

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5839317号  
(P5839317)

(45) 発行日 平成28年1月6日(2016.1.6)

(24) 登録日 平成27年11月20日(2015.11.20)

(51) Int. Cl.

F 1

<b>C 0 7 C 259/06</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 259/06	C S P
<b>A 6 1 P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 2 3
<b>C 0 7 D 295/14</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>A 6 1 K 31/40</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 295/14	Z
<b>A 6 1 K 31/4453</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/40	

請求項の数 8 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-7463 (P2011-7463)  
 (22) 出願日 平成23年1月18日(2011.1.18)  
 (65) 公開番号 特開2011-168581 (P2011-168581A)  
 (43) 公開日 平成23年9月1日(2011.9.1)  
 審査請求日 平成26年1月11日(2014.1.11)  
 (31) 優先権主張番号 特願2010-9834 (P2010-9834)  
 (32) 優先日 平成22年1月20日(2010.1.20)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 506218664  
 公立大学法人名古屋市立大学  
 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1  
 (73) 特許権者 503303466  
 学校法人関西文理総合学園  
 滋賀県長浜市田村町 1 2 6 6 番地  
 (73) 特許権者 509165747  
 株式会社フロンティアファーマ  
 滋賀県長浜市田村町 1 2 8 1 番地 8  
 (74) 代理人 100118706  
 弁理士 青山 陽  
 (72) 発明者 官田 直樹  
 愛知県名古屋市瑞穂区田辺通 3-1 公立  
 大学法人名古屋市立大学大学院薬学研究科  
 内

最終頁に続く

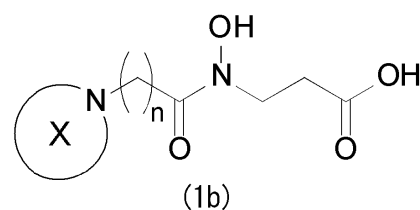
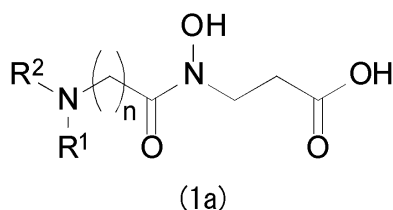
(54) 【発明の名称】 ヒドロキサム酸誘導体及び J HDM 阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式(1a)(ただし、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれ独立して分枝を有してもよいアルキル基、水素、ベンジル基、及びピペリジル基のいずれかを示し、nは1以上の整数を示す)、又は下記一般式(1b)(ただし、環Xは3~8員環の飽和炭素環を示し、nは1以上の整数を示す。)で表される化合物又はその薬学上許容される塩、水和物、溶媒和物若しくはアミド化物からなることを特徴とするヒドロキサム酸誘導体。

【化 1】



10

【請求項 2】

nは4以上11以下の整数であ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】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はメチル基、エチル基、水素、ベンジル基、ブチル基及びピペリジル基の

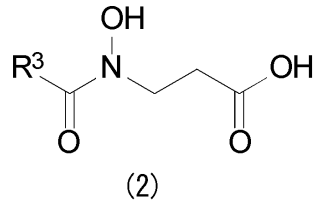
20

いずれか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】

下記一般式 (2) (ただし、 $R^3$  は分枝を有してもよいアルキル基を示す) の化合物又はその薬学上許容される塩、水和物若しくは溶媒和物からなることを特徴とするヒドロキサム酸誘導体。

【化 2】

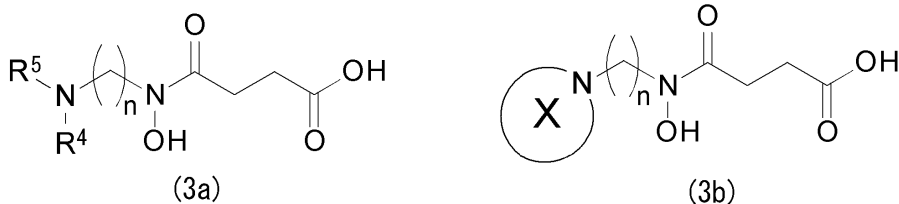


10

【請求項 5】

下記一般式 (3a) (ただし、 $R^4$  及び  $R^5$  はそれぞれ独立して分枝を有してもよいアルキル基を示し、 $n$  は 1 以上の整数を示す。)、又は下記一般式 (3b) (ただし、環 X は 3 ~ 8 員環の飽和炭素環を示し、 $n$  は 1 以上の整数を示す。) で表される化合物又はその薬学上許容される塩、水和物若しくは溶媒和物からなることを特徴とするヒドロキサム酸誘導体。

【化 3】



20

【請求項 6】

$n$  は 4 以上 11 以下の整数であることを特徴とする請求項 5 記載のヒドロキサム酸誘導体。

30

【請求項 7】

$R^4$  及び  $R^5$  はメチル基であることを特徴とする請求項 5 又は 6 記載のヒドロキサム酸誘導体。

【請求項 8】

請求項 1 乃至 7 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 JHDM 阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、 $\alpha$ -ケトグルタル酸依存性ヒストン脱メチル化酵素 (JHDM) 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 JHDM 阻害剤に関する。

40

【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】

これらの中でも、ヒストンリシン残基のメチル化は、エピジェネティックな遺伝子発現

50

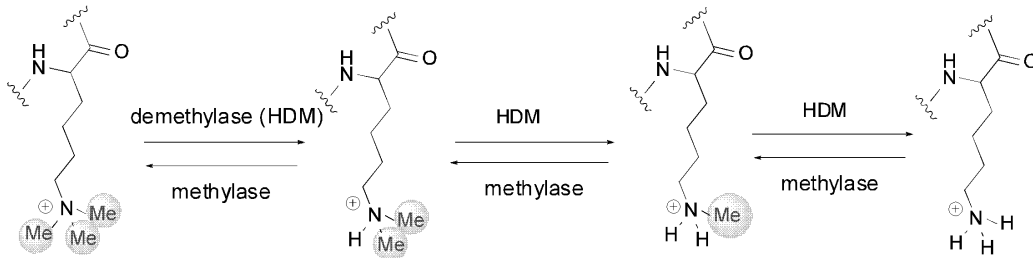
制御において中心的な役割を果たしている。ヒストンリシン残基はトリメチル化体、ジメチル化体及びモノメチル化体の3つのメチル化体の存在が全て確認されており、クロマチン構造や転写に関してはそれぞれが異なった影響を与えることが示唆されている。

【0004】

従来、ヒストンリシン残基のメチル化反応はヒストンメチル化酵素が担っており、不可逆的なものであると考えられていた。ところが、最近、フラビン依存性ヒストン脱メチル化酵素や  $\alpha$ -ケトグルタル酸依存性ヒストン脱メチル化酵素 (JHDM) が発見され、ヒストンリシン残基のメチル化・脱メチル化はメチル化酵素と脱メチル化酵素とによって制御されていることが明らかとなった (化1参照) (非特許文献1)。

【0005】

【化1】



10

20

【0006】

$\alpha$ -ケトグルタル酸依存性ヒストン脱メチル化酵素 (JHDM) の生物学的機能の詳細については未だ明らかとなっていないが、最近、JHDMの一種であるJMJD2Cが、食道癌や前立腺癌の増殖に關与する可能性が示唆された (非特許文献2)。このため、 $\alpha$ -ケトグルタル酸依存性ヒストン脱メチル化酵素 (JHDM) の活性を阻害する薬剤は、JHDMの動きを調べるバイオプローブとして有効であるのみならず、新たな作用機序に基づく抗癌剤としても期待されるため、活発に研究が進められている。

【0007】

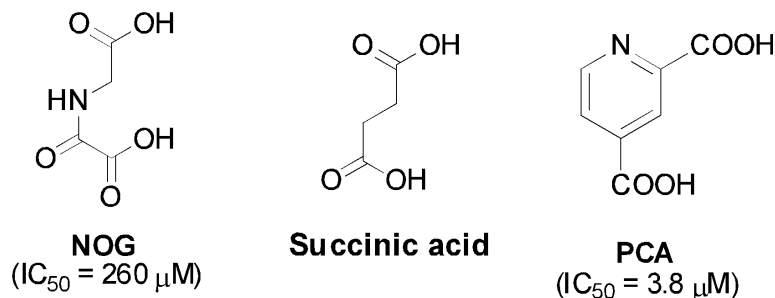
現在知られているJHDM阻害剤としては、下記化2において構造式を示すNOG (N-oxalylglycine) とコハク酸 (succinic acid) とが挙げられる。しかし、これらの化合物は、阻害活性が低く、選択性にも乏しいという問題があった。

30

また、最近、PCA (2,4-pyridinedicarboxylic acid) のJHDM阻害活性がNOGの約100倍と、極めて高いことが報告されている (非特許文献3)。

【0008】

【化2】



40

【0009】

しかし、PCAはNOGと比較してJHDM阻害活性は高いものの、選択性には乏しいものであった。このため、 $\alpha$ -ケトグルタル酸依存性酵素 (JHDM) の動きを調べるバイオプローブとして使用することが困難であり、さらには、新たな作用機序の抗癌剤として利用する場合においても、副作用のおそれが懸念され、可能性は低いものと考えられる。

50

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

【0010】

【特許文献1】WO 2007 / 021839

## 【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】Shi, Y. Nat. Rev. Genet. 2007, 8, 829.

【非特許文献2】Cloos, P. A.; Christensen, J.; Agger, K.; Maiolica, A.; Rappsilber, J.; Antal, T.; Hansen, K. H.; Helin, K. Nature 2006, 442, 307.

【非特許文献3】Rose, N. R.; Ng, S. S.; Mecinovic, J.; Lienard, B. M. R.; Bello, S. H.; Sun, Z.; McDonough, M. A.; Oppermann, U.; Schofield, C. J. J. Med. Chem. 2008, 51, 7053. 10

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明は、上記従来の実情に鑑みてなされたものであり、JHDMの機能を選択的に阻害する化合物及びJHDM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】

【0013】

本発明者らは、JHDMの一種であるJMJD2Aと、ヒストントリメチルリシンペプチドと、NOGとの複合体のX線結晶構造を基に、NOGをリード化合物として、JHDM阻害剤の分子設計を行った。 20

【0014】

上記複合体のX線結晶構造解析によれば、図1(a)に示すように、NOGの-COCO-基(オキサリル基)は、JMJD2Aの酵素活性中心に存在する $Fe^{2+}$ イオンに結合しており、NOGの残りのカルボキシル基はJMJD2Aを構成するアミノ酸のうちTyr 132と水素結合を形成している。さらに、ヒストントリメチルリシンペプチドのトリメチルアミノ基に存在する水素は、JMJD2Aを構成するアミノ酸のうちGly 170, Tyr177, Glu190, 及びSer 288の酸素原子と水素結合を形成していることが示唆されている。 30

【0015】

そこで、JMJD2A阻害活性を効果的に発揮させるべく、以下の(1)及び(2)の方針に基づいて、分子設計を行った。すなわち、

(1)  $Fe^{2+}$ 錯体の安定度定数が、NOGのオキサリル基よりも大きなヒドロキサム酸誘導体に代えることにより、JMJD2Aの酵素活性中心に存在する $Fe^{2+}$ イオンとヒドロキサム酸誘導体との錯体の安定化を図る(図1(b)参照)。

(2) ヒストンのリシン残基のトリメチルアミノ基が存在する領域へ、アルキルジメチルアミンを配置させるように、ヒドロキサム酸誘導体にアルキルジメチルアミンからなる官能基を設ける。これにより、JMJD2Aを構成するアミノ酸のうちGly 170, Tyr177, Glu 190, 及びSer288の酸素原子とヒドロキサム酸誘導体のアルキルジメチルアミンからなる官能基のメチル基に存在する水素との間に水素結合を形成させて、複合体の安定化を図り、ヒストンのリシン残基とJMJD2Aとの複合体形成を妨害する。 40

【0016】

以上の2つの方針に基づいて分子設計を行い、その結果によって候補に挙げられたヒドロキサム酸誘導体を合成し、そのJHDM阻害活性を調べた。その結果、上記課題を解決可能なヒドロキサム酸誘導体を発見し、本発明を完成するに至った。

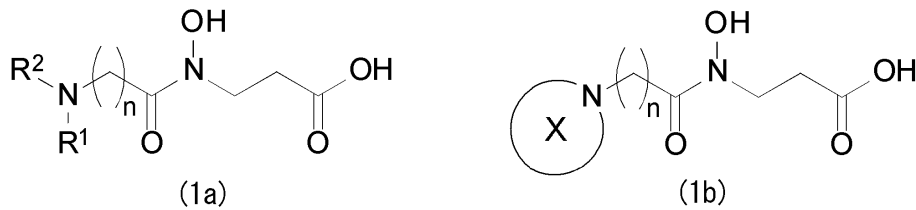
【0017】

すなわち、第1発明のヒドロキサム酸誘導体は、下記一般式(1a)(ただし、 $R^1$ 及び $R^2$ はそれぞれ独立して分枝を有してもよいアルキル基を示し、 $n$ は1以上の整数を示す)、又は下記一般式(1b)(ただし、環Xは3~8員環の飽和炭素環を示し、 $n$ は1以上の整数を示す。)で表される化合物又はその薬学上許容される塩、水和物、溶媒和物 50

若しくはプロドラッグからなることを特徴とする。

【0018】

【化3】



10

【0019】

本発明者らの試験結果によれば、上記化学構造式を有するヒドロキサム酸誘導体は、JHDMの機能を選択的に阻害することができる。これらの中でも、nが4以上11以下のヒドロキサム酸誘導体は、JHDMの機能を選択的に阻害する効果が優れており、特に好ましい。さらに好ましいのはn = 4 ~ 8であり、最も好ましいのはn = 7、又は8である。

【0020】

また、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はメチル基、エチル基、水素、ベンジル基、ブチル基、ピペリジル基及びピロリル基のいずれかであることも好ましい。発明者らは、これらの化合物が確実にJHDMの機能を選択的に阻害することを見出している。

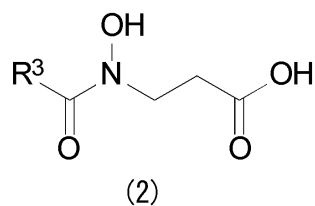
20

【0021】

第2発明のヒドロキサム酸誘導体は、下記一般式(2)(ただし、R<sup>3</sup>は分枝を有してもよいアルキル基を示す)の化合物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。

【0022】

【化4】



30

【0023】

第2発明のヒドロキサム酸誘導体も、JHDMの酵素活性を選択的に阻害することができる。なお、このヒドロキサム酸誘導体はジメチルアミン官能基を有しておらず、上記分子設計における(2)の方針に反している。それにもかかわらず、JHDMの酵素活性を選択的に阻害することができるのは、JHDMの酵素活性中心に存在するFe<sup>2+</sup>イオンとヒドロキサム酸誘導体との錯体の安定度定数が大きいためであると考えられる。

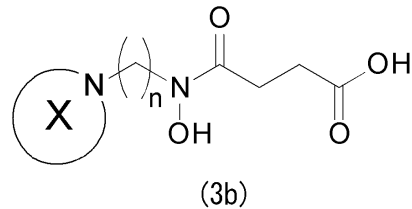
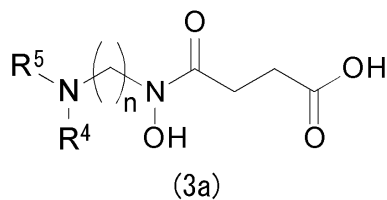
【0024】

第3発明のヒドロキサム酸誘導体は、下記一般式(3a)(ただし、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>はそれぞれ独立して分枝を有してもよいアルキル基を示し、nは1以上の整数を示す。)又は下記一般式(3b)(ただし、環Xは3~8員環の飽和炭素環を示し、nは1以上の整数を示す。)で表される化合物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。

40

【0025】

## 【化5】



## 【0026】

本発明者らの試験結果によれば、上記一般式(3a)(3b)で示されるヒドロキサム酸誘導体は、JHDMの機能を選択的に阻害することができる。これらの中でも、nが4~11のヒドロキサム酸誘導体が特に好ましい。

10

## 【0027】

また、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は共にメチル基であることも好ましい。こうであれば、JHDMの機能を選択的に阻害する効果が特に優れる。

## 【0028】

本発明のヒドロキサム酸誘導体はJHDMの酵素活性を阻害することができるため、JHDM阻害剤の有効成分として用いることができる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0029】

【図1】JMJD2A阻害活性向上のための分子設計の方針を示す図である。

【図2】JMJD2A阻害活性試験の原理を示す図である。

20

## 【発明を実施するための形態】

## 【0030】

本発明のヒドロキサム酸誘導体には、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も含まれる。

## 【0031】

プロドラッグとは、生体内で加水分解されて本発明のヒドロキサム酸誘導体を再生する化合物をいう。本発明のプロドラッグには、当業者に知られたプロドラッグ化のすべての手法で製造される化合物が含まれる。例えば、本発明のヒドロキサム酸誘導体が有するカルボキシル基のエステル化物や、本発明のヒドロキサム酸誘導体が有するカルボン酸基のアミド化物等が、プロドラッグに相当する。

