

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4972263号
(P4972263)

(45) 発行日 平成24年7月11日 (2012. 7. 11)

(24) 登録日 平成24年4月13日 (2012. 4. 13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 261/08 (2006. 01)

C O 7 D 261/08 C S P

C O 7 D 263/32 (2006. 01)

C O 7 D 263/32

C O 7 D 277/28 (2006. 01)

C O 7 D 277/28

C O 7 D 403/06 (2006. 01)

C O 7 D 403/06

C O 7 D 403/14 (2006. 01)

C O 7 D 403/14

請求項の数 7 (全 123 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-529718 (P2001-529718)
 (86) (22) 出願日 平成12年10月10日 (2000. 10. 10)
 (65) 公表番号 特表2003-511416 (P2003-511416A)
 (43) 公表日 平成15年3月25日 (2003. 3. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2000/002805
 (87) 国際公開番号 W02001/026656
 (87) 国際公開日 平成13年4月19日 (2001. 4. 19)
 審査請求日 平成19年10月4日 (2007. 10. 4)
 (31) 優先権主張番号 99/12643
 (32) 優先日 平成11年10月11日 (1999. 10. 11)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)
 (31) 優先権主張番号 00/10151
 (32) 優先日 平成12年8月1日 (2000. 8. 1)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 509120469
 イプセン ファルマ ソシエテ パール
 アクション サンプリフィエ
 I P S E N P H A R M A S. A. S.
 フランス, エフ-92100 ブローニュ
 ビランクール, ケ ジョルジュ ゴース
 65
 65 Quai Georges Gor
 se, F-92100 Boulogne
 Billancourt FRANCE
 (74) 代理人 100064388
 弁理士 浜野 孝雄

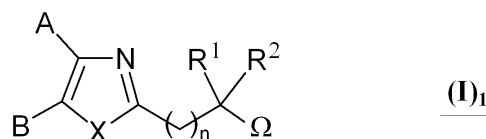
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5員複素環誘導体、その製造方法及びその医薬としての使用

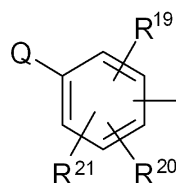
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

中枢神経系又は末梢神経系の疾患、精神分裂病、うつ病、精神病、記憶障害及び気質障害、行動障害、食欲異常亢進及び食欲低下、自己免疫疾患及びウイルス性疾患、毒物中毒又は炎症性の病気を治療する医薬を調製するための、ラセミ体又は鏡像異性体の形の一般式 (I)₁



で示される化合物又はその塩の使用 {式中 A が次の基:



(式中、Q は OH 基を表し、R¹⁹、R²⁰ 及び R²¹ のうちの二つはアルキル基を表し且つ他の一つは水素原子を表す) を表し;

X が S 原子を表し;

n が 0 を表し；

R^1 及び R^2 が両方共に水素原子を表し；

B が水素原子を表し；且つ

Ω が基 $-NR^{46}R^{47}$ を表し、 R^{46} が水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基又はシアノアルキル基を表し且つ R^{47} が水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{46} 及び R^{47} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって N-ピペラジニル基を形成する}。

【請求項 2】

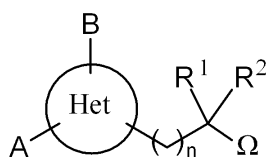
一般式 (I)₁ の化合物が 4-〔2-(アミノメチル)-1,3-チアゾール-4-イル〕-2,6-ジ(tert-ブチル)フェノールである請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

パーキンソン病、老人性痴呆、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、精神分裂病、うつ病、精神病、片頭痛又は疼痛を治療する医薬を調製するための請求項 1 又は 2 に記載の使用。

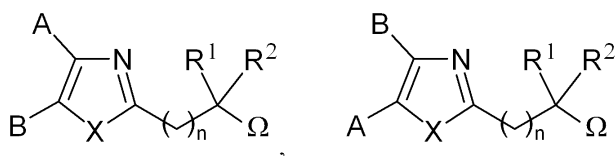
【請求項 4】

医薬としてのラセミ体又は鏡像異性体の形の次の一般式 (II)：



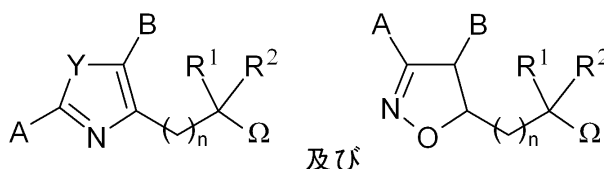
(II)

で示される化合物又はその製薬学的に許容し得る塩 {式中、Het は異種原子を 2 個有する 5 員複素環であって、前記一般式 (II) が次の複数の式：



(II)₁

(II)₂

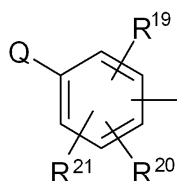


(II)₃

(II)₄

のうちのひとつに相当するものであるようなものであり、

Het はチアゾール、オキサゾール又はイソオキサゾリン環であり； n = 0 であり、A は次の基：



{式中、Q は OH 基を表し、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} のうちの二つはアルキル基を表し且つ他の一つは水素原子、ハロゲン原子、OH 基又は SR^{26} 基又はアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、基 $-SO_2NHR^{49}$ 、 $-CONHR^{55}$ 、 $-S(O)_q$

10

20

30

40

50

R^{56} 、 $-\text{NH}(\text{CO})R^{57}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 又は $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ を表し、 R^{26} は水素原子又はアルキル基を表し、 R^{27} 及び R^{28} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又は基 $-\text{COR}^{29}$ を表すか、あるいは R^{27} 及び R^{28} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子又はS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい4～7員複素環を形成し、

R^{49} 及び R^{55} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルキルカルボニル基を表し、 q は0～2の整数を表し、

R^{56} 及び R^{57} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルコキシ基を表し、

R^{29} は水素原子、アルキル基、アルコキシ基又は基 $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ を表し、 R^{30} 及び R^{31} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{30} 及び R^{31} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい4～7員複素環を形成する]を表し、

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表し、

Bは水素原子を表し、

Ω は基 $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ を表し、前記 R^{46} 及び R^{47} の一方はアルキル基、アルケニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルキニル基、シアノアルキル基又はヒドロキシアルキル基を表し、他方は水素原子又はアルキル基を表す}。

【請求項5】

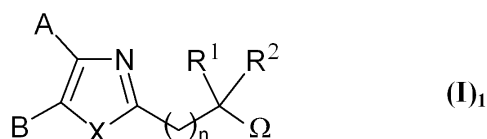
Hetが、一般式(II)で示される化合物が一般式(II)₁（式中XはS原子を表す）に相当するようなものである請求項4記載の化合物。

【請求項6】

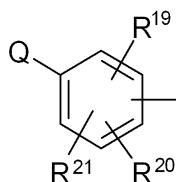
一般式(II)₁の化合物が4-〔2-(アミノメチル)-1, 3-チアゾール-4-イル〕-2, 6-ジ(tert-ブチル)フェノールである請求項4記載の化合物。

【請求項7】

一般式(I)₁



{式中Aが次の基：



(式中、QはOH基を表し、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} のうちの二つはアルキル基を表し且つ他の一つは水素原子を表す)を表し；

XがS原子を表し；

n が0を表し；

R^1 及び R^2 が両方共に水素原子を表し；

Bが水素原子を表し；且つ

Ω が基 $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ を表し、 R^{46} が水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基又はシアノアルキル基を表し且つ R^{47} が水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{46} 及び R^{47} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあってN-ピペラジニル基を形成する}の化合物が4-〔2-(アミノメチル)-1, 3-チアゾール-4-イル〕-2, 6-ジ(tert-ブチル)フェノールであることを特徴とする化合物又はこの塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、モノアミンオキシダーゼ(MAOと略記する)及び／又は脂質過酸化反応を抑制する及び／又はナトリウムチャネルのモジュレーターとして作用する医薬を調製するための一般式(I)で示される化合物の使用に関する。また、本発明は、医薬としての以下に記載の一般式(II)で示される化合物を目的とする。さらにまた、本発明は、一般式(III)で示される新規化合物に関する。

【0002】

前記の化合物は前記の活性の2つ又は3つを示す場合が多く、これらの活性は前記化合物に都合のよい薬理的性質を付与する。

10

【0003】

事実、生理病理学におけるMAO及びROS〔脂質過酸化反応の開始時の“活性酸素種(reactive oxygen species)”〕の重要な役割を考慮に入れると、一般式(I)に相当する前記の新規誘導体は、これらの酵素及び／又はラジカル種が関与する病気の治療において有益な又は都合のよい効果を生じ得る。このような病気として特に下記の病気：

・ 例えば神経系疾患のような中枢神経系又は末梢神経系の疾患（特にパーキンソン病、大脳又は脊髄の損傷、脳梗塞、クモ膜下出血、癲癇、老化、老人性痴呆症、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、末梢神経障害、疼痛を挙げることができる）；

- ・ 精神分裂病、うつ病、精神病；
- ・ 記憶障害及び気質(humor)障害；
- ・ 例えば片頭痛のような病気；
- ・ 行動障害、食欲異常亢進及び食欲低下；
- ・ 自己免疫疾患及びウィルス性疾患、例えば狼瘡、AIDS、寄生虫性及びウィルス性感染症、糖尿病及びその合併症、多発性硬化症；
- ・ 毒物中毒；
- ・ 増殖性及び炎症性の病気；
- ・ 並びに、さらに一般的にはROSの過剰産生及び／又はMAOの関与に特徴がある全ての病気；

20

を挙げることができる。

30

【0004】

これらの病気の全てにおいて、ROSの関与〔Free Radic. Biol. Med., (1996) 20, 675-705；Antioxid. Health. Dis., (1997) 4 (Handbook of Synthetic Antioxidants), 1-52〕及びMAOの関与(Goodman & Gilman: The pharmacological basis of therapeutics, 9th ed., 1995, 431-519)を実証する実験的証拠が存在する。

【0005】

MAO阻害活性と脂質過酸化反応阻害とを組み合わせる利点は、例えばパーキンソン病において十分に例証される。この病気は黒質線条体経路のドーパミン作動性ニューロンの喪失に特徴があり、その原因はROSによる酸化ストレス

(oxidizing stress)に部分的に結びついている。ドーパミンの十分な量を維持するために、L-ドーパ由来の外因性ドーパミンが治療に使用される。また、MAO阻害剤もL-ドーパの代謝分解を避けるためにL-ドーパと一緒に使用されるが、MAO阻害剤はROSには作用しない。従って、MAOとROSの両方に対して作用する化合物がある種の利点を有するであろう。

40

【0006】

さらにまた、ナトリウムチャネルのモジュレーターの性質が、下記の治療：すなわち、

- ・ 疼痛、特に：

術後疼痛、

片頭痛、

神経性疼痛、例えば三叉神経痛、術後疱疹性疼痛、糖尿病性神経病、舌咽神

経痛、転移性浸潤に関連した二次性神経根症及び神経病、疼痛性脂肪症並びに

50

に火傷に関連した疼痛、
脳血管障害(accident cerebraux vasculaires)、視床損傷及び多発性硬化症
の結果としての中樞疼痛、並びに
慢性の炎症性疼痛又は癌に関連した疼痛
の治療及び予防；

- ・癲癇の治療；
- ・神経変性に関連した疾患の治療、特に：

脳血管障害、
大脳外傷性全身障害、及び
神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病及び筋萎縮性側索
硬化症
の治療；

- ・二極神経細胞疾患及び過敏性大腸症候群の治療
に極めて有用である。

【0007】

従って、ある化合物に前記の三つの活性のうちの少なくとも一つが存在するという具体的
な利点は、上記のことから明らかである。

【0008】

欧州特許出願EP432740号明細書には、炎症性疾患、特にリュウマチ性疾患の治療に使用
することができるヒドロキシフェニルチアゾール類の誘導体が記載されている。これらの
ヒドロキシフェニルチアゾール類の誘導体は、フリーラジカルを捕捉する性質及びアラキ
ドン酸の代謝の阻害剤の性質を示す(これらの誘導体はリポオキシゲナーゼ及びシクロオ
キシゲナーゼを阻害する)。

【0009】

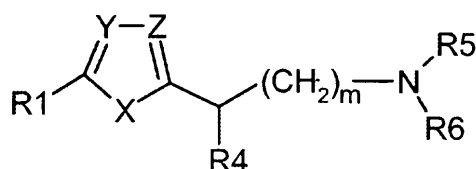
PCT特許出願公開第W099/09829号明細書には、ヒドロキシフェニルチアゾール類又はヒド
ロキシフェニルオキサゾール類の別の誘導体が記載されている。これらの誘導体は鎮痛性
を有する。

【0010】

また、PCT特許出願公開第W099/64401号明細書には、本出願人により、本発明の一般式(I)
に相当する化合物の構造と近い構造又は同じ構造をもつ幾つかのイミダゾール類の誘導
体がソマトスタチンのアゴニスト又はアンタゴニストとして報告されている。しかしなが
ら、前記のイミダゾール類の誘導体は、前記の分野と異なる分野において治療特性を有す
る(特に、成長ホルモンの抑制、先端巨大症の治療、狭窄症の再発の治療、胃酸分泌の抑
制及び胃腸出血の予防)。

【0011】

また、PCT特許出願公開第W096/16040号明細書には、次の一般式(A1)：



(A1)

{式中、R1 は、ハロゲン原子、CF₃基、CN基、OH基、アルキル基、アルコキシ基、基-SO₂R₉(但し、R₉は-NH₂ 又は -NHCH₃を表す)の中から独立して選択される1～3個の置換
基で置換されていてもよいアリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基又はシクロアル
キル基のうちの一つを表し；

Xは基-NR₂(R₂はH原子又はアルキル基を表す)を表し；

YはN原子又は基-CR₃基を表し；

10

20

30

40

50

Zは基-CR₃又はN原子を表すが、Y及びZはその両方が同時に基-CR₃又はN原子であることとはないということを条件とするものであり；

R₃ はH原子、アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシアルキル基を表すか、あるいはH原子、CF₃基、CN基、-SO₂NH₂基、OH基、アルキル基又はアルコキシ基の中から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基を表し；

mは0、1又は2を表し；

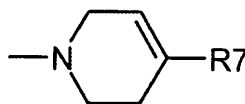
R₄ はH原子又はアルキル基を表し；

Zが基-CR₃を表す場合には、R₃及びR₄は一緒になって基-(CH₂)_{n1}-（但し、n₁は2～4の整数を表す）を表すか、又はR₂及びR₄は一緒になって基-(CH₂)_{n2}-（但し、n₂は2～4の整数を表す）を表し；

R₅ 及び R₆ はそれぞれ独立してH原子、アルキル基、アルコキシ基、アリール基又はアラルキル基を表し；

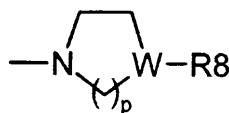
-NR₅R₆ は一緒になって（特に）下記の基：

- － 置換されていてもよい2-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリル)基、
- － 基：



〔式中、R₇ はフェニル基、ベンジル基又はフェネチル基（これらの基のフェニル環は置換されていてもよい）のうちの一つを表す〕、

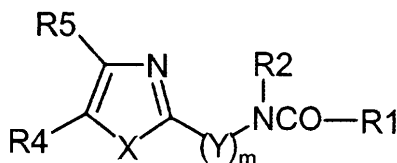
- － 基：



（式中、pは1～3の整数であり、WはN原子であり且つR₈はH原子又はCF₃基を表すかあるいはハロゲン原子、OH基、アルキル基又はアルコキシ基の中から選択される1～2個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基又はピリミジニル基の一つを表すか、あるいはWは基CHであり且つR₈は置換されていてもよいフェニル基を表すか又はアリール基部分が置換されていてもよいアラルキル基を表す）を表し得る} で示される化合物が、脳のドーパミンサプレプターの部分的アゴニスト又はアンタゴニストとして、あるいはかかる部分アゴニスト又はアンタゴニストのプロドラッグ体として記載されている。従って、これらの化合物は、精神分裂病及びうつ病のような情動障害並びにパーキンソン病のようなある種の運動疾患の診断及び治療において有用な性質を有する。

【0012】

また、PCT特許出願公開第W098/27108号明細書には、次の一般式(A2)：



(A2)

〔式中、R₁ は特にアルキル基、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい複素環式アリール基を表し；

R₂ はH原子又はフェニルアルキル基を表し；

R₄ はH原子、キノリル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基を表すか、あるいはアルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基及びジアルキルアミノ基の中から選択される1個又は複数の基で置換さ

れていてもよいフェニル基又はピリジル基を表し；

R5 はH原子、イミダゾリル基、フェニル基、ニトロフェニル基、フェニルアルキル基又は基-CO-N(R7)(NR8)（式中、R7及びR8はそれぞれ独立してH原子、フェニル基、フェニルアルキル基、アルキル基又はアルコキシ基を表す）を表すか；

あるいは、R4及びR5は一緒になって式-CH=CH-CH=CH- で示される基を形成し；

Yは置換されたフェニレン基であってフェニル基、フェノキシ基又はフェニルアルコキシ基で置換されたフェニレン基をであるか、あるいは式 -CH(R3)-（式中、R3はH原子を表す）又は式-(CH₂)_n-R6-（式中、R6は保護されていてもよいヒドロキシ基、アシル基、カルボキシ基、アシルアミノ基、アルコキシ基、フェニルアルコキシ基、アルキルチオ基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、イミダゾリル基、ナフチル基、N-アルキルインドリル基又は3,4-メチレンジオキシフェニル基を表し、nは0～3の整数である）であり；

R2 及びR3 はこれらが結合している炭素原子と一緒にフェニル基を形成し；

XはS原子又は基-NR9を表し；

R9 はH原子、アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、あるいはフェニル基部分がH原子、アルキル基又はアルコキシ基で置換されていてもよいベンジル基を表す〕で示されるある種のアミド類が、NOシンターゼの阻害剤であり、しかも特に心臓血管又は脳の虚血症、脳出血、中枢神経系疾患、アルツハイマー病、多発性硬化症、糖尿病、肝炎、片頭痛、リウマチ様関節炎及び骨粗鬆症を含む疾患の治療に使用することができることが記載されている。

【0013】

異なる分野において、本出願人は、先にPCT特許出願公開第W098/58934号明細書において、NOシンターゼ及び／又は脂質過酸化反応を阻害することができる能力を有するアミジン誘導体を報告している。

【0014】

本出願人は、今般、PCT特許出願公開第W098/58934号明細書に記載されているアミジン類の合成の第一工程のある種の間体、さらに一般的にはある種の5員複素環誘導体、すなわち以下に記載の一般式(I)で示される化合物が、下記の性質：

- MAO阻害活性；
- 脂質過酸化反応阻害活性；及び
- ナトリウムチャンネル調節性

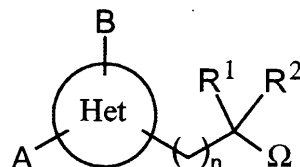
の中から選択される三つの性質のうちの少なくとも一つを有する(しかもこれらの三つの性質のうちの二つを有する場合が多く、その三つを同時に有する場合もある)ことを意外にも知見した。

【0015】

これらの都合のよい性質は、かかる化合物について、特に神経変性疾患、特に前記に示した疾患、疼痛又は癲癇の治療に多数の用途を開くという利点を提供する。

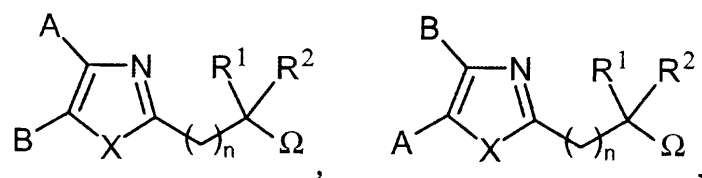
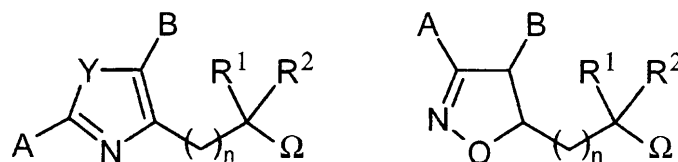
【0016】

本発明によれば、ラセミ体、鏡像異性体又はこれらの組合わせの形の一般式(I)：



(I)

で示される化合物〔式中、Het は異種原子を2個有する5員複素環であって、前記一般式(I)が次の複数の式：

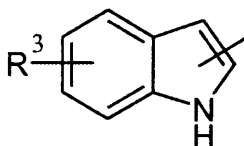
(I)₁(I)₂

及び

(I)₃(I)₄

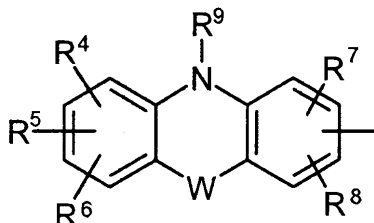
のうちの一つに相当するようなものであり、上記の式中：

A は次の基：



〔式中、R³ は水素原子、OH基、アルコキシ基又はアルキル基を表す）、

又は次の基：



〔式中、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、OH基、アルキル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基又は基

-NR¹⁰R¹¹を表し、R¹⁰及びR¹¹ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又は基-COR¹²を表すか、あるいはR¹⁰及びR¹¹ はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい4～7員複素環（該複素環は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る）を形成し、R¹² は

水素原子、アルキル基、アルコキシ基又は基-NR¹³R¹⁴を表し、R¹³及びR¹⁴ はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいはR¹³及びR¹⁴ はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい4～7員複素環（該複素環は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る）を形成し；

R⁹ は水素原子、アルキル基又は基-COR¹⁵を表し、R¹⁵ は水素原子、アルキル基、アルコキシ基又は基-NR¹⁶R¹⁷を表し、R¹⁶及びR¹⁷ はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいはR¹⁶及びR¹⁷ はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって

10

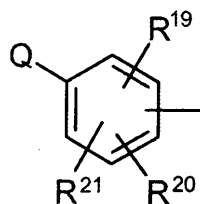
20

30

40

50

、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子 1 ～ 3 個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子は O 原子、N 原子及び S 原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい 4 ～ 7 員複素環（該複素環は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る）を形成し；且つ W は 存在しないか、あるいは結合手又は結合-0-、-S- もしくは $-NR^{18}-$ を表す（但し、 R^{18} は水素原子又はアルキル基を表す）〕を表すか、あるいは、A は次の基：



10

〔式中、Q は H、 $-OR^{22}$ 、 $-SR^{22}$ 、 $-NR^{23}R^{24}$ 、置換されていてもよいフェニル基であってハロゲン原子、OH 基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルコキシ基、基 $-NR^{10}R^{11}$ 及び一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基を表す 2 個の置換基からなる基の中から独立して選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基を表すか、あるいは Q は基 $-COPh$ 、

$-SO_2Ph$ 又は $-CH_2Ph$ を表し（但し、前記の基 $-COPh$ 、 $-SO_2Ph$ 又は $-CH_2Ph$ は、その芳香族部分がアルキル基、アルコキシ基及びハロゲン原子の中から独立して選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、

20

R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又は基 $-COR^{12}$ を表すか、あるいは R^{10} 及び R^{11} はこれらが結合している窒素原子と一緒に存在している窒素原子を含めて異種原子 1 ～ 3 個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子は O 原子、N 原子及び S 原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい 4 ～ 7 員複素環（該複素環は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る）を形成し、 R^{12} は水素原子、アルキル基、アルコキシ基又は

基 $-NR^{13}R^{14}$ を表し、 R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、

あるいは R^{13} 及び R^{14} はこれらが結合している窒素原子と一緒に存在している窒素原子を含めて異種原子 1 ～ 3 個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子は O 原子、N 原子及び S 原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい 4 ～ 7 員複素環を形成し、

30

R^{22} は水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは置換されていてもよいアリール基であってアルキル基、OH 基、ハロゲン原子、ニトロ基及びアルコキシ基の中から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいアリール基を表し、

R^{23} 及び R^{24} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又は基 $-CO-R^{25}$ を表し、

R^{25} はアルキル基を表し；且つ

R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、OH 基、基 SR^{26} 、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、基 $-SO_2NHR^{49}$ 、 $-CONHR^{55}$ 、 $-S(O)_qR^{56}$ 、 $-NH(CO)R^{57}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 又は $-NR^{27}R^{28}$ を表し、

40

R^{26} は水素原子又はアルキル基を表し、 R^{27} 及び R^{28} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又は基 $-COR^{29}$ を表すか、あるいは R^{27} 及び R^{28} はこれらが結合している窒素原子と一緒に存在している窒素原子を含めて異種原子 1 ～ 3 個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子は O 原子、N 原子及び S 原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい 4 ～ 7 員複素環（該複素環は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る）を形成し、

R^{49} 及び R^{55} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルキルカルボニル基を表

50

し、 q は 0 ～ 2 の整数を表し、

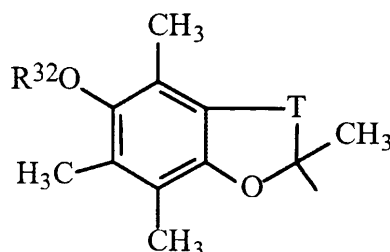
R^{56} 及び R^{57} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルコキシ基を表し、

R^{29} は水素原子、アルキル基、アルコキシ基又は基- $NR^{30}R^{31}$ を表し、 R^{30} 及び

R^{31} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{30} 及び R^{31} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子 1 ～ 3 個（但し、前記の窒素原子の他に付加される異種原子は O 原子、N 原子及び S 原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい 4 ～ 7 員複素環（該複素環は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン 又は チオモルホリンであり得る）を形成する）を表すか、

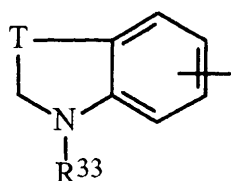
あるいは、A は次の基：

10



〔式中、 R^{32} は水素原子又はアルキル基を表し且つ T は基- $(CH_2)_m-$ を表し、 m は 1 又は 2 である〕、又は次の基：

20



〔式中、 R^{33} は水素原子、アルキル基、基- $\Sigma-NR^{34}R^{35}$ 又は- $\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ を表し、

Σ は炭素原子を 1 ～ 6 個有する直鎖又は分岐鎖アルキレン基を表し、

R^{34} 及び R^{35} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表し、

R^{36} 及び R^{37} は、それぞれ独立して水素原子を表すか、あるいは置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリール基であってアルキル基、OH 基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシ基又は基- $NR^{10}R^{11}$ の中から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリール基を表し、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基又は基- COR^{12} を表すか、あるいは R^{10} 及び R^{11} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子 1 ～ 3 個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子は O 原子、N 原子及び S 原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい 4 ～ 7 員複素環（該複素環は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る）を形成し、

30

R^{12} は水素原子、アルキル基、アルコキシ基又は基- $NR^{13}R^{14}$ を表し、 R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{13} 及び R^{14} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子 1 ～ 3 個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子は O 原子、N 原子及び S 原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい 4 ～ 7 員複素環（該複素環は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る）を形成し；且つ T は基- $(CH_2)_m-$ を表し、 m は 1 又は 2 である〕を表すか、

40

あるいは、A はアルキル基、シクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基を表し；

X は S 原子 又は 基- NR^{38} を表し、 R^{38} は水素原子、アルキル基、シアノアルキル基、アラキル基、アルキルカルボニル基又はアラキルカルボニル基を表し；

Y は O 原子又は S 原子を表し；

50

R^1 は水素原子、アルキル基、アミノアルキル基、アルコキシアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、トリフルオロメチルアルキル基、アルケニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルキニル基、シアノアルキル基、基- $(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ 、 $-(CH_2)_g-COR^{40}$ 、 $-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ 、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールアルキル基又はアラルキルカルボニル基を表し（但し、前記のアリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールアルキル基又はアラルキルカルボニル基のアリール基部分は、アルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、基- $(CH_2)_k-Z^2R^{39}$ 又は- $(CH_2)_k-COR^{40}$ からなる群の中から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、

10

Z^1 及び Z^2 は結合手あるいは結合 $-O-$ 、 $-NR^{41}-$ もしくは $-S-$ を表し、

R^{39} 及び R^{41} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、

R^{40} は 独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アルコキシ基又は

基- $NR^{42}R^{43}$ を表し、 R^{42} 及び R^{43} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し；且つ

R^2 は水素原子、アルキル基、アミノアルキル基、アルコキシアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、トリフルオロメチルアルキル基又は基- $(CH_2)_g-NHCOR^{71}$ を表すか、あるいは置換されていてもよいアラルキル基又はヘテロアリールアルキル基であってそのアリール基部分又はヘテロアリール基部分がハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基からなる群の中から独立して選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいアラルキル基又はヘテロアリールアルキル基を表し、

20

R^{70} 及び R^{71} は、それぞれ独立してアルキル基又はアルコキシ基を表すか；

あるいは R^1 及び R^2 はこれらが結合している炭素原子と一緒に becoming 3～7員炭素環を形成し；

Bは水素原子、アルキル基、基- $(CH_2)_g-Z^3R^{44}$ 、置換されていてもよい炭素環式アリール基であってハロゲン原子、炭素原子を1～6個有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基又はアルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及び炭素環式アリール基からなる群の中から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい炭素環式アリール基を表し、 Z^3 は結合手又は結合 $-O-$ 、 $-NR^{45}-$ もしくは $-S-$ を表し、 R^{44} 及び

30

R^{45} は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基又はシアノアルキル基を表し；

Ω は基- $NR^{46}R^{47}$ 又は $-OR^{48}$ を表し、

R^{46} 及び R^{47} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、シアノアルキル基、基- $(CH_2)_g-Z^4R^{50}$ 、 $-(CH_2)_k-COR^{51}$ 、

40

$-(CH_2)_k-COOR^{51}$ 、 $-(CH_2)_k-NHCOR^{51}$ 又は $-SO_2R^{51}$ を表すか、あるいはアリール基、アラルキル基、アリールオキシアルキル基、アリールカルボニル基、アリールイミノ基、アラルキルカルボニル基、ヘテロアリール基、特にピリジニル基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基の中から選択される基を表し〔但し、前記のアリール基、アラルキル基、アリールオキシアルキル基、アリールカルボニル基、アリールイミノ基、アラルキルカルボニル基、ヘテロアリール基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基のアリール基部分又はヘテロアリール基部分は、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、基- $(CH_2)_k-Z^5R^{50}$ 、 $-(CH_2)_k-COR^{51}$ 及び $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ の中から独立して選択される置換1個又はそれ以上の基で置換されていてもよい〕、 Z^4 及び Z^5 は

50

結合手又は結合 $-O-$ 、 $-NR^{52}-$ もしくは $-S-$ を表すか、あるいは R^{46} 及び R^{47} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって 4～8 員非芳香族複素環を形成し〔但し、環鎖の構成要素は $-CH(R^{53})-$ 、 $-NR^{54}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-CO-$ からなる群の中から選択されるものであり；前記の非芳香族複素環は、例えばアゼチジン、ピペラジン、ホモピペラジン、3,5-ジオキソピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る〕、

R^{50} 及び R^{52} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基 又は シアノアルキル基を表し、

R^{51} は独立して水素原子、シクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基

(但し、前記のシクロアルキル基及びシクロアルキル基部分は、炭素原子を 3～7 個有するものである)、炭素原子を 1～8 個有する直鎖又は分岐鎖アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、シアノアルキル基、アルコキシアルキル基、基- $NR^{58}R^{59}$ 、アリール基又はアラルキル基を表し (但し、前記のアリール基又はアラルキル基は、ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基の中から独立して選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、

R^{58} 及び R^{59} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基又はシアノアルキル基を表し、

R^{53} 及び R^{54} はそれぞれ独立して水素原子又は基- $(CH_2)_k-Z^7R^{60}$ もしくは

$-(CH_2)_k-COR^{61}$ を表し、 Z^7 は結合手、 $-O-$ 、 $-NR^{62}-$ 又は $-S-$ を表し、

R^{60} 及び R^{62} は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、アラルキルカルボニル基、ピリジニル基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基を表し〔但し、前記のアリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、アラルキルカルボニル基、ピリジニル基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基のアリール基部分又はピリジニル基部分は、アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシ基、シアノ基、シアノアルキル基、基- $(CH_2)_k-Z^8R^{63}$ 及び $-(CH_2)_k-COR^{64}$ からなる群の中から選択される 1 個又はそれ以上の基で置換されていてもよい〕

R^{61} は水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アルコキシ基又は基- $NR^{65}R^{66}$ を表し、

R^{65} 及び R^{66} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、

Z^8 は結合手又は結合 $-O-$ 、 $-NR^{67}-$ もしくは $-S-$ を表し、

R^{63} 及び R^{67} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、

R^{64} は水素原子、アルキル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アルコキシ基又は基- $NR^{68}R^{69}$ を表し、

R^{68} 及び R^{69} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又は シアノアルキル基を表し、且つ R^{48} は水素原子、アルキル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、 g 及び p はそれぞれ独立して 1～6 の整数であり且つ k 及び n はそれぞれ独立して 0～6 の整数である；

但し、Hetが、前記の一般式 (I) で示される化合物が一般式 (I)₄ に相当するコ化合物であるようなものである場合には、 A は 4-ヒドロキシ-2, 3-ジ-*tert*-ブチル-フェニル基を表し； B 、 R^1 及び R^2 は全て H 原子を表し；且つ Ω は OH 基を表す} 又はその製薬学的に許容し得る塩が、下記の三つの活性：すなわち、

- モノアミンオキシダーゼ、特にモノアミンオキシダーゼ B 抑制活性、
- 脂質過酸化反応抑制活性、
- ナトリウムチャンネルの調節活性

の少なくとも一つを有する医薬を調製するために使用することができる。

【0017】

10

20

30

40

50

本発明の好ましい態様によれば、これらの化合物は前記の活性のうちの少なくとも二つを有する。特に、これらの化合物はMAOを阻害し且つROSを捕捉するか、又はナトリウムチャンネルに対するアンタゴニスト活性とROAの捕捉活性の両方を有するであろう。ある場合には、前記の一般式(I)で示される化合物が前記の三つの活性を兼備する場合もある。

【0018】

これは一般式(I)で示される化合物を、MAO、脂質過酸化反応及びナトリウムチャンネルに関連するような前述の種々の病気の治療において使用することを可能にする。

【0019】

アルキル基とは、特に明記しない限りは、炭素原子を1～6個有する直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味する。シクロアルキル基とは、さらに詳しく示さない場合には、炭素原子を3～7個有する単環式炭素系を意味する。アレニル基とは、さらに詳しく示さない場合には、炭素原子を1～6個有し且つ不飽和基(二重結合)を少なくとも1個有する直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味する。アルキニル基とは、さらに詳しく示さない場合には、炭素原子を1～6個有し且つ二重不飽和基(三重結合)を少なくとも1個有する直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味する。アレニル基とは、基-CH=C=CH₂を意味する。炭素環式又は複素環式アリール基とは、少なくとも1個の芳香族環を有する炭素環式系(特に、略号でPhと示すことができるフェニル基)又は複素環式系を意味する。この系は、複素環を構成する環うちの少なくとも一つが異種原子(O、N又はS原子)を含有する場合には複素環系と呼ばれる。複素環とは、単環式系又は多環式系であってO原子、N原子及びS原子の中から選択される異種原子を少なくとも1個有し且つ飽和されているか、部分的に又は完全に不飽和であるか又は芳香族性である単環式系又は多環式系を意味する。ヘテロアリール基とは、複素環を構成する複数の環のうちの少なくとも1つが芳香族環である前記の複素環を意味する。ハロアルキル基とは、アルキル基の水素原子の少なくとも1個(場合によっては全部)がハロゲン原子で置換されているアルキル基意味する。

【0020】

また、置換されていてもよい基とは、特に明記しない限りは、ハロゲン原子、アルキル基及びアルコキシ基からなる群の中から独立して選択される1個又はそれ以上の置換基を有する基を意味する。

【0021】

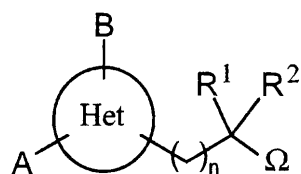
アルキルチオ基、アルコキシ基、ハロアルキル基、アルコキシアルキル基、トリフルオロメチルアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ハロアルコキシ基、アミノアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニルアルキル基、シアノアルキル基及びアラルキル基とは、そのそれぞれのアルキル基が前記の意味を有するアルキルチオ基、アルコキシ基、ハロアルキル基、アルコキシアルキル基、トリフルオロメチルアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ハロアルコキシ基、アミノアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニルアルキル基、シアノアルキル基及びアラルキル基を意味する。

【0022】

複素環とは、特にチオフェン環、ピペリジン環、ピペラジ環、キノリン環、インドール環及びインドリン環を意味する。炭素原子を1～6個有する直鎖又は分岐鎖アルキル基とは、特にメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基を意味する。最後に、ハロゲン原子とは弗素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

【0023】

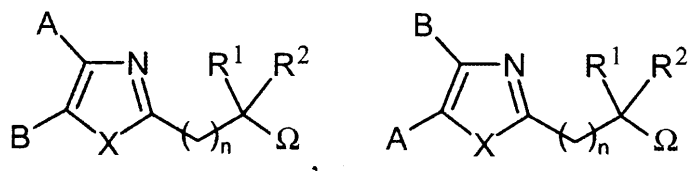
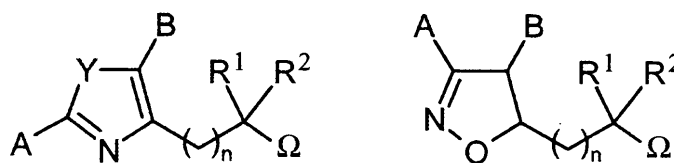
本発明の化合物は、ラセミ体、鏡像異性体又はこれらの組合わせの形の一般式(I)：



(I)

で示される化合物 {式中、Het は異種原子を2個有する5員複素環であって、前記一般式 (I) が次の複数の式：

10

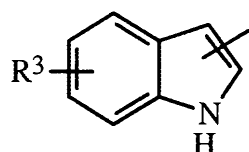
(I)₁(I)₂

及び

(I)₃(I)₄

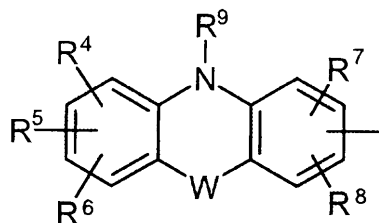
20

のうちの一つに相当するものであるようなものであり；上記の式中：
A は次の基：



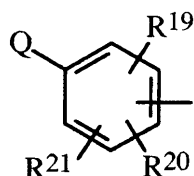
30

(式中、 R^3 は水素原子、OH基、アルコキシ基又はアルキル基を表す)、又は次の基：



〔式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、OH基、アルキル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基又は基 $-NR^{10}R^{11}$ を表し、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表し； R^9 は水素原子又はアルキル基を表し；且つ W は存在しないか、あるいは結合手又は結合-O-、-S- もしくは $-NR^{18}-$ を表す(但し、 R^{18} は水素原子又はアルキル基を表す)〕を表すか、
あるいは、A は次の基：

40



〔式中、QはH、 $-OR^{22}$ 、 $-SR^{22}$ 、 $-NR^{23}R^{24}$ 、置換されていてもよいフェニル基であってハロゲン原子、OH基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルコキシ基、基 $-NR^{10}R^{11}$ 及び一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基を表す2個の置換基からなる基の中から独立して選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基を表すか、あるいはQは基 $-COPh$ 、 $-OPh$ 、 $-SPh$ 、 $-SO_2Ph$ 又は $-CH_2Ph$ を表し（但し、前記の基 $-COPh$ 、 $-OPh$ 、 $-SPh$ 、

$-SO_2Ph$ 又は $-CH_2Ph$ は、その芳香族部分がアルキル基、アルコキシ基及びハロゲン原子の中から独立して選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{10} 及び R^{11} はこれらが結合している窒素原子と一緒に、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい4～7員複素環（該複素環は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る）を形成し、 R^{22} は水素原子、アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基であってアルキル基、OH基、ハロゲン原子、ニトロ基及びアルコキシ基の中から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいアリール基を表し、 R^{23} 及び R^{24} はそれぞれ水素原子、アルキル基又は基 $-CO-R^{25}$ を表し、 R^{25} はアルキル基を表し；且つ

R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、OH基、基 $-SR^{26}$ 、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、基 $-SO_2NHR^{49}$ 、 $-CONHR^{55}$ 、 $-S(O)_qR^{56}$ 、 $-NH(CO)R^{57}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 又は $-NR^{27}R^{28}$ を表し、 R^{26} は水素原子又はアルキル基を表し、 R^{27} 及び R^{28} は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基又は基 $-COR^{29}$ を表すか、あるいは R^{27} 及び R^{28} はこれらが結合している窒素原子と一緒に、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい4～7員複素環（該複素環は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る）を形成し、

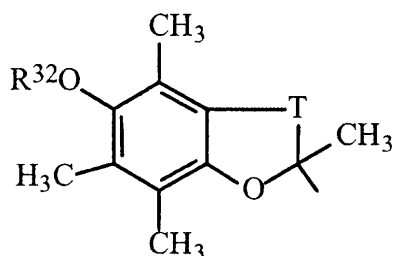
R^{49} 及び R^{55} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルキルカルボニル基を表し、

qは0～2の整数を表し、

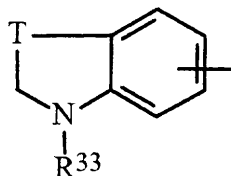
R^{56} 及び R^{57} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルコキシ基を表し、

R^{29} は水素原子、アルキル基、アルコキシ基又は基 $-NR^{30}R^{31}$ を表し、 R^{30} 及び R^{31} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{30} 及び R^{31} はこれらが結合している窒素原子と一緒に、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい4～7員複素環（該複素環は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る）を形成する〕を表すか、

あるいは、Aは次の基：



〔式中、 R^{32} は水素原子又はアルキル基を表し且つTは基 $-(CH_2)_m-$ を表し、mは1又は2である〕、又は次の基：



〔式中、 R^{33} は水素原子、アルキル基、基 $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$ 又は $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ を表し、 Σ は炭素原子を1～6個有する直鎖又は分岐鎖アルキレン基を表し、 R^{34} 及び R^{35} は、それぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表し、 R^{36} 及び R^{37} は、それぞれ独立して、水素原子、あるいは置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリアル基であってアルキル基、OH基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシ基又は基 $-NR^{10}R^{11}$ の中から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリアル基を表し、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{10} 及び R^{11} はこれらが結合している窒素原子と一緒に、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい4～7員複素環（該複素環は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る）を形成し；且つTは基 $-(CH_2)_m-$ を表し、mは1又は2である〕を表すか、あるいは、Aはアルキル基、シクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基を表し；

XはS原子又は基 $-NR^{38}$ を表し、 R^{38} は水素原子、アルキル基、シアノアルキル基、アラキル基、アルキルカルボニル基又はアラキルカルボニル基を表し；

YはO原子又はS原子を表し；

R^1 は水素原子、アルキル基、アミノアルキル基、アルコキシアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、トリフルオロメチルアルキル基、アルケニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルキニル基、シアノアルキル基、基 $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ 、 $-(CH_2)_g-COR^{40}$ 、 $-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ 、アリアル基、アラキル基、アリアルカルボニル基、ヘテロアリアルアルキル基又はアラキルカルボニル基を表し〔但し、前記のアリアル基、アラキル基、アリアルカルボニル基、ヘテロアリアルアルキル基又はアラキルカルボニル基のアリアル基部分は、アルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、基 $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$ 又は $-(CH_2)_k-COR^{40}$ からなる群の中から選択される1個又はそれ以上の基で置換されていてもよい〕、

Z^1 及び Z^2 は結合手又は結合 $-O-$ 、 $-NR^{41}-$ もしくは $-S-$ を表し、

R^{39} 及び R^{41} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、

R^{40} は独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アルコキシ基又は基 $-NR^{42}R^{43}$ を表し、 R^{42} 及び R^{43} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し；且つ

R^2 は水素原子、アルキル基、アミノアルキル基、アルコキシアルキル基、シクロアルキ

10

20

30

40

50

ル基、シクロアルキルアルキル基、トリフルオロメチルアルキル基又は基- $(\text{CH}_2)_g\text{-NHCOR}^7$
¹を表すか、あるいは置換されていてもよいアラルキル基又はヘテロアリールアルキル基
 であってそのアリール基部分又はヘテロアリール基部分がハロゲン原子、アルキル基、ア
 ルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアル
 キルアミノ基からなる群の中から独立して選択される1個又はそれ以上の置換基で置換
 されていてもよいアラルキル基又はヘテロアリールアルキル基を表し、

R^{70} 及び R^{71} は、それぞれ独立してアルキル基又はアルコキシ基を表すか；

あるいは R^1 及び R^2 はこれらが結合している炭素原子と一緒になって3～7員炭素環を
 形成し；

Bは水素原子、アルキル基、基- $(\text{CH}_2)_g\text{-Z}^3\text{R}^{44}$ 、置換されていてもよい炭素環式アリー
 ル基であってハロゲン原子、炭素原子を1～6個有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基又はア
 ルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアル
 キルアミノ基及び炭素環式アリール基からなる群の中から選択される1～3個の置換基で
 置換されていてもよい炭素環式アリール基を表し、 Z^3 は結合手、-O-、- NR^{45} -又は-S-
 を表し、 R^{44} 及び R^{45} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、
 アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基又はシアノアルキル基を表し；

Ω は基- $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 又は- OR^{48} を表し、前記の基中の R^{46} 及び R^{47} は、それぞれ独立して、水
 素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アルケニル基、ア
 ルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、シアノアルキル基、基- $(\text{CH}_2)_g\text{-Z}^4\text{R}^{50}$ 、-
 $(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{51}$ 、- $(\text{CH}_2)_k\text{-COOR}^{51}$ 、- $(\text{CH}_2)_k\text{-NHCOR}^{51}$ 又は- SO_2R^{51} を表すか、あるいはアリー
 ル基、アラルキル基、アリールオキシアルキル基、アリールカルボニル基、アリールイミ
 ノ基、アラルキルカルボニル基、ヘテロアリール基、特にピリジニル基、ピリジニルアル
 キル基又はピリジニルカルボニル基の中から選択される基を表し〔但し、前記のアリー
 ル基、アラルキル基、アリールオキシアルキル基、アリールカルボニル基、アリールイミ
 ノ基、アラルキルカルボニル基、ヘテロアリール基、ピリジニルアルキル基又はピリジニ
 ルカルボニル基のアリール基部分又はヘテロアリール基部分は、ハロゲン原子、アルキル基
 、アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、ア
 ルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、基- $(\text{CH}_2)_k\text{-Z}^5\text{R}^{50}$ 、- $(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{51}$ 及び- $(\text{CH}_2)_k\text{-CO}$
 OR^{51} の中から独立して選択される1個又はそれ以上の基で置換されていてもよい〕、 Z^4
 及び Z^5 は結合手又は結合-O-、- NR^{52} -もしくは-S-を表すか、あるいは、 R^{46} 及び R^{47}
⁷はこれらが結合している窒素原子と一緒になって4～8員非芳香族複素環を形成し〔但
 し、その環鎖の構成要素は- $\text{CH}(\text{R}^{53})$ -、- NR^{54} -、-O-、-S-及び-CO-からなる群の中から
 選択されるものであり；前記の非芳香族複素環は、例えばアゼチジン、ピペラジン、ホモ
 ピペラジン、3,5-ジオキソピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン又はチオモ
 ルホリンであり得る〕、

