDAC6阻害活性の測定はBIOMOL社のSIRT1、HDAC1蛍光アッセイキット、BPS社のHDAC class2 α 蛍光アッセイキットとBIOMOL社から購入したHDAC2、HDAC6を用いて以下のように行った。

5倍阻害剤（最終濃度100~0.01 μM ）10 μL とHDAC1（あるいはHDAC2、HDAC4、HDAC6：最終濃度）15 μL と2倍基質25 μL とを混合し、室温あるいは37 $^\circ\text{C}$ で30分反応させた。この反応液にディベロッパーとトリコスタチンAの混合溶液50 μL を添加後、プレートリーダーを用いて蛍光強度（蛍光測定波長：460 nm）を測定し、 IC_{50} 値（酵素を50%阻害する阻害剤濃度）を算出した。

2) HDACs及びHDAC8の阻害活性試験

HDACsとHDAC8阻害活性の測定はCyclex社のHDACs、HDAC8蛍光アッセイキットを用いて次の方法により行った。

すなわち、5-10倍希釈したHDAC8あるいはHDACs 10 μL と、5-10倍阻害剤溶

液 5-10 μL (最終濃度100~0.01 μM)と、HDAC8リアクションバッファー溶液 35 μL あるいはワンステップアッセイバッファー溶液30 μL とを混合し、室温で1時間反応させた。この反応液に2倍のストップ溶液50 μL あるいは5倍のトリコスタチンA 12 μL を添加し、蛍光プレートリーダーを用いて蛍光強度 (蛍光測定波長: 460 nm) を測定し、 IC_{50} 値 (酵素を50%阻害する阻害剤濃度) を算出した。また、本阻害活性試験で用いたHDACsは、HeLa細胞由来のものを使用した。

また、比較のためにSAHA及びPCI-34051についても、同様にHDACs、HDAC1、HDAC2、HDAC4、HDAC6及びHDAC8の阻害活性試験を行った。


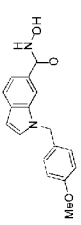
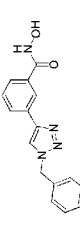
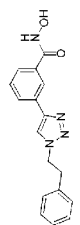
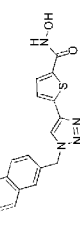
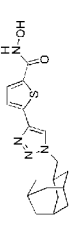
[0093] その結果、表5に示すように、実施例1及び実施例2のヒドロキサム酸誘導体のHDAC8阻害活性は、SAHAのHDAC8阻害活性よりも高く、PCI-34051と同程度となった。

一方、HDACs、HDAC1、HDAC2、HDAC4及びHDAC6に対する阻害活性試験では、実施例1及び実施例2のヒドロキサム酸誘導体は、SAHAと比較して、全てについて阻害活性が低かった。

また、実施例2のヒドロキサム酸誘導体は、PCI-34051と比較して、HDAC1及びHDAC4の阻害活性に対してPCI-34051と同程度の低い活性を示した。

[0094]

[表5]

Compound	IC ₅₀ (μM)								Selectivity (vs HDAC8)								
	HDACs		class I		class II a		class II b		HDACs	HDAC1	HDAC2	HDAC4	HDAC6	HDAC1	HDAC2	HDAC4	HDAC6
	HDAC1	HDAC2	HDAC8	HDAC4	HDAC8	HDAC4	HDAC6										
	0.17	0.27	0.78	1.45	>10	0.21	0.117	0.186	0.538	>5	0.145						
SAHA																	
	>100	>100	>100	0.31	>100	9.28	>300	>300	>300	>300	29.9						
PCI-34051																	
	36.6	41.1	64.7	0.35	30.1	7.85	105	117	185	86.0	22.4						
実施例1 (C16)																	
	22.6	>100	76.4	0.18	>100	5.2	126	>500	424	>500	28.9						
実施例2 (C17)																	
	<0.001	0.022	0.034	1.41	-	0.09	<0.0007	0.016	0.024	-	0.064						
比較例2 (C57)																	
	0.003	0.046	0.12	4	0.45	0.02	0.001	0.012	0.030	0.113	0.005						
比較例3 (C60)																	

[0095] 以上の結果より、実施例1及び実施例2のヒドロキサム酸誘導体は、HDAC8の酵素活性を選択的に阻害することのできることが分かった。

[0096] (造血器腫瘍細胞増殖阻害活性試験)

実施例 1 及び実施例 2 のヒドロキサム酸誘導体について、さらに造血器腫瘍細胞増殖阻害活性試験 (MTS法) を行った。

[0097] 1) 細胞調製液の作成

各種造血器腫瘍細胞浮遊液 (Jurkat, MOLT4F, HH, Hut78, MT2, MT4) を 1300rpm 5min で遠心した。沈澱した細胞を 2×10^5 /ml の細胞濃度になるように培地で調整した。続いて、調整した細胞調整液を平底 96well plate に 50 μ l ずつ分注した。

2) 化合物の調製液の作成

実施例 1 及び実施例 2 のヒドロキサム酸誘導体及び PCI-34051 を保存原液で 200 μ M, 20 μ M, 6.66 μ M, 2 μ M, 666nM, 及び 200nM にそれぞれ調整した。

3) 細胞調製液と化合物の調製液の混合

1) で作成した細胞調製液の入った各well に 2) で調整した化合物の調製液を三つ組みで 50 μ l ずつ分配した。また、コントロールとして、細胞液 50 μ l とデメチルスルホキシド (DMSO) 入り培地 50 μ l とを混合したwell を三つ組みで用意した。また、ブランクとして培地 100 μ l を入れたwell を三つ組みで用意した。表 6 に各well の化合物の調製液の濃度を示す。

[0098] [表6]

PCI-34051			実施例 1			実施例 2		
100nM	100nM	100nM	100nM	100nM	100nM	100nM	100nM	100nM
333nM	333nM	333nM	333nM	333nM	333nM	333nM	333nM	333nM
1 μ M	1 μ M	1 μ M	1 μ M	1 μ M	1 μ M	1 μ M	1 μ M	1 μ M
3 μ M	3 μ M	3 μ M	3 μ M	3 μ M	3 μ M	3 μ M	3 μ M	3 μ M
10 μ M	10 μ M	10 μ M	10 μ M	10 μ M	10 μ M	10 μ M	10 μ M	10 μ M
30 μ M	30 μ M	30 μ M	30 μ M	30 μ M	30 μ M	30 μ M	30 μ M	30 μ M

controll

細胞液 50 μ l + DMSO 入り培地
細胞液 50 μ l + DMSO 入り培地
細胞液 50 μ l + DMSO 入り培地

blank

培地 100 μ l のみ
培地 100 μ l のみ
培地 100 μ l のみ

4) 培養

37°C、5% CO₂ 環境下で 72 時間培養し、その後、各well に MTS 液 20 μ l ずつ

分配し、さらに2時間の培養を行った。

5) 測定

培養終了後、各wellの吸光度を測定した。各wellの吸光度の値は490nmの測定値から650nmの測定値をベースとして差し引いた値を採用した。そして、下記数2で示される式で、各wellの吸光度を百分率で算出した。また、算出された値3つの平均とその標準偏差を算出し、増殖曲線グラフを作成し、さらに、増殖曲線グラフよりGI₅₀値を読み取った。

[0099] [数2]

$$\frac{(\text{各 wellの吸光度} - \text{blank の吸光度の平均値})}{(\text{controlの吸光度の平均値} - \text{blank の吸光度の平均値})} \times 100$$

[0100] 結果を下記表7に示す。この表から、実施例1及び2のヒドロキサム酸誘導体は、造血器腫瘍細胞株Jurkat, MOLT4F, Hut78, MT2及びMT4に対して、PCI-34051と同程度の増殖阻害効果を有しており、特に、造血器腫瘍細胞株HHに対しては、PCI-34051よりも高い阻害活性を示すことが分かった。以上の結果から、実施例1及び実施例2のヒドロキサム酸誘導体は、HDAC8阻害剤のみならず、抗がん剤としての利用も期待することができる。

[0101] [表7]

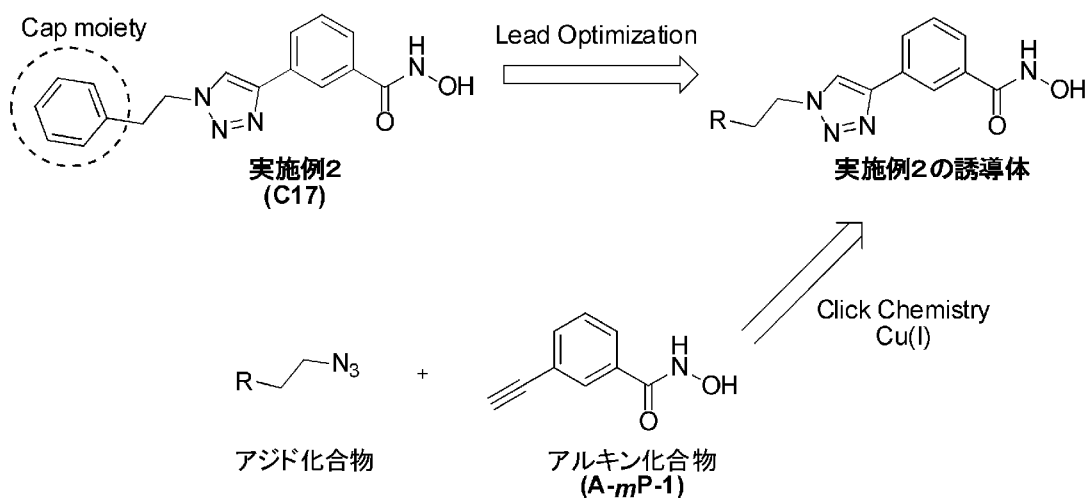
			PCI-34051	実施例 1	実施例 2
			GI ₅₀ (μM)	GI ₅₀ (μM)	GI ₅₀ (μM)
T-ALL		Jurkat	10.6	11.3	11.4
		MOLT4F	79.4	68.4	95
T-cell lines	CTCL	HH	>100	42	79
		Hut78	24.7	55.7	81.2
ATLL		MT2	15.1	10.3	19
		MT4	24.8	31.3	2.5

T-ALL; T細胞性リンパ芽球性白血病、CTCL; 皮膚原発T細胞性リンパ腫

ATLL; 成人T細胞性白血病/リンパ腫

[0102] 以上のように、実施例2の化合物(C17)はHDAC8に対し、優れた選択的阻害作用を示した。このため、さらに優れたHDAC8に対する選択的な阻害作用を有する化合物を見出すべく、実施例2の化合物(C17)をリード化合物として、以下に示す様々な誘導体を合成し(化12参照)、そのHDAC8の活性に対する選択的な阻害作用について調べた。

[0103] [化12]

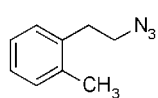


[0104] すなわち、このアルキン化合物と、下記化13に示す様々なアジド化合物を合成し、それらの化合物とアルキン化合物(A-mP-1)とのクリック反応を行い、実施例2の化合物(C17)に類似した化合物を合成した。詳細は以下のとおりである。

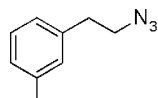
[0105]

[化13]

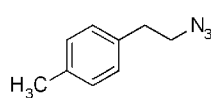
選択したアジド化合物



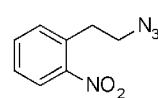
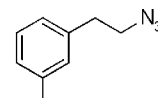
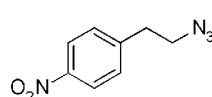
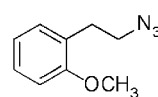
B-1(n=2):2-Me