30

## 【0032】

本発明のヒドロキサム酸誘導体を薬学上許容される塩にすることができる。薬学上許容される塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、硝酸塩等の無機酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、マロン酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基塩、メグルミン塩、トリスヒドロキシメチルアミノメタン塩等の有機塩基塩が挙げられる。また、上記の塩を組み合わせることもできる。

40

## 【0033】

以下、本発明を具体化した実施例について詳細に説明する。

なお、本実施例のヒドロキサム酸誘導体の分取あるいは分析のために用いたHPLCは、以下の条件で行った。

## 【0034】

< (分取)のためのHPLCの条件 >

カラム：Inertsil ODS-3 (250 mm x 20 mm)

測定波長：213 nm

注入量：500 μL

50

流速：10.0 mL/min

溶媒A：water (0.1%TFA)

溶媒B：MeCN (0.1%TFA)

グラディエント条件 (I) ; 0 min (0%B)-2 min (0%B)-20 min (20%B)-30 min (20%B)-35 min (0%B)-40min (0%B), (II); 0 min (2%B)-2 min (2%B)-20 min (50%B)-30 min (50%B)-35 min (2%B)-40 min (2%B)

< (分析)のためのHPLCの条件 >

カラム：ODS-3 (150 mm x 4.6 mm)

測定波長：213 nm

注入量：20  $\mu$ L

10

流速：1.0 mL/min

溶媒A：water (0.1%TFA)

溶媒B：MeCN (0.1%TFA)

グラディエント条件 (I) ; 0 min (0%B)-2 min (0%B)-20 min (20%B)-30 min (20%B)-35 min (0%B)-40min (0%B), (II); 0 min (2%B)-2 min (2%B)-20 min (50%B)-30 min (50%B)-35 min (2%B)-40 min (2%B)

【 0 0 3 5 】

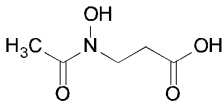
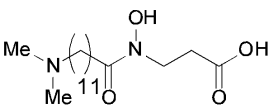
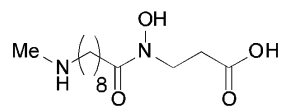
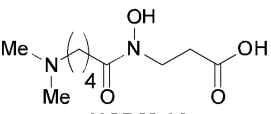
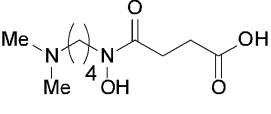
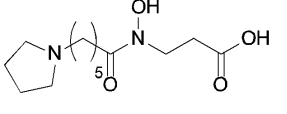
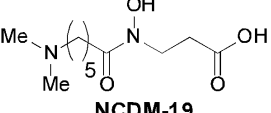
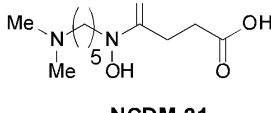
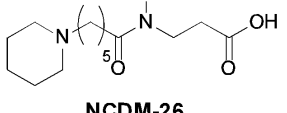
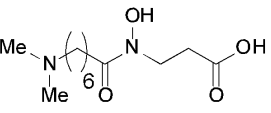
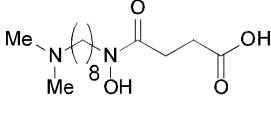
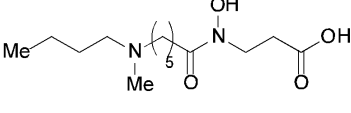
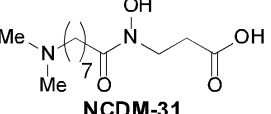
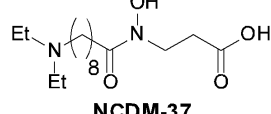
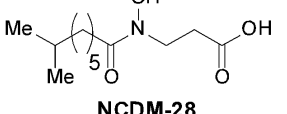
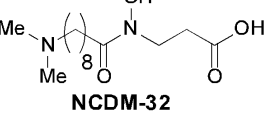

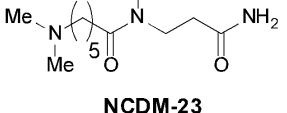
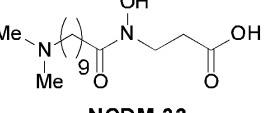
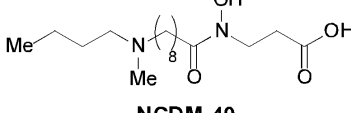
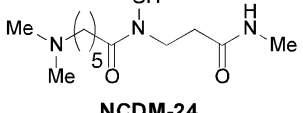
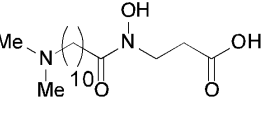
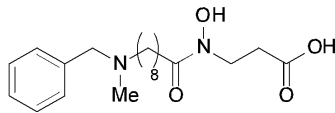
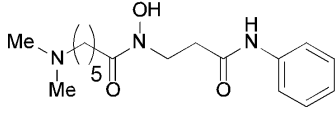
( 実施例 1 ~ 2 4 )

実施例 1 ~ 2 4 では、下記 ( 化 6 ) に示すヒドロキサム酸誘導体を合成した。以下その詳細について説明する。

20

【 0 0 3 6 】

## 【化6】

 <p><b>NCDM-29</b> 実施例1</p>	 <p><b>NCDM-35</b> 実施例9</p>	 <p><b>NCDM-41</b> 実施例17</p>
 <p><b>NCDM-18</b> 実施例2</p>	 <p><b>NCDM-20</b> 実施例10</p>	 <p><b>NCDM-25</b> 実施例18</p>
 <p><b>NCDM-19</b> 実施例3</p>	 <p><b>NCDM-21</b> 実施例11</p>	 <p><b>NCDM-26</b> 実施例19</p>
 <p><b>NCDM-30</b> 実施例4</p>	 <p><b>NCDM-43</b> 実施例12</p>	 <p><b>NCDM-27</b> 実施例20</p>
 <p><b>NCDM-31</b> 実施例5</p>	 <p><b>NCDM-37</b> 実施例13</p>	 <p><b>NCDM-28</b> 実施例21</p>
 <p><b>NCDM-32</b> 実施例6</p>	 <p><b>NCDM-38</b> 実施例14</p>	 <p><b>NCDM-23</b> 実施例22</p>
 <p><b>NCDM-33</b> 実施例7</p>	 <p><b>NCDM-40</b> 実施例15</p>	 <p><b>NCDM-24</b> 実施例23</p>
 <p><b>NCDM-34</b> 実施例8</p>	 <p><b>NCDM-42</b> 実施例16</p>	 <p><b>NCDM-22</b> 実施例24</p>

10

20

30

40

## 【0037】

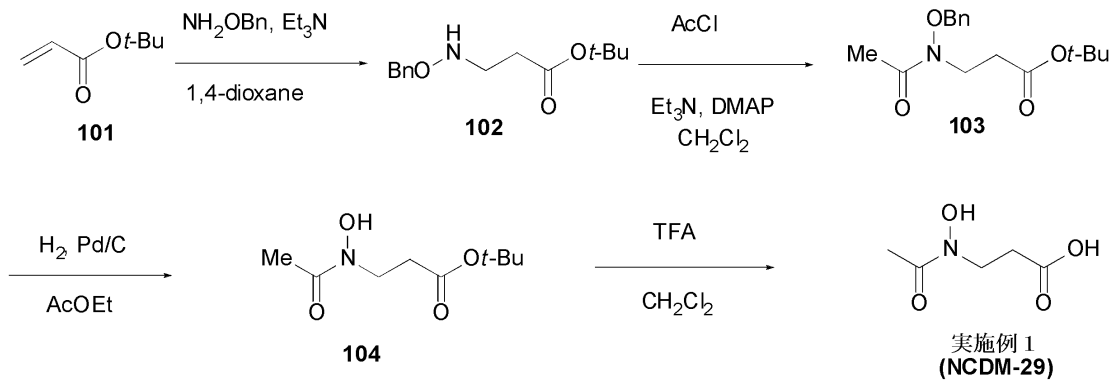
<実施例1のヒドロキサム酸誘導体の合成>

3-[アセチル(ヒドロキシ)アミノ]プロパン酸(実施例1、NCDM-29)は、下記(化7)の合成ルートに従って、合成した。

## 【0038】



## 【化7】



## 【0039】

工程1：3-(ベンジロキシアミノ)プロパン酸 tert-ブチルエステル (102) の合成

アクリル酸 tert-ブチルエステル (101) (8.16 g)、ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.37 g) を1,4-ジオキサン (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (4 mL) を加え、3時間還流した。反応液を水 (100 mL) で希釈し、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 = 1：10) で精製し、化合物 (102) (1.63 g, 収率 44%) を黄色オイルとして得た。得られた化合物 (102) の<sup>1</sup>H NMRのデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 7.35 (5H, m), 5.82 (1H, broad s), 4.70 (2H, s), 3.17 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.49 (2H, t, J = 6.4 Hz), 1.44 (9H, s)

## 【0040】

工程2：3-[アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸 tert-ブチルエステル (103) の合成

上記工程1で得られた3-(ベンジロキシアミノ)プロパン酸 tert-ブチルエステル (102) (1.24 g)、トリエチルアミン (1 mL)、ジメチルアミノピリジン (触媒量) をジクロロメタン (25 mL) に溶解させ、氷冷下、塩化アセチル (1.41 g) のジクロロメタン溶液 (5 mL) をゆっくりと滴下した。反応液を氷冷下15分攪拌した後、水 (200 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (200 mL) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、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 = 4：1) で精製し、化合物 (103) (1.30 g, 収率 90%) を無色オイルとして得た。得られた化合物 (103) の<sup>1</sup>H NMRのデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 7.38 (5H, m), 4.83 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.07 (3H, s), 1.42 (9H, s)

## 【0041】

工程3：3-[アセチル(ヒドロキシ)アミノ]プロパン酸 tert-ブチルエステル (104) の合成

上記工程2で得られた3-[アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸 tert-ブチルエステル (103) (726 mg) を酢酸エチル (3 mL) に溶解させ、5 wt%のパラジウムを活性炭に担持した触媒 (Pd/C) (354 mg) を加え、水素雰囲気化、室温で4時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、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 = 1：1) で精製し、3-[アセチル(ヒドロキシ)アミノ]プロパン酸 tert-ブチルエステル (104) (402 mg, 収率 80%) を無色オイルとして得た。得られた化合物 (104) の<sup>1</sup>H NMRのデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 3.87 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.18 and 2.15 (3H, each s), 1.46 (9H, s)

## 【0042】

工程4：3-[アセチル(ヒドロキシ)アミノ]プロパン酸 (実施例1、NCDM-29) の合成

10

20

30

40

50

上記工程 3 で得られた 3-[アセチル(ヒドロキシ)アミノ]プロパン酸 tert-ブチルエステル (104) (109 mg) をジクロロメタン (3 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、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 酢酸エチル) で精製し、3-[アセチル(ヒドロキシ)アミノ]プロパン酸 (実施例 1、NCDM-29) の化合物 (60.0 mg, 収率 76%) を無色オイルとして得た。得られた実施例 1 の化合物の  $^1\text{H}$  NMR データ、 $^{13}\text{C}$  NMR データ、及び MS (FAB) データを以下に示す。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 500 MHz, ; ppm) 9.78 (1H, broad s), 4.10 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 2.45 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.96 (3H, s)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 600 MHz, ; ppm) 175.21, 173.84, 45.03, 32.41, 20.25

10

MS (FAB)  $m/z$  148 ( $\text{MH}^+$ )

HRMS calcd. for  $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_4$ , 148.06132; found, 148.06098

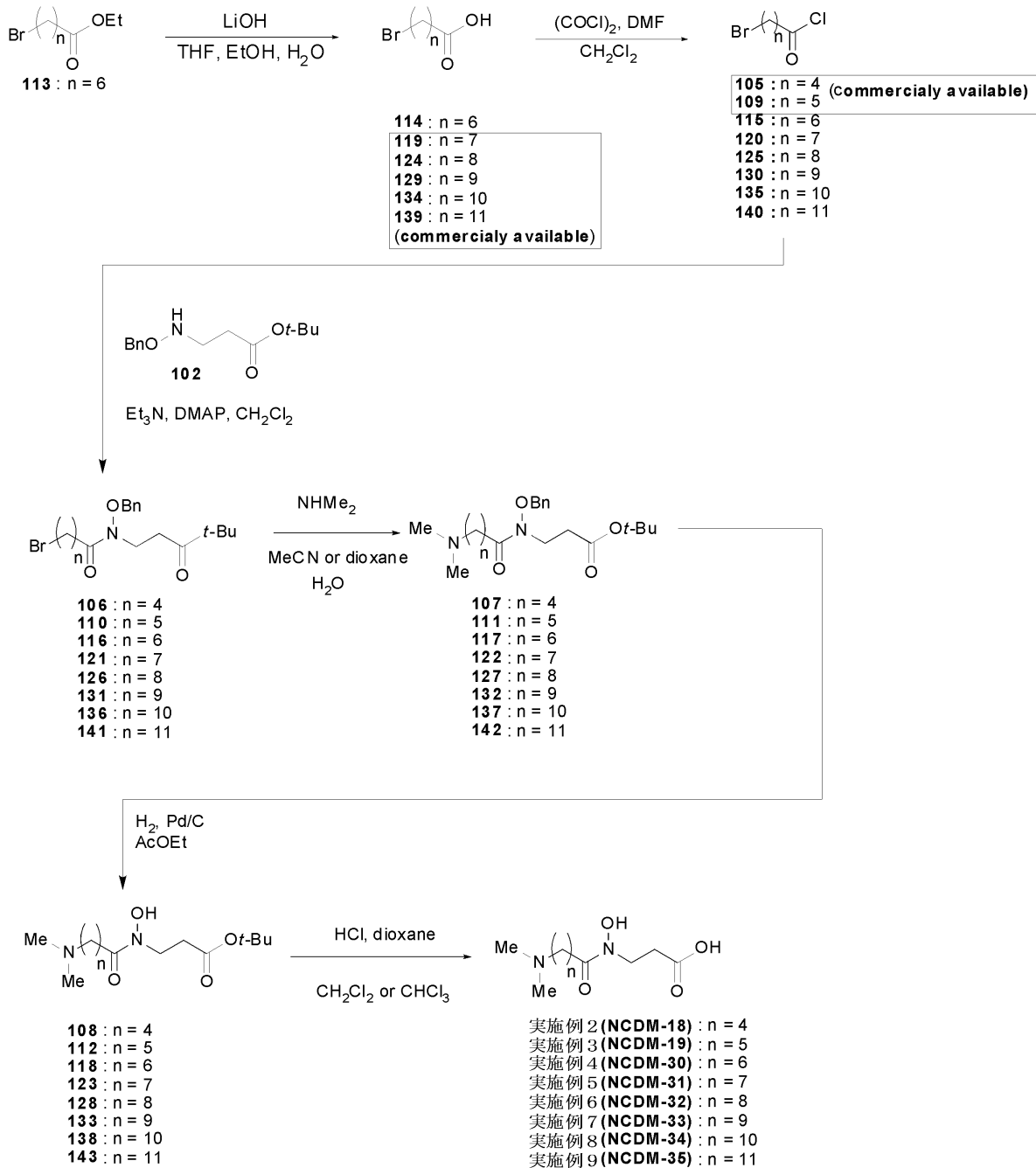
【 0 0 4 3 】

< 実施例 2 ~ 9 のヒドロキサム酸誘導体の合成 >

下記 (化 8) の合成ルートに従って、実施例 2 ~ 9 のヒドロキサム酸誘導体を合成した。ただし、合成ルートの中間原料が市販されている試薬については、合成ルートの途中から合成した。

【 0 0 4 4 】

## 【化 8】



10

20

30

## 【 0 0 4 5 】

( 実施例 2 )

3-{[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸塩酸塩 (NCDM-18 · HCl) の合成

40

工程 1 : 3-[(ベンジロキシ)(5-プロモペンタノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (106) の合成

塩化アセチルの代わりに5-プロモペンタン酸クロリド (105) (1.70 g) を用い、実施例 1の工程2と同様の方法により、化合物 (106) 1.45 g, 収率 54%) を黄色オイルとして得た。得られた化合物 (106) の<sup>1</sup>H NMRのデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm); 7.38 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.38 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.35 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.84 (2H, quin, J = 7.9 Hz), 1.72 (2H, quin, J = 7.3 Hz), 1.42 (9H, s)

## 【 0 0 4 6 】

50

工程 2 : 3-{{(ベンジロキシ)[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル]アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル (107) の合成

上記工程 1 で 3-[(ベンジロキシ)(5-プロモペンタノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (106) (1.45 g)、50%ジメチルアミン水溶液 (770 mg)、トリエチルアミン (2 mL) を 1,4-ジオキサン (20 mL) に溶解させ、9時間還流した。反応液を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、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 クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製し、3-{{(ベンジロキシ)[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル]アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル (107) (753 mg, 収率 53%) を黄色オイルとして得た。得られた化合物 (107) の<sup>1</sup>H NMRのデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 7.38 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.53 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.37 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.25 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.21 (6H, s), 1.60 (2H, quin, J = 7.6 Hz), 1.47 (2H, quin, J = 7.0 Hz), 1.42 (9H, s)

【 0 0 4 7 】

工程 3 : 3-{{[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル (108) の合成

3-[アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (103) の代わりに、上記工程2で得られた3-{{(ベンジロキシ)[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル]アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル (107) (571 mg) を使い、実施例1の工程3と同様の方法により、化合物 (108) (278 mg, 収率 64%) を黄色オイルとして得た。得られた化合物 (108) の<sup>1</sup>H NMR のデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz, ; ppm) 9.68 (1H, m), 3.69 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.41 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.33 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.18 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.11 (6H, s), 1.47 (2H, quin, J = 7.6 Hz), 1.38 (2H, m), 1.38 (9H, s)

【 0 0 4 8 】

工程 4 : 3-{{[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸塩酸塩 (NCDM-18 · HCl) の合成

上記工程 3 で得られた3-{{[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル (108) (15 mg) をクロロホルム (3 mL) に溶解させ、氷浴中で4N塩酸ジオキサン溶液 (0.5 mL) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をHPLCで精製し、実施例 1 の化合物3-{{[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸塩酸塩 (NCDM-18 · HCl) (6.0 mg, 収率 42%) を無色無定形固体として得た。得られた実施例 2 の化合物の<sup>1</sup>H NMRデータ、<sup>13</sup>C NMRデータ、及びMS (FAB)データを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, ; ppm) 10.13 (1H, m), 9.90 (1H, broad s), 3.74 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.00 (2H, m), 2.71 (6H, s), 2.39 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.64 (2H, quin, J = 7.9 Hz), 1.50 (2H, quin, J = 7.6 Hz)

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 172.48, 170.94, 59.87, 56.21, 43.41, 41.90, 31.46, 30.87, 23.27, 20.93

MS (FAB) m/z 233 (MH<sup>+</sup>-HCl).