R^{50} 及び R^{52} は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニ
 ル基、アレニル基、アレニルアルキル基又はシアノアルキル基を表し、

R^{51} は独立して水素原子、シクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基

(但し、シクロアルキル基及びシクロアルキル基部分は炭素原子を3～7個有するもので
 ある)、炭素原子を1～8個有する直鎖又は分岐鎖アルキル基、アルケニル基、アルキニ
 ル基、アレニル基、アレニルアルキル基、シアノアルキル基、アルコキシアルキル基、基
 - $\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$ 、アリール基又はアラルキル基を表し(但し、前記のアリール基又はアラルキ
 ル基はハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基の中から独立して選択される1個又はそ
 れ以上の置換基で置換されていてもよい)、

R^{58} 及び R^{59} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキ
 ニル基、アレニル基、アレニルアルキル基又はシアノアルキル基を表し、 R^{53} 及び R^{54} は
 それぞれ独立して水素原子又は基- $(\text{CH}_2)_k\text{-Z}^7\text{R}^{60}$ もしくは

- $(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{61}$ を表し、

Z^7 は結合手又は結合-O-、- NR^{62} -もしくは-S-を表し、

R^{60} 及び R^{62} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アレニル

10

20

30

40

50

基、アレニルアルキル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、アラルキルカルボニル基、ピリジニル基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基を表し〔但し、前記のアリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、アラルキルカルボニル基、ピリジニル基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基のアリール基部分又はピリジニル基部分は、アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシ基、シアノ基、シアノアルキル基、基-(CH₂)_k-Z⁸R⁶³及び-(CH₂)_k-COR⁶⁴からなる群の中から選択される1個又はそれ以上の基で置換されていてよい〕、

R⁶¹ は水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アルコキシ基又は基-NR⁶⁵R⁶⁶を表し、

R⁶⁵及びR⁶⁶ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、

Z⁸ は結合手又は結合-O-、-NR⁶⁷- もしくは -S- を表し、

R⁶³及びR⁶⁷ は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、R⁶⁴ は水素原子、アルキル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アルコキシ基又は基-NR⁶⁸R⁶⁹を表し、R⁶⁸及びR⁶⁹ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、

g及びpはそれぞれ独立して1～6の整数であり且つk及びnはそれぞれ独立して1～6の整数であり；且つR⁴⁸ は水素原子、アルキル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表す；

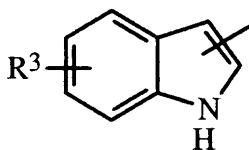
但し、Hetが、前記の一般式(I)で示される化合物が一般式(I)₄に相当する化合物であるような場合には、Aは4-ヒドロキシ-2、3-ジ-tert-ブチル-フェニル基を表し；B、R¹及びR² は全てHを表し；且つΩはOH基を表す} 又はその塩であることが好ましい。

【0024】

本発明によれば、一般に下記の基のうちの少なくとも一つである：すなわち、

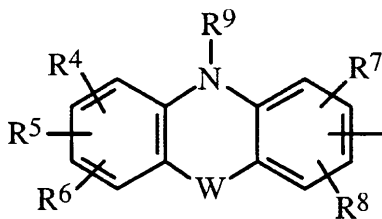
Aが下記の基：すなわち

— 次の基：



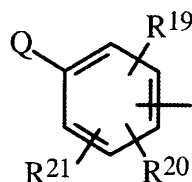
(式中、R³は水素原子、OH基、アルコキシ基又はアルキル基を表す)、

— 次の基：



〔式中、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸は、それぞれ独立して、水素原子、OH基、アルキル基又はアルコキシ基を表し；R⁹は水素原子又はアルキル基を表し；且つWは存在しないか、あるいは結合手又は結合-O-、-S- もしくは -NR¹⁸- (但し、R¹⁸は水素原子又はアルキル基を表す)を表す〕；

— 次の基：



〔式中、QはH、-OR²²、-SR²²、置換されていてもよいフェニル基であってハロゲン原子、OH基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルコキシ基、
基-NR¹⁰R¹¹ 及び一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基を表す2個の
置換基からなる基の中から独立して選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されてい
てもよいフェニル基を表すか、あるいはQは基-OPh、-SPh、

10

-SO₂Ph 又は -CH₂Phを表し（但し、前記の基-OPh、-SPh、-SO₂Ph 又は

-CH₂Phは、その芳香族部分がアルキル基、アルコキシ基及びハロゲン原子の中から独立し
て選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、

R¹⁰及びR¹¹ はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表し；

R²² は水素原子、アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基であってアルキル
基、OH基、ハロゲン原子、ニトロ基及びアルコキシ基の中から選択される1個又はそれ以
上の置換基で置換されていてもよいアリール基を表し；且つ

R¹⁹、R²⁰及びR²¹ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、OH基、基-SR²⁶、
アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、基
-SO₂NHR⁴⁹、-CONHR⁵⁵、-S(O)_qR⁵⁶、-NH(CO)R⁵⁷、-CF₃、-OCF₃又は-NR²⁷R²⁸を表し、

20

R²⁶ は水素原子又はアルキル基を表し、

R²⁷及びR²⁸ は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基又は基-COR²⁹を表すか、ある
いはR²⁷及びR²⁸ はこれらが結合している窒素原子と一緒に、-CH₂-、-NH- 及び
-O- の中から選択される構成要素を有する5～6員複素環を形成し、

R⁴⁹及びR⁵⁵ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルキルカルボニル基を表
し、

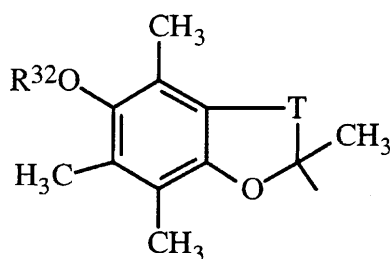
qは0～2の整数を表し、

R⁵⁶及びR⁵⁷ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルコキシ基を表し、

R²⁹は水素原子、アルキル基、アルコキシ基又は基-NR³⁰R³¹を表し、R³⁰及びR³¹ はそ
れぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表す〕；

30

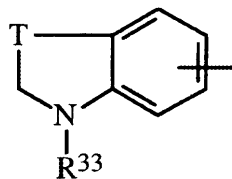
— 次の基：



〔式中、R³²は水素原子又はアルキル基を表し且つTは基-(CH₂)₂-を表す〕；又は

— 次の基：

40



〔式中、R³³ は水素原子、アルキル基、基-Σ-NR³⁴R³⁵ 又は-Σ-CHR³⁶R³⁷を表し、

Σは炭素原子を1～6個有する直鎖又は分岐鎖アルキレン基を表し、

R³⁴及びR³⁵ は、それぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表し、

R³⁶及びR³⁷ は、それぞれ独立して、水素原子、あるいは置換されていてもよい炭素環

50

式又は複素環式アリール基であってアルキル基、OH基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシ基又は基- $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ の中から選択される1個又はそれ以上の基で置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリール基を表し、

R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又は基- COR^{12} を表すか、あるいは R^{10} 及び R^{11} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい4～7員複素環（該複素環は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る）を形成し、

R^{12} は水素原子、アルキル基、アルコキシ基又は基- $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ を表し、 R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{13} 及び R^{14} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい4～7員複素環（該複素環は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る）を形成し；且つTは基- $(\text{CH}_2)_2$ -を表す]を表し；

Qが、

— 基- $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ を表し、基中の R^{46} 及び R^{47} が、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、シアノアルキル基、

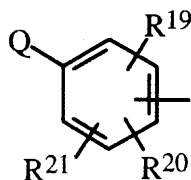
基- $(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{51}$ 、 -COOR^{51} 又は $\text{-SO}_2\text{R}^{51}$ を表すか、あるいはアリール基、アラルキル基、アリールオキシアルキル基、アリールカルボニル基、アリールイミノ基、アラルキルカルボニル基、ヘテロアリール基、特にピリジニル基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基の中から選択される基を表し〔但し、前記のアリール基、アラルキル基、アリールオキシアルキル基、アリールカルボニル基、アリールイミノ基、アラルキルカルボニル基、ヘテロアリール基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基のアリール基部分又はヘテロアリール基部分は、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、基- Z^5R^{50} 、 $\text{-(CH}_2)_k\text{-COR}^{51}$ 及び $\text{-(CH}_2)_k\text{-COOR}^{51}$ の中から独立して選択される1個又はそれ以上の基で置換されていてもよい〕、 R^{51} が水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基又はアレニルアルキル基を表すか、又は

— OHを表す

ものである一般式(I)で示される化合物が好ましい。

【0025】

また、Aが次の基：



を表す場合には、Qは複素環Hetに対してパラ位にあることが好ましい。

【0026】

一般に、以下に示す一般式(I)で示される化合物の複数の群に関する好ましい選択の全ては、前記の一般式(I)で示される化合物の使用に関して、モノアミンオキシダーゼ、特にモノアミンオキシダーゼBを阻害する医薬、脂質過酸化反応を阻害する医薬、ナトリウムチャンネルの調節活性をもつ医薬あるいは上記の三つの活性のうちの二つ又は上記の三つの活性をもつ医薬を調製するために適用し得る。

【0027】

本発明の具体的な態様によれば、前記の一般式(I)で示される化合物又はその塩はさらに

10

20

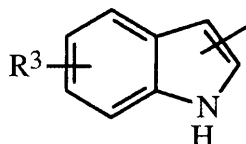
30

40

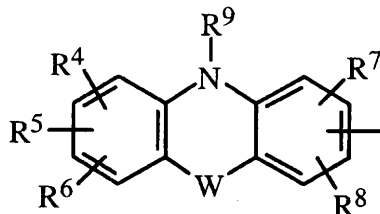
50

特別にはMAO及び／又はROSの阻害活性をもつことを意図するものであり、従って該化合物は、

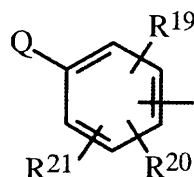
Aが次の基：



(式中、 R^3 は水素原子、OH基、アルコキシ基又はアルキル基を表す)、又は次の基：



〔式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、OH基、アルキル基、アルコキシ基又は基- $NR^{10}R^{11}$ を表し、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{10} 及び R^{11} はこれらが結合している窒素原子と一緒に、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてよい4～7員複素環（該複素環は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る）を形成し； R^9 は水素原子、アルキル基又は基- $CO R^{15}$ を表し；且つWは存在しないか、あるいは結合手又は -O-、-S- もしくは - NR^{18} - を表す（但し、 R^{18} は水素原子又はアルキル基を表す）〕を表すか、あるいは、Aが次の基：



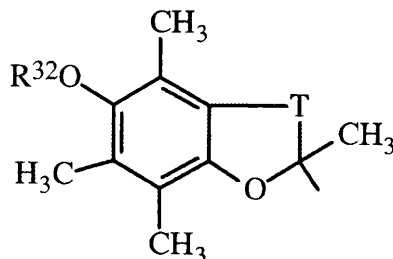
〔式中、Qは基- OR^{22} 、- SR^{22} 、- $NR^{23}R^{24}$ 、置換されていてよいフェニル基であってハロゲン原子、OH基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルコキシ基又は基- $NR^{10}R^{11}$ の中から独立して選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてよいフェニル基を表し、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{10} 及び R^{11} はこれらが結合している窒素原子と一緒に、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてよい4～7員複素環

（該複素環は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る）を形成し、 R^{22} は水素原子、アルキル基、又は置換されていてよいアリール基であってアルキル基、OH基、ハロゲン原子、ニトロ基及びアルコキシ基の中から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてよいアリール基を表し、 R^{23} 及び R^{24} はそれぞれ水素原子又はアルキル基を表し；且つ

R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、OH基、基- SR^{26} 、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基又は- $NR^{27}R^{28}$ を表し、 R^{26} は水素原子又はアルキル基を表し、 R^{27} 及び R^{28} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{27} 及び R^{28} はこれらが結合している窒素原子と一緒に

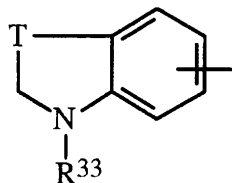
なって、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子 1～3 個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子は O 原子、N 原子及び S 原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい 4～7 員複素環（該複素環は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る）を形成する〕を表すか、

あるいは、A が次の基：



10

〔式中、 R^{32} は水素原子又はアルキル基を表し且つ T は基 $-(CH_2)_m-$ を表し、m は 1 又は 2 である〕、又は次の基：



20

〔式中、 R^{33} は水素原子、アルキル基、基 $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$ 又は $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ を表し、 Σ は炭素原子を 1～6 個有する直鎖又は分岐鎖アルキレン基を表し、

R^{34} 及び R^{35} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表し、

R^{36} 及び R^{37} は、それぞれ独立して水素原子、あるいは置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリール基であってアルキル基、OH 基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシ基又は基 $-NR^{10}R^{11}$ の中から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリール基を表し、

R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して、水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{10} 及び R^{11} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子 1～3 個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子は O 原子、N 原子及び S 原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい 4～7 員複素環（該複素環は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る）を形成し；且つ

T は基 $-(CH_2)_m-$ を表し、m は 1 又は 2 である〕を表し；

X が S 原子 又は 基 $-NR^{38}$ を表し、 R^{38} が水素原子、アルキル基、シアノアルキル基、アラルキル基、アルキルカルボニル基又はアラルキルカルボニル基を表し；

Y が O 原子又は S 原子を表し；

R^1 が水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルキニル基、シアノアルキル基、基 $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ 、 $-(CH_2)_g-COR^{40}$ 、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基又はアラルキルカルボニル基を表し（但し、前記のアリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基又はアラルキルカルボニル基のアリール基部分は、アルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、シアノアルキル基、

基 $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$ 又は $-(CH_2)_k-COR^{40}$ からなる群の中から選択される 1 個又はそれ以上の基で置換されていてもよい）、

Z^1 及び Z^2 が結合手又は結合 $-O-$ 、 $-NR^{41}-$ もしくは $-S-$ を表し、

R^{39} 及び R^{41} が、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、

50

R^{40} が独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アルコキシ基又は基 $-NR^{42}R^{43}$ を表し、 R^{42} 及び R^{43} が、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し；
且つ

R^2 が水素原子又はアルキル基を表し；

B が水素原子又は基 $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$ を表し、 Z^3 が結合手又は結合 $-O-$ 、 $-NR^{45}-$ もしくは $-S-$ を表し、 R^{44} 及び R^{45} がそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基又はシアノアルキル基を表し；

Ω が基 $-NR^{46}R^{47}$ 又は $-OR^{48}$ を表し、 R^{46} 及び R^{47} が、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、シアノアルキル基、基 $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$ 又は $-(CH_2)_k-COR^{51}$ を表すか、あるいはアリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、アラルキルカルボニル基、ピリジニル基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基の中から選択される基を表し〔但し、前記のアリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、アラルキルカルボニル基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基のアリール基部分又はヘテロアリール基部分は、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、基 $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$ 、 $-(CH_2)_k-COR^{51}$ 及び $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ の中から独立して選択される 1 個又はそれ以上の基で置換されているもよい〕、 Z^4 及び Z^5 は結合手、 $-O-$ 、 $-NR^{52}-$ 又は $-S-$ を表すか、あるいは、 R^{46} 及び R^{47} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって 4～8 員非芳香族複素環を形成し〔但し、環鎖の構成要素は $-CH(R^{53})-$ 、 $-NR^{54}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-CO-$ からなる群の中から選択されるものであり；前記の非芳香族複素環は、例えばアゼチジン、ピペラジン、ホモピペラジン、3,5-ジオキソピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る〕、

R^{50} 及び R^{52} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基又はシアノアルキル基を表し、

R^{51} は独立して水素原子、炭素原子を 1～8 個有する直鎖又は分岐鎖アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、シアノアルキル基又は基 $-NR^{58}R^{59}$ を表し、 R^{58} 及び R^{59} は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アレニル基、アレニルアルキル基又はシアノアルキル基を表し、

R^{53} 及び R^{54} はそれぞれ独立して水素原子又は基 $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$ もしくは $-(CH_2)_k-COR^{61}$ を表し、

Z^7 は結合手、 $-O-$ 、 $-NR^{62}-$ 又は $-S-$ を表し、

R^{60} 及び R^{62} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、アラルキルカルボニル基、ピリジニル基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基を表し〔但し、前記のアリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、アラルキルカルボニル基、ピリジニル基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基のアリール基部分又はピリジニル基部分は、アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシ基、シアノ基、シアノアルキル基、基 $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$ 及び $-(CH_2)_k-COR^{64}$ からなる群の中から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されているもよい〕、 R^{61} は水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アルコキシ基又は基 $-NR^{65}R^{66}$ を表し、

R^{65} 及び R^{66} は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、

Z^8 は結合手又は結合 $-O-$ 、 $-NR^{67}-$ もしくは $-S-$ を表し、

R^{63} 及び R^{67} は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、

R^{64} は水素原子、アルキル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アルコキシ基又は基- $NR^{68}R^{69}$ を表し、

R^{68} 及び R^{69} は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又は シアノアルキル基を表し、且つ

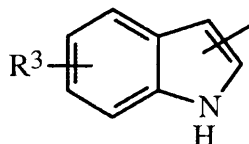
R^{48} は水素原子、アルキル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し；

g 及び p はそれぞれ独立して 1～6 の整数であり且つ k 及び n はそれぞれ独立して 0～6 の整数であるような化合物であることが好ましい。

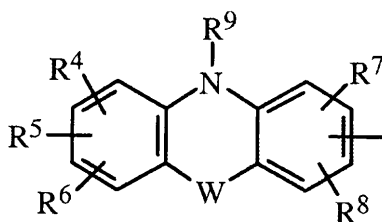
【0028】

前記の一般式(I)で示される化合物(又はその塩)は、MAO及び／又はROSに対する阻害活性をもつものである場合には、

Aが次の基：

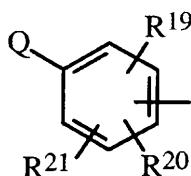


(式中、 R^3 は水素原子、OH基、アルコキシ基又はアルキル基を表す)、又は次の基：



〔式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基を表し、 R^9 は水素原子を表し且つWは存在しないか、あるいは結合手又は 結合-O-、-S- もしくは $-NR^{18}-$ (但し、 R^{18} は水素原子又はアルキル基を表す)を表す〕、

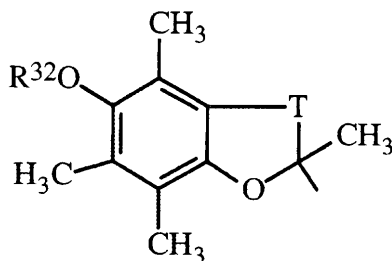
又は次の基：



〔式中、Qは基- OR^{22} 、- SR^{22} 、フェニル基であってOH基で置換され且つ場合によってはハロゲン原子、OH基、アルキル基又はアルコキシ基の中から独立して選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基を表し、

R^{22} は水素原子又はアルキル基を表し；且つ R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、OH基、基- SR^{26} 、アルキル基又はアルコキシ基を表し、 R^{26} は水素原子又はアルキル基を表す〕、

又は、次の基：



10

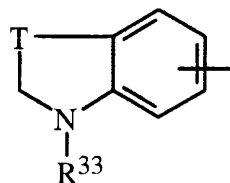
20

30

40

50

〔式中、 R^{32} は水素原子又はアルキル基を表し且つ T は基- $(CH_2)_m$ - を表し、 m は 1 又は 2 である〕を表すか、
あるいは A が次の基：



〔式中、 R^{33} は水素原子、アルキル基、基- Σ - $NR^{34}R^{35}$ 又は- Σ - $CHR^{36}R^{37}$ を表し、 Σ は炭素原子を 1 ～ 6 個有する直鎖又は分岐鎖アルキレン基を表し、 R^{34} 及び R^{35} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表し、 R^{36} 及び R^{37} はそれぞれ独立して水素原子を表すか、あるいはアルキル基、OH 基、ハロゲン原子、ニトロ基又はアルコキシ基の中から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリール基を表し且つ T は基- $(CH_2)_m$ - を表し、 m は 1 又は 2 である〕を表し；

X が S 原子又は基- NR^{38} を表し、 R^{38} が水素原子、アルキル基又はシアノアルキル基を表し；

Y が O 原子又は S 原子を表し；

R^1 が水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルキニル基、シアノアルキル基、基- $(CH_2)_g$ - Z^1R^{39} 、- $(CH_2)_g$ - COR^{40} 、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基又はアラルキルカルボニル基を表し（但し、前記のアリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基又はアラルキルカルボニル基のアリール基部分は、アルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、シアノアルキル基、

基- $(CH_2)_k$ - Z^2R^{39} 又は- $(CH_2)_k$ - COR^{40} からなる群の中から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、

Z^1 及び Z^2 が結合手又は結合- O -、- NR^{41} - もしくは - S - を表し、

R^{39} 及び R^{41} が、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、

R^{40} が独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アルコキシ基又は基

- $NR^{42}R^{43}$ を表し、 R^{42} 及び R^{43} がそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し；且つ R^2 が水素原子又はアルキル基を表し；

B が水素原子又は基- $(CH_2)_g$ - Z^3R^{44} を表し、 Z^3 が結合手又は結合- O -、- NR^{45} - もしくは - S - を表し、 R^{44} 及び R^{45} がそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基又はシアノアルキル基を表し；

Ω が基- $NR^{46}R^{47}$ 又は - OR^{48} を表し、 R^{46} 及び R^{47} が、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、シアノアルキル基、基- $(CH_2)_g$ - Z^4R^{50} 又は

- $(CH_2)_k$ - COR^{51} を表すか、あるいはアリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、アラルキルカルボニル基、ピリジニル基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基の中から選択される基を表し〔但し、前記のアリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、アラルキルカルボニル基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基のアリール基部分又はヘテロアリール基部分は、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、

基- $(CH_2)_k$ - Z^5R^{50} 、- $(CH_2)_k$ - COR^{51} 及び- $(CH_2)_k$ - $COOR^{51}$ の中から独立して選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい〕、 Z^4 及び Z^5 は結合手又は結合- O -、- NR^{52} - もしくは - S - を表すか、

あるいは、 R^{46} 及び R^{47} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって4～8員非芳香族複素環を形成し〔但し、環鎖の構成要素は $-\text{CH}(R^{53})-$ 、 $-\text{NR}^{54}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 及び $-\text{CO}-$ からなる群の中から選択されるものであり；前記の非芳香族複素環は、例えばアゼチジン、ピペラジン、ホモピペラジン、3,5-ジオキソピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る〕、 R^{50} 及び R^{52} は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基又はシアノアルキル基を表し、

R^{51} は独立して水素原子、炭素原子を1～8個有する直鎖又は分岐鎖アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、シアノアルキル基又は基- $\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$ を表し、 R^{58} 及び R^{59} は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基又はシアノアルキル基を表し、

R^{53} 及び R^{54} はそれぞれ独立して水素原子又は基 $-(\text{CH}_2)_k-\text{Z}^7\text{R}^{60}$ もしくは $-(\text{CH}_2)_k-\text{COR}^{61}$ を表し、

Z^7 は結合手、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{62}-$ 又は $-\text{S}-$ を表し、

R^{60} 及び R^{62} は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、アラルキルカルボニル基、ピリジニル基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基を表し〔但し、前記のアリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、アラルキルカルボニル基、ピリジニル基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基のアリール基部分又はピリジニル基部分は、アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシ基、シアノ基、シアノアルキル基、基 $-(\text{CH}_2)_k-\text{Z}^8\text{R}^{63}$ 及び $-(\text{CH}_2)_k-\text{COR}^{64}$ からなる群の中から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい〕、

R^{61} は水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アルコキシ基又は基 $-\text{NR}^{65}\text{R}^{66}$ を表し、

R^{65} 及び R^{66} は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、

Z^8 は結合手又は $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{67}-$ もしくは $-\text{S}-$ を表し、

R^{63} 及び R^{67} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、

R^{64} は水素原子、アルキル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アルコキシ基又は基 $-\text{NR}^{68}\text{R}^{69}$ を表し、

R^{68} 及び R^{69} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、且つ

R^{48} は水素原子、アルキル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し；

g 及び p はそれぞれ独立して1～6の整数であり且つ k 及び n がそれぞれ独立して0～6の整数であるような化合物であることがさらに好ましい。

【0029】

特にMAO及びROSに対する阻害活性をもつ前記の一般式(I)で示される化合物(又はその塩)については、一般に下記の特徴：すなわち、

・前記の化合物が一般式(I)₁又は(I)₂(式中、XはS原子を表す)に相当する化合物、一般式(I)₃(式中、YはO原子を表す)に相当する化合物、あるいは一般式(I)₄に相当する化合物であること；

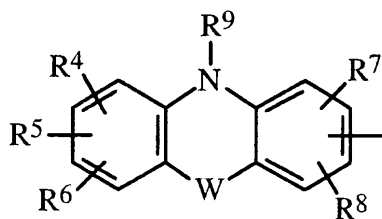
・Aが、次の基：

10

20

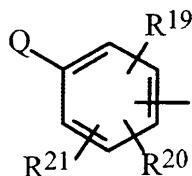
30

40



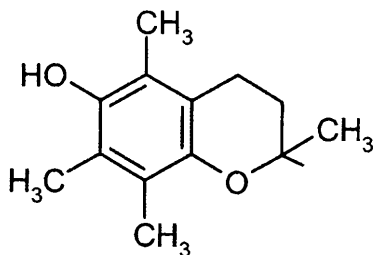
(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基又はアルコキシ基を表し、 R^9 は水素原子を表し且つWは存在しないか、あるいは結合手、又は結合 $-O-$ もしくは $-S-$ を表す)、
又は次の基：

10



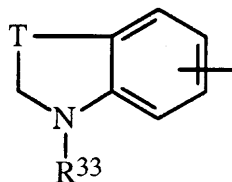
〔式中、QはOH基を表し、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} のうちの2つはアルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基の中から独立して選択される基を表し且つ残りの1つが水素原子、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基の中から選択される基を表すか、あるいはQはOH基と、ハロゲン原子、OH基、アルキル基、アルコキシ基又は基- $N R^{10} R^{11}$ (式中、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表す)の中から独立して選択される1個又はそれ以上の基とによって置換されたフェニル基を表す〕
、
又は次の基：

20



30

あるいは次の基：



40

〔式中、Tは基- CH_2- を表し、且つ R^{33} は水素原子、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基又はジアルキルアミノアルキル基を表す〕
を表すこと；

- ・ BがH原子を表すこと；
- ・ nが0又は1を表すこと；
- ・ R^1 及び R^2 がそれぞれH原子を表すこと；
- ・ Ω が、好ましくは基- $NR^{46}R^{47}$ (式中、 $NR^{46}R^{47}$ はピペリジニル基を表すか又はアルキル基でN-置換されていてもよいN-ピペラジニル基を表すか、あるいは R^{46} 及び R^{47} の一方がH原子、ヒドロキシアルキル基、アルキニル基又はシクロアルキル基を表し且つ他方が

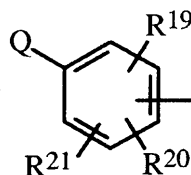
50

H原子又はアルキル基を表す)又は $-OR^{48}$ (式中、 R^{48} は水素原子又はアルキル基を表す)を表すこと；
の少なくとも一つを有する化合物であることが一般に好ましい。

【0030】

特にMAO及びROSに対する阻害活性をもつ前記の一般式(I)で示される化合物(又はその塩)については、下記の特徴：すなわち、

- ・前記化合物が一般式(I)₁又は(I)₂(式中、XはS原子を表す)に相当する化合物、あるいは一般式(I)₃(式中、YはO原子を表す)に相当する化合物であること；
- ・Aが次の基：



10

〔式中、QはOH基を表し、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} のうちの2つはアルキル基を表し且つ残りの1つがH原子を表すか、あるいはQはOH基と、複数のアルキル基の中から独立して選択される1個又はそれ以上の基とによって置換されたフェニル基を表す〕を表すこと；

- ・BがH原子を表すこと；
- ・nが0又は1を表すこと；
- ・ R^1 及び R^2 が両方共にH原子を表すこと；
- ・ Ω が、好ましくは、基- $NR^{46}R^{47}$ (式中、 $NR^{46}R^{47}$ はN-ピペラジニル基を表すか、あるいは R^{46} 及び R^{47} の一方がH原子、ヒドロキシアルキル基、アルキニル基又はシクロアルキル基を表し、他方がH原子又はアルキル基を表す)、又はOH基を表すこと；

20

の少なくとも一つを有する化合物であることが特に好ましい。

【0031】

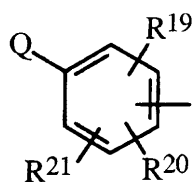
特に、MAO及び／又はROSに対する阻害活性が先ず第一に求められる場合には、実施例1～30、210、291、316、319～323、329～336及び346～349(塩の形で記載される場合もある)又はこれらの製薬学的に許容し得る塩が好ましい。さらに好ましくは、MAO及び／又はROSに対する阻害活性が先ず第一に求められる場合には、実施例1、3、6、22、24、26～29、323及び332(塩の形で記載される場合もある)又はこれらの製薬学的に許容し得る塩が好ましい。

30

【0032】

本発明の別の態様によれば、前記の一般式(I)で示される化合物又はその製薬学的に許容し得る塩は、さらに特別にはナトリウムチャンネルに対する調節活性をもつものであり、しかも前記の一般式(I)で示される化合物は、前記の一般式(I)₁及び(I)₂に相当するものであり、且つ

Aが次の基：



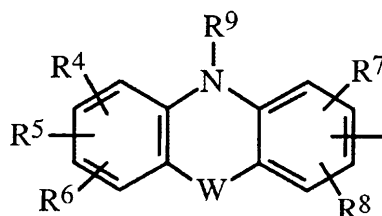
40

〔式中、QはH、 $-OR^{22}$ 、 $-SR^{22}$ 又は置換されていてもよいフェニル基であってハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基及び一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基を表す2個の置換基からなる基の中から独立して選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基を表すか、あるいは、Qは基-COPh、-OPh、-SPh、 $-SO_2Ph$ 又は $-CH_2Ph$ を表し(但し、前記の基-COPh、-OPh、-SPh、 $-SO_2Ph$ 又は $-CH_2Ph$ はその芳香族部分がアルキル基、アルコキシ基及びハロゲン原子の中から独立して選択さ

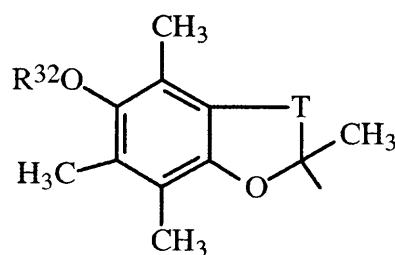
50

れる1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい) ; 且つ

R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、OH基、アルキル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、シクロアルキル基、基
 $-SO_2NHR^{49}$ 、 $-CONHR^{55}$ 、 $-S(O)_qR^{56}$ 、 $-NH(CO)R^{57}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 又は $-NR^{27}R^{28}$ を表し、 R^{27} 及び R^{28} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{27} 及び R^{28} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 及び $-O-$ の中から選択される5～6員複素環を形成し、 R^{49} 及び R^{55} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルキルカルボニル基を表し、 q は0～2の整数を表し、 R^{56} 及び R^{57} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルコキシ基を表す]、又は次の基：



[式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、OH基、アルキル基、アルコキシ基又は基 $-NR^{10}R^{11}$ を表し、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{10} 及び R^{11} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい4～7員複素環を形成し（但し、前記の複素環は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る）； R^9 は水素原子又はアルキル基を表し；且つWは存在しないか、あるいは結合手又は結合 $-O-$ 、 $-S-$ もしくは $-NR^{18}-$ （但し、 R^{18} は水素原子原子又はアルキル基を表す）を表す]、又は次の基：



[式中、 R^{32} は水素原子又はアルキル基を表し且つTは基 $-(CH_2)_m-$ を表し、 m は1又は2である]を表すか、

あるいは、Aがアルキル基、シクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基を表し；
 Bが水素原子、アルキル基、炭素原子を1～6個有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基を表すか、あるいは置換されていてもよい炭素環式アリール基であってハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及び炭素環式アリール基からなる群の中から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい炭素環式アリール基を表し；

XがS原子又は基 $-NR^{38}$ を表し、 R^{38} が水素原子、アルキル基、アラルキル基、アルキルカルボニル基又はアラルキルカルボニル基を表し；

YがO原子又はS原子を表し；

R^1 及び R^2 が、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アルコキシアルキル基、アミノアルキル基、

$-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ を表すか、あるいは置換されていてもよいアラルキル基又はヘテロアリールアルキル基であってそのアリール基部分又はヘテロアリール基部分が水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、アルキルアミノ

基、ジアルキルアミノ基からなる群の中から選択される 1 個又はそれ以上の基で置換されていてもよいアラルキル基又はヘテロアリールアルキル基を表し、 R^{70} が独立してアルキル基又はアルコキシ基を表すか；

あるいは、 R^1 及び R^2 はこれらが結合している炭素原子と一緒にあって 3～7 員炭素環を形成し；

Ω がOH基又は基- $NR^{46}R^{47}$ を表し、基中の R^{46} 及び R^{47} が、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、基-CO-NH- R^{51} 、-COOR⁵¹又は-SO₂R⁷²を表すか、あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基、アラルキル基、アリールオキシアルキル基又はアリールイミノ基であってそのヘテロアリール基部分又はアリール基部分がハロゲン原子、炭素原子を 1～6 個有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基又はアルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基からなる群の中から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいヘテロアリール基、アラルキル基、アリールオキシアルキル基又はアリールイミノ基を表し、

R^{51} が水素原子、シクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基（但し、前記シクロアルキル基及びシクロアルキル基部分は炭素原子を 3～7 個有するものである）、炭素原子を 1～8 個有する直鎖又は分岐鎖アルキル基、アルコキシアルキル基、アリール基又はアラルキル基を表し（但し、前記のアリール基又はアラルキル基は、ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基の中から独立して選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、

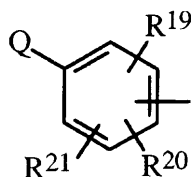
且つ R^{72} はアルキル基、あるいは置換されていてもよいフェニル基又はアラルキル基であってその芳香環がハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基の中から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基又はアラルキル基を表し、

g が 1～6 の整数を表し；且つ n が 0～6 の整数を表すような化合物であることが好ましい。

【0033】

さらに好ましくは、前記のナトリウムチャンネルに対する調節活性をもつ一般式(I)で示される化合物（又はその製薬学的に許容し得る塩）は、前記の一般式(I)₁及び(I)₂に相当するものであり、且つ

Aが次の基：



〔式中、QはH、-OR²²、-SR²²又は置換されていてもよいフェニル基であってハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基の中から独立して選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基を表すか、あるいは、Qは基-COPh、-OPh、-SPh、-SO₂Ph又は-CH₂Phを表し（但し、前記の基-COPh、-OPh、-SPh、-SO₂Ph又は-CH₂Phはその芳香族部分がアルキル基、アルコキシ基及びハロゲン原子の中から独立して選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、 R_{22} が水素原子又はアルキル基を表し；且つ

R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、OH基、アルキル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、シクロアルキル基、基-SO₂NHR⁴⁹、-CONHR⁵⁵、-S(O)_qR⁵⁶、-NH(CO)R⁵⁷、-CF₃、-OCF₃又は-NR²⁷R²⁸を表し、 R^{27} 及び R^{28} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{27} 及び R^{28}

はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、-CH₂-、-NH-及び-O-の中から選択される構成要素を有する 5～6 員複素環を形成し、 R^{49} 及び R^{55} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルキルカルボニル基を表し、 q は 0～2 の整数を表し、 R^{56} 及

び R^{57} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルコキシ基を表す] を表すか、あるいは、Aがアルキル基、シクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基を表し；Bが水素原子、炭素原子を1～6個有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基を表すか、あるいは置換されていてもよい炭素環式アリール基であってハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及び炭素環式アリール基からなる群の中から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい炭素環式アリール基を表し；

Xが基- NR^{38} 又はS原子を表し、 R^{38} が水素原子、アルキル基、アラルキル基、アルキルカルボニル基又はアラルキルカルボニル基を表し；

R^1 及び R^2 が、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アルコキシアルキル基、アミノアルキル基、

$-(CH_2)_g-NH-CO-R^{70}$ を表すか、あるいは置換されていてもよいアラルキル基又はヘテロアリールアルキル基であってそのアリール基部分又はヘテロアリール基部分が水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基からなる群の中から選択される1個又はそれ以上の基で置換されていてもよいアラルキル基又はヘテロアリールアルキル基を表し、 R^{70} が独立してアルキル基又はアルコキシ基を表すか；あるいは、 R^1 及び R^2 はこれらが結合している炭素原子と一緒に3～7員炭素環を形成し；

Ω がOH基又は基- $NR^{46}R^{47}$ を表し、基中の R^{46} 及び R^{47} が、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、

基- $CO-NH-R^{51}$ 、 $-CO-O-R^{51}$ 又は $-SO_2R^{72}$ を表すか、あるいはヘテロアリール基、アラルキル基、アリールオキシアルキル基又はアリールイミノ基を表し〔但し、前記の基はそのヘテロアリール基部分又はアリール基部分がハロゲン原子、炭素原子を1～6個有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基又はアルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基からなる群の中から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいものである〕、

R^{51} が水素原子、シクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基（但し、前記シクロアルキル基及びシクロアルキル部分は炭素原子を3～7個有するものである）、炭素原子を1～8個有する直鎖又は分岐鎖アルキル基、アルコキシアルキル基、アリール基又はアラルキル基を表し（但し、前記のアリール基又はアラルキル基は、ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基の中から独立して選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、

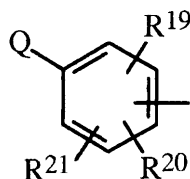
且つ R^{72} はアルキル基、あるいは置換されていてもよいフェニル基又はアラルキル基であってその芳香環がハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基の中から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基又はアラルキル基を表し、且つnが0～6の整数を表すような化合物である。

【0034】

さらに特別にはナトリウムチャンネルに対する調節活性をもつ前記の一般式

(I)で示される化合物（又はその塩）に関して、前記の一般式(I)₁及び(I)₂で示される化合物は、一般的に下記の特徴：すなわち、

・ Aが、次の基：



〔式中、Qは水素原子、ハロゲン原子、OH基、アルコキシ基、アルキルチオ基を表すか、あるいはハロゲン原子又はアルコキシ基の中から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基を表し；且つ

R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、OH基、アルキル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、シクロアルキル基、基- SO_2NHR^{49} 、- $CONHR^{55}$ 、- $S(O)_qR^{56}$ 、- $NH(CO)R^{57}$ 、- CF_3 、- OCF_3 又は- $NR^{27}R^{28}$ を表し、 R^{27} 及び R^{28} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{27} 及び R^{28} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、
- CH_2 -、- NH -及び- O -の中から選択される構成要素を有する5～6員複素環を形成し、
 R^{49} 及び R^{55} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルキルカルボニル基を表し、 q は0～2の整数を表し、 R^{56} 及び R^{57} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルコキシ基を表す]を表すか、あるいはアルキル基、シクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基を表すこと；

10

・Bが水素原子、アルキル基又はフェニル基を表すこと；

・ n が0又は1を表すこと；

・ R^1 及び R^2 が、次のようなものであること：すなわち、 R^1 及び R^2 がそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、特にシクロヘキシル基、シクロアルキルアルキル基を表すか、あるいはアラルキル基又はヘテロアリールアルキル基であってそのアリール基部分又はヘテロアリール基部分がハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基からなる群の中から選択される1個又はそれ以上の基で置換されていてもよいアラルキル基又はヘテロアリールアルキル基を表し；特に R^1 は炭素原子を2～6個有する直鎖又は分岐鎖アルキル基、シクロヘキシル基又は置換されていてもインドリルメチル基を表し且つ R^2 はH原子を表すか、あるいは、 R^1 及び R^2 はこれらが結合している炭素原子と一緒にあって3～7員炭素環を形成すること；

20

・ Ω がOH基又は好ましくは基- $NR^{46}R^{47}$ 〔式中、 R^{46} 及び R^{47} はH原子、アルキル基、特にイソプロピル基、 n -ペンチル基又は n -ヘキシル基、シクロアルキル基、特にシクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、(シクロアルキル)オキシカルボニル基、シクロアルキルアルコキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基を表すか、又はアルコキシ基で置換されていてもよいベンジル基を表し且つ R^{47} がH原子を表す]を表すこと；

・XがS原子を表すか、好ましくは基- NR^{38} 〔式中、 R^{38} は水素原子、アルキル基、アラルキル基、アルキルカルボニル基又はアラルキルカルボニル基を表す)を表すこと；

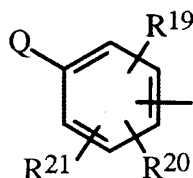
のうちの少なくとも一つを有する化合物であることが好ましい。

30

【0035】

特にナトリウムチャンネルに対する調節活性をもつ前記の一般式(I)で示される化合物(又はその塩)に関しては、前記の一般式(I)₁及び(I)₂で示される化合物は、下記の特徴：すなわち、

・Aが、次の基：



40

(式中、Qは水素原子、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルチオ基を表すか、あるいはハロゲン原子又はアルコキシ基の中から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基を表し；且つ

R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、シアノ基、シクロアルキル基、基- OCF_3 又は- $NR^{27}R^{28}$ を表し、 R^{27} 及び R^{28}

はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{27} 及び R^{28} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、- CH_2 -及び- NH -の中から選択される構成要素を有する5～6員複素環を形成する)を表すか、又はシクロアルキル基を表すこと；

・BがH原子を表すこと；

50

- ・ n が 0 又は 1 を表すこと；
 - ・ R^1 が H 原子、アルキル基、シクロアルキル基、特にシクロヘキシル基を表し且つ R^2 が H 原子を表すこと；
 - ・ Ω が基- $NR^{46}R^{47}$ 〔式中、 R^{46} はシクロアルキルアルキル基、シクロアルキル基、特にシクロブチル基又はシクロヘキシル基、アルコキシカルボニル基、(シクロアルキル)オキシカルボニル基、シクロアルキルアルコキシカルボニル基を表すか、又はアルコキシ基で置換されていてもよいベンジル基を表し且つ R^{47} が H 原子を表す〕を表すこと；
 - ・ X が基-NHを表すこと；
- のうちの少なくとも一つを有するものであることが特に好ましい場合さえある。

【0036】

10

さらに、ナトリウムチャンネルに対する調節活性をもつ化合物に関しては、 n が 1 を表す場合には、 R^1 及び R^2 が水素原子を表すものであることが好ましい。

【0037】

特に、ナトリウムチャンネルに対する調節活性を第一に求める場合には、実施例 1、3、6、7、9～11、13、15～17、20、24、26、28～318、321、324～330 及び 337～345（塩の形で記載される場合もある）又はこれらの製薬学的に許容し得る塩が好ましい。

【0038】

さらに好ましくは、ナトリウムチャンネルに対する調節活性を第一に求める場合には、実施例 1、6、7、11、13、15、17、20、24、31～38、42、43、46～48、53、56、57、59～61、64～80、82～88、92～95、97、105、106、108、110、113、117、118、121～123、125、128、130～139、142～145、149、151、152、154、162～166、168～178、181、183～186、188、190～196、198～206、208～210、212～218、220～231、233～250、252～259、261～281、283～288、293～313、324 及び 338～340（塩の形で記載される場合もある）又はこれらの製薬学的に許容し得る塩が好ましい。

20

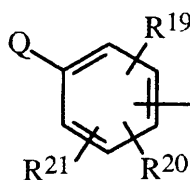
【0039】

本発明のさらに詳しい態様によれば、前記の一般式 (I) で示される化合物であって、式中：

Het が、前記の一般式 (I) で示される化合物が前記の一般式 (I)₁ 及び (I)₂（式中、 X は基 NH 又は S 原子を表す）又は式 (I)₃（式中、 Y は O 原子を表す）の一つに相当する化合物であるようなものであり、

30

A が次の基：



（式中、 Q は OH 基を表し、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} のうちの二つはアルキル基を表し且つ他の一つは水素原子を表すか、あるいは Q は OH 基と、複数のアルキル基の中から独立して選択される 1 個又はそれ以上の基とにより置換されたフェニル基を表す）を表し；

40

B が水素原子を表し；

n が 0 又は 1 を表し；

R^1 及び R^2 が水素原子を表し；且つ

Ω が基- $NR^{46}R^{47}$ を表し、 R^{46} が水素原子、アルキル基、アルキニル基、ヒドロキシアルキル基又はシアノアルキル基を表し且つ R^{47} が水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{46} 及び R^{47} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって 5～7 員（その他の構成要素は $-CH_2-$ 及び $-NH-$ の中から選択される）の非芳香族複素環を形成する化合物が、MAO と脂質過酸化反応を阻害し且つナトリウムチャンネルを調節する医薬を調製するために使用することができる。

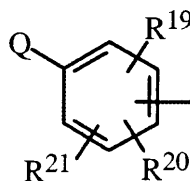
【0040】

50

さらに好ましくは、MAOと脂質過酸化反応を阻害し且つナトリウムチャンネルを調節する医薬を調製するために使用し得る一般式(I)で示される化合物は、

Hetが、前記の一般式(I)で示される化合物が前記の一般式(I)₁及び(I)₂(式中、XはS原子を表す)又は式(I)₃(式中、YはO原子を表す)の一つに相当する化合物であるようなものであり、

Aが次の基：



10

(式中、QはOH基を表し、R¹⁹、R²⁰及びR²¹のうちの二つはアルキル基を表し且つ他の一つは水素原子を表す)を表し；

Bが水素原子を表し；

nが0又は1を表し；

R¹及びR²が両方共に水素原子を表し；且つ

Ωが基-NR⁴⁶R⁴⁷を表し、R⁴⁶が水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基又はシアノアルキル基を表し且つR⁴⁷が水素原子又はアルキル基を表すか、あるいはR⁴⁶及びR⁴⁷はこれらが結合している窒素原子と一緒にN-ピペラジニル基を形成するような化合物である。

20

【0041】

さらにまた、MAOと脂質過酸化反応を阻害し且つナトリウムチャンネルを調節する医薬を調製するために使用し得る一般式(I)で示される化合物は、Hetが、一般式(I)で示される化合物が一般式(I)₁(式中、XはS原子を表す)に相当する化合物であるようなものである場合には、nが0を表すものであることが好ましく、またHetが、一般式(I)で示される化合物が一般式(I)₃(式中、YはO原子を表す)に相当する化合物であるようなものである場合には、nは1を表すものであることが好ましい。

【0042】

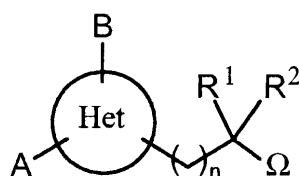
特に、MAOと脂質過酸化反応を阻害し且つナトリウムチャンネルを調節する医薬を調製することが望まれる場合には、実施例1、3、6、24、26、28及び29