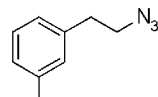
B-1(n=2):3-Me



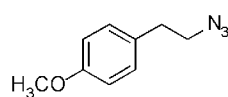
B-1(n=2):4-Me

B-1(n=2):2-NO₂B-1(n=2):2-NO₂B-1(n=2):2-NO₂

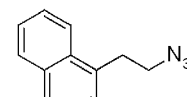
B-1(n=2):2-OMe



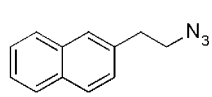
B-1(n=2):3-OMe



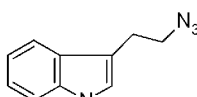
B-1(n=2):4-OMe



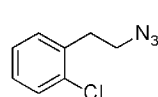
B-9-1



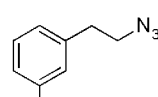
B-9-2



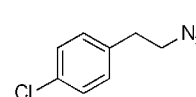
B-10



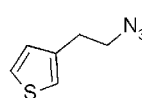
B-1(n=2):2-Cl



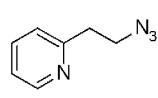
B-1(n=2):3-Cl



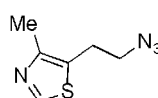
B-1(n=2):4-Cl



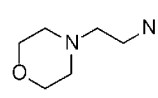
B-11



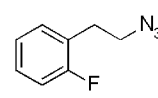
B-12



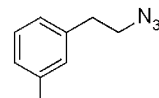
B-13



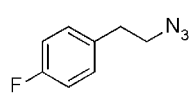
B-14



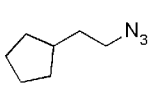
B-1(n=2):2-F



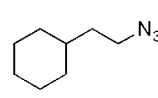
B-1(n=2):3-F



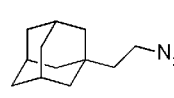
B-1(n=2):4-F



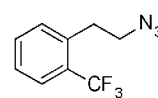
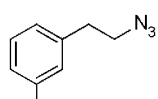
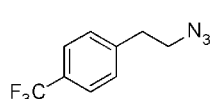
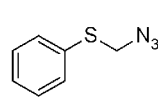
B-15



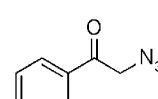
B-16



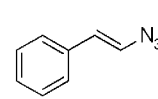
B-17

B-1(n=2):2-CF₃B-1(n=2):3-CF₃B-1(n=2):4-CF₃

B-18



B-19

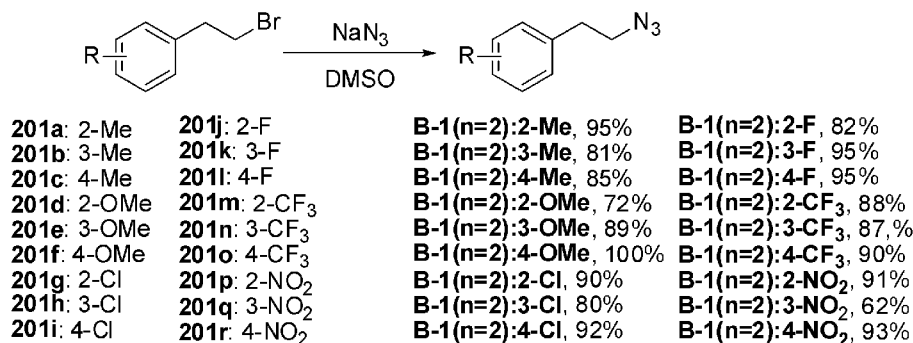


B-20

[0106] <アジド化合物の合成>

上記(化13)に示すアジド化合物(B-1(n=2):2X)、(B-1(n=2):3X)、(B-1(n=2):4X)(ただし、Xはメチル基、メトキシ基、クロロ基、フッ素基、フルオロ基、ニトロ基のいずれか一つを示す。)の合成は、下記化14の合成ルートに従って行った。

[0107] [化14]



[0108] 2-メチルフェネチルアジド [B-1(n=2):2-Me] の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) (1.10 g) に0.5M アジ化ナトリウムDMSO溶液 (13.3 mL) を加え、室温で5時間攪拌した。氷冷下で水 (30 mL) を加え、反応液を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を水 (100 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=50:1) で精製し、表題化合物 (847 mg, 収率95%) を無色オイルとして得た。¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、FTIRデータ及びMS(EI)データを以下に示す。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 7.16 (4H, s), 3.47 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.34 (3H, s)

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz, δ; ppm) 136.20, 136.07, 130.48, 129.34, 126.96, 126.25, 51.44, 32.62, 19.31

FTIR (neat, cm⁻¹) 2090

MS (EI) m/z 133 (M⁺-28)

[0109] 3-メチルフェネチルアジド [B-1(n=2):3-Me] の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) の代わりに3-メチルフェネチルブロマイド (201b) (1.10 g) を用い、上述の [B-1(n=2):2-Me] の合成と同様の方法により表題化合物 (724 mg, 収率81%) を無色オイルとして得た。¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、FTIRデータ及びMS (EI)データを以下に示す。¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、FTIRデータ及びMS(EI)データを以下に示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 7.21 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.07–7.01 (3H, m), 3.49 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.86 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.34 (3H, s)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, δ ; ppm) 138.28, 137.94, 129.55, 128.54, 127.52, 125.73, 52.50, 35.27, 21.38

FTIR (neat, cm^{-1}) 2090

MS (EI) m/z 133 ($\text{M}^+ - 28$)

[0110] 4-メチルフェネチルアジド [B-1(n=2):4-Me] の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) の代わりに4-メチルフェネチルブロマイド (201c) (1.05 g) を用い、上述の [B-1(n=2):2-Me] の合成と同様の方法により表題化合物 (720 mg, 収率85%) を無色オイルとして得た。 ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、FTIRデータ及びHRMS(EI)データを以下に示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 7.13 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.48 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.86 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.33 (3H, s)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, δ ; ppm) 136.36, 134.92, 129.33, 128.62, 52.59, 34.92, 21.05

FTIR (neat, cm^{-1}) 2090

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3$ 161.095, Found 161.094

[0111] 2-メトキシフェネチルアジド [B-1(n=2):2-OMe] の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) の代わりに2-メトキシフェネチルブロマイド (201d) (1.00 g) を用い、上述の [B-1(n=2):2-Me] の合成と同様の方法により表題化合物 (590 mg, 収率72%) を淡黄色オイルとして得た。 ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、FTIRデータ及びHRMS(EI)データを以下に示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 7.24 (1H, dt, $J = 1.8, 5.9$ Hz), 7.16 (2H, dd, $J = 1.5, 5.8$ Hz), 6.91 (1H, dt, $J = 1.2, 6.2$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.47 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.92 (2H, t, $J = 7.6$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, δ ; ppm) 157.57, 130.61, 128.17, 126.23, 120.

56, 110.35, 55.24, 50.97, 30.34

FTIR (neat, cm^{-1}) 2090

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ON}_3$ 177.090, Found 177.090

[0112] 3-メトキシフェネチルアジド [B-1(n=2):3-OMe] の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) の代わりに3-メトキシフェネチルブロマイド (201e) (796 mg) を用い、上述の [B-1(n=2):2-Me] の合成と同様の方法により表題化合物 (581 mg, 収率89%) を無色オイルとして得た。 ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、FTIRデータ及びHRMS (EI) データを以下に示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 7.24 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.82–6.76 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.50 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.87 (2H, t, $J = 7.3$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, δ ; ppm) 159.83, 139.61, 129.66, 121.07, 114.62, 112.05, 55.20, 52.38, 35.40

FTIR (neat, cm^{-1}) 2090

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ON}_3$ 177.090, Found 177.091

[0113] 4-メトキシフェネチルアジド [B-1(n=2):4-OMe] の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) の代わりに4-メトキシフェネチルブロマイド (201f) (796 mg) を用い、上述の [B-1(n=2):2-Me] の合成と同様の方法により表題化合物 (840 mg, 収率>100%) を淡黄色オイルとして得た。 ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、FTIRデータ及びHRMS (EI) データを以下に示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 7.14 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.46 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 7.2$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, δ ; ppm) 158.50, 130.06, 129.73, 114.09, 55.28, 52.73, 34.50

FTIR (neat, cm^{-1}) 2090

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ON}_3$ 177.090, Found 177.090

[0114] 2-クロロフェネチルアジド [B-1(n=2):2-Cl] の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) の代わりに2-クロロフェネチルブロマイド (201g) (1.09 g) を用い、上述の [B-1(n=2):2-Me] の合成と同様の方法により表題化合物 (815 mg, 収率90%) を無色オイルとして得た。¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、FTIRデータ及びHRMS(EI)データを以下に示す。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 7.37 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.26–7.21 (3H, m), 3.53 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.3 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz, δ; ppm) 135.57, 134.07, 131.11, 129.71, 128.39, 127.02, 50.63, 33.29

FTIR (neat, cm⁻¹) 2090

HRMS (EI) Calcd. for C₈H₈N₃Cl 181.041, Found 181.040

[0115] 3-クロロフェネチルアジド [B-1(n=2):3-Cl] の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) の代わりに3-クロロフェネチルブロマイド (201h) (1.28 g) を用い、上述の [B-1(n=2):2-Me] の合成と同様の方法により表題化合物 (850 mg, 収率80%) を淡黄色オイルとして得た。¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、FTIRデータ及びMS(EI)データを以下に示す。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 7.25–7.22 (3H, m), 7.11 (1H, d, J = 6.7 Hz), 3.51 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7.2 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz, δ; ppm) 140.06, 134.43, 129.90, 128.92, 127.04, 126.97, 52.13, 35.03

FTIR (neat, cm⁻¹) 2090

MS (EI) m/z 153 (M⁺-28)

[0116] 4-クロロフェネチルアジド [B-1(n=2):4-Cl] の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) の代わりに4-クロロフェネチルブロマイド (201i) (1.11 g) を用い、上述の [B-1(n=2):2-Me] の合成と同様の方法により表題化合物 (844 mg, 収率92%) を無色オイルとして得た。¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、FTIRデータ及びHRMS(EI)データを以下に示す。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 7.29 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.15 (2H,

d, $J = 8.2$ Hz), 3.49 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.86 (2H, t, $J = 7.2$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, δ ; ppm) 136.52, 132.66, 130.11, 128.79, 52.27, 34.72

FTIR (neat, cm^{-1}) 2090

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3\text{Cl}$ 181.041, Found 181.040

[0117] 2-フルオロフェネチルアジド [B-1(n=2):2-F] の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) の代わりに2-フルオロフェネチルブロマイド (201j) (1.01 g) を用い、上述の [B-1(n=2):2-Me] の合成と同様の方法により表題化合物 (718 mg, 収率82%) を無色オイルとして得た。 ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、FTIRデータ及びMS(EI)データを以下に示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 7.26–7.22 (2H, m), 7.11–7.03 (2H, m), 3.52 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 7.0$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz, δ ; ppm); 161.24, 131.15, 128.69, 124.90, 124.23, 115.45, 51.08, 29.00

FTIR (neat, cm^{-1}) 2090

MS (EI) m/z 137 ($\text{M}^+ - 28$)

[0118] 3-フルオロフェネチルアジド [B-1(n=2):3-F] の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) の代わりに3-フルオロフェネチルブロマイド (201k) (1.13 g) を用い、上述の [B-1(n=2):2-Me] の合成と同様の方法により表題化合物 (872 mg, 収率95%) を無色オイルとして得た。 ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、FTIRデータ及びMS(EI)データを以下に示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 7.31–7.26 (1H, m), 7.01–6.93 (3H, m), 3.52 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.89 (2H, t, $J = 7.3$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, δ ; ppm); 162.96, 140.54, 130.12, 124.42, 115.69, 113.75, 52.13, 35.09

FTIR (neat, cm^{-1}) 2090

MS (EI) m/z 137 ($\text{M}^+ - 28$)

[0119] 4-フルオロフェネチルアジド [B-1(n=2):4-F] の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) の代わりに4-フルオロフェネチルブロマイド (201l) (1.09 g) を用い、上述の [B-1(n=2):2-Me] の合成と同様の方法により表題化合物 (839 mg, 収率95%) を無色オイルとして得た。¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、FTIRデータ及びMS(EI)データを以下に示す。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 7.19–7.17 (2H, m), 7.01 (2H, t, J = 8.7 Hz), 3.49 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.86 (2H, t, J = 7.3 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz, δ; ppm); 161.83, 133.72, 130.22, 115.49, 52.51, 34.58