【 0 0 4 9 】

(実施例 3)

3-{{[6-(ジメチルアミノ)ヘキサノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸塩酸塩 (NCDM-19 · HCl) の合成

工程 1 : 3-[(ベンジロキシ)(6-プロモヘキサノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (110) の合成

塩化アセチルの代わりに6-プロモヘキサノ酸クロリド (109) (140 mg) を使い、実施例 1 の工程2と同様の方法により、化合物 (110) (114 mg, 収率 48%) を黄色オイルとして

10

20

30

40

50

得た。得られた化合物(110)の<sup>1</sup>H NMRのデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 7.38 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.39 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.35 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.84 (2H, quin, J = 7.3 Hz), 1.59 (2H, quin, J = 7.9 Hz), 1.42 (11H, m)

【0050】

工程2: 3-{(ベンジロキシ)[6-(ジメチルアミノ)ヘキサノイル]アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(111)の合成

-[(ベンジロキシ)(5-プロモペンタノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(106)の代わり、上記工程1で得られた3-[(ベンジロキシ)(6-プロモヘキサノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(110)(1.09 g)を用い、実施例2の工程2と同様の方法により、化合物(111)(492 mg, 収率 49%)を黄色オイルとして得た。得られた化合物(111)の<sup>1</sup>H NMRのデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 7.47 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.52 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.36 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.32 (6H, broad s), 1.59 (2H, quin, J = 7.6 Hz), 1.54 (2H, m), 1.47 (2H, quin, J = 7.0 Hz), 1.42 (9H, s), 1.30 (2H, quin, J = 7.3 Hz)

【0051】

工程3: 3-{{6-(ジメチルアミノ)ヘキサノイル}(ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(112)の合成

3-[アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(103)の代わりに、上記工程2で得られた3-{{(ベンジロキシ)[6-(ジメチルアミノ)ヘキサノイル]アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(111)(490 mg)を用い、実施例1の工程3と同様の方法により、化合物(112)(152mg, 収率 46%)を黄色オイルとして得た。得られた化合物(112)の<sup>1</sup>H NMRのデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, ; ppm) 3.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.62 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.34 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.25 (6H, s), 1.67 (2H, m), 1.52 (2H, quin, J = 7.6 Hz), 1.45 (9H, s), 1.38 (2H, quin, J = 7.3 Hz)

【0052】

工程4: 3-{{6-(ジメチルアミノ)ヘキサノイル}(ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸塩酸塩(実施例3、NCDM-19·HCl)の合成

3-{{5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル}(ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(108)の代わりに、上記工程3で得られた3-{{6-(ジメチルアミノ)ヘキサノイル}(ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(112)(240 mg)を用い、実施例2の工程4と同様の方法により、実施例3の化合物(150 mg, 収率 90%)を無色無定形固体として得た。得られた実施例3の化合物の<sup>1</sup>H NMRデータ、<sup>13</sup>C NMRデータ、及びMS (FAB)データを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, ; ppm) 9.74 (1H, broad s), 9.52 (1H, m), 3.71 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.00 (2H, m), 2.74 (6H, d, J = 4.9 Hz), 2.45 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.35 (2H, t, J = 7.3 Hz) 1.60 (2H, quin, J = 7.3 Hz), 1.51 (2H, quin, J = 7.6 Hz), 1.28 (2H, quin, J = 8.2 Hz)

<sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz, ; ppm) 175.79, 175.10, 58.85, 45.20, 43.42, 32.71, 32.47, 26.91, 25.32, 24.96

MS (FAB) m/z 247(MH<sup>+</sup>-HCl)

HRMS calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 247.16598, found 247.16579

【0053】

(実施例4)

3-{{7-(ジメチルアミノ)ヘプタノイル}(ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸塩酸塩(NCDM-30·HCl)の合成

工程1: 7-プロモヘプタン酸(114)の合成

7-プロモヘプタン酸エチルエステル(113)(5.00 g)をテトラヒドロフラン(10 mL)、

10

20

30

40

50

エタノール (15 mL) と水 (15 mL) の混合溶媒に溶解させ、水酸化リチウム一水和物 (10.52 mg) を加えた。室温で7時間攪拌後、2N塩酸水溶液 (11 mL) を加え中和し、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、7-プロモヘプタン酸 (114) (3.79 g, 収率 86%) を無色オイルとして得た。得られた化合物 (114) の<sup>1</sup>H NMR のデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 3.74 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.37 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.87 (2H, quin, J = 7.6 Hz), 1.66 (2H, quin, J = 7.6 Hz), 1.47 (2H, quin, J = 7.0 Hz), 1.40 (2H, quin, J = 7.3 Hz)

【 0 0 5 4 】

工程 2 : 3-[(ベンジロキシ)(7-プロモヘプタノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (116) の合成 10

上記工程1で得られた7-プロモヘプタン酸 (114) (3.15 g) と塩化オキサリル (8.12 g) をジクロロメタン (30 mL) に溶解させた。室温で2時間攪拌後、反応液を濃縮し、7-プロモヘプタン酸クロリド (115) を無色オイルとして得た。

続いて、実施例1の工程1で得られた3-(ベンジロキシアミノ)プロパン酸tert-ブチルエステル (102) (2.90 g)、トリエチルアミン (3 mL)、ジメチルアミノピリジン (触媒量) をジクロロメタン (50 mL) に溶解させ、氷冷下、7-プロモヘプタン酸クロリド (115) のジクロロメタン溶液 (10 mL) をゆっくりと滴下した。反応液を氷冷下15分攪拌した後、水 (200 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (200 mL) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、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 = 5 : 1) で精製し、3-[(ベンジロキシ)(7-プロモヘプタノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (116) (3.02 g, 収率 59%) を黄色オイルとして得た。得られた化合物 (116) の<sup>1</sup>H NMR のデータを以下に示す。 20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 7.38 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.92 (2H, m), 2.53 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.35 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.84 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.58 (3H, t, J = 7.9 Hz), 1.42 (11H, m), 1.30 (2H, quin, J = 7.6 Hz)

【 0 0 5 5 】

工程 3 : 3-[(ベンジロキシ)[7-(ジメチルアミノ)ヘプタノイル]アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (117) の合成 30

上記工程2で得られた3-[(ベンジロキシ)(7-プロモヘプタノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (116) (1.53 g) 50%ジメチルアミン水溶液 (1.43 g) をアセトニトリル (30 mL) に溶解させ9時間還流した。反応液を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、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 クロロホルム : メタノール = 15 : 1) で精製し、3-[(ベンジロキシ)[7-(ジメチルアミノ)ヘプタノイル]アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (117) (769 mg, 収率 55%) を黄色オイルとして得た。得られた化合物 (117) の<sup>1</sup>H NMR のデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 7.38 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.91 (2H, m), 2.53 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.35 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.27 (2H, m), 2.24 (6H, s), 1.57 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.30 (4H, m) 40

【 0 0 5 6 】

工程 4 : 3-[[7-(ジメチルアミノ)ヘプタノイル](ヒドロキシ)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (118) の合成

3-[アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (103) の代わりに、上記工程3で得られた3-[(ベンジロキシ)[7-(ジメチルアミノ)ヘプタノイル]アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (117) (767 mg) を用い、実施例1の工程3と同様の方法により、化合物 (118) (218 mg, 収率 34%) を無色オイルとして得た。得られた化合物 (118) の化合物の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, ; ppm) 9.65 (1H, m), 3.69 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.42 50

(2H, t, J = 6.7 Hz), 2.33 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.77 (2H, m), 2.19 (6H, s), 1.47 (2H, quin, J = 7.0 Hz), 1.39 (9H, s), 1.25 (4H, m).

【 0 0 5 7 】

工程 5 : 工程 5 : 3- {[7-(ジメチルアミノ)ヘプタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸塩酸塩 (実施例 4、NCDM-30 · HCl) の合成

3- {[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸 tert-ブチルエステル (108) の代わりに工程4で得られた3- {[7-(ジメチルアミノ)ヘプタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸 tert-ブチルエステル (118) (203 mg) を用い、実施例2の工程4と同様の方法により、実施例 4 の化合物 (195 mg, 収率 100%) を無色無定形固体として得た。得られた実施例 4 の化合物の<sup>1</sup>H NMRデータ、<sup>13</sup>C NMRデータ、及びMS (FAB)データを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, ; ppm) 10.09 (1H, broad s), 9.77 (1H, broad s), 3.70 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.99 (2H, m), 2.72 (6H, d, J = 4.8 Hz), 2.46 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.34 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.62 (2H, quin, J = 7.6 Hz), 1.49 (2H, quin, J = 6.7 Hz), 1.28 (2H, m)

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 172.81, 172.61, 69.68, 56.29, 45.91, 43.39, 41.79, 33.41, 31.50, 31.44, 28.21, 28.08, 27.88, 25.62, 25.53, 23.33, 22.31

MS (FAB) m/z 261 (MH<sup>+</sup>-HCl)

HRMS calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 261.18061, found 261.18144

【 0 0 5 8 】

(実施例 5)

3- {[8-(ジメチルアミノ)オクタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸塩酸塩 (NCDM-31 · HCl) の製造

工程 1 : 3- [(ベンジロキシ)(8-プロモオクタノイル)アミノ]プロパン酸 tert-ブチルエステル (121) の製造

7-プロモヘプタン酸 (114) の代わりに8-プロモオクタン酸 (119) (2.02 g) を用い、実施例4の工程2と同様の方法により、化合物 (121) (1.31 g, 収率 48%) を黄色オイルとして得た。得られた化合物 (121) の<sup>1</sup>H NMRデータ、<sup>13</sup>C NMRデータ、及びMS (FAB)データを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, ppm); 7.38 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.92 (2H, m), 3.39 (2H, td, J = 6.6 Hz, 1.8 Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.34 (2H, t, J = 5.4 Hz), 1.84 (2H, quin, J = 6.6 Hz), 1.55 (2H, m), 1.44 (11H, m), 1.30 (4H, m)

【 0 0 5 9 】

工程 2 : 3- {(ベンジロキシ)[8-(ジメチルアミノ)オクタノイル]アミノ}プロパン酸 tert-ブチルエステル (122) の合成

3- [(ベンジロキシ)(7-プロモヘプタノイル)アミノ]プロパン酸 tert-ブチルエステル (116) の代わりに、上記工程1で得られた3- [(ベンジロキシ)(8-プロモオクタノイル)アミノ]プロパン酸 tert-ブチルエステル (121) (1.50 g) を用い、実施例4の工程3と同様の方法により、化合物 (122) (827 mg, 収率 63%) を白色固体として得た。得られた化合物 (122) の<sup>1</sup>H NMRデータ、<sup>13</sup>C NMRデータ、及びMS (FAB)データを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, ; ppm) 7.38 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.91 (2H, m), 2.59 (2H, m), 2.52 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.50 (6H, s), 2.34 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.64 (2H, m), 1.56 (2H, quin, J = 7.2 Hz), 1.42 (9H, s), 1.32 (6H, m)

【 0 0 6 0 】

工程 3 : 3- {[8-(ジメチルアミノ)オクタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸 tert-ブチルエステル (123) の合成

3- [アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸 tert-ブチルエステル (103) の代わりに、上記工程2で得られた3- {(ベンジロキシ)[8-(ジメチルアミノ)オクタノイル]アミノ}プロパン酸 tert-ブチルエステル (122) (820 mg) を用い、実施例4の工程3と同様の方法により、化合物 (123) (365 mg, 収率 44%) を無色オイルとして得た。得られた化合物 (1

10

20

30

40

50

23) の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, ; ppm) 9.65 (1H, m), 3.69 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.69 (2H, m), 2.41 (2H, m), 2.32 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.63 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.40 (6H, m)

【 0 0 6 1 】

工程 4 : 3- {[8-(ジメチルアミノ)オクタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸塩酸塩 (実施例 5、NCDM-31・HCl) の合成

3- {[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル (108) の代わりに、上記工程3で得られた3- {[8-(ジメチルアミノ)オクタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル (123) (365 mg) を用い、実施例2の工程4と同様の方法により、実施例5の化合物 (160 mg, 収率 47%) を白色固体として得た。得られた実施例5の化合物の融点データ、<sup>1</sup>H NMRデータ、<sup>13</sup>C NMRデータ、MS (FAB) データ、及びHRMSデータを以下に示す。

融点 : 64 - 67

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.72 (1H, broad s), 9.41 (1H, broad s), 3.70 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, m), 2.75 (6H, d, J = 4.8 Hz), 2.45 (2H, m), 2.33 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.59 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.28 (6H, m)

<sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz, ; ppm); 172.57, 56.49, 45.99, 43.48, 41.97, 33.57, 31.60, 28.45, 28.25, 28.12, 25.70, 24.30, 23.93, 23.52

MS (FAB) m/z 275 (MH<sup>+</sup>-HCl)

HRMS calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 275.19696, found 275.19709

【 0 0 6 2 】

(実施例 6)

3- {[9-(ジメチルアミノ)ノナノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸塩酸塩 (NCDM-32・HCl) の合成

工程 1 : 3- [(ベンジロキシ)(9-プロモノナノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (126) の合成

7-プロモヘプタン酸 (114) の代わりに9-プロモノナン酸 (124) (1.74 g) を用い、実施例4の工程2と同様の方法により、化合物 (126) (1.32 g, 収率 79%) を黄色オイルとして得た。得られた化合物 (126) の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, ; ppm); 7.39 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.91 (2H, m), 3.40 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.34 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.62 (2H, quin, J = 6.6 Hz), 1.55 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.30 (8H, m)

【 0 0 6 3 】

工程 2 : 3- {[ (ベンジロキシ)[9-(ジメチルアミノ)ノナノイル]アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル (127) の合成

3- [(ベンジロキシ)(7-プロモヘプタノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (116) の代わりに、上記工程1で得られた3- [(ベンジロキシ)(9-プロモノナノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (126) (1.31 g) を用い、実施例4の工程3と同様の方法により、化合物 (127) (499 mg, 収率 38%) を無色無定形固体として得た。得られた化合物 (127) の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 7.38 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.73 (6H, s), 2.43 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.30 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.58 (2H, m), 1.43 (2H, quin, J = 7.2 Hz), 1.35 (9H, s), 1.25 (8H, m).