30

(これらは塩の形で記載される場合がある)又はこれらの製薬学的に許容し得る塩が好ましい。

【0043】

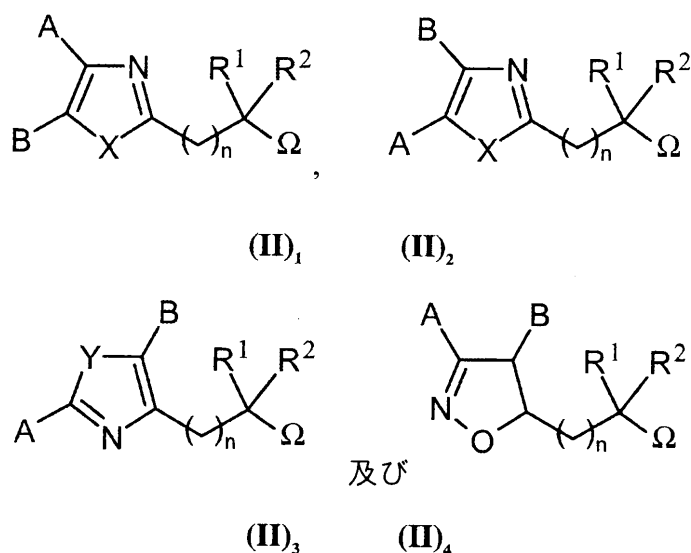
また、本発明によれば、医薬としてのラセミ体、鏡像異性体又はこれらの組合わせの形の次の一般式(II)：



40

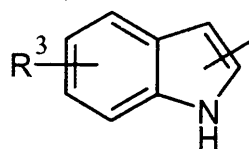
(II)

で示される化合物又はその製薬学的に許容し得る塩が提供される{式中、Hetは異種原子を2個有する5員複素環であって、前記一般式(II)が次の複数の式：



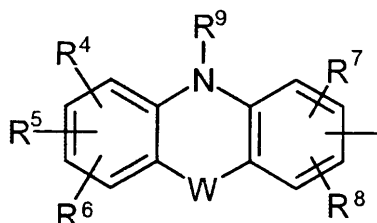
10

のうちのひとつに相当するものであるようなものであり、
Aは次の基：



20

(式中、R³ は水素原子、OH基、アルコキシ基又はアルキル基を表す)、又は次の基：



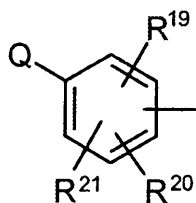
30

〔式中、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、OH基、アルキル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基又は基 -NR¹⁰R¹¹を表し、R¹⁰及びR¹¹ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又は基 -COR¹²を表すか、あるいはR¹⁰及びR¹¹ はこれらが結合している窒素原子と一緒に、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい4～7員複素環を形成し、R¹² は水素原子、アルキル基、アルコキシ基又は基 -NR¹³R¹⁴を表し、R¹³及びR¹⁴ はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいはR¹³及びR¹⁴ はこれらが結合している窒素原子と一緒に、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；
R⁹ は水素原子、アルキル基又は基 -COR¹⁵を表し、R¹⁵ は水素原子、アルキル基、アルコキシ基又は基 -NR¹⁶R¹⁷を表し、R¹⁶及びR¹⁷ はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいはR¹⁶及びR¹⁷ はこれらが結合している窒素原子と一緒に、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；且つ
Wは 存在しないか、あるいは結合手又は結合-O-、-S- もしくは -NR¹⁸-を表す（但し、R¹⁸は水素原子原子又はアルキル基を表す）〕を表すか、

40

50

あるいは、Aは次の基：



〔式中、QはH、 $-OR^{22}$ 、 $-SR^{22}$ 、 $-NR^{23}R^{24}$ 、置換されていてもよいフェニル基であってハロゲン原子、OH基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルコキシ基、基 $-NR^{10}R^{11}$ 及び一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基を表す2個の置換基からなる基の中から独立して選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基を表すか、あるいはQは基 $-COPh$ 、

$-SO_2Ph$ 又は $-CH_2Ph$ を表し（但し、前記の基 $-COPh$ 、 $-SO_2Ph$ 又は $-CH_2Ph$ は、その芳香族部分がアルキル基、アルコキシ基及びハロゲン原子の中から独立して選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、

R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又は基 $-COR^{12}$ を表すか、あるいは R^{10} 及び R^{11} はこれらが結合している窒素原子と一緒に存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい4～7員複素環を形成し、

R^{12} は水素原子、アルキル基、アルコキシ基又は基 $-NR^{13}R^{14}$ を表し、 R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{13} 及び R^{14} はこれらが結合している窒素原子と一緒に存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい4～7員複素環を形成し、 R^{22} は水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは置換されていてもよいアリール基であってアルキル基、OH基、ハロゲン原子、ニトロ基及びアルコキシ基の中から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいアリール基を表し、

R^{23} 及び R^{24} は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基又は基 $-CO-R^{25}$ を表し、 R^{25} はアルキル基を表し；且つ

R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、OH基、基 SR^{26} 、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、基 $-SO_2NHR^{49}$ 、 $-CONHR^{55}$ 、 $-S(O)_qR^{56}$ 、 $-NH(CO)R^{57}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 又は $-NR^{27}R^{28}$ を表し、 R^{26} は水素原子又はアルキル基を表し、 R^{27} 及び R^{28} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又は基 $-COR^{29}$ を表すか、あるいは R^{27} 及び R^{28} はこれらが結合している窒素原子と一緒に存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい4～7員複素環を形成し、

R^{49} 及び R^{55} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルキルカルボニル基を表し、qは0～2の整数を表し、

R^{56} 及び R^{57} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルコキシ基を表し、

R^{29} は水素原子、アルキル基、アルコキシ基又は基 $-NR^{30}R^{31}$ を表し、 R^{30} 及び

R^{31} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{30} 及び R^{31} はこれらが結合している窒素原子と一緒に存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい4～7員複素環を形成する〕を表すか、

あるいは、Aは次の基：

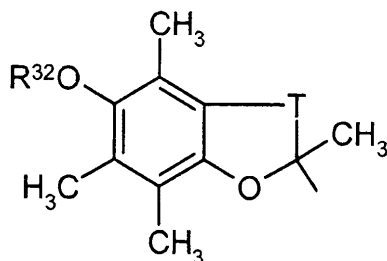
10

20

30

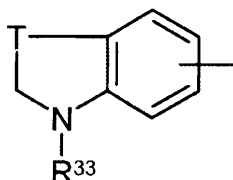
40

50



〔式中、 R^{32} は水素原子又はアルキル基を表し且つ T は基 $-(CH_2)_m-$ を表し、 m は 1 又は 2 である〕、又は次の基：

10



〔式中、 R^{33} は水素原子、アルキル基、基 $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$ 又は $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ を表し、 Σ は炭素原子を 1 ～ 6 個有する直鎖又は分岐鎖アルキレン基を表し、

R^{34} 及び R^{35} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表し、

R^{36} 及び R^{37} は、それぞれ独立して水素原子を表すか、あるいは置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリール基であってアルキル基、OH 基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシ基又は基 $-NR^{10}R^{11}$ の中から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリール基を表し、

20

R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基又は基 $-COR^{12}$ を表すか、あるいは R^{10} 及び R^{11} はこれらが結合している窒素原子と一緒に、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子 1 ～ 3 個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子は O 原子、N 原子及び S 原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい 4 ～ 7 員複素環を形成し、

R^{12} は水素原子、アルキル基、アルコキシ基又は基 $-NR^{13}R^{14}$ を表し、 R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{13} 及び R^{14} はこれらが結合している窒素原子と一緒に、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子 1 ～ 3 個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子は O 原子、N 原子及び S 原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい 4 ～ 7 員複素環を形成し；且つ T は基 $-(CH_2)_m-$ を表し、 m は 1 又は 2 である〕を表すか、

30

あるいは、 A はアルキル基、シクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基を表し；

X は S 原子 又は 基 $-NR^{38}$ を表し、 R^{38} は水素原子、アルキル基、シアノアルキル基、アラルキル基、アルキルカルボニル基又はアラルキルカルボニル基を表し；

Y は O 原子又は S 原子を表し；

R^1 は水素原子、アルキル基、アミノアルキル基、アルコキシアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、トリフルオロメチルアルキル基、アルケニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルキニル基、シアノアルキル基、基 $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ 、 $-(CH_2)_g-COR^{40}$ 、 $-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ 、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールアルキル基又はアラルキルカルボニル基を表し（但し、前記のアリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールアルキル基又はアラルキルカルボニル基のアリール基部分は、アルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、基 $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$ 又は $-(CH_2)_k-COR^{40}$ からなる群の中から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、

40

Z^1 及び Z^2 は結合手あるいは結合 $-O-$ 、 $-NR^{41}-$ もしくは $-S-$ を表し、

R^{39} 及び R^{41} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニ

50

ル基又はシアノアルキル基を表し、

R^{40} は 独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アルコキシ基又は基- $NR^{42}R^{43}$ を表し、 R^{42} 及び R^{43} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し；且つ

R^2 は水素原子、アルキル基、アミノアルキル基、アルコキシアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、トリフルオロメチルアルキル基又は基- $(CH_2)_g-NHCOR^7$ を表すか、あるいは置換されていてもよいアラルキル基又はヘテロアリールアルキル基であってそのアリール基部分又はヘテロアリール基部分がハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基からなる群の中から独立して選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいアラルキル基又はヘテロアリールアルキル基を表し、

R^{70} 及び R^{71} は、それぞれ独立してアルキル基又はアルコキシ基を表すか；

あるいは R^1 及び R^2 はこれらが結合している炭素原子と一緒にあって3～7員炭素環を形成し；

Bは水素原子、アルキル基又は基- $(CH_2)_g-Z^3R^{44}$ を表すか、あるいは置換されていてもよい炭素環式アリール基であってハロゲン原子、炭素原子を1～6個有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基又はアルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及び炭素環式アリール基からなる群の中から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい炭素環式アリール基を表し、 Z^3 は結合手又は結合 -O-、 $-NR^{45}-$ もしくは -S- を表し、 R^{44} 及び R^{45} は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基又はシアノアルキル基を表し；

Ω は基- $NR^{46}R^{47}$ 又は $-OR^{48}$ を表し、基中の R^{46} 及び R^{47} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、シアノアルキル基、基- $(CH_2)_g-Z^4R^{50}$ 、 $-(CH_2)_k-COR^{51}$ 、 $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ 、 $-(CH_2)_k-NHCOR^{51}$ 又は $-SO_2R^{51}$ を表すか、あるいはアリール基、アラルキル基、アリールオキシアルキル基、アリールカルボニル基、アリールイミノ基、アラルキルカルボニル基、ヘテロアリール基、特にピリジニル基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基の中から選択される基を表し〔但し、前記のアリール基、アラルキル基、アリールオキシアルキル基、アリールカルボニル基、アリールイミノ基、アラルキルカルボニル基、ヘテロアリール基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基のアリール基部分又はヘテロアリール基部分は、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、基- $(CH_2)_k-Z^5R^{50}$ 、

$-(CH_2)_k-COR^{51}$ 及び $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ の中から独立して選択される置換1個又はそれ以上の基で置換されていてもよい〕、 Z^4 及び Z^5 は結合手又は結合 -O-、

$-NR^{52}-$ もしくは -S- を表すか；あるいは、 R^{46} 及び R^{47} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって4～8員非芳香族複素環を形成し〔但し、環鎖の構成要素は $-CH(R^{53})-$ 、 $-NR^{54}-$ 、-O-、-S- 及び -CO- からなる群の中から選択される〕、

R^{50} 及び R^{52} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基又はシアノアルキル基を表し、

R^{51} は独立して水素原子、シクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基

(但し、前記のシクロアルキル基及びシクロアルキル基部分は炭素原子を3～7個有するものである)、炭素原子を1～8個有する直鎖又は分岐鎖アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、シアノアルキル基、アルコキシアルキル基、基- $NR^{58}R^{59}$ 、アリール基又はアラルキル基を表し(但し、前記のアリール基又はアラルキル基は、ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基の中から独立して選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、

R^{58} 及び R^{59} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基又はシアノアルキル基を表し、

R^{53} 及び R^{54} はそれぞれ独立して水素原子又は基- $(CH_2)_k-Z^7R^{60}$ もしくは $-(CH_2)_k-COR^{61}$ を表し、 Z^7 は結合手、 $-O-$ 、 $-NR^{62}-$ 又は $-S-$ を表し、

R^{60} 及び R^{62} は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、アラルキルカルボニル基、ピリジニル基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基を表し〔但し、前記のアリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、アラルキルカルボニル基、ピリジニル基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基のアリール基部分又はピリジニル基部分は、アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシ基、シアノ基、シアノアルキル基、基- $(CH_2)_k-Z^8R^{63}$ 及び $-(CH_2)_k-COR^{64}$ からなる群の中から選択される 1 個又はそれ以上の基で置換されていてもよい〕

10

R^{61} は水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アルコキシ基又は基- $NR^{65}R^{66}$ を表し、

R^{65} 及び R^{66} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、 Z^8 は結合手又は結合 $-O-$ 、 $-NR^{67}-$ もしくは $-S-$ を表し、

R^{63} 及び R^{67} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、 R^{64} は水素原子、アルキル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アルコキシ基又は基- $NR^{68}R^{69}$ を表し、

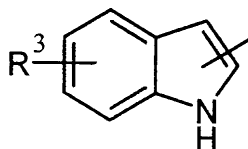
20

R^{68} 及び R^{69} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、且つ R^{48} は水素原子、アルキル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、 g 及び p はそれぞれ独立して 1～6 の整数であり且つ k 及び n はそれぞれ独立して 0～6 の整数である；

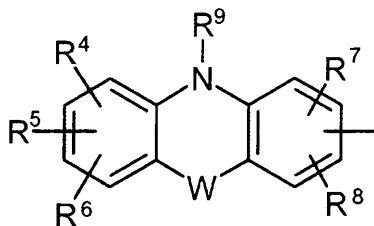
但し、Hetが、前記一般式(II)で示される化合物が一般式(II)₄に相当する化合物であるようなものである場合には、 A は 4-ヒドロキシ-2,3-ジ-*tert*-ブチルフェニル基を表し、 B 、 R^1 及び R^2 は全て H 原子を表し且つ Ω は OH を表すものであること；また、下記の要件：すなわち、

30

— Hetがチアゾール、オキサゾール又はイソオキサゾリン環であり、且つ A が次の基：



(式中、 R^3 は水素原子、OH基、アルコキシ基又はアルキル基を表す)、又は次の基：

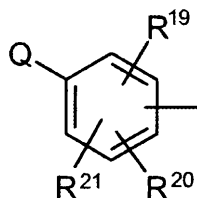


40

〔式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、OH基、アルキル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基又は基- $NR^{10}R^{11}$ を表し、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表し； R^9 は水素原子又はアルキル基を表し；且つ W は存在しないか、あるいは結合手又は $-O-$ 、 $-S-$ もしくは $-NR^{18}-$ (但し、 R^{18} は水素原子又はアルキル基を表す) を表す〕を表すか、

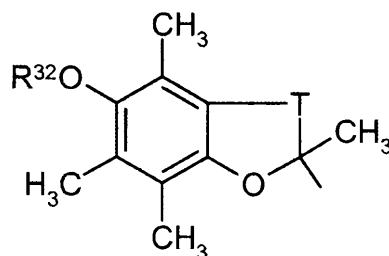
50

あるいは、Aが次の基：



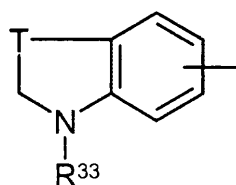
〔式中、QはOH基を表すか、又はQはフェニル基であってOH基と、ハロゲン原子、OH基、アルキル基、アルコキシ基又は基- $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ （式中、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表す）から独立して選択される1個又はそれ以上の置換基とによって置換されたフェニル基を表す〕、又は次の基：

10



20

〔式中、 R^{32} は水素原子又はアルキル基を表し且つTは基- $(\text{CH}_2)_m$ -を表し、mは1又は2である〕、又は次の基：

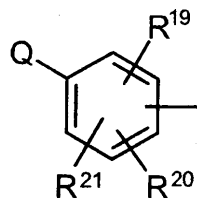


〔式中、 R^{33} は水素原子、アルキル基、基- $\Sigma\text{-NR}^{34}\text{R}^{35}$ 又は $\Sigma\text{-CHR}^{36}\text{R}^{37}$ を表し、 Σ は炭素原子を1～6個有する直鎖又は分岐鎖アルキレン基を表し、 R^{34} 及び R^{35} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表し、 R^{36} 及び R^{37} は、それぞれ独立して水素原子を表すか、あるいは置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリール基であってアルキル基、OH基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシ基又は基- $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ の中から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリール基を表し、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して、水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{10} 及び R^{11} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい4～7員複素環（該複素環は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンであり得る）を表し；且つTは基- $(\text{CH}_2)_m$ -を表し、mは1又は2である〕を表すこと；

30

40

— Hetがイミダゾール環であり、Aが次の基：

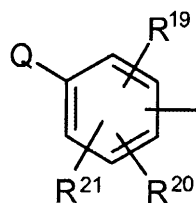


（式中、QはOH基を表す）を表し且つ Ω が基- $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ を表し、 R^{46} 又は R^{47} がアミノフェニル基、ニトロフェニル基、アミノフェニルカルボニル基、ニトロフェニルカルボニル

50

基、アミノフェニルアルキル基又はニトロフェニルアルキル基を表すこと；

－ Aが次の基：



を表し、Bがハロゲン原子、炭素原子を1～6個有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基又はアルコキシ基、ヒドロキシル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及び炭素環式アリール基から群の中から選択される1～3個の基で置換されていてもよい炭素環式アリール基を表し、且つ

R¹及びR²の一方が置換されていてもよいアリールアルキル基又はヘテロアリール基アルキル基を表すこと；

－ Aがシクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基を表すこと；

－ Ωが基-NR⁴⁶R⁴⁷を表し且つR⁴⁶及びR⁴⁷の一方がアルケニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルキニル基、シアノアルキル基又はヒドロキシアルキル基を表すこと；

－ R¹及びR²の一方がシクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基を表すこと；

－ R¹及びR²の一方がH原子を表さないこと；

－ n=1であり且つAがビフェニル基、フェノキシフェニル基、フェニルチオフェニル基、フェニルカルボニルフェニル基又はフェニルスルホニルフェニル基を表すこと；

－ Hetがチアゾール環であり且つΩが基-OR⁴⁸（基中、R⁴⁸はシクロアルキル基である）を表す場合には、シアノ基は酸素原子と直接隣り合った炭素原子に結合されないものであること；

の少なくとも一つの要件を満たさなければならないものとする}。

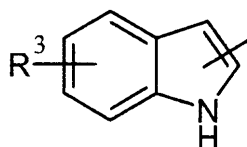
【0044】

一般に、さらに下記の特徴のうちの1つを有する一般式(II)で示される化合物が好ましい；すなわち、

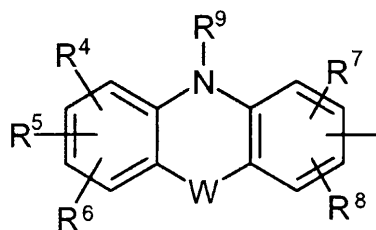
i. n=0であり、

Hetがオキサゾール環、チアゾール環又はイソオキサゾリン環であり、

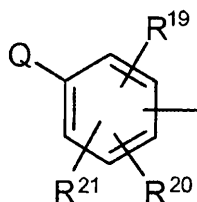
Aが次の基：



（式中、R³は水素原子、OH基、アルコキシ基又はアルキル基を表す）、又は次の基：

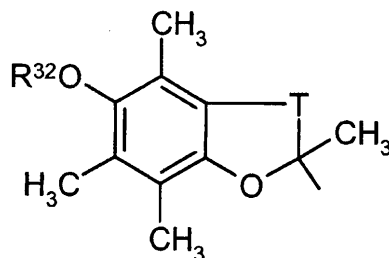


〔式中、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸は、それぞれ独立して水素原子を表し、且つWは存在しないか、あるいは結合手、又は結合-O-、-S- もしくは -NR¹⁸-を表す（但し、R¹⁸は水素原子又はアルキル基を表す）〕、又は次の基：



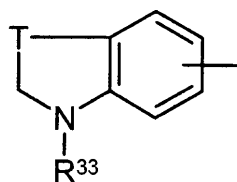
(式中、QはOH基を表し、且つ R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} のうちの二つはアルキル基を表すか、あるいはQはOH基と、ハロゲン原子、OH基、アルキル基、アルコキシ基又は基- $NR^{10}R^{11}$ の中から独立して選択される1個又は複数個の置換基で置換されたフェニル基を表し、 R^{10} 及び R^{12} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表す)を表すか、あるいはAが次の基：

10



〔式中、 R^{32} は水素原子又はアルキル基を表し且つTは基- $(CH_2)_2-$ を表す〕、又は次の基：

20



(式中、Tは基- CH_2- を表し、 R^{33} は水素原子又は基- $\Sigma-NR^{34}R^{35}$ を表し、 Σ は炭素原子を1～6個有する直鎖又は分岐鎖アルキレン基を表し且つ R^{34} 及び R^{35} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表す)を表し、

30

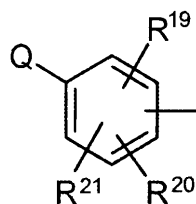
BがH原子を表し、

R^1 及び R^2 がそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表し、且つ

Ω が基- $NR^{46}R^{47}$ 又は- OR^{48} を表し、前記の R^{46} 及び R^{47} の一つがアルケニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルキニル基、シアノアルキル基又はヒドロキシアルキル基を表し且つ他の一つが水素原子又はアルキル基を表すか；あるいは、

ii. $n = 0$ であり、

Aが次の基：



40

〔式中、Qは水素原子、基- OR^{22} 又は- SR^{22} を表し、 R^{22} はアルキル基を表すか、あるいはアルキル基、OH基、ハロゲン原子、ニトロ基及びアルコキシ基の中から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいアリール基を表し、

R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、

基- SR^{26} 、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、基- SO_2NHR^{49} 、- $CONHR^{55}$ 、- $S(O)_qR^{56}$ 、- $NH(CO)R^{57}$ 、

- CF_3 、- OCF_3 又は- $NR^{27}R^{28}$ を表し、 R^{26} はアルキル基を表し、 R^{27} 及び R^{28} はそれぞ

50

れ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{27} 及び R^{28} はこれらが結合しているこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 及び $-\text{O}-$ の中から選択される構成要素を有する5～6員の複素環を形成し、 R^{49} 及び R^{55} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルキルカルボニル基を表し、 q は0～2の整数を表し、 R^{56} 及び R^{57} は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルコキシ基を表す]を表し、且つ

R^1 及び R^2 の一方がシクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基を表すか、あるいは R^1 及び R^2 のいずれも水素原子を表さないものであるか；あるいは

iii. $n=1$ であり、

Aが置換されていてもよいビフェニル基を表すか又はシクロシクロヘキシルフェニル基を表し、

Bが水素原子を表し、

R^1 及び R^2 が水素原子を表し、且つ

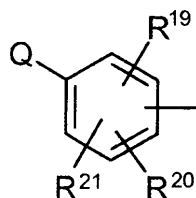
Ω が基 $-\text{NR}^{46}\text{R}^{478}$ を表し、 R^{46} が基 $-\text{COOR}^{51}$ を表し、 R^{51} がアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基又はアルコキシアルキル基を表し且つ

R^{47} が水素原子を表す

ものであるという特徴のうちの1つを有する一般式(II)で示される化合物が好ましい。

【0045】

前記のiの場合においては、Aが次の基：



(式中、QはOH基を表し、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} のうちの二つがアルキル基を表す)を表すものであることがさらに好ましい。

【0046】

前記のii及びiiiの場合においては、Hetがイミダゾール環であることがさらに好ましい。

【0047】

前記一般式(II)で示される医薬は、実施例1～35、52、57、61、80、82、83、85～87、90、94、113、115、123、127、130、132、134、138、139、147、152、154、161、164、169、171～173、176～180、203、237～239、243～247、249、251、255、258～262、264～271、273～275及び277～349に記載の化合物（塩の形で記載される場合もある）、又はこれらの化合物の製薬学的に許容し得る塩の中から選択されるものであることが好ましい。

【0048】

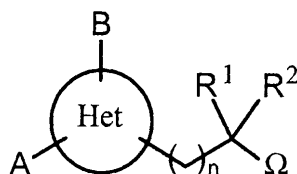
前記一般式(II)で示される医薬は、実施例1、3、6、7、11、17、24、26～35、57、61、82、83、85～87、94、113、123、130、132、134、138、139、152、154、164、169、171～173、176～178、203、237～239、243～247、249、255、258、259、261、262、264～271、273～275、277～281、283～288、293～313、321、323、324、332及び338～340に記載の化合物（塩の形で記載される場合もある）、又はこれらの化合物の製薬学的に許容し得る塩の中から選択されるものであることがさらに好ましい。

【0049】

また、前記の一般式(I)の化合物について示した選択と同じ選択が、一般式(II)の化合物についても同様に適用し得る。

【0050】

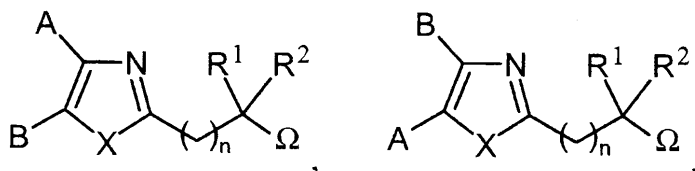
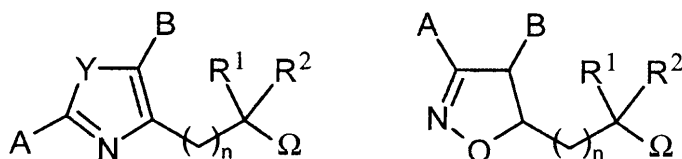
また、本発明は、新規な工業用化合物としての鏡像異性体又はこれらの組合わせの形の一般式(III)：



(III)

で示される化合物{式中、Het は異種原子を2個有する5員複素環であって、前記一般式(III)が次の複数の式：

10

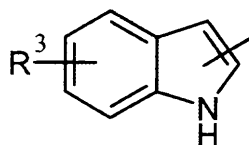
(III)₁(III)₂

20

及び

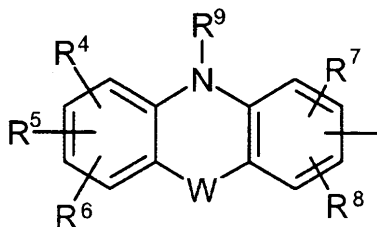
(III)₃(III)₄

のうちの一つに相当する化合物であるようなものであり、
Aは次の基：



30

(式中、R³ は水素原子、OH基、アルコキシ基又はアルキル基を表す)、又は次の基：



40

〔式中、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、OH基、アルキル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基又は基-NR¹⁰R¹¹を表し、R¹⁰及びR¹¹ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又は基-COR¹²を表すか、あるいはR¹⁰及びR¹¹ はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい4～7員複素環を形成し、R¹² は水素原子、アルキル基、アルコキシ基又は基-NR¹³R¹⁴を表し、R¹³及びR¹⁴ はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいはR¹³及びR¹⁴ はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個（前記の窒素原子の他に付加され

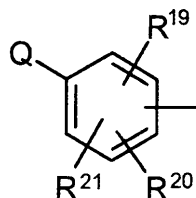
50

る異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される)を有する置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

R^9 は水素原子、アルキル基又は基- COR^{15} を表し、 R^{15} は水素原子、アルキル基、アルコキシ基又は基- $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ を表し、 R^{16} 及び R^{17} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{16} 及び R^{17} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子1～3個(前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される)を有する置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；且つ

Wは 存在しないか、あるいは結合手又は結合-O-、-S- もしくは $-\text{NR}^{18}-$ (但し、 R^{18} は水素原子又はアルキル基を表す)を表す]を表すか、
あるいは、Aは次の基：

10



[式中、QはH、 $-\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{SR}^{22}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、置換されていてもよいフェニル基であってハロゲン原子、OH基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルコキシ基、基- $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 及び
一緒にあってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基を表す2個の置換基からなる基
の中から独立して選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル
基を表すか、あるいはQは基- COPh 、

20

$-\text{SO}_2\text{Ph}$ 又は $-\text{CH}_2\text{Ph}$ を表し(但し、前記の基- COPh 、 $-\text{SO}_2\text{Ph}$ 又は $-\text{CH}_2\text{Ph}$ は、その芳香族
部分がアルキル基、アルコキシ基及びハロゲン原子の中から独立して選択される1個又は
それ以上の置換基で置換されていてもよい)、

R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又は基- COR^{12} を表すか、あるいは
 R^{10} 及び R^{11} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあってすでに存在している窒
素原子を含めて異種原子1～3個(前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、
N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される)を有する置換されていてもよ
い4～7員複素環を形成し、 R^{12} は水素原子、アルキル基、アルコキシ基又は基- $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$
を表し、 R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは
 R^{13} 及び R^{14} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、すでに存在している窒
素原子を含めて異種原子1～3個(前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、
N原子及びS原子からなる群の中から独立して選択される)を有する置換されていてもよ
い4～7員複素環を形成し、

30

R^{22} は水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは置換されていてもよいアリール基で
あってアルキル基、OH基、ハロゲン原子、ニトロ基及びアルコキシ基の中から選択される
1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいアリール基を表し、

R^{23} 及び R^{24} はそれぞれ水素原子、アルキル基又は基- CO-R^{25} を表し、 R^{25} はアルキル
基を表し；且つ

40

R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、OH基、基 SR^{26} 、
アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、基
 $-\text{SO}_2\text{NHR}^{49}$ 、 $-\text{CONHR}^{55}$ 、 $-\text{S(0)}_q\text{R}^{56}$ 、 $-\text{NH(CO)R}^{57}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、

$-\text{OCF}_3$ 又は $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ を表し、 R^{26} は水素原子又はアルキル基を表し、 R^{27} 及び R^{28} はそ
れぞれ独立して水素原子、アルキル基又は基- COR^{29} を表すか、あるいは R^{27} 及び R^{28} は
これらが結合している窒素原子と一緒にあって、すでに存在している窒素原子を含めて異
種原子1～3個(前記の窒素原子の他に付加される異種原子はO原子、N原子及びS原子
からなる群の中から独立して選択される)を有する置換されていてもよい4～7員複素環
を形成し、

50

R^{49} 及び R^{55} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルキルカルボニル基を表し、 q は 0 ～ 2 の整数を表し、

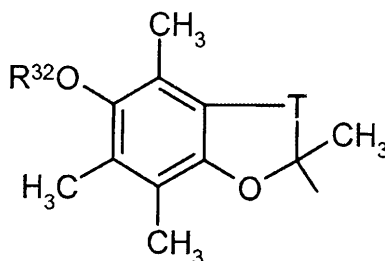
R^{56} 及び R^{57} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルコキシ基を表し、

R^{29} は水素原子、アルキル基、アルコキシ基又は基- $NR^{30}R^{31}$ を表し、 R^{30} 及び

R^{31} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{30} 及び R^{31} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子 1 ～ 3 個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子は O 原子、N 原子及び S 原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい 4 ～ 7 員複素環を形成する）を表すか、

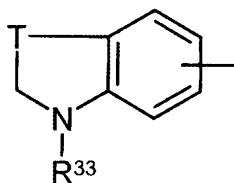
あるいは、A は次の基：

10



〔式中、 R^{32} は水素原子又はアルキル基を表し且つ T は基- $(CH_2)_m-$ を表し、 m は 1 又は 2 である〕、又は次の基：

20



〔式中、 R^{33} は水素原子、アルキル基、基- $\Sigma-NR^{34}R^{35}$ 又は- $\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ を表し、

Σ は炭素原子を 1 ～ 6 個有する直鎖又は分岐鎖アルキレン基を表し、

R^{34} 及び R^{35} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表し、

R^{36} 及び R^{37} は、それぞれ独立して水素原子を表すか、あるいは置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリール基であってアルキル基、OH 基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシ基又は基- $NR^{10}R^{11}$ の中から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリール基を表し、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基又は基- COR^{12} を表すか、あるいは R^{10} 及び R^{11} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子 1 ～ 3 個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子は O 原子、N 原子及び S 原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい 4 ～ 7 員複素環を形成し、 R^{12} は水素原子、アルキル基、アルコキシ基又は基- $NR^{13}R^{14}$ を表し、 R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいは R^{13} 及び R^{14} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、すでに存在している窒素原子を含めて異種原子 1 ～ 3 個（前記の窒素原子の他に付加される異種原子は O 原子、N 原子及び S 原子からなる群の中から独立して選択される）を有する置換されていてもよい 4 ～ 7 員複素環を形成し；且つ T は基- $(CH_2)_m-$ を表し、 m は 1 又は 2 である〕を表すか、

30

あるいは、A はアルキル基、シクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基を表し；

X は S 原子 又は 基- NR^{38} を表し、 R^{38} は水素原子、アルキル基、シアノアルキル基、アラルキル基、アルキルカルボニル基又はアラルキルカルボニル基を表し；

Y は O 原子又は S 原子を表し；

R^1 は水素原子、アルキル基、アミノアルキル基、アルコキシアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、トリフルオロメチルアルキル基、アルケニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルキニル基、シアノアルキル基、基- $(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ 、-(C

40

50

$\text{H}_2)_g\text{-COR}^{40}$ 、 $-(\text{CH}_2)_g\text{-NHCOR}^{70}$ 、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールアルキル基又はアラルキルカルボニル基を表し（但し、前記のアリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールアルキル基又はアラルキルカルボニル基のアリール基部分は、アルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、基 $-(\text{CH}_2)_k\text{-Z}^2\text{R}^{39}$ 又は $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{40}$ からなる群の中から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、

Z^1 及び Z^2 は結合手あるいは結合 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{41}-$ もしくは $-\text{S}-$ を表し、

R^{39} 及び R^{41} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、

R^{40} は独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アルコキシ基又は

基 $-\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$ を表し、 R^{42} 及び R^{43} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し；且つ

R^2 は水素原子、アルキル基、アミノアルキル基、アルコキシアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、トリフルオロメチルアルキル基又は基 $-(\text{CH}_2)_g\text{-NHCOR}^{71}$ を表すか、あるいは置換されていてもよいアラルキル基又はヘテロアリールアルキル基であってそのアリール基部分又はヘテロアリール基部分がハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基からなる群の中から独立して選択される1個又はそれ以上の基で置換されていてもよいアラルキル基又はヘテロアリールアルキル基を表し、

R^{70} 及び R^{71} は、それぞれ独立してアルキル基又はアルコキシ基を表すか；

あるいは R^1 及び R^2 はこれらが結合している炭素原子と一緒になって3～7員炭素環を形成し；

Bは水素原子、アルキル基、基 $-(\text{CH}_2)_g\text{-Z}^3\text{R}^{44}$ 、置換されていてもよい炭素環式アリール基であってハロゲン原子、炭素原子を1～6個有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基又はアルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及び炭素環式アリール基からなる群の中から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい炭素環式アリール基を表し、 Z^3 は結合手又は結合 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{45}-$ もしくは $-\text{S}-$ を表し、 R^{44} 及び

R^{45} は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基又はシアノアルキル基を表し；

Ω は基 $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 又は $-\text{OR}^{48}$ を表し、基中の R^{46} 及び R^{47} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、シアノアルキル基、基 $-(\text{CH}_2)_g\text{-Z}^4\text{R}^{50}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{51}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{-COOR}^{51}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{-NHCOR}^{51}$ 又は $-\text{SO}_2\text{R}^{51}$ を表すか、あるいはアリール基、アラルキル基、アリールオキシアルキル基、アリールカルボニル基、アリールイミノ基、アラルキルカルボニル基、ヘテロアリール基、特にピリジニル基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基の中から選択される基を表し〔但し、前記のアリール基、アラルキル基、アリールオキシアルキル基、アリールカルボニル基、アリールイミノ基、アラルキルカルボニル基、ヘテロアリール基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基のアリール基部分又はヘテロアリール基部分は、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、基 $-(\text{CH}_2)_k\text{-Z}^5\text{R}^{50}$ 、

$-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{51}$ 及び $-(\text{CH}_2)_k\text{-COOR}^{51}$ の中から独立して選択される置換1個又はそれ以上の基で置換されていてもよい〕、 Z^4 及び Z^5 は結合手又は結合 $-\text{O}-$ 、

$-\text{NR}^{52}-$ もしくは $-\text{S}-$ を表すか；あるいは、 R^{46} 及び R^{47} はこれらが結合している窒素原子と一緒になって4～8員非芳香族複素環を形成し〔但し、その構成鎖の要素は $-\text{CH}(\text{R}^{53})-$ 、 $-\text{NR}^{54}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 及び $-\text{CO}-$ からなる群の中から選択される〕、

10

20

30

40

50

R^{50} 及び R^{52} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基又はシアノアルキル基を表し、

R^{51} は独立して水素原子、シクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基

(但し、前記シクロアルキル基及びシクロアルキル部分は炭素原子を 3～7 個有するものである)、炭素原子を 1～8 個有する直鎖又は分岐鎖アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、シアノアルキル基、アルコキシアルキル基、基- $NR^{58}R^{59}$ 、アリール基又はアラルキル基を表し(但し、前記のアリール基又はアラルキル基は、ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基の中から独立して選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、

R^{58} 及び R^{59} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アレニル基、アレニルアルキル基又はシアノアルキル基を表し、

R^{53} 及び R^{54} はそれぞれ独立して水素原子又は基- $(CH_2)_k-Z^7R^{60}$ もしくは

- $(CH_2)_k-COR^{61}$ を表し、 Z^7 は結合手又は結合-O-、- NR^{62} - もしくは -S- を表し、

R^{60} 及び R^{62} は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、アラルキルカルボニル基、ピリジニル基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基を表し〔但し、前記のアリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、アラルキルカルボニル基、ピリジニル基、ピリジニルアルキル基又はピリジニルカルボニル基のアリール基部分又はピリジニル基部分は、アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシ基、シアノ基、シアノアルキル基、基- $(CH_2)_k-Z^8R^{63}$ 及び- $(CH_2)_k-COR^{64}$ からなる群の中から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい〕、

R^{61} は水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アルコキシ基又は基- $NR^{65}R^{66}$ を表し、

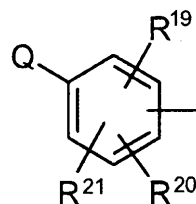
R^{65} 及び R^{66} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、 Z^8 は結合手又は結合-O-、- NR^{67} - もしくは -S- を表し、

R^{63} 及び R^{67} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、 R^{64} は水素原子、アルキル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノアルキル基、アルコキシ基又は基- $NR^{68}R^{69}$ を表し、

R^{68} 及び R^{69} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、且つ R^{48} は水素原子、アルキル基、アルキニル基又はシアノアルキル基を表し、 g 及び p はそれぞれ独立して 1～6 の整数であり且つ k 及び n はそれぞれ独立して 0～6 の整数である；

但し、Hetが、前記一般式(III)で示される化合物が一般式(III)₄に相当する化合物であるようなものである場合には、Aは4-ヒドロキシ-2,3-ジ-tert-ブチルフェニル基を表し、B、 R^1 及び R^2 は全てH原子を表し且つ Ω はOHを表すものであり；また、下記の要件：すなわち、

— Aが次の基：



(式中、QはOH基を表す)を表す場合には、 Ω が基- $NR^{46}R^{47}$ 〔式中、 R^{46} 又は R^{47} は水素原子、アルキル基又は基- $NR^{46}R^{47}$ (前記の R^{46} 又は R^{47} はアミノフェニル基、ニトロフェニル基、アミノフェニルカルボニル基、ニトロフェニルカルボニル基、アミノフェニルアルキル基又はニトロフェニルアルキル基を表す)の中から選択される〕を表

10

20

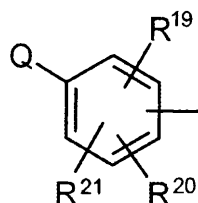
30

40

50

さないこと；

－ Aが次の基：



を表し、Bがハロゲン原子、炭素原子を1～6個有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基又はアルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及び炭素環式アリール基から群の中から選択される1～3個の基で置換されていてもよい炭素環式アリール基を表すこと；

－ Aがシクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基を表すこと；

－ Ωが基-NR⁴⁶R⁴⁷を表し且つR⁴⁶又はR⁴⁷の一つがアルケニル基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルキニル基、シアノアルキル基又はヒドロキシアルキル基を表すこと；

－ R¹ 及び R² の一つがシクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基を表すこと；

－ R¹ 及び R² のいずれもH原子を表さないこと；

－ n = 1 であり且つAがビフェニル基、フェノキシフェニル基、フェニルチオフェニル基、フェニルカルボニルフェニル基又はフェニルスルホニルフェニル基を表すこと；

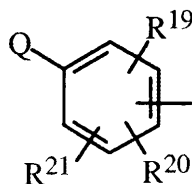
－ Hetがチアゾール環を表し且つΩが基-OR⁴⁸（式中、R⁴⁸ はシクロアルキル基である）を表す場合には、シアノアルキル基が酸素原子に隣り合った炭素原子に結合されていないこと；

の少なくとも一つの要件を満たさなければならないものとする} 又は前記一般式(III)で示される化合物の塩に関する。

【0051】

本発明の好ましい態様の一つによれば、前記の一般式(III)で示される化合物は、ROS及びMAO阻害剤であり且つ下記の要件の少なくとも一つを有する：すなわち、

・ Aが次の基；



（式中、QはOH基を表し、且つR¹⁹、R²⁰及びR²¹ のうちの二つはアルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基の中から独立して選択される基を表し且つ残りの一つが水素原子、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基の中から選択される基を表すこと；

・ nが0又は1を表すこと；

・ R¹ 及び R² が両方共に水素原子を表すこと；

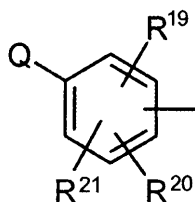
・ ΩがOH基又は基-NR⁴⁶R⁴⁷を表し、基中のR⁴⁶及びR⁴⁷の一方がシアノアルキル基を表し且つ他方がH原子又はアルキル基を表すか、あるいはR⁴⁶及びR⁴⁷はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって4～8員非芳香族複素環〔その環鎖の構成要素は-CH(R⁵³)-、-HR⁵⁴-、-O-、-S-、-CO- からなる群の中から選択されるものであり、R⁵³及びR⁵⁴は一般式(III)に記載の意義を有する〕を表すこと

の少なくとも一つを有する。

【0052】

本発明の別の好ましい態様によれば、前記一般式(III)の化合物は、ナトリウムチャンネルのモジュレーターであり且つ下記の2つの要件の一つを有する：すなわち、

— $n = 0$ であり、
A が次の基：



〔式中、Q は水素原子、基-OR²²又は-SR²²を表し、R²² はアルキル基を表すか、又はアルキル基、OH基、ハロゲン原子、ニトロ基及びアルコキシ基の中から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよいアリール基を表し、

R¹⁹、R²⁰及びR²¹ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、基-SR²⁶、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、基-SO₂NHR⁴⁹、-CONHR⁵⁵、-S(O)_qR⁵⁶、-NH(CO)R⁵⁷、-CF₃、-OCF₃又は-NR²⁷R²⁸を表し、R²⁶ はアルキル基を表し、R²⁷及びR²⁸ はそれぞれ独立して水素原子又はアルキル基を表すか、あるいはR²⁷及びR²⁸ はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、構成要素が-CH₂-、-NH- 及び -O- の中から選択される 5～6 員の複素環を形成し、R⁴⁹及びR⁵⁵ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルキルカルボニル基を表し、q は 0～2 の整数を表し、

R⁵⁶及びR⁵⁷ は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルコキシ基を表す〕を

R¹ 及びR² の一方がシクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基を表すか、あるいはR¹ 及びR² のいずれも水素原子を表さないものであること；あるいは

— $n = 1$ であり、

A がビフェニル基を表すか又はシクロシクロヘキシルフェニル基を表し、

B が水素原子を表し、

R¹ 及びR² がそれぞれ水素原子を表し、且つ

Ω が基-NR⁴⁶R⁴⁷⁸を表し、R⁴⁶が基-COOR⁵¹を表し、R⁵¹がアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基又はアルコキシアルキル基を表し且つ

R⁴⁷ が水素原子を表すこと；

のうちの一つを有する。

【0053】

ナトリウムチャンネルのモジュレーターである前記の一般式(III)で示される化合物は、Hetがイミダゾール環を表すような化合物であることがさらに好ましい〔すなわち、該化合物が一般式(III)₁ 又は(III)₂ (式中、X は基-NR³⁸を表し、R³⁸は前記の意義を有する)の一つに相当する〕。

【0054】

一般に、前記の一般式(III)で示される化合物は、実施例 1～7、9、10、24、26～35、52、57、61、80、82、83、85～87、90、94、113、115、123、127、130、132、134、138、139、147、152、154、161、164、169、171～173、176～180、203、237～239、243～247、249、251、255、258～262、264～271、273～275、277～333及び335～349に記載の化合物（塩の形で記載される場合もある）、又はこれらの化合物の塩の中から選択されるものであることが好ましい。

【0055】

前記の一般式(III)で示される化合物は、実施例 1、3、6、7、24、26～35、57、61、82、83、85～87、94、113、123、130、132、134、138、139、152、154、164、169、171～173、176～178、203、237～239、243～247、249、255、258、259、261、262、264～271、273～275、277～281、283～288、293～313、321、323、324、332 及び 338～340に記載の化合物（塩の形で記載される場合もある）、又はこれらの化合物の塩の中から選択されるものであることがさらに好ましい。

【0056】

また、前記の一般式(I)及び(II)の化合物について示した選択と同じ選択が、一般式(III)の化合物についても同様に適用し得る。

【0057】

ある場合には、本発明の化合物〔すなわち、一般式(I)、(II)又は(III)で示される化合物〕は、非対称炭素原子を有し得る。その結果、本発明の化合物は2つの可能な鏡像異性体、すなわち“R”配置及び“S”配置を有する。本発明は、上記の2つの鏡像異性体及びこれらの全ての組み合わせ、例えばラセミ“RS”混合物を包含する。単純化のために、構造式に特定の配置が示されていない場合には上記の2つの鏡像異性体及びその混合物が示されていると理解されるべきである。

10

【0058】

また、本発明は、有効成分として一般式(II)で示される化合物又はその製薬学的に許容し得る塩を含有する医薬組成物に関し、またモノアミノオキシダーゼ、特にモノアミノオキシダーゼBを阻害する医薬、脂質過酸化反応を阻害する医薬、ナトリウムチャンネルに対する調節活性を有する医薬、あるいは上記の3つの活性のうちの2つ又はその全部を有する医薬を調製するための一般式(II)で示される化合物の使用に関する。

【0059】

さらにまた、本発明は、医薬としての一般式(III)で示される化合物又はその製薬学的に許容し得る塩に関する。同様に、本発明は、有効成分として一般式(III)で示される化合物又はその製薬学的に許容し得る塩を含有する医薬組成物に関し、またモノアミノオキシダーゼ、特にモノアミノオキシダーゼBを阻害する医薬、脂質過酸化反応を阻害する医薬、ナトリウムチャンネルに対する調節活性を有する医薬、あるいは上記の3つの活性のうちの2つ又はその全部を有する医薬を調製するための一般式(III)で示される化合物の使用に関する。

20

【0060】

特に、一般式(I)、(II)又は(III)で示される化合物は、次の病気：すなわち、パーキンソン病、老人性痴呆、アルツハイマー病、ハンチン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、精神分裂病、うつ病、精神病、片頭痛又は疼痛、特に神経性疼痛のうちの一つを治療する医薬を調製するために使用することができる。

【0061】

製薬学的に許容し得る塩とは、特に無機酸との付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、二リン酸塩及び硝酸塩、又は有機酸との付加塩、例えば酢酸塩、マレイン酸、フマル酸、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩(pamoate)及びステアリン酸塩を意味する。使用し得る場合には、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムのような塩基から形成される塩もまた本発明の範囲に包含される。製薬学的に許容し得る塩のその他の例に関しては、“Salt selection for basic drugs”, Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217を参照することができる。