FTIR (neat, cm⁻¹) 2090

HRMS (EI) Calcd. for C₈H₈N₃Cl 165.070, Found 165.070

[0120] 2-(トリフルオロメチル)フェネチルアジド [B-1(n=2):2-CF₃] の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) の代わりに2-(トリフルオロメチル)フェネチルブロマイド (201m) (1.04 g) を用い、上述の [B-1(n=2):2-Me] の合成と同様の方法により表題化合物 (780 mg, 収率88%) を無色オイルとして得た。¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、FTIRデータ及びMS(EI)データを以下に示す。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 7.66 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.39–7.35 (2H, m), 3.51 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.3 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz, δ; ppm) 131.93, 131.73, 128.99, 127.00, 126.29 (q, J = 6.2 Hz), 125.56, 123.38, 52.08, 32.30

FTIR (neat, cm⁻¹) 2094

MS (EI) m/z 187 (M⁺-28)

[0121] 3-(トリフルオロメチル)フェネチルアジド [B-1(n=2):3-CF₃] の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) の代わりに3-(トリフルオロメチル)フェネチルブロマイド (201n) (1.12 g) を用い、上述の [B-1(n=2):2-Me] の合成と同様の方法により表題化合物 (825 mg, 収率87%) を無色オイルとして得た。¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、FTIRデータ及びMS(EI)データを以下に

示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz, δ ppm) 7.52 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.46–7.41 (2H, t, m)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, δ ppm); 139.01, 132.22, 129.11, 125.52 (q, $J = 3.6$ Hz), 123.74 (q, $J = 3.6$ Hz), 52.11, 35.16

FTIR (neat, cm^{-1}) 2094

MS (EI) m/z 153 ($\text{M}^+ - 28$)

[0122] 4-(トリフルオロメチル)フェネチルアジド [B-1(n=2):4-CF₃] の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) の代わりに4-(トリフルオロメチル)フェネチルブロマイド (201o) (1.16 g) を用い、上述の [B-1(n=2):2-Me] の合成と同様の方法により表題化合物 (882 mg, 収率90%) を淡黄色オイルとして得た。 ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、FTIRデータ及びMS(EI)データを以下に示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz, δ ppm) 7.58 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.55 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 7.1$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz, δ ; ppm); 142.16, 129.13, 125.60 (q, $J = 3.4$ Hz), 125.08, 123.27, 52.02, 35.16

FTIR (neat, cm^{-1}) 2094

MS (EI) m/z 153 ($\text{M}^+ - 28$)

[0123] 2-ニトロフェネチルアジド [B-1(n=2):2-NO₂] の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) の代わりに2-ニトロフェネチルブロマイド (201p) (1.23g) を用い、上述の [B-1(n=2):2-Me] の合成と同様の方法により表題化合物 (937 mg, 収率91%) を黄色オイルとして得た。 ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、FTIRデータ及びMS(EI)データを以下に示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 7.99 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.58 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.45–7.41 (2H, m), 3.64 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.18 (2H, t, $J = 6.9$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, δ ; ppm) 149.34, 133.28, 133.13, 132.86, 128.

14, 125.14, 51.48, 33.00

FTIR (neat, cm^{-1}) 2090, 1519, 1342

MS (EI) m/z 164 ($M^+ - 28$)

[0124] 3-ニトロフェネチルアジド [B-1(n=2):3-NO₂] の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) の代わりに3-ニトロフェネチルブロマイド (201q) (1.14g) を用い、上述の [B-1(n=2):2-Me] の合成と同様の方法により表題化合物 (589 mg, 収率62%) を黄色オイルとして得た。¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、FTIRデータ及びMS(EI)データを以下に示す。

¹H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 8.13–8.11 (2H, m), 7.58 (1H, d $J = 7.6$ Hz), 7.51 (1H, t $J = 7.8$ Hz), 3.60 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.00 (2H, t, $J = 6.9$ Hz)

¹³C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, δ ; ppm) 148.47, 140.15, 135.09, 129.58, 123.70, 122.01, 51.86, 34.98

FTIR (neat, cm^{-1}) 2090, 1523, 1346

MS (EI) m/z 164 ($M^+ - 28$)

[0125] 4-ニトロフェネチルアジド [B-1(n=2):4-NO₂] の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) の代わりに4-ニトロフェネチルブロマイド (201r) (1.51 g) を用い、上述の [B-1(n=2):2-Me] の合成と同様の方法により表題化合物 (1.17 g, 収率93%) を黄色オイルとして得た。¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、FTIRデータ及びMS(EI)データを以下に示す。

¹H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 8.19 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.59 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.00 (2H, t, $J = 6.9$ Hz)

¹³C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, δ ; ppm) 147.05, 145.77, 129.70, 123.89, 51.72, 35.19

FTIR (neat, cm^{-1}) 2090, 1516, 1342

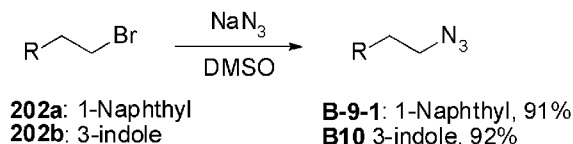
MS (EI) m/z 164 ($M^+ - 28$)

[0126] アジド化合物 (B-9-1) 及びアジド化合物 (B-10) の合成

アジド化合物 (B-9-1) 及びアジド化合物 (B-10) は、下記化1

5の合成ルートに従って合成した以下詳細を述べる。

[0127] [化15]



[0128] 1-(2-アジドエチル)ナフタレン (B-9-1) の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) の代わりに1-(2-ブロモエチル)ナフタレン (202a) (1.17 g) を用い、上述の [B-1(n=2):2-Me] の合成と同様の方法により表題化合物 (898 mg, 収率91%) を黄色オイルとして得た。¹H NMR データ、¹³C NMRデータ、FTIRデータ及びHRMS(EI) データを以下に示す。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 8.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.89–7.87 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.56–7.38 (4H, m), 3.64 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.38 (2H, t, J = 7.6 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz, δ; ppm) 133.93, 133.86, 131.70, 129.01, 127.68, 127.00, 126.27, 125.72, 125.55, 123.14, 51.74, 32.49

FTIR (neat, cm⁻¹) 2090

HRMS (EI) Calcd. for C₁₂H₁₁N₃ 197.095, Found 197.095

[0129] 3-(2-アジドエチル)インドール (B-10) の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) の代わりに3-(2-ブロモエチル)インドール (202b) (1.12 g) を用い、上述の [B-1(n=2):2-Me] の合成と同様の方法により表題化合物 (858 mg, 収率92%) を淡黄色オイルとして得た。¹H NMR データ、¹³C NMRデータ、FTIRデータ及びHRMS(EI) データを以下に示す。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 8.01 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 1.2, 7.9 Hz), 7.37 (1H, dt, J = 0.9, 8.2 Hz), 7.21 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 3.57 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.07 (2H, dt, J = 0.9, 7.0 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz, δ; ppm) 136.25, 127.13, 122.24, 122.21, 119.56, 118.52, 112.37, 111.27, 51.66, 25.09

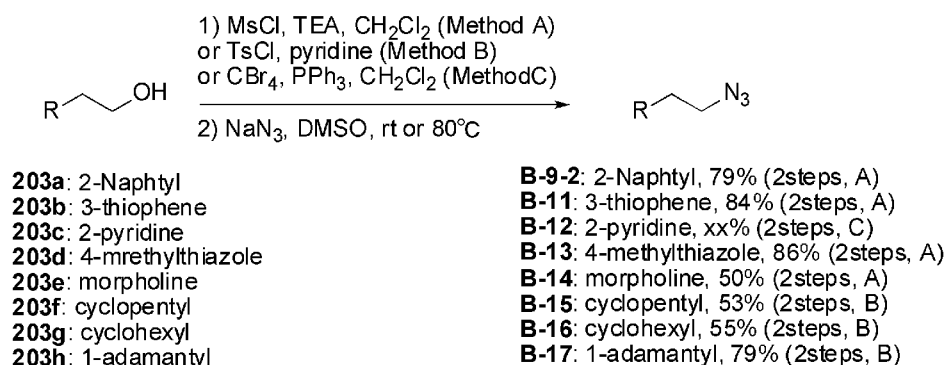
FTIR (neat, cm^{-1}) 2090

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4$ 186.091, Found 186.090

[0130] アジド化合物 (B-9-2) 及びアジド化合物 (B-11~17) の合成

アジド化合物 (B-9-2) 及びアジド化合物 (B-11~17) は、下記化16の合成ルートに従って合成した以下詳細を述べる。

[0131] [化16]



[0132] 2-(2-アジドエチル)ナフタレン (B-9-2) の合成

2-ナフタレンエタノール (203a) (1.00 g) を CH_2Cl_2 (4 mL) に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン (705 mg)、MsCl (789 mg) を加えた。反応液を室温で3時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) により反応を止めた。反応液を CHCl_3 (50 mL) で抽出し、有機層を水 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、対応するメシル体を得た。次いでメシル体に0.5M アジ化ナトリウムDMSO溶液 (13.9 mL) を加え、 80°C で2時間攪拌した。反応液に水 (30 mL) を加え、反応液を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を水 (100 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 1) で精製し、粗結晶 (906 mg, 収率79%, 2 steps) を得た。粗結晶をAcOEt/n-hexanから再結晶し、表題化合物 (319 mg) を白色個体として得た。 ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、FTIRデータ及びHRMS(EI)データを以下に示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 7.83–7.79 (3H, m), 7.68 (1H, s), 7.49–7.43 (2H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 1.8, 8.2$ Hz), 3.60 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 7.3$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, δ ; ppm) 135.49, 133.58, 132.38, 128.33, 127.69, 127.55, 127.31, 126.98, 126.19, 125.65, 52.41, 35.52

FTIR (neat, cm^{-1}) 2075

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3$ 197.095, Found 197.095

[0133] 3-(2-アジドエチル)チオフェン (B-11) の合成

2-ナフタレンエタノール (203a) の代わりに3-チオフェンエタノール (203b)

(1.08 g) を用い、上述の (B-9-2) の合成と同様の方法により表題化合物 (1.08 g, 収率84%, 2 steps) を無色オイルとして得た。 ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、FTIRデータ及びHRMS(EI)データを以下に示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 7.29 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 3.51 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.93 (2H, t, $J = 7.0$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz, δ ; ppm) 138.26, 127.97, 125.95, 121.79, 51.79, 29.81

FTIR (neat, cm^{-1}) 2086

MS (EI) m/z 125 ($\text{M}^+ - 28$)

[0134] 2-(2-アジドエチル)ピリジン (B-12) の合成

2-ピリジンエタノール (203c) (1.10 g)、 CBr_4 (3.26 g)を CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解させ、 CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解した PPh_3 (2.58 g) を氷冷下で加えた。反応液を室温で1時間攪拌した後、反応液を減圧下で濃縮した。残渣をリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n -ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) で精製し、対応するブロモ体 (596mg, 収率36%) を得た。次いでブロモ体に0.5M アジ化ナトリウムDMSO溶液 (7.68 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。氷冷下で水 (30 mL) を加え、反応液を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を水 (100 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥、ろ過後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n -ヘキサン：酢酸エチル=3：1）で精製し、表題化合物（207 mg, 収率44%）を淡黄色オイルとして得た。 ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、FTIRデータ及びMS(EI)データを以下に示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 8.57 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 7.64 (1H, dt, $J = 1.5, 7.6$ Hz), 7.21–7.16 (2H, m), 3.72 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 7.0$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz, δ ; ppm) 158.04, 149.60, 136.55, 123.57, 121.84, 50.70, 37.52

FTIR (neat, cm^{-1}) 2090

MS (EI) m/z 119 ($\text{M}^+ - 28$)

