

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4834557号  
(P4834557)

(45) 発行日 平成23年12月14日 (2011.12.14)

(24) 登録日 平成23年9月30日 (2011.9.30)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C O 7 D 233/88</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 233/88	C S P
<b>C O 7 D 401/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 401/12	
<b>C O 7 D 409/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 409/12	
<b>C O 7 D 419/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 419/12	
<b>A 6 1 K 31/41</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/41	

請求項の数 14 (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-544394 (P2006-544394)
(86) (22) 出願日	平成16年12月15日 (2004.12.15)
(65) 公表番号	特表2007-515420 (P2007-515420A)
(43) 公表日	平成19年6月14日 (2007.6.14)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/014847
(87) 国際公開番号	W02005/058842
(87) 国際公開日	平成17年6月30日 (2005.6.30)
審査請求日	平成19年9月20日 (2007.9.20)
(31) 優先権主張番号	03293152.9
(32) 優先日	平成15年12月15日 (2003.12.15)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)
(31) 優先権主張番号	04292681.6
(32) 優先日	平成16年11月12日 (2004.11.12)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	501130143
	ラボラトワール テラメックス
	モナコ国 エムシー-98000 モナコ
	6 アヴニユ アルペール ドゥ
(74) 代理人	110000914
	特許業務法人 安富国際特許事務所
(72) 発明者	ラファイ, ジャン
	フランス国 エフ-06100 ニース,
	リュクレマン タデル, 1
(72) 発明者	ロンド, ブノワ
	フランス国 エフ-06480 ラ コル
	スュルルー, シュマン デュ カミ
	ノン, ロ 8, パルク ド モンフォ
	ール

前置審査

最終頁に続く

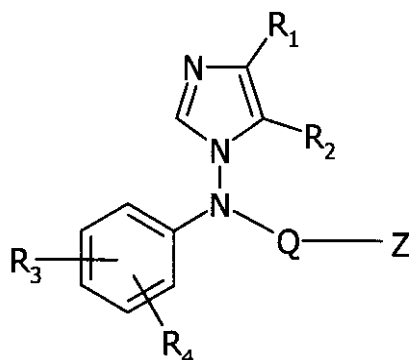
(54) 【発明の名称】 1-N-フェニルアミノ-1H-イミダゾール誘導体及びこれを含む医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) :

【化 1】



(I)

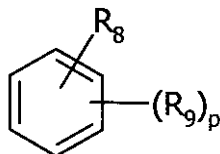
10

のイミダゾール誘導体、及び、その酸付加塩であって、式中、：

- ・  $R_1$  及び  $R_2$  は各々独立して水素である；
- ・  $Q$  は、直接的結合、 $CONH$ 、 $C(O)(CH_2)_n$ 、 $(CH_2)_n(O)$  又は  $(CH_2)_n$  ( $n$  は 1 又は 2 である) から選択される；
- ・  $Z$  は下記式で表される基である；

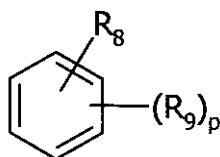
20

## 【化 2】



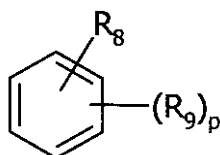
- ・ p は 1 又は 4 である；
- ・ R<sub>3</sub> はシアノである；
- ・ R<sub>8</sub> は水素、又は、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、OSO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、OSO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 基である；
- ・ R<sub>4</sub> が水素である；
- ・ R<sub>9</sub> が水素、又は、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ホルミル、NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、OSO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> 基であり、p が 4 である場合、R<sub>9</sub> はハロゲンである；
- ・ Q が直接的結合又は (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> で、Z が下記式で表される基である場合、

## 【化 3】



- n は 1 又は 2 であり、p は 1 であり、R<sub>8</sub> はヒドロキシ、又は、OSO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> 基である；
- ・ p が 4 である場合、R<sub>9</sub> は ハロゲンである；
- ・ R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub> 及び R<sub>12</sub> は各々独立して水素である；
- ・ Z が下式であり、

## 【化 4】



かつ、p が 1 である場合、R<sub>8</sub> 及び R<sub>9</sub> はフェニル環と一緒にあって、ベンズオキサチアジンジオキシド、ジヒドロベンズオキサチアジンジオキシド、又は、ベンズオキサチアゾールジオキシドを形成してもよい。

## 【請求項 2】

式中、：

- ・ R<sub>8</sub> が水素、又は、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、OSO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> 基である；
- ことを特徴とする請求項 1 に記載の誘導体、及び、その酸付加塩。

## 【請求項 3】

式中、：

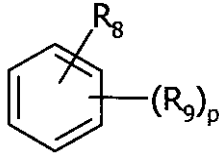
- ・ R<sub>9</sub> がヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、OSO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、CHO 又は NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> 基である；
- ことを特徴とする請求項 2 に記載の誘導体、及び、その酸付加塩。

## 【請求項 4】

式中、：

- ・ Z が下式である；

## 【化 5】



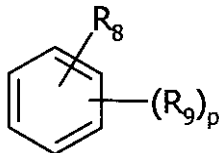
・  $R_8$ 、 $R_9$  及び  $p$  は請求項 1 に定義する通りである；  
 ことを特徴とする請求項 1 に記載の誘導体、及び、その酸付加塩。

## 【請求項 5】

式中、：

・  $Z$  が下式である；

## 【化 6】



・  $Q$  は、直接的結合又は  $n$  が 1 又は 2 の  $(CH_2)_n$  である；  
 ・  $R_8$  はヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、又は、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$  又は  $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$  基である；  
 ・  $R_9$  は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$  基である；  
 ・  $p$  は請求項 1 に定義する通りである；  
 ことを特徴とする請求項 4 に記載の誘導体、及び、その酸付加塩。

## 【請求項 6】

式中、：

・  $Q$  は、直接的結合又は  $n$  が 1 の  $(CH_2)_n$  である；  
 ・  $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_4$  が各々水素である；  
 ・  $R_9$  が水素、ハロゲン又は  $OSO_2NR_{10}R_{11}$  基である；  
 ことを特徴とする請求項 4 又は 5 のいずれか 1 項に記載の誘導体、及び、その酸付加塩。

## 【請求項 7】

式中、 $R_8$  がヒドロキシ、ニトロ、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$  又は  $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$  基である  
 ことを特徴とする請求項 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の誘導体、及び、その酸付加塩。

## 【請求項 8】

式中、 $R_8$  がヒドロキシ又は  $OSO_2NR_{10}R_{11}$  基である  
 ことを特徴とする請求項 7 に記載の誘導体、及び、その酸付加塩。

## 【請求項 9】

有効治療物質として使用するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の誘導体、又は、その医薬品に許容される塩。

## 【請求項 10】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の誘導体、又は、その医薬品に許容される酸付加塩、及び、医薬品に許容される基剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 11】

前記誘導体を 0.1 ~ 400 mg 含む

ことを特徴とする請求項 10 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 12】

下記化合物から選択される：

4 - [N - (4 - ヒドロキシフェニルメチル) - N - (1H - イミダゾール - 1 - イル) アミノ] ベンゾニトリル、4 - [N - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニルメチル) -

10

20

30

40

50

N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル、4 - [ N - ( 3 - プロモ - 4 - ヒドロキシフェニルメチル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル、4 - [ N - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニルメチル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル、4 - [ N - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ - 4 - ヒドロキシフェニルメチル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル、4 - [ N - ( 3 - ホルミル - 4 - ヒドロキシフェニルメチル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル、4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] メチル } ベンゼンスルホンアミド、4 - [ N - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロフェニルメチル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル、4 - [ N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) - N - ( 4 - ニトロフェニル ) アミノ ] ベンゾニトリル、N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) アセトアミド、N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) アセトアミド、N - ( 4 - シアノフェニル ) - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) プロパンアミド、4 - [ N - ( 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシフェニルメチル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル、4 - { N - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシフェノキシ ) エチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ } ベンゾニトリル、4 - [ N - ( 4 - アミノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル、スルファミン酸 - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] メチル } フェニルエステル、スルファミン酸 2 - クロロ - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] メチル } フェニルエステル、スルファミン酸 2 - プロモ - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] メチル } フェニルエステル塩酸塩、スルファミン酸 2 - メトキシ - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] メチル } フェニルエステル、スルファミン酸 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] メチル } フェニルエステル、4 - [ N - [ ( 2 , 2 - ジオキシド - 1 , 2 , 3 - ベンズオキサチアジン - 6 - イル ) メチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル、N - { 4 - [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] フェニル } スルファミド、スルファミン酸 4 - { 2 - [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] エトキシ } フェニルエステル、スルファミン酸 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) - カルバモイル ] メチル } フェニルエステル、スルファミン酸 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] - 3 - オキソプロピル } フェニルエステル、スルファミン酸 3 - ( アミノスルホニル ) アミノ - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] メチル } フェニルエステル、2 - プロモ - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] メチル } フェニルアミドイミド二硫酸、4 - [ N - [ ( 2 , 2 - ジオキシド - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 2 , 3 - ベンズオキサチアジン - 6 - イル ) メチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル、4 - [ N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) - N - ( フェニル ) アミノ ] ベンゾニトリル、4 - [ N - ( 3 - トシルアミノ - 4 - ヒドロキシベンジル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル、4 - [ N - [ ( 2 , 2 - ジオキシド - 3 - トシル - 3 H - 1 , 2 , 3 - ベンズオキサチアゾール - 5 - イル ) メチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル、4 - [ N - [ ( 2 , 2 - ジオキシド - 3 H - 1 , 2 , 3 - ベンズオキサチアゾール - 5 - イル ) メチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル、及び、N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) - N ' - フェニル尿素：

ことを特徴とする請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のイミダゾール誘導体。

10

20

30

40

50

## 【請求項 13】

下記化合物から選択される：

スルファミン酸 - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] メチル } フェニルエステル、スルファミン酸 2 - クロロ - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] メチル } フェニルエステル、スルファミン酸 2 - ブロモ - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] メチル } フェニルエステル塩酸塩、スルファミン酸 2 - メトキシ - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] メチル } フェニルエステル、スルファミン酸 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] メチル } フェニルエステル、4 - [ N - [ ( 2 , 2 - ジオキシド - 1 , 2 , 3 - ベンズオキサチアジン - 6 - イル ) メチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル、スルファミン酸 4 - { 2 - [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] エトキシ } フェニルエステル、スルファミン酸 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) - カルバモイル ] メチル } フェニルエステル、スルファミン酸 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] - 3 - オキソプロピル } フェニルエステル、及び、スルファミン酸 3 - ( アミノスルホニル ) アミノ - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] メチル } フェニルエステル：  
ことを特徴とする請求項 12 に記載のイミダゾール誘導体。

10

20

## 【請求項 14】

スルファミン酸 2 - ブロモ - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] メチル } フェニルエステル塩酸塩である  
ことを特徴とする請求項 13 に記載のイミダゾール誘導体。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、1 - N - フェニルアミノ - 1 H - イミダゾール誘導体、及び、これを含む医薬組成物に関する。

## 【0002】

本発明は一般的に、ホルモン依存性及び非依存性のガン及び内分泌腺障害の分野に関する。

30

## 【背景技術】

## 【0003】

アロマターゼは、アンドロステンジオン又はテストステロンといった男性ホルモンがそれぞれエストロン及びエストラジオールといったエストロゲンに変わるという特定の転換の原因となる生理学的な酵素である（非特許文献 1）。従って、女性の性的な分化、排卵、着床、妊娠、乳房及び子宮内膜における細胞増殖等の、エストロゲン誘導性又はエストロゲン依存性の正常又は異常な生物学的工程、並びに、男性における精子形成若しくは前立腺細胞増殖の調節、又は、骨構成若しくは免疫 T 細胞及びサイトカインのバランス等の非生殖機能の調節を妨害するために、アロマターゼの阻害が選択される（非特許文献 2 ~ 4 参照）。

40

## 【0004】

酵素ステロイドスルファターゼ（E . C . 3 . 1 . 6 . 2 . 、STS）は、エストロン硫酸からエストロンへの、及び、DHEA 硫酸から DHEA への加水分解を触媒する（非特許文献 5 及び 6）。

## 【0005】

ステロイドスルファターゼ経路は、乳ガンとの関連で、豊富な循環エストロン硫酸（E<sub>1</sub>S）プールからのエストロゲンの組織内局所的形成に関して、近年関心が集中している（非特許文献 7 及び 8）。

50

## 【 0 0 0 6 】

この酵素の阻害により、 $E_1S$ からの遊離のエストロン ( $E_1$ ) (酵素的還元によってエストラジオール ( $E_2$ ) に転換可能) の生成が妨げられるであろう。エストロンスルファターゼ経路に加えて、現在、 $DHEA-S$  が加水分解された  $DHEA$  から得られるアンドロステジオール (アジオール (adiol)) という別の効果的なエストロゲンが、ホルモン依存性の乳房腫瘍の増殖及び発育を促進するもう一つの重要な一因である可能性があると考えられている。

## 【 0 0 0 7 】

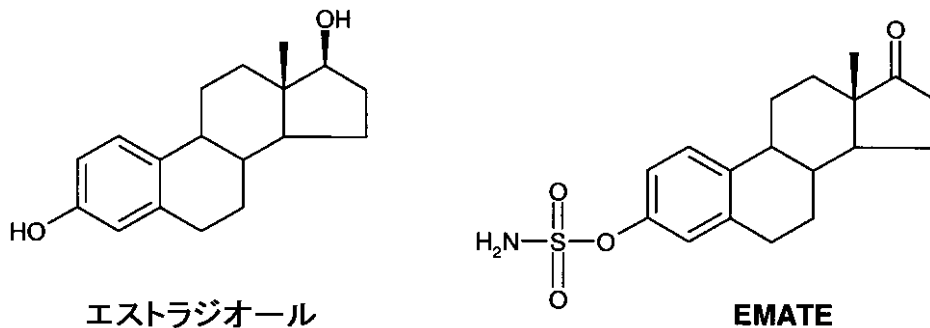
女性におけるエストロゲンの形成を、図 1 中に概略的に表す。現在、ホルモン依存性のガン患者において、エストロゲン合成を阻害するためにアロマターゼ阻害剤が使用される。しかし、臨床試験によって、アロマターゼ阻害剤はエストロゲン受容体陽性腫瘍患者に対する効力が相対的に低いことが示された (非特許文献 9 及び 10)。このことは、ステロイドスルファターゼ経路が乳房腫瘍においてエストロゲン形成の別の重要な経路である可能性があることから説明される。

## 【 0 0 0 8 】

$EMATE$  (非特許文献 11)、すなわちエストロン - 3 - スルファミン酸塩は歴史上標準的なステロイドスルファターゼ阻害剤であるが、その阻害機構からエストロゲン様であるという深刻な問題点を有する：酵素が不活性化される過程でスルファミン酸塩部が切断され、 $E_1$  が  $E_1S$  からではなく  $EMATE$  自身から放出される (非特許文献 12)。

## 【 0 0 0 9 】

## 【 化 1 】

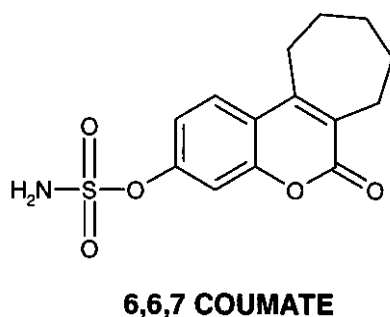


## 【 0 0 1 0 】

許容される薬剤の候補として、エストロゲン様特性を有さない誘導体を放出する他の非ステロイド系スルファミン酸塩化合物、6,6,7-COUMATE 等の標準的な非エストロゲン様スルファターゼ阻害剤が、文献中に提示されている (非特許文献 13)。

## 【 0 0 1 1 】

## 【 化 2 】



## 【 0 0 1 2 】

ヒトの炭酸脱水酵素は、二酸化炭素 ( $CO_2$ ) と重炭酸塩イオン ( $HCO_3^-$ ) との転換を触媒し、生理学的及び病理学的過程に関与する。これらはホルモン依存性及び非依存性の発ガン性、転移侵襲過程、及び、古典的な化学/放射治療阻害剤に対する反応性が低い上記酵素を発現する低酸素症腫瘍を含む。特に、 $EMATE$  は、ヒト炭酸脱水酵素阻害剤

として知られるスルホンアミドであるアセタゾールアミドのヒト炭酸脱水酵素阻害能と類似する能力を有することが分かっている（非特許文献14）。

【0013】

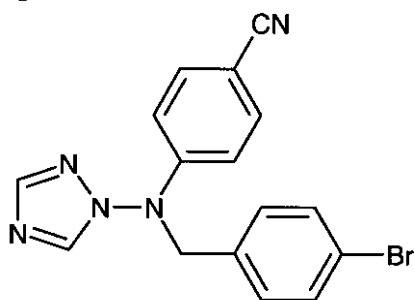
従って、下記活性を少なくとも一つ、好ましくは少なくとも二つ有する化合物の取得に特に関心が持たれる：アロマターゼ阻害、ステロイドスルファターゼ阻害、及び、炭酸脱水酵素阻害。

【0014】

最近、B. Potterら（非特許文献15）は、アロマターゼ阻害剤YM 511のスルファモイル誘導体はJEG-3細胞のスルファターゼ及びアロマターゼ活性を阻害することを報告した。

【0015】

【化3】



YM 511

【0016】

エストロゲン依存性疾患の治療に有用であるとされる化合物が特許文献1中に記載されている。抗アロマターゼ特性を有するイミダゾール誘導体が特許文献2中に記載されている。

【特許文献1】米国特許US2003/0008862A号

【特許文献2】国際特許WO2004/054983号

【非特許文献1】Simpson ERら, Endocrine Reviews, 1994, 15: 342-355

【非特許文献2】Simpson ERら, Recent Progress in Hormone Research, 1997, 52: 185-213

【非特許文献3】Endocrine Related Cancer (1999, volume 6, n°2)の全体

【非特許文献4】Breast Cancer Research Treatment (1998, volume 49, supplement n°1)の全体

【非特許文献5】Dibbelt L, Biol. Chem., Hoppe-Seyler, 1991, 372, 173-185

【非特許文献6】Stein C, J. Biol. Chem., 1989, 264, 13865-13872

【非特許文献7】Pasqualini JR, J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 1999, 69, 287-292

【非特許文献8】Purohit A, Mol. Cell. Endocrinol., 2001, 171, 129-135

【非特許文献9】Castiglione-Gertsch M, Eur. J. Cancer, 1996, 32A, 393-395

【非特許文献10】Jonat W, Eur. J. Cancer, 1996, 32A, 404-412

【非特許文献11】Ahmed S, Curr. Med. Chem., 2002, 9, 2, 263-273

10

20

30

40

50

【非特許文献12】 Ahmed S, J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 2002, 80, 429-440

【非特許文献13】 Purohit A, Cancer Res, 2000, 60, 3394-3396

【非特許文献14】 Winum JR, J. Med. Chem. 2003, 46, 2197-2204

【非特許文献15】 B. Potter JR, J. Med. Chem., 46, 2003, 3193-3196

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0017】

本発明において、1-N-フェニルアミノ基を含むイミダゾール誘導体が予想外にも高いアロマトラーゼ及び/又はステロイドスルファターゼ及び/又は炭酸脱水酵素の阻害能力を有していることが発見された。

【課題を解決するための手段】

【0018】

従って、本発明の目的の一つは、効果的なアロマトラーゼ及び/又はステロイドスルファターゼ及び/又は炭酸脱水酵素の阻害剤である1-N-フェニルアミノ-1H-イミダゾール誘導体の提供である。

【0019】

20

本発明の別の目的は、下記の1-N-フェニルアミノ-1H-イミダゾール誘導体を有効成分として含む医薬組成物の提供である。

【0020】

本発明の更に別の目的は、様々な疾患を治療又は予防するための、並びに、女性、男性、雌及び雄の野生動物又は家畜の生殖機能を管理するための薬の製造における、1-N-フェニルアミノ-1H-イミダゾール誘導体の使用の提供である。

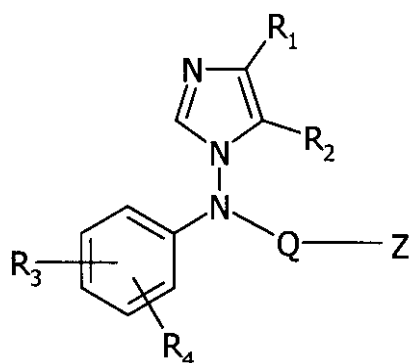
【0021】

本発明の1-N-フェニルアミノ-1H-イミダゾール誘導体は下記の一般式(I)：

【0022】

【化4】

30



(I)

40

【0023】

、並びに、その酸付加塩及び立体異性体で表わされ、式中、：

・R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は各々独立して水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基又は(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル基である；又は、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が一緒になって飽和若しくは不飽和の5-、6-若しくは7-員環の炭素環を形成する；

・Qは(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Aである；

・Aは直接的結合、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sub>5</sub>である；

・Xは直接的結合、CF<sub>2</sub>、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、C(O)、NR<sub>5</sub>又はCR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>である；