30

【0062】

本発明の医薬組成物は、固体の形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、ゼラチンカプセル剤、リポソーム又は坐薬の形態であり得る。適当な固体支持体は、例えば、磷酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリジン及びワックスであり得る。

40

【0063】

また、本発明の化合物を含有する医薬組成物は、液体の形態、例えば溶液、乳化液、懸濁液又はシロップの形態で提供し得る。適当な液状支持体は、例えば水、有機溶剤例えばグリセロール又はグリコール及びこれらと水との種々の割合の混合物であり得る。

【0064】

本発明の医薬の投与は、局所、経口又は腹腔経路によって、あるいは筋肉内注射などによ

50

って投与することができる。

本発明の医薬の投与薬量は、使用する活性化合物の種類に応じて0.1mg～10 gの間にある。

【0065】

本発明によれば、前記の一般式(I)で示される化合物は以下に記載の方法によって製造することができる。

【0066】

本発明の化合物の製造：

概論

一般式(I)、(II)又は(III)に相当し、式中のΩがOH基を表す場合の本発明の化合物の製造は、PCT特許出願公開第W099/09829号明細書及び 欧州特許出願公開第432,740号明細書に記載の方法と同様の方法で行われる。

10

【0067】

一般式(I)、(II)及び(III)に相当し、式中のHetがイミダゾール環である場合の本発明の化合物については、当業者はPCT特許出願公開第W099/64401号明細書を有効に参考にすることができる。

【0068】

一般式(I)、(II)及び(III)に相当する本発明の別の化合物の製造は、PCT特許出願公開第W098/58934号明細書〔特に、この文献の第39～45頁の一般式(XXV)及び(XXVIII)の中間体の製造参照〕に記載の方法と同様の方法で行われる。

20

【0069】

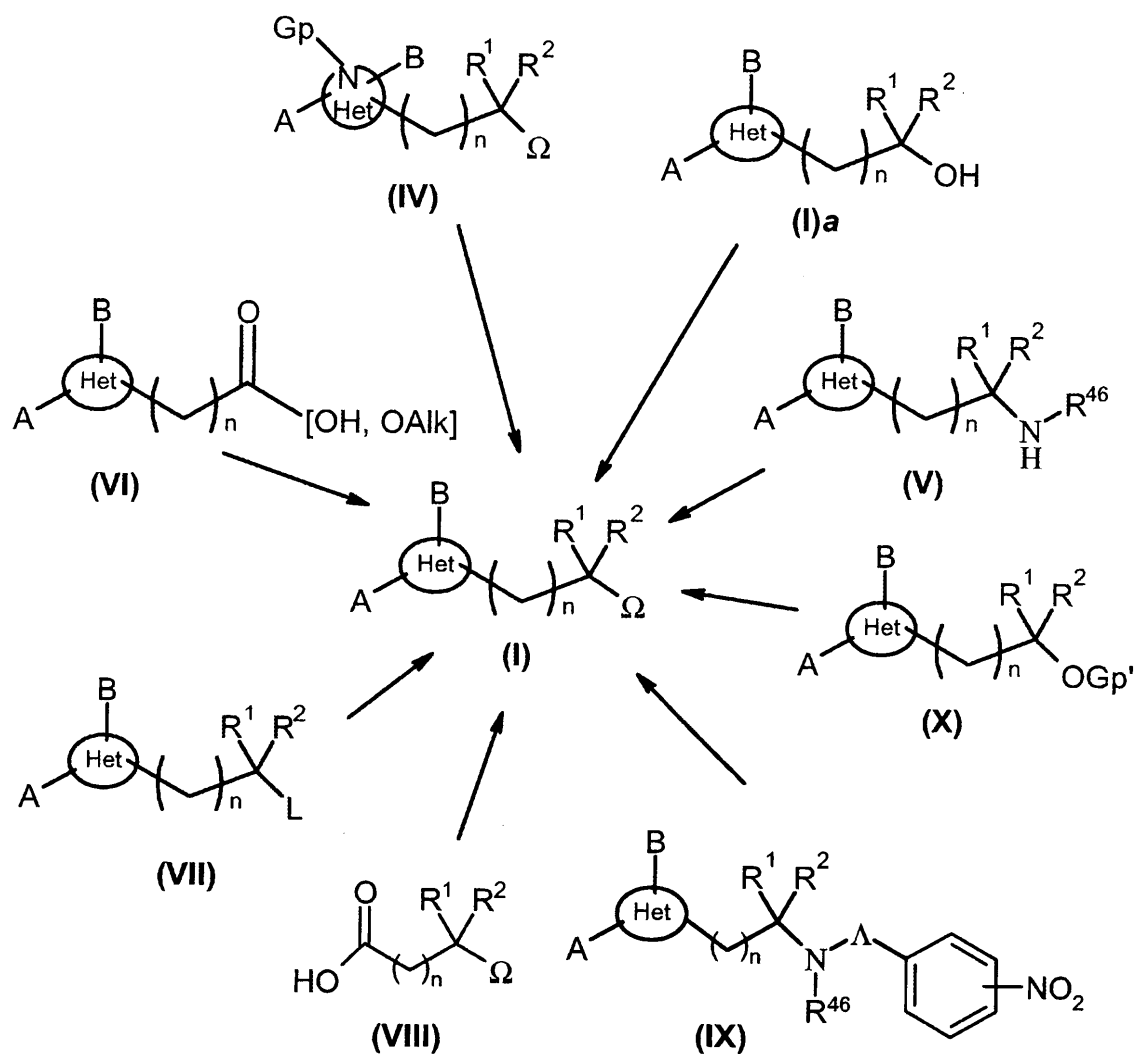
一般式(I)で示される化合物の製造

前記の一般式(I)で示される化合物は、一般式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)及び(I)aで示される中間体〔式中、A、B、Ω、R¹、R²、Het及びnは前記の意義を有し、Lは脱離性基、例えばハロゲン原子であり、Alkはアルキル基であり、Gpはアミン官能基の保護基、例えば2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEMと略記する)基であり、且つGp'はアルコール官能基の保護基、例えばベンジル、アセテート又はシリル型の基、例えばtert-ブチルジメチルシリル基であり、且つΛは結合手、あるいは基 -(CH₂)_x-、-CO-(CH₂)_x-、

-(CH₂)_y-O- or -C(=NH)- を表す〕から出発して、以下に例示する合成経路(反応工程図1)により製造することができる。勿論、当業者は、公知の保護基、特に文献：Protective groups in organic synthesis, 2nd ed., (John Wiley & Sons Inc., 1991)に記載の保護基の中からGp及びGp'以外の保護基を選択して使用することができる。

30

【0070】



反応工程図 1

【0071】

合成経路 1 : Hetはイミダゾールであり且つΩは基-NR⁴⁶R⁴⁷であるがカルバミン酸エステル型の基ではない

反応工程図 2 において、一般式 (I) (式中、A、B、R¹、R²、R⁴⁶、R⁴⁷、Het 及び n は前記の意義を有する) で示されるアミン及びカルボキサミドは、例えば Gp が SEM 基を表す場合には、一般式 (IV) で示されるアミンを THF 中で tert-ブチルアンモニウムフルオリド (TBAF と略記する) を用いて脱保護して、一般式 (I) で示される化合物の複素環のアミンを遊離させることによって製造することができる。一般式 (IV) で示される保護されたアミンは、*Biorg. and Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 915 及び *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 1901 及び特に PCT 特許出願第 W098/58934 号明細書に記載の一般的な合成経路によって入手することができる。

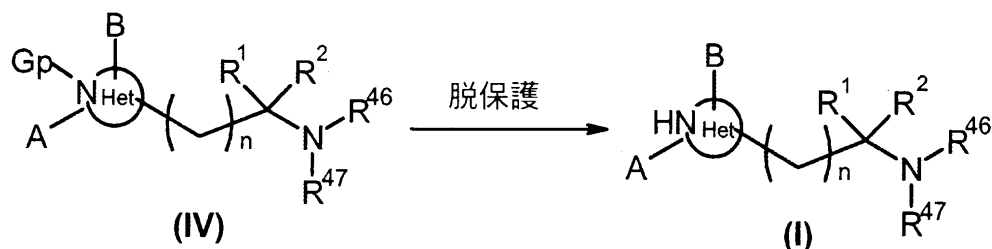
【0072】

10

20

30

40



反応工程図 2

10

【0073】

合成経路 2: Het はイミダゾール、オキサゾール又はチアゾールであり且つ Q は基-NR⁴⁶R⁴⁷である

反応工程図 3 において、一般式 (I) で示されるアミン及びカルボキサミド〔式中、A、B、R¹、R²、R⁴⁶、Het、g、k 及び n は前記の意義を有し、Δ はアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基、アリール基、アレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノアルキル基又はヒドロキシアルキル基を表し且つ Δ' は、g 又は k が 0 を表さないない場合には、アルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基又はアリール基を表し、あるいは Δ' は、g 又は k が 0 を表す場合には、アルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリールアルキル基又は好ましくは失活させたアリール基(すなわち、例えばニトロ基又はシアノ基のような電子吸引性基で置換されたアリール基)を表す〕は、一般式 (V) で示されるアミンと一般式 (XIII) で示されるカルボン酸(又は対応する酸塩化物)とをペプチド合成の標準的な条件下で縮合させることによって製造するか、あるいは一般式 (V) で示されるアミンと一般式 (XII) で示されるアルデヒドとを、メタノールのような低級脂肪族アルコール中で水素化トリアセトシキホウ素ナトリウム又は水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤の存在下で且つ場合によってはモレキュラーシーブの存在下で縮合させることによって製造するか、又は一般式 (V) で示されるアミンと一般式 (XI) で示されるハロゲン化誘導体 (Hal = ハロゲン原子) とを縮合させることによって製造する。特に、Δ がアレニル基、アレニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シアノアルキル基又はヒドロキシアルキル基を表す場合には、一般式 (V) で示される化合物は、一般式 (XI) で示されるハロゲン化誘導体と、溶媒例えばアセトニトリル、ジクロロメタン又はアセトン中で且つ塩基例えばトリエチルアミン又は炭酸カリウムの存在下で、周囲温度～溶媒の還流温度の間の温度で反応させることによって、一般式 (I) で示される対応する化合物に転化する。

20

30

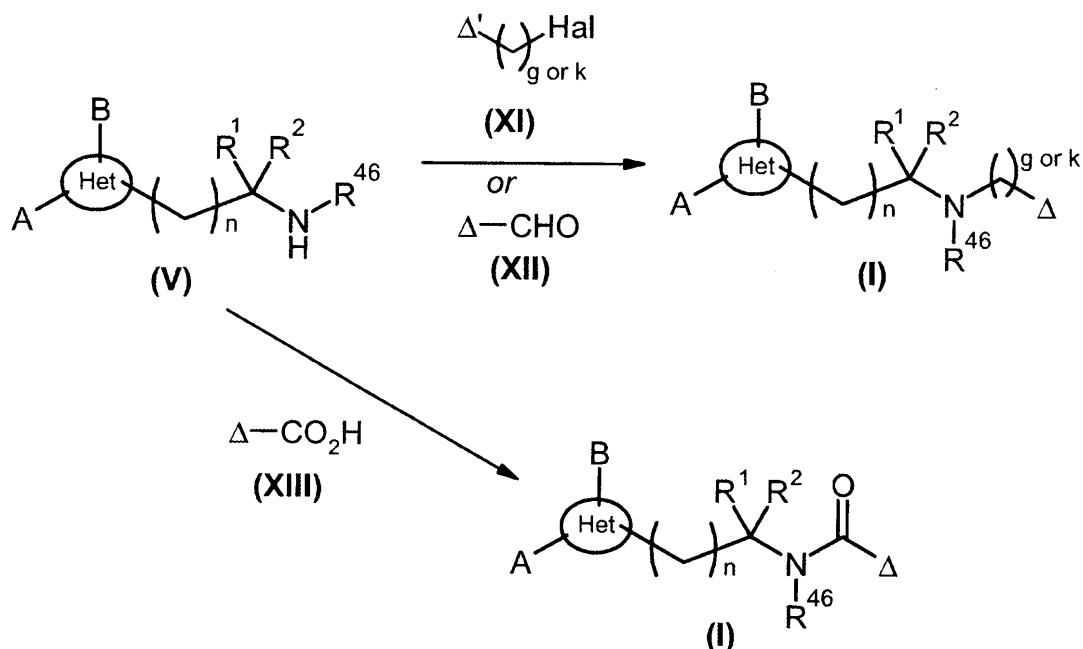
【0074】

一般式 (V) で示される誘導体は、特に、*Biorg. and Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 915 及び *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 1901、並びに特に国際出願公開第 W098/58934 号明細書に記載の一般的な合成経路によって入手することができる。

R⁴⁶ = H である場合には、一般式 (V) で示される化合物は、例えば国際出願 W098/58934 号明細書に記載の方法 (N-Boc-ザルコシナミドに代えて適当なアミノ酸を使用する) に従って製造することができる。

40

【0075】



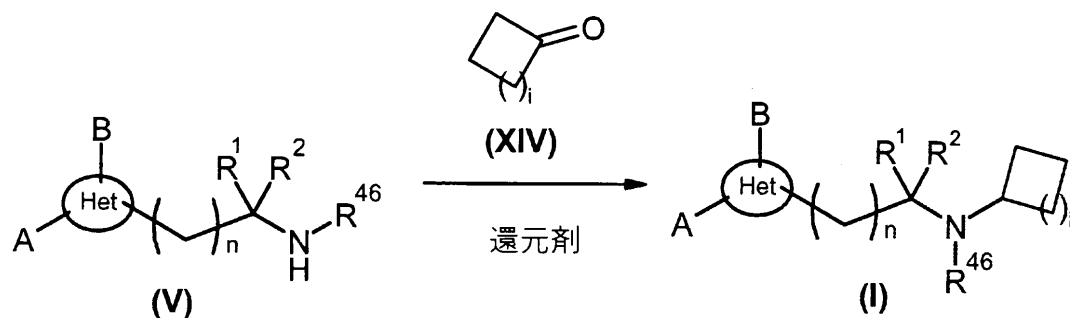
10

反応工程図 3

20

【0076】

R^{47} がシクロアルキル基を表す場合には、反応工程図 3aに示すように、一般式(I)(式中、A、B、 R^1 、 R^2 、 R^{46} 、Het 及び n は前記の意義を有し且つ i は0~4の整数を表す)で示されるアミンは、一般式(V)で示されるアミンと一般式(XIV)で示されるシクロアルキルケトンとを、メタノールのような低級脂肪族アルコール中で、水素化トリアセトシキホウ素ナトリウム又は水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤の存在下で且つ場合によってはモレキュラーシーブの存在下で周囲温度で縮合させることによって製造される。



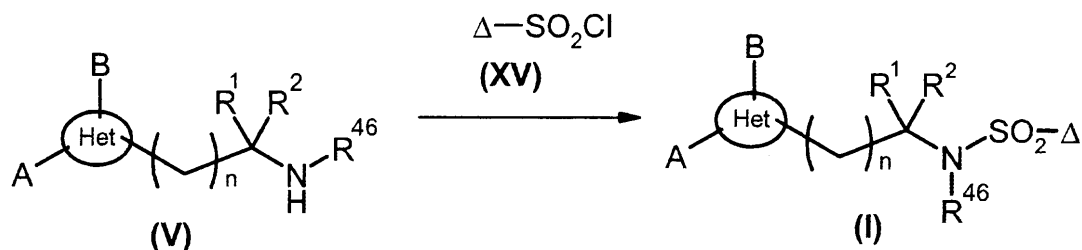
30

反応工程図 3a

40

【0077】

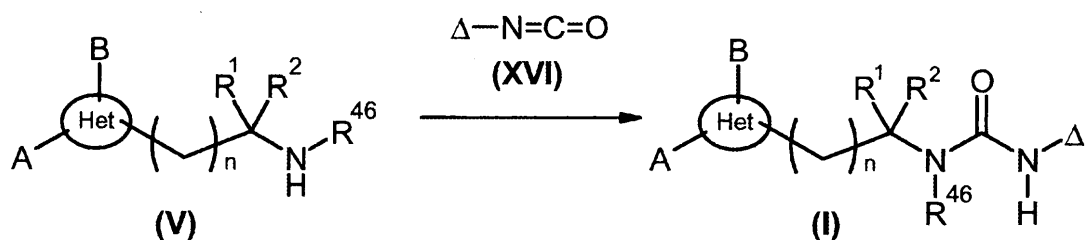
反応工程図 3bにおいて、一般式(I)(式中、A、B、 R^1 、 R^2 、 R^{46} 、Het 及び n は前記の意義を有し、 R^{47} は基- $SO_2 - \Delta$ を表し且つ Δ はアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基又はアリールアルキル基を表す)で示されるスルホンアミドは、一般式(V)で示されるアミンと一般式(XV)で示されるスルホクロリドとを、標準的条件下で、例えばジメチルホルムアミドのような溶媒中で周囲温度で縮合させることによって製造される。



反応工程図 3b

【0078】

反応工程図 3cにおいて、一般式(I)(式中、A、B、R¹、R²、R⁴⁶、Het 及び n は前記の意義を有し、R⁴⁷は基-CO-NH-Δを表し且つΔはアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基又はアリールアルキル基を表す)で示される尿素は、一般式(V)で示されるアミンと一般式(XVI)で示されるイソシアネートとを、ジクロロメタン又は1,2-ジクロロエタンのような不活性溶媒中で反応させることによって製造される。



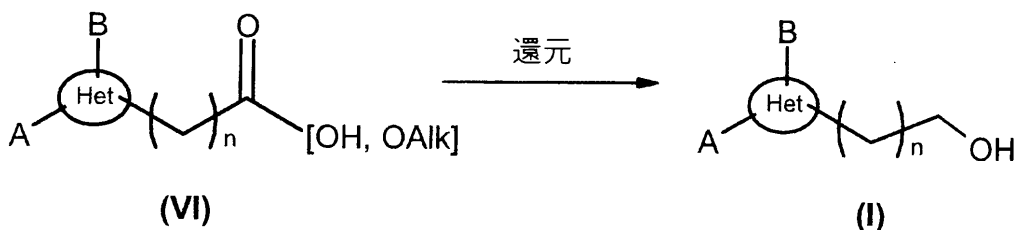
反応工程図 3c

【0079】

合成経路 3： Hetはオキサゾール又はチアゾールであり、R¹ 及び R² は両方共にH原子であり且つQがOH基である

反応工程図 4において、一般式(I)(式中、A、B、Het及びnは前記の意義を有し且つR¹及びR² は水素原子である)で示されるアルコール誘導体は、一般式(VI)で示される酸又はエステル(J. Med. Chem., 1996, 39, 237-245及び

PCT特許出願公開第W099/09829号明細書に記載の一般的な合成経路によって入手し得る)を還元することによって得られる。この還元は、例えば、テトラヒドロフランのような非プロトン性極性溶媒中で水素化ホウ素又は水素化リチウムアルミニウムあるいは水素化ジイソブチルアルミニウムを作用させることによって実施し得る。

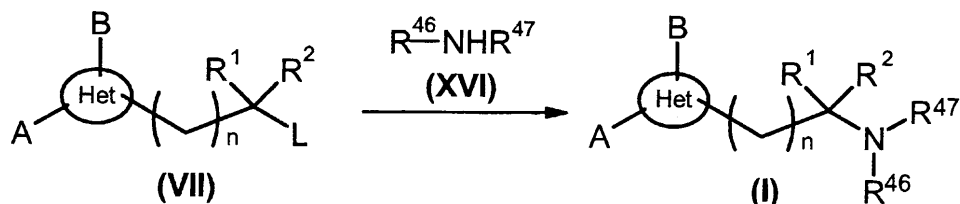


反応工程図 4

【0080】

合成経路 4： Hetはオキサゾール又はチアゾールであり且つΩは基-NR⁴⁶R⁴⁷である
反応工程図 5において、一般式(I)(式中、A、B、R¹、R²、R⁴⁶、R⁴⁷、Het及びnは前記の意義を有する)で示されるアミンは、J. Med. Chem., 1996, 39, 237-245及びPCT特許出願公開第W099/09829号明細書又は米国特許第4,123,529号明細書に記載の一般的な合成経路に従って、一般式R⁴⁶-NHR⁴⁷で示される第一級アミン又は第二級アミンと一般式(

VII)で示される化合物(式中、Lはハロゲン原子Halを表すことが好ましいが、メシレート基又はトシレート基を表すこともできる)とを縮合させることによって製造される。特に、この合成経路は、 R^{46} 及び R^{47} がこれらが結合している窒素原子と一緒に4～8員非芳香族複素環を形成するものである場合に使用することができる。この反応は、典型的には無水溶媒(例えば、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン又はアセトン)中で、塩基(例えば、トリエチルアミンの存在下の Na_2CO_3 又は K_2CO_3)の存在下で、好ましくは加熱しながら実施される。



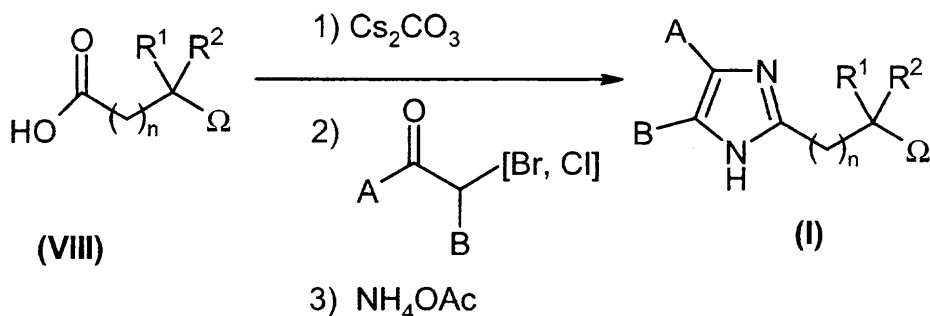
10

反応工程図 5

【0081】

合成経路 5 : Hetはイミダゾールであり且つ Ω はカルバミン酸エステル型の基である。 Ω がカルバミン酸エステル型の基である場合には、一般式(VIII)で示される酸を、炭酸セシウムを添加し、次いで式 $A-CO-CH(B)-[Br, Cl]$ で示される α -ハロゲノケトンと縮合させ、次いで過剰量の酢酸アンモニウム〔例えば、一般式(VIII)で示される酸1当量当たり15～20当量〕を加えることによって、一般式(I)で示されるイミダゾール誘導体の形に環化させることができる(反応工程図6)。この反応は、キシレン類の混合物中で且つ加熱しながら行うことが好ましい(また、適当である場合には、反応中に生成する水を同時に除去することもできる)。

20



30

反応工程図 6

【0082】

合成経路 6 : Hetはイミダゾール、オキサゾール又はチアゾールであり且つ Ω は基- $NR^{46}R^{47}$ である

40

Ω が基- $NR^{46}R^{47}$ であり、 R^{47} がアミノフェニレン、アルキルアミノフェニレン又はジアルキルアミノフェニレン型の末端基を有する場合には、反応工程図7において、一般式(I)で示される化合物〔式中、A、B、Het、n、 R^1 、 R^2 及び R^{46} は前記の意義を有し且つ Λ 結合手あるいは基- $(CH_2)_x-$ 、 $-CO-(CH_2)_x-$ 、 $-(CH_2)_y-O-$ 又は $-C(=NH)-$ を表し、x及びyは0～6の整数である〕は、一般式(IX)で示される化合物を還元することによって、例えば、溶媒、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン又はテトラヒドロフラン中で、パラジウム担持炭素型の触媒の存在下に水素を作用させることによって得ることができる。また、このニトロ官能基の還元は、例えば前記化合物を、適当な溶媒例えば酢酸エチルと少量のエタノール中で $SnCl_2$ の存在下で〔J. Heterocyclic Chem., (1987), 24, 927-930; Tetrahedron Letters (1984), 25 (

50

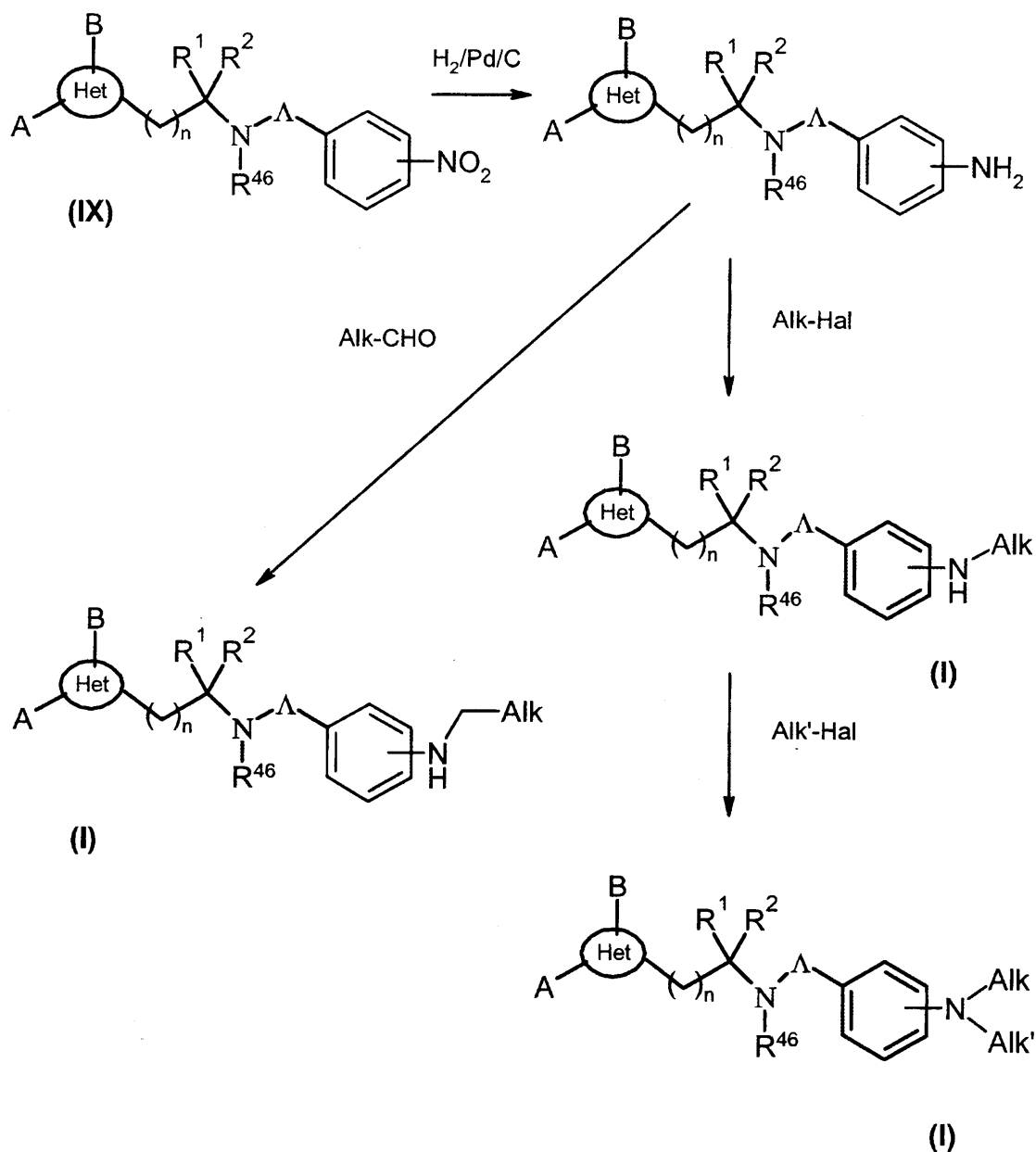
8), 839-842] 又は SnCl_2/Zn の存在下で [Synthesis, (1996), 9, 1076-1078] 加熱することによって、エタノールのような溶媒中で $\text{NaBH}_4\text{-BiCl}_3$ を使用して [Synth. Com., (1995) 25 (23), 3799-3803]、又はラネーニッケルをそれに加えたヒドラジン水和物と一緒に使用することによって [Monatshefte fur Chemie, (1995), 126, 725-732]、又は還流下でエタノールと塩化アンモニウムの混合物を使用して [Synlett (1998) 9, 1028] 加熱することによって行うことができる。

【0083】

R^{47} がアミノフェニレン、アルキルアミノフェニレン又はジアルキルアミノフェニレン型の基 (Alk及びAlk' は同一であるか又は異なるアルキル基である) である場合には、一般式 (IX) で示される化合物を還元して、一般式 (I) で示されるアニリン誘導体を生成し、場合によっては当業者に知られている標準的な反応に従ってモノ又はジアルキル化誘導体を生成する。上記のモノアルキル化は、アルデヒドを用いて還元アルキル化によって、又は

Alk-Halを用いる反応による親電子置換によって行われる。次いで、第二のアルキル化は、適当な場合にはハロゲン化アルキル $\text{Alk}'\text{-Hal}$ を使用して行われる。

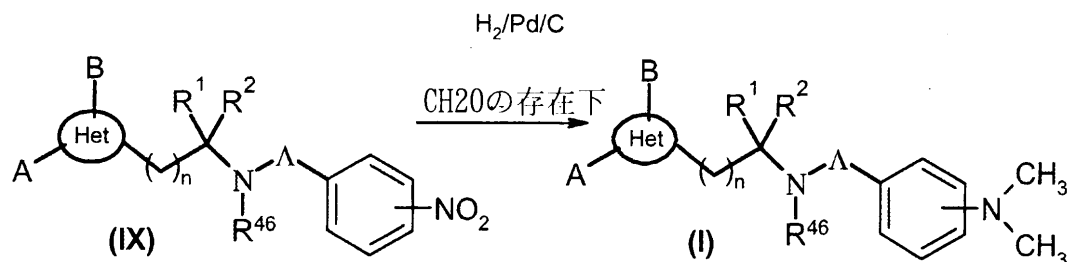
【0084】



反応工程図 7

【0085】

Alk=Alk'=-CH₃であり且つΛが基-CH₂-を表さない場合には、一般式(IX)で示されるニトロ誘導体を、エタノールのような溶媒中で且つパラジウム担持炭素型の触媒の存在下で水素流の下で適量のパラホルムアルデヒドを用いて処理する(反応工程図7a)。



10

反応工程図7a

【0086】

合成経路7: Hetはイミダゾール、オキサゾール又はチアゾールであり且つΩはOH基である

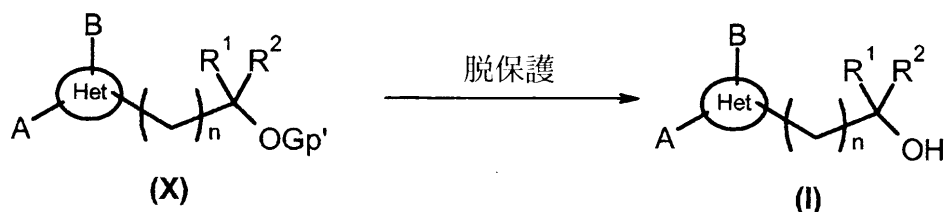
この反応経路は、ΩがOH基である場合に使用することができる。合成経路3と異なり、R¹及びR²は水素原子ではあり得ない。この場合、一般式(I)で示される化合物は、反応工程図8に従って、一般式(X)で示される保護されたアルコールの脱保護によって得ることができる。

20

【0087】

Gp'がシリル型の保護基である場合には、脱保護は、例えばテトラヒドロフランのような溶媒中でテトラ-tert-ブチルアンモニウムフルオリドを加えることによって行うことができる。Gp'がベンジル型の保護基である場合には、脱保護は、溶媒、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン又はテトラヒドロフラン中で水素化することによって行う。Gp'がアセテート型の保護基である場合には、脱保護は、例えば、メタノールのようなアルコール性溶媒中で炭酸ナトリウム又はカリウムを使用して行うことができる。その他の場合には、当業者は次の文献: Protective groups in organic synthesis, 2nd ed., (John Wiley & Sons Inc., 1991)を有効に参考にするであろう。

30



反応工程図8

【0088】

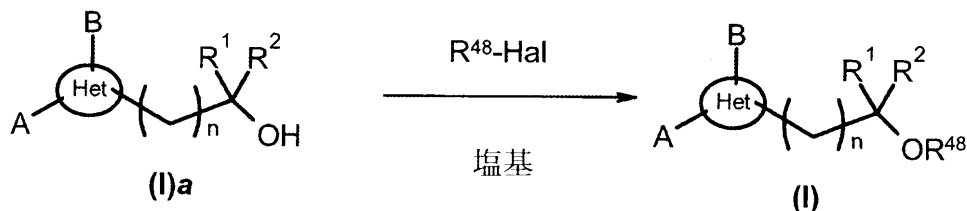
合成経路8: Hetはイミダゾール、オキサゾール又はチアゾールであり且つQは基-OR⁴⁸であり、R⁴⁸はH原子である

40

一般式(I)で示される化合物であって、式中のΩが基-OR⁴⁸であり、基R⁴⁸がH原子である化合物は、例えば反応工程図9に示すように、一般式(I)aで示されるアルコール〔これは前記の一般式(I)で示され、式中のΩがOH基を表す化合物である〕から、この化合物と一般式R⁴⁸-Hal (Hal=Br、Cl又はI)で示されるハロゲン化物とを、溶媒例えばジクロロメタン、アセトニトリル、無水テトラヒドロフラン又は無水エーテル中で且つ塩基例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム又はトリエチルアミンの存在下で反応させることによって得られる。基A、B、R¹及びR²がアルコール、フェノール、アミン又はアニリン官能基を有する場合には、一般式(I)aで示されるアルコールは当業者に知られている標準的な方法に従って、これらの官能基について保護工程/脱保護工程を付

50

加することが必要であり得る(これらの工程は反応工程図9に示していない)。



反応工程図9

10

【0089】

合成中間体の調製

一般式(V)で示されるイミダゾール類及びチアゾール類の調製

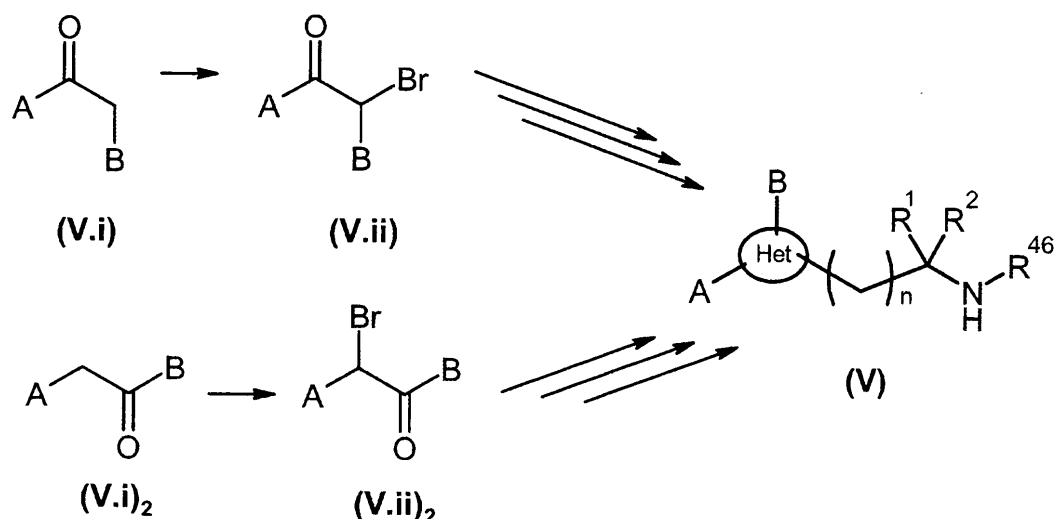
一般的方法

市販されていない一般式(V.i)又は(V.i)₂〔式中、A及びBは一般式(I)において定義した意義を有する〕で示されるケトン誘導体は、反応工程図3.1に示すように、臭素化剤、例えば酢酸エチル又はジクロロメタンのような溶媒中で酢酸の存在下のCuBr₂〔J. Org. Chem., (1964), 29, 3459〕、臭素〔J. Het. Chem., (1988), 25, 337〕、N-ブロモコハク酸イミド〔J. Amer. Chem. Soc., (1980), 102, 2838〕、エーテル、エタノール又は酢酸中のHBr又はBr₂〔Biorg. Med. Chem. Lett., (1996), 6(3), 253-258; J. Med. Chem., (1988), 31(10), 1910-1918; J. Am. Chem. Soc., (1999), 121, 24〕と、あるいは臭素化樹脂〔J. Macromol. Sci. Chem., (1977), A11, (3) 507-514〕を使用して反応させることにより、一般式(V.ii)又は(V.ii)₂で示される対応α-ブロモケトンに転化させる。式中のAがp-ジメチルアミノフェニル基である場合には、文献

20

Tetrahedron Lett., 1998, 39 (28), 4987に記載の操作方法を使用することができる。この場合には、一般式(V)で示されるアミンは、以下に記載の反応工程図3.2(イミダゾール類)及び3.3(チアゾール類)に示す方法に従って得られる。

【0090】



30

40

反応工程図3.1

【0091】

反応工程図3.1に示す合成法の別法として、適当ならば、当業者はα-ブロモケトンに代えてα-クロロケトンを使用することができる。

【0092】

一般式(V)で示されるイミダゾール類の製造方法

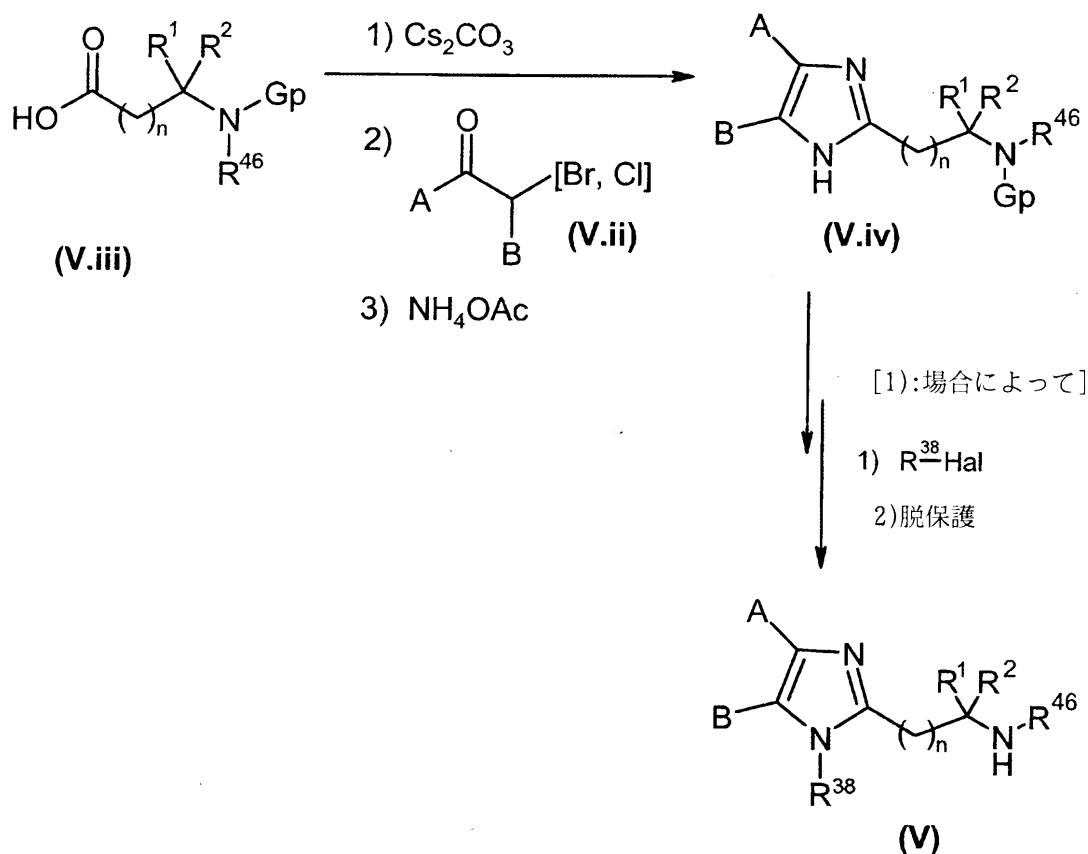
50

一般式(V.iii)で示される酸(式中、Gpはアミン官能基の保護基、例えばカルバミン酸エステル型の保護基を表す)を、反応工程図3.2に示すように、メタノール又はエタノールのような溶媒中で Cs_2CO_3 で処理する。得られたセシウム塩に、ジメチルホルムアミドのような不活性溶媒に溶解した一般式(V.ii)で示される α -ハロゲノケトンを加える。中間体であるケトエステルは、キシレン(その異性体の混合物)中で大過剰の酢酸アンモニウム(例えば、15又は20当量)の存在下で加熱還流することにより環化させて、一般式(V.iv)で示されるイミダゾール誘導体を生成する(生成した水は必要に応じて反応中に除去する)。

【0093】

R^{38} がH原子でない場合には、一般式(V.iv)で示される化合物のイミダゾール環のアミン官能基は、ハロゲン化誘導体 $\text{R}^{38}\text{-Hal}$ (Hal =ハロゲン原子)との反応によって置換される；この場合、保護されたアミン官能基は、標準条件下で(例えば：保護基がカルバミン酸エステル型の保護基である場合には、有機溶媒中でトリフルオロ酢酸又は HCl を用いて、あるいは保護基がカルバミン酸ベンジル型の場合にはパラジウム担持カーボンの存在下で)脱保護される。

【0094】



反応工程図3.2

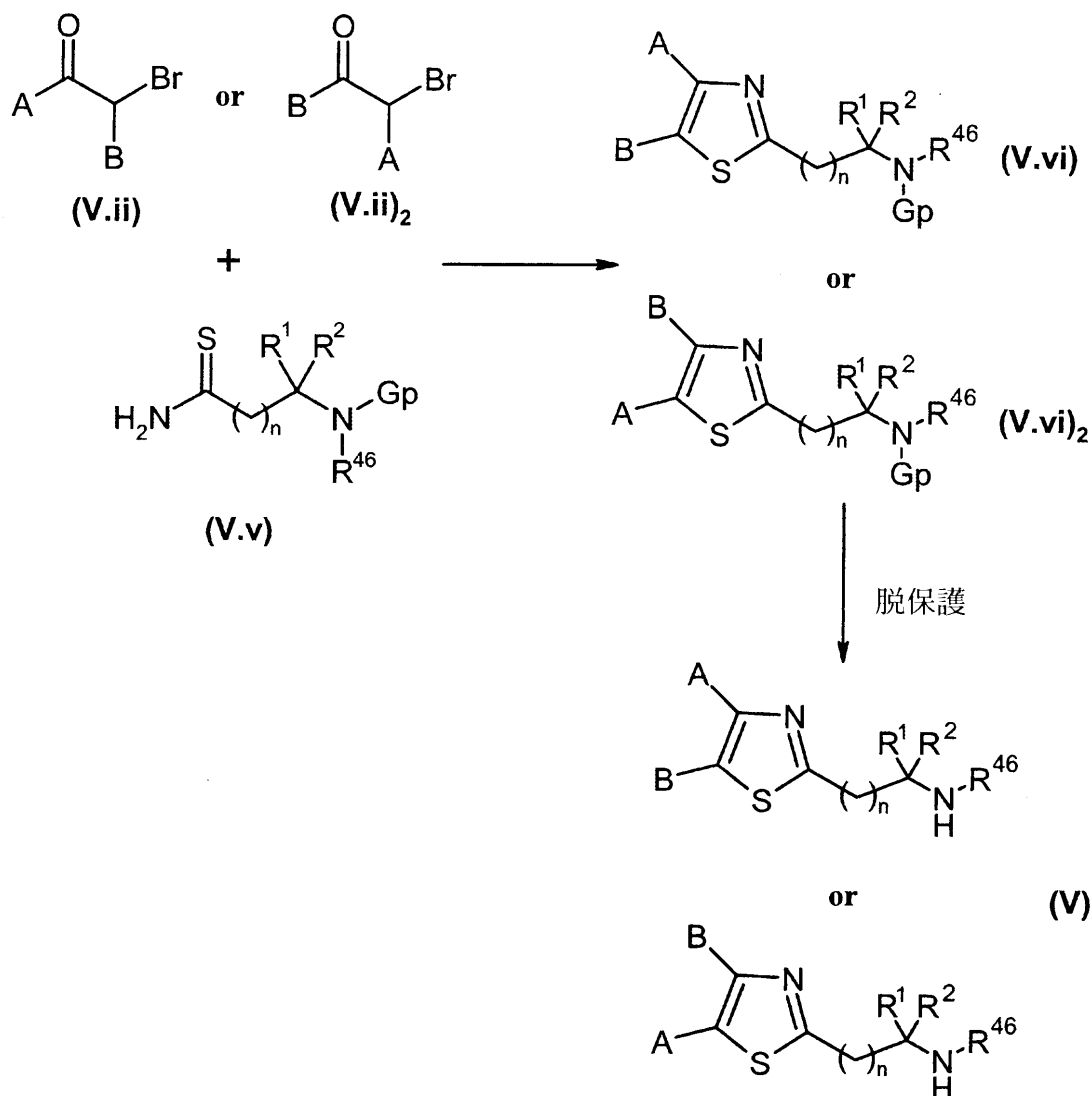
【0095】

一般式(I)₁又は(I)₂で示される化合物を製造するための一般式(V)で示されるチアゾール類の製造

対応するカルボキサミドとLawesson試薬又は $(\text{P}_2\text{S}_5)_2$ との反応により得られる一般式(V.v)で示されるチオカルボキサミド(式中、Gpはアミン官能基の保護基、例えばカルバミン酸エステル型の保護基を表す)を、反応工程図3.3に示すように、文献〔J. Org. Chem., (1995), 60, 5638-5642〕に記載の実験方法に従って、一般式(V.ii)又は(V.ii)₂で示される α -ブロモケトンと反応させる。次いで、保護されたアミン官能基を、強酸媒体中で標準条件下で(例えば：保護基がカルバミン酸エステル型の場合には、有機溶媒中でトリフル