[0135] 5-(2-アジドエチル)-4-メチルチアゾール (B-13) の合成

2-ナフタレンエタノール (203a) の代わりに5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール (3d) (856 mg) を用い、上述の (B-9-2) の合成と同様の方法により表題化合物 (867 mg, 収率86%, 2 steps) を無色オイルとして得た。 ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、FTIRデータ及びHRMS(EI)データを以下に示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 8.62 (1H, s), 3.51 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.04 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.43 (3H, s)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, δ ; ppm) 150.06, 150.02, 127.01, 52.06, 26.27, 14.95

FTIR (neat, cm^{-1}) 2090

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4\text{S}$ 168.047, Found 198.048

[0136] 4-(2-アジドエチル) モルホリン (B-14) の合成

2-ナフタレンエタノール (203a) の代わりに4-(2-ヒドロキシエチル) モルホリン (203e) (1.02 g) を用い、上述の (B-9-2) の合成と同様の方法により表題化合物 (607 mg, 収率50%, 2 steps) を黄色オイルとして得た。 ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、及びFTIRデータを以下に示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 3.73 (4H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.35 (2H,

t, $J = 5.9$ Hz), 2.60 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.51 (4H, t, $J = 4.6$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, δ ; ppm) 66.91, 57.63, 53.62, 47.94

FTIR (neat, cm^{-1}) 2094

[0137] (2-アジドエチル)シクロペンタン (B-15) の合成

2-シクロペンタンエタノール (203f) (1.07 g) をピリジン (10 mL) に溶解し、氷冷下、TsCl (2.69 g) を加え、反応液を室温で7時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮後、残渣に酢酸エチル (50 mL) を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)、1N 塩酸水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、対応するトシル体を得た。次いでトシル体に0.5M アジ化ナトリウムDMSO溶液 (22.4 mL) を加え、80°Cで22時間攪拌した。氷冷下で水 (50 mL) を加え、反応液を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を水 (100 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n -ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1) で精製し、表題化合物 (694 mg, 収率53%, 2 steps) を淡黄色オイルとして得た。 ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、及びFTIRデータを以下に示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 3.27 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.87–1.78 (3H, m), 1.64–1.62 (4H, m), 1.60–1.49 (2H, m)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz, δ ; ppm) 50.83, 37.41, 34.92, 32.48, 25.05

FTIR (neat, cm^{-1}) 2090

[0138] (2-アジドエチル)シクロヘキサン (B-16) の合成

2-シクロペンタンエタノール (203f) の代わりに2-シクロヘキサンエタノール (203g) (1.18 g) を用い、上述の (B-15) の合成と同様の方法により表題化合物 (779 mg, 収率55%, 2 steps) を淡黄色オイルとして得た。 ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、及びFTIRデータを以下に示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 3.29 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.72–1.61 (5H, m), 1.50 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 1.38–1.37 (1H, m), 1.28–1.11 (3

H, m), 0.951 (2H, m)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, δ ; ppm) 49.20, 36.05, 35.00, 33.02, 26.44, 26.14

FTIR (neat, cm^{-1}) 2090

[0139] (2-アジドエチル)-1-アダマンタン (B-17) の合成

2-シクロペンタンエタノール (203f) の代わりに1-アダマンタンエタノール (203h) (1.07 g) を用い、上述の (B-15) の合成と同様の方法により表題化合物 (960 mg, 収率79%, 2 steps) を無色オイルとして得た。 ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、及びFTIRデータを以下に示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 3.27 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 1.96 (3H, s), 1.72–1.62 (6H, m), 1.51 (6H, d, $J = 2.1$ Hz), 1.40 (2H, t, $J = 7.9$ Hz)

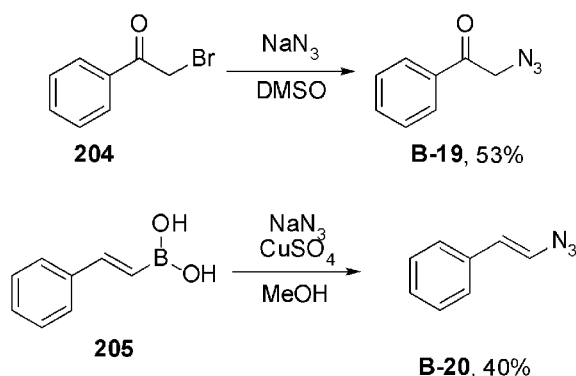
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, δ ; ppm) 46.61, 42.42, 42.34, 36.98, 31.80, 30.93, 28.55

FTIR (neat, cm^{-1}) 2090

[0140] アジド化合物 (B-19) 及びアジド化合物 (B-20) の合成

アジド化合物 (B-19) 及びアジド化合物 (B-20) は、下記化17の合成ルートに従って合成した以下詳細を述べる。

[0141] [化17]



[0142] 2-アジドアセトフェノン (B-19) の合成

2-メチルフェネチルブロマイド (201a) の代わりに2-ブロモアセトフェノン

(204) (1.06 g) を用い、上述の [B-1 (n=2) : 2-Me] の合成と同様の方法により表題化合物 (452 mg, 収率53%) を黄色オイルとして得た。¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、FTIRデータ及びMS (EI) データを以下に示す。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 7.93–7.90 (2H, m), 7.65–7.61 (1H, m), 7.52–7.49 (2H, m), 4.57 (2H, s)

¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz, δ; ppm) 193.19, 134.41, 134.15, 129.00, 127.95, 54.90

FTIR (neat, cm⁻¹) 2098, 1693

MS (EI) m/z 133 (M⁺-28)

[0143] (E)-(2-アジドビニル) ベンゼン (B-20) の合成

硫酸銅 (118 mg)、アジ化ナトリウム (575 mg) をメタノール (20 mL) に溶解させ、その反応液に (E)-2-フェニルビニルボロン酸 (1.09 g) を加え、室温で30時間攪拌した。減圧下、反応液を濃縮後、残渣を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (100 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、表題化合物 (425 mg, 収率40%) を黄色オイルとして得た。¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、FTIRデータ及びHRMS (EI) データを以下に示す。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ; ppm) 7.32–7.20 (5H, m), 6.61 (1H, d, J = 14 Hz), 6.27 (1H, d, J = 14 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz, δ; ppm) 135.02, 128.76, 127.39, 126.68, 125.82, 119.80

FTIR (neat, cm⁻¹) 2090, 1635

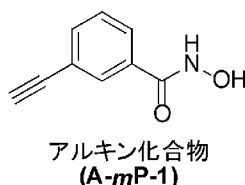
HRMS (EI) Calcd. for C₈H₇N₃ 145.064, Found 145.065

[0144] <クリック反応によるヒドロキサム酸誘導体の合成>

以上のようにして合成したアジド化合物 (B-1 (n=2) : 2X)、(B-1 (n=2) : 3X)、(B-1 (n=2) : 4X)、(ただし、Xはメチル基、メトキシ基、クロロ基、フッ素基、フルオロ基、ニトロ基のいずれ

れかひとつを示す。)、(B-9-1)、(B-9-2)、(B-10)～(B-20)と、アルキン化合物(A-mP-1)とのクリック反応を行い、後述する実施例25～55のヒドロキサム酸誘導体を合成した。

[化18]

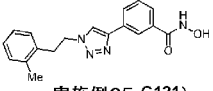
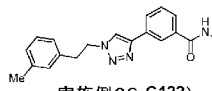
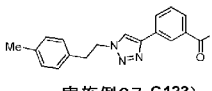
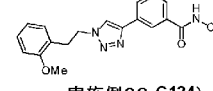
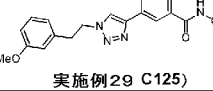
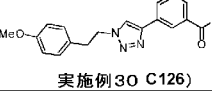
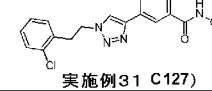
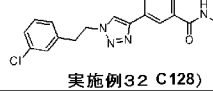
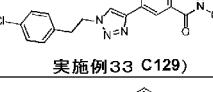
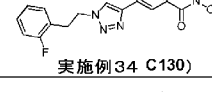
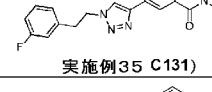
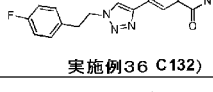
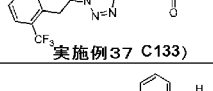
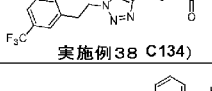
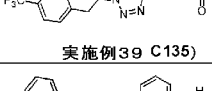
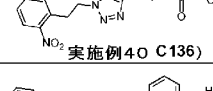
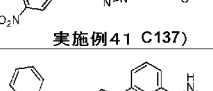
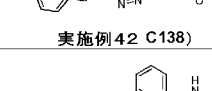
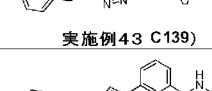
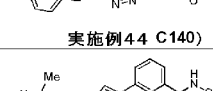
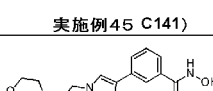
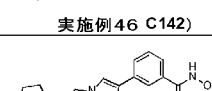
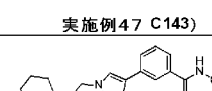
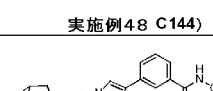
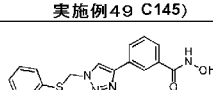
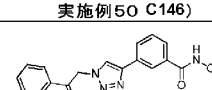
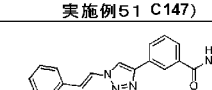
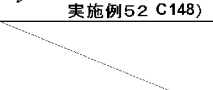
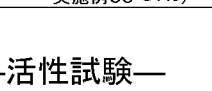
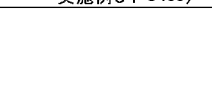
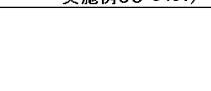


[0145] すなわち、図1に示すように、96ウェルプレート上で25 mM Alkyne DMSO溶液20 μ L (最終濃度5 mM)、25 mM Azide DMSO溶液20 μ L (最終濃度6 mM)、5 mM TBTA DMSO溶液 10 μ L (最終濃度10 mol%)、2 mM硫酸銅(II)五水和物水溶液 25 μ L (最終濃度10 mol%) を混合し、最後に10 mMアスコルビン酸ナトリウム水溶液25 μ L (最終濃度50 mol%) を加え、室温で24時間攪拌した。反応の終点はTLCで分析し、単離や精製は行わなかった。

[0146] こうしてウェルプレート上でのクリック反応で合成した実施例25～55の化合物の構造式を表8に示す。

[0147]

[表8]

 実施例 25 C121)	 実施例 26 C122)	 実施例 27 C123)	 実施例 28 C124)
 実施例 29 C125)	 実施例 30 C126)	 実施例 31 C127)	 実施例 32 C128)
 実施例 33 C129)	 実施例 34 C130)	 実施例 35 C131)	 実施例 36 C132)
 実施例 37 C133)	 実施例 38 C134)	 実施例 39 C135)	 実施例 40 C136)
 実施例 41 C137)	 実施例 42 C138)	 実施例 43 C139)	 実施例 44 C140)
 実施例 45 C141)	 実施例 46 C142)	 実施例 47 C143)	 実施例 48 C144)
 実施例 49 C145)	 実施例 50 C146)	 実施例 51 C147)	 実施例 52 C148)
 実施例 53 C149)	 実施例 54 C150)	 実施例 55 C151)	

[0148] —活性試験—

(HDACs 及び HDAC8 の阻害活性試験)

上記のようにして合成した実施例 25～55 のヒドロキサム酸誘導体について、単離・精製なしに直接 HDAC 阻害試験を行った。HDACs 及び HDAC8 阻害活性の測定は、Cyclex 社の HDAC 蛍光アッセイキットを用いて行った。

[0149] HDACs 及び HDAC8 阻害活性の測定は、前述した実施例 1～24 のヒドロキサム酸誘導体及び比較例 1～90 のヒドロキサム酸誘導体に対する HDACs 及び HDAC8 阻害活性の測定と同様の方法により行った。