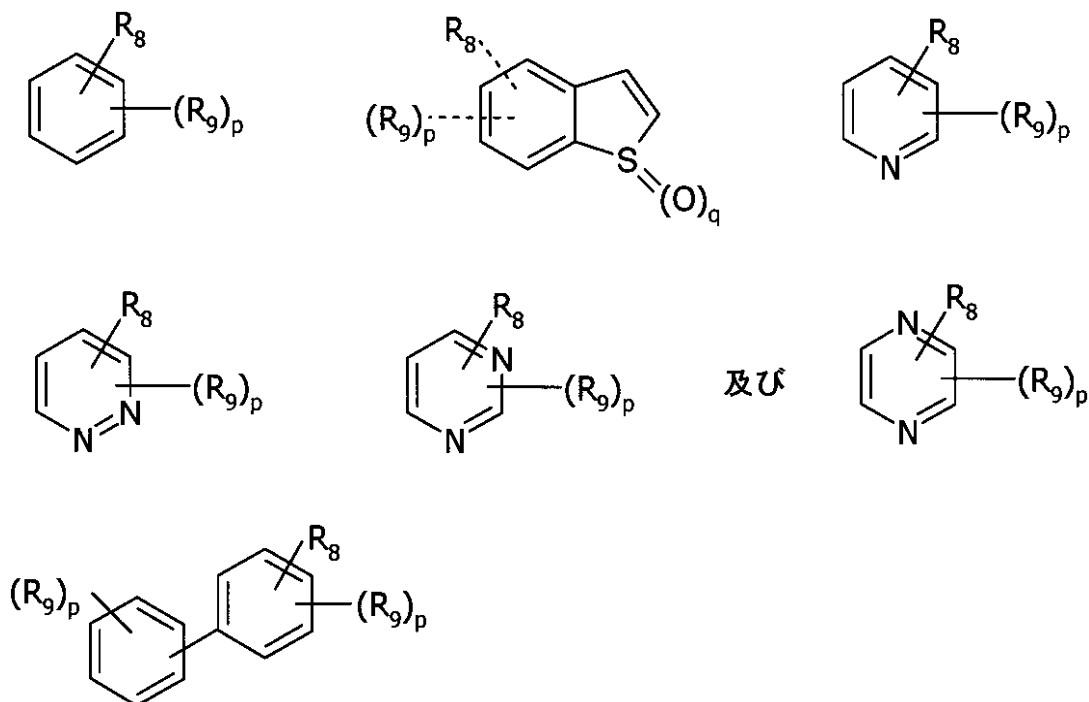
・Zは次から選択される基である。

50



【 0 0 2 4 】

【 化 5 】



10

20

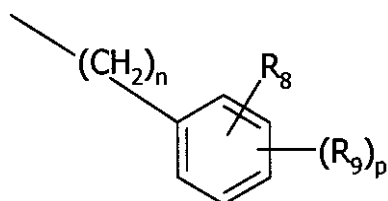
【 0 0 2 5 】

- ・ m 及び n は各々独立して 0、1、2、3 又は 4 である；
- ・ p は 1、2、3 又は 4 である；
- ・ q は 0、1 又は 2 である；
- ・ 破線は、 $R_8$  及び / 又は  $R_9$  がベンゾチオフェン環の任意の位置にあってよいことを意味する；
- ・  $R_3$  及び  $R_8$  は各々独立して水素、又は、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、トリフルオロメチル、( $C_1 - C_6$ ) アルキルチオ、( $C_1 - C_6$ ) アルキルスルホニル、アシル、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシカルボニル、カルボキサミド、 $OPO(OR_{10})_2$ 、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2OR_{10}$ 、 $SO_2OR_{10}$ 、 $SSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $CF_2SO_2OR_{10}$ 、 $CF_2SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $CF_2$ -テトラゾリル(tetrazolyl)又は $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $CO_2R_{10}$ 、 $CONR_{10}R_{11}$ 、 $OCHO$ 、 $OCONR_{10}R_{11}$ 、 $OCSNR_{10}R_{11}$ 、 $SCONR_{10}R_{11}$ 、 $SCSNR_{10}R_{11}$ 、テトラゾリル、 $NR_{12}CONR_{10}R_{11}$ 、 $NR_{10}-CHO$ 基である；
- ・ Q - Z が下式である場合、

30

【 0 0 2 6 】

【 化 6 】



40

【 0 0 2 7 】

- n は 0、1 又は 2 であり、p は 1 であり、 $R_3$  及び  $R_8$  の一方はヒドロキシ、ニトロ、 $OPO(OR_{10})_2$ 、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2OR_{10}$ 、 $SO_2OR_{10}$ 、 $SSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $CF_2SO_2OR_{10}$ 、 $CF_2SO_2NR_{10}$

50

$R_{11}$ 、 $CF_2$ -テトラゾリル、 $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}OSO_2NR_{10}SO_2NR_{11}R_{12}$ 、 $CO_2R_{10}$ 、 $CONR_{10}R_{11}$ 、 $OCHO$ 、 $CONR_{10}R_{11}$ 、 $OCSNR_{10}R_{11}$ 、 $SCONR_{10}R_{11}$ 、 $SCSNR_{10}R_{11}$ 、テトラゾリル、 $NR_{12}CONR_{10}R_{11}$ 、 $NR_{10}-CHO$ 基であり、他方は水素、又は、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルコキシ、トリフルオロメチル、 $(C_1-C_6)$ アルキルチオ、 $(C_1-C_6)$ アルキルスルホニル、アシル、 $(C_1-C_6)$ アルコキシカルボニル、カルボキサミド、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2OR_{10}$ 、 $SO_2OR_{10}$ 、 $SSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $CF_2SO_2OR_{10}$ 、 $CF_2SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $CF_2$ -テトラゾリル、 $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $CO_2R_{10}$ 、 $CONR_{10}R_{11}$ 、 $OCHO$ 、 $CONR_{10}R_{11}$ 、 $OCSNR_{10}R_{11}$ 、 $SCONR_{10}R_{11}$ 、 $SCSNR_{10}R_{11}$ 、テトラゾリル、 $NR_{12}CONR_{10}R_{11}$ 、 $NR_{10}-CHO$ 基である；

・ $R_4$ 及び $R_9$ は各々独立して水素、又は、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、 $OP(O)(OR_{10})_2$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルコキシ、トリフルオロメチル、 $(C_1-C_6)$ アルキルチオ、 $(C_1-C_6)$ アルキルスルホニル、アシル、 $(C_1-C_6)$ アルコキシカルボニル、カルボキサミド、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2OR_{10}$ 、 $SO_2OR_{10}$ 、 $SSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $CF_2SO_2OR_{10}$ 、 $CF_2SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $CF_2$ -テトラゾリル、 $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $CO_2R_{10}$ 、 $CHO$ 、 $CONR_{10}R_{11}$ 、 $OCHO$ 、 $CONR_{10}R_{11}$ 、 $OCSNR_{10}R_{11}$ 、 $SCONR_{10}R_{11}$ 、 $SCSNR_{10}R_{11}$ 、テトラゾリル、 $NR_{12}CONR_{10}R_{11}$ 、 $NR_{10}-CHO$ 基である；

・ $p$ が2、3又は4である場合、 $R_9$ は同じであっても異なってもよい；

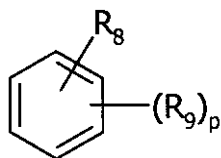
・ $R_6$ 及び $R_7$ は各々独立して水素、ハロゲン、 $(C_1-C_6)$ アルキル基又は $(C_3-C_8)$ シクロアルキル基である；

・ $R_5$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 及び $R_{12}$ は各々独立して水素、又は、ヒドロキシ、 $(C_1-C_6)$ アルキル又は $(C_3-C_8)$ シクロアルキル基である； $R_{10}$ は塩であってもよい； $R_{10}$ 及び $R_{11}$ はこれらに結合している窒素原子と一緒にあって、O、S及びNから選択される一つ又は二つのヘテロ原子を含む5～7員環の複素環を形成してもよい；

・Zが下式であり、

【0028】

【化7】



【0029】

かつ、 $p$ が1である場合、 $R_8$ 及び $R_9$ はフェニル環と一緒にあって、ベンズオキサチアジンジオキシド(benzoxathiazine dioxide)、ジヒドロベンズオキサチアジンジオキシド(dihydrobenzoxathiazine dioxide)、ベンズオキサチアジノンジオキシド(benzoxathiazinone dioxide)、ベンズオキサチアゾールジオキシド(benzoxathiazole dioxide)、ベンズオキサジチアジンテトラオキシド(benzoxadithiadiazine tetraoxide)、ベンゾジチアジンテトラオキシド(benzodithiazine tetraoxide)又はベンゾジオキサジチンテトラオキシド(benzodioxadithiine tetraoxide)を形成してもよい；

・Zが下式であり、

10

20

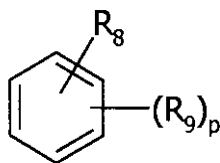
30

40

50

【 0 0 3 0 】

【 化 8 】



【 0 0 3 1 】

p が 1 かつ Q が  $(CH_2)_n$  であり、また、 $R_8$  及び  $R_9$  が独立してヒドロキシ、ニトロ、 $OPO(OR_{10})_2$ 、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2OR_{10}$ 、 $SO_2OR_{10}$ 、 $SSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $CF_2SO_2OR_{10}$ 、 $CF_2SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $CF_2$ -テトラゾリル、 $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $CO_2R_{10}$ 、 $CONR_{10}R_{11}$ 、 $OCHO$ 、 $OCONR_{10}R_{11}$ 、 $OCSNR_{10}R_{11}$ 、 $SCONR_{10}R_{11}$ 、 $SCSNR_{10}R_{11}$ 、テトラゾリル、 $NR_{12}CONR_{10}R_{11}$  又は  $NR_{10}-CHO$  基である場合、 $R_3$  及び  $R_4$  はこれらが属するフェニル環と一緒にあってベンゾフラン又は N-メチルベンゾトリアゾールを形成してもよい。

10

【 0 0 3 2 】

これらが存在する場合、本発明は、本発明の化合物の付加塩又はその立体異性体に関する。

20

【 0 0 3 3 】

明細書及び特許請求の範囲中において、用語「 $(C_1 - C_6)$  アルキル基」は、炭素原子を 1 ~ 6 個有する直鎖又は分岐の炭化水素鎖を意味するものとする。 $(C_1 - C_6)$  アルキル基は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル又はヘキシル基である。好ましいアルキル基は炭素原子を 1、2 又は 3 つ有する。

【 0 0 3 4 】

用語「ハロゲン」は、塩素、臭素、ヨウ素又はフッ素原子を意味するものとする。

【 0 0 3 5 】

用語「 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル基」は、炭素原子を 3 ~ 8 個有する飽和単環式炭化水素を意味するものとする。 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル基は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はシクロオクチル基である。

30

【 0 0 3 6 】

用語「 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ基」は、R が上記  $(C_1 - C_6)$  アルキル基である OR 基を意味するものとする。 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ基は、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ又はイソペンチルオキシ基である。好ましいアルコキシ基は炭素原子を 1、2 又は 3 つ有する。

【 0 0 3 7 】

用語「アシル基」は、下記の基を意味するものとする。

40

【 0 0 3 8 】

【 化 9 】



【 0 0 3 9 】

式中、 $R'$  は水素又は  $(C_1 - C_4)$  アルキル基（用語「アルキル基」は上記に定義する）である。アシル基は例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル又はバレリル基である。好ましいアシル基はアセチル基及びホルミル基である。

50

## 【0040】

$R_{10}$  の定義において、「塩」は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム若しくはカルシウム塩等のアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩、又は、アンモニアとの塩、又は、トリエチルアミン、エタノールアミン若しくはトリス - (2 - ヒドロキシエチル) アミン等の有機アミンとの塩を意味するものとする。本発明の範囲内において、上記は  $OR_{10}$  部位を有する基に適用する。

## 【0041】

5 ~ 7 員環の複素環は不飽和又は飽和であってよく、例えばテトラゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピラゾリジン、イミダゾール、イミダゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロリジンを含む。

10

## 【0042】

式 (I) の化合物は、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸及びリン酸等の無機酸と、又は、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸及びメタンスルホン酸等の有機カルボン酸と、酸付加塩を形成する。医薬品に許容される塩が特に好ましい。

## 【0043】

式 (I) の化合物のうち、下記条件の少なくとも一つを満たす化合物が好ましい：

- ・  $R_3$  及び  $R_8$  が各々独立して、水素、又は、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、  
( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、トリフルオロメチル、( $C_1 - C_6$ )  
( $C_1 - C_6$ ) アルキルチオ、( $C_1 - C_6$ ) アルキルスルホニル、アシル、( $C_1 - C_6$ ) アルコ  
キシカルボニル、カルボキサミド、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2N$   
 $R_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $OCHO$ 、 $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$  基である；
- ・  $R_4$  及び  $R_9$  が各々独立して、水素、又は、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、  
( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、トリフルオロメチル、( $C_1 - C_6$ )  
( $C_1 - C_6$ ) アルキルチオ、( $C_1 - C_6$ ) アルキルスルホニル、アシル、( $C_1 - C_6$ ) アルコ  
キシカルボニル、カルボキサミド、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $CO_2R_{10}$ 、  
 $CHO$ 、 $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$  基である；
- ・  $R_1$  及び  $R_2$  が各々独立して水素又は ( $C_1 - C_6$ ) アルキル基である；
- ・  $R_{10}$ 、 $R_{11}$  及び  $R_{12}$  が 各々独立して水素又は ( $C_1 - C_6$ ) アルキル基である

20

30

## 【0044】

式 (I) の化合物は、式中、：

- ・  $R_3$  及び  $R_8$  の一方がヒドロキシ、ニトロ、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$   
又は  $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$  基である；かつ、
- ・ 他方が水素、又は、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、( $C_1 - C_6$ ) アルキル  
、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、トリフルオロメチル、( $C_1 - C_6$ ) アルキルチオ、( $C_1 - C_6$ )  
( $C_1 - C_6$ ) アルキルスルホニル、アシル、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシカルボニル、カルボ  
キサミド、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$  基  
である；

40

ものが特に好ましい。

## 【0045】

これらの化合物は、式中、：

- ・  $R_3$  及び  $R_8$  の一方がヒドロキシ、シアノ、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ又は  $OSO_2N$   
 $R_{10}R_{11}$  基である；かつ、
  - ・ 他方が水素、又は、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、( $C_1 - C_6$ ) アルコ  
キシ、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $NR_{12}SO_2$   
 $NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}SO_2NR_{11}R_{12}$  基である；
- ものが特に好ましい。

## 【0046】

50

式 (I) の化合物は、式中、：

- ・  $R_3$  及び  $R_8$  の一方がシアノ基である；かつ、
- ・ 他方が水素、又は、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、トリフルオロメチル、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$  基である；

ものが好ましい。

【0047】

式中、：

- ・  $R_4$  及び  $R_9$  の一方が水素、又は、ヒドロキシ、シアノ、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$  基である；かつ、

- ・ 他方が水素、又は、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、トリフルオロメチル、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $CO_2R_{10}$ 、 $CHO$ 、 $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$  基である；

である化合物が更に好ましい。

【0048】

上記以外には、式中、：

- ・  $R_4$  が水素、ヒドロキシ、シアノ又は  $OSO_2NR_{10}R_{11}$  基である；
- ・  $R_9$  が水素、又は、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、トリフルオロメチル、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $CO_2R_{10}$ 、 $CHO$  基である；

である化合物が好ましい。

【0049】

式 (I) の化合物は、式中、：

- ・  $R_4$  が水素である；かつ、
- ・  $R_9$  がヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、トリフルオロメチル、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $CO_2R_{10}$ 、 $CHO$  又は  $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$  基である；

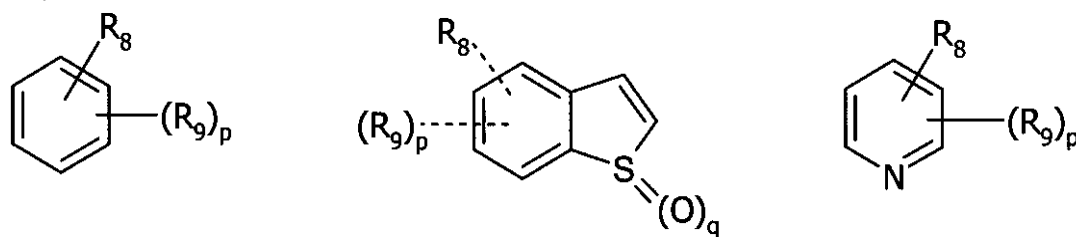
であるものが特に好ましい。

【0050】

式 (I) の化合物は、 $Z$  が下式であるものが特に好ましい。

【0051】

【化10】



【0052】

式中、 $R_8$  及び  $R_9$  は上記に定義する。

【0053】

上記の定義した化合物において、 $R_8$  及び  $R_9$  は以下であることが好ましい。

- ・  $R_8$  が水素、又は、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$  又は  $OSO_2NR_{10}SO_2NR_{11}R_{12}$  基である；

- ・  $R_9$  が水素、又は、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、トリフルオロメチル、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $CO_2R_{10}$ 、 $CHO$ 、 $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$  基である。

- ・  $p$  及び  $q$  が上記に定義するものである。

## 【 0 0 5 4 】

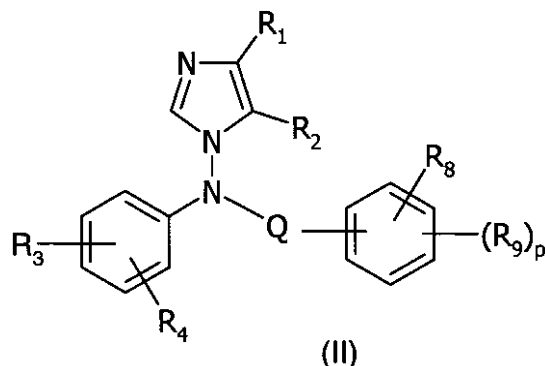
式 ( I ) の化合物のうち、Q が、直接的結合、C ( O )、S O <sub>2</sub>、C O N H、C ( O ) ( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> ( O ) 又は ( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> ( n は 0、1 又は 2 である ) から選択されるものが特に好ましい。

## 【 0 0 5 5 】

式 ( I I ) の化合物が特に好ましい。

## 【 0 0 5 6 】

## 【 化 1 1 】



10

## 【 0 0 5 7 】

式中：

- ・ Q は、n が 0、1 又は 2 の ( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> である；
- ・ R <sub>3</sub> 及び R <sub>8</sub> の一方がヒドロキシ、ニトロ、N R <sub>1 0</sub> R <sub>1 1</sub>、O S O <sub>2</sub> N R <sub>1 0</sub> R <sub>1 1</sub> 又は N R <sub>1 2</sub> S O <sub>2</sub> N R <sub>1 0</sub> R <sub>1 1</sub> 基であり、他方が水素、又は、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、( C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ) アルキル、( C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ) アルコキシ、トリフルオロメチル、( C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ) アルキルチオ、( C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ) アルキルスルホニル、アシル、( C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ) アルコキシカルボニル、カルボキサミド、N R <sub>1 0</sub> R <sub>1 1</sub>、O S O <sub>2</sub> N R <sub>1 0</sub> R <sub>1 1</sub> 又は N R <sub>1 2</sub> S O <sub>2</sub> N R <sub>1 0</sub> R <sub>1 1</sub> 基である；
- ・ R <sub>4</sub> 及び R <sub>9</sub> は各々独立して、水素、又は、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、( C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ) アルキル、( C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ) アルコキシ、トリフルオロメチル、( C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ) アルキルチオ、( C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ) アルキルスルホニル、アシル、( C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ) アルコキシカルボニル、カルボキサミド、N R <sub>1 0</sub> R <sub>1 1</sub>、O S O <sub>2</sub> N R <sub>1 0</sub> R <sub>1 1</sub> 又は N R <sub>1 2</sub> S O <sub>2</sub> N R <sub>1 0</sub> R <sub>1 1</sub> 基である；
- ・ R <sub>1 0</sub> 及び R <sub>1 1</sub> は各々独立して水素、( C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ) アルキル又は ( C <sub>3</sub> - C <sub>8</sub> ) シクロアルキル基である；
- ・ p は 1、2、3 又は 4 である；
- ・ R <sub>8</sub> 及び R <sub>9</sub> はこれらが属するフェニル環と一緒に、ベンズオキサチアジンジオキシド又はジヒドロベンズオキサチアジンジオキシドを形成してよい；
- ・ R <sub>3</sub> 及び R <sub>4</sub> はこれらが属するフェニル環と一緒に、ベンゾフラン又は N - メチルベンゾトリアゾールを形成してよい。

20

30

## 【 0 0 5 8 】

これら式 ( I I ) の化合物のうち、下記条件の少なくとも一つを満たす化合物が好ましい：

- ・ Q は、n が 0、1 又は 2 の ( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> である；
- ・ R <sub>8</sub> はヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、( C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ) アルコキシ、N R <sub>1 0</sub> R <sub>1 1</sub>、S O <sub>2</sub> N R <sub>1 0</sub> R <sub>1 1</sub>、O S O <sub>2</sub> N R <sub>1 0</sub> R <sub>1 1</sub> 又は N R <sub>1 2</sub> S O <sub>2</sub> N R <sub>1 0</sub> R <sub>1 1</sub> 基である；
- ・ R <sub>9</sub> は水素、又は、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、( C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ) アルキル、( C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ) アルコキシ、トリフルオロメチル、N R <sub>1 0</sub> R <sub>1 1</sub>、O S O <sub>2</sub> N R <sub>1 0</sub> R <sub>1 1</sub> 基である；
- ・ p は 1、2、3 又は 4 である。

40

50

## 【 0 0 5 9 】

式 ( I I ) の化合物は、式中、：

- ・  $n$  が 0 又は 1 である；
- ・  $R_1$  及び  $R_2$  が各々独立して水素又は ( $C_1 - C_6$ ) アルキル基である；
- ・  $R_4$  及び  $R_9$  が各々独立して、水素、ハロゲン、又は、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、アシル、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$  又は  $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$  基である；

ものが最も好ましい。

## 【 0 0 6 0 】

式 ( I I ) の化合物は、式中、：

- ・  $n$  が 0 又は 1 である；
- ・  $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_4$  が各々水素である；
- ・  $R_9$  が水素、ハロゲン、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ又は  $OSO_2NR_{10}R_{11}$  基である；

ものが特に好ましい。

## 【 0 0 6 1 】

式 ( I I ) の化合物は、式中、：

- ・  $n$  及び  $p$  が 1 である；
- ・  $R_8$  がヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$  又は  $OSO_2NR_{10}SO_2NR_{11}R_{12}$  基である；
- ・  $R_9$  がヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、トリフルオロメチル、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $CO_2R_{10}$  又は  $CHO$  基である。
- ・  $R_3$  がシアノ、ヒドロキシ、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$  又は  $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$  基である；
- ・  $R_4$  が水素、又は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ又は  $OSO_2NR_{10}R_{11}$  基である；

ものが特に好ましい。

## 【 0 0 6 2 】

これらの化合物のうち、下記条件の少なくとも一つを満たす化合物も好ましい：

- ・  $R_3$  及び  $R_8$  の一方がヒドロキシ、シアノ又は  $OSO_2NR_{10}R_{11}$  基、好ましくはシアノ又は  $OSO_2NR_{10}R_{11}$  基である；かつ、
- ・ 他方がヒドロキシ、ニトロ、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$  又は  $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$  基、好ましくはヒドロキシ又は  $OSO_2NR_{10}R_{11}$  基である。