【 0 0 6 4 】

工程 3 : 3- {[9-(ジメチルアミノ)ノナノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル (128) の合成

3- [アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (103) の代わりに、上記工程2で得られた3- {[ (ベンジロキシ)[9-(ジメチルアミノ)ノナノイル]アミノ}プロ

10

20

30

40

50



パン酸tert-ブチルエステル(127)(490 mg)を用い、実施例1の工程3と同様の方法により、化合物(128)(250 mg, 収率 64%)を無色オイルとして得た。得られた化合物(128)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.68 (1H, m), 3.69 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.72 (6H, s), 2.41 (2H, m), 2.32 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.60 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.27 (8H, m)

【0065】

工程4: 3-{[9-(ジメチルアミノ)ノナノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸塩酸塩(実施例6、NCDM-32·HCl)の合成

3-{[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(108)の代わりに、上記工程3で得られた3-{[9-(ジメチルアミノ)ノナノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(128)(245 mg)を用い、実施例2の工程4と同様の方法により、実施例6の化合物(108 mg, 収率 47%)を白色固体として得た。得られた実施例6の化合物の融点データ、<sup>1</sup>H NMRデータ、<sup>13</sup>C NMRデータ、MS (FAB)データ、及びHRMSデータを以下に示す。

融点: 72 - 74

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.71 (2H, m), 3.70 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.72 (6H, s), 2.45 (2H, m), 2.32 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.61 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.27 (8H, m)

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, ; ppm); 172.92, 172.52, 56.35, 43.38, 41.83, 31.57, 31.49, 28.53, 28.48, 28.24, 25.74, 23.94, 23.45

MS (FAB) m/z 289 (MH<sup>+</sup>-HCl)

HRMS calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 289.21257, found 289.21274

【0066】

(実施例7)

3-{[10-(ジメチルアミノ)デカノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸塩酸塩(NCDM-33·HCl)の合成

工程1: 3-[(ベンジロキシ)(10-プロモデカノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(131)の合成

7-プロモヘプタン酸(114)の代わりに10-プロモデカン酸(129)(1.66 g)を用い、実施例4の工程2と同様の方法により、化合物(131)(1.32 g, 収率 79%)を無色オイルとして得た。得られた化合物(131)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, ; ppm); 7.38 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.91 (2H, m), 3.40 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.35 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.85 (2H, quin, J = 7.2 Hz), 1.56 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.30 (8H, m)

【0067】

工程2: 3-[(ベンジロキシ)[10-(ジメチルアミノ)デカノイル]アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(132)の合成

3-[(ベンジロキシ)(7-プロモヘプタノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(116)の代わりに、上記工程1で得られた3-[(ベンジロキシ)(10-プロモデカノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(131)(1.96 g)を用い、実施例4の工程3と同様の方法により、化合物(132)(827 mg, 収率 63%)を無色オイルとして得た。得られた化合物(132)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, ; ppm) 7.38 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.91 (2H, m), 3.40 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.62 (6H, broad s), 2.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.35 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.65 (2H, m), 1.56 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.28 (10H, m)

【0068】

工程3: 3-{[10-(ジメチルアミノ)デカノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(133)の合成

3-[アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(103)の代わりに

10

20

30

40

50

、上記工程2で得られた3-{{(ベンジロキシ)[10-(ジメチルアミノ)デカノイル]アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(132)(1.18 g)を用い、実施例1の工程3と同様の方法により、化合物(133)(674 mg, 収率 77%)を黄色オイルとして得た。得られた化合物(133)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.65 (1H, broad s), 3.69 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.71 (2H, m), 2.51 (6H, s), 2.41 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.31 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.50 (2H, quin, J = 8.4 Hz), 1.47 (2H, quin, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 1.25 (10H, m)

【0069】

工程4 : 3-{{[10-(ジメチルアミノ)デカノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸塩酸塩(実施例7、NCDM-33・HCl)の合成

10

3-{{[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(108)の代わりに、上記工程3で得られた3-{{[10-(ジメチルアミノ)デカノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(133)(218 mg)を用い、実施例2の工程4と同様の方法により、実施例7の化合物(200 mg, 収率 97%)を無色無定形固体として得た。得られた実施例7の化合物の<sup>1</sup>H NMRデータ、<sup>13</sup>C NMRデータ、MS (FAB)データ、及びHRMSデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.66 (1H, broad s), 9.19 (1H, broad s), 3.70 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.01 (2H, m), 2.76 (6H, d, J = 4.8 Hz), 2.44 (2H, m), 2.32 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.58 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.26 (10H, m)

20

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 174.38, 172.52, 56.53, 43.38, 42.03, 33.55, 31.56, 31.47, 28.63, 28.53, 25.68, 24.37, 23.99, 23.55

MS (FAB) m/z 303 (MH<sup>+</sup>-HCl)

HRMS calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 303.22814, found 303.22839

【0070】

(実施例8)

3-{{[11-(ジメチルアミノ)ウンデカノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸塩酸塩(NCDM-34・HCl)の製造

工程1 : 3-{{(ベンジロキシ)(11-ブロモウンデカノイル)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(136)の製造

30

7-プロモヘプタン酸(114)の代わりに11-プロモウンデカン酸(134)(2.03 g)を用い、実施例4の工程2と同様の方法により、化合物(136)(2.05 g, 収率 54%)を無色オイルとして得た。得られた化合物(136)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, ; ppm); 7.38 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.91 (2H, m), 3.40 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.35 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.84 (2H, quin, J = 7.2 Hz), 1.58 (6H, m), 1.42 (9H, s), 1.27 (8H, m)

【0071】

工程2 : 3-{{(ベンジロキシ)[11-(ジメチルアミノ)ウンデカノイル]アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(137)の合成

3-{{(ベンジロキシ)(7-プロモヘプタノイル)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(116)の代わりに、上記工程1で得られた3-{{(ベンジロキシ)(11-ブロモウンデカノイル)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(136)(2.04 g)を用い、実施例4の工程3と同様の方法により、化合物(137)(1.58 g, 収率 83%)を無色オイルとして得た。得られた化合物(137)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

40

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 7.39 (5H, m), 4.85 (2H, s), 3.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.54 (2H, m), 2.43 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.39 (6H, s), 2.29 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.47 (2H, quin, J = 4.8 Hz), 1.42 (2H, quin, J = 6.6 Hz), 1.20 (12H, m)

【0072】

工程3 : 3-{{[11-(ジメチルアミノ)ウンデカノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-

50

## ブチルエステル (138) の合成

3-[アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (103) の代わりに、上記工程2で得られた3-{{(ベンジロキシ)[11-(ジメチルアミノ)ウンデカノイル]アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル (137) (1.58 g) を用い、実施例1の工程3と同様の方法により、化合物 (138) (540 mg, 収率 43%) を無色無定形固体として得た。得られた化合物 (138) の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.65 (1H, broad s), 4.11 (2H, m), 3.69 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.57 (2H, m), 2.41 (6H, s), 2.31 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.47 (4H, m), 1.39 (9H, s), 1.25 (12H, m)

【0073】

工程4 : 3-{{[11-(ジメチルアミノ)ウンデカノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸塩酸塩 (実施例8、NCDM-34・HCl) の合成

3-{{[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル (108) の代わりに、上記工程3で得られた3-{{[11-(ジメチルアミノ)ウンデカノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル (138) (117 mg) を用い、実施例2の工程4と同様の方法により、実施例8の化合物 (96 mg, 収率 87%) を黄色無定形固体として得た。得られた実施例8の化合物の<sup>1</sup>H NMRデータ、<sup>13</sup>C NMRデータ、MS (FAB)データ、及びHRMSデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.65 (1H, broad s), 9.23 (1H, broad s), 3.70 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.01 (2H, m), 2.75 (6H, d, J = 4.8 Hz), 2.44 (2H, m), 2.31 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.58 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.26 (12H, m)

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, ; ppm) 173.15, 172.68, 56.67, 42.15, 42.12, 31.71, 31.62, 28.77, 28.48, 25.83, 24.13, 23.66

MS (FAB) m/z 317 (MH<sup>+</sup>-HCl)

HRMS calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 317.24350, found 317.24404

【0074】

(実施例9)

3-{{[12-(ジメチルアミノ)ドデカノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸塩酸塩 (NCDM-35・HCl) の製造

工程1 : 3-{{(ベンジロキシ)(12-ブロモドデカノイル)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル (141) の製造

7-プロモヘプタン酸 (114) の代わりに12-プロモドデカン酸 (39) (2.42 g) を用い、実施例4の工程2と同様の方法により、化合物 (141) (1.02 g, 収率 32%) を黄色オイルとして得た。得られた化合物 (141) の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, ; ppm): 7.38 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.91 (2H, m), 3.41 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.35 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.84 (2H, quin, J = 7.2 Hz), 1.56 (4H, m), 1.41 (9H, s), 1.26 (12H, m)

【0075】

工程2 : 3-{{(ベンジロキシ)[12-(ジメチルアミノ)ドデカノイル]アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル (142) の製造

3-{{(ベンジロキシ)(7-プロモヘプタノイル)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル (116) の代わりに、上記工程1で得られた3-{{(ベンジロキシ)(12-ブロモドデカノイル)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル (142) (1.02 g) を用い、実施例4の工程3と同様の方法により表題化合物 (754 mg, 収率 80%) を無色オイルとして得た。得られた化合物 (142) の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, ; ppm) 7.38 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.91 (2H, m), 2.53 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.35 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.26 (8H, m), 1.55 (4H, m), 1.49 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.25 (12H, m)

【0076】

工程3 : 3-{{[12-(ジメチルアミノ)ドデカノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブ

10

20

30

40

50

## チルエステル (143) の製造

3-[アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸 tert-ブチルエステル (103) の代わりに、上記工程2で得られた3-{{(ベンジロキシ)[12-(ジメチルアミノ)ドデカノイル]アミノ}プロパン酸 tert-ブチルエステル (142) (733 mg) を用い、実施例1の工程3と同様の方法により、化合物 (143) (427 mg, 収率 72%) を白色固体として得た。得られた化合物 (143) の <sup>1</sup>H NMR データを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.65 (1H, broad s), 3.69 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.41 (2H, m), 2.41 (6H, s), 2.31 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.29 (2H, m), 2.19 (6H, s), 1.46 (2H, quin, J = 6.6 Hz), 1.39 (11H, m), 1.24 (14H, m)

【 0 0 7 7 】

10

工程 4 : 3-{{[12-(ジメチルアミノ)ドデカノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸塩酸塩 (実施例 9、NCDM-35・HCl) の合成

3-{{5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル}(ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸 tert-ブチルエステル (108) の代わりに、上記工程3で得られた3-{{[12-(ジメチルアミノ)ドデカノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸 tert-ブチルエステル (143) (426 mg) を用い、実施例2の工程4と同様の方法により、実施例 9 の化合物 (NCDM-35・HCl) (32 mg, 収率 8%) を黄色無定形固体として得た。得られた実施例 9 の化合物の <sup>1</sup>H NMR データ、<sup>13</sup>C NMR データ、MS (FAB) データ、及び HRMS データを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.65 (1H, broad s), 9.17 (1H, broad s), 3.70 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.01 (2H, m), 2.75 (6H, d, J = 5.4 Hz), 2.44 (2H, m), 2.31 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.58 (2H, quin, J = 6.6 Hz), 1.46 (2H, m), 1.25 (14H, m)

20

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, ; ppm) 175.18, 174.12, 59.21, 45.14, 43.45, 33.32, 32.63, 32.44, 30.53, 30.12, 27.46, 27.39, 25.85, 25.70, 25.65

MS (FAB) m/z 331 (MH<sup>+</sup>-HCl)

HRMS calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 331.26000, found 331.25969

【 0 0 7 8 】

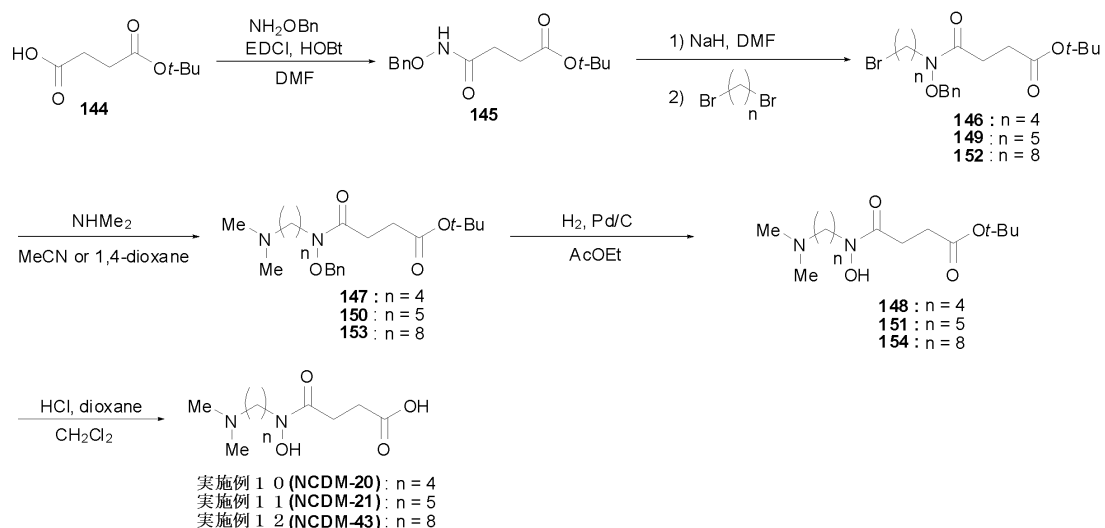
< 実施例 1 0 ~ 1 2 のヒドロキサム酸誘導体の合成 >

実施例 1 0 ~ 1 2 のヒドロキサム酸誘導体は、下記 (化 9) の合成ルートに従って合成した。

【 0 0 7 9 】

30

【 化 9 】



40

【 0 0 8 0 】

( 実施例 10 )

4-[(4-ジメチルアミノブチル)(ヒドロキシ)アミノ]-4-オキソブタン酸塩酸塩 (NCDM-20・HCl) の製造

50

工程 1 : 4-[(ベンジロキシ)アミノ]-4-オキソブタン酸 tert-ブチルエステル (145) の製造

コハク酸モノ tert-ブチルエステル (144) (2.03g)、ベンジルヒドロキシルアミン (2.27 g)、EDCI (4.89 g)、HOBt (3.75 g) を N, N'-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解させ、室温で16時間攪拌した。反応液を水 (100 mL) で希釈し、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 = 3 : 1) で精製し、化合物 (145) (1.27 g, 収率 39%) を無色オイルとして得た。得られた化合物 (145) の <sup>1</sup>H NMR データを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 8.41 (1H, broad s), 7.39 (5H, m), 4.90 (2H, s), 2.58 (2H, m), 2.17 (2H, m), 1.44 (9H, s)

【0081】

工程 2 : 4-[(ベンジロキシ)(4-プロモブチル)アミノ]-4-オキソブタン酸 tert-ブチルエステル (146) の合成

水素化ナトリウム (60%) (310 mg) を N, N'-ジメチルホルムアミド (20 mL) に懸濁させ、氷冷下、上記工程1で得られた4-[(ベンジロキシ)アミノ]-4-オキソブタン酸 tert-ブチルエステル (145) (1.25 g) を加えた。その反応液を氷冷下30分間攪拌した後、1,4-ジプロモブタン (3.54 g) を滴下し、室温で5時間攪拌した。反応液を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、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 = 4 : 1) で精製し、化合物 (146) (905 mg, 収率 49%) を黄色オイルとして得た。得られた化合物 (146) の <sup>1</sup>H NMR データを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 7.42 (5H, m), 4.87 (2H, s), 3.67 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.40 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.70 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.85 (2H, quin, J = 6.4 Hz), 1.79 (2H, quin, J = 6.7 Hz), 1.44 (9H, s)

【0082】

工程 3 : 4-[(ベンジロキシ)(4-ジメチルアミノ)ブチル)アミノ]-4-オキソブタン酸 tert-ブチルエステル (147) の製造

3-[(ベンジロキシ)(7-プロモヘプタノイル)アミノ]プロパン酸 tert-ブチルエステル (116) の代わりに、上記工程2で得られた4-[(ベンジロキシ)(4-プロモブチル)アミノ]-4-オキソブタン酸 tert-ブチルエステル (146) (763 mg) を用い、実施例4の工程3と同様の方法により、化合物 (147) (438 mg, 収率 63%) を黄色オイルとして得た。得られた化合物 (147) の <sup>1</sup>H NMR データを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 7.39 (5H, m), 4.86 (2H, s), 3.65 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.69 (3H, t, J = 6.4 Hz), 2.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.27 (2H, m), 2.22 (6H, s), 1.65 (2H, quin, J = 7.3 Hz), 1.46 (2H, quin, J = 7.6 Hz), 1.45 (9H, s)

【0083】

工程 4 : 4-[(4-ジメチルアミノ)ブチル(ヒドロキシ)アミノ]-4-オキソブタン酸 tert-ブチルエステル (148) の製造

3-[アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸 tert-ブチルエステル (103) の代わりに、上記工程3で得られた4-[(ベンジロキシ)(4-ジメチルアミノ)ブチル)アミノ]-4-オキソブタン酸 tert-ブチルエステル (147) (429 mg) を用い、実施例1の工程3と同様の方法により、化合物 (148) (218 mg, 収率 67%) を黄色無定形固体として得た。得られた化合物 (148) の <sup>1</sup>H NMR データを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, ; ppm) 9.74 (1H, m), 3.51 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.68 (6H, s), 2.59 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.38 (2H, t, J = 6.7 Hz), 1.55 (4H, m), 1.38 (9H, s)