[0150] ・HDAC8 に対する阻害活性

その結果、図 6 に示すように、実施例 25～55 のヒドロキサム酸誘導体は全て HDAC8 に対する阻害活性を示した。その中でも実施例 44 及び実

実施例 5 2 のヒドロキサム酸誘導体は、公知の HDAC 8 阻害剤である SAHA と同程度の阻害活性を示した。また、実施例 2 5 ~ 4 3、実施例 4 5 ~ 5 1 及び実施例 5 3 ~ 5 5 のヒドロキサム酸誘導体については、SAHA よりも高い阻害活性を示し、公知の HDAC 8 阻害剤である PCI-3405 1 と同程度という、高い阻害活性を示した。

[0151] ・ HDACs に対する阻害活性

HDACs に対する阻害活性試験の結果を図 7 に示す。

図 7 に示すように、実施例 2 5 ~ 5 5 のヒドロキサム酸誘導体は、リード化合物とした実施例 2 のヒドロキサム酸誘導体と同様、HDACs に対する阻害活性はほとんどなかった。

以上のように、実施例 2 5 ~ 5 5 のヒドロキサム酸誘導体は、HDAC 8 に対する阻害活性は高いにもかかわらず、HDACs に対する阻害活性は弱いものであり、HDAC 8 に対する優れた選択的阻害作用が認められた。

[0152] なお、図 6 及び図 7 のグラフ中、Cu(I)-L の L は、基質を加えないでクリック反応の反応促進リガンドであるトリス[(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾリル-4-イル)メチル]アミン (TBTA) のみを加えたブランク試験の結果を示しており、Cu(I) 及び TBTA は、HDAC による脱アセチル化反応に対して、ほとんど影響しないことが確認された。

[0153] また、図 2 ~ 図 7 から、実施例 1 ~ 5 5 のヒドロキサム酸誘導体の中でも、のまた、ヒドロキサム酸基がメタ位に結合している誘導体（すなわち、実施例 1 ~ 1 2 及び実施例 2 5 ~ 5 5）が HDACs よりも HDAC 8 に対する選択的な阻害作用が顕著であることが分かった。さらには、実施例 2 5 ~ 5 5 のヒドロキサム酸誘導体は、HDAC 8 の機能を特に選択的に阻害することが分かった。その中でも実施例 4 6 及び実施例 5 3 のヒドロキサム酸誘導体は、表 9 に示すように、特に優れた HDAC 8 に対する選択的な阻害作用を示すことが分かった。

[0154]

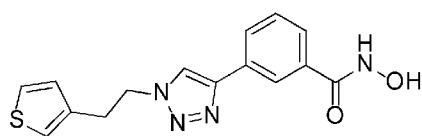
[表9]

Compound	R	X	Inhibition Activity (%) @ 0.3 μ M	
			HDAC8	HDACs
PCI-34051	-	-	78	0
実施例 2 (C17)	phenyl	CH ₂	84	5
実施例 46 (C142)	3-thiophene	CH ₂	88	5
実施例 53 (C149)	phenyl	S	91	10

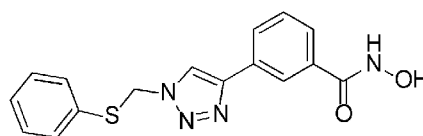
[0155] <実施例 46 (C142)、実施例 53 (C149)、実施例 56 (C152) 及び実施例 57 (C153) のヒドロキサム酸誘導体のスケールアップ合成>

実施例 46 及び実施例 53 のヒドロキサム酸誘導体について、さらにスケールアップして合成し、単離・精製を行った。また、実施例 53 のヒドロキサム酸誘導体のスルフィド結合は、酸化されてスルフィニル化合物やスルホニル化合物になり易かったため、コントロールとして実施例 53 が酸化されてスルフィニル体となった実施例 56 のヒドロキサム酸誘導体及び実施例 53 がさらに酸化されてスルホニル体となった実施例 57 のヒドロキサム酸誘導体を合成した (化 19)。

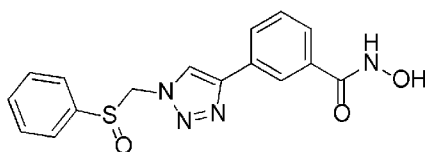
[0156] [化19]



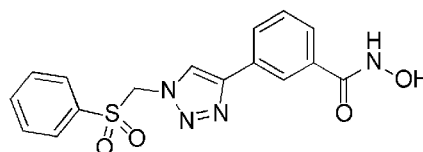
実施例 46 (C142)



実施例 53 (C149)



実施例 56 (C152)

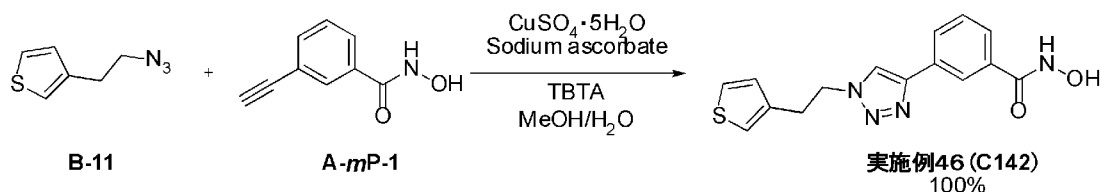


実施例 57 (C153)

[0157] 実施例46のヒドロキサム酸誘導体の合成

実施例46のヒドロキサム酸誘導体は、下記化20の合成ルートに従って合成した。以下詳細を述べる。

[0158] [化20]



[0159] 実施例46 (C142) (N-ヒドロキシ-3-[1-(2-チオフェン-3-イルエチル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-ベンズアミド) の合成

上述で合成した3-エチニル-N-ヒドロキシベンズアミド (A-mP-1) (43.2 mg)、上述で合成した3-(2-アジドエチル)チオフェン (B-11) (130 mg)、及びTBTA (37.5 mg) をメタノール (3 mL) に溶解し、水 (3 mL) に溶解させた硫酸銅(II)五水和物 (17.7 mg)、アスコルビン酸ナトリウム (70.1 mg) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル) で精製し、粗結晶 (280 mg, 収率>100%) を得た。粗結晶をMeOHから再結晶し、表題化合物 (115 mg) を白色個体として得た。融点データ、¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、及びMS (FA B) データを以下に示す。

融点 : 164–166 °C

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, δ : ppm) 11.3 (1H, br), 9.09 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.48–7.46 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.67 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.25 (2H, t, J = 7.3 Hz)

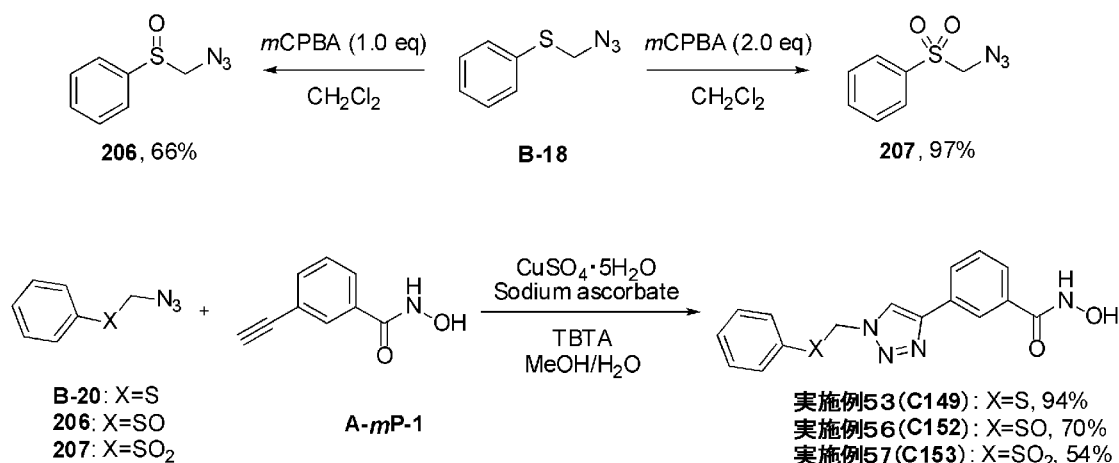
¹³C NMR (DMSO-d₆, 150 MHz, δ : ppm) 163.88, 145.47, 137.68, 133.40, 130.89, 128.93, 128.11, 127.48, 126.12, 125.95, 123.62, 122.01, 121.59, 49.94, 30.08

MS (FAB) m/z 315 (MH^+); Anal. Calcd. for $C_{15}H_{14}N_4O_2S$: C, 57.31; H, 4.49; N, 17.82. Found: C, 57.23; H, 4.77; N, 17.60

[0160] 実施例 53、実施例 56 及び実施例 57 のヒドロキサム酸誘導体の合成

実施例 53、実施例 56 及び実施例 57 のヒドロキサム酸誘導体は、下記化 21 の合成ルートに従って合成した。以下詳細を述べる。

[0161] [化21]



[0162] 実施例 53 (C149) (N-ヒドロキシ-3-(1-フェニルスルファニルメチル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンズアミド) の合成

上述の3-(2-アジドエチル)チオフェン (B-11) の代わりにアジドフェニルメチルスルフィド (B-18) (106 mg) を用い、実施例 46 (C142) の単離・精製と同様の方法により、粗結晶 (165 mg, 94%) を得た。粗結晶を MeOH から再結晶し、表題化合物 (80.3 mg) を白色固体として得た。融点データ、¹H NMR データ、¹³C NMR データ、及び MS (FAB) データを以下に示す。

融点: 160–161 °C

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, δ ; ppm) 11.3 (1H, br), 9.09 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.21 (1H, t, $J = 1.5$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.70 (1H, dt, $J = 1.2, 7.6$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.45–7.43 (2H, m), 7.37–7.30 (3H, m), 6.01 (2H, s)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz, δ ; ppm) 163.87, 146.10, 133.47, 132.27, 130.66, 130.52, 129.31, 129.06, 127.79, 127.70, 126.35, 123.71, 121.37,

52. 02

MS (FAB) m/z 327 (MH^+); Anal. Calcd. for $C_{16}H_{14}N_4O_2S$: C, 58.88; H, 4.32; N, 17.17. Found: C, 58.72; H, 4.34; N, 16.97.

[0163] 実施例 56 (C152) (3-(1-ベンゼンスルフィニルメチル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド) の合成

工程1: アジドメタンスルフィニルベンゼン (206) の合成

上述で合成したアジドフェニルメチルスルフィド (B-18) (144 mg) をジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、氷冷下ジクロロメタン (5 mL) に懸濁させた mCPBA (214 mg) を加え、30分攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製し、表題化合物 (104 mg, 収率66%) を白色固体として得た。 1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、FTIRデータ及びMS (EI) データを以下に示す。

1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz, δ ; ppm) 7.69–7.67 (2H, m), 7.59–7.57 (3H, m), 4.27 (1H, d, $J = 12$ Hz), 4.05 (1H, d, $J = 12$ Hz)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz, δ ; ppm) 140.80, 131.96, 129.52, 124.40, 71.8

6

FTIR (neat, cm^{-1}) 2083, 1033

MS (EI) m/z 153 ($M^+ - 28$)

[0164] 工程2: 3-(1-ベンゼンスルフィニルメチル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド (実施例 56、C152) の合成

3-(2-アジドエチル)チオフェン (B-11) の代わりに、上述の実施例 56 工程1で得られたアジドメタンスルフィニルベンゼン (206) (89.2 mg) を用い、実施例 46 (C142) の単離・精製と同様の方法により、粗結晶 (98.3 mg, 70%) を得た。粗結晶をMeOHから再結晶し、表題化合物 (43.7 mg) を白色個体として得た。融点データ、 1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、及びMS (FAB)

データを以下に示す。

融点：188–189 °C

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, δ ; ppm) 11.3 (1H, br), 9.11 (1H, s) 8.47 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.60–7.52 (6H, m), 5.99 (1H, d, $J = 13$ Hz), 5.77 (1H, d, $J = 13$ Hz)

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, δ ; ppm) 163.71, 145.44, 140.08, 133.39, 131.59, 130.25, 129.17, 129.04, 127.65, 126.37, 124.35, 123.65, 122.91, 68.54

MS (FAB) m/z 343 (MH^+); Anal. Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 55.40; H, 4.21; N, 16.15. Found: C, 55.71; H, 4.29; N, 15.95.