## 【 0 0 6 3 】

これらの式 ( I I ) の化合物のうち、 $R_{10}$  及び  $R_{11}$  が水素であるものが最も好ましい。

## 【 0 0 6 4 】

式 ( I I I ) の化合物が特に好ましい。

## 【 0 0 6 5 】

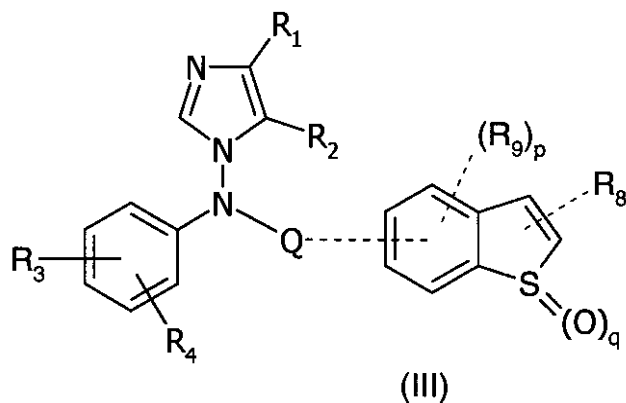
10

20

30

40

## 【化 1 2】



10

## 【0066】

式中、：

- ・ Q が  $(CH_2)_m - X - (CH_2)_n - A$  である；
- ・ A が直接的結合、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sub>5</sub> である；
- ・ X が直接的結合、CF<sub>2</sub>、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、C(O)、NR<sub>5</sub> 又は CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> である；
- ・ m 及び n が各々独立して 0、1、2、3 又は 4 である；
- ・ R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>8</sub> 及び R<sub>9</sub> は各々独立して水素、又は、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ベンジルオキシ、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルチオ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルスルホニル、アシル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル、NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、OPO(OR<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、OCHO、COOR<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、OSO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、SO<sub>2</sub>OR<sub>10</sub>、OSO<sub>2</sub>OR<sub>10</sub>、SSO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、OCONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、OCSNR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、SCONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、SCSNR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、テトラゾリル、NR<sub>10</sub>CONR<sub>11</sub>OH、NR<sub>10</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>OH、NOH-CHO、NOHSO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> 又は OSO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>OH 基である；
- ・ p は 0、1 又は 2 である；
- ・ R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub> 及び R<sub>12</sub> は各々独立して水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル基又は (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル基である；R<sub>10</sub> は塩であってもよい；R<sub>10</sub> 及び R<sub>11</sub> はこれらに結合している窒素原子と一緒にあって、O、S 及び N から選択される一つ又は二つのヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員環の複素環を形成してもよい；
- ・ 破線は、Q 及び / 又は R<sub>8</sub> 及び / 又は R<sub>9</sub> がベンゾチオフェン環の任意の位置にあってよいことを意味する。

20

30

## 【0067】

式 (III) の化合物のうち、下記条件の少なくとも一つを満たす化合物が好ましい：

- ・ R<sub>3</sub> が水素、ハロゲン又はシアノ基である；
- ・ R<sub>8</sub> が OSO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> 又は NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> 基である；
- ・ R<sub>9</sub> が水素、ハロゲン、ニトロ、COOR<sub>10</sub> 又はシアノ基である；
- ・ R<sub>4</sub> が水素、ハロゲン、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、OSO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> 又は NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> 基である；
- ・ R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub> 及び R<sub>12</sub> が各々独立して水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル基である。

40

## 【0068】

Q が  $(CH_2)_m - X - (CH_2)_n - A$  であり、式中、m が 0、1 又は 2 であり、X が直接的結合、SO<sub>2</sub> 又は CO であり、n が 0 であり、A が直接的結合である式 (III) の化合物もまた好ましい。

## 【0069】

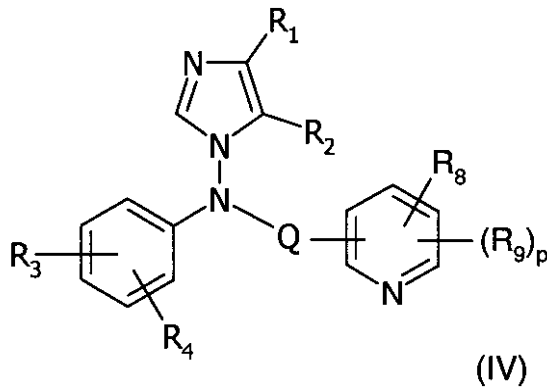
50



式(IV)の化合物が特に好ましい。

【0070】

【化13】



10

【0071】

式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及び $p$ は式(I)の化合物について定義した通りである。

【0072】

式(IV)の化合物は、式中、：

- ・ $R_3$ がシアノ又は $OSO_2NR_{10}R_{11}$ 基である；
- ・ $R_4$ が水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$ 基である；
- ・ $R_8$ がヒドロキシ、シアノ、 $OSO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $OCHO$ 、テトラゾリル基である；
- ・ $R_9$ が水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ又は $CO_2R_{10}$ 基である；かつ、
- ・ $Q$ が式(I)の化合物について上記に定義する通りである；

20

ものが特に好ましい。

【0073】

本発明の化合物は、酵素アロマターゼ及び／又はステロイドスルファターゼ及び／又は炭酸脱水酵素を阻害可能であるため、単独で又は他の有効成分と併用して、人間及び野生動物又は家畜の、任意のホルモン依存性又は非依存性ガンの治療又は予防に使用可能である。本発明の化合物は、アロマターゼ及び／又はステロイドスルファターゼを阻害可能であるため、人間及び野生動物又は家畜の、エストロゲンに調節される生殖機能の管理に好適である。

30

【0074】

上記状態の治療又は予防において、本発明の化合物を、単独で、又は、エストロゲン阻害剤、SERM(選択的エストロゲン受容体モジュレーター)、アロマターゼ阻害剤、炭酸脱水酵素阻害剤、アンドロゲン阻害剤、ステロイドスルファターゼ阻害剤、リアーゼ阻害剤、プロゲステロン又はLH-RHアゴニスト若しくはアンタゴニストと併用して使用可能である。本発明の化合物は、放射線療法剤；シクロホスファミド、メルファラン、イホスファミド若しくはトロホスファミド(trophosphamide)といったナイトロジェンマスタード類似体等の化学療法剤；チオテパといったエチレンイミン；カルムスチンといったニトロソ尿素；テモゾロマイド(temozolomide)若しくはダカルバジンといった溶解式の薬剤；メトトレキサート若しくはラルチトレキセド(raltitrexed)といった葉酸代謝拮抗剤；チオグアニン、クラドリビン(cladribine)若しくはフルダラビンといったプリンアナログ；フルオロウラシル、テガフル(tegafur)若しくはゲムシタビンといったピリミジンアナログ；ピンブラスチン、ピンクリスチン若しくはビノレルビンといったビンカアルカロイド若しくはアナログ；エトポシド、タキサン剤、ドセタキセル若しくはパクリタクセルといったポドフィロトキシン(podophyllotoxin)誘導体；ドキシソルピシン、エピルピシン、イダルピシン若しくはミトキサントロンといったアントラサイクリン若しくはアナログ；ブレオマイシン若しくはマイトマイシンといった細胞傷害性抗生物質；シスプラチン、カルボ

40

50

プラチン若しくはオキサリプラチンといったプラチナ化合物；リツキシマブといったモノクローナル抗体；ペントスタチン、ミルテホシン (miltefosine)、エストラムスチン (estramustine)、トポテカン (topotecan)、イリノテカン若しくはピカルタミド (biclutamide) といった抗腫瘍剤；又は、プロスタグランジン阻害剤 (COX 2 / COX 1 阻害剤) との併用でも使用可能である。

【0075】

また、本発明の化合物は、単独で、又は、LH - RH アゴニスト若しくはアンタゴニスト、発情妊娠前 (estroprogestative) 避妊薬、プロゲスチン、プロゲスチン阻害剤又はプロスタグランジン阻害剤等の一種又は数種の他の治療薬と併用して、人間及び野生動物又は家畜の、雄又は雌の生殖能力、妊娠、墮胎又は出産等のエストロゲン

10

【0076】

乳房組織はエストロゲンに刺激される増殖及び／又は分化の影響を受けるため、アロマターゼ及び／又はステロイドスルファターゼ及び／又は炭酸脱水酵素の阻害剤を、女性の良性胸部疾患、男性の女性化乳房、並びに、男性及び女性における又は雄若しくは雌の家畜における、転移を伴う又は伴わない良性又は悪性の乳房腫瘍の治療又は予防に使用可能である。また、本発明の化合物は、良性又は悪性の子宮又は卵巣の疾患の治療又は予防にも使用可能である。いずれの場合においても、本発明の化合物を、単独で、又は、アンドロゲン阻害剤、エストロゲン阻害剤、プロゲスチン、若しくは、LH - RH アゴニスト若しくはアンタゴニスト等の一種若しくは数種の他の性内分泌腺治療薬と併用して使用可能である。

20

【0077】

酵素ステロイドスルファターゼがDHEA硫酸を活性型男性ホルモン(テストステロン及びジヒドロテストステロン)の前駆体であるDHEAに転換することから、本発明の化合物は、単独で、又は、アンドロゲン阻害剤、エストロゲン阻害剤、SERM、アロマターゼ阻害剤、プロゲスチン、リアーゼ阻害剤、若しくは、LH - RH アゴニスト若しくはアンタゴニスト等の一種又は数種の他の性内分泌腺治療薬と併用して、男性ホルモン性脱毛症(男性型の脱毛)(Hoffman Rら, J. Invest. Dermatol., 2001, 117, 1342 - 1348)、多毛症、座瘡(Billlich Aら, 1999, 国際特許WO9952890号)等の男性ホルモン依存性疾患、前立腺又は精巣の良性又は悪性疾患(Reed MJ, Rev. Endocr. Relat. Cancer 1993, 45, 51 - 62)の治療又は予防にも使用可能である。

30

【0078】

また、ステロイドスルファターゼの阻害剤は、ラットにおいて学習及び空間記憶力を増強できることから、認知機能障害の治療に影響を与える可能性もある(Johnson D A, Brain Res, 2000, 865, 286 - 290)。神経ステロイドであるDHEA硫酸は、アセチルコリン、グルタミン酸塩及びGABAに関与するものを含む多くの神経伝達系に影響を及ぼし、その結果、神経細胞の興奮を増大させる(Wolf O T, Brain Res. Rev, 1999, 30, 264 - 288)。従って、本発明の化合物は、中枢神経系中のDHEAレベルを増加させることにより、特にアルツハイマー病を含む老人性痴呆症の治療にとって、認知機能の増強にも有用である。

40

【0079】

また、エストロゲンは、主要な免疫機能であるTh<sub>1</sub>とTh<sub>2</sub>との間のバランス調節に関与しているため、狼瘡、多発性硬化症及び慢性関節リウマチ等の性依存性自己免疫疾患の治療又は予防において有用である可能性がある(Daynes RA, J. Exp. Med, 1990, 171, 979 - 996)。更に、ステロイドスルファターゼの阻害は、接触アレルギー及びコラーゲン誘発性関節炎のげっ歯類モデルにおいて保護的な役割を果たすことが分かった(Suitters AJ, Immunology, 1997, 91, 314 - 321)。

【0080】

50

2 - M e O E M A T E を使用した研究により、ステロイドスルファターゼ阻害剤は強力なエストラジオール非依存性の増殖阻害効果を有することが示された ( M a c C a r t h y - M o o r o g h L , C a n c e r R e s e a r c h , 2 0 0 0 , 6 0 , 5 4 4 1 - 5 4 5 0 ) 。本発明の化合物によって、予想外にも、腫瘍ステロイドスルファターゼはあまり阻害されていないのに腫瘍が小さくなった。これを考慮すると、本発明の化合物により、乳房、子宮内膜、子宮、前立腺若しくは精巣又はこれらから生じる転移組織を含む任意の組織のガン細胞内において上記新規化学物質と微小管ネットワークとが大きく相互作用し、これによって細胞分裂が減少したのであろう。従って、本発明の化合物は、エストロゲン非依存性のガンの治療に有用である可能性がある。

【 0 0 8 1 】

従って、本発明の化合物は、エストロゲン依存性疾患又は障害、すなわちエストロゲン誘導性又はエストロゲン刺激性の疾患又は障害の治療又は予防に特に有用である ( G o l l o b T , B i o o r g . M e d . C h e m . , 2 0 0 2 , 1 0 , 3 9 4 1 - 3 9 5 3 ) 。

【 0 0 8 2 】

また、本発明の化合物は炭酸脱水酵素 ( C A ) の阻害剤である。この特性を有するため、ホルモン非依存性ガンにおいて上記化合物が重要となる。C A I I についての免疫組織化学的研究により、悪性の脳腫瘍 ( P a r k k i l a A - K . ら , H i s t o c h e m . J . , 1 9 9 5 , 2 7 : 9 7 4 - 9 8 2 ) 並びに胃及び膵臓のガン ( P a r k k i l a S ら , H i s t o c h e m . J . , 1 9 9 5 , 2 7 : 1 3 3 - 1 3 8 ) においてこれが発現していることが示され、最近では、C A I X 及び X I I もいくつかの腫瘍において発現していて、機能的に腫瘍形成に関与する可能性があることが実証された。最近、I v a n o v ら ( P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A , 1 9 9 8 , 9 5 : 1 2 5 9 6 - 1 2 6 0 1 ) は、腫瘍に関連する C A I X 及び X I I が、ガン細胞周囲の細胞外媒体の酸性化に関与していて、腫瘍の成長及び拡大を補助する微小環境を作る可能性があるという仮定を提示した。アセタゾルアミドが4つの腎臓ガン細胞系における侵入能力を著しく阻害し ( P a r k k i l a S ら , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A , 2 0 0 0 , 9 7 : 2 2 2 0 - 2 2 2 4 ) 、この効果はこれらの細胞中に発現する C A I I 、I X 及び X I I に起因するということが示されている。白血病細胞は循環により骨髓から他の器官へと容易に転移可能であるが、白血病は、髄外性腫瘍形成能、すなわち転移能がそれぞれ異なる。他のガン細胞による侵入において C A 活性が必須である場合、同様に、活性 C A は白血病細胞中でも機能する可能性があると予測できる。

【 0 0 8 3 】

本明細書中において、用語「併用する」又は「併用」は、投与時間、及び、ある時間における任意の薬剤の投与量に関係なく、本発明の化合物と一種以上の他の薬剤とを併用投与する任意の方法を指す。上記併用投与は、例えば同時に、連続して、又は、時間をかけて実施可能である。

【 0 0 8 4 】

上記の任意の疾患又は障害を治療 / 予防するために、本発明の化合物を、例えば経口で、局所的に、非経口的に、医薬品に許容される従来の非毒性の基剤、補助剤及び媒体を含む投与単位型の調製物として投与可能である。このような投薬形態は例示として示すものであり、当業者であれば、本発明の化合物を投与するための調製物をこれら以外の投与形態で開発できる可能性がある。本明細書中において、用語「非経口的」は、皮下注射、静脈注射、筋肉注射、胸骨内注射又は点滴を含む。本発明の化合物は、人間の治療以外にも、マウス、ラット、馬、畜牛羊 ( c a t t l e s h e e p ) 、犬、猫等の温血動物の治療にも効果的である。

【 0 0 8 5 】

上記有効成分を含む医薬組成物は、例えば錠剤、トローチ剤、甘味入り錠剤、水性若しくは油性懸濁液、分散可能粉末若しくは顆粒、エマルション、ハード若しくはソフトカプセル、又は、シロップ若しくはエリキシル剤等の、経口使用に適した形態のものであってよい。経口用組成物は、従来既知の任意の医薬組成物製造法によって調製可能であり、この

10

20

30

40

50

ような組成物は、高品質で味の良好な医薬品とするために、甘味料、着香料、着色料及び防腐剤からなる群より選択される一種以上の物質を含んでいてもよい。錠剤は、錠剤の製造に適切な、医薬品に許容される非毒性の補形薬と有効成分とを混合して含む。上記補形薬は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム若しくはリン酸ナトリウム等の活性のない賦形剤；例えばコーンスターチ若しくはアルギン酸等の顆粒化剤及び崩壊剤；例えばデンプン、ゼラチン若しくはアラビアゴム等の結合剤；並びに、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸若しくはタルク等の滑剤であってよい。錠剤は、被覆されていなくてもよいし、公知の方法で被覆して胃腸管内での崩壊及び吸収を遅らせることにより効果を長時間持続させたものであってもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリン又はジステアリン酸グリセリン等の時間遅延用物質を使用してよい。

10

#### 【0086】

また、米国特許第4,256,108号、第4,166,452号及び第4,265,874号中に記載されている方法で錠剤を被覆して、制御放出用の浸透性治療用錠剤を形成してもよい。

#### 【0087】

また、経口用調製物は、（例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリン等の）活性のない固体の賦形剤と有効成分とを混合して含むハードゼラチンカプセルとして、又は、水若しくは（例えば落花生油、流動パラフィン又はオリーブ油等の）油状媒体と有効成分とを混合して含むソフトゼラチンカプセルとしてもよい。

20

#### 【0088】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適切な補形薬と有効成分とを混合して含むものである。このような補形薬とは、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴム等の懸濁剤；例えば（レシチン等の）天然リン脂質、又は、（例えばステアリン酸ポリオキシエチレン等の）アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物、又は、（例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール等の）エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合物、又は、（モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンエステル等の）エチレンオキシドと脂肪酸由来の部分エステルとヘキシトールとの縮合物、又は、（例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンエステル等の）エチレンオキシドと脂肪酸由来の部分エステルとヘキシトール無水物との縮合物等の分散剤又は湿潤剤である。また、上記水性懸濁液は、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチル又はp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル等の一種以上の防腐剤、一種以上の着色料、一種以上の着香料、及び、スクロース、サッカリン又はアスパルテーム等の一種以上の甘味料を含んでいてもよい。

30

#### 【0089】

油性懸濁液は、有効成分を、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油若しくはヤシ油等の植物油中に、又は、流動パラフィン等の鉱物油中に懸濁することによって調製してよい。上記油性懸濁液は、例えば密蝋、固形パラフィン又はアセチルアルコール等の増粘剤を含んでいてよい。上記甘味料及び着香料を添加することによって、味の良好な経口調製物を調製してもよい。このような組成物は、アスコルビン酸等の抗酸化剤を添加することによって保存してよい。

40

#### 【0090】

水を添加して水性懸濁液を調製するのに適切な分散可能な粉末及び顆粒において、有効成分は、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤及び一種以上の防腐剤と混合されている。適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤の例としては、既に上述したものが挙げられる。また、上記以外の補形薬、例えば甘味料、着香料及び着色料等を使用してよい。また、本発明の医薬組成物は、水中油型エマルションの形態であってもよい。油相は、例えばオリーブ油若しくは落花生油等の植物油、又は、例えば流動パラフィン等の鉱物油、又は、これらの混合物であってよい。適切な乳化剤は、例えば大豆レシチン等の天然リン脂質、及び、（例えばモ

50

ノオレイン酸ソルビタン等の) 脂肪酸とヘキシトール無水物とに由来するエステル又は部分エステル、及び、(例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン等の) 上記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物であってよい。また、上記エマルションは、甘味料及び着香料を含んでいてよい。

【0091】

上記医薬組成物は、注射可能な無菌の水性懸濁液又は油性懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、上記適切な分散剤又は湿潤剤及び上述の懸濁剤を使用して公知の技術によって調製してもよい。また、上記注射可能な無菌の調製物は、非経口経路において許容される非毒性の賦形剤又は溶媒中に溶解又は懸濁した、注射可能な無菌の溶液又は懸濁液(例えば1,3-ブタンジオール溶液等)であってもよい。許容される媒体及び溶媒のうちで使用できるのは、水、リンガー溶液及び等張性塩化ナトリウム溶液である。また、無菌の不揮発性油が、溶媒又は懸濁媒体として従来から使用される。この目的のために、合成のモノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の弱刺激性の不揮発性油を使用してもよい。また、オレイン酸等の脂肪酸を注射可能薬剤の調製に使用することもできる。

10

【0092】

1日当たり約0.0001mg~約20mg/kg体重の投与量、又は、患者1人について1日当たり約0.1mg~約2000mgの投与量が、上記症状の治療において有用である。

【0093】

基剤物質と併用することにより単回投与用の形態を作成できる有効成分の量は、治療対象及び各投与法によって異なるであろう。投与単位型の調製物は、一般的に、本発明の化合物を約0.1mg~約400mg、概して0.1mg、1mg、2mg、5mg、10mg、20mg、40mg、80mg、100mg、200mg又は400mg含むであろう。

20

【0094】

しかし、当然のことながら、任意の特定の患者に対する特定の投与量は、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、排出速度、薬の組み合わせ、及び、治療中の特定の疾患の重症度を含む様々な要因によって異なるであろう。

【0095】

別の目的によれば、本発明は上記疾患、障害又は状態の治療又は予防に関する。上記方法は、治療を要する患者(人間又は動物)に治療上有効な量の本発明の化合物又はその医薬品に許容される酸付加塩を投与することを含む。

30

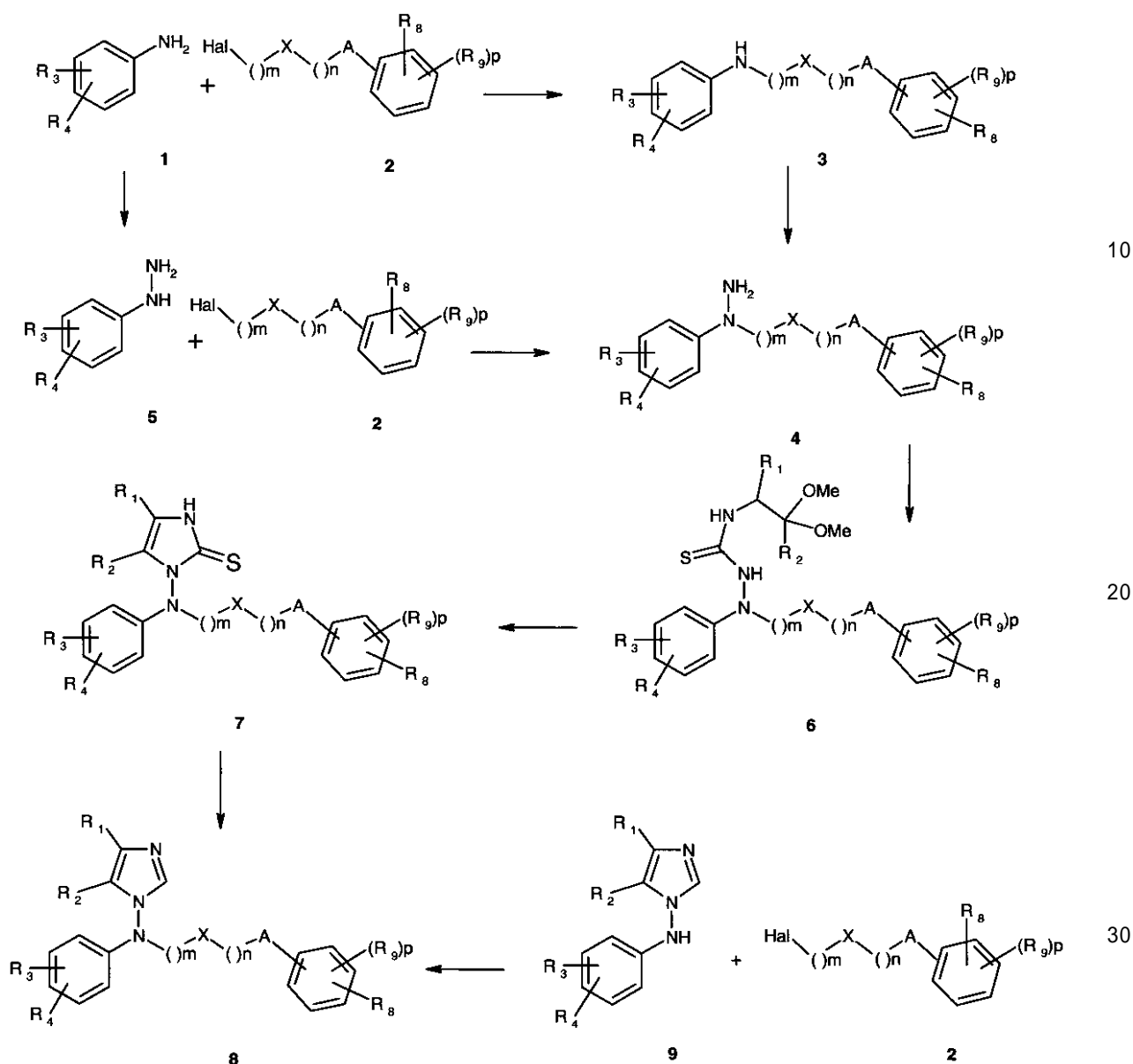
【0096】

式(I)の1-N-アリール-アミノ-1H-イミダゾール誘導体及びその酸付加塩は、次の概略的なスキームIa、Ib、IIa、IIb、III、IV及びVにより調製可能である；式中、( )<sub>m</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>、( )<sub>n</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>を表わす。