【0084】

工程 4 : 4-[(4-ジメチルアミノ)ブチル(ヒドロキシ)アミノ]-4-オキソブタン酸塩酸塩 (実施例、10、NCDM-20・HCl) の製造

10

3-[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(108)の代わりに工程4で得られた4-[(4-ジメチルアミノ)ブチル](ヒドロキシ)アミノ]-4-オキソブタン酸tert-ブチルエステル(48)(96 mg)を用い、実施例2の工程4と同様の方法により、実施例10の化合物(NCDM-20·HCl)(20 mg, 収率 23%)を無色無定形固体として得た。得られた実施例10の化合物の<sup>1</sup>H NMRデータ

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.78 (2H, m), 9.18 (1H, broad s), 3.52 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.03 (2H, m), 2.71 (6H, d, J = 4.9 Hz), 2.61 (2H, m), 2.42 (2H, t, J = 8.2 Hz), 1.56 (4H, m)

MS (FAB) m/z 233 (MH<sup>+</sup>-HCl)

【0085】

(実施例11)

4-[(5-ジメチルアミノ)ペンチル](ヒドロキシ)アミノ]-4-オキソブタン酸塩酸塩(NCDM-21·HCl)の製造

工程1: 4-[(ベンジロキシ)(5-プロモペンチル)アミノ]-4-オキソブタン酸tert-ブチルエステル(149)の合成

1,4-ジプロモブタンの代わりに1,5-ジプロモペンタン(4.87 g)を用い、実施例10の工程2と同様の方法により、化合物(149)(890 mg, 収率 47%)を無色オイルとして得た。得られた化合物(149)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 7.39 (5H, m), 4.86 (2H, s), 3.63 (2H, m), 3.38 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.70 (2H, m), 2.54 (2H, t, J = 6.7 Hz), 1.85 (2H, quin, J = 7.6 Hz), 1.65 (2H, quin, J = 7.6 Hz), 1.45-1.40 (11H, m), 1.31 (2H, quin, J = 7.6 Hz)

【0086】

工程2: 4-[(ベンジロキシ)(5-ジメチルアミノ)ペンチル]アミノ]-4-オキソブタン酸tert-ブチルエステル(150)の合成

3-[(ベンジロキシ)(7-プロモヘプタノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(116)の代わりに、上記工程1で得られた4-[(ベンジロキシ)(5-プロモペンチル)アミノ]-4-オキソブタン酸 tert-ブチルエステル(149)(889 mg)を用い、実施例4の工程3と同様の方法により、化合物(150)(452 mg, 収率 55%)を白色固体として得た。得られた化合物(150)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 7.39 (5H, m), 4.86 (2H, s), 3.64 (2H, m), 2.69 (3H, m), 2.53 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.34 (6H, m), 1.65 (2H, quin, J = 7.3 Hz), 1.57 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.31 (2H, quin, J = 7.6 Hz)

【0087】

工程3: 4-[(5-ジメチルアミノ)ペンチル](ヒドロキシ)アミノ]-4-オキソブタン酸tert-ブチルエステル(151)の製造

3-[アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(103)の代わりに、上記工程2で得られた4-[(ベンジロキシ)(5-ジメチルアミノ)ペンチル]アミノ]-4-オキソブタン酸tert-ブチルエステル(150)(450 mg)を用い、実施例1の工程3と同様の方法により、化合物(151)(120 mg, 収率 35%)を無色オイルとして得た。得られた化合物(151)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, ; ppm) 9.58 (1H, m), 3.49 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.98 (2H, t, J = 8.2 Hz), 2.72 (6H, s), 2.58 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.37 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.61 (2H, quin, J = 7.6 Hz), 1.54 (2H, quin, J = 7.6 Hz), 1.38 (9H, s), 1.24 (2H, quin, J = 6.1 Hz)

【0088】

工程4: 4-[(5-ジメチルアミノ)ペンチル](ヒドロキシ)アミノ]-4-オキソブタン酸塩酸塩(実施例11, NCDM-21·HCl)の合成

3-[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(108)の代わりに、上記工程3で得られた4-[(5-ジメチルアミノ)ペンチル](ヒドロキ

10

20

30

40

50

シ)アミノ]-4-オキソブタン酸tert-ブチルエステル(151)(113 mg)を用い、実施例2の工程4と同様の方法により、実施例11の化合物(NCDM-21・HCl)(43 mg, 収率 15%)を黄色無定形固体として得た。得られた実施例11の化合物の<sup>1</sup>H NMRデータ、及びMS (FAB)データを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, ; ppm) 9.86 (1H, broad s), 9.72 (1H, broad s), 3.49 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.99 (2H, m), 2.73 (6H, s), 2.60 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.40 (2H, t, J = 6.7 Hz), 1.63 (2H, m), 1.54 (2H, quin, J = 7.3 Hz), 1.25 (2H, quin, J = 7.3 Hz)

MS (FAB) m/z 247 (MH<sup>+</sup>-HCl)

【0089】

(実施例12)

4-[8-(ジメチルアミノオクチル)(ヒドロキシ)アミノ]-4-オキソブタン酸塩酸塩(NCDM-43・HCl)の製造

工程1: 4-[(ベンジロキシ)(8-プロモオクチル)アミノ]-4-オキソブタン酸tert-ブチルエステル(152)の製造

1,4-ジプロモブタンの代わりに1,8-ジプロモオクタン(640 mg)を用い、実施例10の工程2と同様の方法により、化合物(152)(455 mg, 収率 42%)を無色オイルとして得た。得られた化合物(152)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, ; ppm) 7.39 (5H, m), 4.86 (2H, s), 3.62 (2H, m), 3.39 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.70 (2H, m), 2.54 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.83 (2H, quin, J = 7.8 Hz), 1.62 (2H, quin, J = 6.6 Hz), 1.45 (9H, s), 1.40 (2H, quin, J = 7.2 Hz), 1.29 (6H, m)

【0090】

工程2: 4-[(ベンジロキシ)(8-ジメチルアミノオクチル)アミノ]-4-オキソブタン酸tert-ブチルエステル(153)の製造

3-[(ベンジロキシ)(7-プロモヘプタノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(116)の代わりに、上記工程1で得られた4-[(ベンジロキシ)(8-プロモオクチル)アミノ]-4-オキソブタン酸tert-ブチルエステル(152)(451 mg)を用い、実施例4の工程3と同様の方法により、化合物(153)(158 mg, 収率 38%)を無色オイルとして得た。得られた化合物(153)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, ; ppm) 7.39 (5H, m), 4.86 (2H, s), 3.62 (2H, m), 2.70 (3H, m), 2.53 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.26 (6H, m), 1.61 (2H, quin, J = 7.2 Hz), 1.55 (4H, m), 1.48 (9H, s), 1.25 (6H, m)

【0091】

工程3: 4-[(5-ジメチルアミノオクチル)(ヒドロキシ)アミノ]-4-オキソブタン酸tert-ブチルエステル(154)の合成

3-[アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(103)の代わりに、上記工程2で得られた4-[(ベンジロキシ)(8-ジメチルアミノオクチル)アミノ]-4-オキソブタン酸tert-ブチルエステル(153)(157 mg)を用い、実施例1の工程3と同様の方法により、化合物(154)(132 mg, 収率 100%)を白色固体として得た。得られた化合物(154)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.59 (1H, m), 3.46 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.56 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.36 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.23 (2H, m), 2.15 (2H, s), 1.49 (2H, quin, J = 7.2 Hz), 1.38 (11H, m), 1.24 (8H, m)

【0092】

工程4: 4-[(8-ジメチルアミノオクチル)(ヒドロキシ)アミノ]-4-オキソブタン酸塩酸塩(NCDM-43・HCl)の合成

3-[[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(108)の代わりに、上記工程3で得られた4-[(8-ジメチルアミノオクチル)(ヒドロキシ)アミノ]-4-オキソブタン酸tert-ブチルエステル(154)(130 mg)を用い、実施例2の

10

20

30

40

50

工程4と同様の方法により、実施例12の化合物(NCDM-43・HCl)(45 mg, 収率 37%)を無色無定形固体として得た。得られた実施例12の化合物の<sup>1</sup>H NMRデータ、<sup>13</sup>C NMRデータ、MS (FAB)データ、及びHRMSデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.61 (1H, broad s), 9.18 (1H, broad s), 3.47 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.01 (2H, m), 2.76 (6H, d, J = 5.4 Hz), 2.58 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.39 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.58 (2H, m), 1.51 (2H, quin, J = 6.6 Hz), 1.28 (8H, m)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 173.83, 56.55, 42.08, 28.22, 26.94, 26.08, 25.78, 25.57, 23.51

MS (FAB) m/z 289 (MH<sup>+</sup>-HCl)

HRMS calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 289.21253, found 289.21274

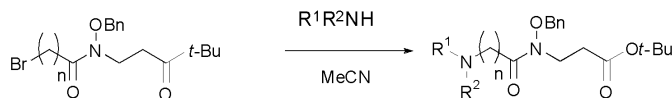
【0093】

<実施例13~20のヒドロキサム酸誘導体の合成>

実施例13~20のヒドロキサム酸誘導体は、下記(化10)の合成ルートに従って合成した。

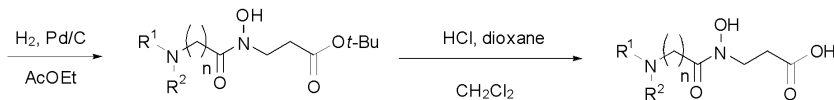
【0094】

【化10】



110 : n = 5  
126 : n = 8

155 : n = 8, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = diethylamino  
157 : n = 8, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = piperidinyl  
159 : n = 8, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = *n*-butylmethylamino  
161 : n = 8, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = benzylmethylamino  
164 : n = 5, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = pyrrolidinyl  
166 : n = 5, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = piperidinyl  
168 : n = 5, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = butylmethylamino



156 : n = 8, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = diethylamino  
158 : n = 8, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = piperidinyl  
160 : n = 8, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = *n*-butylmethylamino  
162 : n = 8, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = benzylmethylamino  
163 : n = 8, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = methylamino  
165 : n = 5, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = pyrrolidinyl  
167 : n = 5, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = piperidinyl  
169 : n = 5, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = butylmethylamino

実施例13(NCDM-37) : n = 8, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = diethylamino  
実施例14(NCDM-38) : n = 8, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = piperidinyl  
実施例15(NCDM-40) : n = 8, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = *n*-butylmethylamino  
実施例16(NCDM-42) : n = 8, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = benzylmethylamino  
実施例17(NCDM-41) : n = 8, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = methylamino  
実施例18(NCDM-25) : n = 5, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = pyrrolidinyl  
実施例19(NCDM-26) : n = 5, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = piperidinyl  
実施例20(NCDM-27) : n = 5, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N = butylmethylamino

【0095】

(実施例13)

3-{[9-(ジエチルアミノ)ノナノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸塩酸塩(NCDM-37・HCl)の合成

工程1 : 3-{[(ベンジロキシ)[9-(ジエチルアミノ)ノナノイル]アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(155)の合成

50%ジメチルアミン水溶液の代わりにジエチルアミン(323 mg)を用い、実施例6の工程2と同様の方法により、化合物(155)(315 mg, 収率 74%)を無色オイルとして得た。得られた化合物(155)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 7.38 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.91 (2H, m), 2.53 (6H, m), 2.41 (2H, m), 2.35 (2H, t, J = 8.0 Hz), 1.56 (4H, m), 1.41 (9H, s), 1.27 (8H, m), 1.03 (6H, m)

【0096】

工程2 : 3-{[9-(ジエチルアミノ)ノナノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(156)の合成



3-[アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(103)の代わりに、上記工程1で得られた3-{[(ベンジロキシ)[9-(ジエチルアミノ)ノナノイル]アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(155)(266 mg)を用い、実施例1の工程3と同様の方法により、化合物(156)(168 mg, 収率 78%)を無色オイルとして得た。得られた化合物(156)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 3.83 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.74 (4H, m), 2.63 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.50 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.44 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.59 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.35 (8H, m), 1.10 (6H, t, J = 5.5 Hz)

【0097】

工程3: 3-{[9-(ジエチルアミノ)ノナノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸塩酸塩(実施例13、NCDM-37·HCl)の製造 10

3-{[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(108)の代わりに工程2で得られた3-{[9-(ジエチルアミノ)ノナノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(156)(168 mg)を用い、実施例2の工程4と同様の方法により、実施例13の化合物(110 mg, 収率 69%)を無色無定形固体として得た。得られた実施例13の化合物の<sup>1</sup>H NMRデータ、<sup>13</sup>C NMRデータ、MS (FAB)データ、及びHRMSデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.68 (1H, broad s), 8.91 (1H, broad s), 3.70 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.11 (4H, m), 3.00 (2H, m), 2.44 (2H, m), 2.32 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.58 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.28 (8H, m), 1.16 (2H, t, J = 7.2 Hz) 20

<sup>13</sup>C NMR <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, ; ppm); 172.61, 50.88, 46.31, 31.65, 31.57, 28.61, 28.35, 25.93, 24.05, 23.16, 8.56

MS (FAB) m/z 317 (MH<sup>+</sup>-HCl)

HRMS calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 317.24364, found 317.24404

【0098】

(実施例14)

3-[ヒドロキシ(9-ピペリジン-1-イルノナノイル)アミノ]プロパン酸塩酸塩(NCDM-38·HCl)の製造

工程1: 3-[ベンジロキシ(9-ピペリジン-1-イルノナノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(157)の合成 30

50%ジメチルアミン水溶液の代わりにピペリジン(995 mg)を用い、実施例6の工程2と同様の方法により、化合物(157)(450 mg, 収率 55%)を黄色オイルとして得た。得られた化合物(156)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, ; ppm) 7.38 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.91 (2H, m), 2.53 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.34 (4H, m), 2.17 (2H, m), 1.56 (8H, m), 1.47 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.27 (8H, m)

【0099】

工程2: 3-[ヒドロキシ(9-ピペリジン-1-イルノナノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(158)の合成

3-[アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(103)の代わりに、上記工程1で得られた3-[ベンジロキシ(9-ピペリジン-1-イルノナノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(157)(445 mg)を用い、実施例1の工程3と同様の方法により、化合物(157)(289 mg, 収率 83%)を黄色オイルとして得た。得られた化合物(157)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。 40

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.63 (1H, broad s), 3.69 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.38 (2H, m), 2.31 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.21 (2H, m), 1.48 (6H, m), 1.39 (13H, m), 1.19 (8H, m)

【0100】

工程3: 3-[ヒドロキシ(9-ピペリジン-1-イルノナノイル)アミノ]プロパン酸塩酸塩(実施例14、NCDM-38·HCl)の合成 50

3-{[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(108)の代わりに、上記工程2で得られた3-[ヒドロキシ(9-ピペリジン-1-イル)ノナノイル]アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(158)(288 mg)を用い、実施例2の工程4と同様の方法により、実施例14の化合物を無色無定形固体として得た。得られた実施例14の化合物の<sup>1</sup>H NMRデータ、<sup>13</sup>C NMRデータ、MS (FAB)データ、及びHRMSデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.67 (1H, broad s), 8.90 (1H, broad s), 3.70 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.99 (2H, m), 2.81 (2H, m), 2.44 (2H, m), 2.32 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.81 (2H, m), 1.79-1.57 (6H, m), 1.48 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.27 (8H, m)

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 172.52, 157.76, 55.74, 51.95, 43.38, 41.06, 31.55, 31.47, 28.53, 28.48, 28.23, 25.86, 23.95, 23.09, 22.48, 22.20

MS (FAB) m/z 329 (MH<sup>+</sup>-HCl)

HRMS calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 329.24459, found 329.24404

【0101】

(実施例15)

3-({9-[ブチル(メチル)]アミノ}ノナノイル(ヒドロキシ)アミノ)プロパン酸塩酸塩(NCDM-40·HCl)の合成

工程1: 3-[(ベンジロキシ)[9-({ブチル(メチル)]アミノ}ノナノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(159)の合成

50%ジメチルアミン水溶液の代わりにブチルメチルアミン(250 mg)を用い、実施例6の工程2と同様の方法により、化合物(159)(200 mg, 収率 80%)を黄色オイルとして得た。得られた化合物(159)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 7.37 (5H, m), 4.81 (2H, s), 3.90 (2H, m), 2.53-2.15 (11H, m), 1.56 (8H, m), 1.41 (9H, s), 1.27 (8H, m), 0.92 (3H, t, J = 8.0 Hz)