オロ酢酸又はHClを用いて)脱保護して一般式(V)で示されるアミンを遊離させる。

【0096】

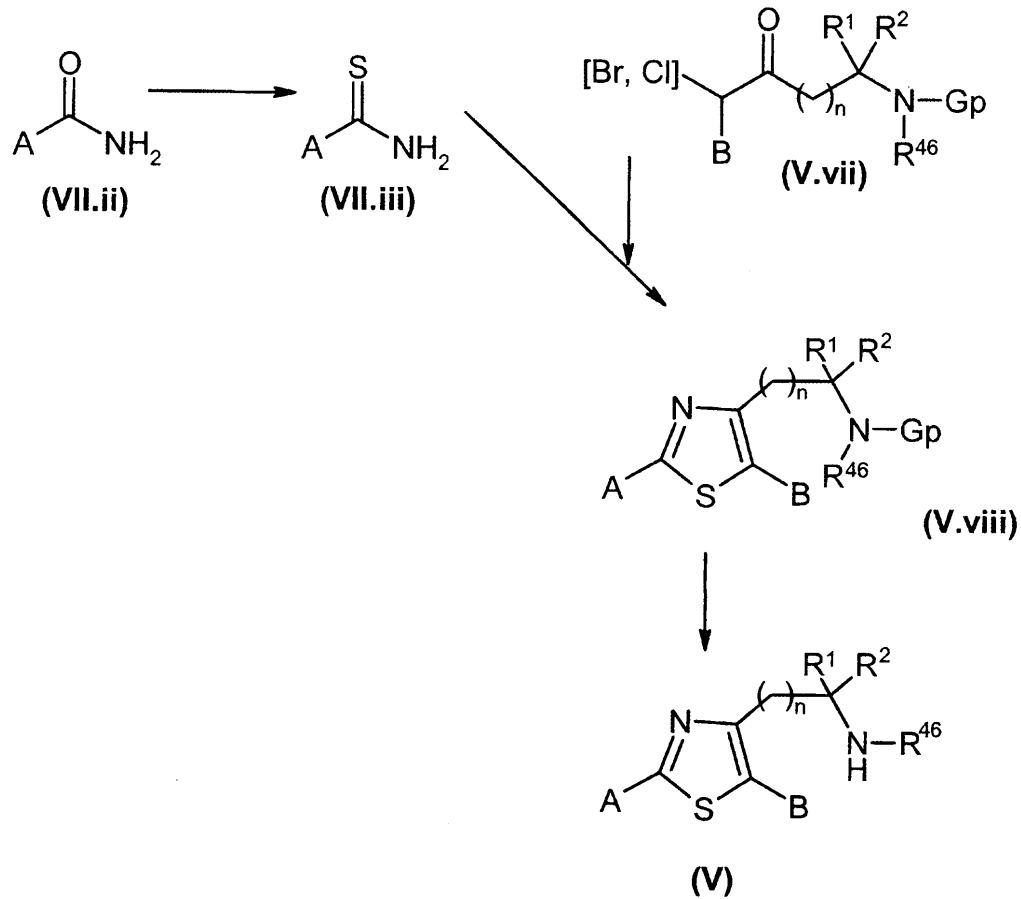


反応工程図 3.3

【0097】

一般式(I)₃で示される化合物を製造するための一般式(V)で示されるチアゾール類の製造
これらの化合物は以下の反応工程図3.4に要約した方法に従って得られる。一般式(VII.ii)
(P₂S₅)₂を用いて処理し、次いで得られた一般式(VII.iii)で示されるチオカルボキサミド
を一般式(V.vii)で示されるハロゲン化誘導体と反応させる [Biorg. Med. Chem. Lett.,
(1996), 6(3), 253-258; J. Mod. Chem., (1988), 31(10), 1910-1918; Tetrahedron Let
t., (1993), 34(28), 4481-4484; 又は J. Med. Chem., (1974), 17, 369-371; あるいは B
ull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci., (Engl Transl) (1980) 29, 1830-1833]。次い
で、このようにして得られた一般式(V.viii)で示される保護されたアミンを、当業者に知
られている標準条件下で(例えば: 保護基がカルバミン酸エステル型の場合には、有機溶
媒中でトリフルオロ酢酸又はHClを用いて)脱保護する。

【0098】



反応工程図 3.4

【0099】

一般式(I)₃で示される化合物を製造するための一般式(V)で示されるオキサゾール類の製造

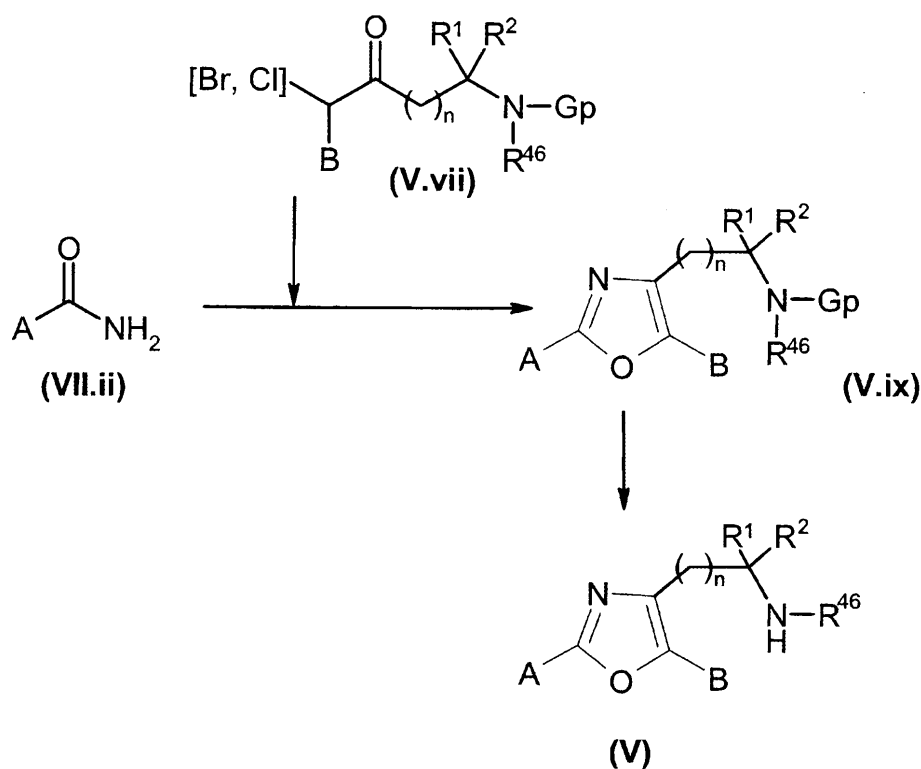
これらの化合物は以下の反応工程図3.5に要約した方法に従って得られる。一般式(VII.ii)で示されるカルボキサミドを、一般式(V.vii)で示されるハロゲン化誘導体と反応させる。次いで、このようにして得られた一般式(V.ix)で示される保護されたアミンを、当業者に知られている標準条件下で(例えば：保護基がカルバミン酸エステル型の場合には、有機溶媒中でトリフルオロ酢酸又はHClを用いて)脱保護する。

【0100】

10

20

30



10

20

反応工程図 3.5

【0101】

一般式(V.i)で示されるケトン誘導体及び一般式(V.ii)、(V.ii)₂又は(V.vii)で示されるα-ブロモケトン誘導体の調製

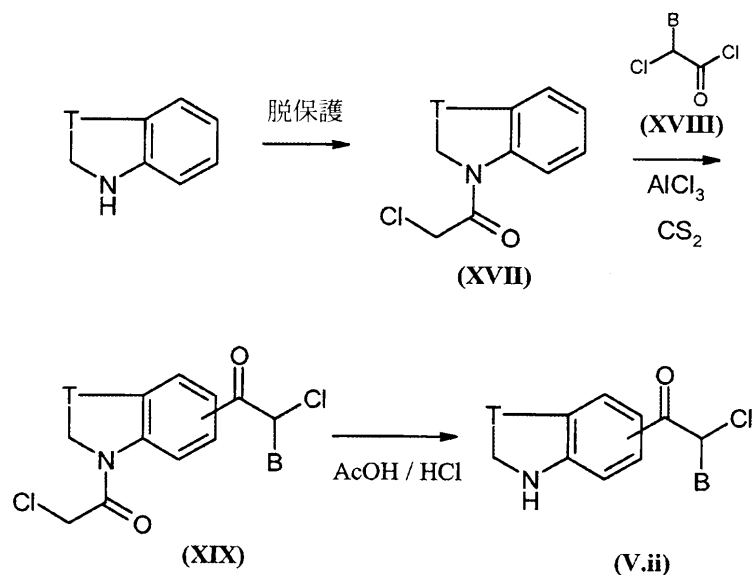
市販されていない一般式(V.i)で示されるケトン誘導体又はそのα-ブロモケトン類縁体は、文献に記載の方法又は当業者に採用されている類似の方法によって入手し得る。特に、

◆ Aがインドリニル基又はテトラヒドロキノリル基を表す場合には、一般式(V.i)で示される化合物は、例えばJ. Mod. Chem., (1986), 29, (6), 1009-1015 又は J. Chem. Soc., Perkin Trans.1 (1992), 24, 3401-3406のような文献に記載の方法で入手し得る。

30

【0102】

また、一般式(V.ii)で示される化合物（式中、Aはインドリニル基又はテトラヒドロキノリル基を表し、R³³はH原子を表す）は、J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 (1992), 24, 3401-3406に記載の方法を若干変化させた方法に従って合成することができる。この方法を以下の反応工程図3.6に要約する。



10

反応工程図3.6

【0103】

上記のインドリン又はテトラヒドロキノリン〔式中のTが基-CH₂-又は-(CH₂)₂-を表す〕をクロロアセチルクロリドを使用して保護して一般式(XVII)で示される化合物を得、これをフリーデル・クラフツ反応〔二硫化炭素のような溶媒中で且つ塩化アルミニウムの存在下の一般式(XVIII)(式中、Bは前記と同じ意義を有する)で示される置換α-クロロアセチルクロリド〕に供して、一般式(XIX)で示される化合物を得る。次いで、一般式(XIX)で示される化合物を、酸、例えば酢酸/HCl混合物の存在下で加水分解して、一般式(V.ii)で示される化合物をm-異性体とp-異性体の混合物の形で製造した。これらの異性体は、氷酢酸のような溶媒から分別結晶化することによって分離することができる。

20

【0104】

当業者は、式中のAがインドリニル基又はテトラヒドロキノリル基を表し、R³³がH原子を表さない場合は、前記の合成方法をどのように適用するかについては知っているであろう。例えば、R³³がアルキル基又はアラルキル基を表す場合には、前記の保護工程及び脱保護工程は不必要であろう。

30

【0105】

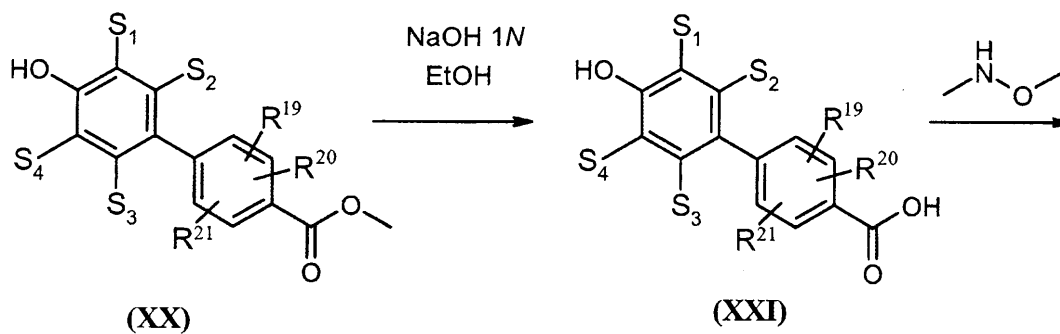
◆ Aが4-(4-ヒドロキシフェニル)-フェニル型の基を表す場合には、一般式(V.i)で示される化合物は、文献、例えばJ. Org. Chem., (1994), 59(16), 4482-4489に記載の方法によって入手し得る。

【0106】

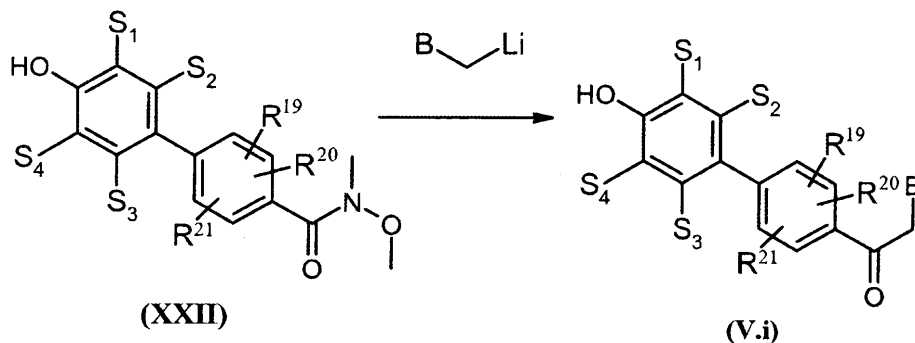
別法として、一般式(V.i)及び(V.ii)で示され、式中のAが4-(4-ヒドロキシフェニル)-フェニル型の基を表す化合物は、例えば以下の反応工程図3.7に例示する方法によって入手し得る。

40

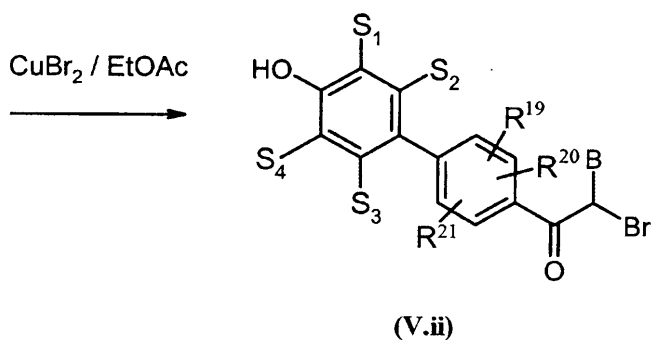
【0107】



10



20



30

反応工程図 3.7

【0108】

一般式(V.i)又は(V.ii)〔式中、 S_1 、 S_2 、 S_3 及び S_4 は、それぞれ独立して一般式(I)に記載の水素原子、OH基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルコキシ基又は基- $NR^{10}R^{11}$ の中から選択される〕で示される化合物は、反応工程図

3.7に示すように一般式(XX)で示されるエステルから調製される〔特に、Chem. Lett., (1998), 9, 931-932 及び Synthesis (1993), 8, 788-790 参照〕。勿論、当業者は、置換基 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 S_1 、 S_2 、 S_3 及び S_4 の性質に基づいて得られるフェノール又はアニリン官能基を、これらの官能基が残りの化学合成を妨げないように、反応工程図3.7に示した工程の他に、これらの官能基の脱保護工程〔及び、その後の一般式(I)の化合物の合成における脱保護工程〕に導き得る。一般式(XX)で示されるエステルを加水分解させて一般式(XXI)で示される酸を得る。次いで、この酸を、ジメチルホルムアミド又はジクロロメタンのような溶媒中で、トリエチルアミンのような塩基と、ジシクロヘキシルカルボジイミド又は1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩と、ヒドロキシベンゾトリアゾールとの存在下で、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン

40

〔Syn. Commun., (1995), 25(8), 1255: Tetrahedron Lett., (1999), 40(3), 411-414

50

〕とのカップリング反応に供して、一般式(XXII)で示される中間体を得る。一般式(V.i)で示される化合物は、一般式(XXII)で示される化合物から MeLi との置換反応〔J. Med. Chem., (1992), 35(13), 2392〕によって調製される。一般式(V.ii)で示されるブromoアセトフェノン類は、一般式(V.i)で示されるアセトフェノンから前記の条件下で入手し得る。

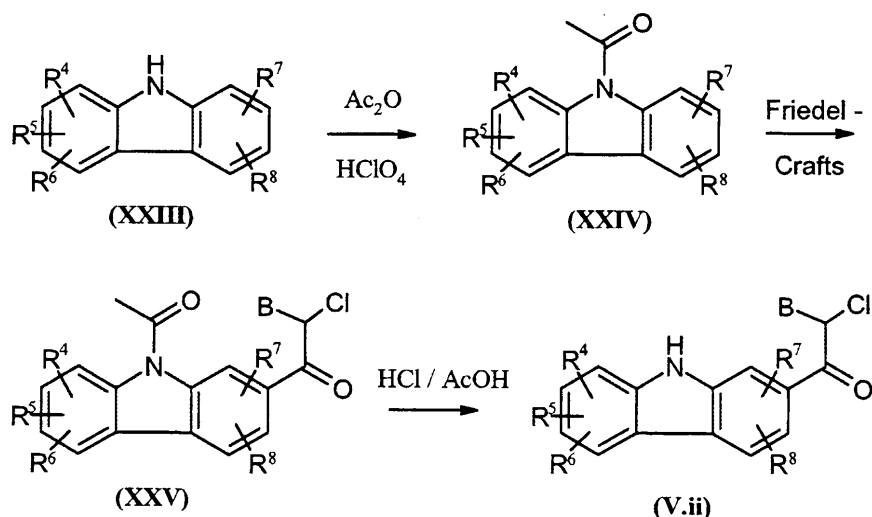
【0109】

◆ A がカルバゾリル基を表す場合には、一般式(V.i)で示される化合物は、文献、例えば J. Org. Chem., (1951), 16, 1198 又は Tetrahedron (1980), 36, 3017 に記載の方法によって入手し得る。

【0110】

別法として、一般式(V.ii)(式中、A はカルバゾリル基を表し、R⁹ は H 原子を表す)で示される化合物は、Tetrahedron (1980), 36, 3017 に記載の A = カルバゾリル基である場合の方法を若干変化させた方法に従って、合成することができる。この方法は以下の反応工程図3.8に要約する。

【0111】



反応工程図3.8

【0112】

一般式(XXIII)で示されるカルバゾールを無水酢酸を用いて保護して一般式(XXIV)で示される化合物を得、これをフリーデル・クラフツ反応〔二硫化炭素のような溶媒中で且つ塩化アルミニウムの存在下の前記の一般式(XVIII)で示される置換クロロアセチルクロリドを用いて〕に供して、一般式(XXV)で示される化合物を得る。

【0113】

次いで、アミン官能基を保護しているアシル基を、酸、例えば AcOH/HCl 混合物の存在下で加水分解して、一般式(V.ii)で示される化合物を得る。A がカルバゾリル基を表し、基中の R⁹ がアルキル基又は基-COR¹⁵を表す場合(反応工程図3.8には示していない)、最初のアシル化工程は必要がなく、反応工程図3.8の最後の2工程が一般式(V.ii)で示される化合物を得ることを可能にする。勿論、当業者は置換基 R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 及び R⁸ の性質に基づいて得られるフェノール又はアニリン官能基を、これらの官能基が残りの化学合成を妨げないように、反応工程図3.8に示した工程の他に、保護工程〔及び、その後の一般式(I)の化合物の合成における脱保護工程〕に導き得る。

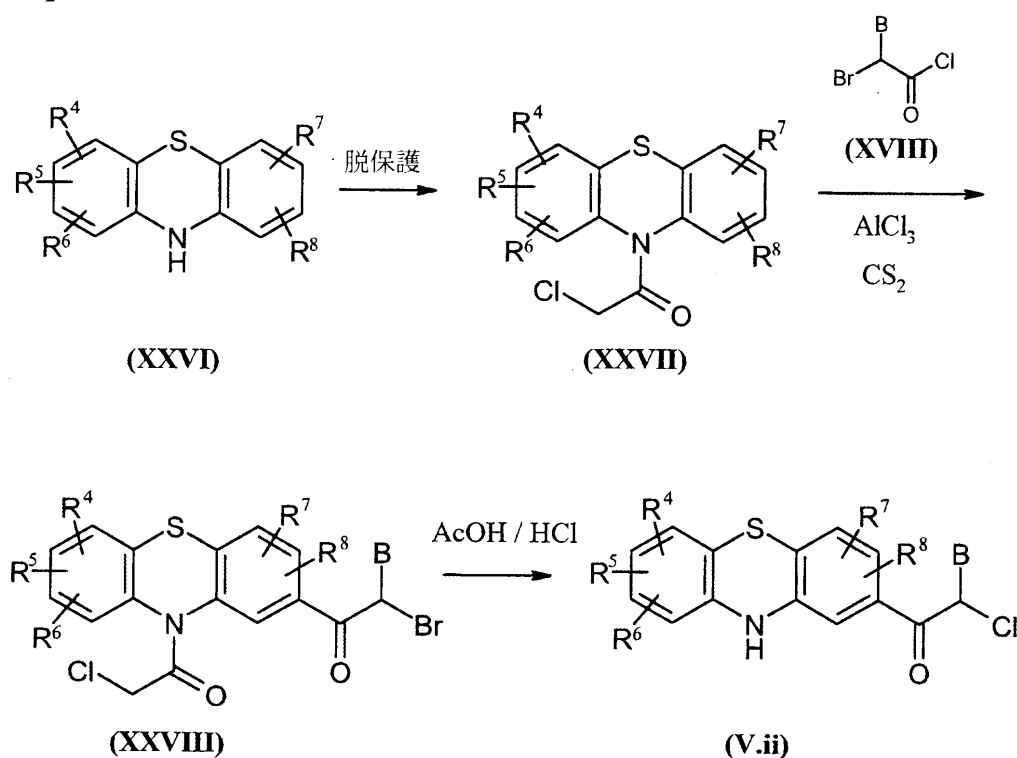
【0114】

◆ A がフェノチアジニル基を表す場合には、一般式(V.i)及び(V.ii)で示される中間体は、文献：J. Heterocyclic Chem., (1978), 15, 175-176 及び Arzneimittel Forschung (1962), 12, 48 に記載の方法によって入手し得る。

【0115】

別法として、一般式(V.ii)で示され、式中のAがフェノチアジニル基を表す中間体は、Arzneimittel Forschung (1962), 12, 48 においてフェノチアジニル基について記載された方法を若干変化させた方法に従って調製することができる。この方法を以下の反応工程図3.9に要約する(また、実施例も参照のこと)。一般式(XXVI)で示されるフェノチアジンを、クロロアセチルクロリドを使用して保護して一般式(XXVII)で示される化合物を得、次いでこれをフリーデル・クラフツ反応に供して〔二硫化炭素のような溶媒中で且つ塩化アルミニウムの存在下で一般式(XXVIII)で示される化合物〕、一般式(XXVIII)で示される化合物が得られる。この方法の最後の工程の間に、HCl/酢酸を用いた加水分解は、ハロゲン交換を伴い、一般式(V.ii)で示されるクロロケトンを得ることを可能にする。勿論、当業者は、置換基 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 の性質に基づいて得られるフェノール又はアニリン官能基を、これらの官能基が残りの化学合成を妨げないように、当業者を反応工程図3.9に示した工程の他に、これらの官能基の保護工程〔及び、その後の 一般式(I)の化合物の合成における脱保護工程〕に導き得る。

【0116】



反応工程図3.9

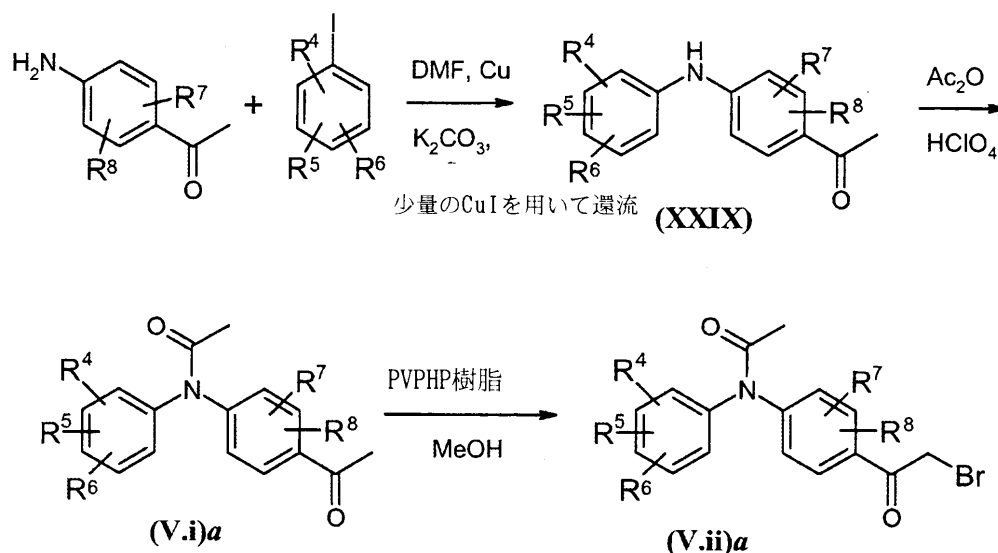
【0117】

◆ Aがフェニルアミノフェニル基を表す場合には、一般式(V.i)で示される化合物は、例えば Chem. Commun., (1998), 15, (6) 1509-1510又はChem Ber., (1986), 119, 3165-3197のような文献に記載の方法によって、又は当業者によって採用される同様の法に従って調製し得る。

【0118】

例えば、一般式(V.i)a 及び (V.ii)a (式中、Aはフェニルアミノフェニル基を表す) で示される中間体〔これはアニリン官能基がアセチル化されている一般式(V.i)及び(V.ii)で示される対応化合物に相当する〕は、Chem Ber., (1986), 119, 3165-3197においてフェニルアミノフェニル基について記載されている方法を若干変化させた方法に従って調製することができる。この方法を以下の反応工程図3.10に要約する。

【0119】



反応工程図3.10

【0120】

合成すべき一般式(I)で示される化合物の基 R^9 が水素原子又はアセチル基である場合（反応工程図3.10には示していない）には、CuIの存在下でカップリング反応を行った後に形成される一般式(XXIX)で示されるジフェニルアミンを、例えば無水酢酸を用いてアセチル化することにより保護して、一般式(V.i)aで示される化合物を得る。合成すべき一般式(I)で示される化合物の基 R^9 が水素原子又はアセチル基ではない場合（反応工程図3.10には示していない）には、前記のアセチル化工程を、当業者に知られている標準的な方法に従って前記アニリンの置換工程に置き換えて一般式(V.i)で示される対応化合物を得る。次いで、一般式(V.i)aで示される化合物〔又は反応工程図3.10に示されない場合の一般式

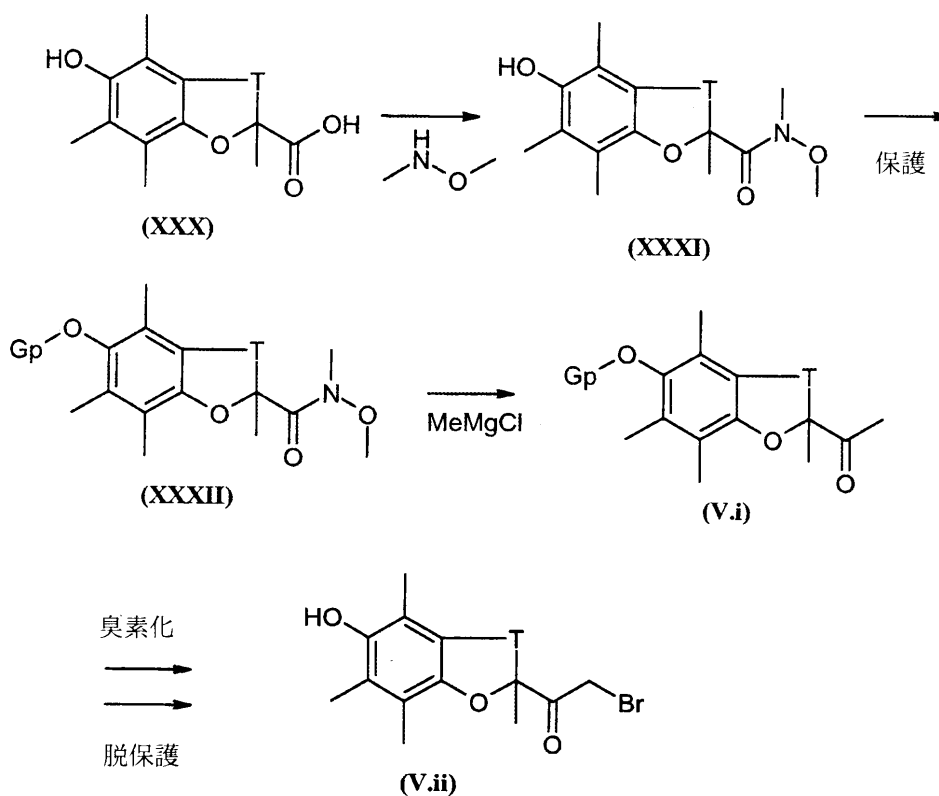
(V.i)で示される化合物〕を、J. Macromol. Sci. Chem., (1977), A11, (3), 507-514に記載の臭素化樹脂、PVPHP樹脂〔Poly(VinylPyridinium Hydrobromide Perbromide)〕を使用して臭素化反応に供して、一般式(V.ii)aで示される化合物

〔又は反応工程図3.10に示されていない場合の一般式(V.ii)で示される化合物〕を得る。勿論、当業者は、置換基 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 の性質に基づいて得られるフェノール又はアニリン官能基を、これらの官能基が残りの化学合成を妨げないように、反応工程図3.10に示した工程の他に、これらの官能基の保護工程〔及び、その後の一般式(I)の化合物の合成における脱保護工程〕に導き得る。アセチル化されたアニリン官能基の脱保護は、原則として、一般式(I)の化合物の合成の最終工程の間に行われるであろう。

【0121】

◆ Aが一般式(I)に記載のベンゾピラン基又はベンゾフラン基を表す(但し、 R^{32} は水素原子を表す)を表す場合には、一般式(V.i)及び(V.ii)で示される中間体は下記の反応工程図3.11に例示する方法によって入手し得る。

【0122】



反応工程図 3.11

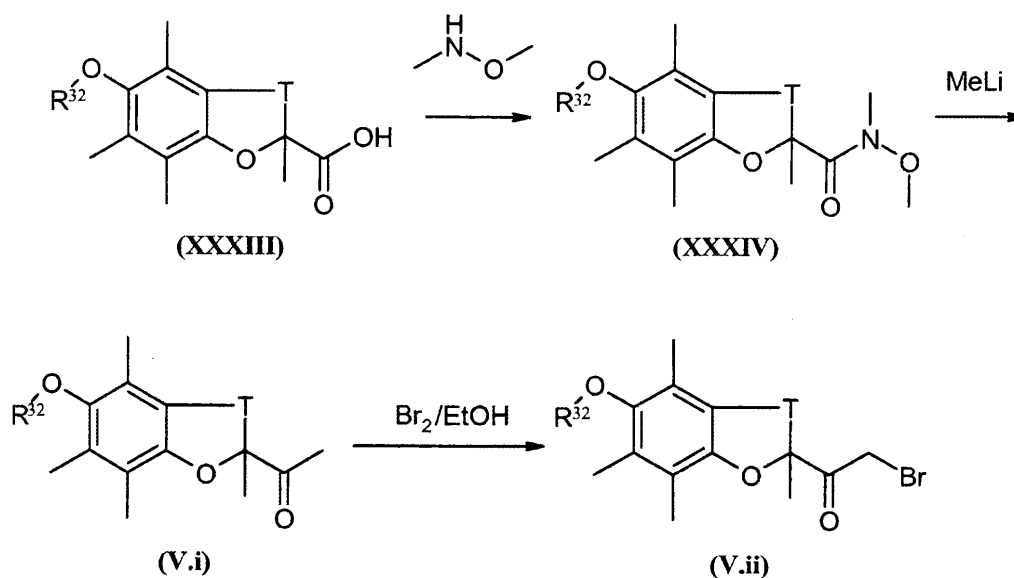
【0123】

反応工程図3.11に従って、一般式(V.i)及び(V.ii)(式中、Tは前記の意義を有し且つGp=保護基である)で示される化合物は、一般式(XXX)で示される酸から調製される。一般式(XX)で示される酸を、ジメチルホルムアミド又はジクロロメタンのような溶媒中で、トリエチルアミンのような塩基とジシクロヘキシルカルボジイミド又は1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩と、ヒドロキシベンゾチアゾールとの存在下で、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン〔*Syn. Commun.*, (1995), 25, (8), 1255; *Tetrahedron Lett.* (1999), 40, (3), 411-414〕とのカップリング反応に供して、一般式(XXXI)で示される中間体を得る。次いで、ベンジル化又はtert-ブチルジメチルシリル化誘導体の形のフェノール官能基の保護又は当業者に知られている他の保護基(Gp)によるフェノール官能基の保護を行い、一般式(XXXII)で示される化合物を得る。一般式(V.i)で示される化合物は、一般式(XXXII)で示される化合物から、グリニャール試薬 MeMgCl 〔*J. Het. Chem.*, (1990), 27, 1709-1712〕を用いるか又は MeLi 〔*J. Med. Chem.*, (1992), 35, 13〕を用いた置換反応により調製される。一般式(V.ii)で示されるプロモアセトフェノン類は、一般式(V.i)で示されるアセトフェノンから前記の条件下で入手し得る。

【0124】

別法として、一般式(V.ii)で示され、式中の R^{32} が水素原子又はアルキル基を表す化合物は、わずか3工程の方法に従って調製することができる(cf. 反応工程図3.12参照 — 実施例も参照のこと)。この方法では、一般式(V.ii)で示される化合物を得るための一般式(V.i)で示される化合物の最終工程の臭素化は、*J. Am. Chem. Soc.*, (1999), 121, 24に従って実施されるであろう。

【0125】



10

反応工程図 3.12

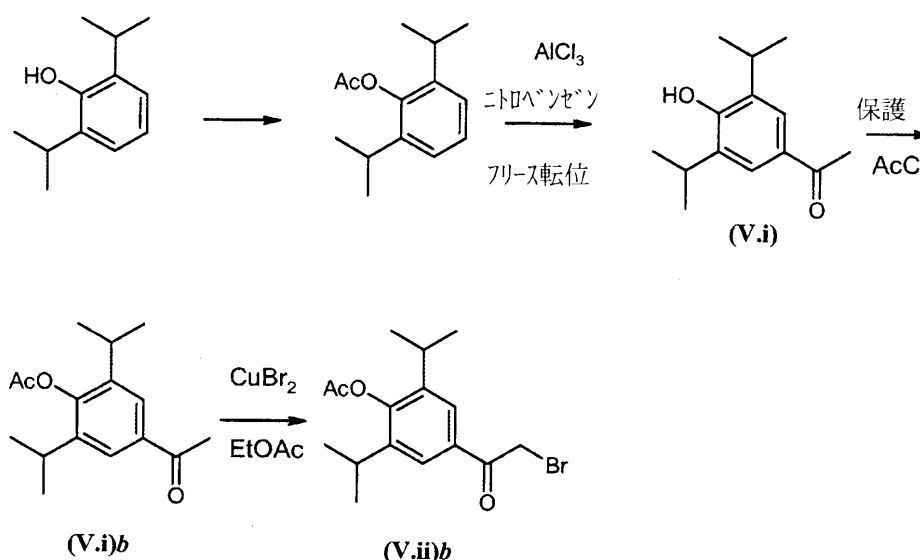
【0126】

Aが置換フェノール基を表す場合には、前記の一般式(V.ii)で示される中間体であってそのフェノール官能基がアセチル化されている中間体〔以下、一般式(V.ii)bで示される化合物として示す〕を使用する必要がある得る。特に：

20

◆ Aが4-ヒドロキシ-3,5-ジイソプロピルフェニル基を表す場合には、フェノール官能基がアセチル基で保護されている式(V.ii)で示される同種の α -プロモケトン誘導体は、以下の反応工程図3.13に要約したようにして調製することができる。

【0127】



30

40

反応工程図 3.13

【0128】

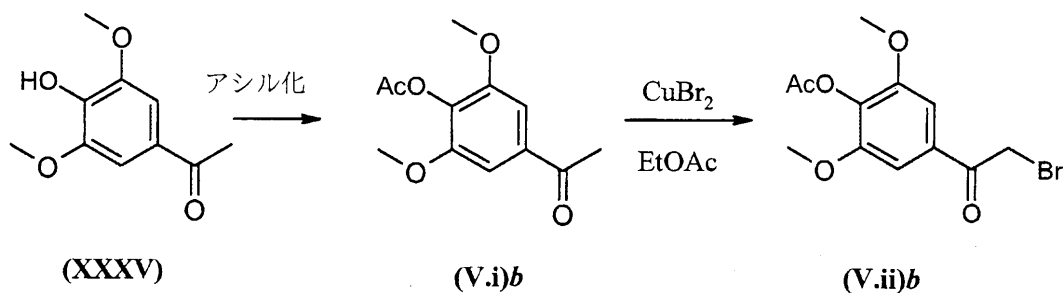
2,6-ジイソプロピルフェノールを、当業者に知られている方法に従って、例えば2,6-ジイソプロピルフェノールを無水トリフルオロ酢酸の存在下で酢酸と反応させるか又は塩基例えば K_2CO_3 の存在下で塩化アセチルと反応させることによってアセチル化する。次いで、アセチル化された2,6-ジイソプロピルフェノールを、ニトロベンゼンのような溶媒中で塩化アルミニウムの存在下にフリース転位反応に供して、式(V.i)で示される化合物を得る

50

。次いで、得られた式(V.i)で示される化合物をアセチル化して、式(V.i)bで示される化合物を得る。次いで、前記のようにしてCuBr₂を用いて臭素化を行い、式(V.ii)bで示される化合物を得る。一般式(I)で示される化合物の合成において、その後にフェノール官能基を遊離させるための脱保護工程が生じるであろう(当業者に最も適切であるとみなされる時点において)。

【0129】

◆ Aがジメトキシフェノール型の基を表す場合には、一般式(V.ii)bで示される化合物は、2,6-ジイソプロピルフェノールから誘導される一般式(V.ii)bで示される化合物について記載した合成方法と同様の方法で、場合によっては、当業者の知識の範囲内で若干の改変を伴って、調製することができる。例えば、Aが3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル基を表す場合には、式(V.ii)bで示される対応α-ブロモケトン誘導体は、反応工程図3.13に示すように式(XXXV)で示される市販の化合物から調製することができる。

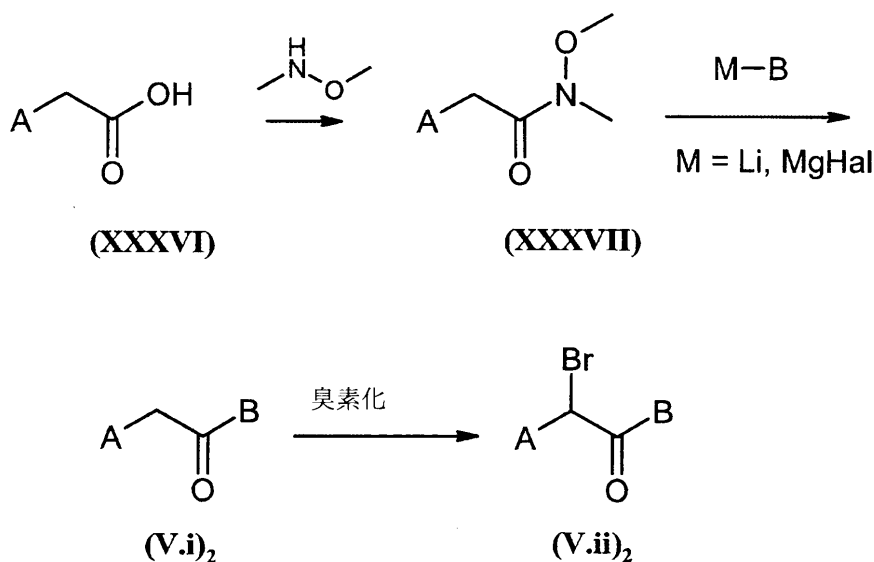


反応工程図3.14

【0130】

一般式(V.ii)₂で示され、式中のA及びB前記の意義を有するものである化合物は、以下の反応工程図3.15に要約した方法に従って調製することができる。

【0131】



反応工程図3.15

【0132】

一般式(XXXVI)で示される酸を、ジメチルホルムアミド又はジクロロメタンのような溶媒中で、トリエチルアミンのような塩基と、ジシクロヘキシルカルボジイミド又は1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩と、ヒドロキシベンゾチアゾール

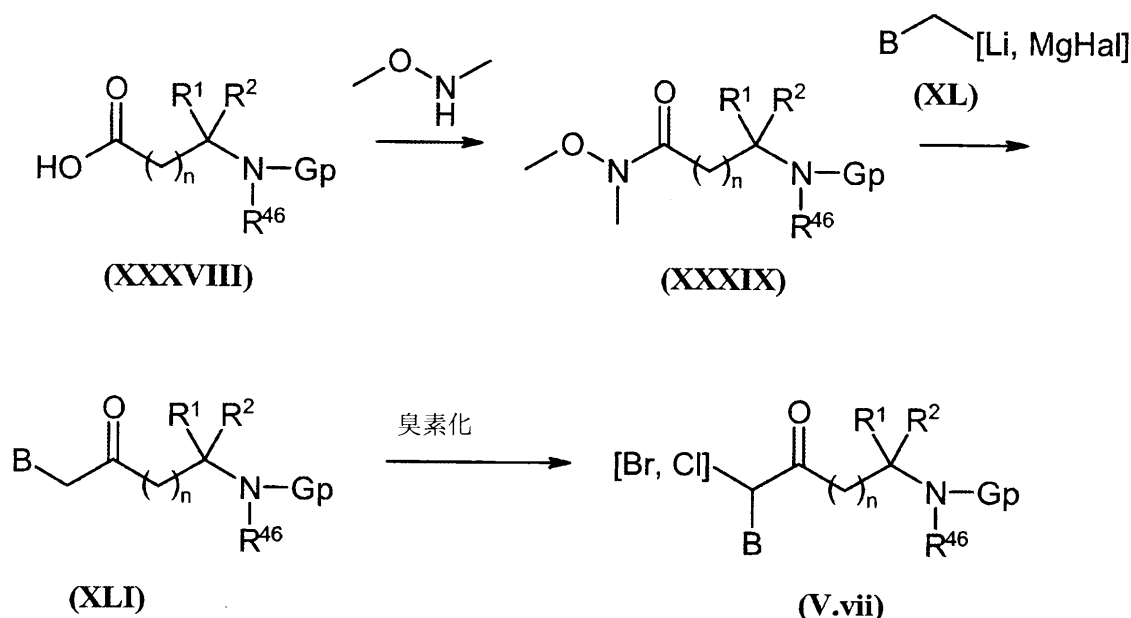
との存在下で、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン

〔Syn. Commun., (1995), 25, (8), 1255; Tetrahedron Lett. (1999), 40, (3), 411-414〕とのカップリング反応に供して、一般式(XXXVII)で示される中間体を得る。一般式(V.i)₂で示される化合物は、一般式(XXXVII)の化合物から、エーテル又は無水テトラヒドロフランのような溶媒中で、一般式B-M〔式中、MはLi又はMgHal (Hal = I、Br又はCl)を表す〕で示されるリチウム化合物誘導体又はマグネシウム化合物誘導体との置換反応により調製する。一般式(V.ii)₂で示されるα-ブromo-又はα-クロロケトン、一般式(V.i)₂で示されるケトンから前記の条件下で入手することができる。

【0133】

また、一般式(V.vii)で示される市販されていないα-ハロゲノケトン誘導体は、文献に記載の方法によって入手し得る。特に、前記のα-ハロゲノケトン誘導体は反応工程図3.16に要約した方法に従って得ることができる。

【0134】



反応工程図 3.16

【0135】

一般式(XXXVIII)で示される保護されたアミノ酸は、当業者に知られている方法に従って対応するアミノ酸をカルバミン酸エステル型の基で保護することによって得られる。次いで、一般式(XXXVIII)で示される酸を、ジメチルホルムアミド又はジクロロメタンのような溶媒中で、トリエチルアミンのような塩基と、ジシクロヘキシルカルボジイミド又は1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩と、ヒドロキシベンゾチアゾールとの存在下で、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン〔Syn. Commun., (1995), 25, (8), 1255; Tetrahedron Lett. (1999), 40, (3), 411-414〕とのカップリング反応に供して、一般式

(XXXIX)で示される中間体を得る。一般式(XLI)で示される化合物は、一般式(XXXIX)で示される化合物から、エーテル又は無水テトラヒドロフランのような溶媒中で、一般式(XL)〔式中、Hal = I、Br又はCl〕で示されるリチウム化合物誘導体又はマグネシウム化合物誘導体との置換反応により調製する。一般式(V.ii)で示されるブromo又はクロロアセトフェンは、一般式(XLI)で示されるアセトフェノンから前記の条件下で入手することができる。

【0136】

別法として、当業者は、文献 Angew. Chem. Int., (1998), 37(10), 411-414; Liebigs A

nn. Chem., (1995), 1217 又は Chem. Pharm. Bull., (1981), 29

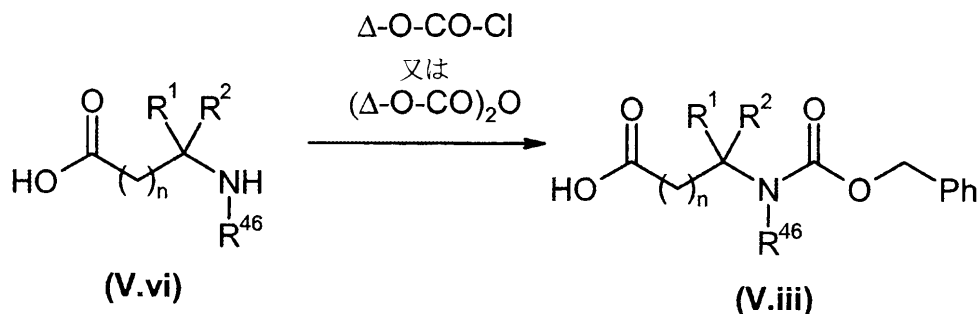
(11), 3249-3255 に記載の合成法を使用することができるし、採用することができる。

【0137】

一般式(V.iii)で示される酸誘導体の調製

一般式(V.iii)で示される酸誘導体は、反応工程図3.17に従って、一般式

(V.vi)で示される市販のアミノ酸と、クロロギ酸アルキル(又はアリールアルキル)又は炭酸ジアルキル(又はジアリールアルキル)型の化合物(式中、 Δ はアルキル基又はベンジル基を表す)とを当業者に知られている条件下で反応させることにより得ることができる。



10

反応工程図 3.17

【0138】

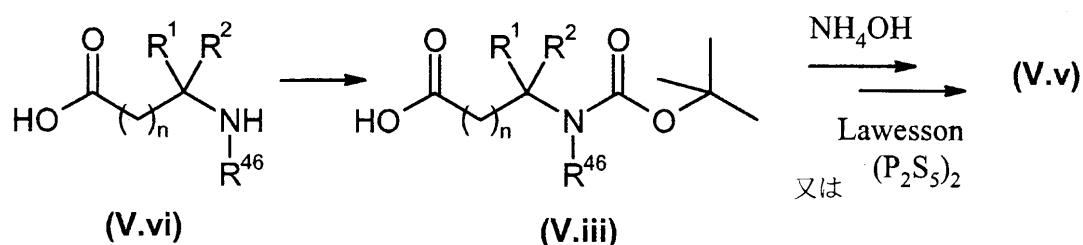
一般式(V.v)で示される化合物の調製

一般式(V.v)で示されるチオカルボキサミドは、下記の反応工程図3.18に示すように一般式(V.vi)で示される化合物から出発して3工程で得ることができる。一般式(V.vi)で示されるアミノ酸のアミン官能基を、先ずtBu-O-CO-Cl又は $(\text{tBu-O-CO})_2\text{O}$ (あるいは当業者に知られているその他の保護基)を用いて標準条件下で保護し、次いで得られた中間体を文献〔例えば、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1998), 20, 3479-3484 又はPCT特許出願公開第W099/09829明細書〕に記載の方法によりその対応するアミドに転化させる。最後に、得られたカルボキサミドを、例えば、Lawesson試薬を用いてジオキサン又はテトラヒドロフランのような溶媒中で、好ましくは周囲温度から混合物の還流温度までの間の温度で反応させるか、あるいは $(\text{P}_2\text{S}_5)_2$ を使用して当業者に知られている標準条件下で反応させることにより、一般式(V.v)で示されるチオカルボキサミドに転化させる。

20

30

【0139】

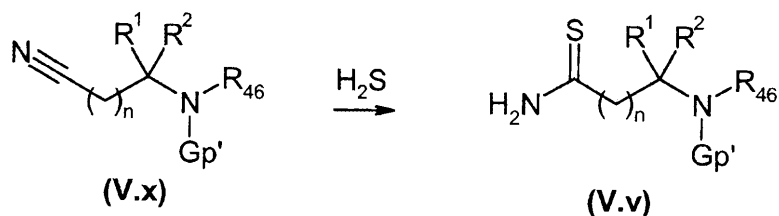


40

反応工程図 3.18

【0140】

別法として、一般式(V.v)で示されるチオカルボキサミドはまた、反応工程図3.19に示すように、当業者に知られている標準条件下で一般式(V.x)で示される対応シアノ誘導体に H_2S を加えることによっても得ることができる。