[0165] 実施例 57 (C153) (3-(1-ベンゼンスルホニルメチル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド) の合成

工程1: アジドメタンズルホニルベンゼン (207) の合成

mCPBAを2等量用いて実施例56工程1と同様の方法により、表題化合物 (175 mg, 収率97%) を白色固体として得た。 ^1H NMRデータ、 ^{13}C NMRデータ、FTIRデータ及びMS (EI) データを以下に示す。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, δ ; ppm) 7.98–7.96 (2H, m), 7.75–7.72 (1H, m), 7.65–7.61 (2H, m), 4.31 (1H, s)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz, δ ; ppm) 136.60, 134.70, 129.55, 128.84, 69.2

1

FTIR (neat, cm^{-1}) 2117, 1307, 1138

MS (EI) m/z 169 ($\text{M}^+ - 28$)

[0166] 工程2: 3-(1-ベンゼンスルホニルメチル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド (実施例 57、C153) の合成

3-(2-アジドエチル)チオフェン (B-11) の代わりに実施例 56 工程1で得られたアジドメタンズルホニルベンゼン (207) (172 mg) を用い、実施例 46 (C142) の単離・精製と同様の方法により、粗結晶 (114 mg, 54%) を

得た。粗結晶をMeOHから再結晶し、表題化合物 (84.5 mg) を白色個体として得た。融点データ、¹H NMRデータ、¹³C NMRデータ、及びMS (FAB) データを以下に示す。

融点 : 192–194 °C

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, δ ; ppm) 11.3 (1H, br), 9.12 (1H, s) 8.62 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.74 (3H, d, J = 7.3 Hz), 7.65 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.55 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.40 (2H, s)

¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, δ ; ppm) 163.66, 145.95, 135.84, 134.83, 133.40, 129.93, 129.49, 129.08, 128.43, 127.75, 126.58, 123.71, 123.09, 67.15

MS (FAB) m/z 359 (MH⁺); Anal. Calcd. for C₁₆H₁₄N₄O₄S : C, 53.62; H, 3.94; N, 15.63. Found: C, 53.58; H, 4.27; N, 15.32

[0167] (HDAC_s、HDAC1、HDAC2、HDAC4、HDAC6及びHDAC8)の阻害活性試験


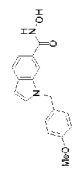
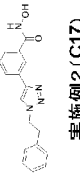
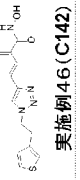

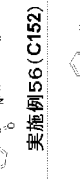

上記のようにして単離・精製した実施例2、実施例46、実施例53、実施例56及び実施例57のヒドロキサム酸誘導体について、HDAC_s、HDAC1、HDAC2、HDAC4、HDAC6及びHDAC8の阻害活性試験を行った。

[0168] 1) HDAC1、HDAC2、HDAC4、HDAC6及びHDAC8の阻害活性試験

HDAC1、HDAC2、HDAC4、HDAC6、HDAC_s及びHDAC8の阻害活性の測定は、上述の方法と同様の方法により行った。

[0169] 阻害活性試験の結果を下記表10に示す。

[表10]

Compound	IC ₅₀ (μ M)					Selectivity (vs HDAC8)				
	HDACs	class I		class II a	class II b	HDACs	HDAC1	HDAC2	HDAC4	HDAC6
		HDAC1	HDAC2	HDAC8	HDAC4					
 SAHA	0.13	0.29	-	0.66	28.1	-	0.439	-	43	-
 PCI-34051	>100	>100	>100	0.19	>100	5.03	>500	>500	>500	26
 実施例2 (C17)	62.6	>100	>100	0.15	>100	3.18	>600	>600	>600	21
 実施例46 (C142)	44.3	>100	>100	0.1	>100	1.06	>1000	>1000	>1000	11
 実施例53 (C149)	53.5	37.6	>100	0.07	44.1	2.41	537	>1400	630	34
 実施例56 (C152)	>100	91.8	>100	0.1	86.3	2.42	918	>1000	863	24
 実施例57 (C153)	>100	88.3	>100	0.13	24.9	1.49	679	>700	192	11

[0170] 表10に示すように、HDAC8阻害活性試験において、実施例2のヒドロキサム酸誘導体をリード化合物として合成した類縁体の実施例46、実施例53、実施例56及び実施例57のヒドロキサム酸誘導体は、実施例2の

ヒドロキサム酸誘導体と同様HDAC8を選択的に阻害し、その阻害活性はSAHAよりも遥かに高く、PCI-34051と同程度あるいはそれ以上のHDAC8阻害活性を示すことが分かった。

[0171] この発明は上記発明の実施の態様及び実施例の説明に何ら限定されるものではない。特許請求の範囲を逸脱せず、当業者が容易に想到できる範囲で種々の変形態様もこの発明に含まれる。

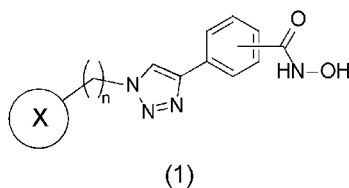
産業上の利用可能性

[0172] 本発明のヒドロキサム酸誘導体及びHDAC8阻害剤は、HDAC8の機能を調べるための生物学的ツールとして用いたり、抗がん剤として用いたりすることができると思われる。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（1）（ただし、Xは芳香族置換基、又は置換基を有しても良い3～8員環を示し、nは0～20の整数を示す）、又はその薬学上許容される塩、水和物、溶媒和物若しくはプロドラッグからなることを特徴とするヒドロキサム酸誘導体。

[化1]



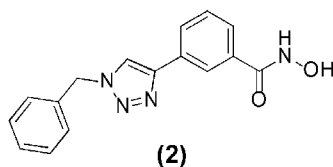
[請求項2] ヒドロキサム酸基はベンゼン環のメタ位に結合していることを特徴とする請求項1記載のヒドロキサム酸誘導体。

[請求項3] nは1～5の整数であることを特徴とする、請求項1又は2記載のヒドロキサム酸誘導体。

[請求項4] Xはフェニル基、p-メトキシベンジル基、ナフチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、チオフェン基、フェニルスルファニル基、フェニルスルフィニル基及びフェニルスルホニル基のいずれかであることを特徴とする請求項1乃至3のいずれか1項記載のヒドロキサム酸誘導体。

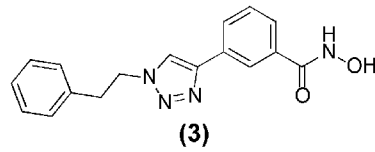
[請求項5] 下記構造式（2）で示される請求項1乃至4のいずれか1項記載のヒドロキサム酸誘導体。

[化2]



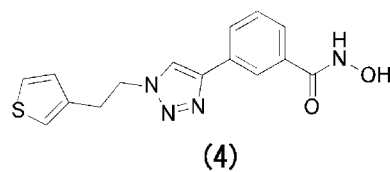
[請求項6] 下記構造式（3）で示される請求項1乃至4のいずれか1項記載のヒドロキサム酸誘導体。

[化3]



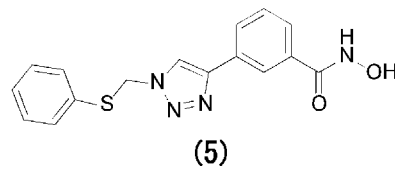
[請求項7] 下記構造式（４）で示される請求項１乃至４のいずれか１項記載のヒドロキサム酸誘導体。

[化4]



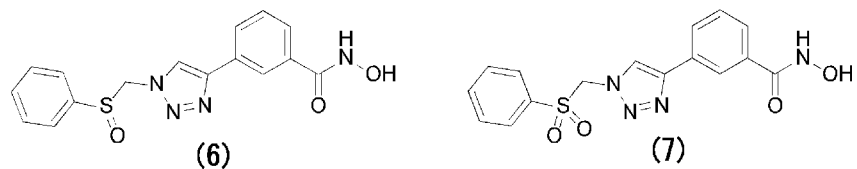
[請求項8] 下記構造式（５）で示される請求項１乃至４のいずれか１項記載のヒドロキサム酸誘導体。

[化5]



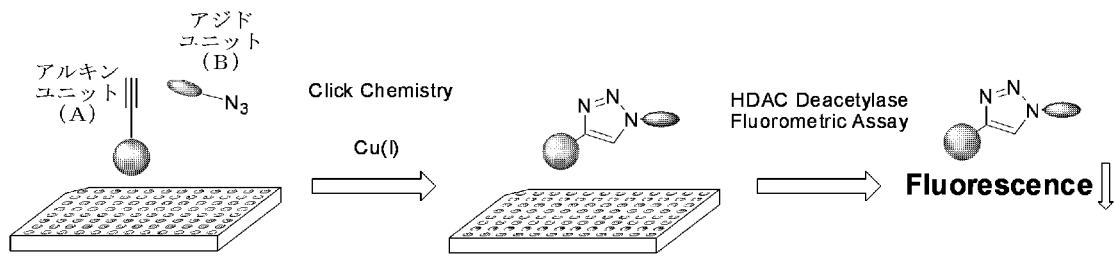
[請求項9] 下記構造式（６）又は（７）で示される請求項１乃至４のいずれか１項記載のヒドロキサム酸誘導体。

[化6]