【0102】

工程2: 3-({9-[ブチル(メチル)]アミノ}ノナノイル(ヒドロキシ)アミノ)プロパン酸tert-ブチルエステル(160)の合成

3-[アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(103)の代わりに工程1で得られた3-[ベンジロキシ{9-[ブチル(メチル)]アミノ}ノナノイル]アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(159)(196 mg)を用い、実施例1の工程3と同様の方法により、化合物(160)(174 mg, 収率 100%)を黄色オイルとして得た。得られた化合物(160)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, ; ppm) 9.62 (1H, broad s), 3.68 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.88 and 2.72 (3H, each s), 2.49 (2H, m), 2.39 (2H, m), 2.30 (2H, t, J = 8.0 Hz), 1.45 (6H, m), 1.37 (9H, s), 1.23 (10H, m), 0.86 (2H, t, J = 7.5 Hz)

【0103】

工程3: 3-({9-[ブチル(メチル)]アミノ}ノナノイル(ヒドロキシ)アミノ)プロパン酸塩酸塩(実施例15、NCDM-40·HCl)の合成

3-{[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(108)の代わりに、上記工程2で得られた3-({9-[ブチル(メチル)]アミノ}ノナノイル(ヒドロキシ)アミノ)プロパン酸 tert-ブチルエステル(60)(175 mg)を用い、実施例2の工程4と同様の方法により、実施例15の化合物(120 mg, 収率 72%)を無色無定形固体として得た。得られた実施例15の化合物の<sup>1</sup>H NMRデータ、<sup>13</sup>C NMRデータ、MS (FAB)データ、及びHRMSデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.67 (1H, broad s), 9.08 (1H, broad s), 3.70 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.07 (2H, m), 2.97 (2H, m), 2.73 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.46 (2H, m), 2.32 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.58 (4H, m), 1.48 (2H, quin, J = 6.6 Hz), 1.27 (10H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz)

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, ; ppm) 172.96, 172.51, 54.90, 54.67, 43.42, 31.56,

31.48, 28.54, 28.51, 28.24, 25.77, 25.21, 23.96, 23.18, 19.19, 13.38

MS (FAB) m/z 331 (MH<sup>+</sup>-HCl)

HRMS calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 331.25976, found 331.25969

【 0 1 0 4 】

(実施例 1 6 及び実施例 1 7)

3-({9-[ベンジル(メチル)]アミノ}ノナノイル(ヒドロキシ)アミノ)プロパン酸塩酸塩 (NCDM-42・HCl)、及び3-({ヒドロキシ[9-(メチルアミノ)ノナノイル]}アミノ)プロパン酸tert-ブチルエステル (NCDM-41・HCl) の合成

工程 1 : 3-[(9-{{ベンジル(メチル)}アミノ}ノナノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (161) の製造

50%ジメチルアミン水溶液の代わりにベンジルメチルアミン (370 mg) を用い、実施例6の工程2と同様の方法により、上記化合物 (161) (113 mg, 収率 74%) を黄色オイルとして得た。得られた化合物 (161) の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, ; ppm) 7.38-7.29 (10H, m), 4.82 (2H, s), 3.91 (2H, m), 2.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.33 (4H, t, J = 7.8 Hz), 2.17 (3H, s), 1.56 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.26 (8H, m)

【 0 1 0 5 】

工程 2 : 3-({9-[ベンジル(メチル)]アミノ}ノナノイル(ヒドロキシ)アミノ)プロパン酸tert-ブチルエステル (162)、及び3-({ベンジロキシ[9-(メチルアミノ)ノナノイル]}アミノ)プロパン酸tert-ブチルエステル (163) の合成

3-[アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸 tert-ブチルエステル (103) の代わりに、上記工程1で得られた3-[(9-{{ベンジル(メチル)}アミノ}ノナノイル)アミノ]プロパン酸 tert-ブチルエステル (161) (112 mg) を用い、実施例1の工程3と同様の方法により、化合物 (162) 及び (163) 二種の混合物 (99 mg) を白色固体として得た。

【 0 1 0 6 】

工程 3 : 3-({9-[ベンジル(メチル)]アミノ}ノナノイル(ヒドロキシ)アミノ)プロパン酸塩酸塩 (実施例 1 6、NCDM-42・HCl)、及び3-({ヒドロキシ[9-(メチルアミノ)ノナノイル]}アミノ)プロパン酸tert-ブチルエステル (実施例 1 7、NCDM-41・HCl) の合成

3-{{[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル]}(ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル (108) の代わりに、上記工程2で得られた化合物 (162)、及び (163) の2種の混合物 (99 mg) を用い、実施例2の工程4と同様の方法により、実施例 1 6 の化合物 (23 mg, 収率 26%, 2ステップ) を無色無定形固体として得た。また、実施例 1 7 の化合物 (25 mg, 収率 37%, 2ステップ) を無色無定形固体として得た。得られた実施例 1 6 及び実施例 1 7 の化合物の<sup>1</sup>H NMRデータ、<sup>13</sup>C NMRデータ、MS (FAB)データ、及びHRMSデータを以下に示す。

実施例 1 6 :

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.66 (1H, broad s), 9.38 (1H, broad s), 7.49 (5H, m), 4.38 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.70 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.07 (1H, m), 2.98 (1H, m), 2.67 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.45 (2H, m), 2.32 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.71-1.60 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.27 (8H, m)

<sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz, ; ppm) 176.27, 175.10, 132.11, 131.27, 130.87, 130.45, 60.90, 57.10, 45.19, 40.04, 33.16, 32.44, 30.13, 30.05, 29.84, 27.41, 25.67, 25.11

MS (FAB) m/z 365 (MH<sup>+</sup>-HCl)

HRMS calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 365.24469, found 365.24404

実施例 1 7 :

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 600 MHz, ; ppm) 3.86 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.97 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.69 (3H, s), 2.59 (2H, m), 2.45 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.66 (2H, quin, J = 7.2 Hz), 1.60 (2H, m), 1.38 (8H, m)

<sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 600 MHz, ; ppm) 173.83, 172.29, 56.95, 43.93, 41.57, 32.42, 30

10

20

30

40

50

.84, 24.95, 24.78, 24.65, 24.51, 24.23, 23.41, 23.33, 23.11

MS (FAB) m/z 275 (MH<sup>+</sup>-HCl)

HRMS calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 275.19690, found 317.19709

【 0 1 0 7 】

( 実施例 1 8 )

3-[ヒドロキシ(6-ピロリジン-1-イルヘキサノイル)アミノ]プロパン酸塩酸塩 (NCDM-25・HCl) の合成

工程 1 : 3-[ベンジロキシ(6-ピロリジン-1-イルヘキサノイル)アミノ]プロパン酸 tert-ブチルエステル (164) の合成

50%ジメチルアミン水溶液の代わりにピロリジン (460 mg) を用い、実施例3の工程2と同様の方法により、化合物 (164) (370 mg, 収率 73%) を黄色オイルとして得た。得られた化合物 (164) の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 600 MHz, ; ppm) 7.45 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.97 (2H, m), 2.71 (4H, m), 2.60 (2H, m), 2.54 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.42 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.27 (2H, m), 1.89 (4H, m), 1.57 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.35 (4H, m)

【 0 1 0 8 】

工程 2 : 3-[ヒドロキシ(6-ピロリジン-1-イルヘキサノイル)アミノ]プロパン酸 tert-ブチルエステル (165) の合成

3-[アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸 tert-ブチルエステル (103) の代わりに工程1で得られた3-[ベンジロキシ(6-ピロリジン-1-イルヘキサノイル)アミノ]プロパン酸 tert-ブチルエステル (164) (366 mg) を用い、実施例1の工程3と同様の方法により、化合物 (165) (143 mg, 収率 50%) を黄色オイルとして得た。得られた化合物 (165) の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.74 (1H, broad s), 3.74 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.95 (2H, m), 2.86 (2H, m), 2.38 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.87 (4H, m), 1.55 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.33 (2H, quin, J = 7.8 Hz)

【 0 1 0 9 】

工程 3 : 3-[ヒドロキシ(6-ピロリジン-1-イルノナノイル)アミノ]プロパン酸塩酸塩 (実施例 1 8、NCDM-25・HCl) の合成

3-{[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸 tert-ブチルエステル (108) の代わりに、上記工程2で得られた3-[ヒドロキシ(6-ピロリジン-1-イルヘキサノイル)アミノ]プロパン酸 tert-ブチルエステル (165) (140 mg) を用い、実施例2の工程4と同様の方法により、実施例 1 8 の化合物 (115 mg, 収率 100%) を黄色無定形固体として得た。得られた実施例 1 8 の化合物の<sup>1</sup>H NMRデータ、<sup>13</sup>C NMRデータ、MS (FAB)データ、及びHRMSデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.76 (1H, broad s), 9.73 (1H, broad s), 3.71 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.08 (2H, m), 2.95 (2H, m), 2.35 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.99 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.62 (2H, quin, J = 7.8 Hz), 1.51 (2H, quin, J = 7.8 Hz), 1.30 (2H, quin, J = 7.8 Hz)

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm); 172.98, 172.76, 66.44, 53.92, 53.21, 31.66, 31.48, 25.76, 25.13, 22.64

MS (FAB) m/z 273 (MH<sup>+</sup>-HCl)

HRMS calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 273.18166; found, 273.18144

【 0 1 1 0 】

( 実施例 1 9 )

3-[ヒドロキシ(6-ピペリジン-1-イルヘキサノイル)アミノ]プロパン酸塩酸塩 (NCDM-26・HCl) の合成

工程 1 : 3-[ベンジロキシ(6-ピペリジン-1-イルヘキサノイル)アミノ]プロパン酸 tert-ブチルエステル (166) の合成

50%ジメチルアミン水溶液の代わりにピペリジン (1.76 g) を用い、実施例3の工程2と同

10

20

30

40

50

様の方法により、化合物(166)(1.30 g, 収率 72%)を黄色オイルとして得た。得られた化合物(166)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 7.38 (5H, m), 4.84 (2H, s), 3.85 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.46 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.33 (6H, m), 2.25 (2H, m), 1.54 (4H, m), 1.89 (6H, m), 1.44 (4H, m), 1.40 (9H, s), 1.29 (2H, quin, J = 9.0 Hz)

【0111】

工程2: 3-[ヒドロキシ(6-ピペリジン-1-イルヘキサノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(167)の合成

3-[アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(103)の代わりに、上記工程1で得られた3-[ベンジロキシ(6-ピペリジン-1-イルヘキサノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(166)(366 mg)を用い、実施例1の工程3と同様の方法により、化合物(167)(143 mg, 収率 50%)を黄色オイルとして得た。得られた化合物(167)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.68 (1H, broad s), 3.69 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.41 (4H, m), 2.32 (4H, m), 1.54-1.41 (10H, m), 1.39 (9H, s), 1.25 (2H, quin, J = 7.8 Hz)

【0112】

工程3: 3-[ヒドロキシ(6-ピペリジン-1-イルノナノイル)アミノ]プロパン酸塩酸塩(実施例19、NCDM-26·HCl)の合成

3-{[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(108)の代わりに、上記工程2で得られた3-[ヒドロキシ(6-ピペリジン-1-イルヘキサノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(167)(140 mg)を用い、実施例2の工程4と同様の方法により、実施例19の化合物(98 mg, 収率 100%)を無色無定形固体として得た。得られた実施例19の化合物の<sup>1</sup>H NMRデータ、<sup>13</sup>C NMRデータ、及びMS(FAB)データを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.79 (1H, broad s), 9.72 (1H, broad s), 3.71 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.96 (2H, m), 2.81 (2H, m), 2.47 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.36 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.79-1.65 (8H, m), 1.51 (2H, quin, J = 7.8 Hz), 1.31 (2H, quin, J = 7.8 Hz)

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm); 172.81, 172.63, 66.36, 55.68, 54.92, 51.91, 43.50, 31.59, 31.38, 25.81, 22.94, 22.42, 21.39

MS (FAB) m/z 287 (MH<sup>+</sup>-HCl).

【0113】

(実施例20)

3-({6-[ブチル(メチル)]アミノ}ヘキサノイル(ヒドロキシ)アミノ)プロパン酸塩酸塩(NCDM-27·HCl)の合成

工程1: 3-[(ベンジロキシ)[6-({ブチル(メチル)]アミノ}ヘキサノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(168)の合成

50%ジメチルアミン水溶液の代わりにブチルメチルアミン(1.85 g)を用い、実施例6の工程2と同様の方法により、化合物(168)(1.49 g, 収率 76%)を黄色オイルとして得た。得られた化合物(168)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, ; ppm) 7.38 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.91 (2H, m), 2.53 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.36 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.34 (4H, m), 2.22 (2H, m), 1.59 (4H, m), 1.47 (2H, m), 1.41 (9H, s), 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz)

【0114】

工程2: 3-({6-[ブチル(メチル)]アミノ}ヘキサノイル(ヒドロキシ)アミノ)プロパン酸tert-ブチルエステル(169)の合成

3-[アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(103)の代わりに工程1で得られた3-[(ベンジロキシ)[6-({ブチル(メチル)]アミノ}ヘキサノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル(168)(366 mg)を用い、実施例1の工程3と同様の方法

により、化合物(169)(143 mg, 収率 50%)を黄色オイルとして得た。得られた化合物(169)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.65 (1H, broad s), 3.69 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.40 (2H, m), 2.32 (6H, m), 2.16 (2H, m), 1.47 (2H, quin, J = 7.8 Hz), 1.55 (4H, m), 1.39 (13H, m), 1.26 (4H, m), 0.87 (2H, t, J = 7.2 Hz)

【0115】

工程3: 3-({6-[ブチル(メチル)]アミノ}ヘキサノイル(ヒドロキシ)アミノ)プロパン酸塩酸塩(実施例20、NCDM-27·HCl)の合成

3-{[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル(108)の代わりに、上記工程2で得られた3-({6-[ブチル(メチル)]アミノ}ヘキサノイル(ヒドロキシ)アミノ)プロパン酸tert-ブチルエステル(169)(490 mg)を用い、実施例2の工程4と同様の方法により、実施例20化合物(450 mg, 収率 99%)を無色無定形固体として得た。得られた実施例20の化合物の<sup>1</sup>H NMRデータ、<sup>13</sup>C NMRデータ、及びMS (FAB)データを、を以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, ; ppm) 9.79 (1H, broad s), 9.76 (1H, broad s), 9.10 (1H, broad s), 3.71 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.07 (2H, m), 2.98 (2H, m), 2.74 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.45 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.35 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.65-1.49 (6H, m), 1.31 (4H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz)

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, ; ppm) 173.08, 172.84, 55.08, 54.97, 43.65, 31.70, 31.53, 25.76, 25.48, 24.06, 23.69, 23.34, 23.22, 19.42, 13.62

MS (FAB) m/z 289 (MH<sup>+</sup>-HCl)

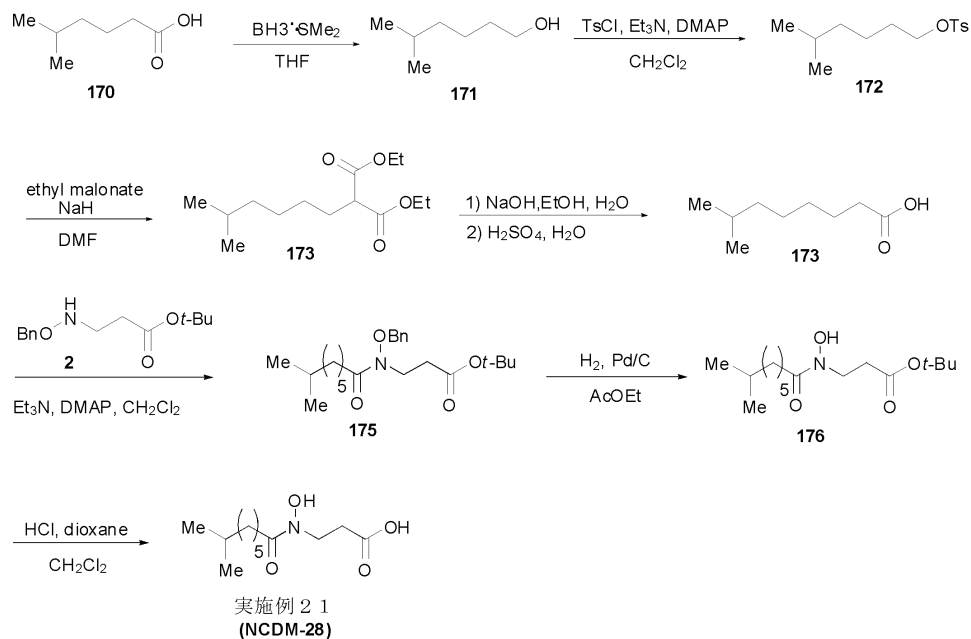
【0116】

<実施例21のヒドロキサム酸誘導体の合成>

実施例21のヒドロキサム酸誘導体は、下記(化11)の合成ルートに従って合成した。

【0117】

【化11】



【0118】

工程1: 5-メチル-1-ヘキサノール(171)の合成

5-メチルヘキサノ酸(170)(5.95 mL)をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解させ、2N ボランジメチルスルフィド錯体テトラヒドロフラン溶液(26 mL)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を水(100 mL)で希釈し、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、ろ過後、減圧濃縮し、化合物 (171) (4.49 g, 収率 85%) を無色オイルとして得た。得られた化合物 (171) の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 3.65 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.54 (2H, m), 1.36 (2H, m), 1.29 (1H, m), 1.22 (2H, quin, J = 6.7 Hz), 0.88 (6H, d, J = 6.7 Hz)