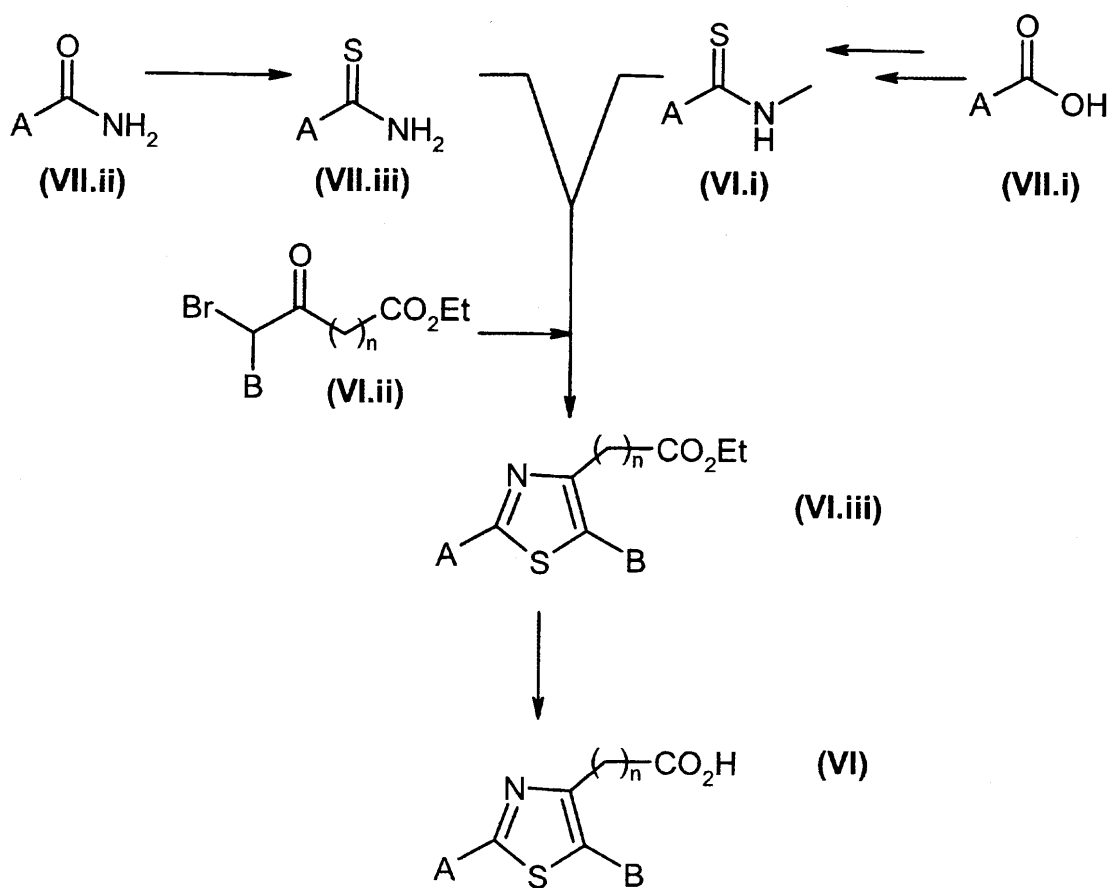
反応工程図 3.19

【0141】

一般式(VI)で示される酸の調製

一般式(VI)で示されるチアゾールの酸誘導体の調製

チアゾール類から誘導される一般式(VI)で示される酸は、下記の反応工程図4.1に示す方法に従って調製することができる。



反応工程図 4.1

【0142】

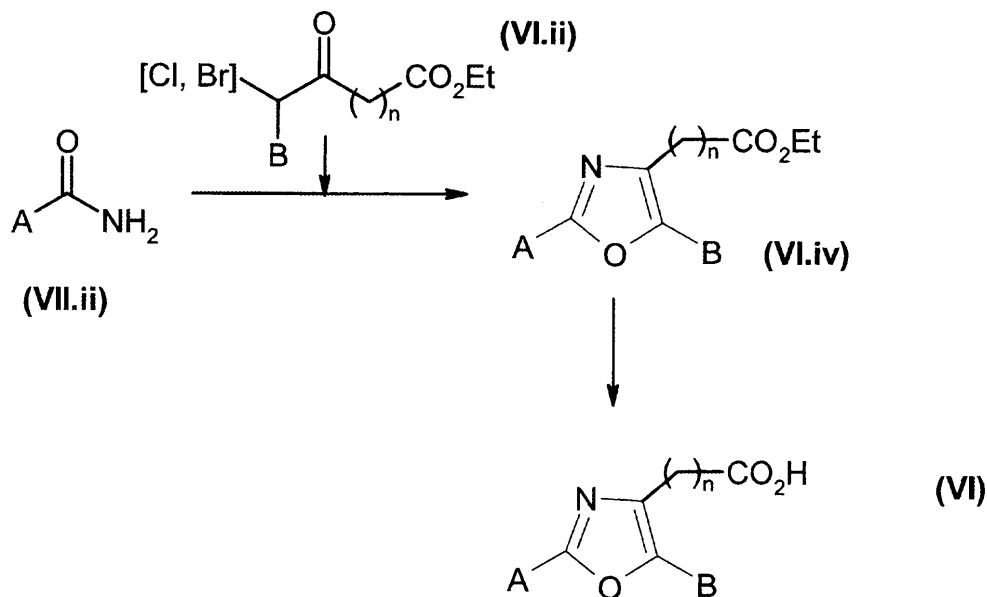
一般式(VII.ii)で示されるカルボキサミドを、標準条件下で、例えばLawesson試薬で処理するか又は $(\text{P}_2\text{S}_5)_2$ を使用して当業者に知られている標準条件下処理することにより一般式(VII.iii)で示されるチオカルボキサミドが得られる。別法として、一般式(VII.i)で示される酸を1,1'-カルボニルジイミダゾールを作用させ、次いで例えばテトラヒドロフランのような非プロトン性極性溶媒中でメチルアミンを処理することにより活性化させる。得られたカルボキサミド中間体を、標準条件下で、例えばLawesson試薬で処理して又は $(\text{P}_2\text{S}_5)_2$ を使用して当業者に知られている標準条件下処理することにより一般式(VI.i)で示されるチオカルボキサミドに転化させる。次いで、一般式(VII.iii)又は(VI.i)で示され

るチオカルボキサミドと、一般式(VI.ii)で示される化合物とを、例えばベンゼン、ジオキサン又はジメチルホルムアミドのような溶媒中で還流加熱しながら反応させる。次いで、得られた一般式(VI.iii)で示されるエステルは、アルコール性溶媒中で炭酸カリウムのような塩基を作用させるか又はテトラヒドロフラン中でLiOHを作用させることによってエステル分解させて一般式(VI)で示される酸を得ることができる。

【0143】

一般式(VI)で示されるオキサゾールの酸誘導体の調製

オキサゾール類から誘導される一般式(VI)で示される酸は、下記の反応工程図4.2に示す方法に従って調製することができる。



反応工程図4.2

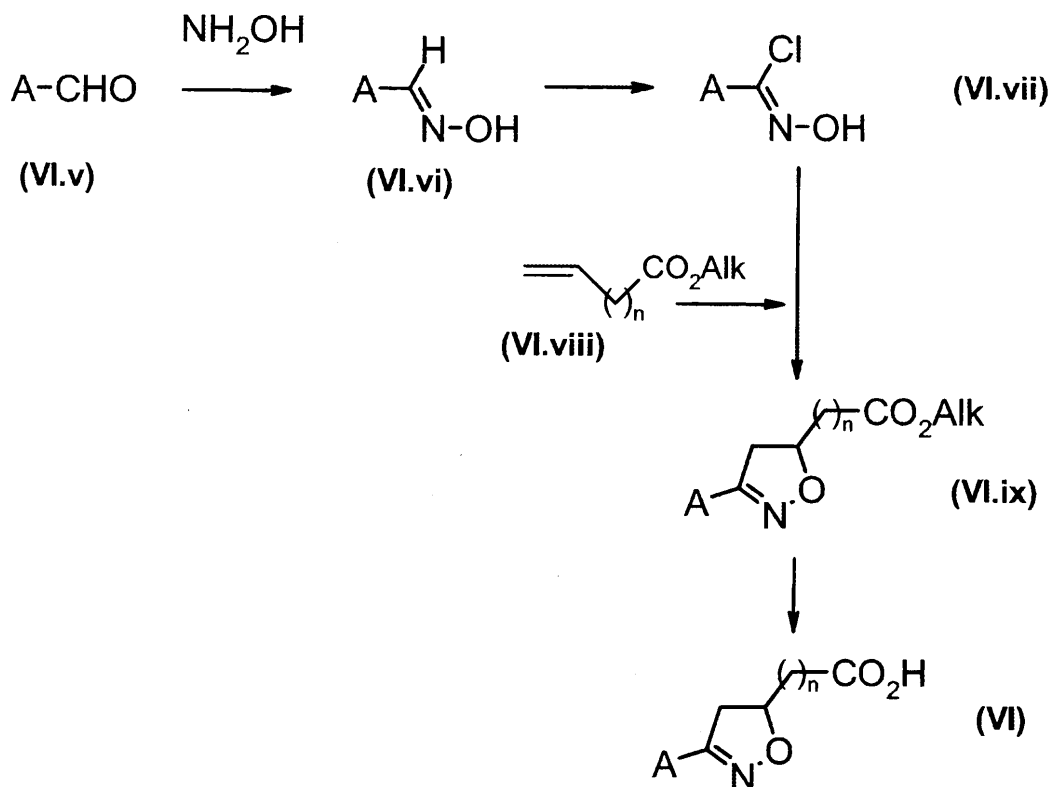
【0144】

一般式(VII.ii)で示されるカルボキサミドを、一般式(VI.ii)で示される化合物と、ジメチルホルムアミドのような溶媒の存在下で又は不存在下で、例えば還流温度で加熱しながら反応させる。次いで、得られた一般式(VI.iv)で示されるエステルを、アルコール性溶媒中で例えば炭酸カリウムのような塩基を作用させるか又はテトラヒドロフラン中でLiOHを作用させることによってエステル分解させて一般式(VI)で示される酸を得ることができる。

【0145】

一般式(VI)で示されるイソオキサゾリンの酸誘導体の調製

一般式(I)₄で示される化合物の調製に使用する一般式(VI)で示されるイソオキサゾリンの酸誘導体は、下記の反応工程図4.3に示す方法に従って調製することができる。



反応工程図 4.3

【0146】

イソオキサゾリンから誘導される一般式(VI)で示される酸は、次のようにして調製することができる：すなわち、一般式(VI.v)で示される市販のアルデヒドをヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させる。このようにして得た一般式(VI.vi)で示されるオキシムを、文献〔*Tetrahedron Lett.*, 1996, 37(26), 4455; *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 50-60 及び 2064-2084〕に記載の実験方法に従って、DMF中でN-クロロコハク酸イミドと反応させることにより一般式(VI.vii)で示されるオキシムクロリドの形で活性化させ、その後に一般式(VI.viii)(式中、Alkはアルキル基を表す)で示されるエステルと反応させることによりイソオキサゾリン誘導体を得られる。次いで、得られた一般式(VI.ix)で示されるイソオキサゾリンのエステル分解を、標準の方法で(例えば、アルコール性溶媒中でKOHを作用させるか又はテトラヒドロフランのような溶媒中でLiOHを作用させることにより)行い、一般式(VI)で示される酸誘導体を得られる。

【0147】

一般式(VI.x)で示される市販されていない不飽和エステルは、文献〔*J. Med. Chem.*, 1987, 30, 193; *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 5017〕に記載の方法に従って調製することができる。

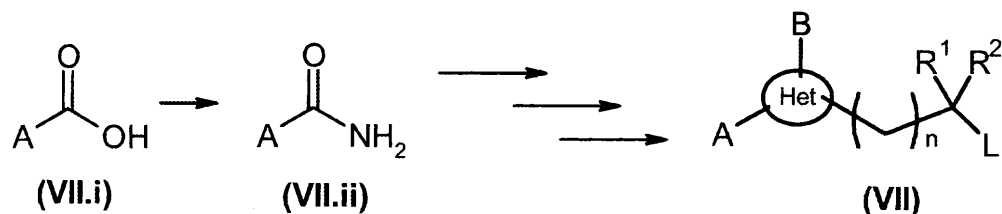
【0148】

一般式(VII)のチアゾール及びオキサゾールの調製

一般的製法

反応工程図5.1に記載の一般式(VII.i)の酸を、文献(例えば、*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1998), 20, 3479-3484又はPCT特許出願公開第W099/09829号明細書参照)に記載の方法により、対応する一般式(VII.ii)のカルボキサミドに転化する。次いで、下記の反応工程図5.2 及び5.3(チアゾール)及び反応工程図5.4(オキサゾール)に示される手順に従って標準的な方法により、一般式(VII)の化合物を得ることができる。

従って、この合成経路は、一般式(I)₁及び(I)₃の化合物を調製するのに有用である。



反応工程図 5.1

10

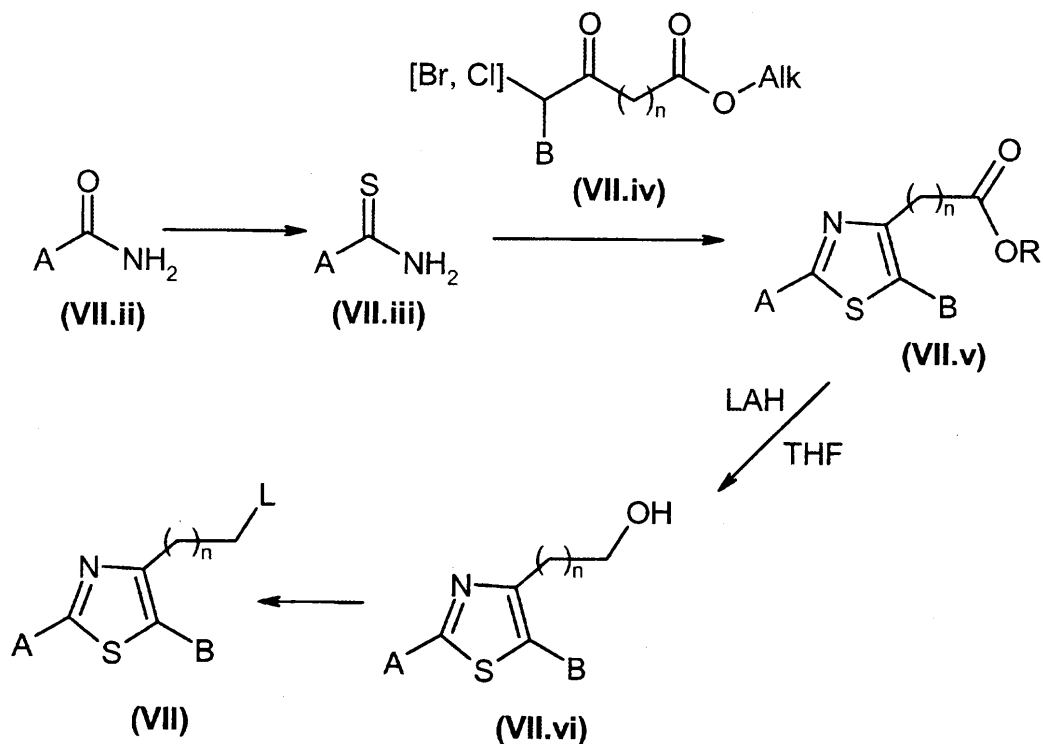
【0149】

一般式(VII)のチアゾールの取得

R¹及びR²の両者がHを表す場合、一般式(I)₃の化合物を調製するための一般式(VII)のチアゾールは、反応工程図5.2に要約されている方法に従って調製し得る。一般式(VII.ii)のカルボキサミドを、ジオキサン又はベンゼンのごとき溶剤中で、Lawesson試薬の存在下、好ましくは周囲温度～反応混合物の還流温度の間の温度で、対応する一般式(VII.iii)のチオカルボキサミドに転化する。次いで、一般式(VII.iii)のチオカルボキサミドを、一般式(VII.iv)(式中、Alkはアルキル基、例えばメチル、エチル又はtert-ブチルを表す)のα-ハロゲノケトエステルで処理して一般式(VII.v)のエステルを製造し、これを、例えばテトラヒドロフランのごとき溶剤中で、水素化リチウムアルミニウム又は水素化ジイソブチルアルミニウムの作用により還元して、対応する一般式(VII.vi)のアルコールを得る。次いで、後者を当業者に既知の方法に従って、例えば、ブロム化誘導体(L = Br)の場合には、ジクロロメタン中で、トリフェニルホスフィンの存在下、周囲温度でCBr₄と反応させることにより一般式(VII)のハロゲン化誘導体に転化し得る。

20

【0150】



30

40

反応工程図 5.2

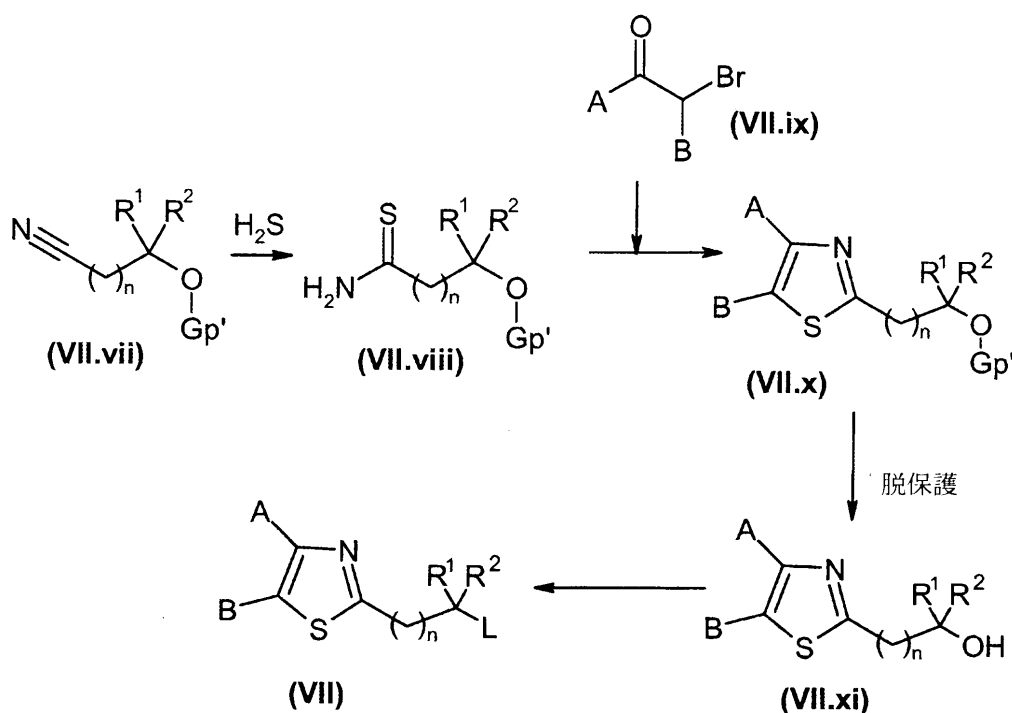
【0151】

一般式(I)₁の化合物を調製するための一般式(VII)のチアゾールは、反応工程図5.3に要約

50

されている方法に従って調製し得る。一般式(VII.vii)〔式中、Gp'はアルコール官能基についての保護基、例えば、ベンジル又は-CO-p基(pはアルキル、例えばメチル又はtert-ブチルを表す)である〕のシアノ誘導体を、エタノールのごとき溶剤中で、トリエタノールアミンの存在下、好ましくは周囲温度～反応混合物の還流温度の間の温度でH₂Sを作用させることにより、対応する一般式(VII.viii)のチオカルボキサミドに転化する。次いで一般式(VII.viii)のチオカルボキサミドを、一般式(VII.ix)のα-ハロゲノケトンで処理して一般式(VII.x)の化合物を製造し、次いで、この化合物を当業者に既知の方法に従って脱保護して、対応する一般式(VII.xi)のアルコールを製造する(例えば、Gp'がアセテート型の保護基である場合には、この保護基は炭酸ナトリウムの水溶液の作用により、その場で、除去される)。次いで、後者のアルコールを当業者に既知の方法に従って、例えばブロム化誘導体(L = Br)の場合には、ジクロロメタン中で、トリフェニルホスフィンの存在下、周囲温度でCBr₄と反応させることにより一般式(VII)のハロゲン化誘導体に転化する。

【0152】



反応工程図 5.3

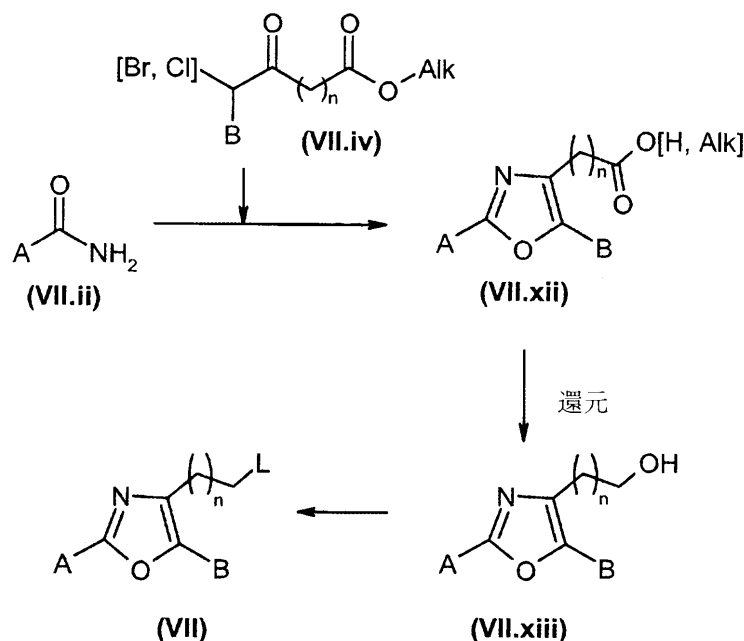
【0153】

一般式(VII)のオキサゾールの取得

R¹及びR²の両者がHを表す場合、一般式(I)₃の化合物を調製するための一般式(VII)のチアゾールは、反応工程図5.4に要約されている方法に従って調製し得る。一般式(VII.ii)のカルボキサミドを、一般式(VII.iv)〔式中、Alkはアルキル基、例えばメチル、エチル又はtert-ブチルを表す)のα-ハロゲノケトエステルで処理して一般式(VII.xii)のエステル/酸を製造する。後者を還元して、対応する一般式(VII.xiii)のアルコールを得る；この還元は、例えば、エステルか出発した場合は、テトラヒドロフランのごとき溶剤中で、水素化リチウムアルミニウム又は水素化ジイソブチルアルミニウムを作用させることにより、また、酸から出発した場合は、テトラヒドロフラン中でジボランを作用させることにより行われる。

次いで、一般式(VII.xiii)のアルコールを、当業者に既知の方法に従って、例えばブロム化誘導体(L = Br)の場合には、ジクロロメタン中で、トリフェニルホスフィンの存在下、周囲温度でCBr₄と反応させることにより一般式(VII)のハロゲン化誘導体に転化する。

【0154】



反応工程図 5.4

【0155】

一般式(VII.i)の酸の調製

市販されていない一般式(VII.i)の酸は文献に記載の方法により調製される。特に、

— Aがフェノチアジニル基を表す場合には、一般式(VII.i)の酸は、例えば、J. Med. Chem., (1992), 35, 716-724; J. Med. Chem., (1998), 41, 148-156; Synthesis (1988), 215-217; 又はJ. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1 (1998), 351-354のごとき文献に記載の方法により調製される。

— Aがインドリニル基を表す場合には、一般式(VII.i)の酸は、例えば、J. Het. Chem., (1993), 30, 1133-1136 又は Tetrahedron (1967), 23, 3823のごとき文献に記載の方法により調製される。

— Aがフェニルアミノフェニル基を表す場合には、一般式(VII.i)の酸は、例えばJ. Amer. Chem. Soc., (1940), 62, 3208; Zh. Obshch. Khim., (1953), 23, 121-122又はJ. Org. Chem., (1974), 1239-1243のごとき文献に記載の方法により調製される。

— Aがカルバゾリル基を表す場合には、一般式(VII.i)の酸は、例えば、J. Amer. Chem. Soc., (1941), 63, 1553-1555; J. Chem. Soc., (1934), 1142-1144; J. Chem. Soc., (1945), 945-956又はCan. J. Chem. Soc., (1982), 945-956のごとき文献に記載の方法により調製される。

— Aが4-(4-ヒドロキシフェニル)-フェニル型の基を表す場合には、例えば、下記の文献：Synthesis (1993) 788-790が参照されるであろう。

【0156】

一般式(VIII)の化合物の調製

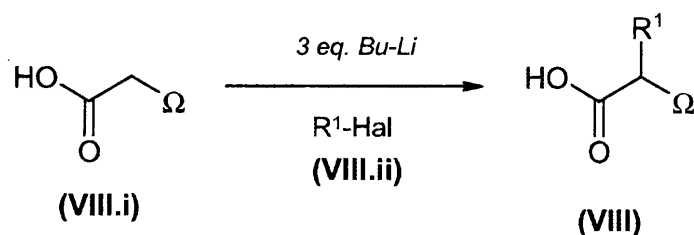
R^1 及び R^2 の両者がHを表す場合、一般式(VIII)の保護アミノ酸は、市販されているか、又は、市販のアミノ酸を当業者に既知の方法に従ってカルバメート型の基により保護することにより得られる。

【0157】

R^1 及び R^2 の少なくとも一方がHではなく、 $n=0$ の場合、一般式(VIII)の保護アミノ酸は、3当量のブチルリチウムと約1当量の一般式(VIII.ii)(式中、 R^1 はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル又はアリールアルキル型の基を表し、Halはハロゲン原子を表す)のハロゲン化誘導体を使用して、市販の一般式(VIII.

i)の化合物をテトラヒドロフランのごとき溶剤中で、低温でアルキル化することにより反応工程図6.1に示すごとき1工程で得られる。場合に応じて、第2のアルキル化(反応工程図6.1に示されていない)を同様の方法で行うことができ、かくして、 R^1 も R^2 もHではない一般式(VIII)の化合物を得ることができる。

【0158】



10

反応工程図 6.1

【0159】

一般式(IX)のイミダゾール、チアゾール及びオキサゾールの調製

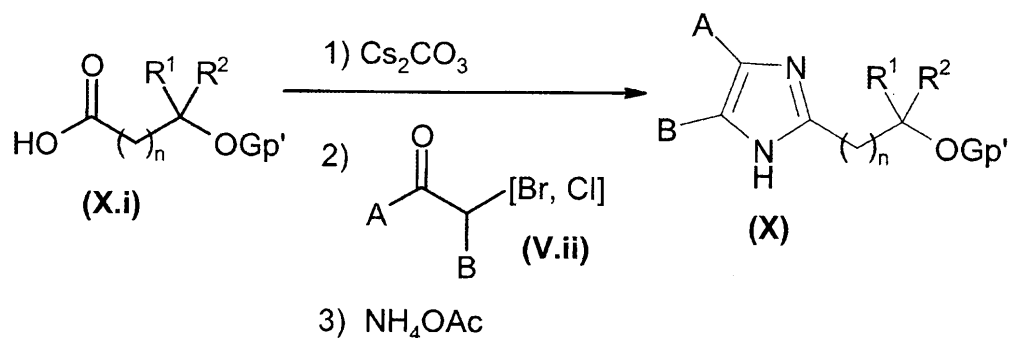
一般式(IX)の中間体の調製は国際特許出願公開第W098/58934号に記載されており(特に、この文献の10-50頁及び実施例参照)或いは市販の出発化合物から同様の方法により行われる。

【0160】

一般式(X)の保護アルコールの調製

イミダゾールから誘導される一般式(X)の化合物の調製

一般式(X.i)の酸を、反応工程図8.1に示すごとく、 CS_2CO_3 、一般式(V.ii)の化合物及び NH_4OAc で順次処理して一般式(X)の化合物を調製する。反応条件はこの形式の合成について前記したものと同様である。



30

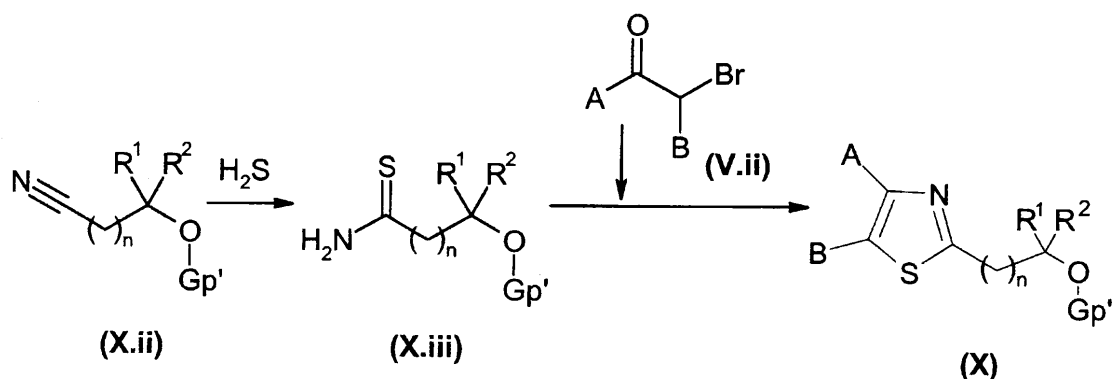
反応工程図 8.1

【0161】

チアゾールから誘導される一般式(X)の化合物の調製

一般式(X.ii)のシアノ誘導体を、反応工程図8.2に示すごとく、 H_2S で処理して一般式(X.i ii)のチオカルボキサミドを調製し、これを一般式(V.ii)の化合物と縮合すると一般式(X)の化合物が得られる。反応条件はこの形式の合成について前記したもの(反応工程図5.3)と同様である。

40



10

反応工程図 8. 2

【0162】

一般式(XXXVI)の酸の調製

市販されていない一般式(XXXVI)の酸は文献に記載の方法又は当業者によって採用されている同様の方法によって調製し得る。特に、

— Aがフェノチアジニル基を表す場合、一般式(XXXVI)の酸は下記の文献：

J. Org. Chem., (1956), 21, 1006; Chem. Abstr., 89, 180029 及び

Arzneimittel Forschung (1969), 19, 1193に記載の方法により調製し得る。

20

— Aがジフェニルアミン基を表す場合、一般式(XXXVI)の酸は下記の文献：

Chem. Ber., (1986), 119, 3165-3197; J. Heterocyclic Chem., (1982), 15, 1557-15

59; Chem. Abstr., (1968), 68, 68730xに記載の方法により又は当業者により採用され

ているこれらの方法により調製し得る。

— Aが4-(4-ヒドロキシフェニル)-フェニル型の基を表す場合、一般式(XXXVI)の酸は、例えば、Tetrahedron Lett., (1968), 4739又はJ. Chem. Soc., (1961), 2898のごとき文献に記載の方法により調製し得る。

— Aがカルバゾリル基を表す場合、一般式(XXXVI)の酸は、例えば、J. Amer. Chem., (1946), 68, 2104又はJ. Het. Chem., (1975), 12, 547-549のごとき文献に記載の方法により調製し得る。

— Aがベンゾピラン又はベンゾフラン型の基を表す場合、一般式(XX XVI)の酸は、例えば、Syn. Commun., (1982), 12(8), 57-66; J. Med. Chem., (1995), 3 8(15), 2880-2886又はHelv. Chim. Acta., (1978), 61, 837-843のごとき文献に記載の方法により調製し得る。

30

— Aがインドリニル又はテトラヒドロキノリル基を表す場合、一般式(XXXVI)の酸は、例えば、J. Med. Chem., (1997), 40(7), 1049-1062; Bioorg. Med. Chem. Lett., (1997), 1519-1524; Chem. Abstr., (1968), 69, 43814k; 又はChem. Abstr., (1966), 66, 17 538cのごとき文献に記載の方法により調製し得る。

【0163】

勿論、一般式(XXXVI)の化合物のA基上の置換基の種類から生じるフェノール、アミン又はアニリン官能基に応じて、当業者は、これらの官能基が以後の化学合成を阻害しないように、前記した工程にこれらの官能基の保護/脱保護工程を追加し得る。

40

【0164】

特に定義しない限り、本明細書で使用される技術的及び科学的用語は、本発明が属する分野の通常の専門家によって通常理解されているものと同一の意味を有する。同様に、全ての刊行物、特許出願、全ての特許及び本明細書に記載されている他の全ての文献は参照として本明細書に包含される。

【0165】

下記の実施例は前記した手順を例示するために示されているものであり、本発明の範囲を限定するものと理解されるべきではない。

【0166】

50

実施例

実施例 1: 4-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル]-N-メチル-2-チアゾールメタンアミン:

この化合物はPCT特許出願公開第W098/58934号明細書に記載の方法に従って得られる。別法として、この化合物は以下に記載する方法により調製し得る。

1.1) N-Boc-サルコシニアミド:

15.0g(0.120モル)のサルコシニアミド塩酸塩(N-Me-Gly-NH₂·HCl)を46.2ml

(0.265モル)のジイソプロピルエチルアミンを含有するジクロロメタン中に溶解させた。

混合物を0℃に冷却し、次いでBoc-O-Boc(28.8g; 0.132モル)を分割して添加し、次いで混合物を周囲温度で一夜、攪拌した。次いで、反応混合物を氷冷水に注入し、次いでジクロロメタンで抽出した。有機相を炭酸水素ナトリウムの10%水溶液及び水で順次洗浄し、最後に塩化ナトリウムの飽和溶液で洗浄した。次いで、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。得られた生成物をジイソプロピルエーテルからの再結晶により精製して、白色固体を72%の収率で得た。融点:103℃。

【0167】

1.2) 2-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]メチル}アミノ-エタンチオアミド

16.0g(0.085モル)の中間体1.1をジメトキシエタン(500ml)に溶解し、得られた溶液を5℃に冷却した。炭酸水素ナトリウム(28.5g; 0.34モル)を添加し、次いで(P₂S₅)₂(38.76g; 0.17モル)を少量づつ添加した。反応混合物を攪拌下、24時間で周囲温度に戻した。溶剤を真空下で蒸発させた後、反応混合物に炭酸水素ナトリウムの10%水溶液を添加し、次いで溶液を酢酸エチルを使用して抽出した。有機相を炭酸水素ナトリウムの10%水溶液及び水で順次洗浄し、最後に塩化ナトリウムの飽和溶液で洗浄した。次いで、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。得られた生成物をエーテルからの再結晶により精製して、白色固体を65%の収率で得た。融点:150~151℃。

【0168】

1.3) 4-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル]-N-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-N-メチル-2-チアゾールメタンアミン:

中間体1.2(4.3g; 2.11ミリモル)とプロモ-1-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エタノン(6.9g; 2.11ミリモル)をアルゴン雰囲気下、ベンゼン

(75ml)に溶解し、次いで混合物を周囲温度で12時間攪拌した。反応混合物を還流下で4時間加熱した。溶剤を蒸発させた後、残渣をジクロロメタンで稀釈し、次いでNaClの飽和溶液で洗浄した。有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。シリカカラム上でのクロマトグラフィー(溶離液:ヘプタン中に酢酸エチルを20%含有)を行って、目的化合物を、冷蔵庫中で非常にゆっくり結晶化する油状物の形で、28%の収率で得た。融点:126.5~127.3℃。

【0169】

1.4) 4-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル]-N-メチル-2-チアゾールメタンアミン:

2.5g(5.8ミリモル)の中間体1.3と2ml(1.6ミリモル)のトリエチルシランを50mlのジクロロメタンに溶解させた溶液に2.3ml(29ミリモル)のトリフルオロ酢酸を0℃で滴下した。

1時間攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、次いで残渣を100mlの酢酸エチル及び50mlのNaHCO₃飽和溶液で稀釈した。攪拌とデカンテーションを行った後、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。残渣をヘプタンに溶解し、乾燥した後、白色固体を73%の収率で得た。融点:136℃。

【0170】

1.5) 4-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル]-N-メチル-2-チアゾールメタンアミン塩酸塩:

2.0g(0.602ミリモル)の中間体1.4を無水エーテルに溶解した。溶液を0℃に冷却し、次いでエーテル中のHClの1N溶液18ml(1.81ミリモル)を滴下した。反応混合物を攪拌下、周囲温度に戻した。濾過し、真空下での乾燥を行って白色固体を92%の収率で得た。融点:18

5.3~186.0℃。

【0171】

実施例 2： 2,6-ジ(tert-ブチル)-4-(2-{[メチル(2-プロピニル)アミノ]メチル}-1,3-チアゾール-4-イル)フェノール：

0.52ml(3.7ミリモル)のトリエチルアミンと0.56g(7.5ミリモル)の過剰のクロロプロパルギルを、15mlのアセトニトリルに0.5g(1.5ミリモル)の実施例 1 の化合物を溶解させた溶液に 0℃で滴下した。一夜攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、次いで残渣をジクロロメタンと50mlのNaClの飽和溶液で希釈した。攪拌とデカンテーションを行った後、有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。シリカカラム上でのクロマトグラフィー(溶離液：ヘプタン中に酢酸エチルを20%含有)を行って目的化合物を得た。蒸発させた後、純粋なフラクションから白色固体を20%の収率で得た。融点：210~215℃。

10

【0172】

実施例 3： 2-[(4-[3,5-ジ(tert-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1,3-チアゾール-2-イル)メチル](メチル)アミノ]アセトニトリル：

出発化合物としてクロロプロパルギルの代わりにクロロアセトニトリルを使用したこと以外、実施例 2 に記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。ベージュ色固体が54%の収率で得られた。融点：150~156℃。MH+=372.30。

実施例 4： 5-[(4-[3,5-ジ(tert-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1,3-チアゾール-2-イル)メチル](メチル)アミノ]ペンタンニトリル：

20

出発化合物としてクロロプロパルギルの代わりにブromobutylニトリルを使用したこと以外、実施例 2 に記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。黄色油状物が24%の収率で得られた。MH+=414.30。

実施例 5： 6-[(4-[3,5-ジ(tert-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1,3-チアゾール-2-イル)メチル](メチル)アミノ]ヘキサンニトリル：

出発化合物として、クロロプロパルギルの代わりにブromohexylニトリルを使用したこと以外、実施例 2 に記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。赤色油状物が35%の収率で得られた。MH+=428.40。

【0173】

実施例 6： 2,6-ジ(tert-ブチル)-4-(2-{[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]メチル}-1,3-チアゾール-4-イル)フェノール：

30

出発化合物としてクロロプロパルギルの代わりに2-ブromoethanolを使用したこと以外、実施例 2 に記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。黄色油状物が57%の収率で得られた。MH+=377.30。

実施例 7： 4-(2-{[ベンジル(メチル)アミノ]メチル}-1,3-チアゾール-4-イル)-2,6-ジ(tert-ブチル)フェノール：

出発化合物としてクロロプロパルギルの代わりに塩化ベンジルを使用したこと以外、実施例 2 に記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。白色固体が52%の収率で得られた。融点：165~170℃。MH+=423.30。

実施例 8： 2,6-ジ(tert-ブチル)-4-{2-[(メチル-4-ニトロアニリノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル}フェノール：

40

この化合物は、PCT特許出願公開第W098/58934号明細書に記載の方法に従って得た。

【0174】

実施例 9： 2,6-ジ(tert-ブチル)-4-(2-{[4-(ジメチルアミノ)(メチル)アニリノ]メチル}-1,3-チアゾール-4-イル)フェノール：

0.8mlのparaホルムアルデヒドと、炭素上の10%パラジウムの0.10gを、20mlのエタノールに0.5g(1.1ミリモル)の実施例 8 の化合物を溶解させた溶液に添加した。反応混合物に4時間、水素を導入した。触媒を濾過し、溶剤を乾固するまで蒸発させた。シリカカラム上でのクロマトグラフィー(溶離剤：ジクロロメタン中に3%のエタノールを含有)を行って、目的化合物を得た。目的化合物は褐色油状物の形で、54%の収率で得られた。MH+=452

50

.30。

【0175】

実施例10: ベンジル{4-[3,5-ジ(tert-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}メチルカルバメート:

この化合物は、N-Bocサルコシニアミドの代わりにZ-Gly-NH₂を使用して、PCT特許出願公開第W098/58934号明細書に記載の実験プロトコールに従って調製した(中間体26.1及び26.2の調製参照)。目的化合物は淡黄色油状物の形で、99%の収率で得られた。MH⁺=453.20。

【0176】

実施例11: 4-[2-(アミノメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]-2,6-ジ(tert-ブチル)フェノール:

10

水酸化カリウムの40%溶液0.1mlを、10mlのメタノールに0.106g(1.1ミリモル)の実施例10の化合物を溶解させた溶液に滴下した。一夜、還流下で攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタンで稀釈し、次いで1N HCl溶液及び、次いで50mlのNaCl飽和溶液で洗浄した。有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。シリカカラム上でのクロマトグラフィー(溶離液:ジクロロメタン中にエタノールを5%含有)を行って、目的化合物を褐色フォームの形で、76%の収率で得た。MH⁺=319.29。

【0177】

実施例12: 2,6-ジ(tert-ブチル)-4-(2-{[メチル(4-ニトロベンジル)アミノ]メチル}-1,3-チアゾール-4-イル)フェノール:

20

出発化合物としてクロロプロパルギルの代わりに4-ニトロベンジルブロマイドを使用したこと以外、実施例2に記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。黄色固体が63%の収率で得られた。融点:114.4~111.7°C。MH⁺=468.3。

【0178】

実施例13: 4-(2-{[(4-アミノベンジル)(メチル)アミノ]メチル}-1,3-チアゾール-4-イル)-2,6-ジ(tert-ブチル)フェノール:

0.059g(0.26ミリモル)のSnCl₂・2H₂Oと0.017g(0.26ミリモル)のZnを、0.55mlの氷酢酸と0.07mlの12N HCl溶液との混合物に0.05g(0.107ミリモル)の実施例12の化合物を溶解させた溶液に、順次、添加した。混合物を20°Cで18時間攪拌した。次いで、反応混合物をNaOHの30%水溶液を添加することにより塩基性にした。次いで生成物を50mlのCH₂Cl₂を使用して2回抽出した。有機相を50mlの食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。残渣をシリカカラム上で精製した(溶離剤:ジクロロメタン中に5%のエタノール含有)。黄色ゴム状物が52%の収率で得られた。MH⁺=438.29。

30

【0179】

実施例14: 2,6-ジ(tert-ブチル)-4-(2-{[(4-ニトロベンジル)アミノ]メチル}-1,3-チアゾール-4-イル)フェノール:

0.5g(1.57ミリモル)の実施例9の化合物、0.237g(1.57ミリモル)の4-ニトロベンズアルデヒド及び1gの予め活性化した粉末4 Å分子篩を、不活性雰囲気下、30mlのMeOHを含有するフラスコに、順次、添加した。反応混合物を18時間激しく攪拌し、次いで0.06g(1.57ミリモル)のNaBH₄を少量ずつ添加した。更に4時間攪拌した後、5mlの水を添加した。15分後、分子篩を濾別し、次いで反応混合物を100mlのCH₂Cl₂を使用して2回抽出した。有機相を50mlの水及び50mlの食塩水で、順次、洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し次いで真空下で濃縮した。残渣をシリカカラム上で精製した(溶離剤:ヘプタン中に50%の酢酸エチルを含有)。黄色油状物が55%の収率で得られた。MH⁺=454.20。

40

【0180】

実施例15: 4-(2-{[(4-アミノベンジル)アミノ]メチル}-1,3-チアゾール-4-イル)-2,6-ジ(tert-ブチル)フェノール:

出発化合物として実施例12の化合物の代わりに実施例14の化合物を使用したこと以外、実施例13に記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。黄色ゴム状物が83%の収率

50

で得られた。MH⁺=424.20。

【0181】

実施例16～22の化合物は、PCT特許出願公開第W098/58934号明細書に記載の方法に従って取得し得る。

実施例16: 4-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル]-N-メチル-N-(4-アミノフェニル)-2-チアゾールメタンアミン:

[PCT特許出願公開第W098/58934号明細書の中間体26.5である]。

実施例17: 4-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル]-N-メチル-1H-イミダゾール-2-メタンアミン:

PCT特許出願公開第W098/58934号明細書の中間体26.2を、反応溶剤としてメタノールの代わりにエタノールを使用して、同文献の工程1.2に記載のごとくして水素添加した。目的化合物は赤色フォームの形で単離された。MH⁺=316.33。

実施例18: 4-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル]-N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール-2-メタンアミン:

[PCT特許出願公開第W098/58934号明細書の中間体27.2である]。

実施例19: 4-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル]-N-メチル-N-(4-アミノフェニル)-1H-イミダゾール-2-メタンアミン:

[PCT特許出願公開第W098/58934号明細書の中間体27.3である]。

実施例20: 4-[3,5-ビス-(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル]-N-メチル-N-(4-ニトロベンゾイル)-1H-イミダゾール-2-メタンアミン:

[PCT特許出願公開第W098/58934号明細書の中間体22.6である]。

実施例21: 4-[3,5-ビス-(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル]-N-メチル-N-(4-アミノベンゾイル)-1H-イミダゾール-2-メタンアミン:

[PCT特許出願公開第W098/58934号明細書の中間体22.7である]。

実施例22: 3-[3,5-ビス-(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル]-4,5-ジヒドロ-5-イソオキサゾールエタノール:

[PCT特許出願公開第W098/58934号明細書の中間体28.1である]。

【0182】

実施例23の化合物はPCT特許出願公開第W099/09829号明細書に記載の方法で調製し得る。

実施例23: 2-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル]-4-オキサゾールエタノール:

[PCT特許出願公開第W099/09829号明細書の中間体1.Cである; また、この化合物は、J. Med. Chem., (1996), 39, 237-245 に記載の方法によっても調製し得る]。

【0183】

実施例24: 4-[[4-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}(メチル)アミノ]ブタンニトリル:

出発化合物としてクロロプロパルギルの代わりにブロモブチロニトリルを使用したこと以外、実施例2に記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。黄色油状物が18%の収率で得られた。MH⁺=400.30。

実施例25: 2,6-ジ-tert-ブチル-4-(2-[(3-ニトロベンジル)アミノ]メチル}-1,3-チアゾール-4-イル)フェノール:

出発化合物として4-ニトロベンズアルデヒドの代わりに3-ニトロベンズアルデヒドを使用したこと以外、実施例14に記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。黄色油状物が28%の収率で得られた。

MH⁺=454.20。

【0184】

実施例26: 2,6-ジ-tert-ブチル-4-(4-{2-[メチル(2-プロピニル)アミノ]エチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)フェノール:

PCT特許出願公開第W099/09829号明細書の反応工程図1(c)に示されている方法に従って、実施例23の化合物をブロム化誘導体、中間体3に転化した。次いで、ブロム化誘導体(0.5