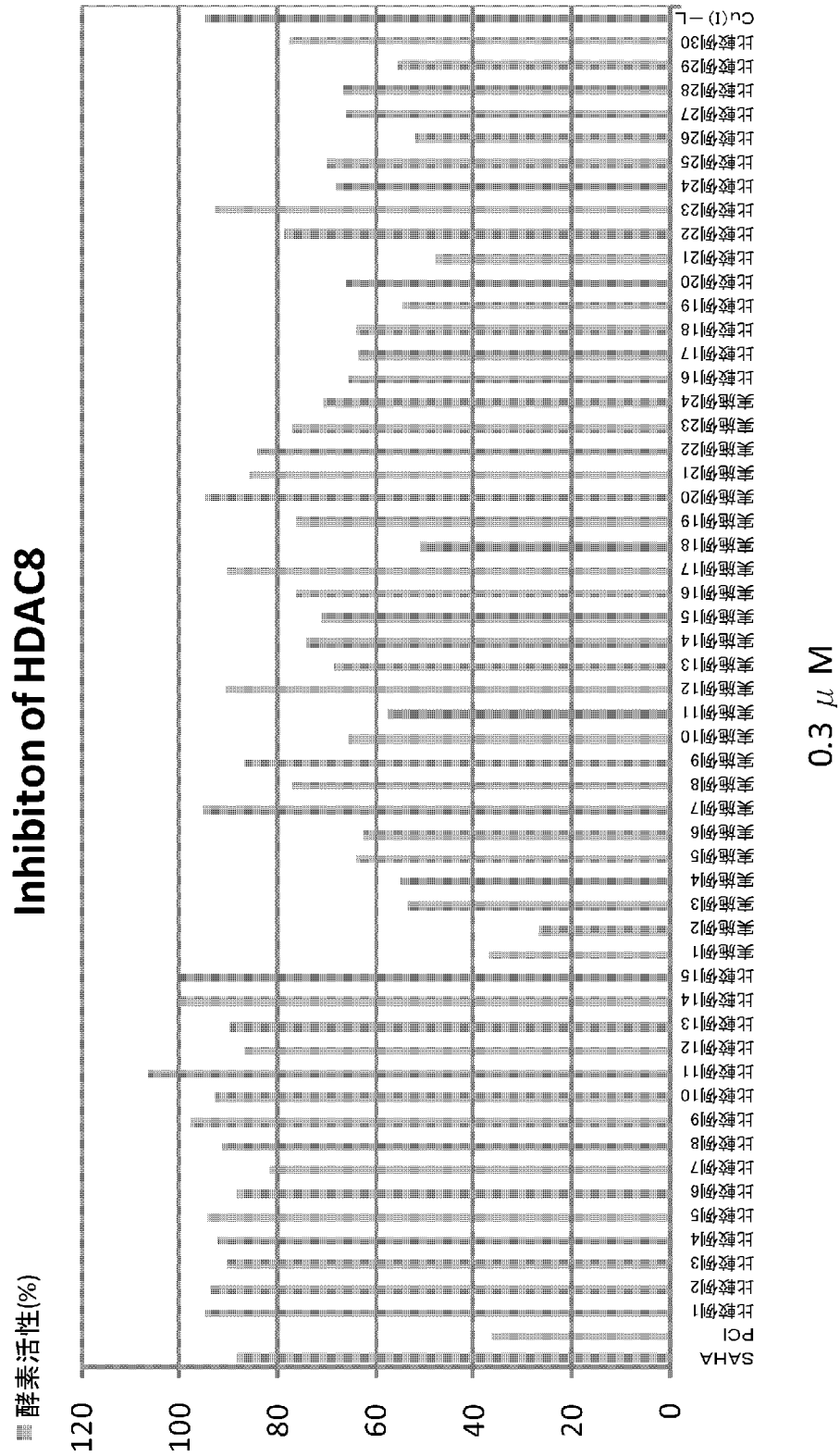


[請求項10] 請求項１乃至９のいずれか１項に記載のヒドロキサム酸誘導体を有効成分として含有することを特徴とするHDAC8阻害剤。

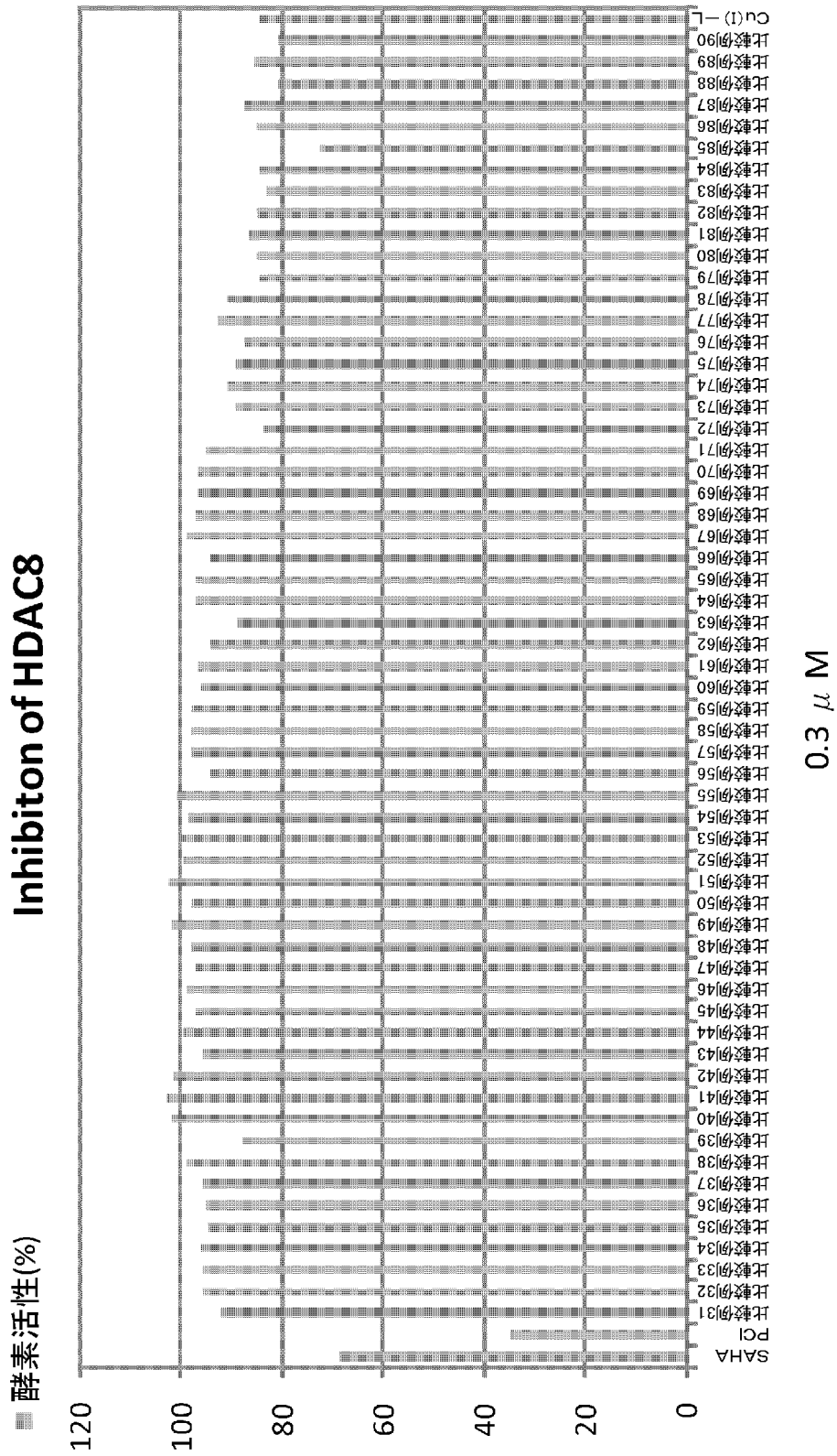
[図1]



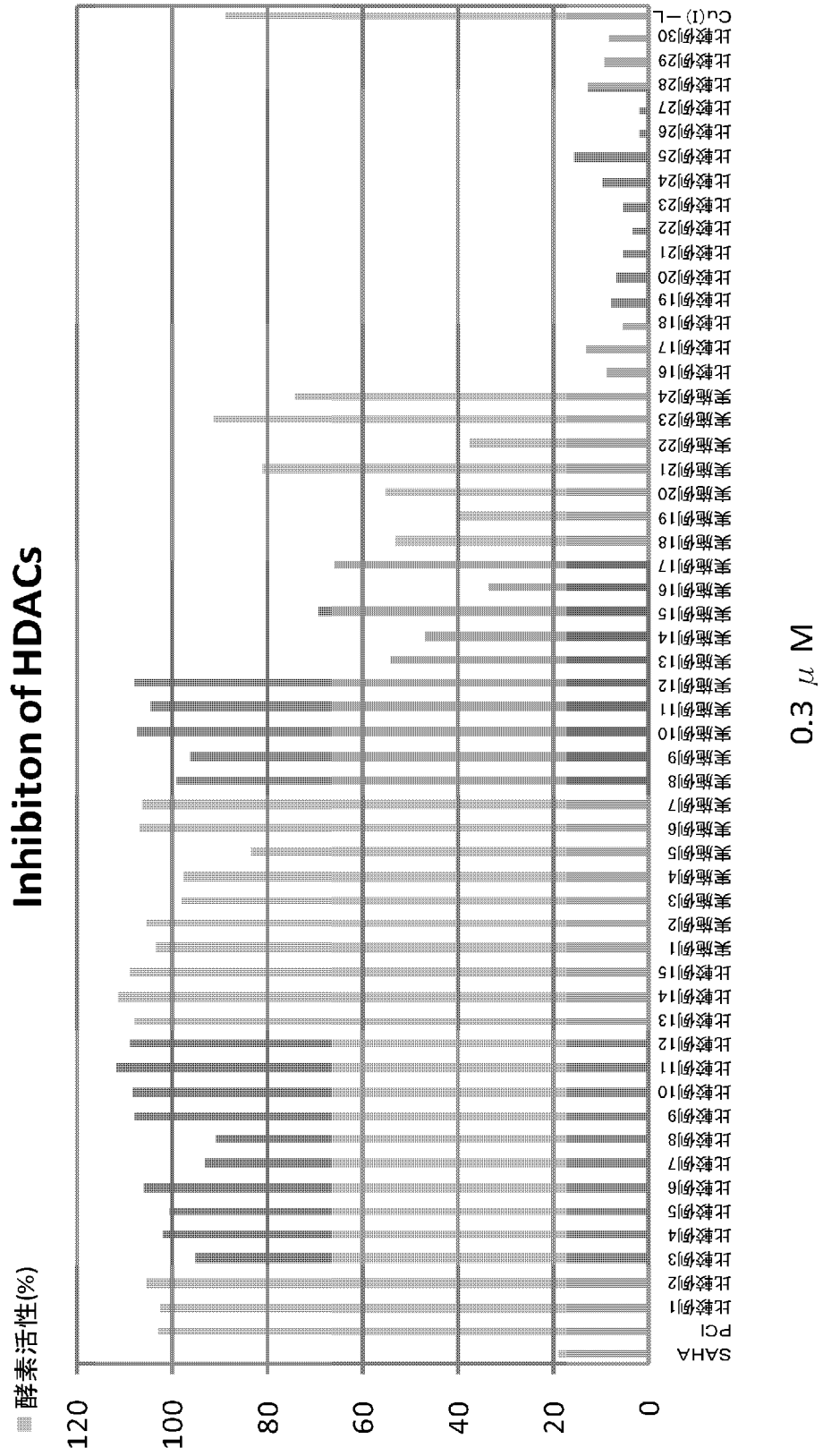
[図2]



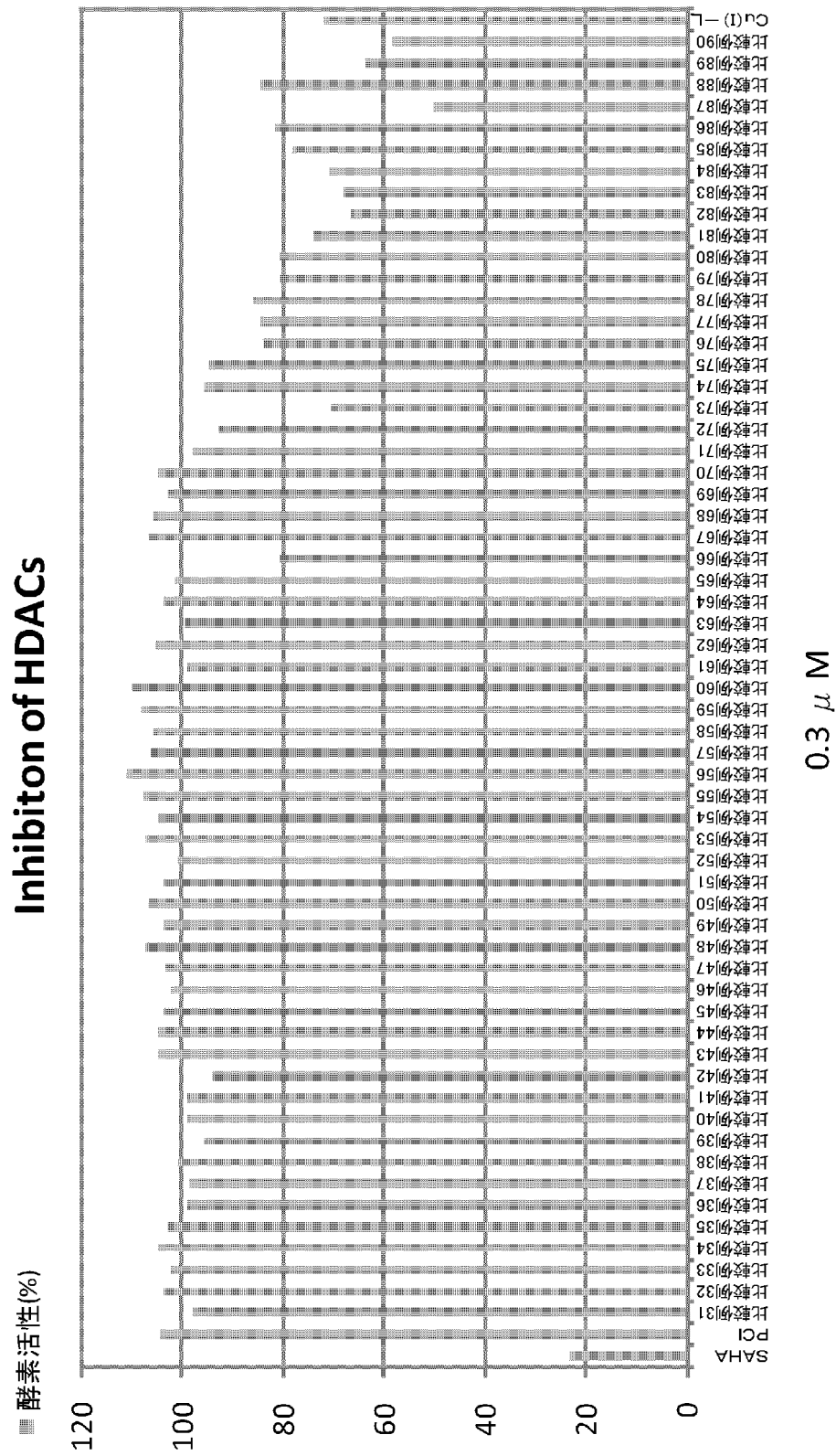
[図3]



[図4]

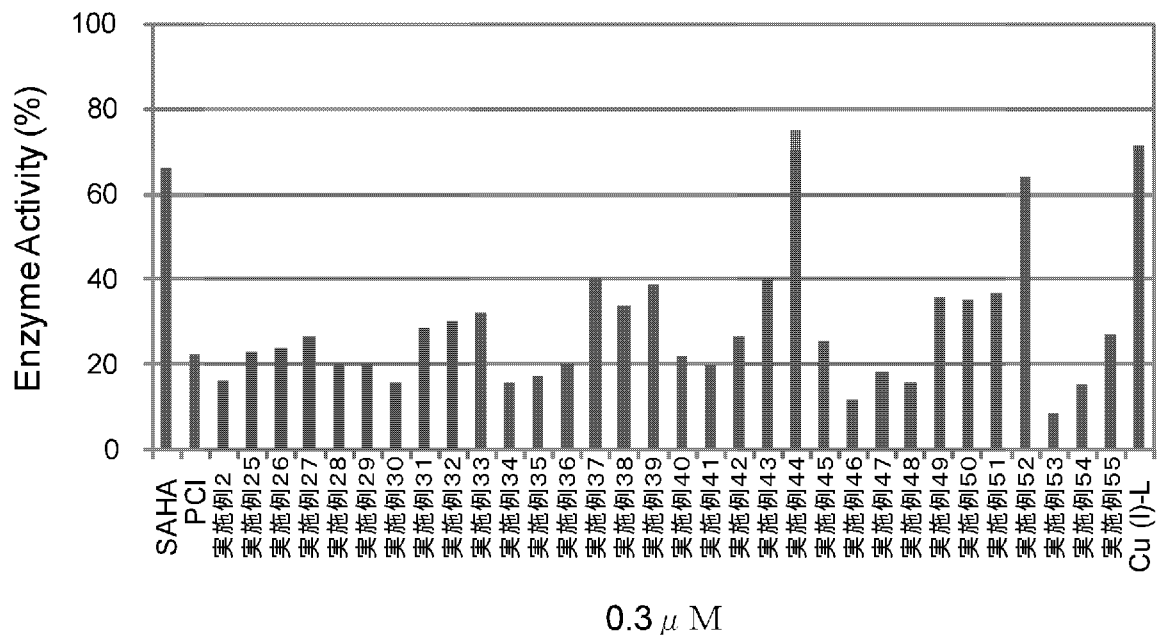


[図5]



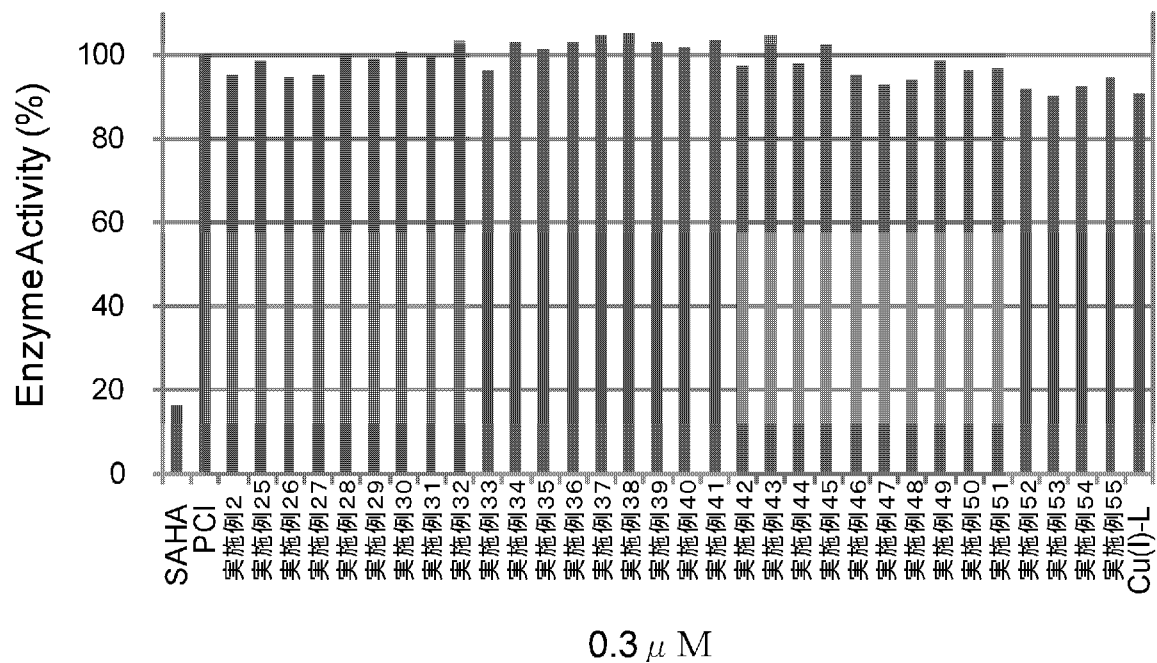
[6]

Inhibition of HDAC8



[7]

Inhibition of HDACs



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/050647

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D249/06(2006.01)i, A61K31/4192(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i

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)

C07D249/06, A61K31/4192, A61P35/00, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN),
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PIRALI, T. et al, Triazole-Modified Histone Deacetylase Inhibitors As a Rapid Route to Drug Discovery, Journal of Combinatorial Chemistry, 2008, Vol.10, No.5, p.624-627, Fig. 2-3, Table 1-3	1-10
A	SHEN, J. et al, Histone Deacetylase Inhibitors through Click Chemistry, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, Vol.51, No.23, p.7417-7427, Fig. 1-4, Table 1	1-10
A	CHEN, P.C. et al, Synthesis and structure-activity relationship of histone deacetylase (HDAC) inhibitors with triazole-linked cap group, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008, Vol.16, No.9, p.4839-4853, Table 1-3	1-10

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 March, 2011 (08.03.11)Date of mailing of the international search report
15 March, 2011 (15.03.11)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/050647

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/060721 A1 (Pharmacyclics, INC.), 22 May 2008 (22.05.2008), claims 1 to 27 & US 2008/112889 A1	1-10
A	WO 2008/101186 A1 (The J. David Gladstone Institutes), 21 August 2008 (21.08.2008), (Family: none)	1-10
A	GALLETTI, P. et al, Azetidinones as Zinc- Binding Groups to Design Selective HDAC8 Inhibitors, ChemMedChem, 2009, Vol.4, No.12, p.1991-2001, Table 1	1-10
A	WO 2004/013130 A1 (Argenta Discovery Ltd.), 12 February 2004 (12.02.2004), formula (I), compounds & EP 1525199 A1 & JP 2005-539001 A & US 2006/122234 A1	1-10
A	WO 2003/076422 A1 (Janssen Pharmaceutica N.V.), 18 September 2003 (18.09.2003), formula (I), compounds & EP 1485365 A1 & US 2005/113373 A1 & JP 2005-525380 A & US 7205304 B2 & US 2007/142393 A1 & US 2008/108601 A1 & EP 1485365 B1	1-10
A	Yosuke OTA et al., "Click Chemistry o Mochiita HDAC8 Sogaizai no Sosei", Abstracts of Symposium on Medicinal Chemistry, 2009 Nen, pages 88 to 89	1-10
A	Yosuke OTA et al., "Click Chemistry o Mochiita HDAC8 Sogaizai no Tansaku", Japanese Society of Hospital Pharmacists Tokai Block Gakujutsu Taikai Koen Yoshishu, 2009 Nen, page 86	1-10
P,A	WO 2011/003365 A1 (Accenda Tech Co., Ltd.), 13 January 2011 (13.01.2011), & CN 101941948 A	1-10
P,A	SUZUKI, T. et al, An Unexpected Example of Protein-Templated Click Chemistry, Angewandte Chemie, International Edition, 2010, Vol.49, No.38, p.6817-20	1-10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D249/06(2006.01)i, A61K31/4192(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D249/06, A61K31/4192, A61P35/00, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2011年
 日本国実用新案登録公報 1996-2011年
 日本国登録実用新案公報 1994-2011年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	PIRALI, T. et al, Triazole-Modified Histone Deacetylase Inhibitors As a Rapid Route to Drug Discovery, Journal of Combinatorial Chemistry, 2008, Vol. 10, No. 5, p. 624-627 Fig. 2-3, Table 1-3	1-10
A	SHEN, J. et al, Histone Deacetylase Inhibitors through Click Chemistry, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, Vol. 51, No. 23, p. 7417-7427 Fig. 1-4, Table 1	1-10

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 08.03.2011	国際調査報告の発送日 15.03.2011
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 瀬下 浩一 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	CHEN, P. C. et al, Synthesis and structure-activity relationship of histone deacetylase (HDAC) inhibitors with triazole-linked cap group, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008, Vol.16, No.9, p.4839-4853 Table 1-3	1-10
A	WO 2008/060721 A1 (Pharmacyclics, INC.) 2008.05.22, & US 2008/112889 A1 請求項1-27	1-10
A	WO 2008/101186 A1 (The J. David Gladstone Institutes) 2008.08.21, (ファミリーなし) 請求項1-30	1-10
A	GALLETTI, P. et al, Azetidinones as Zinc-Binding Groups to Design Selective HDAC8 Inhibitors, ChemMedChem, 2009, Vol.4, No.12, p.1991-2001 Table 1	1-10
A	WO 2004/013130 A1 (Argenta Discovery Limited) 2004.02.12, & EP 1525199 A1 & JP 2005-539001 A & US 2006/122234 A1 式(I)の化合物	1-10
A	WO 2003/076422 A1 (Janssen Pharmaceutica N.V.) 2003.09.18, & EP 1485365 A1 & US 2005/113373 A1 & JP 2005-525380 A & US 7205304 B2 & US 2007/142393 A1 & US 2008/108601 A1 & EP 1485365 B1 式(I)の化合物	1-10
A	太田庸介ら、Click Chemistry を用いた HDAC8 阻害剤の創製、メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集、2009年、p.88-9	1-10
A	太田庸介ら、Click Chemistry を用いた HDAC8 阻害剤の探索、日本病院薬剤師会東海ブロック学術大会講演要旨集、2009年、p.86	1-10
P, A	WO 2011/003365 A1 (Accenda Tech Co., Ltd) 2011.01.13, & CN 101941948 A	1-10
P, A	SUZUKI, T. et al, An Unexpected Example of Protein-Templated Click Chemistry, Angewandte Chemie, International Edition, 2010, Vol.49, No.38, p.6817-20	1-10