【 0 1 1 9 】

工程 2 : 5-メチル-1-ヘキシルトシラート (172) の合成

上記工程1で得られた5-メチル-1-ヘキサノール (171) (4.49 g) トリエチルアミン (5 mL)、ジメチルアミノピリジン (触媒量) をジクロロメタン (80 mL) に溶解させ、塩化トシル (12.0 g) を加え、室温で30分攪拌した。反応液を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (200 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、化合物 (172) (7.60 g, 収率 73%) を無色オイルとして得た。得られた化合物 (172) の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 7.79 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.02 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.45 (3H, s), 1.60 (1H, quin, J = 6.7 Hz), 1.47 (1H, septet, J = 6.7 Hz), 1.28 (2H, m), 1.10 (2H, m), 0.83 (2H, d, J = 6.7 Hz)

【 0 1 2 0 】

工程 3 : [4-メチル(ペンチル)]マロン酸ジエチルエステル (173) の合成

60%水素化ナトリウム (1.70 g) をN, N'-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解させ、氷冷下マロン酸ジエチル (5.08 g) を加えた。その反応液を氷冷下30分間攪拌した後、工程2で得られた5-メチル-1-ヘキシルトシラート (72) (7.59 g) を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液を水 (1000 mL) で希釈し、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 = 25 : 1) で精製し、化合物 (173) (3.12 g, 収率 43%) を無色オイルとして得た。得られた化合物 (173) の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 4.18 (2H, m), 3.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 1.88 (2H, m), 1.52 (1H, septet, J = 6.7 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.27 (4H, m), 1.17 (2H, m), 0.86 (2H, d, J = 6.7 Hz)

【 0 1 2 1 】

工程 4 : 7-メチルオクタン酸 (174) の合成

上記工程3で得られた[4-メチル(ペンチル)]マロン酸ジエチルエステル (173) (3.12 g) をエタノール (60 mL) に溶解させ、30 mLの水に溶解した水酸化カリウム (2160 mg) を加え、室温で4時間還流した。その反応液を濃縮し、エタノールを気化させた後、30 mLの水に溶解した濃硫酸 (4 mL) を加え、12時間還流した。その反応液を酢酸エチル (100 mL) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した。その後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、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 = 4 : 1) で精製し、化合物 (174) (901 mg, 収率 47%) を無色オイルとして得た。得られた化合物 (174) の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 2.36 (1H, t, J = 7.6 Hz), 1.88 (2H, m), 1.64 (2H, quin, J = 7.3 Hz), 1.52 (2H, septet, J = 6.7 Hz), 1.31 (4H, m), 1.18 (2H, m), 0.86 (2H, d, J = 6.7 Hz)

【 0 1 2 2 】

工程 5 : 3-[ベンジロキシ(7-メチルオクタノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (175) の合成

7-プロモヘプタン酸 (114) の代わりに、上記工程4で得られた7-メチルオクタン酸 (174) (870 mg) を用い、実施例4の工程2と同様の方法により、化合物 (175) (1.36 g, 収率 63%) を無色オイルとして得た。得られた化合物 (175) の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm): 7.38 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 5

10

20

30

40

50

.8 Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.35 (2H, t, J = 7.9 Hz), 1.56 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.52 (1H, septet, J = 6.7 Hz), 1.41 (9H, s), 1.27 (4H, m), 1.15 (2H, m), 0.85 (2H, d, J = 6.4 Hz)

【 0 1 2 3 】

工程 6 : 3-[ヒドロキシ(7-メチルオクタノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (176) の合成

3-[アセチル(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (103) の代わりに、上記工程5で得られた3-[ベンジロキシ(7-メチルオクタノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (75) (1.36 g) を用い、実施例1の工程3と同様の方法により、化合物 (176) (857 mg, 収率 82%) を黄色オイルとして得た。得られた化合物 (176) の<sup>1</sup>H NMR データを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 3.86 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.48-2.39 (2H, m), 1.70 -1.57 (2H, m), 1.53 (1H, septet, J = 6.7 Hz), 1.46 (9H, s), 1.31 (4H, m), 1.16 (2H, m), 0.86 (6H, d, J = 6.7 Hz)

【 0 1 2 4 】

工程 7 : 3-[ヒドロキシ(7-メチルオクタノイル)アミノ]プロパン酸塩酸塩 (実施例 2 1、NCDM-28) の合成

3-{[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル (108) の代わりに、上記工程6で得られた3-[ヒドロキシ(7-メチルオクタノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (176) (175 mg) を用い、実施例2の工程4と同様の方法により、実施例 2 1 の化合物 (65 mg, 収率 46%) を白色固体として得た。得られた実施例 2 1 の化合物の融点データ、<sup>1</sup>H NMRデータ、<sup>13</sup>C NMRデータ、MS (FAB)データ、及びHRMSデータを以下に示す。

融点 : 66-68

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, ; ppm) 3.70 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.43 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.31 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.48 (2H, septet, J = 6.7 Hz), 1.46 (2H, m), 1.24 (4H, m), 1.13 (2H, m), 0.85 (2H, d, J = 6.4 Hz)

MS (FAB) m/z 246 (MH<sup>+</sup>)

HRMS Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 1/4H<sub>2</sub>O: C, 58.75; H, 9.45; N, 5.71. Found: C, 58.51; H, 9.45; N, 5.86

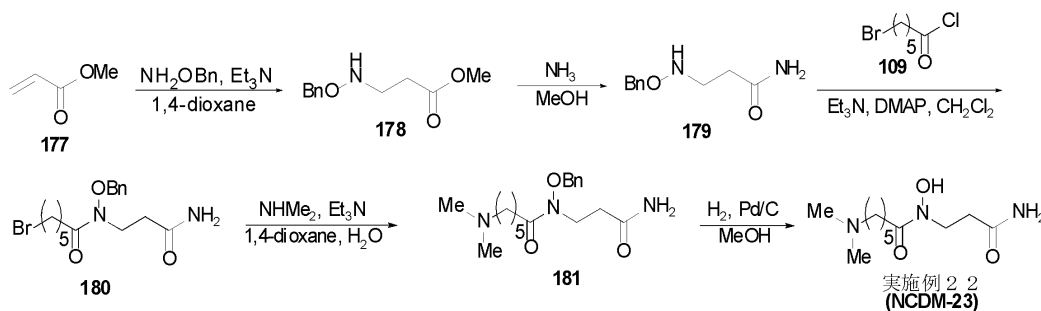
【 0 1 2 5 】

< 実施例 2 2 のヒドロキサム酸誘導体の合成 >

実施例 2 2 のヒドロキサム酸誘導体は、下記 (化 1 2) の合成ルートに従って合成した。以下詳細について述べる。

【 0 1 2 6 】

【 化 1 2 】



【 0 1 2 7 】

工程 1 : 3-(ベンジロキシアミノ)プロパン酸メチルエステル (178) の合成

アクリル酸tert-ブチルエステル (101) の代わりにアクリル酸メチルエステル (177) を用い、実施例1の工程1と同様の方法により、化合物 (178) (1.25 g, 収率 50%) を黄色



オイルとして得た。得られた化合物 (178) の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 7.33 (5H, m), 5.81 (1H, broad s), 4.69 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.21 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.59 (2H, t, J = 6.4 Hz)

【0128】

工程2: 3-[(ベンジロキシ)アミノ]プロパンアミド (179) の合成

上記工程1で得られた3-(ベンジロキシアミノ)プロパン酸メチルエステル (178) (2.79 g) をメタノール (15 mL) に溶解し、25%アンモニア水 (10 mL) を加え、3日間還流した。反応液を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、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 = 1:5) で精製し、化合物 (179) (498 mg, 収率 19%) を無色オイルとして得た。得られた化合物 (179) の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 7.36 (5H, m), 6.19 (1H, broad s), 5.84 (1H, broad s), 5.20 (1H, broad s), 3.20 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.45 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.22 (6H, s)

【0129】

工程3: N-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-N-ベンジロキシ-6-ブロモヘキサンアミド (180) の合成

3-(ベンジロキシアミノ)プロパン酸tert-ブチルエステル (102) の代わりに、上記工程2で得られた3-[(ベンジロキシ)アミノ]プロパンアミド (179) (488 mg) を用い、実施例3の工程1と同様の方法により、化合物 (180) (364 mg, 収率 39%) を白色固体として得た。得られた化合物 (180) の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm); 7.39 (5H, m), 5.25 (1H, broad s), 4.84 (2H, s), 4.00 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.39 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.56 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.38 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.84 (2H, quin, J = 7.3 Hz), 1.72 (2H, quin, J = 7.9 Hz), 1.43 (2H, quin, J = 7.6 Hz)

【0130】

工程4: N-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-N-ベンジロキシ-6-ジメチルアミノヘキサンアミド (181) の合成

3-[(5-ブロモペンタノイル)(ベンジロキシ)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (106) の代わりに、上記工程3で得られたN-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-N-ベンジロキシ-6-ブロモヘキサンアミド (180) (362 mg) を用い、実施例2の工程2と同様の方法により、化合物 (181) (103 mg, 収率 31%) を無色無定形固体として得た。得られた化合物 (181) の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm) 7.39 (5H, m), 6.26 (1H, m), 4.83 (2H, s), 4.00 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.54 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.39 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.35 (2H, m), 2.29 (6H, s), 1.63 (2H, quin, J = 7.6 Hz), 1.51 (2H, m), 1.32 (9H, quin, J = 7.3 Hz)

【0131】

工程5: N-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-6-ジメチルアミノヘキサンアミド (実施例22、NCDM-23) の合成

3-{[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル (108) の代わりに、上記工程4で得られたN-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-N-ベンジロキシ-6-ジメチルアミノヘキサンアミド (181) (80 mg) を用い、実施例2の工程4と同様の方法により、実施例22の化合物 (40 mg, 収率 69%) を黄色無定形固体として得た。得られた実施例22の化合物の<sup>1</sup>H NMRデータ、<sup>13</sup>C NMRデータ、MS (FAB)データ、及びH RMSデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, ; ppm) 9.72 (1H, broad s), 7.40 (1H, broad s), 6.87 (1H, broad s), 3.66 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.32 (6H, m), 2.20 (6H, s), 1.48 (2H, quin, J = 7.6 Hz), 1.41 (2H, quin, J = 6.7 Hz), 1.25 (2H, quin, J = 7.9 Hz)

10

20

30

40

50

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz, ppm) 176.50, 175.71, 59.00, 45.69, 43.62, 33.81, 27.15, 25.56, 25.08

MS (FAB)  $m/z$  246 ( $\text{MH}^+$ )

HRMS calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ , 246.18321; found, 246.18177

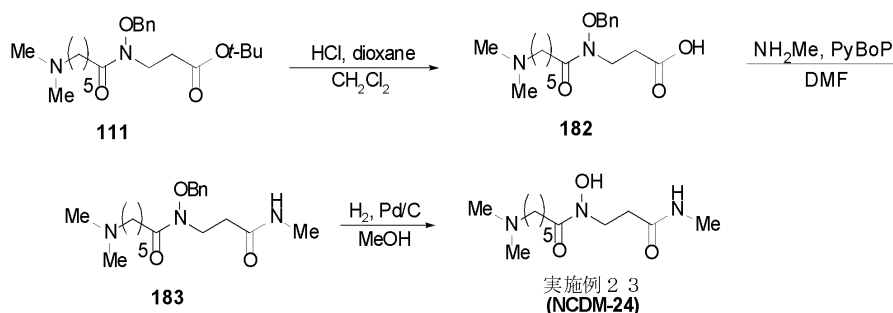
【 0 1 3 2 】

< 実施例 2 3 のヒドロキサム酸誘導体の合成 >

実施例 2 3 のヒドロキサム酸誘導は、下記 ( 化 1 3 ) の合成ルートに従って合成した。以下詳細について述べる。

【 0 1 3 3 】

【 化 1 3 】



10

【 0 1 3 4 】

工程 1 : 3-[[ (ベンジロキシ) [6-(ジメチルアミノ)ヘキサノイル]アミノ}プロパン酸 ( 182 ) の合成

3-[[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル ( 108 ) の代わりに実施例3の工程2で得られた3-[[ (ベンジロキシ) [6-(ジメチルアミノ)ヘキサノイル]アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル ( 111 ) ( 980 mg ) を用い、実施例2の工程4と同様の方法により、化合物 ( 182 ) ( 851 mg, 収率 91% ) を黄色無定形固体として得た。得られた化合物 ( 182 ) の $^1\text{H}$  NMRデータを以下に示す。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz, ppm) 9.80 (1H, broad s), 7.44 (5H, m), 4.87 (2H, s), 3.85 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.02 (2H, m), 2.72 (6H, s), 2.47 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 2.35 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.57 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.25 (2H, m)

20

30

【 0 1 3 5 】

工程 2 : N-ベンジロキシ-6-ジメチルアミノ-N-(3-メチルアミノ-3-オキソプロピル)ヘキサナムド ( 183 )

上記工程 1 で得られた3-[[ (ベンジロキシ) [6-(ジメチルアミノ)ヘキサノイル]アミノ}プロパン酸 ( 182 ) ( 370 mg )、40%メチルアミン水溶液 ( 0.5 mL )、PyBoP ( 880 mg ) をN, N'-ジメチルホルムアミド ( 10 mL ) に溶解させ、室温で48時間攪拌した。反応液を水 ( 50 mL ) で希釈し、酢酸エチル ( 50 mL ) で抽出した。有機層を飽和食塩水 ( 50 mL ) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、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 クロロホルム : メタノール = 10 : 1 ) で精製し、化合物 ( 183 ) ( 62 mg, 収率 18% ) を白色固体として得た。得られた化合物 ( 183 ) の $^1\text{H}$  NMRデータを以下に示す。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 500 MHz, ppm) 7.39 (5H, m), 4.82 (2H, s), 4.01 (2H, m), 3.19 (2H, m), 2.94 (6H, s), 2.75 (3H, d,  $J = 4.9$  Hz), 2.54 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 2.41 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 1.76 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.40 (2H, quin,  $J = 7.0$  Hz)

40

【 0 1 3 6 】

工程 3 : 6-ジメチルアミノ-N-[3-メチルアミノ-3-オキソプロピル]-N-ヒドロキシアミド ( 実施例 2 3、NCDM-24 ) の合成

3-[[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル ( 108 ) の代わりに、上記工程2で得られたN-ベンジロキシ-6-ジメチルアミノ-N-(3-メチルアミノ-3-オキソプロピル)ヘキサナムド ( 83 ) ( 143 mg ) を用い、実施例2の工

50

程4と同様の方法により、実施例23の化合物(82 mg, 収率 77%)を無色無定形固体として得た。得られた実施例23の化合物の<sup>1</sup>H NMRデータ、<sup>13</sup>C NMRデータ、MS (FAB)データ、及びHRMSデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, ; ppm) 9.69 (1H, broad s), 7.85 (1H, broad s), 3.68 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.99 (2H, m), 2.74 (6H, s), 2.56 (3H, d, J = 4.5 Hz), 2.35 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.58 (2H, quin, J = 7.9 Hz), 1.51 (2H, quin, J = 7.6 Hz), 1.28 (2H, quin, J = 7.6 Hz)

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, ; ppm) 174.30, 173.82, 172.51, 57.02, 43.94, 41.58, 32.42, 30.83, 24.91, 24.53, 23.38, 23.12

MS (FAB) m/z 260 (MH<sup>+</sup>)

HRMS calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 260.19820; found, 260.19742