10

20

30

40

50

g; 1.31ミリモル)を、ジメチルホルムアミド(20ml)中にN-メチルプロパルギルアミン0.34 ml(3.94ミリモル)と炭酸カリウム(1.11g)を溶解させた溶液に添加した。80℃で一夜、攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタン及び50mlの飽和NaCl溶液で希釈した。攪拌とデカンテーションを行った後、有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。シリカカラム上でのクロマトグラフィー(溶離剤:ヘプタン中に50%の酢酸エチルを含有)を行って目的化合物を得た。蒸発後、純粋なフラクションから黄色油状物が24%の収率で得られた。MH+=369.30。

【0185】

実施例27: [{2-[2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]エチル}(メチル)アミノ]アセトニトリル:

10

出発化合物としてN-メチルプロパルギルアミンの代わりにメチルアミノアセトニトリルを使用したこと以外、実施例26の化合物について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。白色固体が36%の収率で得られた。融点:165~167.8℃。

【0186】

実施例28: 3-[{2-[2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]エチル}(メチル)アミノ]プロパンニトリル:

出発化合物としてN-メチルプロパルギルアミンの代わりにβ-アラニンニトリルを使用したこと以外、実施例26について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。白色固体が56%の収率で得られた。融点:104~104.8℃。

【0187】

20

実施例29: 2,6-ジ-tert-ブチル-4-{4-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-1,3-オキサゾール-2-イル}フェノール塩酸塩:

29.1) tert-ブチル 4-{2-[2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]エチル}-1-ピペラジニルカルボキシレート

出発化合物としてN-メチルプロパルギルアミンの代わりにtert-ブチル ピペラジニルカルボキシレートを使用したこと以外、実施例26について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。褐色油状物が72%の収率で得られた。

MH+=486/20。

【0188】

29.2) 2,6-ジ-tert-ブチル-4-{4-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-1,3-オキサゾール-2-イル}フェノール塩酸塩

30

中間体29.1(0.450g; 9.27ミリモル)を酢酸エチル(30ml)に溶解させた溶液にHClガス流を0℃で吹込んだ。混合物を一夜で周囲温度に戻した。反応混合物にアルゴン流を通送し、次いで得られた粉末を濾過し、酢酸エチル及び、次いでエーテルで洗浄して白色固体を70%の収率で得た。融点:>200℃。

【0189】

実施例30: N-メチル[4-(10H-フェノチアジン-2-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]メタンアミン塩酸塩:

出発化合物として2-ブロモ-1-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エタノンの代わりに2-ブロモ-1-(10H-フェノチアジン-2-イル)エタノン

40

[J. Heterocyclic. Chem., (1978), 15, 175-176 及びArzneimittel Forschung, (1962), 12, 48]を使用したこと以外、実施例1について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。得られた生成物を氷酢酸からの再結晶により精製して緑色固体を得た。融点:>275℃。

【0190】

別法として、この化合物は2-ブロモ-1-(10H-フェノチアジン-2-イル)エタノンの代わりに2-クロロ-1-(10H-フェノチアジン-2-イル)エタノンを使用すること以外、同様の方法で得ることができる。

30.1) 2-クロロ-1-(10H-フェノチアジン-2-イル)エタノン

2-ブロモ-1-(10-(クロロアセチル)-10H-フェノチアジン-2-イル)エタノン

50

[2.2g; 5.55ミリモル; J. Heterocyclic. Chem., (1978), 15, 175に記載のプロトコール及び次いでフリーデル・クラフツ反応によって調製]を、酢酸(20ml)と20% HCl(5.5 ml)の混合物に熱時に溶解し、得られた混合物を30分間還流下で加熱した。反応混合物を冷却し、沈殿を濾過し、混合物を酢酸(5 ml)で洗浄し、次いで真空下で乾燥し、次いで得られた固体をトルエンからの再結晶により精製して、褐色生成物を82%の収率で得た。融点: 190~191°C (文献値: 197~198°C)。

30.2) N-メチル[4-(10H-フェノチアジン-2-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]メタンアミン塩酸塩

中間体30.1(0.280g; 1.0ミリモル)と、2-アミノ-2-チオキソエチル(メチル)カルバミン酸 tert-ブチル(0.204g; 1.0ミリモル; 例えば、PCT特許出願公開第W098/58934号に記載)とをトルエンに溶解し、混合物を18時間、還流下で加熱した。トルエンを蒸発させ、反応混合物を0°Cに冷却した後、反応混合物をジオキサン(10ml)中のHClの4N溶液に溶解し、混合物を0°Cで1時間攪拌し、次いで温度を周囲温度に戻した。生成した固体を濾過し、エーテルで洗浄した。熱酢酸からの再結晶により精製して、目的化合物を緑色固体として得た。融点: >275°C。

【0191】

実施例31: ブチル 2-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)エチルカルバメート

31.1) N-(ブトキシカルボニル)-β-アラニン

β-アラニン(8.9g; 0.1モル)と水酸化ナトリウムの1N溶液100mlを含有する溶液を10°Cに冷却した。クロロ蟻酸 n-ブチル(13.66g; 0.1モル)と水酸化ナトリウムの2N溶液の50mlを同時に添加した。23°Cで16時間攪拌した後、約10mlの濃塩酸溶液(約11N)を添加して、pHを4-5に調節した。得られた油状物を酢酸エチルで抽出し(2x 50ml)、水洗し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥した。生成物をイソペンタンから白色粉末の形で結晶化させた(収率: 68%)。融点: 50.5°C。

31.2) ブチル 2-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)エチルカルバメート

N-(ブトキシカルボニル)-β-アラニン(工程31.1で調製; 5.67g; 0.03モル)と炭酸セシウム(4.89g; 0.015モル)と100mlのエタノールとからなる混合物を23°Cで1時間攪拌した。エタノールを回転蒸発器中で、減圧下で蒸発させた。得られた混合物を100mlのジメチルホルムアミドに溶解し、次いで4-フェニル-ブロモアセトフェノン(8.26g; 0.03モル)を添加した。16時間攪拌した後、溶剤を減圧下で蒸発させた。得られた混合物を酢酸エチルに溶解し、次いで臭化セシウムを濾過した。濾液の酢酸エチルを蒸発させ、次いで得られた油状物をキシレン(100ml)と酢酸アンモニウム(46.2g; 0.6モル)の混合物に溶解させた。反応混合物を約1.5時間還流下で加熱し、次いで冷却した後、氷冷した水と酢酸エチルの混合物を反応混合物に注入した。デカンテーションを行った後、有機相を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで真空下で蒸発させた。次いで、得られた固体を濾過し、エーテルで洗浄して明るいベージュ色の粉末を得た(収率: 50%)。融点: 136.7°C。MH⁺=364.3。

実施例32: N-[2-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]ペンタンアミド

32.1) 2-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル

この化合物は、β-アラニンの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-β-アラニンを使用して、実施例31の工程31.2に類似の操作方法に従って調製した。黄色粉末が37%の収率で得られた。MH⁺=364.2。

32.2) 2-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)エチルアミン

2-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル(4.8g; 0.013モル)を、塩酸を飽和させた酢酸エチルの溶液120ml中で55°Cの温度で2.5時間攪拌した。得られた固体を濾過し、エーテルで洗浄した。明るいベージュ色の粉末

10

20

30

40

50

が89%の収率で得られた。MH+=264.2。

32.3) N-[2-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]ペンタンアミド

吉草酸(0.24ml; 0.002モル)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(2.2ml; 塩化メチレエン中の1M溶液)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(336mg; 0.0022モル)を15mlのジメチルホルムアルデヒド(DMF)中に含有する溶液を23℃で30分間攪拌した。予め調製した2-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)エチルアミンを添加し、次いで混合物を23℃で48時間攪拌した。形成されたジシクロヘキシル尿素を濾過し、次いでDMFを減圧下で蒸発させた。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、次いで残留するジシクロヘキシル尿素を、再度、濾過した。濾液を水で洗浄し、次いで酢酸エチルを使用して抽出した。溶剤を蒸発させ、次いでシリカカラム上での精製を行った(溶離剤: CH₂Cl₂-MeOH/95-5)。白色粉末が13%の収率で得られた。融点: 166~167℃。MH+=348.2。

10

【0192】

実施例33: N-[2-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]ブタンスルホンアミド

20mlのDMF中に2-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)エチルアミン(実施例32の工程32.2で調製; 660mg; 0.0025モル)とn-ブタン スルホクロライド(390mg; 0.0025モル)を含有する混合物を23℃で2時間攪拌した。炭酸カリウム(345mg; 0.0025モル)を添加し、次いで2時間攪拌を行った。溶剤を蒸発させ、次いで反応混合物を水とジクロロメタン中に溶解した。有機相を塩化ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、次いで乾燥した。溶剤を蒸発させ、次いで得られた残渣をシリカカラム上で精製した(溶離剤: CH₂Cl₂-MeOH/93-7)。明るいベージュ色粉末が19%の収率で得られた。融点: 168.5℃。MH+=348.2。

20

【0193】

実施例34: 4-[2-(2-{[ブチルアミノカルボニル]アミノ}エチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1,1'-ビフェニル

20mlの1,2-ジクロロエタン中に、2-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)エチルアミン(実施例32の工程32.2で調製; 660mg; 0.0025モル)とn-ブチルイソシアネート(341mg; 0.0025モル)とを含有する混合物を60℃で15分間攪拌した。懸濁液を23℃で16時間攪拌した後、濾過した。得られた固体を1,2-ジクロロエタン及び次いでエーテルで洗浄した。白色粉末が66%の収率で得られた。

30

融点: 178.℃。MH+=363.3。

【0194】

実施例35: N-{(S)-シクロヘキシル[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}シクロブタンアミン

35.1) (S)-シクロヘキシル[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル

この化合物は、N-(ブトキシカルボニル)-β-アラニンの代わりにBoc-アミノシクロヘキシルグリシン(9.4g; 0.036モル)を使用し、また、4-フェニル-ブロモアセトフェノンの代わりにパラフルオロブロモアセトフェノン(7.9g; 0.036モル)を使用して、実施例31の工程31.2の化合物の調製に類似する操作方法に従って調製した。白色粉末が53%の収率で得られた。MH+=374.2。

40

35.2) (S)-シクロヘキシル[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタンアミン

この化合物は、出発化合物として、(S)-シクロヘキシル[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(7.5g; 0.02モル)を使用して、実施例32の工程32.2に類似する操作方法に従って調製した。白色粉末が92%の収率で得られた。MH+=274.2。

35.3) N-{(S)-シクロヘキシル[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}シクロブタンアミン

50

(S)-シクロヘキシル[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタンアミン(工程35.2で調製; 519mg; 0.0015モル)、トリエチルアミン(0.4ml; 0.003モル)及びブタノン(140mg; 0.002モル)を10mlのメタノール中に含有する混合物を23℃で30分間攪拌した。次いで、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(630mg; 0.003モル)を添加した。反応混合物を16時間攪拌し、次いで水に注入した。酢酸エチルで抽出した後、有機相を塩化ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶剤を蒸発させ、次いで残渣をシリカカラム上で精製した(溶離剤: CH₂Cl₂-MeOH混合物/95-5)。白色粉末が12%の収率で得られた。融点: 170~172℃。MH+=328.2。

【0195】

実施例36: N-[1-(4-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-2-イル)ヘプチル]シクロヘキサンアミン

10

36.1) 2-ブromo-1-シクロヘキシルエタノン

シクロヘキシルアセトン(5.4ml; 0.039モル)と臭素(2ml; 0.039モル)を100mlのメタノール中で23℃で攪拌した。脱色した後、100mlの水を穏やかに添加した。得られた混合物を、5gの炭酸水素ナトリウムで中和した。エーテルを使用して抽出を行った後、有機相を100mlの水で洗浄した。硫酸マグネシウム上で乾燥した後、混合物を回転蒸発器で濃縮した。油状物が97%の収率で得られた。

¹H NMR (δ ppm, DMSO): 1.21-1.27(m, 5H); 1.59-1.83(m, 5H); 2.59-2.64(m, 1H); 4.42(s, 2H)。

【0196】

20

36.2) 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]オクタン酸

2-アミノオクタン酸(25.25g; 0.156モル)と、ジ-tert-ブチルジカーボネート(37.8g; 0.173モル)との425mlのジオキサン中の混合物を3時間還流下で攪拌した。23℃に戻した後、混合物を、再度、24時間攪拌し、次いで不溶性部分を濾別した。濾液を蒸発させた。油状物が97%の収率で得られた。

¹H NMR (δ ppm, DMSO): 0.85(t, 3H); 1.11-1.27(m, 8H); 1.37(s, 9H); 1.51-1.65(m, 2H); 3.81-3.87(m, 1H); 6.96-6.97(m, 1H); 12.3(s, 1H)。
IR(cm⁻¹): 3500; 2680; 1721(ν_{C=O}(酸)); 1680(ν_{C=O}(カルバメート)); 1513(ν_{C-NH}(カルバメート))。

【0197】

30

36.3) 1-(4-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-2-イル)ヘプチルカルバミン酸 tert-ブチル

この化合物はN-(ブトキシカルボニル)-β-アラニンの代わりに2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]オクタン酸(8.1g; 0.0314モル)を使用し、また、4-フェニル-ブromoアセトフェノンの代わりに2-ブromo-1-シクロヘキシルエタノン(6.6g; 0.0314モル)を使用して、実施例31の工程31.2に類似する操作方法に従って調製した。油状物が得られた; これは以後の工程で使用するのに十分な純度を有していた(収率88%)。

【0198】

36.4) 1-(4-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヘプタンアミン

この化合物は出発化合物として1-(4-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-2-イル)ヘプチルカルバミン酸tert-ブチル(工程36.3で調製; 10g; 0.0275モル)を使用して、実施例32の工程32.2の操作法に類似の方法で調製した。黄色固体がペーストの形で得られた(収率37%)。MH+=264.2。

40

【0199】

36.5) N-[1-(4-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-2-イル)ヘプチル]シクロヘキサンアミン

この化合物は原料アミンとして、1-(4-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヘプタンアミン(工程36.4で調製; 2.5g; 0.074モル)を使用し、ケトンとしてシクロヘキサノン(1ml; 0.0097モル)を使用して、実施例35の工程35.3の操作法に類似の方法で調製した。シリカカラム上での精製(溶離剤: 酢酸エチル-ヘプタン/7-3及びCH₂Cl₂-MeOH/95-57)

50

を行って、白色粉末を12%の収率で得た。

融点：172～174℃。MH+=346.3。

【0200】

実施例37： N-{1-[4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-メチルヘキシル}-N-シクロヘキシルアミン

37.1) 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-メチルヘプタン酸

ジイソプロピルアミン(13.2ml; 0.094モル)を130mlのテトラヒドロフラン

(THF)に溶解させた溶液を-40℃に冷却した。n-ブチルリチウム(ヘキサン中の

2.5M溶液 37ml; 0.094モル)を滴下した。温度を0℃に上昇させた。この温度で、反応混合物にBoc-グリシン(5g; 0.028モル)を30mlのTHFに溶解させた溶液を導入した。反応混合物を上記の温度で10分間放置し、次いで1-ブロモ-4-メチルヘプタン(7.9ml; 0.056モル)を20mlのTHFに溶解させた溶液を迅速に添加した。温度を23℃に戻し、混合物をこの温度で1時間撹拌した。100mlの水で加水分解し、次いで150mlの硫酸水素カリウムの飽和溶液で酸性化した後、得られた混合物を50mlの酢酸エチルで2回抽出した。有機相を100mlの水及び、次いで100mlの塩化ナトリウムの飽和溶液で洗浄した。硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶剤を蒸発させた後、得られた残渣をシリカカラム上で精製して(溶離剤：酢酸エチル-ヘプタン/6-4)、白色粉末を50%の収率で得た。MH+=260.3。

【0201】

37.2) tert-ブチル 1-[4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-メチルヘキシルカルバメート

この化合物はN-(ブトキシカルボニル)-β-アラニンの代わりに2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-メチルヘプタン酸(3.5g; 0.0135モル)を使用し、また、4-フェニル-ブロモアセトフェノンの代わりに3-ブロモフェナシルブロマイド(3.75g; 0.0135モル)を使用して、実施例31の工程31.2の操作法に類似の方法で調製した。白色粉末が63%の収率で得られた。融点：134～136℃。

MH+=436.2。

【0202】

37.3) 1-[4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-メチル-1-ヘキサンアミン
この化合物は出発化合物としてtert-ブチル 1-[4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-メチルヘキシルカルバメート(工程37.2で調製; 3.5g;

0.008モル)を使用して、実施例32の工程32.2の操作法に類似の方法で調製した。白色粉末が97%の収率で得られた。融点：200～202℃。MH+=336.2。

【0203】

37.4) N-{1-[4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-メチルヘキシル}-N-シクロヘキシルアミン

この化合物は出発化合物として1-[4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-メチル-1-ヘキサンアミン(工程37.3で調製; 0.8g; 0.0019モル)を使用して、実施例35の工程35.3の操作法に類似の方法で調製した。白色粉末が38%の収率で得られた。融点：236～238℃。MH+=418.2。

【0204】

実施例38： N-{1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプチル}シクロヘキサンアミン

38.1) 1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプチルカルバミン酸tert-ブチル

この化合物はN-(ブトキシカルボニル)-β-アラニンの代わりに2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]オクタン酸(6.2g; 0.024モル)を使用し、また、4-フェニル-ブロモアセトフェノンの代わりに2-ブロモ-4-フルオロアセトフェノン(5.2g; 0.024モル)を使用して、実施例31の工程31.2の操作法に類似の方法で調製した。白色粉末が得られたが(収率58%)、これは、そのまま、以後の工程で使用するのに十分な純度を有していた。

38.2) 1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ヘプタンアミン

この化合物は出発化合物としてtert-ブチル 1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプチルカルバメート(5.2g; 0.014モル)を使用して、実施例32の工程32.2の操作法に類似の方法で調製した。シリカカラム上での精製(溶離剤CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH/89-10-1)を行って、灰色粉末を得た(72%の収率)。

融点: 148~150°C。MH+=276.2。

38.3) N-{1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプチル}シクロヘキサミン

この化合物は出発原料アミンとして1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ヘプタンアミン(0.5g; 0.0014モル)を使用し、ケトンとしてシクロヘキサノン(0.17ml; 0.0014モル)を使用して、実施例35の工程35.3の操作法に類似の方法で調製した。白色粉末が15%の収率で得られた。

融点: 190~192°C。

MH+=358.2。

【0205】

実施例39: (1R)-N-ベンジル-1-(1-ベンジル-4-tert-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-(1H-インドール-3-イル)エタンアミン

トリエチルアミン(0.83ml; 0.006モル)を、15mlのアセトニトリル中の(1R)-1-(1-ベンジル-4-tert-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-(1H-インドール-3-イル)エタンアミン(0.7g; 0.002モル; 従来の実験条件に類似する条件下でかつ適当な原料化合物と反応生成物を使用して調製)の溶液に23°Cで添加した。混合物を23°Cで1時間攪拌し、次いで塩化ベンジル(0.23ml; 0.002モル)を添加した。

【0206】

16時間攪拌を行った。反応混合物を回転蒸発器を使用して濃縮し、次いで得られた油状物を酢酸エチルと水中に溶解した。水性相を酢酸エチルで抽出し、水及び次いで塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄した。溶剤を真空下で蒸発させた。シリカカラム上での精製(溶離剤: AE-ヘプタン/7-3)を行って、濃ベージュ色固体をペーストの形で得た(収率5%)。遊離塩基: 融点: 60~62°C。

MH+=463.3。

【0207】

実施例40: (R,S)-N-ベンジル-1-(1-ベンジル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヘプタンアミン

(R,S)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ヘプチルアミン(1g; 0.003モル; 従来の実験条件に類似する条件下でかつ適当な原料化合物と反応生成物を使用して調製)を20mlのジメチルホルムアミド中で希釈した。炭酸カリウム(2.2g; 0.016モル)を23°Cで添加し、次いで臭化ベンジル(1.2ml; 0.010モル)を極めてゆっくり添加した。混合物を23°Cで72時間攪拌し、次いで氷冷水に注入した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水、次いで塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄した。硫酸マグネシウム上で乾燥した後、溶剤を回転蒸発器を使用して濃縮した。シリカカラム上での精製(溶離剤: 酢酸エチル-ヘプタン/10-90)を行って、白色粉末を得た(収率31%)。遊離塩基: 融点: 94~96°C。MH+=438.3。

【0208】

実施例41: N-ベンジル-N-[(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-1-ヘキサミン

N-ベンジル(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン(1g; 0.0024モル; 従来の実験条件に類似する条件下でかつ適当な原料化合物と反応生成物を使用して調製)を15mlのジメチルホルムアミド中で希釈した。炭酸カリウム(1g; 0.0073モル)を23°Cで添加し、次いで臭化ヘキサニル(0.34ml; 0.0024モル)を極めてゆっくり添加した。反応混合物を約70°Cで3時間攪拌し、次いで氷冷水に注入した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄した。硫酸マグネシウム上で乾燥した後、溶剤を回転蒸発器を使用して濃縮した。シリカカラム上での精製(溶離剤: 酢酸エチル-ヘプタン/7-3)を行って、明黄色固体をペーストの形で得た(収率13%)。遊離塩基: 融点: 120~122°C。

MH+=424.3。

【0209】

実施例42: N-ベンジル(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-N-メチルメタンアミン

(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-N-メチルメタンアミン(1g; 0.003モル; 従来の実験条件に類似する条件下でかつ適当な原料化合物と反応生成物を使用して調製)を20mlのジメチルホルムアミドで希釈した。炭酸カリウム(1.23g; 0.009モル)を23℃で添加し、次いで臭化ベンジル(0.34ml; 0.003モル)を極めてゆっくり添加した。混合物をこの温度で48時間攪拌し、次いで氷冷水に注入した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄した。硫酸マグネシウム上で乾燥した後、溶剤を回転蒸発器を使用して濃縮した。シリカカラム上での精製(溶離剤: 酢酸エチル-ヘプタン/8-2)を行って、白色固体をペーストの形で得た(収率16%)。遊離塩基: 融点: 106~108℃。MH+=354.2。

10

【0210】

実施例43: (R,S)-N,N-ジヘキシル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヘプタンアミド

(R,S)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヘプタンアミン(1g; 0.003モル; 従来の実験条件に類似する条件下でかつ適当な原料化合物と反応生成物を使用して調製)を10mlのメタノールで希釈した。トリエチルアミン(0.9ml; 0.006モル)を滴下し、混合物を23℃で30分間攪拌した。ヘキサナール(0.45ml; 0.0036モル)を添加し、混合物を23℃で1時間攪拌した。最後に、ナトリウム トリアセトキシボロハイドライド(1.3g; 0.006モル)を添加した。23℃で2時間攪拌を行った後、水を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで溶剤を蒸発させた。シリカカラム上での精製(溶離剤: 酢酸エチル-ヘプタン/6-4)を行って、褐色固体をペーストの形で得た(収率3%)。遊離塩基: 融点は測定不能。MH+=426.4。

20

【0211】

実施例44: N-[(1R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]-2-ピリミジンアミン

(1R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン(2g; 0.0066モル; 従来の実験条件に類似する条件下でかつ適当な原料化合物と反応生成物を使用して調製)を10mlのn-ブタノールで希釈した。2-ブロモピリミジン(1g; 0.0066モル)、次いでジイソエチルアミン(1.15g; 0.0066モル)を滴下した。次いで、混合物を約80℃で16時間攪拌した。n-ブタノールを蒸発させ、残渣を水と酢酸エチルに溶解した。有機相を水、次いで塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで回転蒸発器を使用して濃縮した。シリカカラム上での精製(溶離剤: 酢酸エチル-ヘプタン/7-3、次いでCH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH/95-4.5-0.5、次いで酢酸エチル)を行って白色粉末を得た(収率20%)。遊離塩基: 融点: 138~140℃。MH+=381.2。

30

【0212】

実施例45: (1-ベンジル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン

(1-ベンジル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン(0.6g; 0.0018モル; 従来の実験条件に類似する条件下でかつ適当な原料化合物と反応生成物を使用して調製)を5mlのテトラヒドロフランで希釈した。トリエチルアミン(1.12ml; 0.008モル)、次いで4-トルエンスルホン酸メチル(0.75g; 0.004モル)を滴下した。混合物を23℃で48時間攪拌し、次いで氷冷水に注入した。エーテルで抽出し、次いでデカンテーションを行った後、有機相を水、次いで塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄した。次いで、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、回転蒸発器を使用して濃縮した。シリカカラム上での精製(溶離剤: 酢酸エチル-ヘプタン/7-3、次いでCH₂Cl₂-MeOH/95-0.5)を行って、白色粉末を得た(収率44%)。遊離塩基: 融点: 78~80℃。MH+=292.2。

40

【0213】

実施例46: (1R)-N-ベンジル-2-(1H-インドール-3-イル)-N-メチル-1-(4-フェニル-1H-

50

イミダゾール-2-イル)エタンアミン

(1R)-N-ベンジル-2-(1H-インドール-3-イル)-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン(0.5g; 0.00127モル; 実施例38の実験条件下で、適当な原料化合物と反応生成物を使用して調製)を25mlのテトラヒドロフランで希釈した。この溶液にメチルトシレート(0.24g; 0.00127モル)を23℃で添加し、次いでカリウム tert-ブチレート(0.15g; 0.00127モル)を極めてゆっくり添加した。23℃で2時間攪拌し、次いで混合物を約60℃で8時間加熱した。溶剤を蒸発させ、得られた残渣を酢酸エチル及び炭酸水素ナトリウムの10%溶液に溶解させた。デカンテーションを行った後、有機相を水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥した。次いで溶剤を蒸発させた。シリカカラム上での精製(溶離剤: 酢酸エチル-ヘプタン/7-3)を行って、明るいベージュ色固体をペーストの形で得た(収率 4 %)。遊離塩基: 融点: 110~112℃。MH⁺=407.3。

10

【0214】

実施例47~318の化合物は、実施例31~46について記載の方法又は“一般式(I)の化合物の調製”と題する個所に記載の方法に従って得られる。

【0215】

実施例47: (1R)-2-(1H-インドール-3-イル)-N-(2-フェニルエチル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン

遊離塩基。融点は測定できなかった(ペースト状物)。

実施例48: (1R)-N-ベンジル-2-フェニル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン

20

遊離塩基。融点は測定できなかった(ペースト状物)。

実施例49: N-ベンジル-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン

遊離塩基。融点は測定できなかった(ペースト状物)。

実施例50: (1R)-1-(4-tert-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-(1H-インドール-3-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点: 104~106℃

【0216】

実施例51: (4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン

塩酸塩。融点: 228~230℃

実施例52: 1-メチル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチルアミン

30

塩酸塩。融点: 200~204℃

実施例53: N-[(1S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]-1-ヘキサンアミン

塩酸塩。融点: 132~134℃

実施例54: (R,S)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ヘプチルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点: 102~104℃

実施例55: (4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン

塩酸塩。融点: 279~280℃

40

【0217】

実施例56: (1S)-3-メチル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ブタンアミン

塩酸塩。融点: 150~152℃

実施例57: 2-[4-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバミン酸ブチル

遊離塩基。融点は測定できなかった(ペースト状物)。

実施例58: (R,S)-N-[2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]-1-ブタンアミン

遊離塩基。融点は測定できなかった(ペースト状物)。

実施例59: (R,S)-4-(2-{1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンチル}-1H-イミダゾール-2-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチル

50

ール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：172～176℃

実施例60： (R,S)-N-ベンジル-1-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ペンタンアミン

遊離塩基。融点：201～203℃

【0218】

実施例61： N-[2-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]-3,3-ジメチル-ブタンアミド

遊離塩基。融点：186～188℃

実施例62： (1R)-N-ベンジル-1-(4,5-ジメチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-2-(1H-インドール-3-イル)エタンアミン

10

遊離塩基。融点は測定できなかった(ペースト状物)。

実施例63： (R,S)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ヘキシルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点は測定できなかった(ペースト状物)。

実施例64： (R,S)-N-ヘキシル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヘプタンアミン

遊離塩基。融点：140～142℃

実施例65： (R,S)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ヘキシルアミン

塩酸塩。融点：146～148℃

20

【0219】

実施例66： (R,S)-N-ベンジル-1-[4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ヘプタンアミン

塩酸塩。融点：115℃以上

実施例67： (R,S)-N-(2,6-ジクロロベンジル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヘプタンアミン

遊離塩基。融点は測定できなかった(ペースト状物)。

実施例68： (R,S)-N-(4-クロロベンジル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヘプタンアミン

遊離塩基。融点は測定できなかった(ペースト状物)。

30

実施例69： (R,S)-1-[4-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプチルアミン

塩酸塩。融点：110～112℃

実施例70： (R,S)-N-(2-クロロベンジル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヘプタンアミン

遊離塩基。融点は測定できなかった(ペースト状物)。

【0220】

実施例71： (R,S)-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヘプタンアミン

遊離塩基。融点は測定できなかった(ペースト状物)。

40

実施例72： (R,S)-N-ブチル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヘプタンアミン

遊離塩基。融点は測定できなかった(ペースト状物)。

実施例73： (R,S)-N-イソペンチル-N-[1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ヘプチル]アミン

遊離塩基。融点は測定できなかった(ペースト状物)。

実施例74： (R,S)-1-[4-(3-プロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-N-ヘキシル-1-ヘプタンアミン

遊離塩基。融点は測定できなかった(ペースト状物)。

実施例75： (R,S)-N-ペンチル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヘプタンア

50

ミン

遊離塩基。融点：118～120℃

【0221】

実施例76： (R,S)-N-[1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ヘプチル]シクロヘキサ
ンアミン

遊離塩基。融点：68～70℃

実施例77： (R,S)-N-ベンジル-1-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]
-1-ヘプタンアミン

遊離塩基。融点：192～194℃

実施例78： (4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカルバミン
酸ブチル

10

遊離塩基。融点：130～132℃

実施例79： (R,S)-N-[1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ヘプチル]シクロペンタ
ンアミン

遊離塩基。融点は測定できなかった(ペースト状物)。

実施例80： (S)-シクロヘキシル(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン

塩酸塩。融点：208～210℃

【0222】

実施例81： (R,S)-N-{1-[4-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプチル}シ
クロヘキサミン

20

塩酸塩。融点：155～157℃

実施例82： N-[(S)-シクロヘキシル(4-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]
シクロヘキサミン

塩酸塩。融点：180～182℃

実施例83： N-[(S)-シクロヘキシル(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]シク
ロブタンアミン

塩酸塩。融点：210～212℃

実施例84： (R,S)-N-{1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプチル}
シクロブタンアミン

塩酸塩。融点：144～146℃

30

実施例85： N-{(S)-シクロヘキシル[4-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ
ール-2-イル]メチル}シクロブタンアミン

遊離塩基。融点：95℃以上

【0223】

実施例86： N-[(S)-シクロヘキシル{4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ
ール-2-イル}メチル]シクロブタンアミン

遊離塩基。フォーム状物

実施例87： N-{(S)-シクロヘキシル[4-(3-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]
メチル}-シクロブタンアミン

遊離塩基。融点：172～176℃

40

実施例88： (1R)-N-ベンジル-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾ
ール-2-イル)エタンアミン

遊離塩基。融点：100～102℃

実施例89： (R,S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(5-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾ
ール-2-イル)エタンアミン

塩酸塩。融点：208～210℃

実施例90： (1R)-1-(4,5-ジフェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-(1H-インドール-3-イ
ル)エタンアミン

塩酸塩。融点：>260℃

【0224】

50

実施例91： (R,S)-2-フェニル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン
塩酸塩。融点：180～182℃

実施例92： (R,S)-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチルアミン

塩酸塩。融点：110～114℃

実施例93： (1S)-N-ベンジル-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン

遊離塩基。融点：118～120℃

実施例94： (1R)-N-ベンジル-1-(4,5-ジフェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-(1H-インドール-3-イル)エタンアミン

遊離塩基。融点：146～148℃

実施例95： (1R)-N-ベンジル-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(5-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン

遊離塩基。融点：120～122℃

【0225】

実施例96： (1R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-エチルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点：208～210℃

実施例97： (1R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン

塩酸塩。融点は測定できなかった(ペースト状物)。

実施例98： N-[(1R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]ベンズアミド

遊離塩基。融点：218～220℃

実施例99： (1R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチルカルバミン酸ベンジル

遊離塩基。融点：105～108℃

実施例100： (1R)-N-ベンジル-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)エタンアミン

遊離塩基。融点：134～136℃

【0226】

実施例101： N-[(1R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]ベンズアミド

遊離塩基。融点：108～110℃

実施例102： (1R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-[4-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点：220～222℃

実施例103： (4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点：170～172℃

実施例104： (1-ベンジル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点：140～142℃

実施例105： (R,S)-N-ベンジル-2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン

遊離塩基。融点：98～100℃

【0227】

実施例106： (1R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-[4-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エタンアミン

塩酸塩。融点：約220℃でペースト状になる。

実施例107： (1-ベンジル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン 塩酸塩

10

20

30

40

50

。融点：248～250℃

実施例108： (1R)-2-(1H-インドール-3-イル)-N-(2-フェノキシエチル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン

遊離塩基。融点：94～96℃

実施例109： (1R)-1-(4-tert-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミン

塩酸塩。融点：230～232℃

実施例110： N-ベンジル(1-ベンジル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン

遊離塩基。融点：60～62℃

10

【0228】

実施例111： (1R)-2-(1-ベンゾチエン-3-イル)-N-ベンジル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン

遊離塩基。融点：152～154℃

実施例112： (1R)-2-(1H-インドール-3-イル)-N-(2-フェノキシエチル)-1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)エタンアミン

遊離塩基。融点：124～126℃

実施例113： 1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)シクロヘキシルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点：170～172℃

20

実施例114： (R,S)-2-(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点：208～210℃

実施例115： 1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)シクロヘキサミン

塩酸塩。融点：202～204℃

【0229】

実施例116： N-[(1R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]-N'-フェニル尿素

遊離塩基。PCT特許出願公開第W099/64401号明細書に記載の化合物。

実施例117： N-[(1R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]ベンゼンカルボキシイミドアミド

30

遊離塩基。PCT特許出願公開第W099/64401号明細書に記載の化合物。

実施例118： (1R)-N-(シクロヘキシルメチル)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン

遊離塩基。PCT特許出願公開第W099/64401号明細書に記載の化合物。

実施例119： (R,S)-N¹-ベンジル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1,5-ペンタレンジアミン

遊離塩基。PCT特許出願公開第W099/64401号明細書に記載の化合物。

実施例120： (R,S)-5-(ベンジルアミノ)-5-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ペンチルカルバミン酸tert-ブチル

40

遊離塩基。PCT特許出願公開第W099/64401号明細書に記載の化合物。

【0230】

実施例121： N-[(1R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]-4-メトキシベンゼンカルボキシイミドアミド

遊離塩基。PCT特許出願公開第W099/64401号明細書に記載の化合物。

実施例122： (R,S)-2-(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチルアミン

塩酸塩。融点：210～212℃

実施例123： N-ベンジル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)シクロヘキサミン

50

遊離塩基。融点：114～116℃

実施例124： (1R)-3-メチル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ブチルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点：88～90℃

実施例125： (1R)-N-ベンジル-3-メチル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ブタンアミン

遊離塩基。融点：134～135℃

【0231】

実施例126： (R,S)-フェニル(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカルバミン酸tert-ブチル

10

遊離塩基。融点：134～136℃

実施例127： 1-メチル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点：130～132℃

実施例128： (R,S)-フェニル(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン
塩酸塩。融点は測定できなかった(ペースト状物)。

実施例129： (1R)-3-フェニル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)プロピルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点：72～74℃

実施例130： (1R)-2-シクロヘキシル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチル

20

遊離塩基。融点：184～185℃

【0232】

実施例131： (1R)-3-フェニル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-プロパンアミン

塩酸塩。融点：174～176℃

実施例132： (1R)-2-シクロヘキシル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン

塩酸塩。融点：196～198℃

実施例133： (R,S)-N-ベンジル(フェニル)(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン

30

遊離塩基。融点：144～146℃

実施例134： (1R)-N-ベンジル-2-シクロヘキシル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン

遊離塩基。融点：52～54℃

実施例135： (1R)-N-ベンジル-3-フェニル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-プロパンアミン

遊離塩基。融点：142～144℃

【0233】

実施例136： (R,S)-N-{5,5,5-トリフルオロ-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ペンチル}シクロヘキサミン

40

遊離塩基。融点：220℃

実施例137： 4-(2-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：100～102℃

実施例138： N-{(S)-シクロヘキシル[4-(4-メチルスルホニルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}シクロヘキサミン

遊離塩基。融点：152～154℃

実施例139： N-ベンジル-2-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-プロパンアミン

遊離塩基。融点：136～138℃

50

実施例140： 4-(1-ベンジル-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：167～169℃

【0234】

実施例141： (4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン

塩酸塩。融点：240～242℃

実施例142： (R,S)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ヘプチルアミン

塩酸塩。融点：131～134℃

実施例143： (1-ベンジル-4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン

10

塩酸塩。融点：170～174℃

実施例144： N,N-ジベンジル(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン

遊離塩基。融点：70～74℃

実施例145： (R,S)-N-ベンジル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヘプタンアミン

遊離塩基。融点：160～162℃

【0235】

実施例146： 4-(2-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

20

遊離塩基。融点：208～210℃

実施例147： (1S)-1-(4,5-ジフェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-(1H-インドール-3-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点：142～143℃

実施例148： (1R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点：96～100℃

実施例149： 4-(2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：72～74℃

30

実施例150： 4-(2-{(1R)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-シクロヘキシルエチル}-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：112～114℃

【0236】

実施例151： (1R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン

塩酸塩。融点：206～210℃

実施例152： 4-(2-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：140～142℃

40

実施例153： メチル[(5-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点：70～72℃

実施例154： (1R)-1-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-シクロヘキシルエタンアミン

塩酸塩。融点：178～180℃

実施例155： (4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-N-メチルメタンアミン

塩酸塩。融点：218～220℃

【0237】

50

実施例156： (4,5-ジフェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点：170～172℃

実施例157： (4,5-ジフェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点：144～146℃

実施例158： N-メチル-(5-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン

塩酸塩。融点：218～220℃

実施例159： (R,S)-N,N-ジベンジル-1-(1-ベンジル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヘプタンアミン

塩酸塩。融点：130～132℃

実施例160： (4,5-ジフェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン

塩酸塩。融点：210～212℃

【0238】

実施例161： 2-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン

塩酸塩。融点：228～230℃

実施例162： (4,5-ジフェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-N-メチルメタンアミン

塩酸塩。融点：198～200℃

実施例163： N-ベンジル(4,5-ジフェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン

遊離塩基。融点：160～162℃

実施例164： N-ベンジル-2-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン

遊離塩基。融点：174～176℃

実施例165： 4-(2-{[ベンジル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：130～132℃

【0239】

実施例166： (1R)-1-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-3-フェニル-1-プロパンアミン

塩酸塩。融点：215～218℃

実施例167： 4-(2-{(1R)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フェニルプロピル}-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：154～156℃

実施例168： N-ベンジル(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン

塩酸塩。融点：>250℃

実施例169： (1R)-N-ベンジル-1-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-シクロヘキシルエタンアミン

遊離塩基。融点：233～238℃

実施例170： (1R)-N-ベンジル-1-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-3-フェニル-1-プロパンアミン

遊離塩基。融点：210～213℃

【0240】

実施例171： 4-(2-{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：145～146℃

実施例172： 4-[2-(2-{[(tert-ブチルアミノ)カルボチオイル]アミノ}エチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：98～99℃

実施例173： 6-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ヘキシルカルバミン酸tert-ブチ

10

20

30

40

50

ル

遊離塩基。融点は測定できなかった(ペースト状物)。

実施例174： (R,S)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ペンチルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点：126°C

実施例175： (R,S)-1-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ペンタンアミン

塩酸塩。融点：197~200°C

【0241】

実施例176： N-[2-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]-1-ヘキサンアミン 10

遊離塩基。融点：152~154°C

実施例177： 4-[2-(2-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]アミノ}エチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：195~196°C

実施例178： N-ベンジル-3-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-プロパンアミン

遊離塩基。融点：254~256°C

実施例179： 3-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-プロパンアミン 20

塩酸塩。融点：>260°C

実施例180： 6-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ヘキシルアミン

塩酸塩。融点：244~246°C

【0242】

実施例181： (R,S)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ペンチルアミン

塩酸塩。融点：178~180°C

実施例182： (R,S)-1-[4-(4-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプチルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点：77~80°C

実施例183： (R,S)-1-[4-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプチルカルバミン酸tert-ブチル 30

遊離塩基。融点：64~65°C

実施例184： (R,S)-1-[4-(4-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ヘプタンアミン

塩酸塩。融点：157~160°C

実施例185： (R,S)-1-[4-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプチルアミン

塩酸塩。融点：238~240°C

【0243】

実施例186： (R,S)-N-ベンジル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ペンタンアミン 40

遊離塩基。融点：200~202°C

実施例187： (R,S)-1-[4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプチルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点：125~127°C

実施例188： (R,S)-1-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヘプタンアミン

塩酸塩。融点：182~184°C

実施例189： (R,S)-1-[4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプチルカルバミン酸tert-ブチル 50

遊離塩基。融点：141～143℃

実施例190： (R,S)-1-[4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプチルアミン

塩酸塩。融点：231～232℃

【0244】

実施例191： (R,S)-1-[4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ヘプタンアミン

塩酸塩。融点：230～231℃

実施例192： (R,S)-4-(2-{1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘプチル}-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

10

遊離塩基。融点：142～144℃

実施例193： (R,S)-N-ベンジル-1-[4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ヘプタンアミン

酢酸塩。融点：115～116℃

実施例194： 4-(2-{(1S)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：138～140℃

実施例195： (R,S)-N-ベンジル-1-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヘプタンアミン

遊離塩基。融点：100～102℃

20

【0245】

実施例196： (1S)-1-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-プロパンアミン

塩酸塩。融点：>250℃

実施例197： (1S)-1-(4,5-ジフェニル-1H-イミダゾール-2-イル)プロピルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点：136～138℃

実施例198： (1S)-N-ベンジル-1-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-プロパンアミン

遊離塩基。融点：220～222℃

30

実施例199： (1S)-1-(4,5-ジフェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-プロパンアミン

塩酸塩。融点：224～226℃

実施例200： (R,S)-N-ベンジル-1-[4-(4-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ヘプタンアミン

塩酸塩。融点：185～188℃

【0246】

実施例201： (R,S)-N-ベンジル-1-[4-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ヘプタンアミン

遊離塩基。融点：155～157℃

実施例202： (R,S)-N-ベンジル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヘキサナミン

40

遊離塩基。融点：192～194℃

実施例203： 4-[2-(2-{[(ネオペンチルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：162～164℃

実施例204： (1S)-N-ベンジル-1-(4,5-ジフェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-プロパンアミン

遊離塩基。融点：182～184℃

実施例205： (R,S)-4-[2-(1-アミノヘプチル)-1H-イミダゾール-4-イル]ベンゾニトリル

塩酸塩。融点：218～220℃

50

【0247】

実施例206： (R,S)-1-[4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ヘプタンアミン

遊離塩基。融点：126℃以上

実施例207： (1R)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ブチルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点：156～158℃

実施例208： 4-(2-{(1R)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブチル}-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：145.6℃

実施例209： (1R)-1-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ブタンアミン

塩酸塩。融点：155.4℃

実施例210： (R,S)-4-[2-(1-アミノヘプチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-2,6-ジ(tert-ブチル)-フェノール

塩酸塩。融点：204～206℃

【0248】

実施例211： (1R)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ブタンアミン

塩酸塩。融点：182～184℃

実施例212： (R,S)-N-ベンジル-1-[4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ヘプタンアミン

遊離塩基。融点：130℃以上でペースト状になる。

実施例213： (1R)-N-ベンジル-1-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ブタンアミン

遊離塩基。融点：78.6℃

実施例214： (1R)-N-ベンジル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ブタンアミン

遊離塩基。融点：218～220℃

実施例215： (R,S)-N-(3-クロロベンジル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヘプタンアミン

遊離塩基。融点は測定できなかった(ペースト状物)

【0249】

実施例216： (R,S)-N-ベンジル-1-[4-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ヘプタンアミン

遊離塩基。融点：141～142℃

実施例217： (R,S)-4-{2-[1-(ベンジルアミノ)ヘプチル]-1H-イミダゾール-4-イル}ベンゾニトリル

遊離塩基。融点：188～189℃

実施例218： (R,S)-4-[2-(1-アミノヘプチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-N,N-ジエチルアニリン

塩酸塩。融点：192℃

実施例219： (1R)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン

塩酸塩。融点：178～181℃

実施例220： (R,S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ヘプタンアミン

塩酸塩。融点：148～150℃

【0250】

実施例221： (R,S)-1-[4-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ヘプタンアミン

10

20

30

40

50

塩酸塩。融点：138～140℃

実施例222： N-[(1S)-1-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)プロピル]-1-ブタン

遊離塩基。融点は測定できなかった。

実施例223： (1R)-N-ベンジル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン

遊離塩基。融点は測定できなかった。

実施例224： (R,S)-N-[1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ヘプチル]-N-プロピルアミン

遊離塩基。融点：94～98℃

実施例225： (R,S)-N-ベンジル-1-[4-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ヘプタンアミン 10

塩酸塩。融点：120℃以上

【0251】

実施例226： (R,S)-4-{2-[1-(ベンジルアミノ)ヘプチル]-1H-イミダゾール-4-イル}ベンゾニトリル

塩酸塩。融点：185℃以上

実施例227： (R,S)-N-(4-メトキシベンジル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヘプタンアミン

遊離塩基。融点：126～128℃

実施例228： (R,S)-N-ベンジル-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ヘプタンアミン 20

塩酸塩。融点：110℃以上

実施例229： (R,S)-N-ベンジル-1-[4-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ヘプタンアミン

塩酸塩。融点：90℃以上

実施例230： (R,S)-N-ベンジル-N-(1-{4-[4-(ジエチルアミノ)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}ヘプチル)アミン

塩酸塩。融点：170℃

【0252】

実施例231： (R,S)-1-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ヘプタンアミン 30

塩酸塩。融点：148～150℃

実施例232： (R,S)-1-[4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-メチルヘキシルカルバミン酸tert-ブチル

遊離塩基。融点：134～136℃

実施例233： (R,S)-1-[4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-メチル-1-ヘキサンアミン

塩酸塩。融点：200～202℃

実施例234： (R,S)-N-イソブチル-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヘプタンアミン 40

酢酸塩。融点：70～72℃

実施例235： (R,S)-N-ベンジル-1-[4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-メチル-1-ヘキサンアミン

遊離塩基。融点：92～94℃

【0253】

実施例236： (R,S)-N-ベンジル-1-[4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ヘプタンアミン

遊離塩基。油状物

実施例237： 4-[2-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1,1'-ビフェニル 50

遊離塩基。融点：134～136℃

実施例238： 4-(2-{1-[(ブトキシカルボニル)アミノ]-1-メチルエチル}-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：170～172℃

実施例239： 4-(2-{2-[(イソブトキシカルボニル)アミノ]エチル}-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：134～135℃

実施例240： (R,S)-N-[1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ヘプチル]シクロブタンアミン

遊離塩基。融点：148～150℃

10

【0254】

実施例241： 4-(2-{(1S)-1-[(ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：118～122℃

実施例242： 4-(2-{(1R)-1-[(ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：114～116℃

実施例243： N-[(S)-シクロヘキシル(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-シクロヘキサミン

遊離塩基。融点：240～242℃

20

実施例244： 4-(2-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]エチル}-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：177.2℃

実施例245： 4-(2-{2-[(プロポオキシカルボニル)アミノ]エチル}-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：141.2℃

【0255】

実施例246： 4-(2-{2-[(エトキシカルボニル)アミノ]エチル}-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：132.5℃

30

実施例247： 4-[2-(1-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：148～152℃

実施例248： (R,S)-N-イソプロピル-N-[1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ヘプチル]アミン

遊離塩基。融点：114～116℃

実施例249： N-[2-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]-シクロヘキサミン

遊離塩基。融点：207～210℃

実施例250： (R,S)-N-{1-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプチル}-シクロヘキサミン

40

塩酸塩。融点：194℃

【0256】

実施例251： 2-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバミン酸ブチル

遊離塩基。融点：87℃

実施例252： (R,S)-N-[1-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)ヘプチル]-シクロヘキサミン

塩酸塩。融点：168～170℃

実施例253： (R,S)-2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)

50

-1H-イミダゾール-2-イル]エチルアミン

塩酸塩。融点：220～222℃

実施例254： N-{[4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}シクロヘキサ
ンアミン

遊離塩基。融点：202～204℃

実施例255： 2-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)エチルカルバ
ミン酸ヘキシル

遊離塩基。融点：116.5～116.8℃

【0257】

実施例256： (R,S)-N-{2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1-[4-(4-フルオロフェニ
ル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチル}シクロブタンアミン

10

塩酸塩。融点：180～190℃

実施例257： (R,S)-N-{1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル
ペンチル}-シクロヘキササンアミン

塩酸塩。融点：230～232℃

実施例258： (S)-シクロヘキシル[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イ
ル]メタンアミン

塩酸塩。融点：222～223℃

実施例259： (S)-シクロヘキシル[4-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾー
ル-2-イル]メタンアミン

20

塩酸塩。融点：225～227℃

実施例260： (R,S)-シクロプロピル[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]
-メタンアミン

塩酸塩。融点：230～232℃

【0258】

実施例261： N-{(S)-シクロヘキシル[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル
]メチル}-2-プロパンアミン

遊離塩基。融点：210～212℃

実施例262： N-{(S)-シクロヘキシル[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-
イル]メチル}シクロブタンアミン

30

遊離塩基。融点：200～202℃

実施例263： (R,S)N-(シクロヘキシルメチル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)
-1-ヘブタンアミン

塩酸塩。融点：142～144℃

実施例264： N-{(S)-シクロヘキシル[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル
]メチル}シクロヘキササンアミン

塩酸塩。融点：>250℃

実施例265： (S)-シクロヘキシル-N-(シクロヘキシルメチル)(4-フェニル-1H-イミダゾ
ール-2-イル)メタンアミン

塩酸塩。融点：180～182℃

40

【0259】

実施例266： (R,S)-N-{シクロプロピル[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イ
ル]メチル}シクロヘキササンアミン

塩酸塩。融点は測定できなかった。

実施例267： (S)-シクロヘキシル-N-(シクロプロピルメチル)(4-フェニル-1H-イミダゾ
ール-2-イル)メタンアミン

塩酸塩。融点：151～152℃

実施例268： 2-[4-(4-シクロヘキシルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバ
ミン酸ブチル

遊離塩基。融点：138.4℃

50

実施例269： 4-[2-(2-[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：150°C

実施例270： N-((S)-シクロヘキシル{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)-シクロブタンアミン

遊離塩基。融点：136~140°C

【0260】

実施例271： 4-[2-(2-[(シクロペンチルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：140.5°C。

10

【0261】

実施例272： (R,S)-N-{1-[4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-メチルヘキシル}シクロヘキサンアミン

塩酸塩。融点：216.7°C

実施例273： (S)-シクロヘキシル-N-(シクロプロピルメチル)[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタンアミン

塩酸塩。融点：221.4°C

実施例274： (R,S)-N-{シクロペンチル[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}シクロブタンアミン

遊離塩基。融点：146~148°C

20

実施例275： N-{(S)-シクロヘキシル[4-(4-シクロヘキシルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}シクロブタンアミン

塩酸塩。融点：190~192°C

【0262】

実施例276： N-{(1R)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-メチルプロピル}シクロヘキサンアミン

遊離塩基。融点：224~226°C

実施例277： N-((S)-シクロヘキシル{4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)シクロブタンアミン

酢酸塩。融点：130°C以上

30

実施例278： 2-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシ-6-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバミン酸ブチル

遊離塩基。ゴム状物

実施例279： N-{(S)-シクロヘキシル[4-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}シクロヘキサンアミン

塩酸塩。融点：190~194°C

実施例280： 2-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)エチルカルバミン酸シクロヘキシルメチル

遊離塩基。融点：132~134°C

【0263】

実施例281： 4-ブロモ-4'-(2-{2-[(ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：166°C

実施例282： N-((S)-シクロヘキシル{4-メチルチオフェニル-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)シクロヘキサンアミン

遊離塩基。融点：96~98°C

実施例283： N-{(S)-シクロヘキシル[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}シクロヘキサンアミン

遊離塩基。融点：260~262°C

実施例284： N-[(S)-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-

50

イル}(シクロヘキシル)メチル]シクロヘキサミン

遊離塩基。融点：180～182℃

実施例285： 2-(4-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)エチルカルバミン酸シクロブチルメチル

遊離塩基。融点：144～145℃

【0264】

実施例286： 2-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバミン酸シクロブチルメチル

遊離塩基。融点：149～150℃

実施例287： N-{(S)-シクロヘキシル[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}シクロヘキサミン

10

遊離塩基。融点：182.3℃

実施例288： 4-[2-(2-{[(2-メトキシエトキシ)カルボニル]アミノ}エチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1,1'-ビフェニル

遊離塩基。融点：123.3℃

実施例289： (S)-1-[4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-シクロヘキシル-N-(シクロヘキシルメチル)メタンアミン

遊離塩基。融点：134.3℃

実施例290： 4-(2-{(S)-シクロヘキシル[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-4-イル)-N,N-ジエチルアニリン

20

塩酸塩。融点：204～206℃

【0265】

実施例291： 2,6-ジ-tert-ブチル-4-(2-{(S)-シクロヘキシル[(シクロヘキシルメチル)アミノ]-メチル}-1H-イミダゾール-4-イル}フェノール

塩酸塩。融点：254.6℃

実施例292： 4-{2-[(S)-シクロヘキシル(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1H-イミダゾール-4-イル}-N,N-ジエチルアニリン

塩酸塩。融点：204～210℃

実施例293： (S)-1-シクロヘキシル-N-(シクロヘキシルメチル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタンアミン

30

遊離塩基。融点：184.8℃

実施例294： 2-[4-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバミン酸ブチル

遊離塩基。融点：106～108℃

実施例295： (S)-1-シクロヘキシル-N-(シクロヘキシルメチル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタンアミン

塩酸塩。融点：190～192℃

【0266】

実施例296： N-((S)-シクロヘキシル{4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)シクロヘキサミン

40

塩酸塩。融点：214.1℃

実施例297： N-[(S)-[4-(3-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル](シクロヘキシル)メチル]-シクロヘキサミン

塩酸塩。融点：230.4℃

実施例298： N-((S)-シクロヘキシル{4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)シクロヘキサミン

遊離塩基。

実施例299： 2-[4-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバミン酸ブチル

遊離塩基。融点：99～100℃

50

実施例300： 2-{4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}エチルカルバミン酸ブチル

遊離塩基。融点：104～105℃

【0267】

実施例301： N-{(S)-シクロヘキシル[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}シクロヘプタンアミン

遊離塩基。融点：140～142℃

実施例302： 2-[4-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバミン酸シクロヘキシルメチル

遊離塩基。融点：104～106℃

10

実施例303： 2-[4-(4'-プロモ-1,1'-ビフェニル4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバミン酸シクロヘキシルメチル

遊離塩基。融点：130～132℃

実施例304： N-((S)-シクロヘキシル{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)シクロヘキサミン

遊離塩基。融点：186～188℃

実施例305： (S)-1-シクロヘキシル-N-(シクロヘキシルメチル)-1-{4-[3-(トリフルオロメチル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メタンアミン

遊離塩基。融点：143.9℃

【0268】

20

実施例306： (S)-1-[4-(3-プロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-シクロヘキシル-N-(シクロヘキシルメチル)メタンアミン

塩酸塩。融点：206.3℃

実施例307： (S)-1-シクロヘキシル-N-(シクロヘキシルメチル)-1-{4-[3-(トリフルオロメチル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メタンアミン

塩酸塩。融点：198～200℃

実施例308： (1R)-2-シクロヘキシル-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エタンアミン

塩酸塩。融点：148-149℃

実施例309： N-{(1R)-2-シクロヘキシル-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチル}シクロヘキサミン

30

遊離塩基。融点：217-218℃

実施例310： 4-{2-[(S)-アミノ(シクロヘキシル)メチル]-1H-イミダゾール-4-イル}-N,N-ジエチルアニリン

塩酸塩。融点：216-217℃

【0269】

実施例311： (S)-1-シクロヘキシル-1-[4-(3-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタンアミン

塩酸塩。融点：238-241℃

実施例312： (S)-1-シクロヘキシル-N-(シクロヘキシルメチル)-1-[4-(3-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタンアミン

40

塩酸塩。融点：180-186℃

実施例313： 2-[4-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバミン酸ブチル

遊離塩基。融点：125℃

実施例314： N-{(S)-シクロヘキシル[4-(3-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}シクロヘキサミン

塩酸塩。融点：213.9℃

実施例315： N-{(1R)-2-シクロヘキシル-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチル}シクロヘキサミン

50

塩酸塩。融点：250℃から分解。

【0270】

実施例316： 4-{2-[(S)-アミノ(シクロヘキシル)メチル]-1H-イミダゾール-4-イル}-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール

塩酸塩。融点：222～228℃

実施例317： 2-[4-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバミン酸ブチル

塩酸塩。融点：165～166℃

実施例318： (R)-1-シクロヘキシル-N-(シクロヘキシルメチル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタンアミン

塩酸塩。融点：188.26℃

【0271】

実施例319： 2,6-ジ-tert-ブチル-4-[4-[(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェノール

実施例319の化合物は、PCT特許出願公開第W099/09829号明細書の実施例38、工程Eの化合物について記載したものと同様のプロトコールに従って、但し、工程38.Cにおける3-クロロアセトアセテートの代わりにプロモピルビン酸エチルを使用し、また、工程38.Eにおける水素化リチウムアルミニウムの代わりに水素化ジイソブチルアルミニウムを使用して取得し得る。

別法として、この化合物はJ. Med. Chem., (1996), 39, 237-245に記載の方法に従っても取得し得る。白色固体。融点：123-124℃。

【0272】

実施例320： メタ-[4-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチルメタンアミン塩酸塩

320.1) メタ-2-クロロ-1-[1-(クロロアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]エタノンとパラ-2-クロロ-1-[1-(クロロアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]エタノンの混合物

1-(クロロアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール(3.9g; 20ミリモル)を二硫化炭素(40ml)に溶解した。AlCl₃(6.15g; 46ミリモル)をゆっくり添加し、次いで混合物に塩化クロロアセチル(1.835ml; 22ミリモル)を滴下し、次いで混合物を還流下で18時間加熱した。反応媒体を冷却した後、CS₂をデカントし、濃HClを含有する氷冷水を添加した。ジクロロメタンで抽出した後、有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。氷酢酸からの再結晶により精製して、目的製品(メタ異性体及びパラ異性体の50/50混合物)を得た。

白色固体(1.6g; 収率30%)。MH⁺=271。

320.2) メタ-2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)エタノン塩酸塩

中間体320.1(異性体の混合物; 1.6g; 6.0ミリモル)を、酢酸(10ml)と20% HCl(2ml)の混合物に加熱して溶解させた。反応媒体を還流下で24時間加熱した。蒸発させ、次いで塩酸塩を氷酢酸からの晶出により精製することにより異性体の混合物を分離した; メタ異性体は褐色固体の形で、47%の収率で晶出した(パラ異性体は母液に残留)。融点：158℃で分解。MH⁺=196。

メタ構造体の化合物をNMR/NOESYにより確定した。

【0273】

320.3) メタ-[4-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチルメタンアミン塩酸塩

実施例30の化合物30.2について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した; 但し、出発化合物として、中間体30.1の代わりに中間体320.2を使用し、また、1当量のトリエチルアミンの存在下で、トルエンの代わりにテトラヒドロフランを使用して、塩の塩基を遊離させた。褐色固体が9%の収率で得られた。融点：235℃で分解。MH⁺=246。

【0274】

10

20

30

40

50

実施例321： 2,5,7,8-テトラメチル-2-{2-[(メチルアミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル}-6-クロマノール塩酸塩

321.1) 6-ヒドロキシ-N-メトキシ-N,2,5,7,8-ペンタメチル-2-クロマンカルボキサミド 2.2g(22.0ミリモル)の0,N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩、トリエチルアミン(6.2ml)、3.0g(22.0ミリモル)のヒドロキシベンゾトリアゾール及び4.2g(22.0ミリモル)の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル-カルボジイミド塩酸塩を、順次、175mlのDMF中の5.0g(20.0ミリモル)の(R,S) 6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2-クロマンカルボン酸(Trolox；登録商標)の溶液に添加した。反応混合物を25℃で一夜攪拌した後、混合物を氷冷水で稀釈し、次いで更に30分間攪拌した。生成物を100mlの酢酸エチルを使用して3回抽出した。有機溶液を炭酸水素ナトリウムの10%水溶液、水及びクエン酸の10%水溶液で順次、洗浄し、最後に塩化ナトリウムの飽和溶液で洗浄した。次いで、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。得られた生成物をエーテルからの結晶化により精製して白色固体を63%の収率で得た。融点：139～140℃。

MH+=294。

【0275】

321.2) 1-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル)エタノン

メチルリチウムの溶液(1.6M；31.25ml；50.0ミリモル)を、2.93g(10.0ミリモル)の中間体321.1を100mlのTHFに溶解させた溶液に-30℃の温度で滴下し、混合物を-10℃で1時間攪拌した。反応媒体を、NH₄Clの飽和水溶液中で加水分解した。生成物を150mlの酢酸エチルを使用して3回抽出した。最後に、有機相を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。得られた生成物をジイソプロピルエーテルからの結晶化により精製して、白色固体を80.7%の収率で得た。融点：97-98℃。

MH+=248。

【0276】

321.3) 2-ブロモ-1-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル)エタノン

中間体321.2(0.777g；3.13ミリモル)をアルゴン流下、エタノール(25ml)に溶解させた。溶液を0℃に冷却し、臭素(0.18ml；4.20ミリモル)を1回で添加し(J. Am. Chem. Soc. (1999), 121, 24参照)、次いで混合物を30分間攪拌して、温度を周囲温度に上昇させた。アルゴンを通送することにより過剰の臭素を除去し、次いで混合物を2.5時間攪拌した。エタノールを蒸発させて除去し、得られた生成物をトルエンからの結晶化により精製した。濾過し、イソペンタンで洗浄して、褐色固体を36%の収率で得た。融点：125で分解。MH+=326。

【0277】

321.4) 2,5,7,8-テトラメチル-2-{2-[(メチルアミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル}-6-クロマノール塩酸塩

実施例30の化合物30.2について記載したものと同一に実験プロトコールを使用した；但し、出発化合物として中間体30.1の代わりに中間体321.3を使用し、溶剤としてトルエンの代わりにベンゼンを使用した。得られた生成物を最小量のジクロロメタンからの結晶化により精製して、白色固体を48%の収率で得た。

融点：153～155。

【0278】

実施例322： N-{[4-(9H-カルバゾール-2-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}-N-メチルアミン塩酸塩

322.1) 9-アセチル-9H-カルバゾール

この化合物は、Tetrahedron (1980), 36, 3017-3019に従って得られる。カルバゾール(10g；60ミリモル)を150mlの無水酢酸に懸濁させた。70%過塩素酸(0.5ml)を添加した。周囲

10

20

30

40

50

温度で30分間攪拌した後、混合物を氷中に注入し、生成した沈殿を濾過した。真空下で乾燥し、ジクロロメタン中に再溶解し、次いで骨炭で処理した後、懸濁液をセライト上で濾過し、溶剤を蒸発させ、次いで生成物をヘプタンから再結晶させた。この方法で12gの褐色結晶を得た(収率：90%)。融点：70～71℃。

322.2) 1-(9-アセチル-9H-カルバゾール-2-イル)-2-クロロエタノン

この化合物は5g(24ミリモル)の中間体322.1)を使用して、実施例320の工程

320.1に類似するプロトコールに従って得られる。5.4gの目的化合物が得られた(収率79%)。白色固体。融点：175-176℃。

322.3) 1-(9H-カルバゾール-2-イル)-2-クロロエタノン

中間体322.2(2.85g; 1ミリモル)を、酢酸(50ml)と濃HCl(5ml)の混合物に懸濁させた。反応媒体を2時間還流下で加熱し、次いで周囲温度に戻した。形成された新しい沈殿を濾過した。真空下で乾燥した後、1.9gの緑色固体が得られた(収率78%)。融点：203～204℃。

322.4) N-{[4-(9H-カルバゾール-2-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}-N-メチルアミン塩酸塩

この化合物は487mg(2ミリモル)の中間体322.3と408mg(2ミリモル)のtert-ブチル 2-アミノ-2-チオキソエチル(メチル)カルバメートから、工程30.2に類似するプロトコールに従って得られる。300mgの目的化合物が得られた(収率43%)。白色固体。融点>250℃。

【0279】

実施例323： 3,5-ジ-tert-ブチル-4'-{2-[(メチルアミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル}-1,1'-ビフェニル-4-オール塩酸塩

323.1) 3',5'-ジ-tert-ブチル-4'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

5.0g(1.41ミリモル)の3',5'-ジ-tert-ブチル-4'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸エチル [Chem. Lett., (1998), 9, 931-932] をエタノール

(25ml)に溶解した。溶液を0℃に冷却し、炭酸ナトリウムの1N溶液を添加した。周囲温度で一晩攪拌した後、反応混合物を還流下で加熱して反応を完結させた。溶剤を蒸発させ、残渣を水で希釈した後、得られた混合物を1N HCl溶液で酸性化し、次いでジクロロメタンを使用して抽出を行った。有機相を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。得られた生成物をジイソプロピルエーテルからの結晶化により精製して黄色-白色固体を47%の収率で得た。融点：>240℃。

【0280】

323.2) 3',5'-ジ-tert-ブチル-4'-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

出発化合物としてTrolox(登録商標)の代わりに酸323.1を使用したこと以外、中間体321.1について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。黄色固体が93%の収率で得られた。融点：175.6～177℃。

【0281】

323.3) 1-(3',5'-ジ-tert-ブチル-4'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)エタノン

中間体321.1の代わりに中間体323.2を使用したこと以外、中間体321.2について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。白色固体が74%の収率で得られた。融点：144～144.7℃。

【0282】

323.4) 2-ブロモ-1-(3',5'-ジ-tert-ブチル-4'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)エタノン

中間体321.2の代わりに中間体323.3を使用したこと以外、中間体321.3について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。黄-橙色油状物が得られ、これは以後の工程で使用するのに十分な純度を有していた(収率100%)。

【0283】

323.5) [4-(3',5'-ジ-tert-ブチル-4'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル

この化合物は、ブromo-1-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エタノンの代わりに中間体323.4を使用して、実施例1、工程1.3に記載された実験プロトコールに従って調製した。目的化合物が無色油状物の形で46%の収率で得られた。MH⁺=509.43。

【0284】

323.6) 3,5-ジ-tert-ブチル-4'-{2-[(メチルアミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル}-1,1'-ビフェニル-4-オール塩酸塩

0.230g(0.452ml)の中間体323.5を酢酸エチル(20ml)に溶解した。0℃に冷却した溶液にHClガスを通送した。次いで攪拌されている混合物を周囲温度に戻した。形成された固体を濾過し、酢酸エチル、次いでエーテルで洗浄し、次いで真空下で乾燥した。白色固体が85%の収率で得られた。融点：220～221℃。

【0285】

実施例324～330の化合物は、実施例31～46について記載した方法又は“一般式(I)の化合物の調製”と題する個所で記載したものと類似の方法で得られる。

実施例324： (1R)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-フェニルエタンアミン

塩酸塩。融点：173～180℃。

実施例325： 2-{4-[4-(ジエチルアミノ)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}エチルカルバミン酸シクロヘキシルメチル

塩酸塩。融点：168℃で分解。

実施例326： 2-[4-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバミン酸シクロヘキシルメチル

遊離塩基。融点：128.5℃。

【0286】

実施例327： N-{(1R)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-フェニルエチル}シクロヘキサミン

塩酸塩。融点：210～213℃。

実施例328： (1R)-N-(シクロヘキシルメチル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-フェニルエタンアミン

塩酸塩。融点：140℃で分解。

実施例329： 2-[4-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバミン酸シクロヘキシルメチル

塩酸塩。融点：111.5℃。

実施例330： 2-[4-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバミン酸ブチル

遊離塩基。融点：180.9℃。

【0287】

実施例331： 2,6-ジメトキシ-4-{2-[(メチルアミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル}フェノール塩酸塩

331.1) 4-アセチル-2,6-ジメトキシフェニルアセテート

3.0g(15.3ミリモル)の3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシアセトフェノンをジクロロメタン(30ml)に溶解し、次いで2.53g(18.3ミリモル)のK₂CO₃を添加した。次いで、トリエチルアミン(2.6ml)を滴下した。反応媒体を0℃に冷却し、塩化アセチル(1.31ml; 18.3ミリモル)を添加した。混合物を周囲温度で24時間攪拌し、次いで氷冷水に注入した。ジクロロメタンで抽出後、有機相を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。得られた生成物をエーテルからの結晶化により精製して白色固体を99%の収率で得た。融点：145℃。

【0288】

331.2) 4-(ブromoアセチル)-2,6-ジメトキシフェニルアセテート

10

20

30

40

50

中間体331.1(0.850g; 3.57ミリモル)を酢酸エチルに溶解し、1.35g(6.07ミリモル)の予め乾燥したCuBr₂を添加した。混合物を還流下で2.5時間加熱し、次いで周囲温度に戻した。粉碎木炭を添加した後、混合物を10分間攪拌した。濾過し、蒸発乾固した後、得られた固体をジイソプロピルエーテルに溶解した。濾過した後、灰色固体が75%の収率で得られた。融点：124.2~126.3℃。

【0289】

331.3) 4-(2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]メチル}-1,3-チアゾール-4-イル)-2,6-ジメトキシフェニルアセテート

中間体331.3は、プロモ-1-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エタノンの代わりに中間体331.2を使用して、実施例1、工程1.3に記載の実験プロトコールに従って調製した。目的化合物が白色固体の形で55%の収率で得られた。融点：135.2~137.4℃。

【0290】

331.4) [4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル

0.530g(1.25ミリモル)の中間体331.3をメタノール(20ml)に溶解させた。溶液を氷浴を使用して冷却した後、NaOHの1N溶液を滴下した。混合物を攪拌しながら周囲温度に戻した。蒸発乾固させ、残渣を水で稀釈した後、溶液をクエン酸を使用して中和し、次いでジクロロメタンで抽出した。有機相を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。生成物は黄色油状物の形で96%の収率で得られた。MH⁺=381.20。

【0291】

331.5) 2,6-ジメトキシ-4-{2-[(メチルアミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル}フェノール塩酸塩

中間体323.5の代わりに中間体331.4を使用したこと以外、中間体323.6について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。明ペーリュ色の固体が97%の収率で得られた。融点：229.8~232.0℃。

【0292】

実施例332: 2,6-ジイソプロピル-4-{2-[(メチルアミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル}フェノール塩酸塩

332.1) 2,6-ジイソプロピルフェニルアセテート

3.45g(16.4ミリモル)の無水トロフルオロ酢酸を0℃で0.83ml(16.4ミリモル)の酢酸に添加し、混合物を2時間で周囲温度に戻した。混合物を0℃に冷却した後、1.95g(11.0ミリモル)の2,6-ジイソプロピルフェノールを滴下した。反応混合物を12時間攪拌した後、氷冷水に注入した。ジクロロメタンで抽出した後、有機相を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。無色油状物が86%の収率で得られた。この生成物は以後の工程で直接使用するのに十分な純度を有していた。

【0293】

332.2) 1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジイソプロピルフェニル)エタノンアセテート

1.94g(14.53ミリモル)のAlCl₃をニトロベンゼン(5ml)に溶解した。同時に、2.0g(9.08ミリモル)の中間体332.1をニトロベンゼン(1ml)に溶解した。中間体332.1の溶液を周囲温度でAlCl₃の溶液に滴下した。混合物を50℃で48時間保持し、次いで周囲温度に戻した。次いで、反応混合物を氷冷水に注入した。HClの1N溶液(5ml)及び次いでHClの濃厚溶液(2ml)を添加した。混合物を周囲温度で攪拌し、次いでジクロロメタンで抽出した。有機相を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。シリカカラム上でのクロマトフラフィー(溶離剤：ヘプタン中に13%の酢酸エチル含有)を行って目的化合物を得た。蒸発後、純粋な留分から灰白色固体が25%の収率で得られた。融点：88~93℃。

【0294】

332.3) 4-アセチル-2,6-ジイソプロピルフェニルアセテート

3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシアセトフェノンの代わりに中間体332.2を使用したこと以外、中間体331.1について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。砂色(sand-coloured)固体が95%の収率で得られた。融点：102～103。

【0295】

332.4) 4-(プロモアセチル)-2,6-ジイソプロピルフェニルアセテート

中間体331.1の代わりに中間体332.3を使用したこと以外、中間体331.2について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。徐々に結晶化する黄色油状物が88%の収率で得られた。この生成物は以後の工程で直接使用するのに十分な純度を有していた。

【0296】

332.5) 4-(2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]メチル}-1,3-チアゾール-4-イル)-2,6-ジイソプロピルフェニルアセテート

中間体332.5は、プロモ-1-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エタノンの代わりに中間体332.4を使用して、実施例1、工程1.3に記載の実験プロトコールに従って調製した。目的化合物が、淡黄色固体の形で76%の収率で得られた。MH⁺=447.20。

【0297】

332.6) [4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジイソプロピルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル酢酸塩

中間体331.3の代わりに中間体332.5を使用したこと以外、中間体331.4について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。オーカー色油状物が91%の収率で得られた。この生成物は以後の工程で直接使用するのに十分な純度を有していた。MH⁺=405.20。

【0298】

332.7) 2,6-ジイソプロピル-4-{2-[(メチルアミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル}フェノール塩酸塩

中間体323.5の代わりに中間体332.6を使用したこと以外、中間体323.6について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。ベージュ-ピンク色固体が69%の収率で得られた。融点：162℃でその色を失い、173～177℃で溶融。

【0299】

実施例333： 4-{2-[(メチルアミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル}フェノール塩酸塩

333.1) 2-プロモ-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン

中間体331.1の代わりに4-ヒドロキシアセトフェエノンを使用したこと以外、中間体331.2について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。褐色-ピンク色固体が60%の収率で得られた。融点：118℃。

333.2) [4-(4-ヒドロキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル

中間体333.2は、プロモ-1-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エタノンの代わりに中間体333.1を使用し、また、ベンゼンの代わりにトルエンを使用して、実施例1、工程1.3に記載の実験プロトコールに従って調製した。目的化合物が、冷時に非常にゆっくり結晶化する明黄色油状物の形で、35%の収率で得られた。MH⁺=321.30。

333.3) 4-{2-[(メチルアミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル}フェノール塩酸塩

中間体323.5の代わりに中間体333.2を使用したこと以外、中間体323.6について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。淡黄色固体が100%の収率で得られた。融点：258～260℃。

【0300】

実施例334： 2,6-ジ-tert-ブチル-4-[2-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]フェノール

[この化合物はEP特許出願432740号の中間体6.d)₁である。]

334.1) [4-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチルピバレート

中間体334.1は、2-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]メチル}アミノエタンチオアミドの代わりに2-(tert-ブチルカルボニルオキシ)チオアセトアミドを使用し、ベンゼンの

10

20

30

40

50

代わりにトルエンを使用して、実施例 1、工程 1.3 と同一のプロトコールに従って調製した。目的化合物が、白色固体の形で、100% の収率で得られた。融点：114.6～116.0℃。

334.2) 2,6-ジ-tert-ブチル-4-[2-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]フェノール

中間体 331.3 の代わりに中間体 334.1 を使用したこと以外、中間体 331.4 について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。白色固体が 88% の収率で得られた。融点：126.4～127.4℃。

【0301】

実施例 335： N-{[4-(4-アニリノフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}-N-メチルアミン塩酸塩

10

335.1) 1-(4-アニリノフェニル)エタノン

4-アミノアセトフェノン(4.87g; 36.0ミリモル)をジメチルホルムアミド(75 ml)に溶解した。15g(0.108モル)の炭酸カリウム(アルゴン雰囲気下、170℃で予め乾燥)、7.236g; 36.0ミリモル)のヨードベンゼン、0.4gの銅粉及び触媒量の沃化銅を添加した。反応混合物を12時間還流させた。反応混合物を周囲温度にした後、セライト上で濾過し、氷冷水中に注入した。酢酸エチルで抽出した後、有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。生成物を、ヘプタンからの結晶化により精製して、黄色固体を53.4%の収率で得た。

融点：105℃。

【0302】

20

335.2) N-(4-アセトフェニル)-N-フェニルアセトアミド

9-アセチル-9H-カルバゾールの代わりに中間体 335.1 を使用し、反応媒体を 70℃ で 15 分間加熱したこと以外、中間体 322.1 について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。ヘキサンから結晶化させて、黄色固体を 54.2% の収率で得た。融点：118～120℃（文献値：122～123℃）。

【0303】

335.3) N-[4-(ブromoアセチル)フェニル]-N-フェニルアセトアミド

中間体 335.2(0.633g; 2.5ミリモル)をメタノール(20ml)に溶解し、1g(2.0ミリモル)の臭素化樹脂PVPHP〔J. Macromol. Sci. Chem., (1977), A11, (3), 507-514〕を添加した。アルゴン雰囲気下で4時間攪拌した後、濾過し、樹脂をメタノールで洗浄した。濾液溶剤を蒸発させ、メタノールから結晶化させて、白色固体を59%の収率で得た。融点：152～153℃。

30

【0304】

335.4) (4-{4-[アセチル(フェニル)アミノ]フェニル}-1,3-チアゾール-2-イル)メチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル

中間体 335.4 は、ブromo-1-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エタノンの代わりに中間体 335.3 を使用し、また、ベンゼンの代わりにトルエンを使用して、実施例 1、工程 1.3 に記載のプロトコールに従って調製した。目的化合物が油状物の形で、73% の収率で得られた。MH⁺=438.30。

【0305】

40

335.5) N-(4-{2-[(メチルアミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル}フェニル)-N-フェニルアセトアミド塩酸塩

中間体 322.2 の代わりに中間体 335.4 を使用したこと以外、中間体 322.3 について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。白色クリーム色固体が 53% の収率で得られた。融点：>250℃。

【0306】

335.6) N-{[4-(4-アニリノフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}-N-メチルアミン塩酸塩

中間体 322.2 の代わりに中間体 335.5 を使用し、反応媒体を 2 時間の代わりに 12 時間、還流下で加熱したこと以外、中間体 322.3 について記載したものと同一の実験プロトコールを

50

使用した。灰色固体が68%の収率で得られた。

融点：>250℃。

【0307】

実施例336： 2,6-ジ-tert-ブチル-4-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル}フェノール塩酸塩

336.1) 4-[2-(ブロモメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール 1.5g(4.70ミリモル)の中間体334.2 (2,6-ジ-tert-ブチル-4-[2-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]フェノール) をジクロロメタン(30 ml)に溶解した。CBr₄(2.02g; 6.10ミリモル)を添加した後、反応混合物を0℃に冷却した。

PPh₃(1.48g; 5.63)を分割して添加し、次いで混合物を周囲温度に戻した。次いで、反応混合物を氷冷水に注入し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。シリカカラム上でのクロマトグラフィー(溶離剤：ヘプタン中に30%の酢酸エチルを含有)を行って、目的化合物を褐色油状物の形で、92%の収率で得た。この化合物は以後の工程で直接使用するのに十分な純度であった。MH⁺=382.20。

【0308】

336.2) 2,6-ジ-tert-ブチル-4-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル}フェノール塩酸塩

0.8ml(1.57ミリモル)のジメチルアミンと0.4ml(2.62ミリモル)のトリエチルアミンをジメチルホルムアミド(15ml)に溶解した。0.400g(1.05ミリモル)の中間体 336.1をジメチルホルムアミド(5ml)に溶解して添加し、混合物を周囲温度で18時間攪拌した。反応混合物を氷冷水に注入し、次いで酢酸エチルで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。シリカカラム上でのクロマトグラフィー(溶離剤：ヘプタン中に50%の酢酸エチルを含有)を行って、目的化合物を橙色油状物の形で、92%の収率で得た。この塩基をエーテルに溶解し、次いでエーテル中のHClの1N溶液1.2mlを添加することにより塩酸塩を得た。濾過し、形成された固体をエーテル、次いでイソペンタンで洗浄することによりベージュピンク色固体が15.2%の収率で得られた。融点：166.8~169.0℃。

【0309】

実施例337~345の化合物は、実施例31~46について記載した方法又は“一般式(I)の化合物の調製”と題する個所で記載したものと類似の方法で得られる。

【0310】

実施例337： シクロブチルメチル 2-[4-(4'-ブromo-1,1'-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバメート

塩酸塩：融点：214~215℃。

実施例338： 2-[4-(4'-ブromo-1,1'-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチル

遊離塩基：融点：158.7℃。

実施例339： 2-[4-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバミン酸イソブチル

遊離塩基：融点：110.6℃。

実施例340： 2-[4-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバミン酸シクロブチルメチル

遊離塩基：融点：103℃。

【0311】

実施例341： 2-[4-(4'-ブromo-1,1'-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバミン酸シクロヘキシル

遊離塩基：融点：180℃。

実施例342： 2-[4-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバミン酸シクロヘキシル

遊離塩基：融点：127～130℃。

実施例343： 3-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]プロパン-1-アミン
塩酸塩：融点：245～246℃。

実施例344： 2-[4-(4'-ブromo-1,1'-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバミン酸4,4,4-トリフルオロブチル

遊離塩基：融点：176.5℃。

実施例345： 2-[4-(1,1'-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]エチルカルバミン酸4,4,4-トリフルオロブチル

遊離塩基：融点：157.3℃。

【0312】

実施例346： 2,6-ジ-tert-ブチル-4-{4-[(メチルアミノ)メチル]-1,3-チアゾール-2-イル}フェノール塩酸塩

346.1) 4-[4-(ブromoメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール
中間体334.2の代わりに実施例319の化合物を使用し、ジメチルホルムアミドの代わりに1,2-ジクロロエタンを使用しそして反応媒体を12時間、還流下で加熱したこと以外、中間体336.1について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。赤色油状物が77%の収率で得られた。この化合物は以後の工程で直接使用するのに十分な純度であった。

346.2) 2,6-ジ-tert-ブチル-4-{4-[(メチルアミノ)メチル]-1,3-チアゾール-2-イル}フェノール

中間体336.1の代わりに中間体346.1を使用し、ジメチルアミンの代わりにテトラヒドロフラン中のメチルアミンの2N溶液を使用し、ジメチルホルムアミドの代わりにアセトニトリルを使用したこと以外、中間体336.2について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。得られた塩基をエーテルに溶解し、次いでエーテル中のHClの1N溶液を添加することにより塩酸塩を得た。形成された固体を濾過し、アセトンからの再結晶により精製することにより、白色固体が18%の収率で得られた。融点：184.0～185.0℃。

【0313】

実施例347： 2,6-ジ-tert-ブチル-4-[2-(ピペリジン-1-イルメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]フェノール塩酸塩

ジメチルアミンの代わりにピペリジンを使用したこと以外、中間体336.2について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。白色固体が56%の収率で得られた。融点：>195℃。

【0314】

実施例348： 2,6-ジ-tert-ブチル-4-{2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル}フェノール塩酸塩

ジメチルアミンの代わりにN-メチルピペラジンを使用したこと以外、中間体336.2について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。明灰色固体が62%の収率で得られた。融点：234.6～235.2℃。

【0315】

実施例349： 2,6-ジ-tert-ブチル-4-[2-(ピペラジン-1-イルメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]フェノール塩酸塩

349.1) tert-ブチル 4-{[4-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシレート

ジメチルアミンの代わりにN-Boc-ピペラジンを使用したこと以外、中間体336.2について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。淡橙色固体が64%の収率で得られた。融点：108～109℃。

349.2) 2,6-ジ-tert-ブチル-4-[2-(ピペラジン-1-イルメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]フェノール塩酸塩

中間体323.5の代わりに中間体349.1を使用したこと以外、中間体323.6について記載したものと同一の実験プロトコールを使用した。白色固体が86%の収率で得られた。融点：255.4～257.7℃。

10

20

30

40

50

【0316】

本発明の化合物の製薬学的研究

MAO-Bの特異的リガンド [^3H]Ro 19-6327の結合に対する影響についての研究

本発明の化合物の阻害活性は、MAO-Bの特異的リガンド [^3H]Ro 19-6327の結合に対する本発明の化合物の影響について測定することにより決定される。

a) ラットの脳皮質のミトコンドリア標品(preparation)の調製

文献、Cesura A M, Galva M D, Imhof R and Da Prada M, *J. Neurochem.*, **48** (1987), 170-176に記載の方法に従って、ラットの脳皮質のミトコンドリアの調製を行った。ラットを断頭し、その脳皮質を取り出し、0.32Mスクロース緩衝液9容量中でホモジナイズし、5 mM HEPESを用いてpH7.4に緩衝し、次いで800gで20分間遠心分離した。上清を回収し、得られたペレットを上記の0.32Mスクロース緩衝液を用いて2回洗浄した。採集した上清を、10000gで20分間遠心分離した。得られたペレットをTris緩衝液 (50mM Tris、130 mM NaCl、5 mM KCl、0.5mM EGTA、1 mM MgCl_2 、pH 7.4)に懸濁し、10000gで20分間遠心分離した。この工程を2回反復し、最終ペレット (ミトコンドリア画分に相当する) を上記のTris緩衝液中で -80°C で保存した。得られた標品のタンパク質含有量をローリー法で測定した。

b) [^3H]Ro 19-6327の結合

前記のミトコンドリア標品 (タンパク質 2 mg/ml) 100 μl を、エッペンドルフ管中で [^3H]Ro 19-6327 (最終濃度33nM) 100 μl と、本発明の阻害剤を含有するか又は含有していないTris緩衝液100 μl との存在下で、 37°C で1時間インキュベートした。それぞれのエッペンドルフ管に未標識Tris緩衝液1 mlを加えることによって反応を停止させ、次いで得られた試料を12000gで2分間遠心分離した。上清を吸引して取り除き、得られたペレットをTris緩衝液1 mlで洗浄した。次いで、このペレットをドデシル硫酸ナトリウム (20%重量/容量) 200 μl に 70°C で2時間溶解した。液体シンチレーションを使用して試料を計数することによって試料の放射能を測定した。

c) 結果

前記の実施例 1、3、6、22、24、26~29、323及び332の化合物は10 μM よりも小さい IC_{50} 値を示した。

【0317】

ラットの脳皮質の脂質過酸化に対する影響についての研究

マロンジアルデヒド (MDAと略記する) の濃度によって測定される脂質過酸化の度合いに対する本発明の化合物の影響を測定することによって、本発明の化合物の阻害活性を測定した。不飽和脂肪酸の過酸化によって生成するMDAは、脂質過酸化の良好な指標である [H Esterbauer and KH Cheeseman, *Meth. Enzymol.*, (1990) **186**: 407-421]。体重200~250 gの雄性スプラグ・ドーリー・ラット (チャールス・リバー産) を断頭することによって犠牲にした。その脳皮質を取り出し、次いでトーマス・ポットを使用して20mM Tris-HCl緩衝液 (pH=7.4) 中でホモジナイズした。得られたホモジネートを 4°C において50000 gで10分間遠心分離した。得られたペレットを -80°C で保存した。実験の当日に、このペレットをTris-HCl緩衝液に1 g/15mlの濃度で再懸濁し、 4°C において515 gで10分間遠心分離した。得られた上清を直ちに使用して脂質過酸化を調べた。ラットの脳皮質のホモジネート (500 μl) を、供試化合物又は溶媒 (10 μl) の存在下で、 37°C で15分間インキュベートした。1 mM FeCl_2 50 μl 、1 mM EDTA及び4 mMアスコルビン酸を加えることによって脂質過酸化反応を開始させた。 37°C で30分間インキュベートした後に、ヒドロキシル化剤 tert-ブチルトルエン (BHTと略記する、0.2%) の溶液50 μl を加えて反応を停止させた。得られたホモジネートに200 μl に色素試薬 (Rと略記する) N-メチル-2-フェニルインドール (650 μl) を 45°C で1時間反応させることにより、色素試験法を使用してMDAを定量した。MDA 1分子と試薬R 2分子が縮合して、安定な発色団を生成する。その最大波長は586 nmに相当する [Caldwell et al., *European J. Pharmacol.*, (1995) **285**, 203-206]。前記の実施例 1~3、6~17、20~30、320、321、323、331及び332の化合物は10 μM よりも小さい IC_{50} 値を示した。

【0318】

ラットの大脳皮質のナトリウムチャンネルに対する結合試験

この試験は、Brown [J. Neurosci., (1986), 6, 2064-2070] によって報告された方法に従って、電圧依存性のナトリウムチャンネルに対するトリチウム化バトラコキシンの結合に対する本発明の化合物の相互作用を測定することからなる。

【0319】

ラットの大脳皮質のホモジネートの調製

体重230～250 gのスプレーグ・ドーリー・ラット(チャールス・リバー産)の大脳皮質を取り出し、秤量し、次いでテフロン製ピストン(10ストローク)を備えたトーマス・ポットを使用して、10容量の単離用緩衝液中でホモジナイズした。

単離用緩衝液の組成は次のとおりであった(スクロース0.32M; K_2HPO_4 5 mM; pH 7.4)。得られたホモジネートを最初に1000 gで10分間遠心分離した。上清を取り除き、20000gで15分間遠心分離した。得られたペレットを単離用緩衝液に溶解して、20000gで15分間遠心分離した。得られたペレットをインキュベーション用緩衝液(HEPES 50mM; KCl 5.4mM; $MgSO_4$ 0.8 mM; グルコース5.5 mM; 塩化コリン130 mM、pH 7.4)に再懸濁し、次いでそれを分割し、検定の日まで $-80^{\circ}C$ で保存した。最終的なタンパク質濃度は4～8 mg/mlであった。タンパク質の検定は

BioRad(フランス所在)から販売されているキットを使用して行った。

【0320】

トリチウム化バトラコキシンの結合の測定

タンパク質を75 μ g含有するラット大脳皮質ホモジネート100 μ lと、5 nM(最終濃度)の $[^3H]$ バトラコキシンのA 20- α -ベンゾエート(37.5 Ci/mmol、NEN)

100 μ lと、1 μ M(最終濃度)テトロドトキシン200 μ lと、40 μ g/ml(最終濃度)のサソリ毒とを、単離用緩衝液単独100 μ l又は種々の濃度の供試化合物の存在下で $25^{\circ}C$ で1時間30分インキュベートすることによって結合反応を行った。ベラトラジン300 μ Mの存在下で非特異的結合を調べ、この非特異的結合の数値をその他の数値全部から差し引いた。次いで、試料を、0.1%ポリエチレンイミン(20 μ l/ウエル)を用いて予めインキュベートしたUnifilter GF/C platesを使用して

Brandel(米国メリーランド州Gaithersburg所在)を使用して濾過し、濾過用緩衝液(HEPES 5mM; $CaCl_2$ 1.8mM; $MgSO_4$ 0.8mM; 塩化コリン 130mM; BSA 0.01%; pH 7.4) 2 mlを用いて2回洗浄した。Microscint 0(登録商標)20 μ lを加えた後に、液体シンチレーションカウンタ(商品名Topcount、Packard社製)を使用して放射能を計数した。この測定は2回繰り返して行った。得られた結果は対照に対するトリチウム化バトラコキシンの特異結合の%として表した。

【0321】

結果

前記の実施例1、6、7、11、13、15、17、20、24、31～38、42、43、46～48、53、56、57、59～61、64～80、82～88、92～95、97、105、106、108、110、113、117、118、121～123、125、128、130～139、142～145、149、151、152、154、162～166、168～178、181、183～186、188、190～196、198～206、208～210、212～218、220～231、233～250、252～259、261～281、283～288、293～313、324及び338～340は全て1 μ Mよりも小さい IC_{50} 値又はそれに匹敵する IC_{50} 値を示した。また、実施例3、9、10、26、28～30及び321は3.5 μ Mよりも小さい IC_{50} 値又はそれに匹敵する IC_{50} 値を示した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 405/06	(2006.01)	C 0 7 D 405/06	
C 0 7 D 409/06	(2006.01)	C 0 7 D 409/06	
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 417/06	(2006.01)	C 0 7 D 417/06	
A 6 1 K 31/42	(2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/421	(2006.01)	A 6 1 K 31/421	
A 6 1 K 31/426	(2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5415	(2006.01)	A 6 1 K 31/5415	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/14	(2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 39/02	(2006.01)	A 6 1 P 39/02	
A 6 1 P 39/06	(2006.01)	A 6 1 P 39/06	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(31)優先権主張番号 00/11169

(32)優先日 平成12年9月1日(2000.9.1)

(33)優先権主張国 フランス(FR)

(72)発明者 シヤブリエ ド ラゾニエル ピエールーエタンヌ

フランス国 エフー75016 パリ, ケ ルイ ブレリオ, 134

(72)発明者 アルネット, ジエルミア

フランス国 エフー91190 ジフ シュール イベット, アレー ド ラ ベルジェリー, 32

(72)発明者 ビッグ, デニス

フランス国 エフー91190 ジフ シュール イベット, リュ デ ベネデイクテイネ, 12

(72)発明者 ポミエ, ジャック

フランス国 エフー92700 コロンブス, アヴニュー アンリイ バルブス, 93/95

(72)発明者 ラノイ, ジャック

フランス国 エフー91470 ビエヴレ, アヴニュー ド ラ ガル, パーティマン ベ, レシダ

ンス ル ルノーヴォー

(72)発明者 リベラトール, アンヌーマリー

フランス国 エフー78610 オーフアルジ, リュ ド ラ クロワ ピカル, 10

(72)発明者 ツリオー, クリストフ

フランス国 エフー75016 パリ, アヴニュー クレベ, 84

審査官 植原 克典

(56)参考文献 国際公開第98/027108 (WO, A1)

国際公開第98/015274 (WO, A1)

欧州特許出願公開第00908180 (EP, A1)

欧州特許出願公開第00908454 (EP, A1)

国際公開第98/058934 (WO, A1)

特表平10-502670 (JP, A)

米国特許第04348404 (US, A)

特開平03-014569 (JP, A)

特開平03-027370 (JP, A)

特開平05-345772 (JP, A)

特表平10-504808 (JP, A)

仏国特許出願公開第02132632 (FR, A1)

特開平08-231583 (JP, A)

特開平05-017459 (JP, A)

特表2003-523921 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CA/REGISTRY(STN)