【0097】

## 【化 1 4】

## スキーム Ia



## 【0098】

スキーム Ia に従い、アニリン誘導体 (1) とハロゲノ誘導体、アルキル誘導体、スルホニル誘導体又はスルフィニル誘導体 (2) との標準条件における縮合により、N, N - 二置換アニリン (3) を取得可能である (March J., Advanced Organic Chemistry, Fourth edition, Wiley Interscience (ニューヨーク))。ハロゲノ誘導体、アルキル誘導体、スルホニル誘導体又はスルフィニル誘導体 (2) の大部分は市販されている、又は、通常の化学的方法 (実験の部分を参照) により合成される。

## 【0099】

標準条件で化合物 (3) をそのニトロソ誘導体に転化させた後、還元して、式 (4) の 1, 1 - 二置換ヒドラジンを得る。

## 【0100】

また、上記 1, 1 - 二置換ヒドラジン (4) は、U. Lerch 及び J. König が記載する条件 (Synthesis, 1983, 2, 157 - 8) 又は J. Chung らが記載する条件 (Tetrahedron Letters, 1992, 33, 4717 - 20) で、式 (5) のヒドラジンと式 (2) の化合物とを選択的に N - アルキル化するこ

とによっても調製できる。その後、(4)とジアルキルオキシアルキルイソチオシアネート誘導体又はエチレンジオキシアルキルイソシアネート誘導体とを縮合させることによってチオセミカルバジド(6)が得られ、これを酢酸又は硫酸等の酸で処理することによって1-アミノイミダゾール-2-チオン(7)に変換する。

【0101】

S. Griivas 及び E. Ronne が記載する条件 (Acta Chemica Scandinavica, 1995, 49, 225 - 229) で酢酸中において(7)を脱硫することによって、最終的に1-N-フェニル-アミノ-1H-イミダゾール(8)が得られ、これをその医薬品に許容される酸付加塩の一種に任意に転化させる。

【0102】

また、N-イミダゾロアニリン(imidazoloaniline)(9)とハロゲノ誘導体、アルキル誘導体、スルホニル誘導体又はスルフィニル誘導体(2)との標準条件における縮合により、R<sub>3</sub>又はR<sub>4</sub>が電子吸引基であるような上記化合物(8)を取得可能である(March J., Advanced Organic Chemistry, Fourth edition, Wiley Interscience (ニューヨーク))。

【0103】

R<sub>8</sub>がエステルである場合、通常の化学的方法による化合物(8)の鹸化によってカルボン酸誘導体を得る。

【0104】

R<sub>8</sub>がスルファミドである場合、上記は正確に置換されたアルキル誘導体又はハロゲノ誘導体(2)により直接取得可能である。

【0105】

R<sub>8</sub>がシアノ基である場合、アジ化ナトリウムを使用する反応によりテトラゾリル基を得る(Kiyoto K., Synthesis, 1998, 910 - 14)。

【0106】

化合物(9)を、化合物(4)から化合物(8)を得るための本明細書記載の方法と類似する方法で得る。

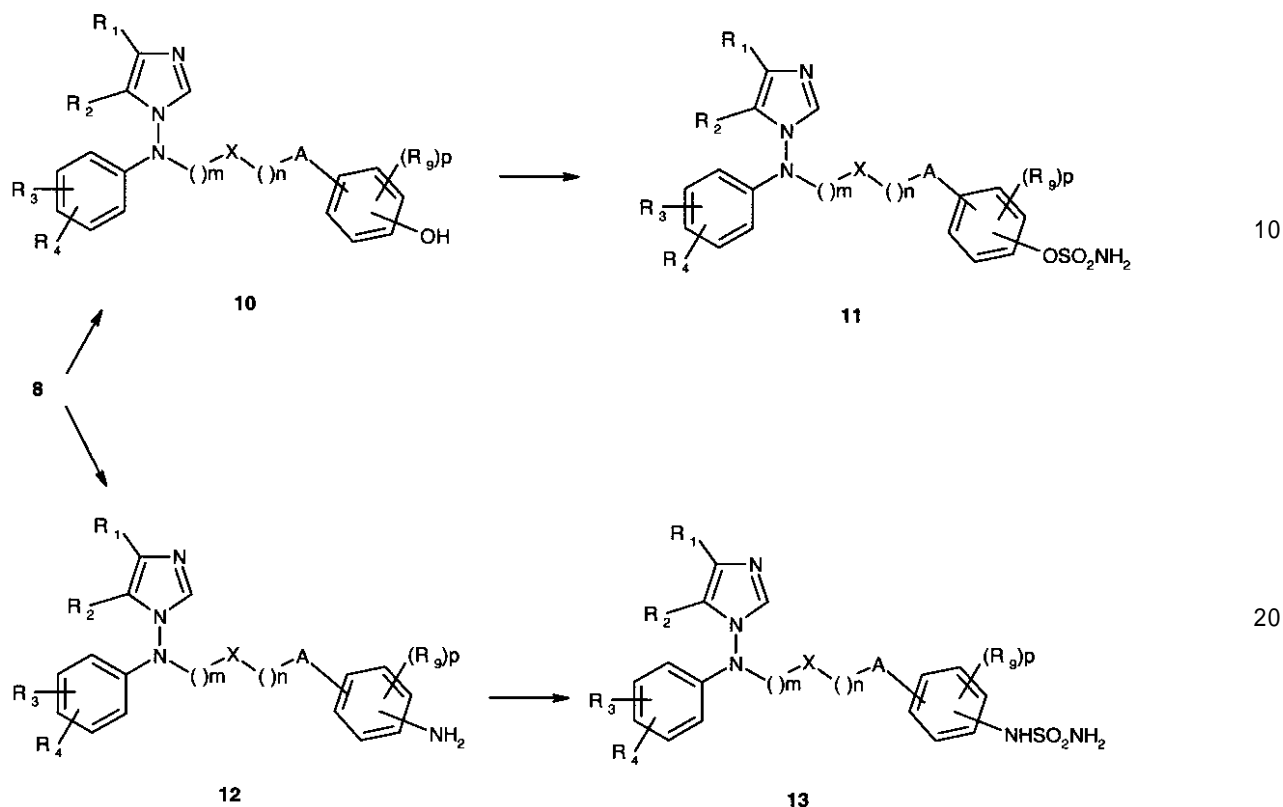
【0107】

10

20

## 【化 15】

## スキーム Ib



## 【0108】

スキーム Ib に従い、三臭化ホウ素を使用する (McOmie, J. F. W, Tetrahedron, 1968, 24, 2289-92)、又は、ピペリジンを使用する (Nishioka H. Synthesis, 2000, 2, 243-46)、又は、水素化による (Felix A., J Org Chem, 1978, 43, 4194-97) メトキシ又はベンジルオキシ誘導体 (8) の脱保護により、ヒドロキシ化合物 (10) を得る。塩化スズによる、又は、ルテニウム及びヒドラジンを使用するニトロ化合物 (8) の還元により (国際特許 WO 02051821 号)、アミノ化合物 (12) を得る (Matassa V., J Med Chem, 1990, 33, 2621-29)。

## 【0109】

これらの化合物は、水素化ナトリウム及びスルファモイルクロリドで処理することによって (Nussbaumer, P, J Med Chem, 2002, 45, 4310-20)、又は、ジメチルアセトアミド (DMAc) 中においてスルファモイルクロリドと反応させることによって (Makoto O, Tetrahedron letters, 2000, 41, 7047-51)、対応するスルファミン酸塩 (11) 又はアミノスルホンアミン (13) に転換される。

## 【0110】

これらのヒドロキシ化合物は、酢酸ホルミル (formyl acetate) を使用する処理によりギ酸エステル誘導体に (Schreiner E., Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14, 4999-5002)、又は、N, N'-カルボニルジイミダゾールを使用する処理により 1H-イミダゾール-1-カルボン酸誘導体に (Fischer, W., Synthesis, 2002, 1, 29-30) 転換可能である。

## 【0111】

アミノ基と水酸基とをオルト位に有する化合物 (10) 又は (12) は、K. K. And

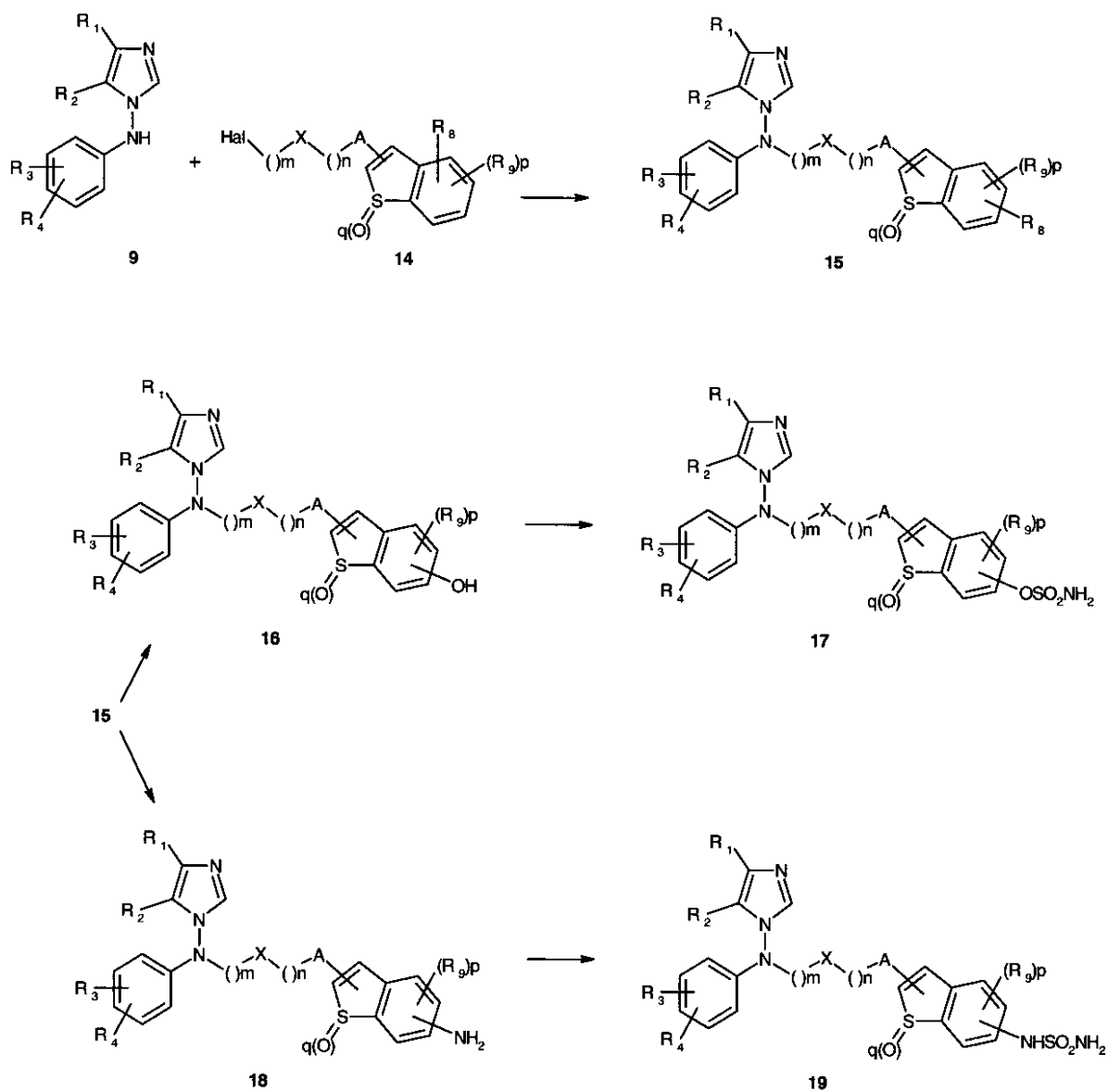


ersen (J Org Chem, 1991, 56, 23, 6508-6516) が提案する条件に従って、対応するベンズオキサチアゾールに転換可能である。XがCO又はCSである場合、ケトン、チオケトン、アミド、チオアミドの還元を、下記標準条件 (March J., Advanced Organic Chemistry, Fourth edition, Wiley Interscience (ニューヨーク)) により実施する。上記還元段階は合成工程の任意の段階において有効である可能性がある。

【0112】

【化16】

### スキーム IIa



【0113】

スキームIIaに従い、化合物(1)及び(14)からスキームIaで化合物(3)を得る方法と同様に、又は、N-イミダゾロアニリン(9)とハロゲノ誘導体、アルキル誘導体、スルホニル誘導体又はスルフィニル誘導体(14)との標準条件における縮合により、化合物(15)を取得可能である (March J., Advanced Organic Chemistry, Fourth edition, Wiley Interscience (ニューヨーク))。ハロゲノ誘導体、アルキル誘導体、スルホニル誘導体又はスルフィニル誘導体(14)の大部分は市販されている、又は、通常の化学的方法(実験の部分を参照)により合成される。

【0114】

10

20

30

40

50

R<sub>8</sub> がエステルである場合、通常の化学的方法による化合物 ( 1 5 ) の鹼化によってカルボン酸誘導体を得る。

【 0 1 1 5 】

R<sub>8</sub> がスルファミドである場合、上記は正確に置換されたアルキル誘導体又はハロゲノ誘導体 ( 1 4 ) により直接取得可能である。

【 0 1 1 6 】

R<sub>8</sub> がシアノ基である場合、アジ化ナトリウムを使用する反応によりテトラゾリル基を得る ( K i y o t o K . , S y n t h e s i s , 1 9 9 8 , 9 1 0 - 1 4 ) 。

【 0 1 1 7 】

三臭化ホウ素を使用する ( M c O m i e . J . F . W , T e t r a h e d r o n , 1 9 6 8 , 2 4 , 2 2 8 9 - 9 2 ) 、又は、水素化による ( F e l i x A . , J O r g C h e m , 1 9 7 8 , 4 3 , 4 1 9 4 - 9 7 ) メトキシ又はベンジルオキシベンゾチオフェン ( 1 5 ) の脱保護により、ヒドロキシベンゾチオフェン ( 1 6 ) を得る。塩化スズによるニトロベンゾチオフェン化合物 ( 1 5 ) の還元により、アミノベンゾチオフェン ( 1 8 ) を得る ( M a t a s s a V . , J M e d C h e m , 1 9 9 0 , 3 3 , 2 6 2 1 - 2 9 ) 。

【 0 1 1 8 】

上記化合物 ( 1 6 ) 及び ( 1 8 ) は、化合物 ( 1 1 ) 又は ( 1 3 ) の合成における条件と同じ条件で、対応するスルファミン酸塩 ( 1 7 ) 又はアミノスルホニルアミン ( 1 9 ) に転換される。

【 0 1 1 9 】

G r i v a s S . 及び R o n n e E . が記載する条件 ( A c t a C h e m i c a S c a n d i n a v i a , 1 9 9 5 , 4 9 , 2 2 5 - 2 2 9 ) でトリフルオロ酢酸中において過酸化水素により、又は、塩化メチレン中においてメタ - クロロ - 過安息香酸によりベンゾチオフェンの硫黄を酸化することによって、酸化ベンゾチオフェンを得る ( O n g H . H . , J M e d C h e m , 1 9 8 7 , 3 0 , 1 2 , 2 2 9 5 - 2 3 0 3 ) 。

【 0 1 2 0 】

X が C O 又は C S である場合のアミド、チオアミド、ケトン、チオケトンの還元、又は、酸化硫黄基の還元を、E l l e f s o n C . ( J M e d C h e m , 1 9 8 1 , 2 4 , 1 1 0 7 - 1 0 ) 、H a j o s J . ( C o m p l e x H y d r i d e s , E l s e v i e r , N e w Y o r k , 1 9 7 9 ) 若しくはD r a b o w i c z S . ( O r g P r e p P r o c e d I n t , 1 9 7 7 , 9 , 6 3 - 8 3 ) 及びB o r d w e l l J . ( J A m C h e m S o c , 1 9 5 1 , 7 3 , 2 2 5 1 - 5 3 ) が記載する標準条件、又は、標準条件 ( M a r c h J . , A d v a n c e d O r g a n i c C h e m i s t r y , F o u r t h e d i t i o n , W i l e y I n t e r s c i e n c e ( ニューヨーク ) ) により実施する。上記酸化及び還元段階は合成工程の任意の段階において有効である可能性がある。

【 0 1 2 1 】

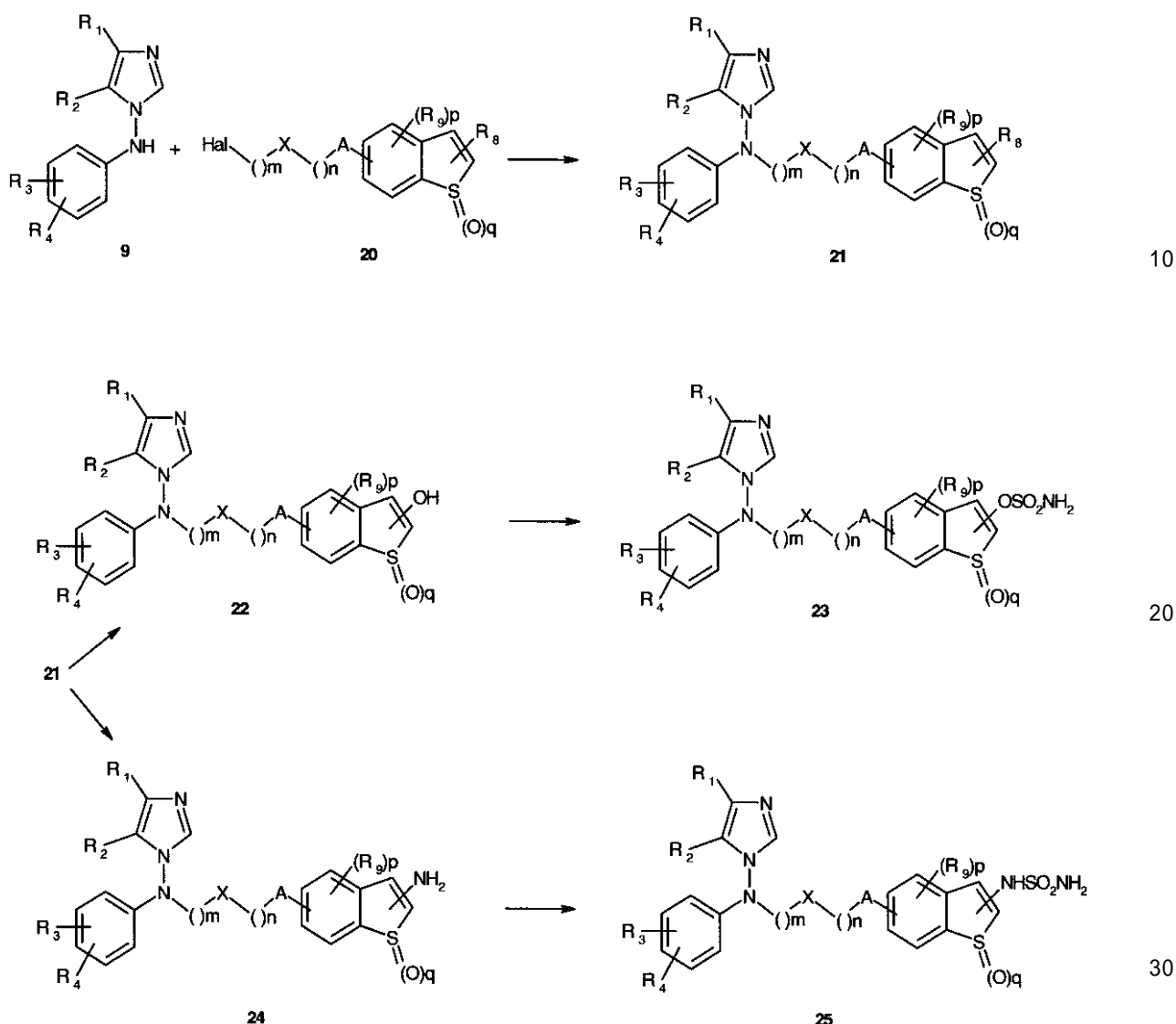
10

20

30

## 【化 17】

## スキーム IIb



## 【0122】

スキーム IIb に従い、化合物 (1) 及び (20) 又は (9) 及び (20) から化合物 (3) を合成する方法と同様に、化合物 (20) を合成する。

## 【0123】

3 - ハロゲノベンゾチオフエン誘導体 (21) を、金属水酸化物水溶液 (Svoboda J., Collect Czech Chem comm, 2000, 65, 7, 1082 - 92、又は、Sall D., J Med Chem, 2000, 43, 4, 649 - 63) で処理することにより 3 - ヒドロキシベンゾチオフエン誘導体 (22) を得る、又は、アセトン又はエタノール中でアンモニア水溶液で処理することにより (Bordwell F., J. A. C. S., 1948, 70, 1955 - 58) 3 - アミノベンゾチオフエン誘導体 (24) を得る。

## 【0124】

2 - ヒドロキシベンゾチオフエン誘導体 (22) 又は 2 - アミノベンゾチオフエン誘導体 (24) は、ピリジン塩酸塩を使用する 2 - メトキシベンゾチオフエン誘導体 (21) の脱保護により (Cannizzo S., J Heterocyclic Chem, 1990, 27, 2175 - 79)、又は、塩化スズによる 2 - ニトロベンゾチオフエン化合物 (21) の還元により (Matassa V, J Med Chem, 1990, 33, 2621 - 29)、それぞれ実施される。

## 【 0 1 2 5 】

化合物 ( 1 1 ) 又は ( 1 3 ) の合成における条件と同じ条件で上記化合物 ( 2 2 ) 及び ( 2 4 ) をスルファモイル化することにより、 ( 2 3 ) 及び ( 2 5 ) を取得可能である。

## 【 0 1 2 6 】

リチウムアミド又はアルキルを使用する 2 - H - ベンゾチオフエン誘導体 ( 2 1 ) のプロトン脱付加により、C - 2 位をリチオ化する。塩化スルフリルの添加によりクロロスルホン化合物を得、これをアセトン中においてアンモニア水溶液で処理 ( G r a h a m S . , J Med Chem , 1 9 8 9 , 3 2 , 2 5 4 8 - 5 4 ) して 2 - スルホンアミドベンゾチオフエン誘導体 ( 2 1 ) を得る、又は、ドライアイス添加後に加水分解することによって 2 - カルボン酸ベンゾチオフエン誘導体 ( 2 1 ) を得る ( M a t e c k a D . , J Med Chem , 1 9 9 7 , 4 0 , 7 0 5 - 1 6 ) 。

10

## 【 0 1 2 7 】

3 - H - ベンゾチオフエン誘導体を塩化トリクロロアセチル / 塩化アルミニウムで処理した後に水 ( B o n j o u k l i a n R . , Synth Comm , 1 9 8 5 , 1 5 , 8 , 7 1 1 - 1 3 ) 又はアンモニア水溶液 ( T u r n b u l l K . , J Heterocycl Chem , 2 0 0 0 , 3 7 , 2 , 3 8 3 - 8 8 ) で加水分解することにより 3 - カルボン酸又はカルボキサミドベンゾチオフエン誘導体 ( 2 1 ) を調製する。

## 【 0 1 2 8 】

C h a p m a n N . ( J . Chem . Soc . , 1 9 7 0 , 1 8 , 2 4 3 1 - 3 5 ) 又は、H a g e m a n W . ( G e r . Offen . , 3 4 3 5 1 7 3 , 1 1 April 1 9 8 5 ) が記載する条件により、3 - スルホンアミド誘導体 ( 2 1 ) を調製する。

20

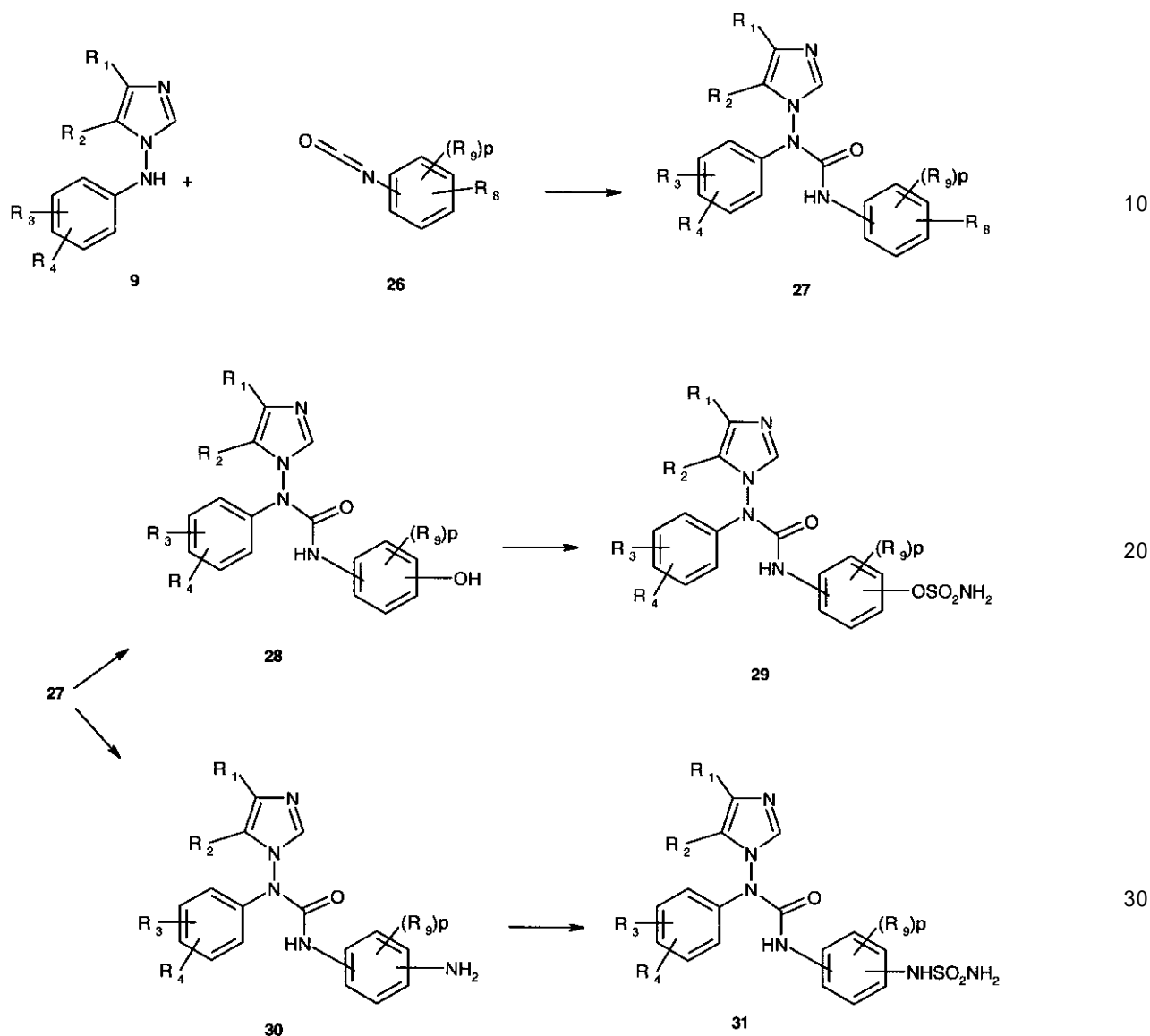
## 【 0 1 2 9 】

ベンゾチオフエン上の硫黄の酸化、及び、カルボキサミド、チオアミド、ケトン、チオケトン、酸化硫黄基の還元を、合成の任意の段階において、本明細書に上述した条件と同様に実施可能である。

## 【 0 1 3 0 】

## 【化 18】

## スキーム III



## 【0131】

スキームIIIによれば、N-イミダゾロアニリン(9)とイソシアネート誘導体(26)との標準条件における縮合により、化合物(27)を得る(March J., Advanced Organic Chemistry, Fourth edition, Wiley Interscience(ニューヨーク))。イソシアネート誘導体(26)の大部分は市販されている、又は、通常の化学的方法により合成される。

## 【0132】

化合物(28)及び(30)は、スキームIb中の化合物(10)及び(12)の合成法と同様の方法で合成する。

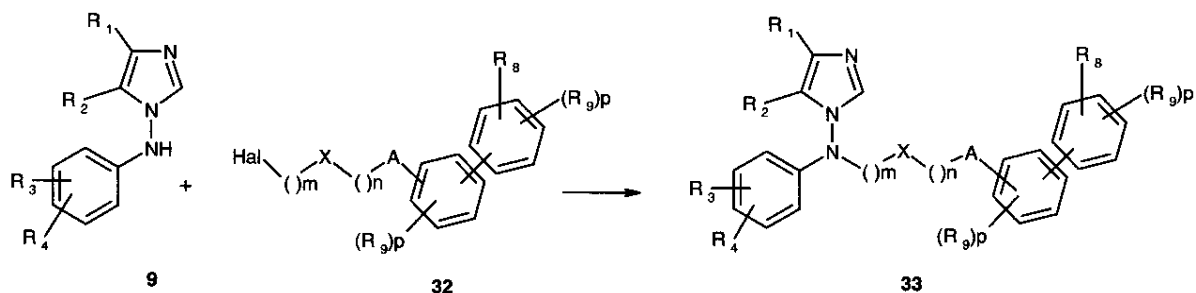
## 【0133】

化合物(29)及び(31)は、スキームIb中の化合物(11)及び(13)の合成法と同様の方法で合成する。

## 【0134】

## 【化 19】

## スキーム IV



10

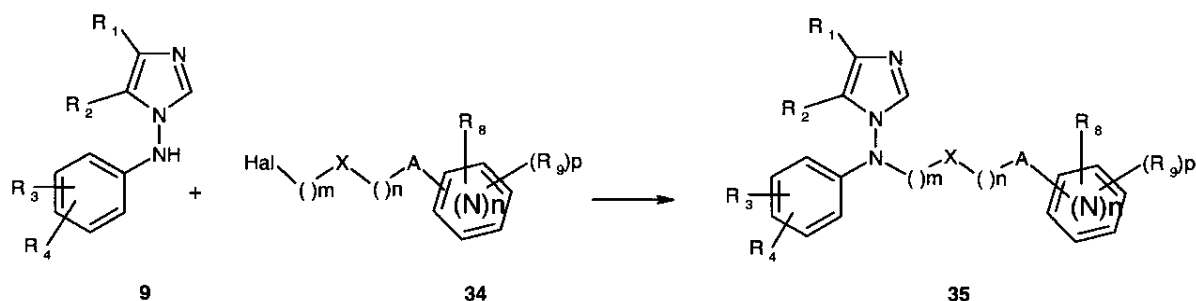
## 【0135】

スキームIVにより、ジアリール化合物(33)を、誘導体(32)を使用する化合物(8)の合成法と同様の方法で合成可能である。誘導体(32)は市販されている、又は、通常の化学的方法(例えば、Buraway S, J Chem Soc, 1955, 2557; Tilley J W, J Med Chem, 1989, 32, 8, 1814)により合成される。

## 【0136】

## 【化 20】

## スキーム V



30

## 【0137】

スキームVにより、複素環式化合物(34)を使用する化合物(8)の合成法と同様の方法で化合物(35)を合成する(いずれの位置にも窒素原子が一つ又は二つ)。複素環式化合物(34)は市販されている、又は、通常の化学的方法により合成される(次の例を参照)。次の文献(Biorg Med Chem Lett, 1996, 6, 21, 2613; Myers A G, J Org Chem, 1996, 61, 813; Tetrahedron, 1993, 49, 19, 4085)に従い、又は、カルボン酸から(国際特許WO0177078号)、ハロゲノピリジン誘導体(34)を取得可能である。アルキルピリミジンから(Budesinsky, Collect Czech Chem Commun, 1968, 33, 7, 2266; Kuniieda T, J Am Chem Soc, 1971, 93, 3487)通常のハロゲン化により(Isoda S, Chem pharm Bull, 1980, 28, 5, 1408; March J., Advanced Organic Chemistry, Fourth edition, Wiley Interscience(ニューヨーク))、又は、カルバルデヒドから(Bredereck, Chem Ber, 1967, 100, 11, 3664; Adams J L, Bioorg Med Chem Lett, 1998, 8, 22, 3111)ハロゲノピリミジン誘導体(34)を取得可能であり、また、カルボン酸(Huffman K R, J Org Chem, 27, 1962, 551; Dave s J Org Chem, 1961, 26, 2755)を酸塩化物(34)に変形可能

40

50

である。アルキルピラジンから (Lutz W B, J Org Chem, 1964, 29, 415) 臭素処理により、又は、カルバルデヒド (米国特許 US 3558625 号) からハロゲノピラジン誘導体 (34) を取得可能であり、また、カルボン酸 (Sato N, J Heterocycl Chem, 19, 1982, 407-408; Felder P, Helv Chim Acta, 1964, 47, 873) を酸塩化物 (34) に変形可能である。Piras S (Farmaco, 1993, 48, 9, 1249) Yanai, (Heterocycles, 1976, 4, 1331) に従い、又は、アルキルピリダジンのハロゲン化により (Becker, J Prakt Chem, 1970, 312, 591; ドイツ特許 DE 1950491 号) ハロゲノピリダジン誘導体 (34) を取得可能であり、また、カルボン酸 (Boger D L, J Am Chem Soc 1987, 109, 9, 2717) を酸塩化物 (34) に変形可能である。

10

#### 【0138】

全てのスキーム I Ia、I Ib、I II、I V、V について、スキーム I a について上述した方法でカルボン酸誘導体、スルファミド誘導体及びテトラゾール誘導体を合成し、また、本明細書に上述した条件と同様に R<sub>8</sub> 及び (R<sub>9</sub>)<sub>p</sub> を実施する。

#### 【0139】

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>8</sub> 及び R<sub>9</sub> について記載した基を通常の化学的方法で取得可能である (参照文献、スルファターゼ (Nussbaumer P, Medecinal Research, 2004, 24, 4, 529-76)、炭酸脱水酵素 (Supuran C T, Carbonic anhydrase, 2004, C R C press)、並びに、Park J D の文献 (J Heterocycl Chem, 2000, 37, 2, 383-88)、Schreiner E P の文献 (Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14, 4999-5002) 及び Taylor S D の文献 (Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14, 151-155))。

20

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0140】

以下の例示は、本発明の範囲を説明するものであるが、制限を加えるものではない。

#### 【0141】

30

< N, N - 二置換ヒドラジン (4) の調製 >

#### 【実施例 1】

#### 【0142】

N<sup>1</sup> - (4 - シアノフェニルメチル) - N<sup>1</sup> - (4 - メトキシフェニル) ヒドラジン トルエン (200 ml) 及び トリエチルアミン (46.40 ml、329.80 mmol) を入れたフラスコ中にクロロメチルベンゾニトリル (25 g、164.90 mmol) を攪拌しながら入れた。4 - メトキシ - フェニルヒドラジン塩酸塩 (28.80 g、164.90 mmol) を徐々に添加し、反応混合物を還流しながら 3 時間攪拌した。冷却後、この混合物をろ過してトルエン (50 ml) 及び水 (200 ml) で洗浄し、白色の固体 (27.20 g、65%) を得た (mp: 115 )。

40

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 3.65 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.76 (d, 2H)。

#### 【0143】

< イミダゾール (9) の調製 >

#### 【実施例 2】

#### 【0144】

4 - [N - (1H - イミダゾール - 1 - イル) アミノ] ベンゾニトリル

a) 4 - [N - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 1 - イル - 2 - チオン) アミノ] ベンゾニトリル

50

4 - シアノフェニルヒドラジン塩酸塩 (6.00 g、35.40 mmol) をエタノール (60 ml) 中に懸濁した懸濁液に、2, 2 - ジメトキシエチルイソチオシアネート (6.25 g、42.4 mmol) を滴下し、この反応混合物を還流しながら2時間加熱した。冷却後に溶媒を真空下で蒸発させ、得た油を酢酸/水 (9/1、32 ml) で希釈して、この懸濁液を還流しながら1.5時間加熱し、室温で一晩置いた。得た残渣を水 (300 ml) 中に流し入れ、褐色の沈殿を集めた。エタノールから粉碎した後、この褐色の固体から白色の固体を得た (4.60 g、58%)。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) : 6.54 (d, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.62 (d, 2H), 9.83 (s, 1H), 12.40 (s, 1H)。

【0145】

b) 4 - [N - (1H - イミダゾール - 1 - イル) アミノ] ベンゾニトリル  
4 - [N - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 1 - イル - 2 - チオン) アミノ] ベンゾニトリル (4.00 g、18.50 mmol) を酢酸 (20 ml) 中に懸濁して氷冷した懸濁液に、35%過酸化水素 (4.90 ml、55.5 mmol) を滴下した。完全に反応したことをTLCで確認し、この反応混合物を水で希釈し、水酸化ナトリウムでpH11に調節して亜硫酸水素ナトリウムで処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (トルエン/ジオキサン: 6/4) にかけることによって純粋な油を得、エタノールから結晶化させることによって白色の結晶を得た (4.40 g、58%) (mp: 162)。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) : 6.50 (d, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.83 (s, 1H)。

【0146】

<ベンゾチオフエン誘導体 (14) 及び (20) の調製>

【実施例3】

【0147】

1 - クロロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) スルファニルプロパン - 2 - オン  
1, 3 - ジクロロ - 2 - プロパノン (12.70 g、0.1 mol) をメタノール/水 (100 ml、1:3) に溶解して攪拌している0の溶液に、3 - メトキシベンゼンチオール (14.02 g、0.1 mol) 及び水酸化ナトリウム (4.00 g、0.10 g) を水 (100 ml) に懸濁した懸濁液を添加する。この混合物を0で7時間、及び、室温で10時間攪拌する。沈殿をジクロロメタン (100 ml) で抽出して水 (80 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、良好な生成物を得た (油、18.70 g)。

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.21 (t, 1H)。

【実施例4】

【0148】

3 - クロロメチル - 6 - メトキシベンゾチオフエン

上記チオ化合物 (17.50 g、75.85 mmol) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1700 ml) に溶解した溶液を、BF<sub>3</sub>・Et<sub>2</sub>O (10.60 ml、83.44 mmol) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) に溶解した溶液に室温で窒素雰囲気下において滴下した。この混合物を一晩攪拌してNaHCO<sub>3</sub>水溶液で加水分解後、両相が透明になるまでこの反応混合物を攪拌した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層を分離し、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機相を合わせてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮し、油を得た (18.00 g)。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (トルエン/石油スピリット40~60:5/5) にかけることによって、3 - クロロメチル - 4 - メトキシベンゾチオフエン: 3 - クロロメチル - 6 - メトキシベンゾチオフエンの1:10混合物を油として得た (12.3

10

20

30

40

50



5 g、58%)。

主要な異性体  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.89 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 7.08 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.78 (d, 1H)。

#### 【実施例5】

##### 【0149】

3-プロモ-6-ベンジルオキシベンゾチオフェン

N-プロモスクシンイミド (15.70 g、83.92 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸 (2.70 g、15.68 mmol) を、6-ベンジルオキシベンゾチオフェン (Zhengying C., 中国特許 CN1370533A 号、21.2 g、88.33 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (120 ml) に溶解した溶液に添加した。この混合物を 80 で 35 分間維持して氷浴中で冷却し、スクシンイミドをろ過によって除去した。この溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液で抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させてろ過し、真空下で濃縮して、油を得た。ペンタンから結晶化させることによって、白色の固体を得た (21.60 g、92%、mp: 68)。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 5.14 (s, 2H), 7.08 (dd, 1H), 7.25 - 7.55 (m, 6H), 7.65 (d, 1H), 7.76 (d, 1H)。

#### 【実施例6】

##### 【0150】

3-プロモ-6-ベンジルオキシベンゾチオフェン-1, 1-ジオキシド

3-プロモ-6-ベンジルオキシベンゾチオフェン (2.00 g、6.27 mmol) をジクロロメタン (50 ml) 及びトリフルオロ酢酸 (1.5 ml) に溶解した溶液に 35% 過酸化水素水 (2.00 ml、19.54 mmol) を添加した。50 で 8 時間経過した後、この混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で加水分解し、ジクロロメタンで抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させてろ過し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル: 9/1) にかけることによって、透明な油を得た (1.10 g、55%)。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 5.20 (s, 2H), 7.20 - 7.60 (m, 7H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (s, 1H)。

#### 【実施例7】

##### 【0151】

(6-ベンジルオキシベンゾチエン (benzothien) - 2-イル) メタノール 6-ベンジルオキシベンゾチオフェン-2-カルバルデヒド (Nomura Y. 記載 (国際特許 WO9635688A1 号、6.50 g、24.20 mmol) を THF (50 ml) に溶解した溶液に、-30 に冷却した  $\text{LiAlH}_4$  (0.85 g、22.26 mmol) の懸濁液を滴下した。室温に暖めた後、この混合物を一晩攪拌して -10 に冷却し、氷冷水で加水分解してジクロロメタンで抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させてろ過し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル: 7/3) にかけることによって、透明な油を得た (4.50 g、69%)。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 4.68 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.25 - 7.80 (m, 7H)。

#### 【実施例8】

##### 【0152】

6-ベンジルオキシ-2-(クロロメチル)-ベンゾチオフェン

(6-ベンジルオキシ-ベンゾチエン-2-イル) メタノール (4.20 g、15.50 mmol) をジクロロメタン (40 ml) に溶解した溶液に塩化スルホニル (20 ml) を添加する。この混合物を還流しながら 2 時間維持し、室温で冷却して真空下で濃縮し、油 4.20 g を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 4.75 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.95 (dd, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.20 - 7.60 (m, 7H).

【0153】

<式(8、33、35)のイミダゾールの調製>

4-シアノフェニルヒドラジン塩酸塩を:

・ $\text{N}^1$ -(4-シアノフェニルメチル)- $\text{N}^1$ -(4-メトキシフェニル)ヒドラジン:  
で置き換える以外は実施例2に記載の方法と同様にして次の化合物を得た。

【実施例9】

【0154】

4-[N-(1H-イミダゾール-1-イル)-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]メチルベンゾニトリル 10

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) : 3.70 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 6.60 - 7.00 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.78 (d, 2H).

【0155】

塩酸エタノール(hydrochloric ethanol)から結晶化させることによって、白色の結晶を得た(5.70g、66%)。

mp: 207

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) : 3.70 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.55 (s, 1H). 20

【実施例10】

【0156】

4-[N-(4-ヒドロキシフェニル)-N-(1H-イミダゾール-1-イル)アミノ]メチルベンゾニトリル

三臭化ホウ素(60ml、60.00mmol)をジクロロメタン20mlに溶解した溶液を、冷却した(0~5℃)4-[N-(1H-イミダゾール-1-イル)-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]メチルベンゾニトリル(4.60g、15.11mmol)溶液に添加する。室温で1時間維持した後、この混合物を飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液で加水分解してろ過し、水(50ml)及びジクロロメタン(20ml)で洗浄して、褐色の固体を得た(4.00g)。アセトンから結晶化させることによって、褐色の固体を得た(3.00g、68%) (mp: 150℃)。 30

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) : 4.84 (s, 2H), 6.70 (s, 4H), 6.90 (s, 1H), 7.45 - 7.62 (m, 3H), 7.62 - 7.90 (m, 3H), 9.25 (s, 1H).

【実施例11】

【0157】

4-[N-(4-ヒドロキシフェニルメチル)-N-(1H-イミダゾール-1-イル)アミノ]ベンゾニトリル 40

4-ヒドロキシベンジルブロミド(15.6g、84.3mmol、Wissner A.ら(J. Med. Chem. 1992, 35, 1650)に従って調製)を、4-[N-(1H-イミダゾール-1-イル)アミノ]ベンゾニトリル(10.00g、54.30mmol)及び $\text{K}_2\text{CO}_3$ (8.20g、59.70mmol)を乾燥THF(150ml)に添加した混合物に室温で添加した。その後この混合物を室温で2時間攪拌し、水中に流し入れた後で酢酸エチルで抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させてろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た(固体として16.00g)。酢酸エチルから結晶化させることによって、所望の生成物を得た(6.50g、41%、mp: 180℃)。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) : 4.80 (s, 2H), 6.65 (d, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.56 (s, 1H) 50

), 7.63 (d, 2H).

【0158】

4 - ヒドロキシベンジルブロミドを：

- ・ 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンジルブロミド
- ・ 3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシベンジルブロミド
- ・ 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジルブロミド
- ・ 2, 3, 5, 6 - テトラフルオロ - 4 - ヒドロキシベンジルクロリド (Angyal S. J. ら (J. Chem. Soc. 1950, 2141) に従って調製)
- ・ 3 - ホルミル - 4 - ヒドロキシベンジルクロリド (Angyal S. J. ら (J. Chem. Soc. 1950, 2141) に従って調製)
- ・ 1 - ベンジルオキシ - 4 - (2 - ブロモエトキシ) ベンゼン (Brinkman J. ら (Bioorg. Med. Chem. Lett., 1996, 6, 21, 2491-94) に従って調製)
- ・ 2 - クロロ - 5 - クロロメチル - ピリジン
- ・ 4 - (ブロモメチル) ベンゼンスルホンアミド (Collescott R. ら (J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 4232-35) に従って調製)
- ・ 4 - (クロロメチル) - 2 - ニトロフェノール (バイエル社の特許 DE 132475 号 に従って調製)
- ・ 5 - クロロメチル - 2 - メトキシ - 安息香酸 (Leonard F. ら (J. Med. Chem., 1965, 8, 812-15) に従って調製)：

で置き換える以外は同様にして次の化合物をそれぞれ得た。

【実施例 12】

【0159】

4 - [N - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニルメチル) - N - (1H - イミダゾール - 1 - イル) アミノ] ベンゾニトリル

mp : 195

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 4.88 (s, 2H), 6.67 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 10.28 (s, 1H).

【実施例 13】

【0160】

4 - [N - (3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシフェニルメチル) - N - (1H - イミダゾール - 1 - イル) アミノ] ベンゾニトリル

mp : 198

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 4.90 (s, 2H), 6.65 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 10.40 (s, 1H).

【実施例 14】

【0161】

4 - [N - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニルメチル) - N - (1H - イミダゾール - 1 - イル) アミノ] ベンゾニトリル

mp : 215

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.70 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 9.20 (s, 1H).

【実施例 15】

【0162】

10

20

30

40

50

4 - [ N - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ - 4 - ヒドロキシフェニルメチル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル

mp : 2 4 3

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO d<sub>6</sub> ) : 5 . 0 9 ( s , 2 H ) , 6 . 7 2 ( d , 2 H ) , 7 . 0 0 ( s , 1 H ) , 7 . 3 2 ( s , 1 H ) , 7 . 6 9 ( d , 2 H ) , 7 . 7 7 ( s , 1 H ) , 1 1 . 8 0 ( s , 1 H ) .

【実施例 1 6】

【 0 1 6 3 】

4 - [ N - ( 3 - ホルミル - 4 - ヒドロキシフェニルメチル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル

10

mp : 1 6 0

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO d<sub>6</sub> ) : 4 . 9 5 ( s , 2 H ) , 6 . 7 0 ( d , 2 H ) , 6 . 9 0 ( s , 1 H ) , 6 . 9 6 ( d , 1 H ) , 7 . 3 5 ( s , 1 H ) , 7 . 4 4 ( dd , 1 H ) , 7 . 5 8 ( d , 1 H ) , 7 . 6 7 ( s , 1 H ) , 7 . 7 1 ( d , 2 H ) , 1 0 . 2 0 ( s , 1 H ) , 1 0 . 7 5 ( s , 1 H ) .

【実施例 1 7】

【 0 1 6 4 】

4 - { N - [ 2 - ( 4 - ベンジルオキシフェノキシ ) エチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ } ベンゾニトリル

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO d<sub>6</sub> ) : 3 . 9 5 - 4 . 1 0 ( m , 2 H ) , 4 . 1 1 - 4 . 2 8 ( m , 2 H ) , 5 . 0 1 ( s , 2 H ) , 6 . 6 0 ( d , 2 H ) , 6 . 8 2 ( d , 2 H ) , 7 . 9 5 ( d , 2 H ) , 7 . 0 3 - 7 . 5 0 ( m , 7 H ) , 7 . 6 9 ( d , 2 H ) , 7 . 8 8 ( s , 1 H ) .

20

【実施例 1 8】

【 0 1 6 5 】

4 - { N - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ } ベンゾニトリル

mp : 1 5 6

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO d<sub>6</sub> ) : 5 . 1 0 ( s , 2 H ) , 6 . 7 1 ( d , 2 H ) , 7 . 0 0 ( s , 1 H ) , 7 . 4 2 ( s , 1 H ) , 7 . 4 9 ( d , 1 H ) , 7 . 5 5 - 7 . 9 0 ( m , 4 H ) , 8 . 3 4 ( d , 1 H ) .

30

【実施例 1 9】

【 0 1 6 6 】

4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] メチル } ベンゼンスルホンアミド

mp : 1 5 0

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO d<sub>6</sub> ) : 5 . 1 5 ( s , 2 H ) , 6 . 6 2 ( d , 2 H ) , 7 . 0 0 ( s , 1 H ) , 7 . 3 6 ( s , 2 H ) , 7 . 4 5 ( s , 1 H ) , 7 . 5 5 ( d , 2 H ) , 7 . 6 5 - 7 . 9 0 ( m , 5 H ) .

【実施例 2 0】

40

【 0 1 6 7 】

4 - [ N - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロフェニルメチル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル

mp : 2 0 5

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO d<sub>6</sub> ) : 4 . 9 8 ( s , 2 H ) , 6 . 7 2 ( d , 2 H ) , 7 . 0 0 ( s , 1 H ) , 7 . 0 6 ( d , 1 H ) , 7 . 3 9 ( s , 1 H ) , 7 . 4 8 ( d , 1 H ) , 7 . 6 0 - 7 . 7 8 ( m , 3 H ) , 7 . 8 2 ( s , 1 H ) .

【実施例 2 1】

【 0 1 6 8 】

5 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ]

50

メチル}-2-メトキシ安息香酸

mp: 187

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO  $d_6$ ): 3.79 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.69 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.62 - 7.85 (m, 3H).

## 【実施例22】

### 【0169】

4-[N-(1H-イミダゾール-1-イル)-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]ベンゾニトリル

10

tert-ブトキシドカリウム塩(6.69g、59.73mM)をDMSO(100ml)に懸濁した懸濁液に4-[N-(1H-イミダゾール-1-イル)アミノ]ベンゾニトリル(10.00g、54.30mmol)を10~15で撹拌しながら徐々に添加した。この混合物を室温で30分間撹拌し、4-ニトロフルオロベンゼン(7.60g、54.00mM)をDMSO(15ml)に添加したものを、30未満の温度を維持しながら滴下した。2時間後、この混合物を水(800ml)中に流し入れ、生じた沈殿をろ過して集め、エタノールから結晶化させることによって精製した(1.00g、48%、mp: 188)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO  $d_6$ ): 7.00 (d, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.22 (d, 2H).

20

### 【0170】

4-ニトロフルオロベンゼンを:

- ・6-クロロニコチノイル(nicotinoyl)クロリド
- ・4-フルオロフェニルアセチルクロリド
- ・4-ヒドロキシフェニルアセチルクロリド
- ・4-ヒドロキシフェニルプロパノイルクロリド(Elias H.ら(Macromol. Chem. Phys., 1981, 182, 681-86)に従って調製)
- ・4-フェニルメトキシベンゼンスルホニルクロリド(Toja E.ら(Eur. J. Med. Chem. 1991, 26, 403-13)に従って調製):

30

で置き換える以外は同様にして次の化合物をそれぞれ得た。

## 【実施例23】

### 【0171】

6-クロロ-N-(4-シアノフェニル)-N-(1H-イミダゾール-1-イル)ニコチンアミド

mp: 132

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO  $d_6$ ): 6.98 (s, 1H), 7.40 - 7.62 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.57 (d, 1H).

## 【実施例24】

40

### 【0172】

N-(1H-イミダゾール-1-イル)-N-(4-シアノフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド

mp: 131

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO  $d_6$ ): 3.57 (s, 2H), 7.00 - 7.35 (m, 5H), 7.55 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.19 (s, 1H).

## 【実施例25】

### 【0173】

N-(1H-イミダゾール-1-イル)-N-(4-シアノフェニル)-2-(4-ヒド

50

ロキシフェニル) アセトアミド

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO  $d_6$ ): 3.32 (s, 2H), 6.65 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).

【実施例 26】

【0174】

N-(4-シアノフェニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド

mp: 172

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO  $d_6$ ): 2.25 - 2.60 (m, 2H), 2.65 - 2.90 (m, 2H), 6.63 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 9.20 (s, 1H).

10

【実施例 27】

【0175】

N-(4-シアノフェニル)-N-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンスルホンアミド

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>): 5.14 (s, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.00 - 7.15 (m, 3H), 7.30 - 7.45 (m, 7H), 7.50 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.68 (d, 2H).

20

【0176】

<式(15)、(21)のイミダゾールの調製>

【実施例 28】

【0177】

5-ニトロ-[N-(4-シアノフェニル)-N-(1H-イミダゾール-1-イル)]ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド

5-ニトロ-ベンゾチオフェン-2-カルボニルクロリド(市販化合物、10.00g、41.00mmol)を、4-[N-(1H-イミダゾール-1-イル)アミノ]ベンゾニトリル(7.55g、41.00mmol)、TEA(20ml、143.00mmol)を乾燥THF(150ml)に添加したものの混合物に室温で添加した。その後、この混合物を室温で一晩攪拌し、沈殿をろ過してTHF、水で洗浄し、粗生成物を固体として得た(9.26g)。エタノールで結晶化させることによって、白色の結晶を得た(3.50g、mp: 221)。

30

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO  $d_6$ ): 7.10 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.15 - 8.40 (m, 3H), 8.89 (s, 1H).

【0178】

5-ニトロベンゾチオフェン-2-カルボニルクロリドを:

6-メトキシベンゾチオフェン-3-アセチルクロリド(Sauter F. (Monatshefte fuer Chemie, 1968, 99, 2, 610-15)記載)

40

で置き換える以外は同様にして次の化合物を得た。

【実施例 29】

【0179】

N-(4-シアノフェニル)-N-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-(6-メトキシベンゾチエン-3-イル)アセトアミド

mp: 104

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO  $d_6$ ): 3.75 - 3.85 (m, 5H), 7.02 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.50 - 7.75 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.25 (s, 1H).

50

## 【実施例 30】

## 【0180】

4 - { N - [ 1 H - イミダゾール - 1 - イル ] - N - [ ( 6 - メトキシベンゾチエン - 3 - イル ) メチル ] アミノ } ベンゾニトリル

3 - クロロメチル - 6 - メトキシベンゾチオフェン ( 12.35 g、58.06 mmol ) を、4 - [ N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル ( 9.72 g、52.78 mmol )、 $K_2CO_3$  ( 14.60 g、105.56 mmol ) 及びヨウ化カリウム ( 0.10 g、0.60 mmol ) を乾燥 DMF ( 70 ml ) に添加したものの混合物に室温で添加した。その後この混合物を室温で一晩攪拌し、水中に流し入れた後で酢酸エチルで抽出し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させてろ過し、真空下で濃縮して、粗生成物を固体として得た ( 14.30 g )。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー ( トルエン / ジオキサン : 6 / 4 ) にかけることによって、所望の生成物 ( 10.50 g、55 %、粉末 ) を得た。エタノールで結晶化させることによって、白色の結晶を得た ( 7.30 g、mp : 164 )。

$^1H$ -NMR ( DMSO- $d_6$  ) : 3.80 ( s, 3 H ), 5.25 ( s, 2 H ), 6.74 ( d, 2 H ), 6.93 ( s, 1 H ), 7.02 ( dd, 1 H ), 7.28 ( s, 1 H ), 7.40 ( s, 1 H ), 7.53 ( s, 1 H ), 7.55 ( s, 1 H ), 7.68 ( d, 1 H ), 7.75 ( d, 2 H )。

## 【実施例 31】

## 【0181】

4 - [ N - ( 6 - ベンジルオキシ - 1, 1 - ジオキシドベンゾチエン - 3 - イル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル

tert - ブトキシドカリウム塩 ( 0.35 g、31.00 mmol ) を THF ( 20 ml ) に懸濁した懸濁液に 4 - [ N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル ( 0.50 g、27.14 mmol ) を 10 ~ 15 で攪拌しながら徐々に添加した。この混合物を室温で 30 分間攪拌し、3 - ブロモ - 6 - ベンジルオキシベンゾチオフェン - 1, 1 - ジオキシド ( 1.10 g、31.33 mM ) を THF ( 5 ml ) に、30

未満の温度を維持しながら滴下した。一晩経過後、この混合物を水 ( 200 ml ) 中に流し入れて酢酸エチルで抽出し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させてろ過し、真空下で濃縮して、粗生成物を油として得た ( 2.50 g )。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー ( トルエン / 1, 4 - ジオキサン : 7 / 3 ) にかける、エタノール中で結晶化させることによって、薄褐色の結晶を得た ( 1.20 g、95 %、mp : 146 )。

$^1H$ -NMR ( DMSO- $d_6$  ) : 5.22 ( s, 2 H ), 6.48 ( s, 1 H ), 6.49 ( d, 1 H ), 7.05 - 7.20 ( m, 2 H ), 7.25 - 7.50 ( m, 8 H ), 7.60 ( d, 1 H ), 7.73 ( s, 1 H ), 7.94 ( d, 2 H )。

## 【0182】

3 - ブロモ - 6 - ベンジルオキシベンゾチオフェン - 1, 1 - ジオキシドを :

6 - ベンジルオキシ - 2 - ( クロロメチル ) - ベンゾチオフェン :

で置き換える以外は同様にして次の化合物を得た。

## 【実施例 32】

## 【0183】

4 - [ N - [ ( 6 - ベンジルオキシベンゾチエン - 2 - イル ) メチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル

$^1H$ -NMR ( DMSO- $d_6$  ) : 5.12 ( s, 2 H ), 5.30 ( s, 2 H ), 6.72 ( d, 2 H ), 7.00 ( s, 1 H ), 7.04 ( dd, 1 H ), 7.23 ( s, 1 H ), 7.27 - 7.90 ( m, 11 H )。

## 【0184】

< 式 ( 10 )、( 16 ) のイミダゾールの調製 >

## 【実施例 33】

## 【0185】

4 - { N - [ ( 6 - ヒドロキシベンゾチエン - 3 - イル ) メチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ } ベンゾニトリル

4 - { N - [ 1 H - イミダゾール - 1 - イル ] - N - [ ( 6 - メトキシベンゾチエン - 3 - イル ) メチル ] アミノ } ベンゾニトリル ( 0 . 5 0 g , 1 . 3 9 m m o l ) を塩化メチレン 1 0 m l に溶解した溶液を、三臭化ホウ素を塩化メチレン ( 1 . 5 0 m l 、 1 . 5 2 m m o l ) に溶解した 1 M の溶液に室温で添加する。室温で 2 時間経過した後、この混合物を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液で加水分解し、ジクロロメタンで抽出して、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させてろ過し、真空で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ ( トルエン / ジオキサン : 6 / 4 ) にかけて精製し、所望の生成物を得た ( 0 . 3 0 g 、 6 2 % 、 粉末 ) 。エタノールで結晶化させることによって、白色の結晶を得た ( 0 . 1 0 g 、 m p : 1 6 9 ) 。

10

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 5 . 2 4 ( s , 2 H ) , 6 . 7 2 ( d , 2 H ) , 6 . 8 7 ( d d , 1 H ) , 6 . 9 4 ( s , 1 H ) , 7 . 2 7 ( d , 2 H ) , 7 . 2 9 ( s , 1 H ) , 7 . 5 5 ( s , 1 H ) , 7 . 5 6 ( d , 1 H ) , 7 . 7 5 ( d , 2 H ) , 9 . 6 7 ( s , 1 H ) 。

【 0 1 8 6 】

4 - { N - [ 1 H - イミダゾール - 1 - イル ] - N - [ ( 6 - メトキシベンゾチエン - 3 - イル ) メチル ] アミノ } ベンゾニトリルを：

N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) - 2 - ( 6 - メトキシベンゾチエン - 3 - イル ) アセトアミド：

20

で置き換える以外は同様にして次の化合物を得た。

【 実施例 3 4 】

【 0 1 8 7 】

N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) - 2 - ( 6 - ヒドロキシベンゾチエン - 3 - イル ) アセトアミド

m p : 1 7 9

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 3 . 7 2 ( s , 2 H ) , 6 . 8 5 ( d d , 1 H ) , 7 . 1 0 ( d , 2 H ) , 7 . 2 5 ( d , 1 H ) , 7 . 4 0 - 7 . 7 0 ( m , 3 H ) , 7 . 8 0 ( s , 1 H ) , 7 . 9 1 ( d , 2 H ) , 8 . 2 4 ( s , 1 H ) , 9 . 6 0 ( s , 1 H ) 。

30

【 実施例 3 5 】

【 0 1 8 8 】

4 - [ N - ( 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシフェニルメチル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル

P d / C ( 炭素換算 1 0 重量 % 、 0 . 2 g ) をエタノール ( 3 0 m l ) に懸濁した懸濁液を使用して、4 - [ N - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロフェニルメチル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル ( 2 g 、 5 . 9 7 m m o l ) を水素化した。完全に反応したことを T L C で確認し、この混合物を c e l a t u m でろ過して E t O H で洗浄した。溶媒を真空下で濃縮した。E t O H / 石油エーテルから結晶化させることによって、オレンジ色の結晶を得た ( 1 . 1 g 、 6 0 . 5 % 、 m p : 2 0 8 ) 。

40

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 4 . 6 0 ( s , 2 H ) , 4 . 7 9 ( s , 2 H ) , 6 . 8 0 ( d , 1 H ) , 6 . 4 0 - 6 . 8 0 ( m , 4 H ) , 6 . 9 9 ( s , 1 H ) , 7 . 2 5 ( s , 1 H ) , 7 . 5 0 - 7 . 8 0 ( m , 3 H ) , 9 . 0 7 ( s , 1 H ) 。

【 0 1 8 9 】

4 - [ N - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンジル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリルを：

・ 4 - { N - [ 2 - ( 4 - ベンジルオキシフェノキシ ) エチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ } } ベンゾニトリル

・ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) - 4 - ( フェニルメトキシ ) ベンゼンスルホンアミド：

50



で置き換える以外は同様にして次の化合物をそれぞれ得た。

【実施例 36】

【0190】

4 - { N - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシフェノキシ ) エチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ } ベンゾニトリル

mp : 188

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 4.99 ( t , 2 H ) , 4.17 ( t , 2 H ) , 6.40 - 6.85 ( m , 6 H ) , 7.10 ( s , 1 H ) , 7.40 ( s , 1 H ) , 7.68 ( d , 2 H ) , 7.86 ( s , 1 H ) , 8.95 ( s , 1 H ) .

【実施例 37】

【0191】

N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) - 4 - ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

mp : 248

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 6.95 ( d , 2 H ) , 7.00 ( s , 1 H ) , 7.24 ( s , 1 H ) , 7.49 ( d , 2 H ) , 7.52 ( d , 2 H ) , 7.88 ( s , 1 H ) , 7.92 ( d , 2 H ) , 10.95 ( s , 1 H ) .

【実施例 38】

【0192】

4 - [ N - [ ( 6 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジオキシドベンゾチエン - 3 - イル ) ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル

4 - [ N - [ ( 6 - ベンジルオキシ - 1 , 1 - ジオキシドベンゾチエン - 3 - イル ) ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル ( 3.00 g 、 6.78 mmol ) 、 10% Pd / C ( 0.50 g ) 、 THF ( 30 ml ) 及びギ酸アンモニウム溶液 ( H<sub>2</sub>O 中に 25% 、 30 ml ) の混合物を室温で 6 時間攪拌してろ過した。この混合物を水中に流し入れて酢酸エチルで抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させてろ過し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た ( 固体として 2.50 g ) 。エタノールから結晶化させることによって、白色の結晶を得た ( 0.80 g 、 26% 、 mp : 260 ) 。

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 6.25 ( s , 1 H ) , 6.29 ( d , 1 H ) , 6.82 ( dd , 1 H ) , 7.10 ( s , 1 H ) , 7.15 ( s , 1 H ) , 7.30 ( d , 2 H ) , 7.70 ( s , 1 H ) , 7.91 ( d , 2 H ) , 8.25 ( s , 1 H ) .

【0193】

4 - [ N - [ ( 6 - ベンジルオキシ - 1 , 1 - ジオキシドベンゾチエン - 3 - イル ) ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリルを :

4 - [ N - [ ( 6 - ベンジルオキシベンゾチエン - 2 - イル ) メチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル :

で置き換える以外は同様にして次の化合物を得た。

【実施例 39】

【0194】

4 - [ N - [ ( 6 - ヒドロキシベンゾチエン - 2 - イル ) メチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル

mp : 230

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 5.28 ( s , 2 H ) , 6.70 ( d , 2 H ) , 6.82 ( dd , 1 H ) , 7.00 ( s , 1 H ) , 7.15 - 7.21 ( m , 2 H ) , 7.31 ( s , 1 H ) , 7.55 ( d , 1 H ) , 7.69 - 7.80 ( m , 3 H ) , 9.63 ( s , 1 H ) .

【0195】

< 式 ( 12 ) 、 ( 18 ) のイミダゾールの調製 >

【実施例 40】

【0196】

10

20

30

40

50

4 - [ N - ( 4 - アミノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル

4 - [ N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) - N - ( 4 - ニトロフェニル ) アミノ ] ベンゾニトリル ( 3 . 0 0 g 、 9 . 8 0 m M ) 、 及び、炭素換算 5 重量 % のルテニウム ( 0 . 3 0 g 、 0 . 1 5 m M ) をエタノール ( 3 5 m l ) に懸濁した懸濁液にヒドラジン ( 1 . 5 2 m l 、 4 9 . 0 0 m m o l ) を還流して攪拌しながら徐々に添加した。完全に反応したことを T L C で確認し、この混合物を冷却して触媒をろ過した。溶媒を真空下で濃縮した。残渣を水中に流し入れてジクロロメタンで抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させてろ過し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た ( 固体として 2 . 5 0 g ) 。酢酸エチルからエタノールで結晶化させることによって、所望の生成物を得た ( 1 . 3 0 g 、 5 0 % 、 m p : 1 4 7 ) 。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{DMSO}-d_6$  ) : 5 . 5 0 ( s , 2 H ) , 6 . 3 0 ( d , 2 H ) , 6 . 6 9 ( d , 2 H ) , 7 . 0 9 ( s , 1 H ) , 7 . 2 9 ( d , 2 H ) , 7 . 6 3 ( s , 1 H ) , 7 . 6 5 ( d , 2 H ) , 8 . 1 4 ( s , 1 H ) 。

#### 【実施例 4 1】

##### 【 0 1 9 7 】

5 - アミノ - [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ] ベンゾチオフェン - 2 - カルボキサミド

5 - ニトロ - [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ] ベンゾチオフェン - 2 - カルボキサミド ( 4 . 5 0 g 、 1 1 . 6 m M ) をエタノール ( 1 0 0 m l ) に溶解して攪拌している溶液に、塩化スズ二水和物 ( 1 3 . 1 0 g 、 5 8 . 0 0 m m o l ) を徐々に添加した。この混合物を還流しながら加熱した。完全に反応したことを T L C で確認し、この混合物を冷却して飽和重炭酸塩溶液で塩基性化した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させてろ過し、真空下で濃縮して、粗生成物を固体として得た ( 3 . 9 0 g ) 。メタノールから結晶化させることによって、所望の生成物を得た ( 2 . 6 0 g 、 6 3 % 、 m p : 2 1 4 ) 。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{DMSO}-d_6$  ) : 6 . 7 0 - 6 . 9 8 ( m , 3 H ) , 7 . 0 7 ( s , 1 H ) , 7 . 4 0 - 7 . 2 5 ( m , 4 H ) , 7 . 2 6 - 7 . 9 6 ( m , 3 H ) 。

##### 【 0 1 9 8 】

スルファモイル化の基本手順

< スルファミン酸塩 ( 1 1 、 1 7 、 2 3 ) 及びアミノスルホニルアミン ( 1 3 、 1 9 、 2 5 ) の調製 >

#### 【実施例 4 2】

##### 【 0 1 9 9 】

スルファミン酸 4 - [ N - ( 4 - シアノフェニルメチル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] フェニルエステル

4 - [ N - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] メチルベンゾニトリル ( 1 . 0 0 g 、 3 . 4 5 m m o l ) を乾燥 DMAc ( 3 6 m l ) に溶解した溶液にスルファモイルクロリド ( 2 . 3 9 g 、 2 0 . 6 9 m m o l ) を氷冷しながら添加した。その後、この混合物を室温で 6 時間攪拌した。TEA ( 3 . 4 0 m l 、 2 4 . 7 3 m l ) 添加後、この混合物を冷ブライン中に流し入れて酢酸エチルで抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させてろ過し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た ( 固体として 0 . 7 0 g ) 。酢酸エチルから結晶化させることによって、所望の生成物を得た ( 0 . 4 0 g 、 3 1 % 、 m p : 6 0 ) 。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{DMSO}-d_6$  ) : 5 . 0 0 ( s , 2 H ) , 6 . 7 0 ( d , 2 H ) , 6 . 9 2 ( s , 1 H ) , 7 . 1 9 ( d , 2 H ) , 7 . 4 0 ( s , 1 H ) , 7 . 5 5 ( d , 2 H ) , 7 . 7 4 ( s , 1 H ) , 7 . 7 7 ( d , 2 H ) , 7 . 9 1 ( s , 2 H ) 。

##### 【 0 2 0 0 】

4 - [ N - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] メチルベンゾニトリルを：

- ・ 4 - [ N - ( 4 - ヒドロキシフェニルメチル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル
- ・ 4 - [ N - ( 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニルメチル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル
- ・ 4 - [ N - ( 3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシフェニルメチル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル
- ・ 4 - [ N - ( 3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニルメチル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル
- ・ 4 - [ N - ( 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ - 4 - ヒドロキシフェニルメチル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル
- ・ 4 - [ N - ( 3 - ホルミル - 4 - ヒドロキシフェニルメチル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル
- ・ 4 - [ N - ( 4 - アミノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル
- ・ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) - 4 - ヒドロキシベンゼンスルホンアミド
- ・ 4 - { N - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシフェノキシ ) エチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ } ベンゾニトリル
- ・ N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) アセトアミド
- ・ N - ( 4 - シアノフェニル ) - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) プロパンアミド
- ・ 4 - [ N - ( 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシフェニルメチル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル
- ・ 5 - アミノ - [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ベンゾチオフェン - 2 - カルボキサミド
- ・ 4 - [ N - [ ( 6 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジオキシドベンゾチエン - 3 - イル ) ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル
- ・ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) - 2 - [ ( 6 - ヒドロキシベンゾチエン - 2 - イル ) ] アセトアミド
- ・ 4 - { N - [ ( 6 - ヒドロキシベンゾチエン - 3 - イル ) メチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ } ベンゾニトリル
- ・ 4 - { N - [ ( 6 - ヒドロキシベンゾチエン - 2 - イル ) メチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ } ベンゾニトリル :

で置き換える以外は同様にして次の化合物をそれぞれ得た。

【実施例 43】

【0201】

スルファミン酸 - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] メチル } フェニルエステル

mp : 172

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO d<sub>6</sub> ) : 5 . 00 ( s , 2 H ) , 6 . 65 ( d , 2 H ) , 7 . 00 ( s , 1 H ) , 7 . 22 ( d , 2 H ) , 7 . 40 ( s , 1 H ) , 7 . 42 ( d , 2 H ) , 7 . 70 ( s , 1 H ) , 7 . 75 ( d , 2 H ) , 8 . 00 ( s , 2 H ) .

【実施例 44】

【0202】

スルファミン酸 2 - クロロ - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] メチル } フェニルエステル

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO d<sub>6</sub> ) : 5 . 05 ( s , 2 H ) , 6 . 63 ( d , 2 H ) , 7 . 00 ( s , 1 H ) , 7 . 35 - 7 . 45 ( m , 3 H ) , 7 . 54 ( s , 1 H ) , 7 . 70 ( d , 2 H ) , 7 . 80 ( s , 1 H ) , 8 . 29 ( s , 2 H ) .

## 【実施例 45】

## 【0203】

スルファミン酸 2 - ブロモ - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] メチル } フェニルエステル塩酸塩

EtOH/HCl 中で結晶化を実施した ( mp : 145 )。

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO d<sub>6</sub> ) : 5 . 15 ( s , 2 H ) , 6 . 90 ( d , 2 H ) , 7 . 48 ( s , 2 H ) , 7 . 60 - 7 . 85 ( s , 5 H ) , 8 . 08 ( s , 1 H ) , 8 . 32 ( s , 2 H ) , 9 . 51 ( s , 1 H ) 。

## 【実施例 46】

## 【0204】

スルファミン酸 2 - メトキシ - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] メチル } フェニルエステル

mp : 211

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO d<sub>6</sub> ) : 3 . 77 ( s , 3 H ) , 5 . 02 ( s , 2 H ) , 6 . 75 ( d , 2 H ) , 6 . 92 ( d , 1 H ) , 7 . 05 ( s , 2 H ) , 7 . 25 ( d , 1 H ) , 7 . 45 ( s , 1 H ) , 7 . 71 ( d , 2 H ) , 7 . 80 ( s , 1 H ) , 7 . 93 ( s , 2 H ) 。

## 【実施例 47】

## 【0205】

スルファミン酸 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] メチル } フェニルエステル

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO d<sub>6</sub> ) : 5 . 37 ( s , 2 H ) , 5 . 83 ( s , 2 H ) , 6 . 86 ( d , 2 H ) , 7 . 08 ( s , 1 H ) , 7 . 41 ( s , 1 H ) , 7 . 79 ( s , 1 H ) , 7 . 81 ( d , 2 H ) 。

## 【実施例 48】

## 【0206】

4 - [ N - [ ( 2 , 2 - ジオキシド - 1 , 2 , 3 - ベンズオキサチアジン - 6 - イル ) メチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル

mp : 180

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO d<sub>6</sub> ) : 5 . 17 ( s , 2 H ) , 6 . 67 ( d , 2 H ) , 7 . 02 ( s , 1 H ) , 7 . 46 ( s , 1 H ) , 7 . 50 ( d , 2 H ) , 7 . 74 ( d , 2 H ) , 7 . 82 ( dd , 1 H ) , 7 . 87 ( s , 1 H ) , 8 . 02 ( d , 1 H ) , 9 . 19 ( s , 1 H ) 。

## 【実施例 49】

## 【0207】

N - { 4 - [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] フェニル } スルファミド

mp : 121

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO d<sub>6</sub> ) : 6 . 38 ( d , 2 H ) , 7 . 09 ( s , 1 H ) , 7 . 20 ( s , 1 H ) , 7 . 22 ( d , 2 H ) , 7 . 51 ( d , 2 H ) , 7 . 63 ( s , 1 H ) , 7 . 69 ( d , 2 H ) , 8 . 19 ( s , 1 H )

## 【実施例 50】

## 【0208】

スルファミン酸 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] スルホニル } フェニルエステル塩酸塩

EtOH/HCl 中で結晶化を実施した。

mp : 200

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO d<sub>6</sub> ) : 7 . 57 ( d , 2 H ) , 7 . 60 ( s , 1 H ) , 7 . 70 ( d , 2 H ) , 7 . 80 - 8 . 10 ( m , 5 H ) , 8 . 40 ( s , 2 H ) , 9 . 30 ( s , 1 H ) 。

10

20

30

40

50

## 【実施例 5 1】

## 【0209】

スルファミン酸 4 - { 2 - [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] エトキシ } フェニルエステル

mp : 174

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO  $d_6$  ) : 4 . 08 ( t , 2 H ) , 4 . 23 ( t , 2 H ) , 6 . 60 ( d , 2 H ) , 6 . 95 ( d , 2 H ) , 7 . 10 ( s , 1 H ) , 7 . 18 ( d , 2 H ) , 7 . 42 ( s , 1 H ) , 7 . 70 ( d , 2 H ) , 7 . 88 ( s , 3 H ) .

## 【実施例 5 2】

## 【0210】

スルファミン酸 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) - カルバモイル ] メチル } フェニルエステル

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO  $d_6$  ) : 3 . 32 ( s , 2 H ) , 7 . 12 ( s , 1 H ) , 7 . 18 - 7 . 32 ( m , 4 H ) , 7 . 50 - 7 . 60 ( d , 2 H ) , 7 . 71 ( s , 1 H ) , 7 . 85 - 8 . 05 ( m , 4 H ) , 8 . 20 ( s , 1 H ) .

## 【実施例 5 3】

## 【0211】

スルファミン酸 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] - 3 - オキソプロピル } フェニルエステル

mp : 100

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO  $d_6$  ) : 2 . 45 ( t , 2 H ) , 3 . 85 ( t , 2 H ) , 7 . 10 ( s , 1 H ) , 7 . 12 - 7 . 30 ( m , 4 H ) , 7 . 55 ( d , 2 H ) , 7 . 65 ( s , 1 H ) , 7 . 90 ( m , 4 H ) , 8 . 12 ( s , 1 H ) .

## 【実施例 5 4】

## 【0212】

スルファミン酸 3 - ( アミノスルホニル ) アミノ - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] メチル } フェニルエステル

mp : 197  $^1\text{H}$  - NMR ( DMSO  $d_6$  ) : 5 . 00 ( s , 2 H ) , 6 . 71 ( d , 2 H ) , 6 . 93 ( d , 1 H ) , 7 . 02 ( s , 2 H ) , 7 . 21 ( d , 1 H ) , 7 . 48 ( s , 1 H ) , 7 . 61 ( d , 2 H ) , 7 . 74 ( s , 1 H ) , 7 . 92 ( s , 2 H ) , 8 . 10 ( s , 2 H ) .

## 【実施例 5 5】

## 【0213】

5 - ( アミノスルホニル ) アミノ - [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ] ベンゾチオフェン - 2 - カルボキサミド

mp : 169

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO  $d_6$  ) : 6 . 87 ( d , 1 H ) , 7 . 05 - 7 . 30 ( m , 4 H ) , 7 . 56 ( s , 1 H ) , 7 . 67 ( d , 2 H ) , 7 . 80 - 8 . 10 ( m , 4 H ) , 7 . 86 ( s , 1 H ) , 9 . 65 ( s , 1 H ) .

## 【実施例 5 6】

## 【0214】

スルファミン酸 3 - [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] - 1 , 1 - ジオキシドベンゾチエン - 6 - イルエステル

mp : 172

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO  $d_6$  ) : 6 . 24 ( s , 1 H ) , 6 . 29 ( d , 1 H ) , 6 . 85 ( dd , 1 H ) , 7 . 15 ( s , 1 H ) , 7 . 20 ( s , 1 H ) , 7 . 30 ( d , 2 H ) , 7 . 65 ( s , 1 H ) , 7 . 95 ( d , 2 H ) , 8 . 05 ( s , 2 H ) , 8 . 25 ( s , 1 H ) .

## 【実施例 5 7】

## 【0215】

10

20

30

40

50

スルファミン酸 3 - { 2 - [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] - 2 - オキソエチル } ベンゾチエン - 6 - イルエステル

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO  $d_6$  ) : 3 . 84 ( s , 2 H ) , 7 . 15 ( s , 1 H ) , 7 . 28 - 7 . 37 ( dd , 1 H ) , 7 . 51 - 7 . 65 ( m , 3 H ) , 7 . 80 - 7 . 98 ( m , 5 H ) , 8 . 01 ( s , 2 H ) , 8 . 29 ( s , 1 H ) .

【実施例 58】

【0216】

スルファミン酸 3 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] メチル } ベンゾチエン - 6 - イルエステル

mp : 193

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO  $d_6$  ) : 5 . 30 ( s , 2 H ) , 6 . 80 ( d , 2 H ) , 6 . 97 ( s , 1 H ) , 7 . 30 - 7 . 40 ( m , 2 H ) , 7 . 56 ( s , 1 H ) , 7 . 68 ( s , 1 H ) , 7 . 75 ( d , 2 H ) , 7 . 80 - 7 . 95 ( m , 2 H ) , 8 . 05 ( s , 2 H ) .

【実施例 59】

【0217】

スルファミン酸 2 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] メチル } ベンゾチエン - 6 - イルエステル

mp : 178

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO  $d_6$  ) : 5 . 17 ( s , 2 H ) , 6 . 65 ( d , 2 H ) , 6 . 89 ( dd , 1 H ) , 6 . 94 ( s , 1 H ) , 7 . 20 ( d , 2 H ) , 7 . 27 ( s , 1 H ) , 7 . 45 ( s , 1 H ) , 7 . 58 ( d , 1 H ) , 7 . 72 ( d , 2 H ) , 8 . 00 ( s , 2 H ) .

【0218】

4 - [ N - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] メチルベンゾニトリルを

・ 4 - [ N - ( 3 - プロモ - 4 - ヒドロキシフェニルメチル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル :

で置き換える以外は実施例 13 に記載の方法と同様の方法を実施した。次の化合物を副産物として得た。

【実施例 60】

【0219】

2 - プロモ - 4 - { [ N - ( 4 - シアノフェニル ) - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 イル ) アミノ ] メチル } フェニルアミドイミド二硫酸 ( amidimidodisulfate acid )

mp : 220

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO  $d_6$  ) : 5 . 00 ( s , 2 H ) , 5 . 70 ( s , 2 H ) , 6 . 65 ( d , 2 H ) , 7 . 03 ( s , 1 H ) , 7 . 42 ( dd , 1 H ) , 7 . 50 ( s , 1 H ) , 7 . 55 ( d , 1 H ) , 7 . 65 ( d , 1 H ) , 7 . 72 ( d , 2 H ) , 7 . 81 ( s , 1 H ) .

【0220】

<他の化合物 ( 8 ) の調製>

【実施例 61】

【0221】

4 - [ N - [ ( 2 , 2 - ジオキシド - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 2 , 3 - ベンズオキサチアジン - 6 - イル ) メチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル

4 - [ N - [ ( 2 , 2 - ジオキシド - 1 , 2 , 3 - ベンズオキサチアジン - 6 - イル ) メチル ] - N - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) アミノ ] ベンゾニトリル ( 0 . 40 g 、 1 . 05 mmol ) をメタノール ( 8 ml ) に懸濁した懸濁液に  $\text{NaBH}_4$  ( 0 . 08 g

10

20

30

40

50

、2.11 mmol)を徐々に添加し、この反応混合物を室温で3時間撹拌した。 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 飽和溶液(3 ml)及び水(40 ml)を添加した後、得た沈殿をろ過して水で洗浄し乾燥させて、白色の固体を得た。酢酸エチルからエタノールを使用して結晶化させることによって、所望の生成物を得た(0.40 g、82%、mp:190)。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 4.55 (d, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.64 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.56 (t, 1H)。

#### 【実施例62】

##### 【0222】

5 - { [N - (4 - シアノフェニル) - N - (1H - イミダゾール - 1 - イル) アミノ] メチル } - 2 - ヒドロキシ安息香酸

5 - { [N - (4 - シアノフェニル) - N - (1H - イミダゾール - 1 - イル) アミノ] メチル } - 2 - メトキシ安息香酸(1.00 g、2.85 mmol)及びピペリジン(0.42 ml、8.57 mmol)をジメチルアセトアミド(DMA)(2 ml)に添加した混合物を150 で加熱した。出発原料が消失したとき(TLCにより観察)、真空下で溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/ジクロロメタン:5/95)にかけ、エタノールから結晶化させることによって、白色の結晶を得た(53 mg、6%、mp:260)。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 4.85 (s, 2H), 6.54 (d, 1H), 6.66 (d, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.50 - 7.60 (m, 2H), 7.68 (d, 2H)。

#### 【実施例63】

##### 【0223】

4 - [N - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - N - (フェニル) アミノ] ベンゾニトリル

4 - [N - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - N - (4 - ニトロフェニル) アミノ] ベンゾニトリル(3.91 g、12.80 mmol)を水素化用フラスコに入れ、無水酢酸(60 ml)及び酢酸(60 ml)に溶解した。C換算10%のパラジウム0.20 gを添加し、ボトルをParr水素化装置に取り付けた。3時間 $\text{H}_2$ (25 psi)で震盪しながら水素化を実施した。触媒はろ過して除去し、この溶液を浴中で30分間冷却した。亜硝酸ナトリウム(0.97 g、14.00 mmol)をこの混合物に添加し、容器に軽く蓋をする。フラスコを氷浴中で2時間維持し、一晚かけて室温にした。この混合物を氷水中に流し入れ、固体をろ過して水(50 ml)で洗浄し、粗生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(トルエン/ジオキサン:6/4)にかけ、酢酸エチルからエタノールを使用して結晶化させることによって、所望の生成物を得た(0.40 g、8%、mp:162)。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 6.60 (d, 2H), 7.00 - 7.50 (m, 9H), 7.69 (s, 1H)。

##### 【0224】

<ベンズオキサチアゾール(benzoxathiazole)(8)の調製>

#### 【実施例64】

##### 【0225】

4 - [N - (3 - トシルアミノ - 4 - ヒドロキシベンジル) - N - (1H - イミダゾール - 1 - イル) アミノ] ベンゾニトリル

塩化トシル(3.5 g、18.59 mmol)を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20 ml)に添加したものを、(TX 1840)(5.4 g、17.7 mmol)及びピリジン(19.47 mmol、1.6 ml)を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 ml)に溶解した溶液に0 で滴下した。その後この混合物を室温で4時間撹拌し、水中に流し入れてEtOAcで抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させてろ過し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た(オレンジ色の固体として

10

20

30

40

50

8.1 g)。

【0226】

シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（トルエン ジオキサン 7 / 3）にかけることにより、黄色の固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO  $d_6$ ) : 2.32 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 6.60 (d, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.10 - 7.30 (m, 5H), 7.00 (d, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 9.45 (s, 2H)。

【実施例 65】

【0227】

4 - [N - [(2, 2 - ジオキシド - 3 - トシル - 3H - 1, 2, 3 - ベンズオキサチアゾール - 5 - イル)メチル] - N - (1H - イミダゾール - 1 - イル)アミノ]ベンゾニトリル

塩化スルフリル (0.60 ml、7.40 mmol) をジクロロメタン (50 ml) に添加したものを、4 - [N - (3 - トシルアミノ - 4 - ヒドロキシベンジル) - N - (1H - イミダゾール - 1 - イル)アミノ]ベンゾニトリル (3.40 g、7.40 mmol) 及びトリエチルアミン (2.10 ml、14.81 mmol) をジクロロメタン (6 ml) に添加したものに、攪拌しながら 30 分間かけて -78 で滴下した。更に 15 分後、この混合物を室温で 4 時間置いた。この反応混合物を水で希釈してジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（トルエン/ジオキサン：5 / 5）にかけることによって、純粋な油を得た (1.60 g、41%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO  $d_6$ ) : 2.39 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.00 - 7.50 (m, 6H), 7.60 - 7.85 (m, 5H), 8.02 (s, 1H)。

【実施例 66】

【0228】

4 - [N - [(2, 2 - ジオキシド - 3H - 1, 2, 3 - ベンズオキサチアゾール - 5 - イル)メチル] - N - (1H - イミダゾール - 1 - イル)アミノ]ベンゾニトリル

フッ化カリウム (0.36 g、6.14 mmol) を水 (5 ml) に添加したものを、4 - [N - [(2, 2 - ジオキシド - 3 - トシル - 1, 2, 3 - ベンズオキサチアゾール - 5 - イル)メチル] - N - (1H - イミダゾール - 1 - イル)アミノ]ベンゾニトリル (1.60 g、3.07 mmol) をアセトニトリル (15 ml) に添加したものに室温で添加した。この溶液を一晩攪拌して濃縮し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（トルエン/ジオキサン：5 / 5）にかけることによって油を得、エタノールから結晶化させることによって所望の生成物を得た (0.17 g、15%, mp: 230)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO  $d_6$ ) : 4.84 (s, 2H), 6.38 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 8.02 (s, 1H)。

【0229】

<フェニル尿素 (27) の調製>

【実施例 67】

【0230】

N - (4 - シアノフェニル) - N - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - N' - フェニル尿素

4 - [N - (1H - イミダゾール - 1 - イル)アミノ]ベンゾニトリル (5 g、27.17 mmol) を THF (50 ml) に溶解した溶液にフェニルイソシアネート (3, 6 ml、32, 6 mmol) を添加した。この混合物を 50 で一晩攪拌し、蒸発させた後、アセトン/EtOH 中で結晶化させることによって、白色の結晶を得た (2.5 g、30

10

20

30

40

50



、3%、178 )。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO  $d_6$ ) : 6.59 (s, 1H), 7.05 - 7.40 (m, 9H), 7.52 (d, 2H), 7.83 (s, 1H)。

【0231】

「生物学的試験の結果」

<<ステロイドスルファターゼ、アロマターゼ及び炭酸脱水酵素IIの*in vitro*における阻害>>

エストロン硫酸 ( $E_1S$ ) は主要な循環血漿エストロゲンであり、酵素ステロイドスルファターゼによってエストロン ( $E_1$ ) に変換された後、酵素的還元によってエストラジオール ( $E_2$ ) に転換される可能性がある。

【0232】

アロマターゼ阻害剤による  $E_2$  合成の阻害はホルモン依存性乳房腫瘍の進行を止めるよい方法であることが臨床的に証明されている。最近では、ステロイドスルファターゼ経路の阻害が代案として存在する。従って、アロマターゼ及びステロイドスルファターゼの両方を阻害可能な化合物の開発は、腫瘍の成長を阻害するための新しい好適なアプローチである。

【0233】

ヒトの炭酸脱水酵素は、二酸化炭素 ( $CO_2$ ) と重炭酸塩イオン ( $HCO_3^-$ ) との転換を触媒し、多数の生理学的及び病理学的過程に関与する。これらはホルモン依存性及び非依存性の発ガン性、転移過程、及び、古典的な化学/放射療法に対する反応性が低い低酸素症腫瘍を含む。従って、ヒト炭酸脱水酵素の阻害は、アロマターゼ及びスルファターゼ両阻害 (DASI) 化合物にとって追加的な有用活性であろう。特に、EMATE は、公知のヒト炭酸脱水酵素阻害剤スルホンアミドであるアセタゾールアミドのヒト炭酸脱水酵素阻害能と類似する能力を有することが分かっている。上記実験は、アロマターゼ及び/又はステロイドスルファターゼ活性に対する新しい化合物の阻害能力の*in vitro*における評価を目的とする。また、これらのうちいくつかについて、(ヒト炭酸脱水酵素の例としての) ヒト炭酸脱水酵素II活性の阻害を6,6,7-COUMATE及びアセタゾールアミドと比較した。

【0234】

材料及び方法

a) アロマターゼ活性

ヒト胎盤性絨毛ガン由来のJEG-3細胞系はヒトアロマターゼを本質的に過剰発現し、*in vitro*において推定されるアロマターゼ阻害剤を分析する適切なモデルである。アロマターゼ活性をトリチウム水法で決定した。簡単に述べると、細胞をまず96ウェルマイクロプレート中の何も補足していないウシ胎仔血清 (dFCS) を添加した培地中に播種した。24時間後、細胞を洗浄し、アロマターゼ基質として1- $^3\text{H}$ -アンドロステンジオンを含む新しい培地を、濃度  $10^{-12}\text{M}$  ~  $10^{-5}\text{M}$  の試験化合物と共に添加した。2時間インキュベート後、培地の一部を同型の96ウェルマイクロプレートに移し、デキストラン被覆炭溶液を各ウェルに添加した。氷上に10分間静置後、マイクロプレートを遠心分離した ( $1500\text{g}$ ; 4)。放射性基質及び新たに生合成されたエストロゲンを含むステロイドの全てを炭に吸着させた; 1- $^3\text{H}$ -アンドロステンジオンを芳香族化する間に特に形成された $^3\text{H}$ 水のみが上清に残った。上清中の放射活性を液体シンチレーションカウント法で測定した。同時に、エチレンジアミンテトラアセレート溶液中で細胞可溶化を実施した。Hoechst 33258 蛍光色素を使用する標準的な蛍光測定法によりDNA含量を測定した。最後に、2時間でDNA  $1\mu\text{g}$  当たり形成された $^3\text{H}$ 水 (fmole) でアロマターゼ活性を表し、また、アロマターゼ阻害を阻害剤を使用しないコントロールの活性に対する割合で表した。阻害剤濃度に対する阻害割合%の非線形の適合度分析 (GraphPad Prism Software) によって、50%阻害濃度 ( $IC_{50}$ ) を決定した:  $IC_{50}$  が最も小さい阻害剤が最も効果的である (表1)。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 3 5 】

## b) ステロイドスルファターゼ活性

J E G - 3 細胞系は、本質的にヒトエストロンスルファターゼを非常に多量に含んでいるため、新規ステロイドスルファターゼ阻害剤を *in vitro* において評価する際の有用な生物系である。対数増殖期の細胞について 96 ウェルマイクロプレート上でアッセイを実施した。アッセイの 24 時間前に、何も補足していないウシ胎仔血清 (d F C S) を添加した培地中に細胞を播種した。24 時間後に培地を除去して細胞を P B S で洗浄し、d F C S を完全に除去した。その後、 $^3\text{H} - \text{E}_1\text{S}$  を d F C S 非含有培地に添加し、続いて試験化合物を  $10^{-12}\text{M} \sim 10^{-5}\text{M}$  濃度添加した。処理して 4 時間後に、96 深ウェルマイクロプレートに培地を移し、 $200 \times g$  で 10 分間遠心分離して細胞をペレット状にした後、トルエンで抽出した。培地の分画をトルエンで抽出し、結合している基質と結合していない物質とを分離した。トルエン相中の放射活性を液体シンチレーションカウンタ法で測定した。同時に、エチレンジアミンテトラアセレート溶液中で細胞を可溶化した後、Hoechst 33258 蛍光色素を使用する標準的な蛍光測定法により DNA 含量を測定した。最後に、エストロンスルファターゼ活性を、4 時間で DNA 1 mg 当りに形成された「( $^3\text{H} - \text{E}_1$ ) + ( $^3\text{H} - \text{E}_2$ )」(p m o l e) で表し、また、エストロンスルファターゼ阻害を阻害剤を使用しないコントロールの活性に対する割合で表した。阻害剤濃度に対する阻害割合 % の非線形の適合度分析 (Graph Pad Prism Software) によって、50 % 阻害濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) を決定した： $\text{IC}_{50}$  が最も小さい阻害剤が最も効果的である (表 1)。

10

20

## 【 0 2 3 6 】

## c) アロマターゼ及びステロイドスルファターゼ両活性

D A S I 化合物の阻害能力をヒトのアロマターゼ及びステロイドスルファターゼ活性の両方について同時に調べるため、J E G - 3 細胞を使用して新たな *in vitro* モデルを設定した。従来記載のステロイドスルファターゼモデルの実験条件を少し変更して使用した：培地中の二種の基質  $^3 - \text{HE}_1\text{S}$  及び  $1 - ^3\text{H} - \text{アンドロステンジオン}$  の存在、並びに、インキュベート 2 時間。結果を、2 時間で DNA 1 mg 当りに形成された「( $^3\text{H} - \text{E}_1$ ) + ( $^3\text{H} - \text{E}_2$ ) 又は  $^3\text{H}_2\text{O}$ 」(p m o l e) で表した (表 1)。

## 【 0 2 3 7 】

## d) アルカリフォスファターゼ活性

試験の 48 時間前に I s h i k a w a c e l l を 96 ウェルマイクロプレートに平らに播種した。翌日、培地を 5 % 炭で除去したフェノールレッド非含有 d F C S 培地で置き換えた。24 時間後に培地を交換して化合物を培養細胞に添加し、更に 4 日間インキュベートした。各化合物について、試験濃度は  $10^{-12}\text{M} \sim 10^{-5}\text{M}$  であり、培地最終濃度は 0.1 % 未満であった。インキュベート時間終了時に、リン酸 - ニトロフェニルから p - ニトロフェノールへの加水分解に関する方法、及び、405 nm における生成物の分光測光によりアルカリフォスファターゼ活性 (A P a s e) を調べた。

30

## 【 0 2 3 8 】

簡単に述べると、まずマイクロプレートを冷リン酸バッファーで二回洗浄した後、-80 °C において少なくとも 15 分間静置した。室温で解凍後、5 mM リン酸 p - ニトロフェニルを含む氷冷溶液 50  $\mu\text{l}$  を各ウェルに添加した。室温で 15 ~ 60 分間インキュベートした後、p - ニトロフェノールの生成により生じた黄色の強度を 405 nm で各ウェルについて測定した。

40

## 【 0 2 3 9 】

各試験濃度について、まず、吸光度が反映する A P a s e 活性をコントロール (F I) に対する増加倍率で表し、 $\text{E}_2$  活性 ( $10^{-8}\text{M}$ ) ( $100\%$  とする) に対する割合として表した。S 字状の投与量反応曲線をプロットし (Graph Pad Prism Software)、50 % 有効濃度 ( $\text{EC}_{50}$ ) を各化合物について計算した (表 1)。

## 【 0 2 4 0 】

## e) ヒト炭酸脱水酵素 I I 活性

50

このアッセイは文献 (Armstrong J.ら. Purification and properties of human erythrocyte carbonic anhydrases, J Biol Chem, 1966, 241: 5137 - 5149) 中の記載に従って実施した。簡単に述べると、このアッセイでは、ヒト炭酸脱水酵素 II は p - ニトロフェニル酢酸の p - ニトロフェノールへの転換を触媒する。試験化合物が阻害作用を有するかどうかを、酵素反応中に生じた p - ニトロフェノールの比色定量により調べた。阻害剤を使用せずに得た光学濃度レベルを「総活性」と呼ぶこととする。阻害剤も酵素も使用せずに得たレベルを「ブランク」と呼ぶこととし、アッセイ中の基質に対するあらゆる干渉を調べる (表 2)。

【 0 2 4 1 】

10

表 1 : アロマターゼ、エストロンスルファターゼ及びエストロゲン様能力の阻害

【 0 2 4 2 】

【表 1】

化合物	アロマターゼ活性		スルファターゼ活性		エストロゲン様能力	
	IC <sub>50</sub> (nM) ± S.E.M.	n	IC <sub>50</sub> (nM) ± S.E.M.	n	EC <sub>50</sub> (nM) ± S.E.M.	n
レトロゾール	0.47 ± 0.08 <sup>a</sup>	8	nd <sup>b</sup>	6	nd	1
アナストロゾール	6.93 ± 1.07 <sup>a</sup>	6	nd <sup>b</sup>	6	nd	1
	2.5 ± 0.6 <sup>c</sup>	4	nd <sup>c</sup>			
A*	nd <sup>a</sup>	3	2.5 ± 0.5 <sup>b</sup>	4	nd	4
	nd <sup>c</sup>	4	3.6 ± 0.8 <sup>c</sup>	4		
実施例 11	0.17 ± 0.01 <sup>a</sup>	8	nd <sup>b</sup>	4	nd	4
実施例 13	0.17 ± 0.03 <sup>a</sup>	8	--	--	nd	4
	0.05 ± 0.02 <sup>c</sup>	4	nd <sup>c</sup>	4		
実施例 14	0.21 ± 0.05 <sup>a</sup>	4	nd <sup>b</sup>	1	nd	4
実施例 20	0.3 <sup>a</sup>	1	nd <sup>b</sup>	4	nd	4
実施例 22	0.32 ± 0.40 <sup>a</sup>	4	--	--	nd	1
実施例 26	50.6 <sup>a</sup>	1	nd <sup>b</sup>	1	--	--
実施例 30	0.06 <sup>c</sup>	1	--	--	--	--
実施例 35	2.2 ± 0.7 <sup>c</sup>	4	nd <sup>c</sup>	4	--	--
実施例 36	0.61 ± 0.21 <sup>c</sup>	4	nd <sup>c</sup>	4	--	--
実施例 37	52.0 ± 9.6 <sup>c</sup>	4	nd <sup>c</sup>	4	--	--
実施例 40	0.67 ± 0.10 <sup>a</sup>	8	--	--	nd	3
実施例 41	4.3 <sup>c</sup>	1	--	--	--	--
実施例 43	0.57 ± 0.16 <sup>a</sup>	4	5.5 ± 1.1 <sup>b</sup>	4	nd	4
実施例 45	0.13 ± 0.07 <sup>c</sup>	4	3.4 ± 0.4 <sup>c</sup>	4	nd	4
実施例 46	0.79 ± 0.26 <sup>a</sup>	4	13.8 ± 2.5 <sup>b</sup>	4	nd	4
実施例 48	0.82 ± 0.12 <sup>a</sup>	4	2657 ± 257 <sup>b</sup>	4	nd	1
実施例 51	0.34 ± 0.13 <sup>c</sup>	4	597.2 ± 67.4 <sup>c</sup>	4	--	--
実施例 61	1.06 ± 0.21 <sup>a</sup>	4	nd <sup>b</sup>	4	nd	1
実施例 62	81.8 <sup>c</sup>	1	nd <sup>c</sup>	1	--	--

【 0 2 4 3 】

A\* : スルファミン酸、3 - シクロヘプチルメチルベンゾチオフェン - 6 - イル - 1 , 1 - ジオキシド - エステル

( 国際特許 WO 2 0 0 4 / 1 0 1 5 4 5 号中に記載 )

n d : 不検出

材料及び方法 : <sup>a</sup> アロマターゼ活性単独 ; <sup>b</sup> スルファターゼ活性単独 ; <sup>c</sup> アロマターゼ及

10

20

30

40

50

びステロイドスルファターゼ両活性、<sup>d</sup> エストロゲン様能力

【0244】

試験化合物のうち、実施例43、実施例45及び実施例46について、ヒトエストロンスルファターゼ活性が強く阻害された ( $IC_{50}$ : 約10 nM)。また、この化合物はアロマターゼ活性の強力な阻害剤であることも示された ( $IC_{50} < 1$  nM)。このように両活性を有するが、これらは *in vitro* においてエストロゲン様ではなかった。

【0245】

表2: ヒト炭酸脱水酵素IIの阻害

【0246】

【表2】

ヒト炭酸脱水酵素II活性		
化合物	$IC_{50}$ (nM) $\pm$ S.E.M.	n
アセタゾールアミド	$11.3 \pm 1.9$	4
6,6,7 COUMATE	$16.1 \pm 1.5$	4
実施例 45	$16.2 \pm 3.3$	4
実施例 51	$6.5 \pm 0.9$	4

【0247】

実施例45及び実施例51はヒト炭酸脱水酵素IIを *in vitro* において阻害した。

【0248】

< *in vivo* における子宮阻害/抗ステロイドスルファターゼ活性 >

ウィスター系雌ラットの卵巣を切除し、機能を停止させるために4週間静置した。処理する前に、周期がないことを膣スミアにより確認した。単独で、又は、潜在的スルファターゼ阻害剤を1 mg / kg / 日の割合で4日間経口投与するのと併用して、エストロン硫酸 ( $E_1S$ ) を50  $\mu$ g / kg / 日の割合で皮下注射によってラットに投与した。子宮を摘出し、隣接する組織から分離して含水重量を計量した (表3)。

【0249】

エストロンスルファターゼ活性を、Purohitらの記載する方法を少し変えた方法で測定する。簡単に述べると、子宮を解凍して計量し、ホモジナイズした。上清を分取して、デキストランで被覆した炭で処理し、スルファターゼについてアッセイした。基質である  $^3H-E_1S$  5 nM及び非標識  $E_1S$  20  $\mu$ Mと共に30分間インキュベートした後に、 $E_1S$  活性を調べる。エストロンスルファターゼ活性を pmol / 時間 / タンパク質 (mg) として表し、 $E_1S$  に対する阻害の割合として報告した。子宮重量についての結果は、 $E_1S$  に誘発された刺激の阻害割合%で表す。

【0250】

表3: 子宮重量に対する阻害

【0251】

10

20

30

40

【表 3】

化合物	阻害% (子宮重量)	n
6,6,7 COUMATE	81	8
実施例 45	70	8

## 【0252】

スルファターゼ阻害及び子宮重量阻害（国際特許WO2004/101545号）の間には直接的な一次相関があるため、この子宮活性はE<sub>1</sub>Sの顕著な阻害（>90%）に起因すると結論付けることが可能である。実施例45はエストロゲン様でなく、またステロイドスルファターゼを著しく阻害するため、これをエストロンスルファターゼ活性の潜在的な阻害剤として選択した。これらのin vivoにおける結果は、JEG-3において得たin vitroにおける結果と一致した。

## 【0253】

<in vivoアロマターゼ阻害モデルとしてのエストラジオールのピークの阻害>  
この実験は、雌ラットに一回経口投与して24時間後の、試験化合物の17-エストラジオールレベルに対する対投与量活性をアナストロゾールと比較して決定することを目的とする。アナストロゾールは効果的な非ステロイド系のアロマターゼ阻害剤であり、雌ラットに3µg/kgを一回経口投与して24時間後にエストラジオールレベルを著しく阻害する。体重180~200gのIOPS Wistar系雌ラット100匹を4群に分け、ステンレスメッシュケージに入れた。Harlan Teklad社より入手の標準飼料2016ペレットをラットに自由に摂取させた。毎朝各ラットについて膣スミアを実施し、周期中の種々の状態を確立した。規則的な性周期を示さないラットを実験から除外した。午後4時に開始し、ラットに調製物を経口投与した。24時間後に血清サンプルを回収し、従来の記載と同様にエストラジオールレベルを調べた（表4）。

## 【0254】

表4：エストラジオールのピークの阻害

## 【0255】

【表 4】

化合物	阻害% (エストラジオールのピーク)
アナストロゾール	56
実施例 45	28

## 【0256】

実施例45はin vivoにおいてエストラジオールのピークを阻害した。

## 【0257】

<腫瘍の成長の阻害>

（ヌードマウスへのMCF-7異種移植）

ヒト乳腺ガン由来のMCF-7細胞を、卵巣を切除してエストロン硫酸を毎日皮下投与した胸腺欠損ヌードマウスに皮下注射した。異種移植片の体積を週一回測定する。腫瘍の体積が著しく増加したら、試験化合物を1mg/kg/日で8週間経口投与する。異種移植片を測定し、取り出して重量を量り、急速冷凍して、ラット子宮の場合に実施した方法で

10

20

30

40

50

スルファターゼ活性を測定する。

【 0 2 5 8 】

(ヌードラットへの E R + ヒト乳房腫瘍組織異種移植)

ヒト乳腺ガン由来の M C F - 7 細胞 ( A T C C ) を、卵巣を切除してエストラジオールを毎日皮下投与した胸腺欠損ヌードマウスに皮下注射した。異種移植片の体積を週一回測定した。8週間後、腫瘍の体積が 1 0 0 0 m m <sup>3</sup> に達し、各動物についてエストロゲンに反応する組織のサンプル 5 0 0 m g を取得した。このとき、各腫瘍を薄片に切り、卵巣を切除した未投薬のヌードラット ( R n u / R n u ) に再移植した。その後、ステロイドスルファターゼ経路においてエストラジオール前駆体である硫酸エストロンで、ラットを処理した。腫瘍の体積がプラセボとは異なって著しく増加したら、ラットを無作為に選んで二群に分けた。第一群は実施例 4 5 で処理し、硫酸エストロンを毎日投与した。第二群には媒体を投与し、同量の硫酸エストロンを与えた。実施例 4 5 は、5 m g / k g / 日で5週間経口投与した。異種移植片を電気カリパスで毎週測定し、硫酸エストロン群と比較した (表 5 )。

10

【 0 2 5 9 】

表 5 : ヒト乳房腫瘍の阻害

【 0 2 6 0 】

【表 5】

パラメータ		体積変化			
		(E1S ポジティブコントロール群に対する%で示す)			
処理	時間	7 日目	28 日目	35 日目	42 日目
E <sub>1</sub> S + 実施例 45		0	-26	-44	-39

20

【 0 2 6 1 】

ラットを実施例 4 5 で処理した場合には、腫瘍の体積は増加しなかった。一方、同時に、硫酸エストロン ( E <sub>1</sub> S ) 単独で処理した群の方が腫瘍の体積が大きかった。5週間毎日処理した後、実験終了時に、実施例 4 5 では腫瘍の体積が 4 0 % 減少し、抗ガン能力が明瞭かつ十分に確立された。

30

【 0 2 6 2 】

(ヌードマウスへの J E G - 3 異種移植)

J E G - 3 細胞系はヒトアロマターゼ及びエストロンスルファターゼ酵素の両方を過剰発現している。この細胞系を、卵巣を切除して硫酸エストロンを毎日皮下投与し、試験化合物 (投与量 5 m g / k g / 日) を投与した又はしない胸腺欠損ヌードマウスに皮下注射した。この特定の場合において、かつ、これらが半液体状であるため (絨毛膜ガン由来)、腫瘍の測定は適切でない。しかしながら、主として腫瘍組織により合成されるエストラジオールの間接的な影響を、子宮重量について得る。一方、アロマターゼ及びスルファターゼはこの腫瘍において過剰発現しているため、酵素レベルを測定可能である。酵素活性は上記方法で調べる。

40

【 0 2 6 3 】

(硫酸エストロン及び 4 - アンドロステンジオンを与えたヌードラットへの J E G - 3 異種移植)

ラットに J E G - 3 細胞を注射する 1 5 日前に、血液サンプルを取得して、エストラジオール血漿のベースレベルを測定する。その後、J E G - 3 細胞を、卵巣を切除した胸腺欠損 ( R n u / R n u ) ヌードラットに皮下注射する。ラットに硫酸エストロン及び 4 - アンドロステンジオンを毎日皮下投与し、試験化合物は投与する (投与量 1 m g / k g / 日) 又はしない。2 1 日経過後に血液採取を、ガン異種移植の 1 日後、及び、実験終了時に実施する。この実験において、硫酸エストロン及び 4 - アンドロステンジオンはエス

50





## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/4164 (2006.01)	A 6 1 K	31/4164
A 6 1 K	31/4178 (2006.01)	A 6 1 K	31/4178
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/5415 (2006.01)	A 6 1 K	31/5415
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	15/18 (2006.01)	A 6 1 P	15/18
A 6 1 P	15/08 (2006.01)	A 6 1 P	15/08
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	13/08
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1

- (72)発明者 ボネ, ポール  
フランス国 エフ - 0 6 5 0 0 マントン, ルート ド ソスベル, 3 7, シュマン グル  
ナ, ヴィラ レ ロカイユ
- (72)発明者 クレール, ティエリー  
フランス国 エフ - 0 6 3 6 0 エズ, アヴニユ ド ヴェルデュン, 6 0 1, レ バルコ  
ン デズ
- (72)発明者 シール, ジャクリヌ  
フランス国 エフ - 0 6 1 0 0 ニース, アヴニユ ジョルジュ サンド, 6
- (72)発明者 デュク, イゴール  
フランス国 エフ - 0 6 4 0 0 カンヌ, リュ ボルニオル, 2 6, ヴィラ カジミ
- (72)発明者 デュランティ, エリック  
フランス国 エフ - 0 6 7 0 0 サン ローラン デュ ヴァル, アヴニユ デ フィラーニュ  
, 2 5 8
- (72)発明者 ピュシオ, フランソワ  
フランス国 エフ - 0 6 3 0 0 ニース, アヴニユ デュ モン タルバン, 7 4
- (72)発明者 ブロ, クリスチャン  
フランス国 エフ - 0 6 4 8 0 ラ コル スュル ルー, ルート ド カーニュ, 1 5 8 2
- (72)発明者 メロ, フィリップ  
フランス国 エフ - 8 1 5 0 0 ラヴォー, アン カス

審査官 植原 克典

- (56)参考文献 特許第 2 5 0 0 8 4 9 ( J P , B 2 )  
国際公開第 0 3 / 0 4 5 9 2 5 ( W O , A 1 )  
特表平 0 8 - 5 0 4 4 2 4 ( J P , A )  
特開昭 6 2 - 2 1 2 3 6 9 ( J P , A )

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)  
C07D233/88-419/12  
CA/REGISTRY(STN)