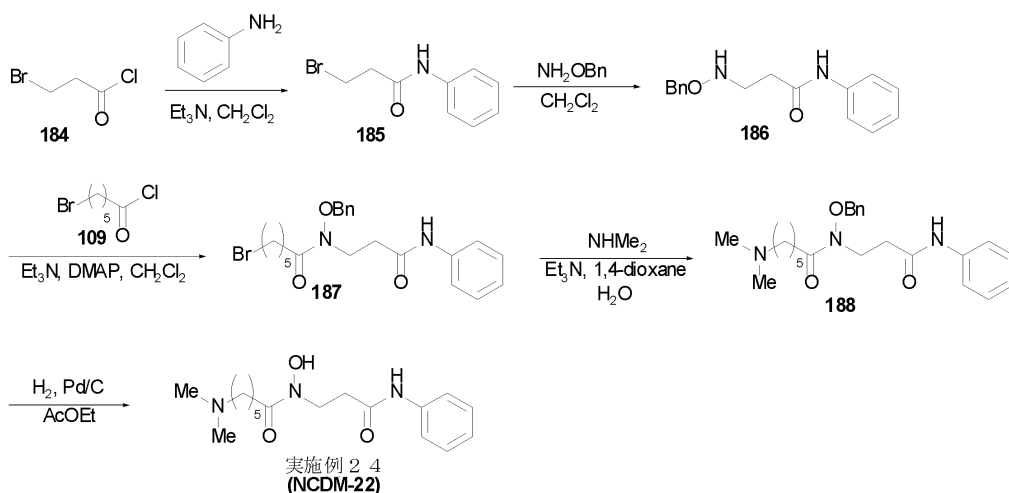
【0137】

<実施例24のヒドロキサム酸の合成>

実施例24のヒドロキサム酸は下記(化14)の合成ルートに従って合成した。以下詳細について述べる。

【0138】

【化14】



20

30

【0139】

工程1: 3-ブromo-N-フェニルプロパンアミド(185)の合成

3-ブromoプロピオン酸クロリド(184)(4.25 g)、トリエチルアミン(1 mL)をジクロロメタン(40 mL)に溶解させ、氷冷下、アニリン(2.06 g)をゆっくりと滴下した。反応液を氷冷下30分攪拌した後、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 = 2:1)で精製し、化合物(185)(3.34 g, 収率 66%)を無色オイルとして得た。得られた化合物(185)の<sup>1</sup>H NMRデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ; ppm); 7.52 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.35 (2H, m), 7.13 (1H, t, J = 7.3 Hz), 3.71 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.94 (2H, t, J = 6.7 Hz)

【0140】

工程2: 3-(ベンジロキシアミノ)-N-フェニルプロパンアミド(186)

上記工程1で得られた3-ブromo-N-フェニルプロパンアミド(185)(3.34 g)ベンジルヒドロキシルアミン(2.67 g)を1,4-ジオキサラン(40 mL)に溶解させ、17時間還流した。反応液を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、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(186)(883 mg, 収率 22%)を無色オイルとして得た。得られた化合物(186)の<sup>1</sup>H

40

50

NMRデータを以下に示す。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ; ppm) 8.56 (1H, broad s), 7.43-7.26 (9H, m), 7.08 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 4.85 (2H, s), 3.29 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 2.59 (2H, t,  $J = 5.5$  Hz)

【 0 1 4 1 】

工程 3 : N-ベンジロキシ-6-プロモ-N-(3-フェニルアミノ-3-オキソプロピル)ヘキサナムド (187)

3-(ベンジロキシアミノ)プロパン酸tert-ブチルエステル (102) の代わりに、上記工程 2 で得られた3-(ベンジロキシアミノ)-N-フェニルプロパンアミド (186) (867 mg) を用い、実施例1の工程2と同様の方法により、化合物 (187) (1.09 g, 収率 76%) を黄色オイルとして得た。得られた化合物 (187) の $^1\text{H}$  NMRデータを以下に示す。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ; ppm) 7.85 (1H, broad s), 7.49 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.35 (5H, m), 7.29 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.10 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 4.85 (2H, s), 4.07 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.33 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 2.70 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 2.37 (2H, t,  $J = 11.0$  Hz), 1.80 (2H, quin,  $J = 10.0$  Hz), 1.58 (2H, quin,  $J = 7.3$  Hz), 1.40 (2H, quin,  $J = 8.2$  Hz)

【 0 1 4 2 】

工程 4 : N-ベンジロキシ-6-ジメチルアミノ-N-(3-フェニルアミノ-3-オキソプロピル)ヘキサナムド (188)

3-[(ベンジロキシ)(7-プロモヘプタノイル)アミノ]プロパン酸tert-ブチルエステル (116) の代わりに、上記工程3で得られたN-ベンジロキシ-6-プロモ-N-(3-フェニルアミノ-3-オキソプロピル)ヘキサナムド (187) (1.04 g) を用い、実施例4の工程3と同様の方法により、化合物 (188) (625 mg, 収率 65%) を黄色オイルとして得た。得られた化合物 (188) の $^1\text{H}$  NMRデータを以下に示す。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ; ppm) 8.16 (1H, broad s), 7.51 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.34 (5H, m), 7.30 (2H, t,  $J = 8.2$  Hz), 7.09 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 4.84 (2H, s), 4.09 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 2.70 (2H, t,  $J = 6.1$  Hz), 2.40 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.29 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 2.25 (6H, s), 1.62 (2H, quin,  $J = 7.3$  Hz), 1.47 (2H, quin,  $J = 7.3$  Hz), 1.31 (2H, quin,  $J = 8.2$  Hz)

【 0 1 4 3 】

工程 5 : 6-ジメチルアミノ-N-[3-メチルアミノ-3-オキソプロピル]-N-ヒドロキシアミド (実施例 2 4、NCDM-22) の合成

3-[[5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル](ヒドロキシ)アミノ}プロパン酸tert-ブチルエステル (108) の代わりに、上記工程4で得られたN-ベンジロキシ-6-ジメチルアミノ-N-(3-フェニルアミノ-3-オキソプロピル)ヘキサナムド (88) (593 mg) を用い、実施例2の工程4と同様の方法により、実施例 2 4 の化合物 (161 mg, 収率 35%) を無色無定形固体として得た。。得られた実施例 2 4 の化合物の $^1\text{H}$  NMRデータ、 $^{13}\text{C}$  NMRデータ、及びMS (FAB) データを以下に示す。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz, ; ppm) 10.04 (1H, broad s), 9.78 (1H, broad s), 7.64 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.36 (2H, t,  $J = 8.2$  Hz), 7.10 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 3.86 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 2.63 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.40 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.25 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 2.19, (6H, s), 1.56 (2H, quin,  $J = 7.6$  Hz), 1.45 (2H, quin,  $J = 7.6$  Hz), 1.32 (2H, quin,  $J = 7.0$  Hz)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz, ; ppm) 169.06, 139.10, 128.59, 123.06, 119.08, 69.75, 58.90, 45.04, 44.07, 34.10, 31.69, 26.73, 26.58, 24.09

MS (FAB)  $m/z$  322 ( $\text{MH}^+$ )

【 0 1 4 4 】

(比較例 1)

公知の J H D M 阻害剤であるN-オキサリルグリシンoxalyglycine (NOG) (化 1 5) を比較例 1 とした。

10

20

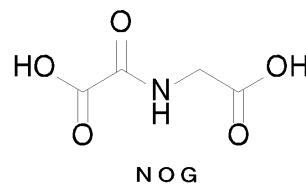
30

40

50

【 0 1 4 5 】

【 化 1 5 】



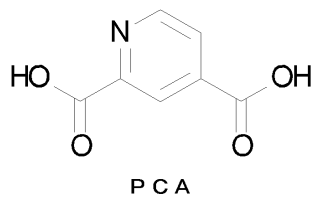
【 0 1 4 6 】

( 比較例 2 )

既存の J H D M 阻害剤であるピリジンカルボン酸 ( P C A ) ( 化 1 6 ) を比較例 2 とした。

【 0 1 4 7 】

【 化 1 6 】



【 0 1 4 8 】

- 評 価 -

以上のようにして得られた実施例 1 ~ 実施例 2 4 のヒドロキサム酸誘導体及び比較例 1、2 の化合物について、J M J D 2 C 阻害活性試験及び L S D 1 阻害活性試験を行った。

【 0 1 4 9 】

&lt; J M J D 2 C 阻害試験 &gt;

以下に示す原理に基づいて J M J D 2 C 阻害試験を行った。

図 2 に示すように、ヒストンメチル化リシンが J M J D 2 C の働きによって脱メチル化されると、脱メチル化体の生成と共に HCHO を産生する。この HCHO をさらにホルムアルデヒドデヒドロゲナーゼ formaldehydedehydrogenase ( FDH ) を用いて酸化すると 3-アセチルピリジン-アデニンジヌクレオチドデヒドロゲナーゼ酸化体 ( 3-Acetylpyridine-adenine dinucleotide oxidized form ) ( APAD<sup>+</sup> ) が還元されて 3-アセチルピリジン-アデニンジヌクレオチドデヒドロゲナーゼ還元体 ( 3-Acetylpyridine-adenine dinucleotide reduced form ) ( APADH ) となる。この APADH の蛍光波長である 465 nm の吸光度を測定することにより、間接的に酵素阻害活性を測定することができる。本発明者らはこの方法を用い、J M J D 2 C 阻害活性を評価した。以下 J M J D 2 C 阻害試験についての詳細を述べる。

【 0 1 5 0 】

( 1 ) J M J D 2 C 酵素の調製

活性領域を含む 1-350aa 部分の N 末端にヒスチジン 5 残基を付加した組換えタンパク質をコードするプラスミドで形質転換した大腸菌を用いて、J M J D 2 C 酵素を発現させた。続いて組換え大腸菌を超音波処理で溶解し、その可溶性画分を HisTrap クロマトグラフィーに供することにより、精製 J M J D 2 C 酵素を得た。

【 0 1 5 1 】

( 2 ) J M J D 2 C 阻害活性の測定

96 ウェルマイクロタイタープレート内で、20mM HEPES-KOH buffer ( pH 7.5 )、70 μM FeS<sub>4</sub>(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O、2mM ascorbic acid、100 μg/ml bovine serum albumin、0.1mg/ml E. coli FDH、1mM glutathione reduced form、1mM APAD<sup>+</sup>、200 μM 2-oxoglutarate、50 μM histone H3-lysine 9 trimethyl peptide、0.6mg/ml J M J D 2 C からなる 100 μl の溶液を調整した。室温で 30 分間、経時的に APADH の生成量を定量的に測定し、JMJD2C の酵素活

10

20

30

40

50

性を測定した。酵素活性はDTX880 Multimode Detectors(Beckman Coulter社)を用いて、生成物の蛍光分析(excitation 370nm、emission 465nm)により測定した。

化合物による阻害活性は、ジメチルスルホキシド(dimethyl sulfoxide)添加時の酵素活性を100%として残存活性を測定し、その50%の活性を阻害する濃度(IC<sub>50</sub>)で示した。

【0152】

< LSD1 阻害活性試験 >

LSD1 阻害活性試験は、次のようにして行った。

(1) LSD1 酵素の調製

全長のLSD1(1-851aa)のN末端にヒスチジン5残基を付加した組換えタンパク質をコードするプラスミドを調製し、このプラスミドで形質転換した組換え大腸菌を用いてLSD1を発現させた。その後、組換え大腸菌を超音波処理で溶解し、その可溶性画分をHisTrapクロマトグラフィーで精製し、LSD1酵素溶液を得た。LSD1の酵素活性は、LSD1の脱メチル化反応の際に生成する過酸化水素をペルオキシダーゼと試薬によって発色させ、吸光度法で定量することにより測定した。すなわち、384ウエルマイクロタイタープレート内で、50mM HEPES-NaOH buffer (pH7.5)、0.1mM 4-アミノアンチピリン、1mM 3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホン酸、20μM histone H3-lysine 4 dimethyl peptide、0.05μM LSD1、0.35μM horseradish peroxidaseからなる20μlの溶液を25

で30分間、経時的に酵素反応を測定した。測定にはSpectra Max M2e(Molecular Devices社)を用いて、生成物の515nmでの吸光度を測定して求めた。また、阻害活性については、ジメチルスルホキシド(dimethyl sulfoxide)添加時の酵素活性を100%とし、ヒドロキサム酸誘導体の添加濃度を様々に変えて残存活性を測定し、50%の活性を阻害する濃度(IC<sub>50</sub>)を求めた。

【0153】

< 結果 >

JMJ2C阻害試験及びLSD1阻害活性試験の測定結果を表1及び表2に示す。

【0154】

10

20

【表 1】

compound	structure	IC <sub>50</sub> (μM) (JMJD2C)	IC <sub>50</sub> (μM) (LSD1)	
比較例1 (NOG)		260	>5000	
比較例2 (PCA)		3.8	>5000	10
実施例1 (NCDM-29)		6.1	>185	
実施例2 (NCDM-18)		17	>185	
実施例3 (NCDM-19)		5.9	>185	
実施例4 (NCDM-30)		4.1	>185	20
実施例5 (NCDM-31)		0.70	>185	
実施例6 (NCDM-32)		0.50	>185	
実施例7 (NCDM-33)		1.3	>185	30
実施例8 (NCDM-34)		1.5	>185	
実施例9 (NCDM-35)		2.3	>185	
実施例10 (NCDM-20)		95	>185	
実施例11 (NCDM-21)		4.8	>185	40

【 0 1 5 5 】

【表 2】

compound	structure	IC <sub>50</sub> (μM) (JMJD2C)	IC <sub>50</sub> (μM) (LSD1)
実施例12 (NCDM-43)		2.0	>185
実施例13 (NCDM-37)		0.70	>185
実施例14 (NCDM-38)		0.50	>185
実施例15 (NCDM-40)		0.70	>185
実施例16 (NCDM-42)		1.1	>185
実施例17 (NCDM-41)		1.2	>185
実施例18 (NCDM-25)		7.3	>185
実施例19 (NCDM-26)		11.3	>185
実施例20 (NCDM-27)		7.6	>185
実施例21 (NCDM-28)		74	>185
実施例22 (NCDM-23)		47	>185
実施例23 (NCDM-24)		1200	>185
実施例24 (NCDM-22)		260	>185

## 【0156】

・JMJD2C阻害試験の結果

表1及び表2に示すJMJD2C阻害試験の結果から、実施例1～22のヒドロキサム酸誘導体は、比較例1の化合物(NOG)と比較して、JMJD2C阻害活性が非常に高いことが分かった。それらの中でも実施例2～9及び実施例13～20のヒドロキサム酸誘導体については、特に高いJMJD2C阻害活性を有することが分かった。さらに、その中でも実施例5、6、13～15のヒドロキサム酸誘導体は、比較例1の化合物(NO



G) の約 520 倍という、極めて高い JMJD2C 阻害活性を有していた。また、実施例 5 ~ 9、12 ~ 17 のヒドロキサム酸誘導体は、比較例 2 の化合物 (PCA) と比較して、非常に高い JMJD2C 阻害活性を有することが分かった。

【0157】

・ LSD1 阻害活性試験の結果

一方、表 1 及び表 2 に示す LSD1 阻害活性試験の結果から、実施例 1 ~ 24 のヒドロキサム酸誘導体の IC<sub>50</sub> 値は 185 μM 以上であり、LSD1 阻害活性が極めて低いことが分かった。

【0158】

以上の JMJD2C 阻害活性試験の結果及び上記 LSD1 阻害活性試験の結果から、実施例 1 ~ 24 のヒドロキサム酸誘導体は JMJD2C の阻害活性が高いにもかかわらず、LSD1 の阻害活性は低く、JMJD2C を選択的に阻害することが分かった。

10

【0159】

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。

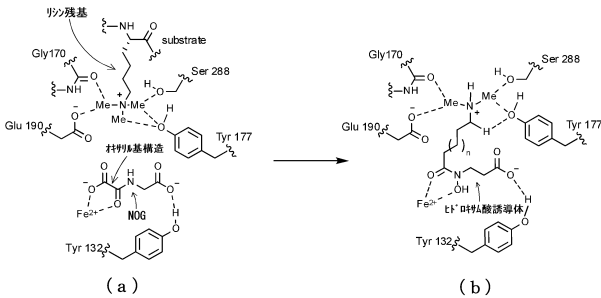
【産業上の利用可能性】

【0160】

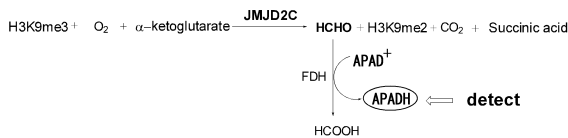
本発明のヒドロキサム酸誘導体及び JHDM 阻害剤は、JHDM の酵素活性を選択的に阻害するため、JHDM の働きを調べるバイオプローブとして有効であるのみならず、新たな作用機序に基づく抗癌剤としても期待される。

20

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 K 31/4453

- (72)発明者 鈴木 孝禎  
愛知県名古屋市瑞穂区田辺通3 - 1 公立大学法人名古屋市立大学大学院薬学研究科内
- (72)発明者 浜田 翔平  
愛知県名古屋市瑞穂区田辺通3 - 1 公立大学法人名古屋市立大学大学院薬学研究科内
- (72)発明者 水上 民夫  
滋賀県長浜市田村町1 2 6 6 番地 長浜バイオ大学内
- (72)発明者 佐々木 隆造  
滋賀県長浜市田村町1 2 8 1 番地 8 株式会社フロンティアファーマ内

審査官 井上 千弥子

- (56)参考文献 特表平05 - 508633 (JP, A)  
特表2007 - 512367 (JP, A)  
Australian Journal of Chemistry, 1987年, Vol.40, p.1919-1922  
Journal of the American Chemical Society, 2008年, Vol.130, p.10458-10459  
Journal of Medicinal Chemistry, 1992年, Vol.35, p.4739-4744

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D  
C 0 7 C  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )