

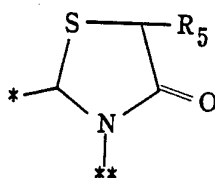
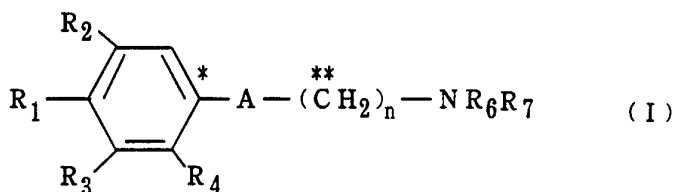


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07C 233/78, 235/50, 261/04, 311/18, 311/29, 327/48, C07D233/64, 249/08, 271/06, 271/10, 277/12, 277/14, 277/16, C07D285/12, 291/04, 405/12, 413/12, 417/06, 419/06, A61K31/41, 31/425	A1	(11) 国際公開番号 WO 95/00471 (43) 国際公開日 1995年1月5日 (05.01.95)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01009 (22) 国際出願日 1994年6月23日 (23. 06. 94) (30) 優先権データ 特願平5/152248 1993年6月23日 (23. 06. 93) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP] 〒115 東京都北区浮間五丁目5番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 大井信広 (OHI, Nobuhiro) [JP/JP] 加藤達也 (KATO, Tatsuya) [JP/JP] 尾崎友和 (OZAKI, Tomokazu) [JP/JP] 〒412 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka, (JP) (74) 代理人 弁理士 湯浅恭三, 外 (YUASA, Kyoza et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, GE, HU, KE, KG, KR, KZ, LK, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : BENZENE DERIVATIVE USEFUL FOR ISCHEMIC DISEASES

(54) 発明の名称 虚血性疾患に有用なベンゼン誘導体

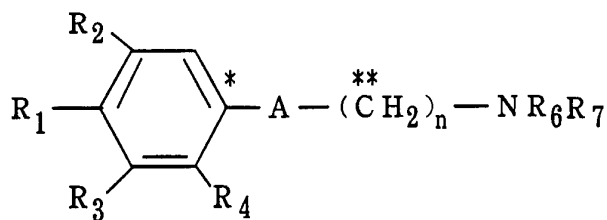


(II)

(57) Abstract

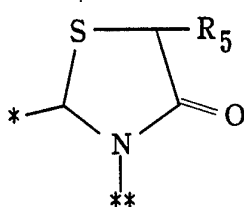
A compound represented by general formula (I) or a possible stereoisomer or optical isomer thereof, and a pharmaceutically acceptable salt thereof (wherein R_1 , R_2 , R_3 and R_4 represent each hydrogen, etc.; R_6 and R_7 represent each optionally substituted lower alkyl, etc.; A represents a group represented by general formula (II), etc. wherein R_5 represents hydrogen, etc.; and n represents an integer of 2 to 6). The compound (I) has not only a vasorelaxation activity (calcium antagonism) and a lipid peroxide inhibitor activity but also a calcium overload inhibitor activity, and is useful as a preventive or remedy for ischemic diseases and as a hypotensive.

一般式 (I)



(I)

(式中、例えば、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、は水素原子を表し、 R_6 、 R_7 は置換基を有していてもよい低級アルキル基を表し、 A は、一般式 (II)



(II)

(ここで、 R_5 は例えば、水素原子である) を表し、 n は 2 ~ 6 のいずれかの整数を表す。)

で示される化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およびこれらの医薬上許容しうる塩。上記一般式 (I) で示される化合物は、血管弛緩作用 (カルシウム拮抗作用) と脂質過酸化阻害作用のほかに、カルシウムオーバーロード阻害作用をも併せ持っており、虚血性疾患の予防・治療剤および降圧剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LT	リトアニア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LR	リベリア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナ・ファソ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	US	米国
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		

1

明 細 書

虚血性疾患に有用なベンゼン誘導体

〔技術分野〕

本発明は、血管弛緩作用（カルシウム拮抗作用）と脂質過酸化阻害作用のほかに、カルシウムオーバーロード阻害作用も併せもち、虚血性疾患の予防・治療剤および降圧剤として有用な一般式（I）で示される化合物およびその医薬的に許容しうる酸付加塩またはその可能な立体化学的異性体および光学異性体に関する。

〔背景技術〕

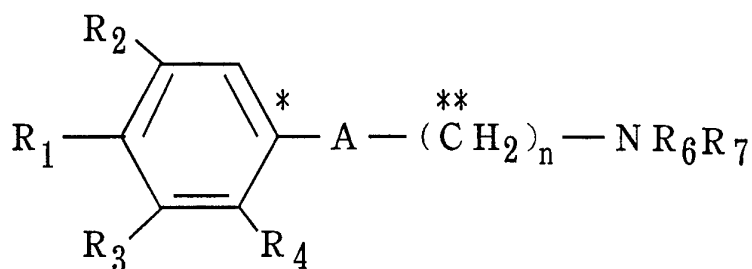
虚血による細胞障害は、（1）虚血中の酸素欠乏状態で、細胞内ATPレベルの低下や細胞内カルシウムの増大等による障害過程と、（2）虚血後、再灌流・血管再開によるカルシウム流入の増大やフリーラジカルの産生等による障害過程の2つに大別される（吉原ら、代謝、Vol. 29, 379, 1992）。虚血性疾患の代表的なものとしては、異型狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、PTCA／PTCR／CABG等による冠血流再開時に伴う不整脈などの心臓血管系障害、あるいは一過性脱虚血発作、頭部外傷、脳手術後遺症等の脳血管障害などを挙げることができる。異型狭心症、不安定狭心症にたいしては、ニトログリセリン、ニコランジルで代表されるニトロ化合物やジルチアゼム、ニフェジピン、ベラパミールで代表されるカルシウム拮抗剤等の血管拡張剤が用いられており、心筋梗塞やPTCA／PTCR／CABG等による冠血流再開時の障害に対しては、5-リボキシゲナーゼ阻害剤やラジカルスカベンジャー

等の使用が検討されている。脳血管障害の予防・治療薬としては、急性期においては、脳浮腫や脳血管れん縮の予防という観点から、グリセオール（登録商標）、オザグレル、ニソフェノン、チクロピジン、ニカラベン等が使用、検討されてきた。一方、慢性期においては、虚血障害から生存できた組織への血流を増加させ、代謝改善を行うという観点から、ニカルジピン、シンナリジン、フルナリジンで代表されるカルシウム拮抗剤等の脳循環改善剤やビンボセチン、ニセルゴリン、ペントキシフィリン、イフェンプロジル等の脳循環代謝改善剤あるいはイデベノン、GABA、ホパテン酸カルシウム等の脳代謝改善剤等が用いられてきた。

本発明者らは、虚血性疾患および高血圧の主たる原因と考えられる活性酸素の生成と細胞内カルシウムの増加を抑制することが可能な、優れた虚血性疾患予防・治療薬および降圧剤の探索をすべく、鋭意研究を重ねた結果、血管弛緩作用（カルシウム拮抗作用）、脂質過酸化阻害作用およびカルシウムオーバーロード阻害作用を同一薬剤で併せもつ一般式（I）で示される化合物を合成し、本発明を完成させるに至った。

〔発明の開示〕

すなわち、本発明は一般式（I）



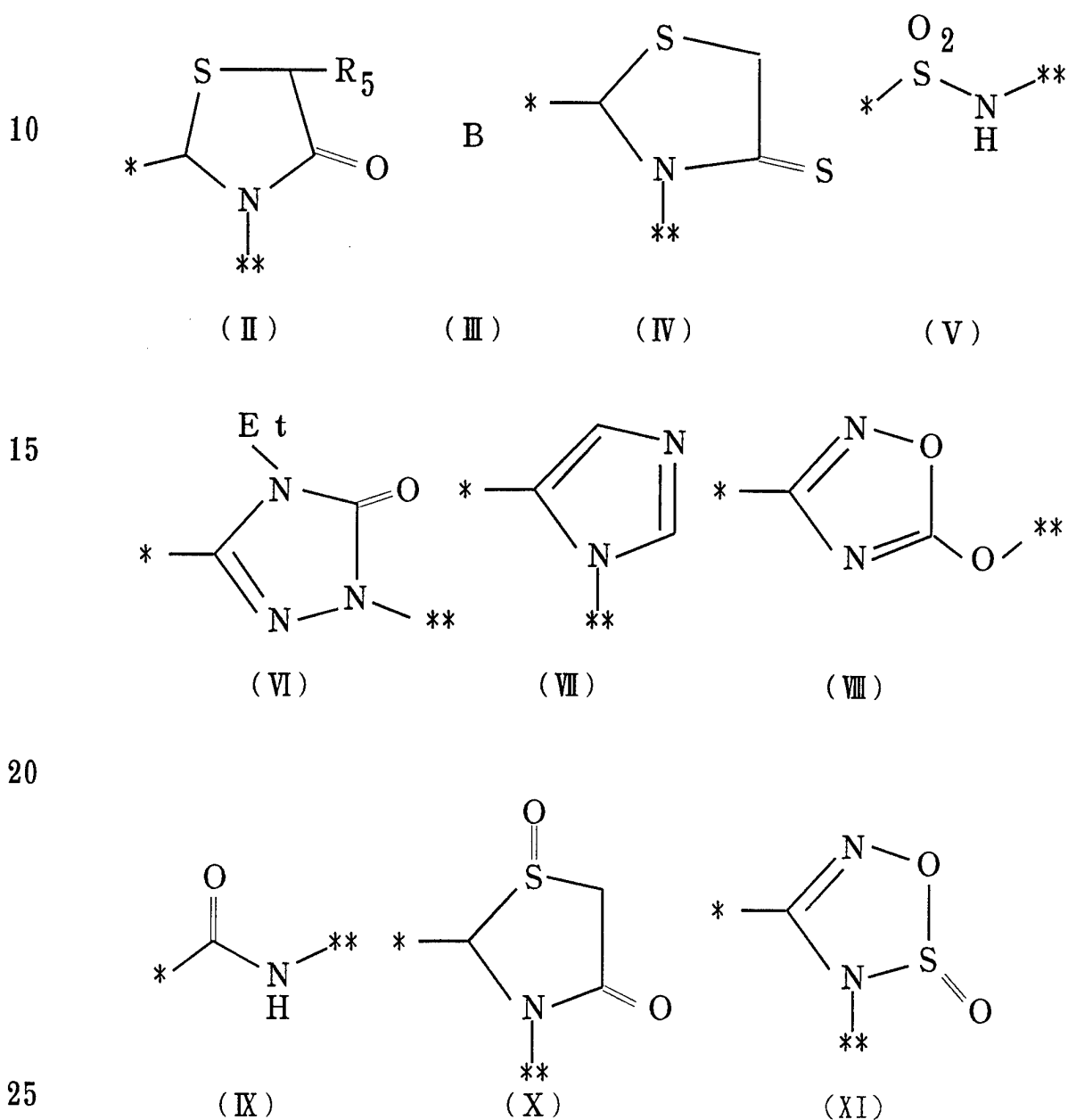
(I)

(式中、 R_1 は、水素原子、水酸基、炭素数 1～9 のアシルオキシ基、炭素数 1～6 の低級アルコキシ基を表し；

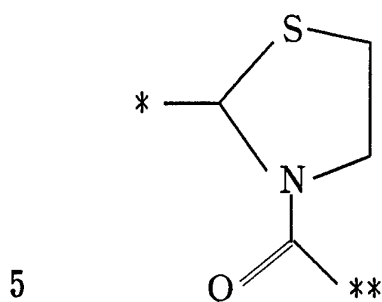
R_2 、 R_3 は、同一もしくは異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、炭素数 1～6 の低級アルキル基、または炭素数 1～6 の低級アルコキシ基を表し；

R_4 は、水素原子、炭素数 1～6 の低級アルキル基を表し；

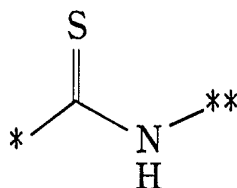
A は、一般式 (II) または一般式 (III)



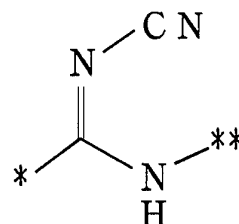
4



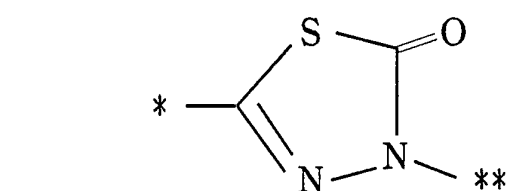
(X II)



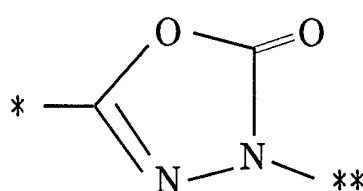
(X III)



(X IV)



(X V)



(X VI)

を表し；

ここで、 R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数
 1～6の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1
 ～6の低級アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数1
 ～6のアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール基、
 置換基を有していてもよい複素環基を表し、また、 R_5 は、結
 合している炭素原子をスピロ原子として、2以上の酸素原子ま
 たはイオウ原子を含む5または6員環を形成していてもよく；

Bは、一般式 (IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、
 (IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、
 (XV) および (XVI) からなるグループから選択される基を
 示し；

R_6 、 R_7 は、同一または異なってもよく、水素原子、置
 換基を有していてもよい炭素数1～6の低級アルキル基、置換

5

基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基を表し、ただし、同時にメチル基であることはない；または、 R_6 、 R_7 は一緒になって環を形成していてもよく

5 （その環は置換基を有していてもよいし、置換基を有していてもよい縮合環であってもよい）；

n は、2、3、4、5 または 6 の整数を表す。）で表される化合物およびその医薬上許容し得る塩またはその可能な立体異性体および光学異性体を提供する。

10 〔発明を実施するための最良の形態〕

一般式（I）で示される化合物は以下に示す A ～ Q の方法により得ることができる。

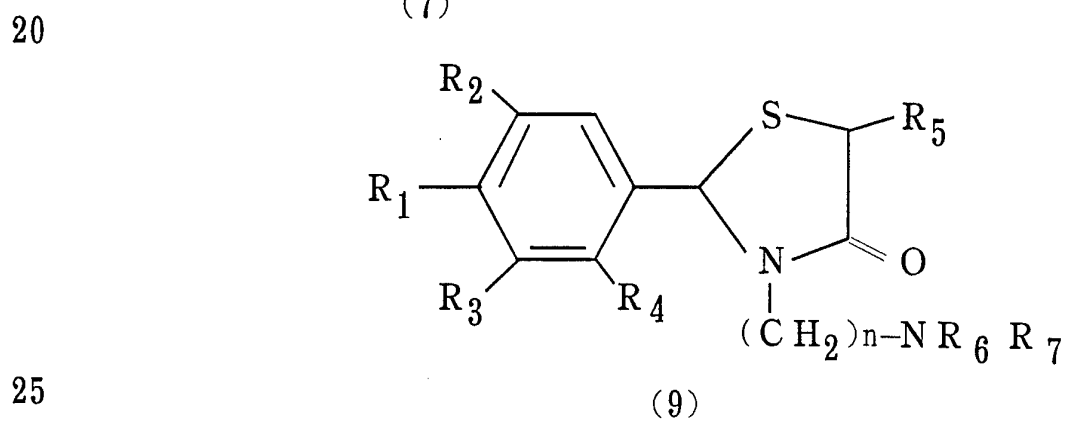
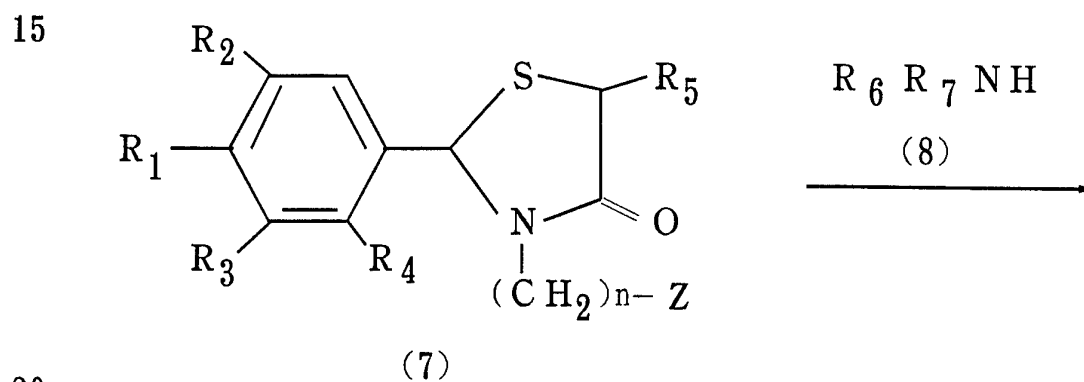
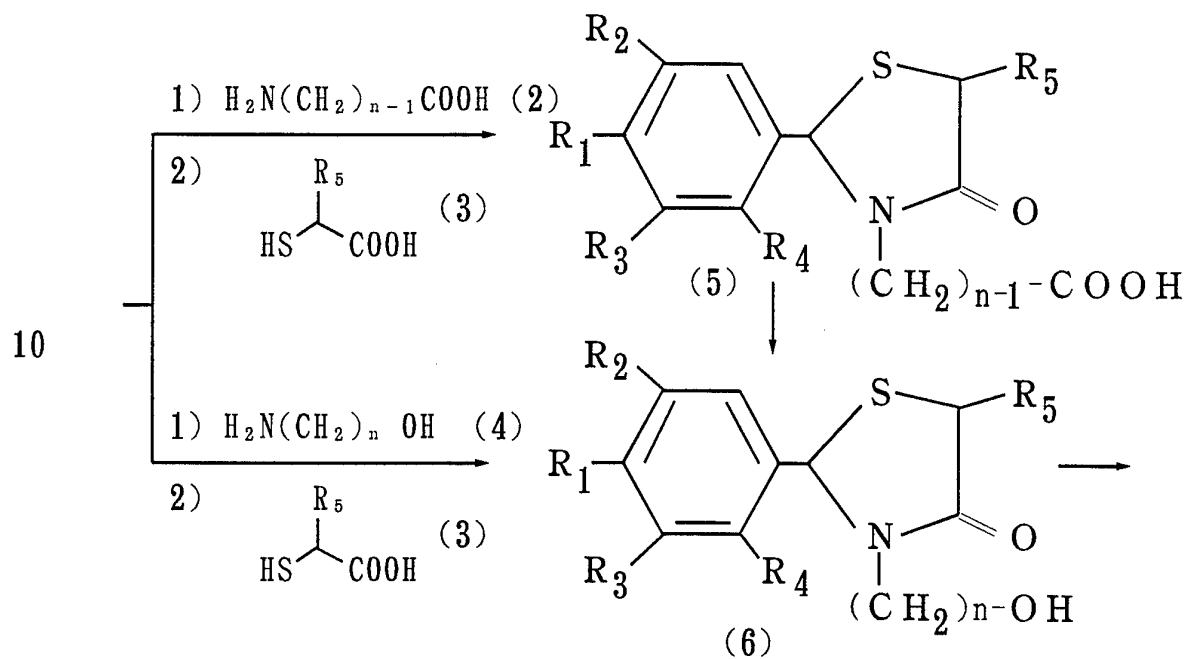
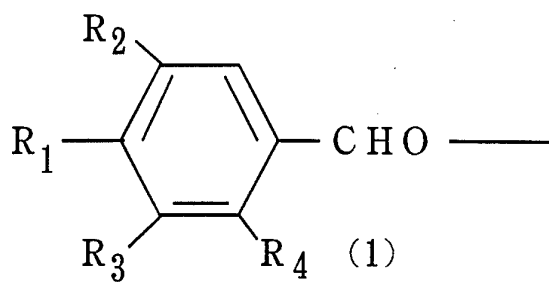
15

20

25

6

(A 法)



7

(式中、 R_1 は、水素原子、水酸基、炭素数 1 ～ 9 のアシルオキシ基、炭素数 1 ～ 6 の低級アルコキシ基を表し；

5 R_2 、 R_3 は同一もしくは異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、炭素数 1 ～ 6 の低級アルキル基、または炭素数 1 ～ 6 の低級アルコキシ基を表し；

R_4 は、水素原子、炭素数 1 ～ 6 の低級アルキル基を表し；

10 R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基を表し；

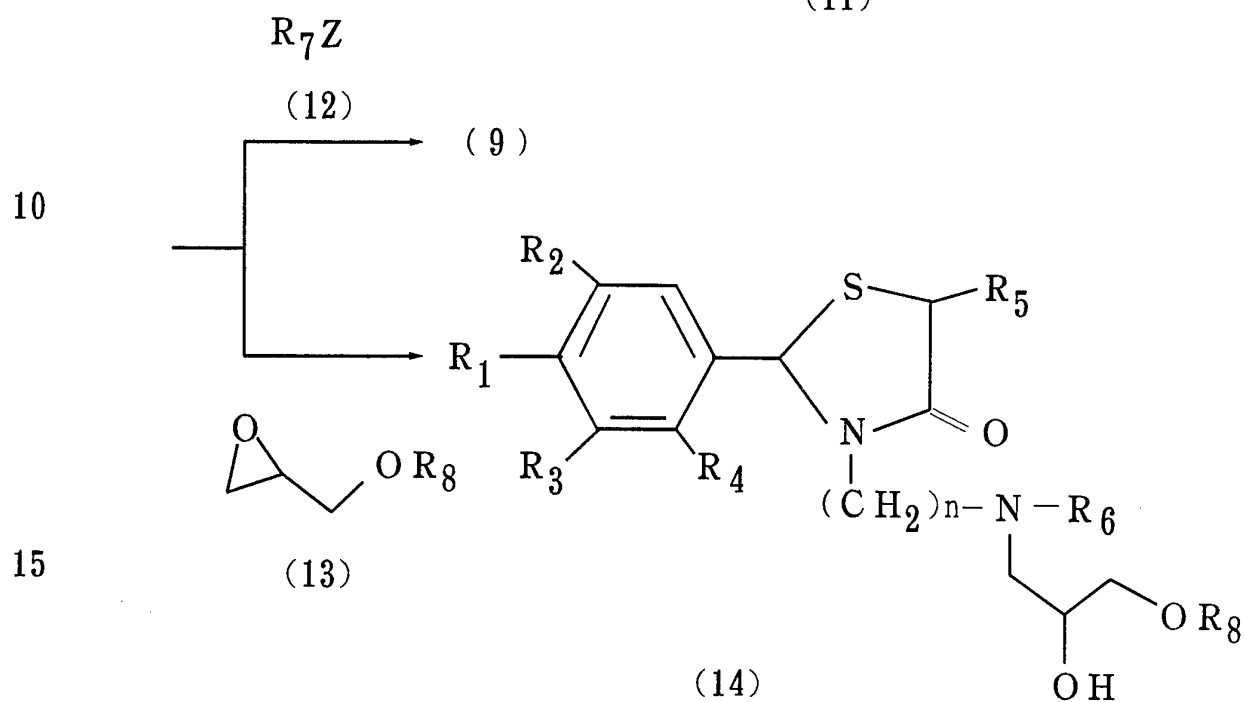
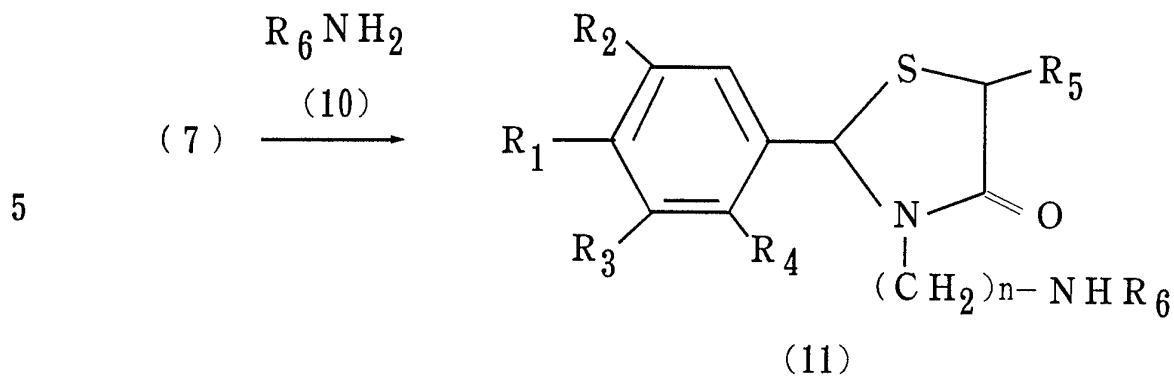
15 R_6 、 R_7 は、同一または異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基を表し、ただし、同時にメチル基であることはない；
または R_6 、 R_7 は一緒になって環を形成していてもよく（その環は置換基を有していてもよいし、置換基を有していてもよい縮合環であってもよい）；

n は、2、3、4、5 または 6 の整数を表し；

20 Z はハロゲン原子を表す。)

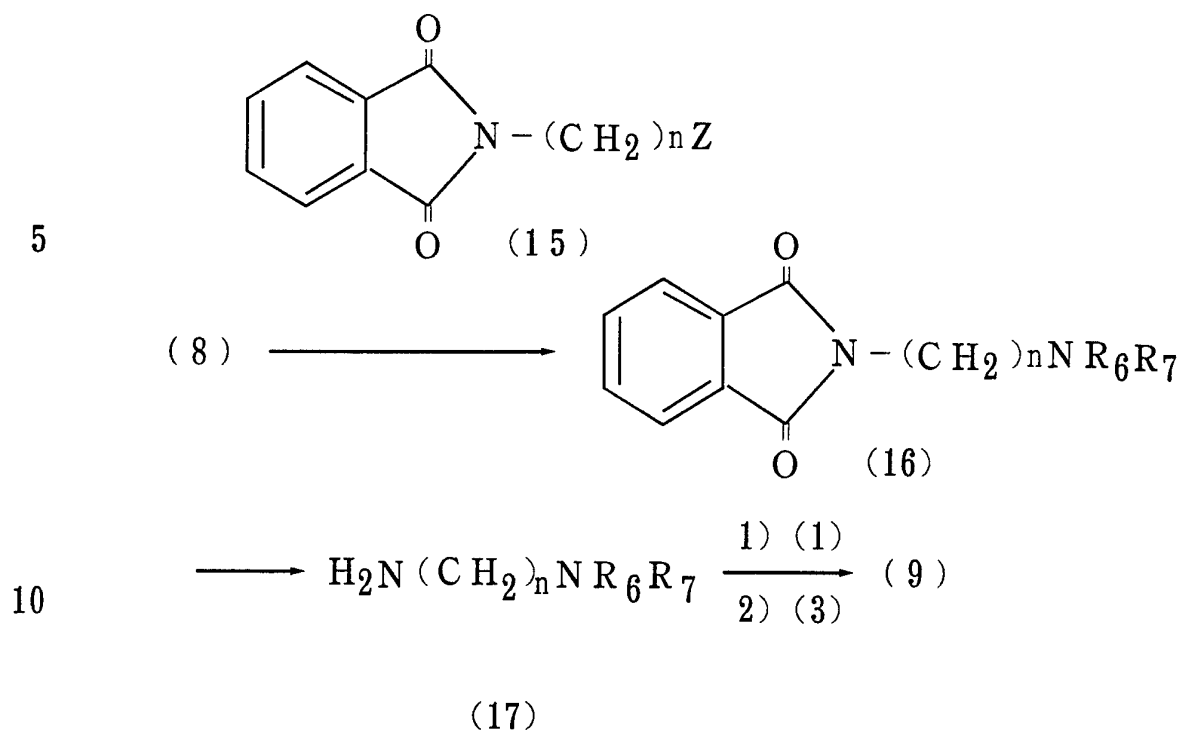
8

(B法)



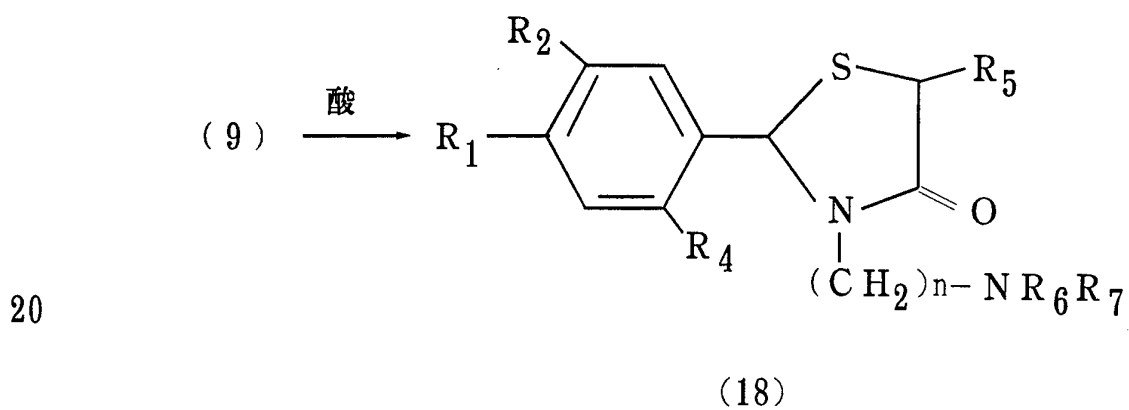
(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 n は前記と同一のものを表わし、 R_8 は置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基を表わし； Z は塩素原子または臭素原子を表わす。)

(C 法)



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 n 、 Z は前記と同一のものを表わす。)

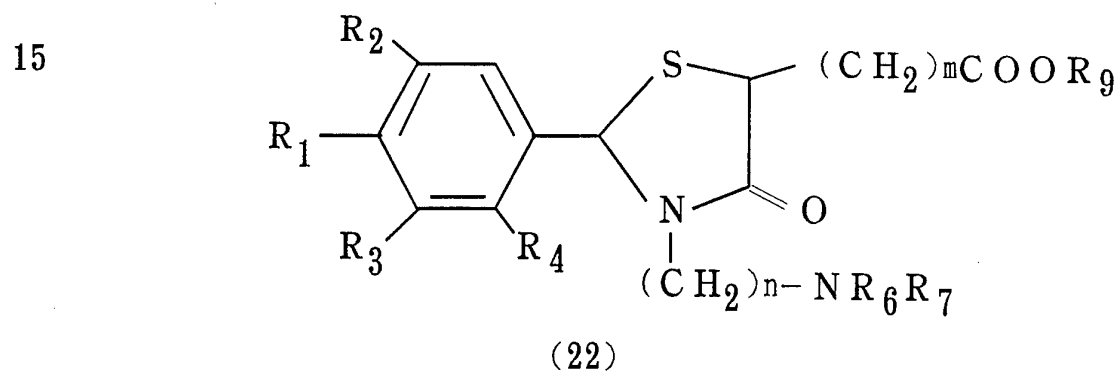
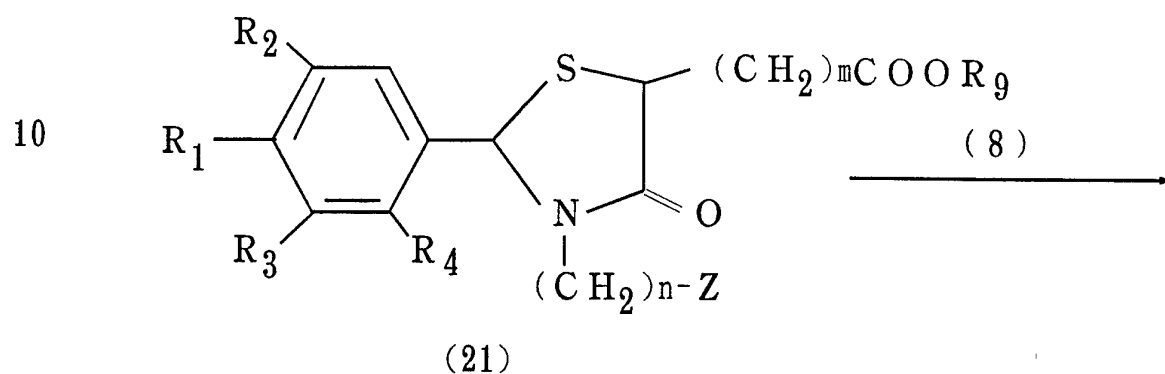
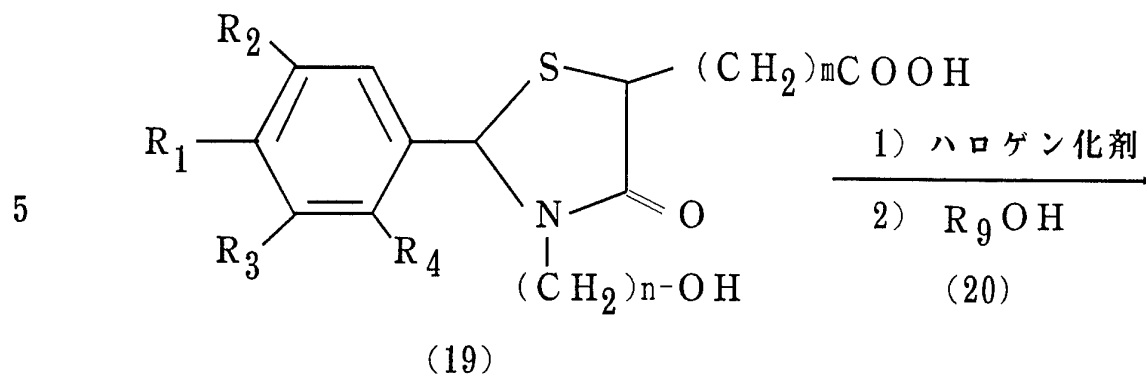
15 (D 法)



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 n は前記と同一のものを表わす。)

10

(E 法)



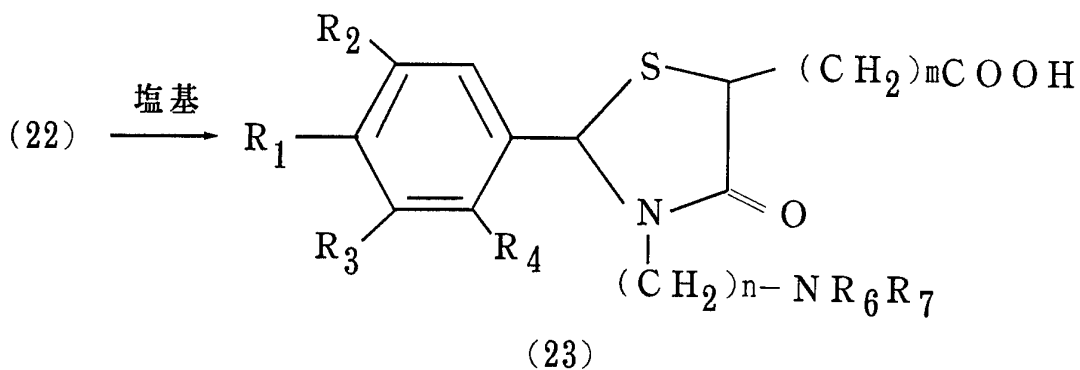
20

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 n 、 Z は前記
と同一のものを表わし； R_9 は炭素数1～6のアルキル基を表
わし； m は1～7の整数を表わす。)

25

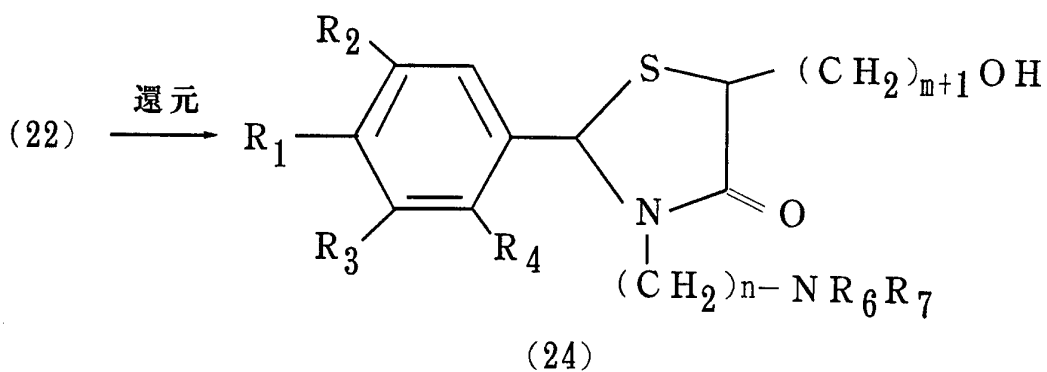
11

(F 法)



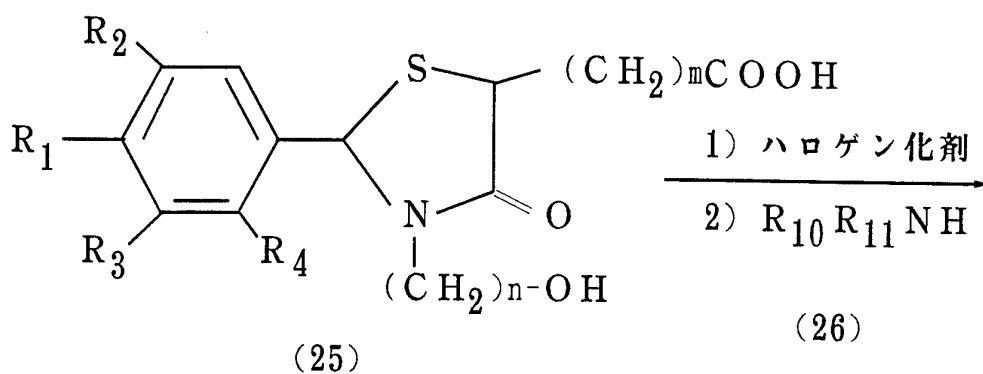
(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 n 、 m は前記と同一のものを表わす。)

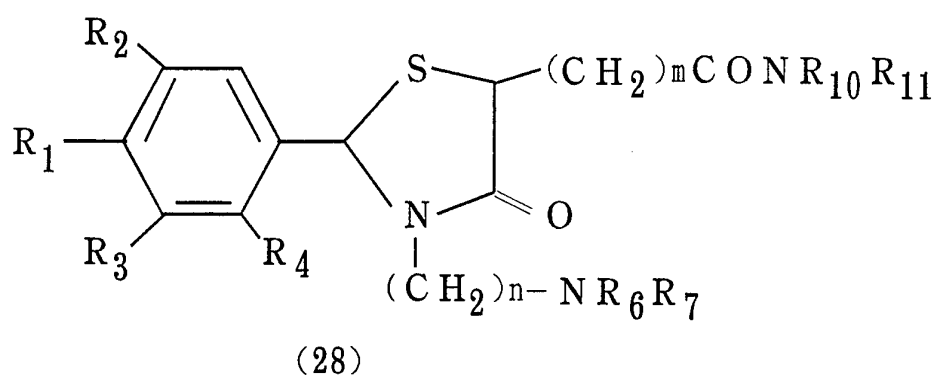
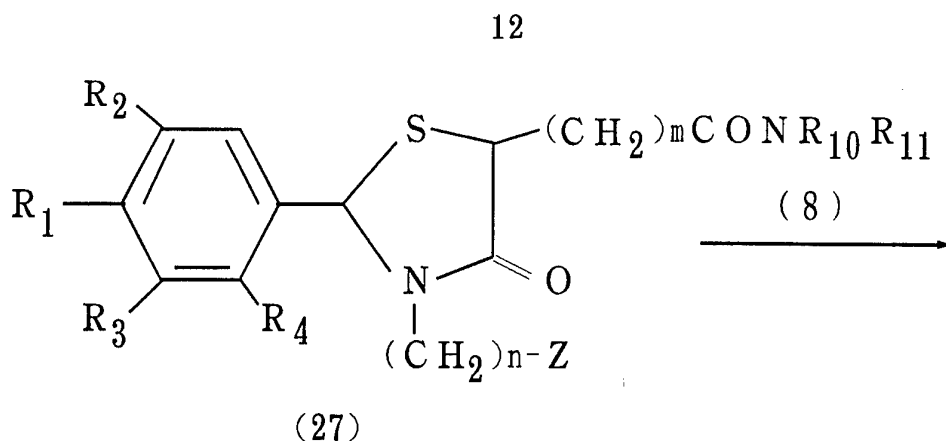
(G 法)



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 n 、 m は前記と同一のものを表わす。)

(H 法)





(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 Z 、 n 、 m は前記と同一のものを表わし；

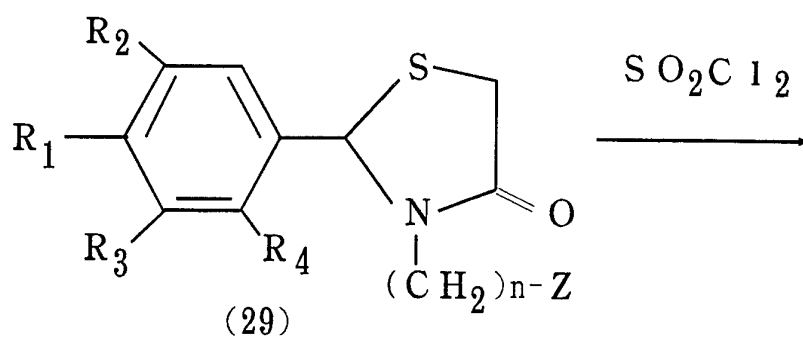
R_{10} 、 R_{11} は、同一または異なってもよく、水素原子、置換基を有してもよい炭素数1～6の低級アルキル基、置換基を有してもよい炭素数1～6の低級アルケニル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよい複素環基を表わし；

または R_{10} 、 R_{11} は一緒になって環を形成していてもよい（その環は置換基を有してもよいし、置換基を有していてもよい縮合環であってもよい）。

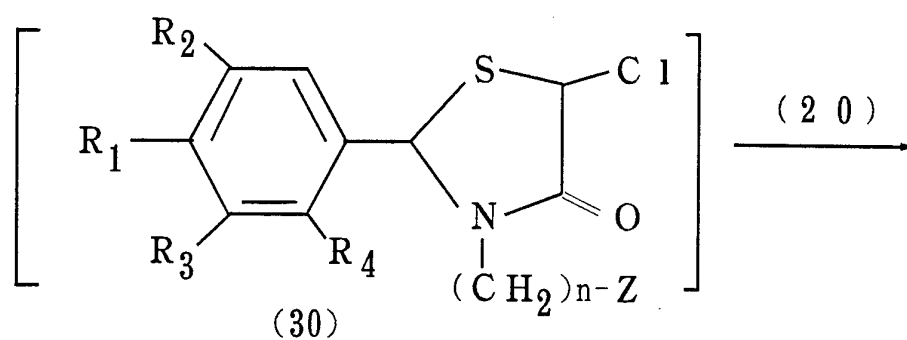
13

(I 法)

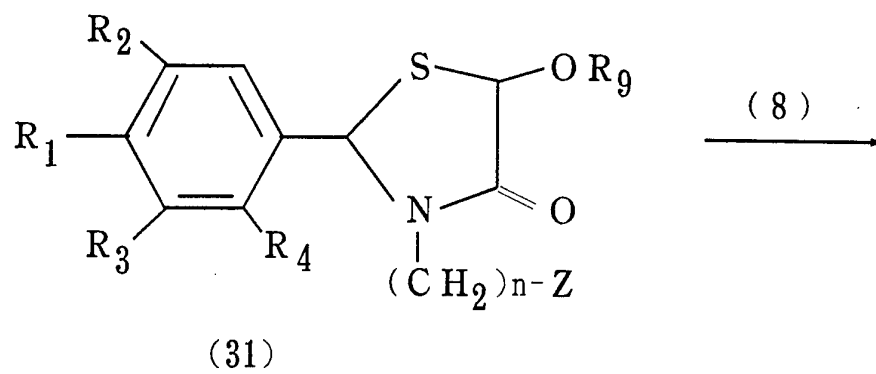
5



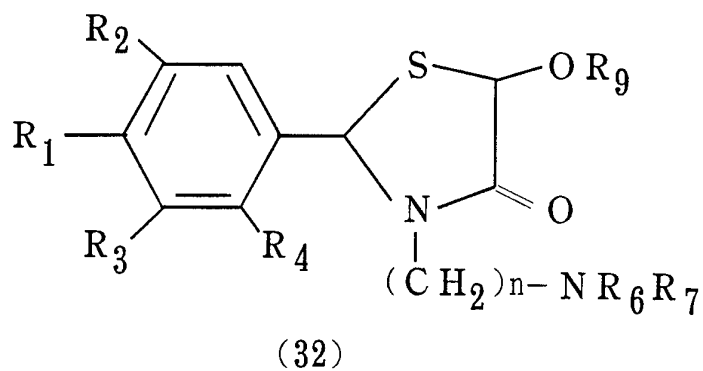
10



15



20

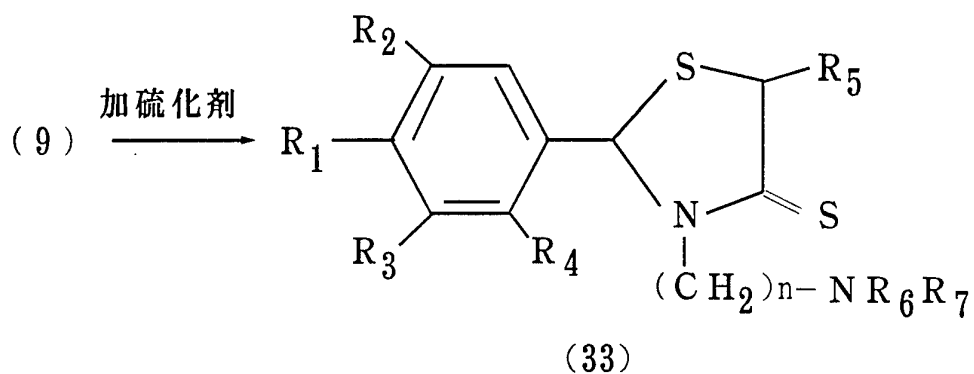


25

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 Z 、 n は前記
と同一のものを表わし；

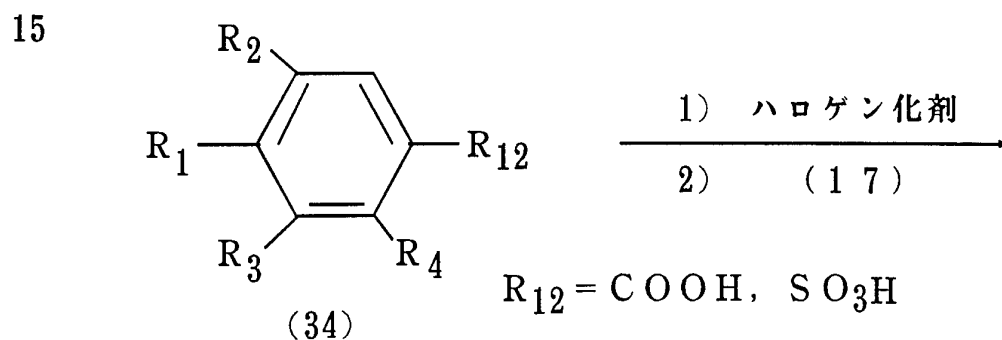
R_9 は置換基を有していてもよい炭素数1～6の低級アルキ
ル基を表わす。)

5 (J 法)

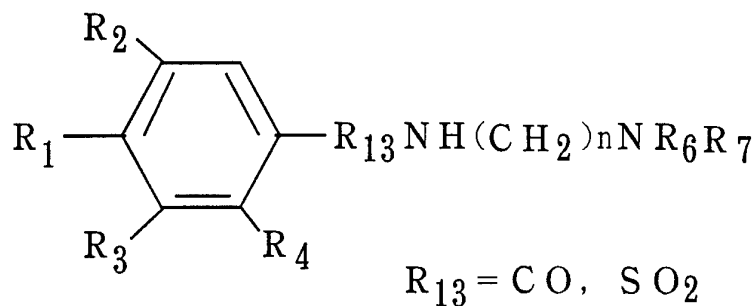


(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 n は前記
と同一のものを表わす。)

(K 法)



20



25

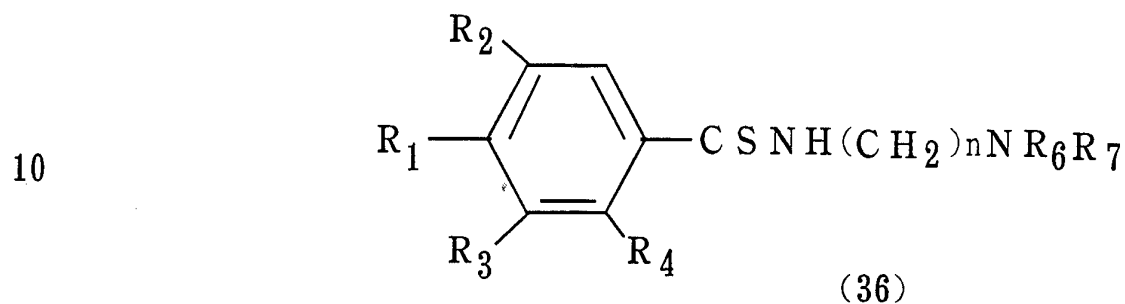
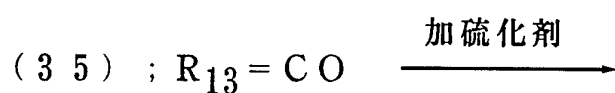
(35)

15

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 n は前記と同一のものを表わし；

R_{12} はカルボン酸基またはスルホン酸基を表わし； R_{13} はカルボニル基またはスルホニル基を表わす。)

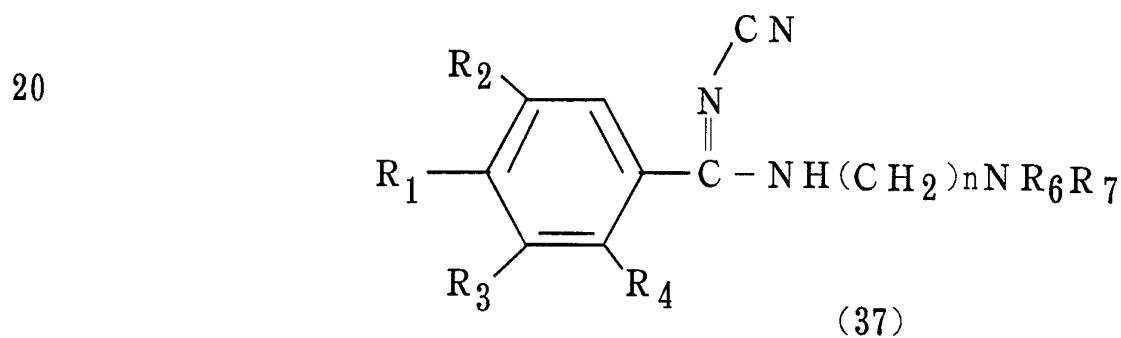
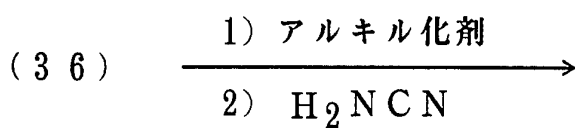
5 (L 法)



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 n は前記と同一のものを表わし；

15 R_{13} はカルボニル基を表わす。)

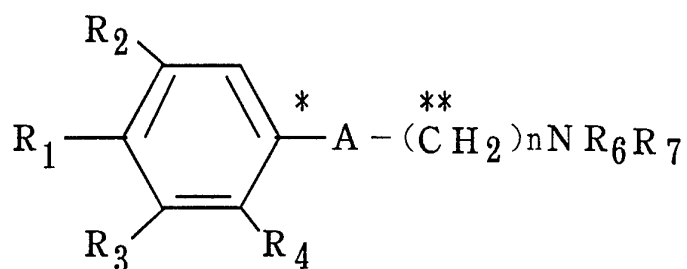
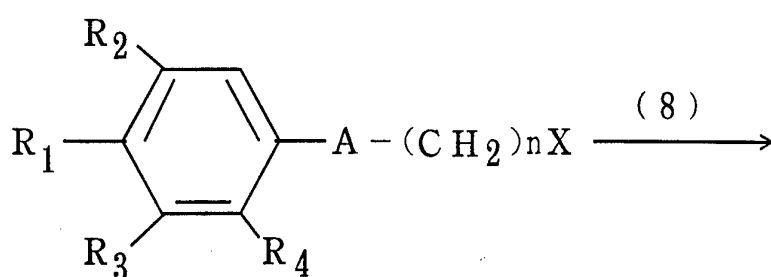
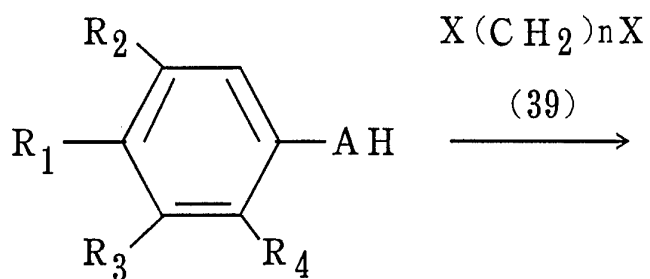
(M 法)



25 (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 n は前記と同一のものを表わす。)

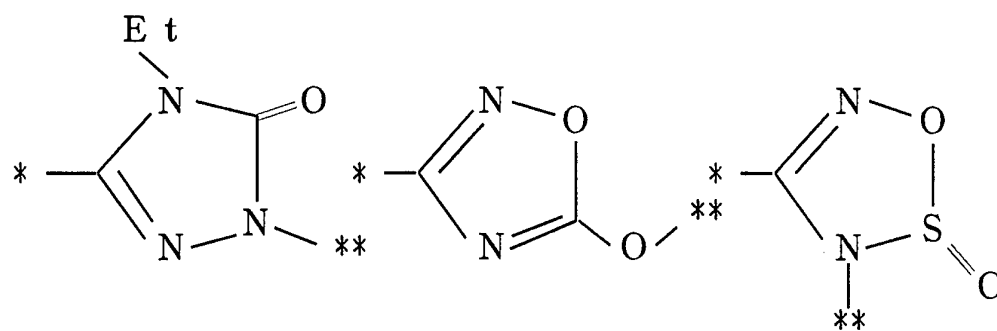
16

(N 法)



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 n は前記と同一のものを表わし；

Aは一般式 (VI)、(VII)、(XI)、(XV)、(XVI)

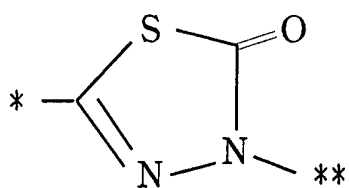


(VI)

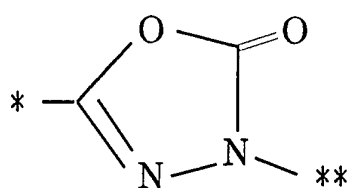
(VIII)

(XI)

17



(X V)

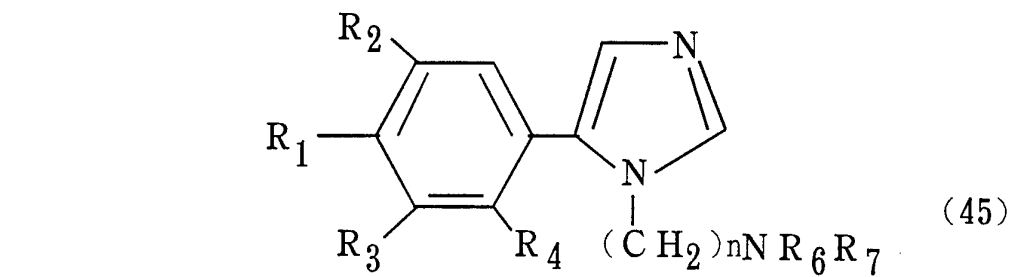
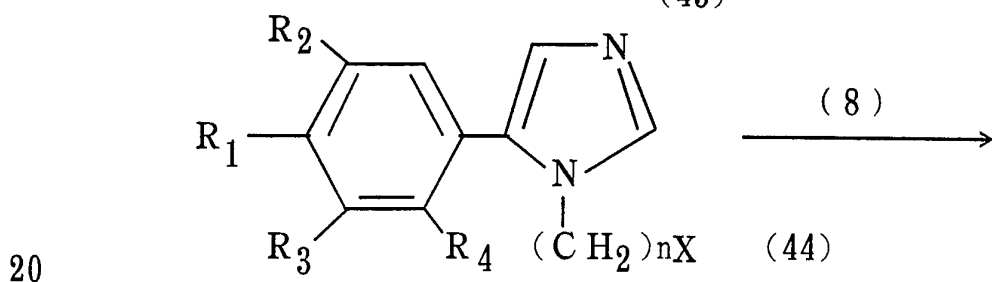
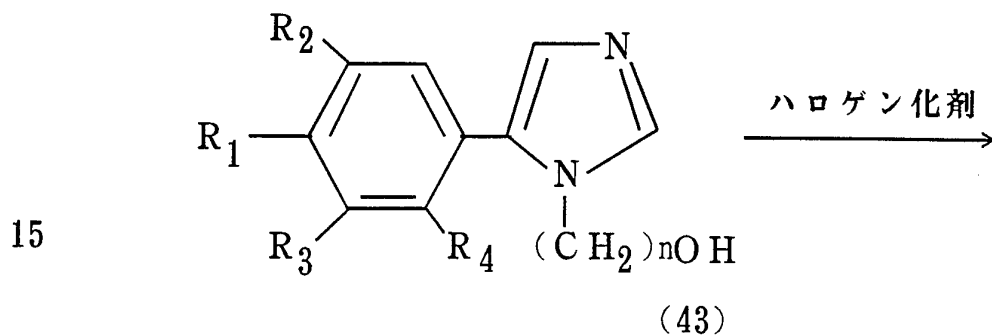
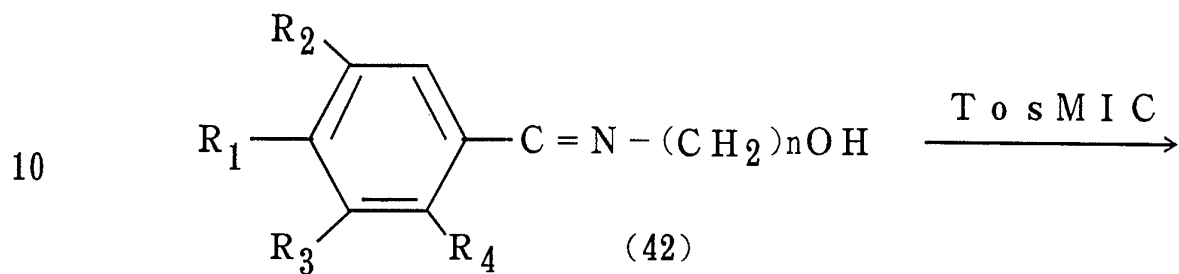


(X VI)

5 からなるグループより選択される基を表わし；

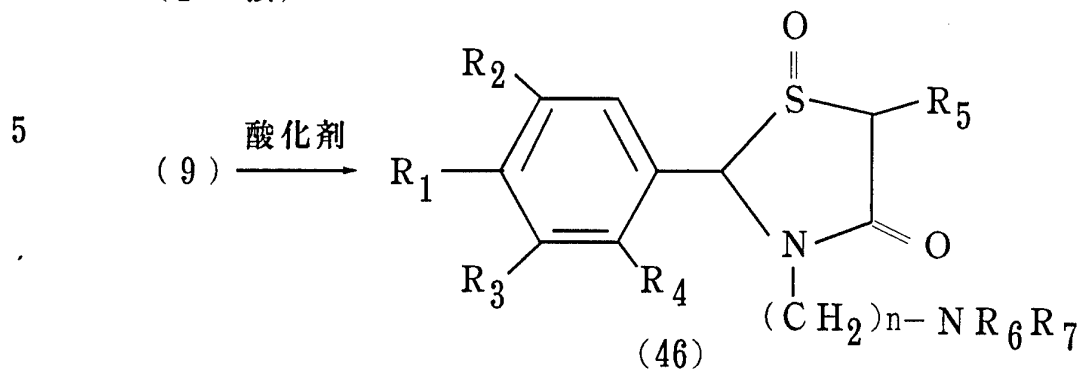
Xは塩素原子または臭素原子を表わす。）

(O 法)



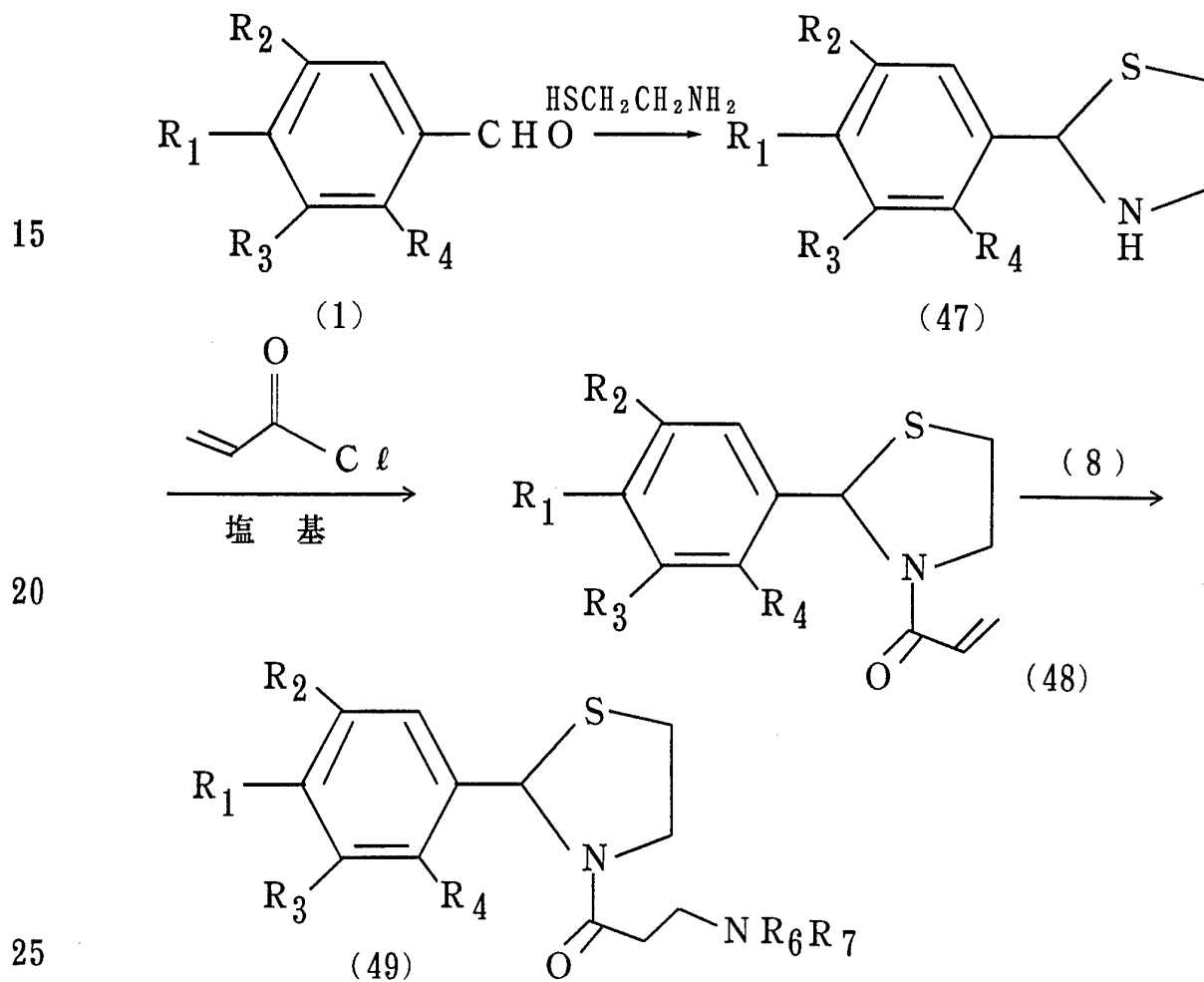
(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 n 、 X は前記
と同一のものを表わす。)

(P 法)



10 (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 n は前
記と同一のものを表わす。)

(Q 法)



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 は前記と同一のものを表わす。)

次に、A法～Q法の各方法における反応条件を示す。

(A 法)

5

(1) → (5)

↓

(1) → (6) → (7) → (9)

10

15

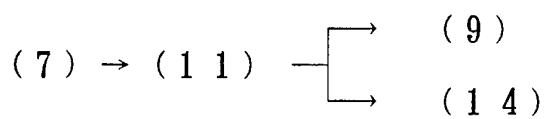
20

25

A法の各ステップにおける反応条件

ステップ 反応溶媒	(1)→(5) 不活性溶媒は 好ましくは ベンゼン トルエン	(1)→(6) 同 左 " " "	(5)→(6) 不活性溶媒は 好ましくは テトラヒド ロフラン トルエン	(6)→(7) 不活性溶媒は 好ましくは ジクロロメ タン クロロホル ム ジエチル エーテル	(7)→(9) 不活性溶媒は 好ましくは アセトン アセトニト リル DMF DMSO
反応温度	室温～還流 温度 好ましくは 還流温度	同 左 "	-20℃～ 還流温度 好ましくは -10℃～ 室温	-10℃～ 還流温度 好ましくは 室温～還流 温度	-10℃～ 還流温度 好ましくは 室温～還流 温度
反応時間	0.5～24hr 好ましくは 3～12hr	同 左 好ましくは 1～5hr	0.5～24hr 好ましくは 1～6hr	0.5～24hr 好ましくは 1～7hr	1～48hr 好ましくは 5～24hr
	(注) * (5)はフルシ ン、シン、 ニフェドリン 、キニク 、如性基を 光学分割し 、光学活性 な(5)を得 る。		(注) * カルボン酸 からアルコ ールへの一 般的な還元 方法は全 て含まれる が、好ま しくは炭酸 クロルエ チル等と混 合し、水物 にNaBH ₄ を 還元する。 NaBH ₄ の量 は当量か 30モル当 量、好ま しくは10 モル当量	ハロゲン化 剤、好ま しくは三 臭化リン、 塩化チオ ニル	無機塩基 好ましくは 炭酸カリウ ム、炭酸ナ トリウム (注) ヨウ化カリ ウムを加え て行うのが 好ましい

(B 法)

B法の各ステップにおける反応条件

5	ステップ	(7) → (11)	(11) → (9)	(11) → (14)
10	反応溶媒	不活性溶媒 好ましくはアセ トニトリル, アセトン	同 左	同 左
15	反応温度	0℃～還流温度 好ましくは 室温～還流温度	同 左	同 左
20	反応時間	2～48 h r 好ましくは 5～24 h r	同 左	同 左
25	塩 基		無機塩基好まし くは炭酸カリウ ム, 炭酸ナトリ ウム (注) ヨウ化カ リウムを加えて 行なうのが好ま しい。	

(C 法)

(8) → (16) → (17) → (9)

C法の各ステップにおける反応条件

5	ステップ	(8) → (16)	(16) → (17)	(17) → (9)
10	反応溶媒	不活性溶媒 好ましくは アセトニトリル、 アセトン	アルコール性溶媒 好ましくは メタノール エタノール	不活性溶媒 好ましくは ベンゼン、 トルエン
15	反応温度	0℃～還流 温度好ましくは室温～ 還流温度	-10～50℃ 好ましくは 0℃～室温	室温～ 還流温度 好ましくは 還流温度
	反応時間	0.5～24hr 好ましくは 1～5 hr	2～48 hr 好ましくは 6～24 hr	0.5～24hr 好ましくは 1～5 hr
20	塩 基	無機塩基 好ましくは 炭酸カリウム、炭酸ナトリウム	有機アミンまたは ヒドラジンヒドレート、有機アミンとしてはメチルアミン、エチルアミンが好ましい。	

(D 法)

(9) → (18)

D法のステップにおける反応条件

5	ステップ	(9) → (18)
	反応溶媒	水または酸 酸としては酢酸・塩酸が好ましい
10	反応温度	-10℃～還流温度 好ましくは0～50℃
	反応時間	2～15日 好ましくは4～10日
	酸	無機酸 好ましくは47%臭化水素水

15

20

25

(E 法)

(19) → (21) → (22)

E法の各ステップにおける反応条件

5	ステップ	(19) → (21)	(21) → (22)
10	反応溶媒	不活性溶媒 好ましくは ジクロロメタン クロロホルム ジエチルエーテル	不活性溶媒 好ましくは アセトン, アセトニトリル DMF, DMSO
15	反応温度	-10℃～還流温度 好ましくは 室温～還流温度	-10℃～還流温度 好ましくは 室温～還流温度
20	反応時間	0.5～48 hr 好ましくは 4～24 hr	1～48 hr 好ましくは 5～24 h
	反応試剤	ハロゲン化剤 好ましくは 三臭化リン 塩化チオニル	無機塩基、好ましくは 炭酸カリウム 炭酸ナトリウム (注) ヨウ化カリウムを 加えて行なうのが好まし い。

25

(F 法)

(22) → (23)

F 法 [(22) → (23)] の反応条件

5	反応溶媒	水または、アルコール性溶媒、好ましくは含水メタノール，含水エタノール
	反応温度	-10℃～還流温度 好ましくは、室温～還流温度
	反応時間	1～48hr 好ましくは6～24hr
10	塩基または酸	水酸化ナトリウム，水酸化カリウムなどの無機塩基の水溶液または硫酸，塩酸などの無機酸

(G 法)

(22) → (24)

15

G 法 [(22) → (24)] の反応条件

	反応溶媒	不活性溶媒、好ましくはTHF，ジエチルエーテル，トルエン
	反応温度	-78℃～還流温度 好ましくは、-78℃～室温
20	反応時間	0.1～24hr 好ましくは1～5hr
	還元剤	水素化アルミニウムリチウム 水素化ホウ素リチウム，DIBAL ボラン-THF錯体，等

25

(H 法)

(25) → (27) → (28)

H法の各ステップにおける反応条件

5	ステップ	(25) → (27)	(27) → (28)
10	反応溶媒	不活性溶媒 好ましくは ジクロロメタン, クロロホルム, ジエチルエーテル	不活性溶媒 好ましくは アセトン, アセトニトリル, DMF, DMSO
15	反応温度	-10℃～還流温度 好ましくは 0℃～還流温度	-10℃～還流温度 好ましくは 室温～還流温度
20	反応時間	0.5～24hr 好ましくは 2～12hr	1～48hr 好ましくは 5～24hr
25	反応試剤	ハロゲン化剤 好ましくは 塩化チオニル	無機塩基、好ましくは 炭酸カリウム 炭酸ナトリウム (注) ヨウ化カリウムを 加えて行なうのが好まし い。

(I 法)

(29) → (30) → (31) → (32)

I 法の各ステップにおける条件

5	ステップ	(29) → (30)	(30) + (20) → (31)	(31) + (8) → (32)
10	反応溶媒	不活性溶媒 好ましくは ジクロロメタン クロロホルム ジエチルエーテ ル	同 左 " " " "	不活性溶媒 好ましくは アセトン, アセトニトリル DMF, DMSO
15	反応温度	-5℃～ 還流温度 好ましくは 5℃～室温	同 左 " " "	-10℃～ 還流温度 好ましくは 室温～還流温度
	反応時間	0.5～12hr 好ましくは 1～3hr	2～72hr 好ましくは 6～24hr	1～48hr 好ましくは 5～24hr
20		ハロゲン化剤 好ましくは 塩化スルフリル		無機塩基, 好ましくは 炭酸カリウム 炭酸ナトリウム (注) ヨウ化カリ ウムを加えて行な うのが好ましい。
25				

(J 法)

(9) → (33)

J法〔(9) → (33)〕の反応条件

5	反応溶媒	不活性溶媒、好ましくはジクロロメタン、 クロロホルム、THF
	反応温度	-10℃～還流温度、好ましくは0～50℃
	反応時間	0.5～48hr、好ましくは、2～10hr
10	反応試剤	加硫化剤 好ましくは五硫化リン、Lawesson試薬

(K 法)

(34) → (35)

K法〔(34) → (35)〕の反応条件

15	反応溶媒	不活性溶媒、好ましくは、THF、ジエチル エーテル、ジクロロメタン、クロロホルム
	反応温度	-10℃～還流温度 好ましくは、0℃～還流温度
	反応時間	0.5～48hr、好ましくは、1～24hr
20	ハロゲン化剤	塩化チオニル、シュウ酸クロリド、三塩化リ ン、三臭化リン等 (注) 触媒量のDMFを添加して行なうのが 好ましい。
25	塩 基	無機塩基または有機塩基、好ましくは、 ピリジン、トリエチルアミン

(L 法)

(35) → (36)

L法 [(35) → (36)] の反応条件

5	反応溶媒	不活性溶媒、好ましくはジクロロメタン、 クロロホルム
	反応温度	-10℃～還流温度 好ましくは0～50℃
	反応時間	0.5～48hr、好ましくは2～10hr
10	加硫化剤	五硫化リン、Lawesson試薬

(M 法)

(36) → (37)

M法 [(36) → (37)] の反応条件

15	反応溶媒	不活性溶媒、好ましくはTHF
	反応温度	-10℃～還流温度 好ましくは、0℃～還流温度
	反応時間	0.5～48hr 好ましくは5～24hr
20	塩 基	無機塩基または有機塩基、 好ましくは水素化ナトリウム、 リチウムジイソプロピルアミド
	アルキル化剤	ハロゲン化アルキル、好ましくは ヨウ化エチル

(N 法)

(38) → (40) → (41)

N法の各ステップにおける反応条件

5	ステップ	(38) → (40)	(40) → (41)
10	反応溶媒	不活性溶媒 好ましくは DMF, DMSO アセトン, アセトニトリル,	不活性溶媒 好ましくは アセトン, アセトニトリル
15	反応温度	-10℃～還流温度 好ましくは 室温～還流温度	-10℃～還流温度 好ましくは 室温～還流温度
20	反応時間	0.5 hr～4 days 好ましくは 3 hr～3 days	1～48 hr 好ましくは 5～24 hr
25	塩 基	無機塩基 好ましくは 炭酸カリウム 炭酸ナトリウム	無機塩基、好ましくは 炭酸カリウム 炭酸ナトリウム (注) ヨウ化カリウムを 加えて行なうのが好まし い。

(O 法)

(42) → (43) → (44) → (45)

O法の各ステップにおける反応条件

5	ステップ	(42)→(43)	(43)→(44)	(44) → (45)
10	反応溶媒	不活性溶媒 好ましくは メタノール, エタノール	不活性溶媒 好ましくは ジクロロメタ ン、クロロホ ルム, ジエチ ルエーテル	不活性溶媒 好ましくは DMF, DMSO アセトン, アセトニトリル
15	反応温度	0℃～ 還流温度 好ましくは 室温～ 還流温度	-10℃～ 還流温度 好ましくは 室温～ 還流温度	-10℃ ～還流温度 好ましくは 室温～ 還流温度
20	反応時間	1～24hr 好ましくは 5～20hr	0.5～24hr 好ましくは 1～7hr	1～48hr 好ましくは 5～24hr
25	反応試剤	無機塩基 好ましくは 炭酸カリウム 炭酸ナトリウ ム	ハロゲン化剤 好ましくは 三臭化リン 塩化チオニル	無機塩基 好ましくは 炭酸カリウム 炭酸ナトリウム (注) ヨウ化カリ ウムを加えて行な うのが好ましい。

(P 法)

(9) → (46)

P 法 [(9) → (46)] の反応条件

5	ステップ	(9) → (46)
	反応条件	有機酸、好ましくは酢酸
10	反応温度	-5 ~ 40 °C 好ましくは 室温
	反応時間	0.5 ~ 48 h r 好ましくは 6 ~ 12 h r
	酸化剤	過酸化水素水または有機過酸

15

20

25

(Q 法)

(1) → (47) → (48) → (49)

Q法の各ステップにおける反応条件

5	ステップ	(1) → (47)	(47) → (48)	(48) → (49)
10	反応溶媒	不活性溶媒 好ましくは メタノール, THF	不活性溶媒 好ましくは THF, ジ クロロメタン	不活性溶媒 好ましくは THF, クロロホルム
15	反応温度	-10℃～ 還流温度 好ましくは 0℃～室温	-10℃～ 還流温度 好ましくは 0℃～室温	0℃～ 還流温度 好ましくは 室温～還流温度
20	反応時間	0.5～48 hr 好ましくは 1～5 hr	0.5～24 hr 好ましくは 1～5 hr	0.5～24 hr 好ましくは 1～5 hr
25	塩 基		無機塩基もし くは有機塩基 好ましくは ピリジン, トリエチル アミン	

式 (I) で示される本発明の化合物は、その構造中に 1 または 2 個の不斉炭素を有していることから、それらの純粋な立体化学異性体および光学異性体は当該分野において公知の方法を適用して得ることができる。例えば、光学異性体分離カラムによるクロマトグラフ法や光学的活性酸、好ましくは、(R) - (-) - 1, 1' - ビナフチル - 2, 2' - ジイルハイドロジエンホスフェートによる分別結晶によりエナンチオマーを相互に分離することができる。また、上記の方法による光学異性体の分離は、最終物のみでなくカルボキシル基を有する中間体においても適用され、その場合は、一般的な例えばフルシンのような光学活性塩基が使用される。シス及びトランスジアステレオマー性ラセミ体についても、上記と同様に、当該分野に精通せる者にとっては公知の方法を適用して、その光学異性体、シス (+)、シス (-)、トランス (+) 及びトランス (-) に更に分割し得る。

式 (I) の化合物の立体異性体および光学異性体は当然本発明の範囲内に包含されるものとする。

〔実施例〕

以下、参考例、実施例、薬理試験を挙げて、本発明をより具体的に説明する。

尚、参考例、実施例及び表 1 ~ 24 の NMR 値において、星印は日立 R - 24 B (60 MHz) を使用して測定した値であり、また、無印は JEOL JNM - FX 200 または JEOL JNM - EX 270 で測定した値である。

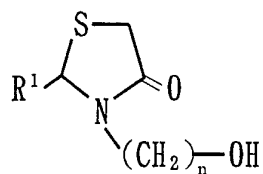
〔参考例 1〕

2 - (3, 5 - ジイソプロピル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - チアゾリジン -
4 - オンの合成

- 窒素雰囲気下、3, 5 - ジイソプロピル - 4 - ヒドロキシベン
5 ズアルデヒド (5.00 g) と 3 - アミノプロパノール (1.82
g) をベンゼン (50 ml) に懸濁した後、Dean-Stark 水分離
器を取付け、1.5 時間加熱還流した。放冷後、反応液に α - メ
ルカプト酢酸 (2.23 g) を加え、さらに 2 時間加熱還流した。
ベンゼンを留去し、残渣に水 (50 ml) を加えた後、クロロホル
10 ムで抽出した。次いで有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し
た後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (展開溶媒、クロロホルム : メタノール = 99
: 1) で精製して無色油状物の目的物 1.97 g (24%) を得
た。
- 15 NMR(CDCl₃) ; 1.23(12H, d, J=6.6Hz) 、1.0~1.8(2H, m)、2.5~
(60MHz) 3.8(7H, m)、3.73(2H, brs) 、5.50(2H, brs) 、
6.92(2H, s)

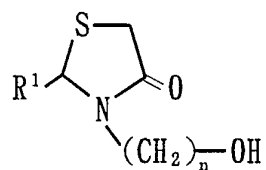
- 参考例 1 と同様にして、3, 5 - ジイソプロピル - 4 - ヒド
ロキシベンズアルデヒドの代わりに、相当する置換ベンズアル
20 デヒドまたは 3 - アミノプロパノールの代わりに相当する ω -
アミノアルキルアルコールを用いて表 1 ~ 3 に示すアルコール
体を得た。

〔表 1〕



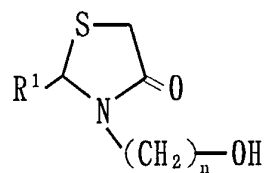
参考例	R ¹	n	物性, ¹ H-NMR (CDC1 ₃)
2		3	1.3-1.7(2H, m), 2.0(1H, brs), 2.9-3.2(1H, m), 3.3-3.8(3H, m), 3.74and3.82(2H, ABq, J=16.0Hz), 5.57(1H, s), 6.84(2H, d, J=8.0Hz), 7.20(2H, d, J=8.0Hz), 7.26(1H, brs)
3		3	1.4-1.7(2H, m), 1.68(1H, brs), 2.26(6H, s), 2.9-3.1(1H, m), 3.2-3.3(1H, m), 3.4-3.8(2H, m), 3.73and3.86(2H, ABq, J=16.0Hz), 5.04(1H, brs), 5.48(1H, s), 6.92(2H, s)
4	*	3	1.58(2H, quint, J=6.0Hz), 2.17(9H, s), 2.6-3.9(5H, m), 3.70(2H, brs), 5.43(1H, s), 5.83(1H, brs), 6.72(1H, s)
5	*	3	1.20(6H, t, J=7.5Hz), 1.0-1.7(2H, m), 2.55(4H, q, J=7.5Hz), 2.8-3.6(5H, m), 3.77(2H, brs), 5.27(1H, brs), 5.47(1H, brs), 6.87(2H, s)
6	*	3	1.35(9H, s), 1.0-2.1(2H, m), 2.22(3H, s), 2.7-3.8(5H, m), 3.72(2H, brs), 5.27(1H, brs), 5.43(1H, brs), 6.8-7.2(2H, m)
7		3	1.4-1.7(2H, m), 2.9-3.2(1H, m), 3.3-4.1(4H, m), 3.72and3.85(2H, ABq, J=16.0Hz), 3.89(6H, s), 5.55(1H, s), 6.07(1H, brs), 6.56(2H, s)
8	*	3	1.67(2H, quint, J=6.0Hz), 2.7-4.0(7H, m), 5.47(1H, s), 6.87(1H, s), 7.17(2H, s)

〔表 2〕



参考例	R ¹	n	物性, ¹ H-NMR (CDCl ₃)
9	*	4	1.37(18H, s), 1.2-1.9(4H, m), 2.6-3.2(2H, m), 3.3-3.4(3H, m), 3.67(2H, brs), 5.30(1H, brs), 5.53(1H, brs), 7.00(2H, s)
10	*	5	1.40(18H, s), 1.0-1.8(6H, m), 2.23(1H, s), 2.4-3.0(1H, m), 3.2-3.8(3H, m), 3.68(2H, brs), 5.33(1H, s), 5.53(1H, brs), 7.03(2H, s)
11	*	3	1.65(2H, quint, J=6.0Hz), 2.20(9H, brs) 2.5-4.2(7H, m), 3.67(3H, s), 5.87(1H, s), 6.77(1H, s)
12	*	3	1.40(18H, s), 1.2-1.7(2H, m), 2.8-3.7(5H, m), 3.65(3H, s), 3.72(2H, brs), 5.50(1H, brs), 7.13(2H, s)

〔表 3〕



参考例	R ¹	n	物性, ¹ H-NMR (CDC1 ₃)
13		3	1.33(18H, s), 1.3-1.5(2H, m), 2.34(3H, s), 3.0-3.3(1H, m), 3.4-3.6(4H, m), 3.72and3.84(2H, ABq, J=16.0Hz), 5.60(1H, s), 7.2-7.3(2H, m)
14		3	1.32(18H, s), 1.3-1.8(2H, m), 3.0-3.7(5H, m), 3.74and3.87(2H, ABq, J=16.0Hz), 5.60(1H, s), 7.14(2H, s), 7.42(1H, s)
15		3	1.42(18H, s), 1.2-1.6(2H, m), 3.0-3.2(1H, m), 3.3-3.6(4H, m), 3.70and3.83(2H, ABq, J=16.0Hz), 5.39(1H, s), 5.54(1H, s), 7.11(2H, s)

〔参考例 16〕

2 - (3, 5 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェ
ニル) - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - チアゾリ
ジン - 4 - オンの合成

- 5 窒素雰囲気下、3, 5 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - ヒドロ
キシベンズアルデヒド (50.0 g) と β - アラニン (20.0 g)
をベンゼン (500 ml) に懸濁した後、Dean-Stark 水分離器
を取付け、1 時間加熱還流した。放冷後、反応液に α - メルカ
プト酢酸 (23.6 g) を加え、さらに 24 時間加熱還流した。
- 10 ベンゼンを留去し、残渣に水 (500 ml) を加えた後、クロロ
ホルムで抽出した。次いで有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥
した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー (展開溶媒、クロロホルム : メタノール =
98 : 2) で精製して無色結晶の 2 - (3, 5 - ジ - tert - ブ
チル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (2 - カルボキシエチ
15 ル) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン 54.6 g (67%) を
得た。融点 164 ~ 165 °C。

NMR(CDC1₃) δ ; 1.42(18H, s)、2.2~2.5(1H, m)、2.5~2.8(1H,
(200MHz) m)、3.0~3.3(1H, m)、3.5~4.0(3H, m)、5.33
20 (1H, s)、5.64(1H, s)、7.09(2H, s)、8.5
(1H, brs)

- 次いで得られた 2 - (3, 5 - ジ - t e r t - ブチル - 4 -
ヒドロキシフェニル) - 3 - (2 - カルボキシエチル) - 1,
3 - チアゾリジン - 4 - オン (100 mg) のテトラヒドロフラ
25 ン (3 ml) 溶液に、窒素雰囲気下、-10 °C でトリエチルアミ

ン (27 mg) とクロル炭酸エチル (28 mg) を滴下し、 -10 ~ -5°C で1時間攪拌した。この反応液に、ソジウムボロハイ
 ドライド (100 mg) を加え、さらに室温で3時間攪拌した後
 反応液を氷-水にあけ、酢酸エチルで抽出した。次いで有機層
 を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、クロ
 ロホルム : メタノール = 98 : 2) で精製して、参考例15と
 同一の化合物 70 mg (73%) を得た。

[参考例17]

2 - (3, 5 - ジイソプロピル - 4 - ヒドロキシフェニル) -
3 - (3 - クロロプロピル) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン
の合成

窒素雰囲気下、参考例1で得られた 2 - (3, 5 - ジイソプ
 ロピル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシプ
 ロピル) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン (1.97 g) のジ
 クロロメタン溶液 (50 ml) に塩化チオニル (1.04 g) を加
 え1時間加熱還流した。次いで減圧下に溶媒を留去し、残渣に
 飽和食塩水とクロロホルムを加えた。有機層を分取し、無水硫
 酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣を
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ジクロロメ
 タン) で精製して、淡黄色結晶の目的物 1.25 g (60%) を
 得た。融点 $105 \sim 106^{\circ}\text{C}$ 。

NMR(CDCl_3) δ ; 1.23(12H, d, $J=6.6\text{Hz}$)、1.5-2.1(2H, m)、

(60MHz) 2.6-3.8(6H, m)、3.67(2H, brs)、5.20(1H,

s)、5.50(1H, brs)、6.88(2H, s)

〔参考例 18 ～ 28〕

参考例 17 と同様にして、相当するアルコール体を用いて、
表 4 および 5 に示す化合物を得た。

5

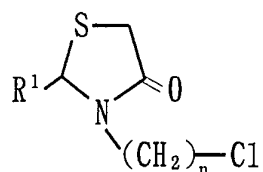
10

15

20

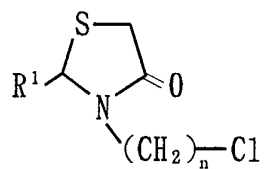
25

〔表 4〕



参考例	R ¹	n	物性, ¹ H-NMR (CDCl ₃)
18		3	1.7-2.1(2H, m), 2.8-3.1(1H, m), 3.48(2H, t, J=6.6Hz), 3.5-3.8(1H, m), 3.69 and 3.83(2H, ABq, J=16.0Hz), 5.59(2H, brs), 6.86(2H, d, J=8.0Hz), 7.22(2H, d, J=8.0Hz)
19		3	1.6-2.2(2H, m), 2.26(6H, s), 2.8-3.1(1H, m), 3.47(2H, t, J=6.5Hz), 3.5-3.8(1H, m), 3.67 and 3.82(2H, ABq, J=16.0Hz), 5.23(1H, brs), 5.53(1H, s), 6.91(1H, s)
20	*	3	1.5-2.4(2H, m), 2.20(6H, s), 2.27(3H, s), 2.6-3.9(4H, m), 3.67(2H, brs), 5.20(1H, brs), 5.87(1H, brs), 6.77(1H, s)
21	*	3	1.23(6H, t, J=7.5Hz), 1.7-2.2(2H, m), 2.4-3.2(5H, m), 3.3-3.6(3H, m), 3.70(2H, brs), 5.20(1H, s), 5.50(1H, brs), 6.87(2H, s)
22		3	1.7-2.1(2H, m), 2.8-3.1(1H, m), 3.49(2H, t, J=6.3Hz), 3.5-3.7(1H, m), 3.69 and 3.82(2H, ABq, J=16.0Hz), 3.90(6H, s), 5.58(1H, s), 5.82(1H, brs), 6.56(2H, s)
23		3	1.6-2.2(2H, m), 2.8-3.1(1H, m), 3.3-3.6(3H, m), 3.68 and 3.82(2H, ABq, J=16.0Hz), 5.51(1H, s), 6.37(1H, s), 7.24(2H, s)
24	*	4	1.40(18H, s), 1.2-2.0(4H, m), 2.6-3.0(1H, m), 3.2-3.6(3H, m), 3.67(2H, brs), 5.27(1H, s), 5.50(1H, brs), 7.02(2H, s)

〔表 5〕



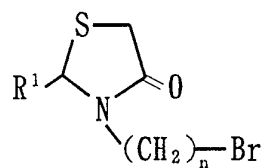
参考例	R ¹	n	物性, ¹ H-NMR (CDCl ₃)
25	*	5	1.40(18H, s), 1.1-2.0(6H, m), 2.4-3.0(1H, m), 3.2-3.8(3H, m), 3.67(2H, brs), 5.27(1H, s), 5.50(1H, brs), 7.00(2H, s)
26	*	3	1.6-2.4(2H, m), 2.20(9H, s), 2.5-3.5(2H, m), 3.48(2H, t, J=6.5Hz), 3.62(3H, s), 3.68(2H, brs), 5.83(1H, brs), 6.68(1H, s)
27	*	3	1.40(18H, s), 1.5-2.2(2H, m), 2.6-3.6(2H, m), 3.40(2H, t, J=6.5Hz), 3.63(3H, s), 3.68(2H, brs), 5.52(1H, brs), 7.13(2H, s)
28	*	3	1.40(18H, s), 1.5-2.0(2H, m), 2.6-3.6(2H, m), 3.40(2H, t, J=6.5Hz), 3.68(2H, brs), 5.27(1H, s), 5.50(1H, brs), 7.02(2H, s)

〔参考例 29〕

2 - (3, 5 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェ
ニル) - 3 - (3 - プロモプロピル) - 1, 3 - チアゾリジン
- 4 - オンの合成

- 5 窒素雰囲気下、参考例 15 で得られた 2 - (3, 5 - ジ -
tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - ヒドロ
キシプロピル) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン (2.00 g)
のジエチルエーテル (20 ml) 溶液に三臭化リン (0.74 g)
を加え室温で 6 時間攪拌した。反応後、反応液を氷水 (100
10 ml) に注ぎ、目的物をジエチルエーテルで抽出した。有機層を
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧
下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー (展開溶媒、クロロホルム) で精製して淡黄色結晶の目的
物 1.31 g (56%) を得た。融点 130 ~ 131 °C
15 NMR(CDC1₃) δ ; 1.43(18H, s)、1.6-2.2(2H, m)、2.6-3.6(2H,
(60MHz) m)、3.28(2H, t, J=6.5Hz)、3.70(2H, brs)、
5.28(1H, s)、5.53(1H, brs)、7.05(2H, s)
参考例 29 と同様にして、相当するアルコール体を用いて表
6 に示すフロム体を得た。

〔表 6〕



参考例	R ¹	n	物性, ¹ H-NMR (CDCl ₃)
30		3	1.38(9H, s), 1.5-2.2(2H, m), 2.23(3H, s), 2.5-3.7(4H, m), 3.70(2H, brs), 5.17(1H, s), 5.50(1H, brs), 6.8-7.2(2H, m)
31		3	1.34(18H, s), 1.7-2.1(2H, m), 2.35(3H, s), 2.9-3.1(1H, m), 3.30(2H, t, J=6.8 Hz), 3.4-3.7(1H, m), 3.68 and 3.76(2H, ABq, J=16Hz), 5.61(1H, s), 7.27(2H, s)
32		3	1.31(18H, s), 1.7-2.2(2H, m), 2.8-3.1(1H, m), 3.29(2H, t, J=6.3Hz), 3.4-3.7(1H, m), 3.69 and 3.83(2H, ABq, J=16Hz), 5.61(1H, s), 7.13(2H, s), 7.40(1H, s)

〔実施例 1〕

2 - (3, 5 - ジイソプロピル - 4 - ヒドロキシフェニル) -
3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジオ
キシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1, 3 - チア

5 ソリジン - 4 - オンの合成

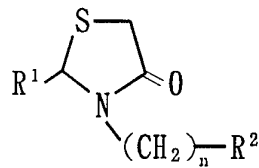
窒素雰囲気下、参考例 17 で得られた 2 - (3, 5 - ジイソプロ
 ロピル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - クロロプロピ
 ル) - 1, 3 - チアソリジン - 4 - オン (0.50 g) と N - メチ
 ル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル]
 10 アミン (0.30 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、
 炭酸ナトリウム (0.29 g) とヨウ化カリウム (0.30 g) を
 加え、80℃で24時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、残
 渣に水 (20 ml) を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機
 層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで
 15 乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムク
 ロマトグラフィー (展開溶媒、クロロホルム : メタノール =
 97 : 3) で精製し淡褐色油状物の目的物 0.26 g (36%)
 を得た。

NMR(CDC1₃) δ ; 1.23(12H, d, J=6.6Hz) 、 1.4-1.9(2H, m) 、 2.17
 20 (60MHz) (3H, s)、 2.3-3.8(8H, m) 、 3.67(2H, brs)、 3.87
 (2H, t, J=5.7Hz)、 5.00(1H, brs)、 5.57(1H, s)、
 5.80(2H, s)、 6.0-6.7(3H, m) 、 6.90(2H, s)

〔実施例 2 ~ 25〕

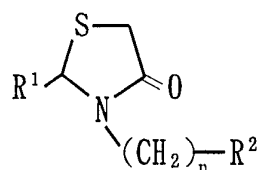
実施例 1 と同様にして相当するクロル体または相当するアミ
 25 ン体を用いて、表 7 ~ 10 に示す化合物を得た。

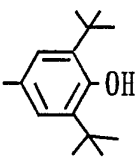
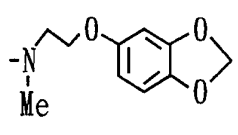
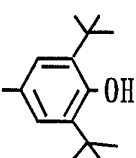
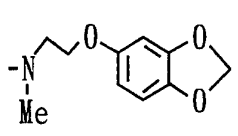
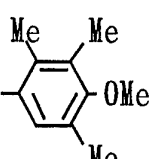
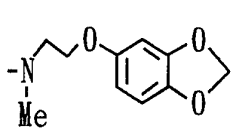
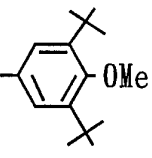
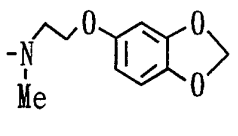
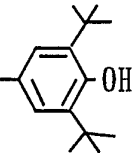
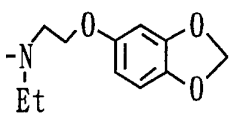
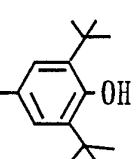
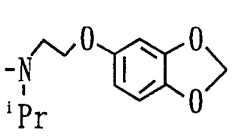
〔表 7〕



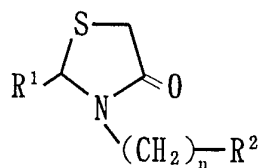
実施例	R ¹	n	R ²	物性, ¹ H-NMR(CDC1 ₃)
2		3		1.5-1.8(2H, m), 2.27(3H, s), 2.3-2.5(2H, m), 2.73(2H, t, J=5.7Hz), 2.6-3.1(1H, m), 3.5-3.7(1H, m), 3.66and3.80(2H, ABq, J=16Hz), 3.94(2H, t, J=5.7Hz), 5.59(1H, s), 5.88(2H, s), 6.2-7.2(8H, m)
3		3		1.5-1.8(2H, m), 2.23(6H, s), 2.26(3H, s), 2.3-2.5(2H, m), 2.68(2H, t, J=5.7Hz), 2.7-2.9(1H, m), 3.5-3.7(1H, m), 3.65and3.81(2H, ABq, J=16Hz), 3.91(2H, t, J=5.7Hz), 4.90(1H, brs), 5.56(1H, s), 5.90(2H, s), 6.2-6.7(3H, m), 6.88(2H, s)
4		3		1.5-1.9(2H, m), 2.17(3H, s), 2.19(3H, s), 2.21(3H, s), 2.29(3H, s), 2.3-2.5(2H, m), 2.70(2H, t, J=5.7Hz), 2.6-2.9(1H, m), 3.4-3.8(1H, m), 3.61and3.76(2H, ABq, J=16Hz), 3.91(2H, t, J=5.7Hz), 5.87(3H, brs), 5.95(1H, s), 6.1-6.9(4H, m)
5		3		1.18(6H, t, J=7.2Hz), 1.4-1.8(2H, m), 2.17(3H, s), 2.3-3.1(9H, m), 3.3-3.8(1H, m), 3.65(2H, brs), 3.83(2H, t, J=5.7Hz), 5.00(1H, brs), 5.52(1H, s), 5.78(2H, s), 6.0-6.7(3H, m), 6.80(2H, s)
6		3		1.5-1.8(2H, m), 2.25(3H, s), 2.3-2.5(2H, m), 2.70(2H, t, J=5.7Hz), 2.7-2.9(1H, m), 3.6-3.8(1H, m), 3.67and3.79(2H, ABq, J=16Hz), 3.85(6H, s), 3.93(2H, t, J=5.7Hz), 5.63(1H, s), 5.89(2H, s), 6.2-6.7(6H, m)
7		3		1.5-2.0(2H, m), 2.37(3H, s), 2.3-2.9(3H, m), 2.86(2H, t, J=5.7Hz), 3.5-3.8(1H, m), 3.64and3.79(2H, ABq, J=16Hz), 4.02(2H, t, J=5.7Hz), 5.51(1H, s), 5.88(2H, s), 6.1-6.9(4H, m), 7.14(2H, s)

〔表 8〕



実施例	R ¹	n	R ²	物性, ¹ H-NMR(CDCl ₃)
8	 *	4		1.40(18H, s), 1.1-1.9(4H, m), 2.22(3H, s), 2.2-2.8(3H, m), 2.65(2H, t, J=5.7Hz), 3.2-3.8(1H, m), 3.65(2H, brs), 3.88(2H, t, J=5.7Hz), 5.30(1H, brs), 5.52(1H, brs), 5.82(2H, s), 6.1-6.9(3H, m), 7.00(2H, s)
9	 *	5		1.40(18H, s), 1.0-1.8(6H, m), 2.23(3H, s), 2.1-3.0(3H, m), 2.67(2H, t, J=5.7Hz), 3.2-3.8(1H, m), 3.67(2H, brs), 3.90(2H, t, J=5.7Hz), 5.33(1H, brs), 5.50(1H, brs), 5.80(2H, s), 6.1-6.7(3H, m), 7.02(2H, s)
10		3		1.5-1.9(2H, m), 2.18(3H, s), 2.20(3H, s), 2.26(3H, s), 2.29(3H, s), 2.3-2.5(2H, m), 2.70(2H, t, J=5.7Hz), 2.6-3.0(1H, m), 3.5-4.0(3H, m), 3.68(3H, s), 3.92(2H, t, J=5.7Hz), 5.89(2H, s), 5.94(1H, s), 6.1-6.9(4H, m)
11		3		1.41(18H, s), 1.2-1.8(2H, m), 2.20(3H, s), 2.3-2.5(2H, m), 2.69(2H, t, J=5.7Hz), 2.6-2.9(1H, m), 3.4-3.7(1H, m), 3.65(3H, s), 3.64and3.77(2H, ABq, J=16Hz), 3.80(2H, t, J=5.7Hz), 5.57(1H, s), 5.89(2H, s), 6.2-6.8(3H, m), 7.06(2H, s)
12	 *	3		0.97(3H, t, J=6.8Hz), 1.43(18H, s), 1.2-1.8(2H, m), 2.4-2.6(4H, m), 2.7-3.0(1H, m), 2.74(2H, t, J=5.7Hz), 3.4-3.7(1H, m), 3.66and3.79(2H, ABq, J=16Hz), 3.89(2H, t, J=5.7Hz), 5.33(1H, s), 5.61(1H, s), 5.89(2H, s), 6.2-6.8(3H, m), 7.08(2H, s)
13	 *	3		0.93(6H, d, J=6.3Hz), 1.43(18H, s), 1.2-1.7(2H, m), 2.41(2H, t, J=5.7Hz), 2.6-3.0(4H, m), 3.4-3.7(1H, m), 3.62and3.75(2H, ABq, J=16Hz), 3.80(2H, t, J=5.7Hz), 5.33(1H, s), 5.57(1H, s), 5.89(2H, s), 6.2-6.8(3H, m), 7.06(2H, s)

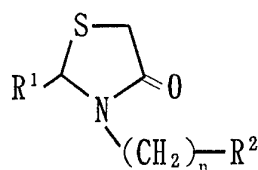
〔表 9〕



実施例	R ¹	n	R ²	物性, ¹ H-NMR(CDCl ₃)
14		3		1.43(18H, s), 1.1-1.8(2H, m), 2.21(3H, s), 2.3-2.5(2H, m), 2.70(2H, t, J=5.7Hz), 2.6-3.0(1H, m), 3.4-3.9(3H, m), 3.76(3H, s), 3.96(2H, t, J=5.7Hz), 5.30(1H, s), 5.64(1H, s), 6.79(4H, s), 7.09(2H, s)
15	 *	3		1.38(18H, s), 1.2-1.9(2H, m), 2.18(3H, s), 2.3-2.5(2H, m), 2.6-3.2(3H, m), 3.2-4.2(3H, m), 3.67(2H, brs), 3.76(6H, s), 5.22(1H, s), 5.57(1H, brs), 6.2-6.9(3H, m), 7.00(2H, s)
16		3		1.43(18H, s), 1.3-1.9(2H, m), 2.23(3H, s), 2.3-2.5(2H, m), 2.71(2H, t, J=5.7Hz), 2.6-3.0(1H, m), 3.4-3.9(3H, m), 3.77(3H, s), 3.83(6H, s), 3.97(2H, t, J=5.7Hz), 5.30(1H, s), 5.63(1H, s), 6.12(2H, s), 7.08(2H, s)
17		3		1.43(18H, s), 1.2-2.0(4H, m), 2.11(3H, s), 2.2-2.4(2H, m), 2.40(2H, t, J=7.1Hz), 2.7-2.9(1H, m), 3.4-3.6(1H, m), 3.66and3.80(2H, ABq, J=16Hz), 3.87(2H, t, J=5.7Hz), 5.31(1H, s), 5.57(1H, s), 5.88(2H, s), 6.2-6.8(3H, m), 7.07(2H, s)
18		3		1.43(18H, s), 1.3-1.9(6H, m), 2.07(3H, m), 2.1-2.5(4H, m), 2.6-3.0(1H, m), 3.4-3.7(1H, m), 3.67and3.80(2H, ABq, J=16Hz), 3.86(2H, t, J=5.7Hz), 5.30(1H, s), 5.58(1H, s), 5.88(2H, s), 6.1-6.8(3H, m), 7.07(2H, s)
19		3		1.43(18H, s), 1.2-1.9(2H, m), 2.06(3H, s), 2.1-2.4(2H, m), 2.6-3.0(1H, m), 3.34(2H, s), 3.4-3.7(1H, m), 3.64and3.78(2H, ABq, J=16Hz), 3.84(3H, s), 3.86(3H, s), 5.31(1H, s), 5.56(1H, s), 6.6-6.9(3H, m), 7.06(2H, s)

50

〔表 1 0〕



実施例	R ¹	n	R ²	物性, ¹ H-NMR(CDCl ₃)
20		3		1.41(18H, s), 1.3-1.8(2H, m), 2.53(3H, s), 2.2-2.9(7H, m), 3.4-3.7(1H, m), 3.66 and 3.81(2H, ABq, J=16Hz), 3.83(3H, s), 3.84(3H, s), 5.31(1H, s), 5.60(1H, s), 6.6-6.9(3H, m), 7.10(2H, s)
21		3		1.43(18H, s), 1.4-3.0(13H, m), 3.2-4.2(15H, m), 3.83(3H, s), 3.85(3H, s), 3.86(3H, s), 5.30(1H, s), 5.61(1H, s), 6.60(1H, d, J=8.6Hz), 6.94(1H, d, J=8.6Hz), 7.06(2H, s)
22		3		1.36(18H, s), 1.1-1.9(9H, m), 2.1-2.3(2H, m), 2.50(2H, d, J=6.6Hz), 2.7-2.9(3H, m), 3.4-3.6(1H, m), 3.66 and 3.79(2H, ABq, J=16Hz), 5.32(1H, s), 5.62(1H, s), 7.0-7.3(7H, m)
23		3		1.40(18H, s), 1.2-1.8(2H, m), 2.1-2.5(10H, m), 2.7-2.9(1H, m), 3.4-3.6(1H, m), 3.65 and 3.77(2H, ABq, J=16Hz), 4.16(1H, s), 5.27(1H, s), 5.58(1H, s), 7.04(2H, s), 7.1-7.4(10H, m)
24	 *	3		1.37(18H, s), 1.5-2.0(2H, m), 2.1-3.1(8H, m), 3.42(2H, s), 3.65(2H, brs), 3.75(6H, s), 5.39(1H, s), 5.57(1H, brs), 6.42(1H, s), 6.50(1H, s), 7.02(2H, s)
25	 *	3		1.43(18H, s), 1.0-3.2(15H, m), 3.00(3H, s), 3.67(2H, brs), 5.27(1H, s), 5.56(1H, brs), 6.7-8.0(6H, m)

〔実施例 26-A〕

2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [N-メチル-N- [2 - (3, 4 - メチレンジ
オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1, 3 - チ

5 アゾリジン - 4 - オンの合成

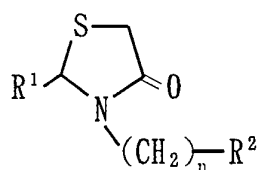
窒素雰囲気下、参考例 29 で得られた 2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - プロモプロピル) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン (89.3 mg) と、
 10 N-メチル-N- [2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミン (48.8 mg) のアセトン (5 ml) 溶液に、炭酸カリウム (34.6 mg) を加え、10 時間加熱還流した。放冷後、反応液から無機物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、クロロホルム : メタノール = 97 : 3) で精製し無色結晶の目的物
 15 67.4 mg (60%) を得た。融点 70 - 71 °C。

NMR(CDC1₃) δ ; 1.42(18H, s)、1.4-1.7(2H, m)、2.20(3H, s)、
 (200MHz) 2.3-2.5(2H, m)、2.68(2H, t, J=5.9Hz)、2.7-
 2.9(1H, m)、3.5-3.6(1H, m)、3.66and3.80
 (2H, ABq, J=16.0Hz)、3.92(2H, t, J=5.9Hz)、
 20 5.32(1H, s)、5.66(1H, s)、5.90(2H, s)、
 6.2-6.7(3H, m)、7.09(2H, s)

〔実施例 27 ~ 34〕

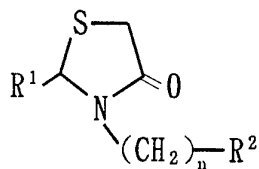
実施例 26-A と同様にして、相当するフロム体または相当するアミン体を用いて、表 11 および 12 に示す化合物を得た。

〔表 1 1〕



実施例	R ¹	n	R ²	物性, ¹ H-NMR(CDC1 ₃)
27		3		1.39(9H, s), 1.2-1.8(2H, m), 2.21(3H, s), 2.24(3H, s), 2.2-2.5(2H, m), 2.67(2H, t, J=5.7Hz), 2.6-2.9(1H, m), 3.5-3.8(1H, m), 3.67 and 3.80(2H, ABq, J=16Hz), 3.91(2H, t, J=5.7Hz), 5.19(1H, brs), 5.58(1H, s), 5.88(2H, s), 6.1-7.1(5H, m)
28		3		1.41(18H, s), 1.5-1.8(2H, m), 2.00(3H, s), 2.1-2.4(2H, m), 2.6-3.0(1H, m), 3.27(2H, s), 3.4-3.7(1H, m), 3.63 and 3.77(2H, ABq, J=16Hz), 5.31(1H, s), 5.56(1H, s), 5.90(2H, s), 6.5-6.8(3H, m), 7.09(2H, s)
29		3		1.31(18H, s), 1.4-1.8(2H, m), 2.20(3H, s), 2.2-2.4(2H, m), 2.67(2H, t, J=5.7Hz), 2.7-2.9(1H, m), 3.4-3.7(1H, m), 3.67 and 3.80(2H, ABq, J=16Hz), 3.91(2H, t, J=5.7Hz), 5.63(1H, s), 5.89(2H, s), 6.1-6.8(3H, m), 7.10(2H, s), 7.37(1H, s)
30		3		1.27(18H, s), 1.4-1.8(2H, m), 2.16(3H, s), 2.29(3H, s), 2.2-2.4(2H, m), 2.64(2H, t, J=5.9Hz), 2.7-2.9(1H, m), 3.5-3.6(1H, m), 3.62 and 3.73(2H, ABq, J=16Hz), 3.89(2H, t, J=5.9Hz), 5.61(1H, s), 5.80(2H, s), 6.2-7.2(5H, m)
31		3		1.42(18H, s), 1.5-1.7(3H, m), 2.61(2H, t, J=6.9Hz), 2.8-2.9(1H, m), 2.89(2H, t, J=5.3Hz), 3.6-3.7(1H, m), 3.68 and 3.78(2H, ABq, J=16Hz), 3.95(2H, t, J=5.3Hz), 5.34(1H, brs), 5.60(1H, s), 5.90(2H, s), 6.2-6.8(3H, m), 7.08(2H, s)
32		3		1.41(18H, s), 1.4-2.0(2H, m), 2.21(3H, s), 2.2-2.6(2H, m), 2.72(2H, t, J=5.7Hz), 2.7-3.0(1H, m), 3.4-3.7(1H, m), 3.68 and 3.81(2H, ABq, J=16Hz), 3.96(2H, t, J=5.7Hz), 5.30(1H, s), 5.61(1H, s), 6.6-7.3(6H, m)

〔表 1 2〕



実施例	R ¹	n	R ²	物性, ¹ H-NMR(CDCl ₃)
33		3		1.42(18H, s), 1.5-1.8(5H, m), 1.9-2.1(2H, m), 2.2-2.4(4H, m), 2.5-2.9(3H, m), 3.4-3.7(1H, m), 3.63and3.77(2H, ABq, J=16Hz), 5.32(1H, s), 5.60(1H, s), 7.05 (2H, s), 7.2-7.4(4H, m)
34		3		1.43(18H, s), 1.5-1.8(4H, m), 1. 8-2.0(2H, m), 2.0-2.4(4H, m), 2. 5-2.7(2H, m), 2.7-2.9(1H, m), 3. 5-3.7(1H, m), 3.67and3.78(2H, A Bq, J=16Hz), 4.0-4.2(1H, m), 5.3 1(1H, s), 5.62(1H, s), 5.91(2H, s), 6.2-6.8(3H, m), 7.08(2H, s)

[参考例 3 3]

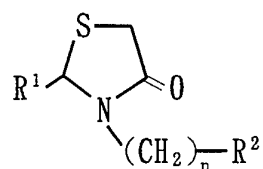
2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - (N-メチルアミノ) プロピル] - 1, 3 - チア
ソリジン - 4 - オンの臭化水素酸塩の合成

- 5 窒素雰囲気下、参考例 2 9 で得られた 2 - (3, 5 - ジー
 tert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - プロモ
 プロピル) - 1, 3 - チアソリジン - 4 - オン (1.10 g) と、
 40%メチルアミンのメタノール溶液 (20 ml)、アセトニト
 10 リル (15 ml) の混合溶液を、室温で 15 時間攪拌した。反応
 後、溶媒および過剰のメチルアミンを減圧下に留去した。残渣
 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、クロロホルム :
 メタノール = 95 : 5) で精製し、淡橙色結晶の目的物
 0.90 g (76%) を得た。融点 195 - 196 °C
 NMR(CDCl₃) δ ; 1.42(18H, s)、1.6-2.2(2H, m)、2.67(3H, s)、
 15 (60MHz) 2.6-3.6(4H, m)、3.77(2H, brs)、5.33(1H, s)、
 5.63(1H, brs)、7.08(2H, s)

参考例 3 3 と同様にしてメチルアミンの代わりに相当するア
 ミンを用いて表 1 3 に示す化合物を得た。

- 20 参考例 3 5 のシリカゲルカラムクロマトグラフィーでは、展
 開溶媒として 1%トリエチルアミンを含有するクロロホルム :
 メタノール = 95 : 5 混合溶媒を使用した。

〔表 1 3〕



参考例	R ¹	n	R ²	物性, ¹ H-NMR(CDCl ₃)
34	 *	3	 -NH · HBr	0.4-1.0(4H, m), 1.43(18H, s), 1.5-2.5(3H, m), 2.6-3.7(4H, m), 3.75(2H, brs), 5.33(1H, brs), 5.52(1H, brs), 7.07 (2H, s)
35		3	 -NH OH	1.43(18H, s), 1.4-1.8(3H, m), 2.4-3.2(7H, m), 3.4-4.0(4H, m), 5.30(1H, s), 5.55(1H, s), 7.06(2H, s)

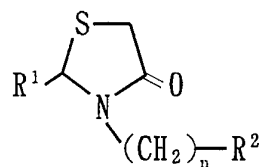
〔実施例 26-B〕

窒素雰囲気下、参考例 33 で得られた 2- (3, 5-ジ-tert-
-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-3- [3- (N-メチ
ルアミノ) プロピル]-1, 3-チアソリジン-4-オンの臭化
5 水素酸塩 (380 mg) と、2- (3, 4-メチレンジオキシフェ
ノキシ) エチルブロミド (260 mg) のアセトン (10 ml) 溶
液に、炭酸カリウム (300 mg) を加え、10 時間加熱還流し
た。放冷後、反応液から無機物を濾別し、濾液を減圧下濃縮し
た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、
10 クロロホルム : メタノール = 97 : 3) で精製し、実施例 26
-A と同一の化合物 350 mg (64%) を得た。

〔実施例 35 ~ 37〕

実施例 26-B と同様にして、表 13 で得られた化合物に相
当するプロマイド体を反応させることにより、表 14 の化合物
15 を得た。

〔表 1 4〕



実施例	R ¹	n	R ²	物性, ¹ H-NMR(CDCl ₃)
35	 *	3		1. 43(18H, s), 1. 2-2. 0(2H, m), 2. 05(3H, s), 2. 0-3. 3(4H, m), 3. 40(2H, s), 3. 70(2H, brs), 5. 30(1H, s), 5. 57(1H, brs), 7. 07(2H, s), 7. 20(5H, s)
36	 *	3		0. 2-0. 6(4H, m), 1. 40(18H, s), 1. 2-2. 1(2H, m), 2. 2-3. 5(5H, m), 3. 57(2H, s), 3. 63(2H, brs), 5. 23(1H, s), 5. 42(1H, brs), 6. 97(2H, s), 7. 12(5H, s)
37		3		1. 41(18H, s), 1. 4-2. 0(2H, m), 2. 4-3. 0(7H, m), 3. 4-3. 7(4H, m), 3. 64and3. 77(2H, ABq, J=16 Hz), 3. 89(2H, t, J=5. 7Hz), 5. 30(1H, s), 5. 54(1H, s), 5. 89(2H, s), 6. 1-6. 8(3H, m), 7. 06(2H, s)

〔実施例 38〕

2 - (3, 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (3,
4 - メチレンジオキシフェノキシ) プロピル] アミノ] プロピ
 5 ル] - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オンの合成

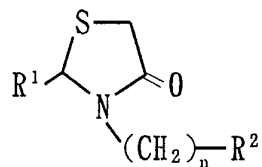
参考例 33 で得られた 2 - (3, 5 - ジ - tert - ブチル - 4 -
 ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - (N - メチルアミノ) プロ
 ピル] - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン (0.50 g) のアセト
 ニトリル (10 ml) 溶液に室温下 2, 3 - エポキシプロピル -
 10 3, 4 - メチレンジオキシフェニルエーテル (0.26 g) を加え、
 8 時間加熱還流した。放冷後、氷 - 水にあげ酢酸エチルで抽出
 した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾
 燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロ
 マトグラフィー (展開溶媒、クロロホルム : メタノール = 98
 15 : 2) で精製して、無色油状物の目的物 0.72 g (95%) を
 得た。

NMR(CDC1₃) δ ; 1.43(18H, s)、1.4-1.8(2H, m)、2.17(3H, s)、
 (270MHz) 2.2-2.6(4H, m)、2.7-3.0(1H, m)、3.4-3.7(1H,
 m)、3.67 and 3.80(2H, ABq, J=16.0Hz)、3.8-
 20 4.1(4H, m)、5.33(1H, s)、5.57(1H, s)、
 5.91(2H, s)、6.2-6.8(3H, m)、7.09(2H, s)

〔実施例 39, 40〕

実施例 38 と同様にして相当するエポキシ体を用いて、表
 15 に示す化合物を得た。

〔表 1 5〕



実施例	R ¹	n	R ²	物性, ¹ H-NMR(CDCl ₃)
39		3		1.43(18H, s), 1.4-1.8(2H, m), 2.19(3H, s), 2.2-3.0(6H, m), 3.3-3.7(1H, m), 3.66 and 3.79 (2H, ABq, J=16Hz), 3.8-4.2(3 H, m), 5.31(1H, s), 5.54(1H, s) 6.7-7.0(3H, m), 7.06(2H, s), 7.1-7.5(2H, m)
40		3		1.43(18H, s), 1.4-1.9(2H, m), 2.16(3H, s), 2.2-3.0(6H, m), 3.3-4.2(6H, m), 3.74(3H, s), 5.31(1H, s), 5.54(1H, s), 6.81 (4H, s), 7.06(2H, s)

〔参考例 3 6〕

3 - [N-メチル-N-〔2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)エチル〕アミノ〕プロピルアミンの合成

N-メチル-N-〔2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)エチル〕アミン (1.0 g)、N-(3-プロモプロピル)フタルイミド (1.51 g)、および炭酸カリウム (0.78 g) をアセトン (20 ml) に懸濁した後、3時間加熱還流した。放冷後、反応混合物中の無機物を濾去し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製して、褐色油状物の N-[3-[N'-メチル-N'-〔2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)エチル〕アミノ〕プロピル]フタルイミド 1.82 g (93%) を得た。

NMR(CDC1₃) δ ; 1.5-2.2(2H, m)、2.28(3H, s)、2.3-2.9(4H, m)、3.72(2H, t, J=7.0Hz)、3.90(2H, t, J=6.0Hz)、5.82(2H, s)、6.0-6.8(3H, m)、7.4-8.0(4H, m)

次いで、得られた N-[3-[N'-メチル-N'-〔2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)エチル〕アミノ〕プロピル]フタルイミド (1.82 g) をメタノール (10 ml) に溶解した後、40%メチルアミンのメタノール溶液 (10 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒および過剰のメチルアミンを減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、1%トリエチルアミンを含有するクロロホルム : メタノール = 1 : 1 溶液) で精製し、淡褐色油状

物の目的物 0.74 g (62%) を得た。

NMR(CDC1₃) δ ; 1.33(2H, s)、1.1-2.1(2H, m)、2.27(3H, s)、
(60MHz) 2.2-3.0(6H, m)、3.90(2H, t, J=6.0Hz)、5.77
(2H, s)、6.0-6.8(3H, m)

5 [参考例 37]

2-[N-メチル-N-[2-(3,4-メチレンジオキシ
フェノキシ)エチル]アミノ]エチルアミンの合成

参考例 36 と同様にして、N-(3-ブロモプロピル)フタルイミドの代わりに N-(2-ブロモエチル)フタルイミドを用いて、目的物を得た。

NMR(CDC1₃) δ ; 2.34(3H, s)、2.0-3.2(8H, m)、3.90(2H, t,
(60MHz) J=6.0Hz)、5.85(2H, s)、6.0-6.9(3H, m)

[実施例 41-A]

2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)
15 -3-[3-[N-メチル-N-[2-(3,4-メチレンジ
オキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-5-メチル
-1,3-チアゾリジン-4-オンの合成

参考例 1 と同様にして、3-アミノプロパノールの代わりに
3-[N-メチル-N-[2-(3,4-メチレンジオキシフェ
20 ノキシ)エチル]アミノ]プロピルアミンを用い、α-メル
カプト酢酸の代わりに 2-メルカプトプロピオン酸を用いて、
目的物を得た。

NMR(CDC1₃) δ ; 1.42(18H, s)、1.2-1.8(2H, m)、1.58(3×2/5H,
(270MHz) d, J=6.9Hz)、1.65(3×3/5H, d, J=6.9Hz)、
25 2.20(3×3/5H, s)、2.23(3×2/5H, s)、2.2-

2.5(2H, m)、2.6-2.9(3H, m)、3.4-3.7(1H, m)、
 3.8-4.1(3H, m)、5.29(2/5H, s)、5.30(3/5H,
 s)、5.56(3/5H, s)、5.57(2/5H, brs)、5.90
 (2H, s)、6.2-6.8(3H, m)、7.05(2×2/5H, s)、
 5 7.11(2×3/5H, s)

〔実施例 4 2〕

2 - (3, 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [2 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
オキシフェノキシ) エチル] アミノ] エチル] - 1, 3 - チア
 10 ゾリジン - 4 - オンの合成

参考例 1 と同様にして、3 - アミノプロパノールの代わりに
 2 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジオキシフ
 ェノキシ) エチル] アミノ] エチルアミンを用いて、目的物を
 得た。

15 NMR(CDC1₃) δ ; 1.40(18H, s)、2.20(3H, s)、2.5-3.0(5H, m)、
 (60MHz) 3.3-4.1(3H, m)、3.65(2H, brs)、5.23(1H,
 s)、5.73(1H, s)、5.82(2H, s)、6.0-6.8
 (3H, m)、7.00(2H, s)

〔実施例 4 3〕

20 2 - (3 - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 -
[3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジオキシ
フェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1, 3 - チアゾリ
ジン - 4 - オンの合成

実施例 2 6 - A で得られた 2 - (3, 5 - ジ - tert - ブ
 25 チル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N - メチル -

N-〔2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)エチル〕アミノ〕プロピル〕-1,3-チアゾリジン-4-オン (0.35 g) を酢酸 (5 ml) に溶解させた後、47%臭化水素水 (5 ml) を加え、室温で7日間攪拌した。反応終了後、氷冷した5%炭酸ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出した。次いで有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=98：2) で精製して淡褐色油状物の目的物0.05 g (16%) を得た。

10 NMR(CDCl₃) δ ; 1.37(9H, s)、1.2-1.9(2H, m)、2.26(3H, s)、
(200MHz) 2.1-2.5(2H, m)、2.71(2H, t, J=5.7Hz)、2.6-
3.0(1H, m)、3.4-3.8(1H, m)、3.67 and 3.80
(2H, ABq, J=16.0Hz)、3.94(2H, t, J=5.7Hz)、
5.60(1H, s)、5.82(1H, s)、5.88(2H, s)、
15 6.1-7.0(5H, m)、7.14(1H, s)

〔参考例38〕

参考例1と同様にして、 α -メルカプト酢酸の代わりに2-メルカプトプロピオン酸を用いて、2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オンを得た。

20 NMR(CDCl₃) δ ; 1.43(18H, s)、1.1-1.7(2H, m)、1.60(3 $\times$ 1/4H,
(200MHz) d, J=6.9Hz)、1.67(3 $\times$ 3/4H, d, J=6.9Hz)、
3.0-3.3(1H, m)、3.3-3.7(4H, m)、3.9-4.2
25 (1H, m)、5.34(1/4H, s)、5.36(3/4H, s)、

64

5.49(3/4H, s)、5.52(1/4H, s)、7.07(2×
1/4H, s)、7.12(2×3/4H, s)

〔参考例 39, 40〕

参考例 38 と同様にして、2-メルカプトプロピオン酸の代
5 わりに相当する α -メルカプトカルボン酸を用いて、表 16 に
示す化合物を得た。

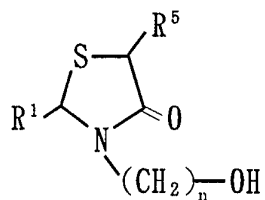
10

15

20

25

〔表 1 6〕



参考例	R ¹	n	R ⁵	物性, ¹ H-NMR(CDCl ₃)
39		3		1.40(18H, s), 1.2-1.8(2H, m), 2.56(1H, brs), 3.0-3.8 (4H, m), 5.10(1H, s), 5.33(1H, s), 5.57(1H, s), 7.0-7.7(7H, m)
40		3		1.43(18H, s), 1.1-1.8(2H, m), 3.0-3.7(5H, m), 3.81(3H, s), 5.08(1H, s), 5.37(1H, s), 5.58(1H, s), 6.91(2H, d, J= 8.7Hz), 7.20(2H, s), 7.44 (2H, d, J=8.7Hz)

〔参考例 4 1〕

2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - カルボキシメチル -
1, 3 - チアゾリジン - 4 - オンの合成

- 5 窒素雰囲気下、3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロ
 キシベンズアルデヒド (23.4 g) と3 - アミノプロパノール
 (9.01 g) をベンゼン (200 ml) に懸濁した後、Dean-
 Stark 水分離器を取付け2時間加熱還流した。放冷後、反応液
 10 にチオリンゴ酸 (19.52 g) を加え、さらに3時間加熱還流
 した。ベンゼンを留去し、得られた白色固体を含水メタノール
 より再結晶して、無色結晶の目的物10.5 g (25%) を得た。
 融点227 ~ 228℃
 NMR(d_6 -DMSO) δ ; 1.37(18H, s)、1.2-1.8(2H, m)、2.3-
 (200MHz) 2.8(1H, m)、3.0-3.6(5H, m)、4.0-
 15 4.2(1H, m)、4.37(1H, brs)、5.73
 (1H, s)、7.10(2H, s)、7.13(1H, s)

〔参考例 4 2〕

- 参考例 17 と同様にして、2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル -
 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル)
 20 - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オンから2 - (3, 5 -
 ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 -
 クロロプロピル) - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン
 を得た。
 NMR($CDCl_3$) ; 1.42(18H, s)、1.1-2.2(5H, m)、2.7-4.2(5H, m)、
 25 (60MHz) 5.23(1H, s)、5.43(1H, brs)、6.97(2H, brs)

67

〔参考例 4 3 , 4 4 〕

参考例 2 9 と同様にして、参考例 3 9 , 4 0 で得られた化合物より表 1 7 に示す化合物を得た。

5

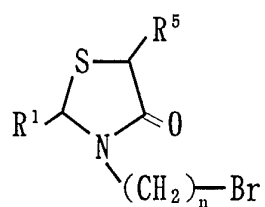
10

15

20

25

〔表 1 7〕



参考例	R^1	n	R^5	物性, $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$
43		3		1.43(18H, s), 1.7-2.3(2H, m), 2.8-3.7(4H, m), 5.04(1H, s), 5.32(1H, s), 5.60(1H, s), 7.0-7.7(7H, m)
44		3		1.43(18H, s), 1.7-2.3(2H, m), 2.9-3.7(4H, m), 3.81(3H, s), 5.03(1H, s), 5.35(1H, s), 5.61(1H, s), 6.91(2H, d, J= 8.7Hz), 7.21(2H, s), 7.43 (2H, d, J=8.7Hz)

〔参考例 4 5〕

2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - (3 - プロモプロピル) - 5 - エトキシカルボニルメチ
ル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オンの合成

- 5 窒素雰囲気下、参考例 4 1 で得られた 2 - (3, 5 - ジーtert-
ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシ
プロピル) - 5 - カルボキシメチル - 1, 3 - チアゾリジン - 4
- オン (2.45 g) のジエチルエーテル (30 ml) 懸濁液に三
臭化リン (3.45 g) を加え室温で 3 時間攪拌した。次いで、
10 エタノール (30 ml) を氷冷下滴下し、室温で一夜攪拌した。
反応後、反応液を氷水 (100 ml) に注ぎ、目的物を酢酸エチ
ルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ
ウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、酢酸エチル : n - ヘ
15 キサン = 20 : 80) で精製し、さらにクロロホルム / n - ヘ
キサンから再結晶して無色結晶の目的物 1.50 g (51%) を
得た。融点 154 ~ 155 °C。

- NMR(CDC1₃) δ ; 1.26(3H, t, J=7.1Hz)、1.43(18H, s)、1.6-
(200MHz) 2.2(2H, m)、2.6-3.1(2H, m)、3.2-3.6(4H, m)、
20 4.17(2H, q, J=7.1Hz)、4.1-4.4(1H, m)、5.33
(1H, s)、5.53(1H, s)、7.14(2H, s)

〔参考例 4 6〕

- 参考例 4 5 と同様の方法で、エタノールの代わりにイソプロ
ピルアルコールを用いることにより 2 - (3, 5 - ジーtert-ブ
25 チル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - プロモプロピル)

－ 5 － イソプロポキシカルボニルメチル－ 1, 3－チアゾリジン－ 4－オンを無色結晶として得た。融点 170 ～ 171℃

NMR(CDC1₃) δ ; 1.24(6H, d, J=5.7Hz)、1.43(18H, s)、1.6-

(200MHz) 2.2(2H, m)、2.6-3.7(6H, m)、4.1-4.4(1H, m)、

5 4.8-5.2(1H, m)、5.33(1H, s)、5.53(1H, s)、

7.14(2H, s)

〔実施例 41-B〕

2－(3,5－ジ－tert－ブチル－4－ヒドロキシフェニル)

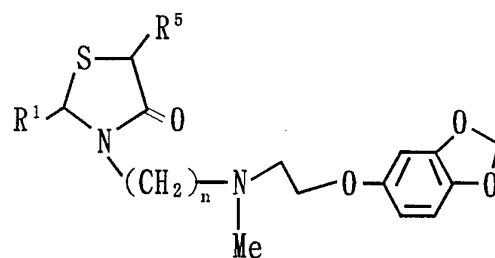
10 10 3－〔3－〔N－メチル－N－〔2－(3,4－メチレンジ
オキシフェノキシ)エチル〕アミノ〕プロピル〕－5－メチル
－1,3－チアゾリジン－4－オンの合成

実施例 1 と同様の方法で、参考例 42 で得られた 2－(3,5
－ジ－tert－ブチル－4－ヒドロキシフェニル)－3－(3－
クロロプロピル)－5－メチル－1,3－チアゾリジン－4－
15 オンを用い、目的物を得た。得られた化合物の機器分析データ
は、実施例 41-A で得られた化合物のものと同一であった。

〔実施例 44, 45〕

実施例 26-A と同様の方法で、2－(3,5－ジ－tert－ブ
チル－4－ヒドロキシフェニル)－3－(3－ブロモプロピル)
20 20 1,3－チアゾリジン－4－オンの代わりに、参考例 43,
44 で得られた化合物を用いることにより表 18 に示す化合物
を得た。

〔表 1 8〕



実施例	R ¹	n	R ⁵	物性, ¹ H-NMR(CDCl ₃)
44		3		1.41(18H, s), 1.4-1.9(2H, m), 2.20(3H, s), 2.2-2.5(2H, m), 2.67(2H, t, J=5.7Hz), 2.7- 3.0(1H, m), 3.3-3.8(1H, m), 3.92(2H, t, J=5.7Hz), 5.03 (1H, s), 5.29(1H, s), 5.65 (1H, s), 5.86(2H, s), 6.1- 6.8(3H, m), 6.9-7.7(7H, m)
45		3		1.42(18H, s), 1.4-1.9(2H, m), 2.20(3H, s), 2.2-2.5(2H, m), 2.64(2H, t, J=5.7Hz), 2.7-3.0 (1H, m), 3.4-3.7(1H, m), 3.79 (3H, s), 3.92(2H, t, J=5.7Hz) 4.98(1H, s), 5.30(1H, s), 5.64(1H, s), 5.88(2H, s), 6.1 -6.8(3H, m), 6.85(2H, d, J= 8.7Hz), 7.15(2H, s), 7.41 (2H, d, J=8.7Hz)

〔実施例 46〕

2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5 - エトキ
 5 シカルボニルメチル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オンの合成

実施例 26 - A と同様の方法で、2 - (3, 5 - ジーtert-
 ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - プロモプロピ
 ル) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オンの代わりに、参考例
 45 で得られた 2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒ
 10 ドロキシフェニル) - 3 - (3 - プロモプロピル) - 5 - エト
 キシカルボニルメチル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オンを用
 いることにより、無色結晶として目的物を得た。融点 88 ~
 89 °C

NMR(CDC1₃) δ ; 1.26(3H, t, J=7.1Hz)、1.41(18H, s)、1.4-
 15 (200MHz) 1.9(2H, m)、2.19(3H, s)、2.3-2.5(2H, m)、
 2.67(2H, t, J=5.7Hz)、2.7-3.0(2H, m)、3.2-
 3.7(2H, m)、3.91(2H, t, J=5.7Hz)、4.17(2H,
 q, J=7.1Hz)、4.1-4.4(1H, m)、5.29(1H, s)、
 5.58(1H, s)、5.89(2H, s)、6.1-6.8(3H, m)、
 20 7.09(2H, s)

〔実施例 47〕

実施例 46 と同様にして、2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル -
 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - プロモプロピル) - 5
 - エトキシカルボニルメチル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オ
 25 ンの代わりに 2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシ

フェニル) - 3 - (3 - プロモプロピル) - 5 - イソプロポキシカルボニルメチル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オンを用いて、
 2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) -
 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジオキシ
 5 フェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5 - イソプロポキシカルボニルメチル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オンを無色結晶として得た。融点 81 ~ 82 °C

NMR(CDCl₃) δ ; 1.23(6H, d, J=5.7Hz)、1.41(18H, s)、1.4-
 (200MHz) 2.0(2H, m)、2.20(3H, s)、2.2-2.5(2H, m)、
 10 2.5-3.0(4H, m)、3.1-3.7(2H, m)、3.93(2H, t, J=5.7Hz)、4.1-4.4(1H, m)、4.8-5.2(1H, m)、5.30(1H, s)、5.57(1H, s)、5.89(2H, s)、6.1-6.8(3H, m)、7.10(2H, s)

[実施例 48]

15 2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5 - カルボキシメチル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オンの合成

実施例 46 で得られた 2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 -
 20 ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5 - エトキシカルボニルメチル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン (100 mg) をエタノール (5 ml) に溶解した後、水酸化ナトリウム (200 mg) の 20% 含水エタノール溶液を
 25 加え、室温下で一夜攪拌した。反応後、反応液を 1 N - 塩酸で

中和し、減圧下で濃縮した。次いで残渣に水 (50 ml) とクロロホルム (50 ml) の混合液を加え、攪拌した後、有機層を分取した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣を n-ヘキサンのトリチュレートして淡黄色固体の目的物 80 mg (84%) を得た。

NMR(CDC1₃) δ ; 1.41(18/2H, s)、1.42(18/2H, s)、1.4-2.4 (200MHz) (2H, m)、2.85(3/2H, s)、2.90(3/2H, s)、2.7-3.8(8H, m)、4.1-4.7(3H, m)、5.2-5.4 (1H, m)、5.66(1/2H, brs)、5.81(1/2H, brs)、5.89(2H, s)、6.2-6.7(3H, m)、7.13(2/2H, s)、7.14(2/2H, s)

[実施例 49]

2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N-メチル-N- (2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル) アミノ] プロピル] - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オンの合成

実施例 46 で得られた 2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N-メチル-N- (2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル) アミノ] プロピル] - 5 - エトキシカルボニルメチル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン (80 mg) の乾燥テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、リチウムアルミニウムヒドライド (20 mg) を -78℃ で加え、0℃ で 3 時間攪拌した。次いで反応液に含水テトラヒドロフラン (5 ml) を加え、同温度で 1 時間攪拌した後、1 N

—塩酸で中和し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝95：5）で精製して、無色油状物の目的物68mg（86％）を得た。

- 5 NMR(CDC1₃) δ ; 1.41(18H, s)、1.3-1.8(4H, m)、2.19(3H, s)、
 (200MHz) 2.2-2.5(3H, m)、2.67(2H, t, J=5.7Hz)、2.7-
 2.9(1H, m)、3.4-3.6(1H, m)、3.8-4.0(2H, m)、
 3.91(2H, t, J=5.7Hz)、4.04(1H, t, J=5.7Hz)、
 5.33(1H, s)、5.60(1H, s)、5.90(2H, s)、
 10 6.2-6.7(3H, m)、7.12(2H, s)

〔参考例47〕

2 - (3, 5 - ジーtert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - (3 - クロロプロピル) - 5 - (1 - ピロリジンカルボ
ニルメチル) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オンの合成

- 15 参考例41で得られた2 - (3, 5 - ジーtert - ブチル - 4 -
 ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 5
 - カルボキシメチル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン (0.61
 g) のジクロロメタン (20 ml) 懸濁液にチオニルクロライド
 (0.38 g) と触媒量のジメチルホルムアミドを加え、2時間
 20 加熱還流した。放冷後、この反応液をピロリジン (1.02 g)
 のジクロロメタン (20 ml) 溶液に氷冷下滴下し、同温度で1
 時間攪拌した。反応後、氷水にあけ、クロロホルムで抽出した。
 次いで、有機層を1N - 塩酸と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
 25 ナトリウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシ
 リカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム

76

: メタノール = 97 : 3) で精製し、さらにクロロホルム / n
-ヘキサンから再結晶することにより、無色結晶の目的物 0.6
5 g (92%) を得た。融点 193 ~ 194 °C

NMR(CDC1₃) δ ; 1.43(18H, s)、1.4-2.2(6H, m)、2.5-3.1(2H,
5 (200MHz) m)、3.2-3.7(8H, m)、4.2-4.5(1H, m)、5.29
(1H, s)、5.53(1H, s)、7.08(2H, s)

[参考例 48 ~ 50]

参考例 47 と同様にして、ピロリジンの代わりに相当するア
ミンを用いて表 19 に示す化合物を得た。

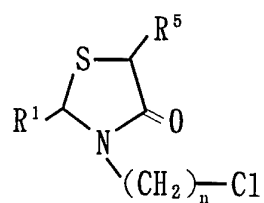
10

15

20

25

〔表 1 9〕



参考例	R^1	n	R^5	物性, $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$
48		3		1.43(18H, s), 1.4-2.2(2H, m), 2.5-3.2(2H, m), 2.95(3H, s), 3.00(3H, s), 3.3-3.8(4H, m), 4.1-4.5(1H, m), 5.29(1H, s), 5.53(1H, s), 7.09(2H, s)
49		3		1.42(18H, s), 1.6-2.1(2H, m), 2.6-3.2(2H, m), 3.3-3.8 (12H, m), 4.2-4.5(1H, m), 5.30(1H, s), 5.53(1H, s), 7.08(2H, s)
50		3		1.41(18H, s), 1.6-2.1(2H, m), 2.24(6H, s), 2.3-2.6(2H, m), 2.6-3.1(2H, m), 2.94(3×2/5H , s), 3.01(3×3/5H, s), 3.2-3. 8(7H, m), 4.1-4.5(1H, m), 5.28 (1H, s), 5.52(1H, s), 7.08 (2H, s)

〔実施例 50〕

2 - (3, 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジオ
キシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5 - (1 - ビ
ロリジンカルボニルメチル) - 1, 3 - チアソリジン - 4 - オン

の合成

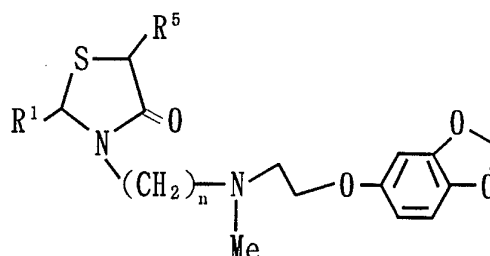
実施例 1 と同様の方法で、2 - (3, 5 - ジイソプロピル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - クロロプロピル) - 1, 3 - チアソリジン - 4 - オンの代わりに、参考例 47 で得られた
 2 - (3, 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - クロロプロピル) - 5 - (1 - ビロリジンカルボニルメチル) - 1, 3 - チアソリジン - 4 - オンを用いて、淡褐色油状物の目的物を得た。

NMR(CDC1₃) δ ; 1.41(18H, s)、1.4-2.1(6H, m)、2.20(3H, s)、
 (200MHz) 2.2-2.5(2H, m)、2.5-3.1(4H, m)、3.2-3.8
 (6H, m)、3.93(2H, t, J=5.7Hz)、4.2-4.5
 (1H, m)、5.29(1H, s)、5.57(1H, s)、5.88
 (2H, s)、6.1-6.8(3H, m)、6.9-7.2(2H, m)

〔実施例 51 ~ 53〕

実施例 50 と同様の方法で、2 - (3, 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (クロロプロピル) - 5 - (1 - ビロリジンカルボニルメチル) - 1, 3 - チアソリジン - 4 - オンの代わりに参考例 48 ~ 50 で得られた化合物を用いて表 20 に示す化合物を得た。

〔表 2 0〕



実施例	R ¹	n	R ⁵	物性, ¹ H-NMR(CDCl ₃)
51		3		1.41(18H, s), 1.4-1.9(2H, m), 2.20(3H, s), 2.2-2.5(2H, m), 2.5-3.1(4H, m), 2.94(3H, s), 2.98(3H, s), 3.2-3.8(2H, m), 3.92(2H, t, J=5.7Hz), 4.1-4.5(1H, m), 5.25(1H, s), 5.56(1H, s), 5.88(2H, s), 6.1-6.8(3H, m), 6.9-7.29(2H, m)
52		3		1.41(18H, s), 1.4-2.0(2H, m), 2.20(3H, s), 2.2-3.0(5H, m), 3.1-3.8(11H, m), 3.92(2H, t, J=5.7Hz), 4.1-4.5(1H, m), 5.28(1H, s), 5.57(1H, s), 5.88(2H, s), 6.1-6.8(3H, m), 6.9-7.2(2H, m)
53		3		1.41(18H, s), 2.0-3.1(7H, m), 2.20(3H, s), 2.31(6H, s), 2.94(3×2/5H, s), 3.01(3×3/5H, s), 3.2-3.8(5H, m), 3.92(2H, t, J=5.7Hz), 4.1-4.5(1H, m), 5.28(1H, s), 5.56(1H, s), 5.88(2H, s), 6.1-6.8(3H, m), 7.0-7.2(2H, m)

〔参考例 5 1〕

2 - (3, 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - (3 - プロモプロピル) - 5 - メトキシ - 1, 3 - チアゾ
リジン - 4 - オンの合成

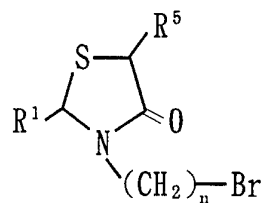
5 参考例 2 9 で得られた 2 - (3, 5 - ジ - tert - ブチル - 4 -
 ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - プロモプロピル) - 1, 3 -
 チアゾリジン - 4 - オン (1.0 g) のジクロロメタン (15 ml)
 溶液にスルフルクロライド (0.36 g) を氷 - 水冷却下滴下
 し、室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に
 10 メタノール (10 ml) を加え、室温で一夜攪拌した。次いで反
 応液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
 フィー (展開溶媒、クロロホルム) で精製して淡褐色油状物の
 目的物 0.59 g (48%) を得た。

 NMR(CDC1₃) δ ; 1.42(18H, s)、1.5-2.3(2H, m)、2.8-3.6(4H,
 15 (200MHz) m)、3.46(3×2/5H, s)、3.52(3×3/5H, S)、
 5.2-6.1(3H, m)、7.08(2×2/5H, s)、7.12(2×
 3/5H, s)

〔参考例 5 2 ~ 5 3〕

 参考例 5 1 と同様の方法で、メタノールの代わりにエチレン
 20 グリコールを用いて表 2 1 に示す化合物を得た。

〔表 2 1〕



参考例	R ¹	n	R ⁵	物性, ¹ H-NMR(CDCl ₃)
52		3		1.43(18H, s), 1.7-2.4(2H, m), 2.8-4.1(9H, m), 5.2-5.9(3H, m), 7.12(2×½H, s), 7.22(2×½H, s)
53		3		1.43(18H, s), 1.7-2.3(2H, m), 2.9-3.7(4H, m), 4.1-4.5(4H, m), 5.35(1H, s), 5.53(1H, s) 7.22(2H, s)

〔実施例 5 4〕

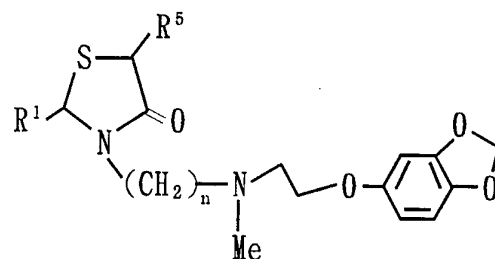
2 - (3, 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
 - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジオ
 キシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5 - メトキシ
 5 - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オンの合成

実施例 2 6 - A と同様の方法で、2 - (3, 5 - ジ - tert - ブ
 チル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - プロモプロピル)
 - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オンの代わりに、参考例 5 1 で得
 られた 2 - (3, 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニ
 10 ル) - 3 - (3 - プロモプロピル) - 5 - メトキシ - 1, 3 - チ
 アゾリジン - 4 - オンを用いて淡褐色油状物の目的物を得た。
 NMR(CDC1₃) δ ; 1.41(18H, s)、1.4-1.9(2H, m)、2.18(3×2/5H,
 (270MHz) s)、2.22(3×3/5H, s)、2.2-3.1(5H, m)、3.46
 (3×2/5H, s)、3.51(3×3/5H, s)、3.5-3.7
 15 (1H, m)、3.8-4.1(2H, m)、5.2-5.8(3H, m)、
 5.90(2H, s)、6.1-6.8(3H, m)、7.21(2×2/5H,
 s)、7.26(2×3/5H, s)

〔実施例 5 5 ~ 5 6〕

実施例 5 4 と同様の方法で 2 - (3, 5 - ジ - tert - ブチル -
 20 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - プロモプロピル) - 5
 - メトキシ - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オンの代わりに参考例
 5 2, 5 3 で得られた化合物を用いて表 2 2 に示す化合物を得
 た。

〔表 2 2〕



実施例	R ¹	n	R ⁵	物性, ¹ H-NMR(CDCl ₃)
55		3		1.41(18H, s), 1.4-2.0(2H, m), 2.18(3×2/5H, s), 2.22 (3×3/5H, s), 2.2-3.0(5H, m) 3.4-4.1(8H, m), 5.2-5.9(3H, m), 5.90(2H, s), 6.1-6.8(3H, m), 7.09(2×2/5H, s), 7.18(2×3/5H, s)
56		3		1.41(18H, s), 1.4-2.0(2H, m), 2.21(3H, s), 2.2-2.6(2H, m), 2.68(2H, t, J=5.9Hz), 2.7- 3.0(1H, m), 3.4-3.7(1H, m), 3.93(2H, t, J=5.9Hz), 4.0- 4.5(4H, m), 5.31(1H, s), 5.60(1H, s), 5.90(2H, s), 6.1-6.8(3H, m), 7.18(2H, s)

〔実施例 5 7〕

2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [N-メチル-N- [2 - (3, 4 - メチレンジオ
キシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1, 3 - チアゾ
リジン - 4 - チオンの合成

5 実施例 2 6 - A で得られた 2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル -
 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N-メチル-N-
 [2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ]
 プロピル] - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン (2 1 7 mg) と
 10 Lawesson 試薬 (1 9 4 mg) を THF (5 ml) に懸濁した後、室
 温で 5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水 (2 0 ml)
 を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和
 食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に
 溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 15 (展開溶媒、クロロホルム : メタノール = 9 9 : 1) で精製し、
 淡黄色油状物の目的物 1 8 1 mg (8 1 %) を得た。

NMR(CDC1₃) δ : 1.41(18H, s)、1.3-1.8(2H, m)、2.20(3H, s)、
 (200MHz) 2.3-2.5(2H, m)、2.70(2H, t, J=5.7Hz)、3.1-
 3.3(1H, m)、3.93(2H, t, J=5.7Hz)、3.9-4.1
 20 (1H, m)、4.26 and 4.40(2H, ABq, J=16.0Hz)、
 5.34(1H, s)、6.18(2H, s)、6.04(1H, s)、
 6.2-7.0(3H, m)、7.07(2H, s)

〔実施例 5 8〕

N - [3 - [N-メチル-N- [2 - (3, 4 - メチレンジ
 25 オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 3, 5 - ジ

-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミドの合成

3, 5 - ジーtert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (1.00 g) のテトラヒドロフラン (17 ml) 懸濁液に、オギザリルクロライド (0.76 g) と触媒量のジメチルホルムアミドを 0℃
 5 で加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒と過剰のオギザリルクロライドを減圧下に留去し、残渣にテトラヒドロフラン (8 ml) を加えた後、このテトラヒドロフラン溶液を、参考例 36 で得られた 3 - [N-メチル-N- [2 - (3, 4-メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピルアミン (1.01 g)
 10 とトリエチルアミン (0.41 g) のテトラヒドロフラン (13 ml) 溶液に 0℃で滴下した。室温で 6 時間攪拌した後、冷水にあげ、クロロホルムで目的物を抽出した。次いで有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 15 (展開溶媒、クロロホルム：メタノール = 97 : 3) で精製して淡褐色油状物の目的物 1.35 g (70%) を得た。

NMR(CDC1₃) δ ; 1.34 (18×1/3H, s)、1.43(18×2/3H, s)、
 1.7-1.9(2H, m)、2.41(3H, s)、2.6-2.7(2H, m)、
 2.8-2.9(2H, m)、3.5-3.6(2H, m)、3.9-
 20 4.1(2H, m)、5.48(1H, s)、5.86(2×2/3H, s)、
 5.88(2×1/3H, s)、6.-6.7(3H, m)、7.64(2×2/3H, s)、
 7.79(2×1/3H, s)、7.8-8.0(1H, brs)

[実施例 59]

3, 5 - ジーtert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸とオギザ

リクロライドの代わりに3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシベンゼンスルホン酸とチオニルクロライドを用いて、3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシベンゼンスルホニルクロライドを合成した後、実施例 5 8 と同様な操作を行ない、無色油状物としてN - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシベンゼンスルホンアミドを得た。

NMR(CDCI₃) δ ; 1.43(18H, s)、1.3-1.8(2H, m)、2.25(3H, s)、
(200MHz) 2.51(2H, t, J=6.3Hz)、2.72(2H, t, J=6.3Hz)、
3.07(2H, t, J=6.3Hz)、3.97(2H, t, J=6.3Hz)、
5.66(1H, s)、5.90(2H, s)、6.2-6.7(3H, m)、
7.67(2H, s)

[実施例 6 0]

N - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシベンズチオアミドの合成

実施例 5 7 と同様の方法で、2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オンの代わりに、実施例 5 8 で得られたN - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシベンズアミドを用いて、淡黄色結晶の目的物を得た。融点 1 1 4 ~ 1 1 5 °C

NMR(CDC1₃) δ ; 1.42(18H, s)、1.6-2.1(2H, m)、2.21(3H, s)、
 (200MHz) 2.5-2.9(4H, m)、3.80(2H, t, J=5.7Hz)、3.8-
 4.1(2H, m)、5.44(1H, s)、5.82(2H, s)、
 5.8-6.7(3H, m)、7.5-7.8(3H, m)

5 〔実施例 6 1〕

N-シアノ-N'-[3-[N-メチル-N-[2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミジンの合成

10 実施例 6 0 で得られた N-[3-[N-メチル-N-[2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズチオアミド (1.0 g) の乾燥テトラヒドロフラン溶液に、窒素雰囲気下、0℃にて、ソジウムハイドライド (0.16 g) を加え、
 15 同温度で 1 時間攪拌した後、沃化エチル (0.31 g) を加えさらに室温で 2 時間攪拌した。次いで、反応液を再度 0℃に冷却し、シアナミド (0.84 g) を加えた後、室温で 15 時間攪拌した。反応後、水-水にあげ、目的物をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥
 20 した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=99:1) で精製して、淡黄色結晶の目的物 0.70 g (69%) を得た。融点 129-130℃

25 NMR(CDC1₃) δ ; 1.45(18H, s)、1.6-2.1(2H, m)、2.20(3H, s)、
 (200MHz) 2.6-3.0(4H, m)、3.6-3.8(2H, m)、3.83(2H,

t, $J=5.7\text{Hz}$)、5.56(1H, s)、5.84(2H, s)、
5.8-6.8(3H, m)、7.48(2H, s)、8.44(1H, brs)

〔参考例 5 4〕

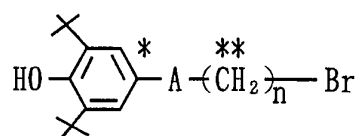
5 3 - (3 - プロモプロピル) - 5 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オンの合成

5 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン (0.50 g) のジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液に、炭酸ナトリウム (0.36 g) とジプロモプロパン (1.74 g) を加え室温で5時間攪拌した。反応後、氷-水にあけて目的物を酢酸エチルで抽出し、次いで、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、クロロホルム) で精製し、さらにクロロホルム/n-ヘキサンから再結晶することにより、無色結晶として目的物0.45 g (63%) を得た。融点130~131℃
10 NMR(CDCl₃) δ ; 1.46(18H, s)、2.1-2.6(2H, m)、3.46(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$)、3.93(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$)、5.60(1H, s)、7.63(2H, s)

20 〔参考例 5 5 ~ 5 8〕

参考例 5 4 と同様な方法で、5 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オンの代わりに相当する5員複素環を用いて、表 2 3 に示す化合物を得た。

〔表 2 3〕



参考例	A	n	物性, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)
55		3	1. 47(18H, s), 2. 3-2. 5(2H, m), 3. 47(2H, t, J=6. 6Hz), 4. 12(2H, t, J=6. 6Hz), 5. 55(1H, s), 7. 47(2H, s)
56		3	1. 32(3H, t, J=7. 2Hz), 1. 46(18H, s), 2. 2-2. 6(2H, m), 3. 49(2H, t, J=6. 6Hz), 3. 77(2H, q, J=7. 2Hz), 4. 01(2H, t, J=6. 6Hz), 5. 50(1H, s), 7. 33(2H, s)
57		3	1. 43(18H, s), 2. 0-2. 7(2H, m), 3. 50(2H, t, J=6. 6Hz), 3. 70(2H, t, J=6. 6Hz), 5. 06(1H, s), 6. 93(2H, s)
58		3	1. 44(18H, s), 2. 2-2. 6(2H, m), 3. 54(2H, t, J=6. 6Hz), 3. 73(2H, t, J=6. 6Hz), 5. 23(1H, s), 7. 10(2H, s)

〔実施例 6 2〕

5 5 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジオ
キシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1, 3, 4 -
オキサジアゾール - 2 (3 H) - オンの合成

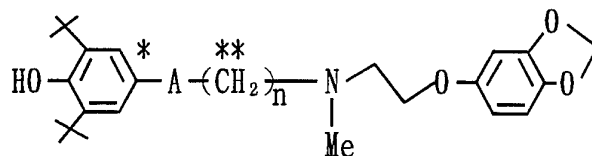
実施例 2 6 - A と同様な方法で、2 - (3, 5 - ジーtert-ブ
 チル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - プロモプロピル)
 - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オンの代わりに、参考例 5 4 で得
 られた 3 - (3 - プロモプロピル) - 5 - (3, 5 - ジーtert-
 10 ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジア
 ザゾール - 2 (3 H) - オンを用いて無色油状物の目的物を得た。

NMR(CDC1₃) δ ; 1.45(18H, s)、1.8-2.2(2H, m)、2.35(3H, s)、
 2.4-3.0(4H, m)、3.7-4.2(4H, m)、5.60(1H,
 s)、5.88(2H, s)、6.1-6.8(3H, m)、7.65(2H,
 15 s)

〔実施例 6 3 ~ 6 6〕

実施例 6 2 と同様の方法で、3 - (3 - プロモプロピル) -
 5 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) -
 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オンの代わりに
 20 表 2 3 で示された化合物を用いることにより表 2 4 に示す化合
 物を得た。

〔表 2 4〕



実施例	A	n	物性, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)
63		3	1.46(18H, s), 1.9-2.1(2H, m), 2.36(3H, s), 2.58(2H, t, J=7.2Hz), 2.79(2H, t, J=6.6Hz), 3.99(2H, t, J=6.6Hz), 4.02(2H, t, J=7.2Hz), 5.53(1H, s), 5.89(2H, s), 6.1-6.8(3H, m), 7.46(2H, s)
64		3	1.32(3H, t, J=7.2Hz), 1.46(18H, s), 1.8-2.2(2H, m), 2.34(3H, s), 2.56(2H, t, J=6.6Hz), 2.78(2H, t, J=5.7Hz), 3.76(2H, q, J=7.2Hz), 3.88(2H, t, J=6.6Hz), 3.98(2H, t, J=5.7Hz), 5.51(1H, s), 5.87(2H, s), 6.1-6.8(3H, m), 7.32(2H, s)
65		3	1.42(18H, s), 1.7-2.2(2H, m), 2.32(3H, s), 2.59(2H, t, J=6.6Hz), 2.77(2H, t, J=5.7Hz), 3.60(2H, t, J=6.6Hz), 3.96(2H, t, J=5.7Hz), 5.05(1H, s), 5.88(2H, s), 6.1-6.8(3H, m), 6.95(2H, s)
66		3	1.41(18H, s), 1.7-2.2(2H, m), 2.32(3H, s), 2.58(2H, t, J=6.6Hz), 2.77(2H, t, J=5.7Hz), 3.60(2H, t, J=6.6Hz), 3.95(2H, t, J=5.7Hz), 5.05(1H, s), 5.85(2H, s), 6.1-6.8(3H, m), 6.94(2H, s)

〔参考例 59〕

5 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) イミダゾールの合成

5 3 - ヒドロキシ - N - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) プロピルアミン (1.50 g) のメタノール (50 ml) 溶液にトシルメチルイソシアニド (1.68 g) と炭酸カリウム (1.43 g) を加え、室温で16時間攪拌した。反応後、氷 - 水にあげジクロロメタンで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた粗結晶をクロロホルム / ジエチルエーテル系で再結晶し、
10 淡黄色結晶の目的物 1.41 g (82%) を得た。融点 166 ~ 167 °C

NMR(CDC1₃) δ ; 1.43(18H, s)、1.5-2.3(3H, m)、3.53(2H, t, J=6.6Hz)、4.08(2H, t, J=6.6Hz)、5.30(1H, brs)、6.92(1H, brs)、7.10(2H, s)、7.50
15 (1H, s)

〔参考例 60〕

5 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (3 - クロロプロピル) イミダゾールの合成

20 参考例 59 で得られた 5 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) イミダゾール (1.20 g) のジクロロメタン (30 ml) 溶液に、チオニルクロライド (0.65 g) と触媒量のジメチルホルムアミドを加え、2時間加熱還流した。放冷後、反応液を氷 - 水で冷却した 5% 炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、ジクロロメタンで目
25

的物を抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去し、得られた粗結晶をジクロロメタン／ジエチルエーテル系から再結晶し、淡黄色結晶の目的物 1.09 g (86%) を得た。融点 178 ~ 179 °C

- 5 NMR(CDC1₃) δ ; 1.43(18H, s)、1.6-2.8(2H, m)、3.35(2H, t, (60MHz) J=6.6Hz)、4.15(2H, t, J=6.6Hz)、5.45(1H, brs)、6.90(1H, s)、7.05(2H, s)、7.43(1H, s)

[実施例 67]

- 10 5 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] イミダゾールの合成

- 15 実施例 1 と同様な方法で、2 - (3, 5 - ジーイソプロピル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - クロロプロピル) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オンの代わりに、参考例 60 で得られた 5 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (3 - クロロプロピル) イミダゾールを用い、無色油状物の目的物を得た。

- 20 NMR(CDC1₃) δ ; 1.43(18H, s)、1.5-2.0(2H, m)、2.16(3H, s)、(200MHz) 2.32(2H, t, J=6.6Hz)、2.64(2H, t, J=5.7Hz)、3.88(2H, t, J=5.7Hz)、3.98(2H, t, J=6.6Hz)、5.35(1H, brs)、5.87(2H, s)、6.1-6.8(3H, m)、6.96(1H, s)、7.12(2H, s)、7.52(1H, s)

- 25 [実施例 68]

2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1, 3 - チ
アゾリジン - 4 - オン - 1 - オキサイドの合成

- 5 実施例 26 - A または 26 - B で得られた 2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン
- 10 (0.30 g) の酢酸 (5 ml) 溶液に、35% 過酸化水素水 (0.20 g) を加え、室温で一夜攪拌した。反応後、酢酸エチルと 5% 炭酸ナトリウム水溶液の混合液に加え攪拌し、有機層を分取した。次いで酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、クロロホルム : メタノール = 98
- 15 : 2) で精製して、無色油状物の目的物 0.12 g (39%) を得た。

MS (m/z) : 558 (M⁺)

NMR(CDCl₃) δ ; 1.41(18H, s)、1.4-2.0(2H, m)、2.28(3H, s)、
 (200MHz) 2.3-2.7(2H, m)、2.72(2H, t, J=5.7Hz)、2.9-
 20 3.2(1H, m)、3.37 and 3.69(2H, ABq, J=16Hz)、
 3.8-4.2(3H, m)、5.40(1H, s)、5.61(1H, s)、
 5.87(2H, s)、6.1-6.8(3H, m)、6.94(2H, s)

[参考例 61]

- 25 2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 1, 3 - チアゾリジン・塩酸塩の合成

3, 5 - ジーtert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド
(5.0 g) をメタノール (100 ml) とテトラヒドロフラン
(100 ml) の混合溶媒に溶解した後、2-アミノエタンチオ
ール (1.73 g) のメタノール (10 ml) 溶液を加え、室温で
5 2時間攪拌した。反応後、減圧下に溶媒を留去し、残渣に氷水
(200 ml) を加えた後、目的物をクロロホルムで抽出した。
有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、
残渣にメタノール-塩酸 (5 ml) を加えた。次いでジエチルエ
ーテルを加え、トリチュレートすることによって、白色粉末の
10 目的物 5.81 g (82%) を得た。

NMR(CDC1₃) δ ; 1.43(18H, s)、2.9-3.2(2H, m)、3.6-3.8(1H,
(200MHz) m)、3.8-4.0(1H, m)、5.20(1H, s)、5.46(1H,
s)、7.2-7.4(2H, m)

[参考例 62]

15 2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)
- 3 - アクリロイル - 1, 3 - チアゾリジンの合成

参考例 61 で得られた 2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル-4-
ヒドロキシフェニル) - 1, 3 - チアゾリジン・塩酸塩 (1.65
g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 懸濁液にトリエチルアミ
ン (1.52 g) を加えた後、0℃でさらにアクリル酸クロライ
ド (0.63 g) を加え、同温度で3時間攪拌した。反応後、氷
20 - 水にあけクロロホルムで目的物を抽出した。有機層を1N-
塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄
した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで減圧下に溶媒を
25 留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開

溶媒、クロロホルム：メタノール＝９８：２）で精製して、無色結晶の目的物 0.93 g（５４％）を得た。融点 147～149℃

5 NMR(CDC1₃) δ ; 1.40(18H, s)、3.0-3.2(2H, m)、3.8-4.0(1H, m)、4.2-4.5(1H, m)、5.20(1H, brs)、5.5-5.8(1H, m)、5.9-6.6(3H, m)、6.98(2H, brs)

〔実施例 69〕

2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - (2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル) アミノ] プロピオニル] - 1, 3 - チアソリジンの合成

15 参考例 62 で得られた 2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - アクリロイル - 1, 3 - チアソリジン (0.35 g) のクロロホルム (5 ml) 溶液に N - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチルアミン (0.20 g) を加え、3 時間加熱還流した。反応後、減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝９８：２）で精製して、無色油状物の目的物 0.41 g（７６％）を得た。

20 NMR(CDC1₃) δ ; 1.41(18H, s)、2.14(3H, s)、2.2-2.7(4H, m)、2.7-2.9(2H, m)、2.9-3.2(2H, m)、3.8-4.1(3H, m)、4.2-4.4(1H, m)、5.1-5.3(1H, m)、5.89(2H, s)、6.02(1H, brs)、6.2-7.1(5H, m)

25 〔実施例 70〕

(+) - 2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N-メチル-N- [2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オンの製造

- 5 実施例 26 - A または 26 - B で得られた化合物 400 mg を、
光学異性体分離カラム (Chiralcel OD 2 cm ϕ $\times$ 25 cm) を用
い、移動相 (n-ヘキサン : イソプロパノール = 80 : 20)、
流速 16 ml/min.、観測波長 280 nm の条件下で数十回に分け
て高速液体カラムクロマトグラフィーに付し、目的物を 180
10 mg 得た。その塩酸塩の旋光度を下記に示す。

$[\alpha]_D = +36.14$ (EtOH, C = 0.332)

[実施例 71]

- (-) - 2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N-メチル-N- [2 - (3, 4 - メチ
15 レンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1, 3
- チアゾリジン - 4 - オンの製造

- 実施例 26 - A または 26 - B で得られた化合物 400 mg を、
実施例 70 と同様の条件下で数十回に分けて高速液体カラムク
ロマトグラフィーに付し、目的物を 170 mg 得た。その塩酸塩
20 の旋光度を下記に示す。

$[\alpha]_D = -36.72$ (EtOH, C = 0.610)

[実施例 72]

- 2, 5 - トランス - 2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒド
ロキシフェニル) - 3 - [3 - [N-メチル-N- [2 - (3,
25 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル]

5-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オンの製造

実施例 41-A または 41-B で得られた化合物 500 mg を、シリカゲルカラム (YMC-Pack SIL SH-043-5, 2 cm ϕ $\times$ 25 cm) を用い、移動相 (クロロホルム : イソプロパノール = 97 : 3)、流速 12 ml/min.、観測波長 280 nm の条件下で数十回に分けて高速液体カラムクロマトグラフィーに付し、目的物を 150 mg 得た。立体化学は、M. R. Johnson らの文献 (J. Org. Chem., 1983, 48, 494) の

$^1\text{H-NMR}$ データから推測したものである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.41(18H, s)、1.5-1.9(2H, m)、1.58(3H, d, (270MHz) J=6.9Hz)、2.23(3H, s)、2.3-2.5(2H, m)、2.69(2H, t, J=5.6Hz)、2.7-2.9(1H, m)、3.5-3.7(1H, m)、3.94(2H, t, J=5.6Hz)、4.02(1H, dq, J=1.7, 6.9Hz)、5.28(1H, s)、5.57(1H, d, J=1.7Hz)、5.90(2H, s)、6.2-6.8(3H, m)、7.05(2H, s)

[実施例 73]

2,5-シス-2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-3-[3-[N-メチル-N-[2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-5-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オンの製造

実施例 41-A または 41-B で得られた化合物 500 mg を、実施例 72 と同様の条件下で数十回に分けて高速液体カラムクロマトグラフィーに付し、目的物を 140 mg 得た。立体化学は、M. R. Johnson らの文献で (J. Org. Chem., 1983, 48,

494) の ^1H -NMR データから推測したものである。

NMR(CDCl_3) δ ; 1.43(18H, s)、1.2-2.0(2H, m)、1.65(3H, d,
(270MHz) $J=6.9\text{Hz}$)、2.20(3H, m)、2.2-2.5(2H, m)、
2.67(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$)、2.7-3.0(1H, m)、3.4-
3.8(1H, m)、3.92(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$)、4.02(1H,
q, $J=6.9\text{Hz}$)、5.30(1H, s)、5.55(1H, s)、
5.91(2H, s)、6.2-6.8(3H, m)、7.12(2H, s)

[実施例 74]

(+) - 2,5-シス-2-〔3,5-ジ-tert-ブチル-4-
ヒドロキシフェニル〕-3-〔3-〔N-メチル-N-〔2-
(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)エチル〕アミノ〕プロ
ピル〕-5-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オンの合成

実施例 73 で得られた化合物を実施例 70 と同様の条件下で
数十回に分けて高速液体カラムクロマトグラフィーに付し、目
的物を得た。その旋光度を下記に示す。

$[\alpha]_D = +27.59$ (CHCl_3 , $C=1$, 000)

[実施例 75]

(-) - 2,5-シス-2-〔3,5-ジ-tert-ブチル-4-
ヒドロキシフェニル〕-3-〔3-〔N-メチル-N-〔2-
(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)エチル〕アミノ〕プロ
ピル〕-5-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オンの合成

実施例 73 で得られた化合物を実施例 70 と同様の条件下で
数十回に分けて高速液体カラムクロマトグラフィーに付し、目
的物を得た。その旋光度を下記に示す。

$[\alpha]_D = -28.39$ (CHCl_3 , $C=1$, 000)

以下に試験例を挙げ、一般式（I）で示される本発明化合物が脂質過酸化阻害作用、血管弛緩作用およびカルシウムオーバーロード阻害作用の3つの作用を有することを示す。

〔試験例1〕

5 i n v i t r o 脂質過酸化阻害作用

試験方法A

Havel らの方法（Havel RJ et al. 1955, J. Clin Invest. 34, 1345）に従って調製したウサギLDLに検体を加えた後、更にSoybean Lipoxigenase Type - 1 S（SLO）溶液を最終濃度が40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となるよう加え、CO₂ インキュベーター中（37℃）にて約24時間保温することにより酸化を行った。酸化LDL溶液をゲル濾過HPLC法により分離した後、LDL分画の蛍光強度をEx : 360 nm・Em : 430 nmにて測定した。測定結果はコントロールに対する%で示した。其の結果を表25に示す。

10

15

20

25

〔表 2 5〕

化合物（実施例番号）		コントロールに対する％	
		$5 \times 10^{-6} \text{M}$	$5 \times 10^{-7} \text{M}$
	なし（コントロール）	1 0 0	1 0 0
5	化合物（9）	5. 9	1 3. 5
	化合物（1 2）	6. 4	1 6. 8
	化合物（1 7）	3. 9	1 6. 4
	化合物（2 0）	0. 6	8. 7
	化合物（4 1）	6. 2	1 8. 3
10	化合物（5 7）	1 1. 3	2 2. 8
	化合物（7 0）	5. 1	1 5. 2
	化合物（7 1）	2. 8	1 2. 7
	ジルチアゼム	1 1 0. 7	1 0 9. 1

15 試験方法 B

Havel らの方法（Havel RJ et al. 1955, J. Clin Invest, 34, 1345）に従って調製したウサギ LDL に検体を加えた後、更に CuSO_4 $1 \mu\text{M}$ を加え、 37°C にて約 24 時間振とうすることにより酸化を行った。生成した TBARS は、

20 蛍光測定を利用した八木法（Yagi K: 1976, Biochem Med, 15, 212）により測定した。測定結果は、コントロールに対する％で示した。その結果を表 2 6 に示す。

〔表 2 6〕

化合物（実施例番号）		コントロールに対する %
		$1 \times 10^{-5} \text{M}$
	なし（コントロール）	1 0 0
5	化合物（9）	2 6. 4
	化合物（1 2）	2 5. 9
	化合物（1 7）	2 1. 0
	化合物（2 0）	2 1. 3
	化合物（4 1）	2 6. 3
10	化合物（5 7）	2 3. 0
	化合物（7 0）	2 1. 1
	化合物（7 1）	2 3. 8
	化合物（4 6）	2 0. 4
	化合物（4 9）	1 5. 7
15	化合物（3 4）	2 0. 5
	化合物（5 5）	2 0. 0
	化合物（5 1）	1 6. 6
	ジルチアゼム	9 6. 9

20

〔試験例 2〕

i n v i t r o 血管弛緩作用試験方法

体重 3 5 0 ～ 5 5 0 g の雄性 Sprague-Dawley ラット (Crj) から胸部大動脈を摘出し、血管の脂肪及び結合組織を取り除いた後、幅 2 ～ 3 mm のリングに切り、標本を作成した。標本は、

25

9 5 % O_2 - 5 % CO_2 混合ガスで通気し、Krebs - Henseleit 液
(K - H 液 ; p H 7. 4、3 7 °C) 1 0 ml を満たした organ bath
中に懸垂し、その張力を F D ピックアップ (T B - 6 1 1 T,
日本光電) を用いて等尺性に記録した。2 g の初期張力をかけ
5 3 0 分間安定させた後 (1 5 分ごとに K - H 液を交換) に実験
を開始した。最初に、3 0 m M K^+ で標本を収縮させ 2 0 分間
収縮を維持した後、標本を K - H 液で洗浄した。その 6 0 分後
(2 0 分ごとに K - H 液を交換) に再び上記と同様に標本を収
縮させ、収縮が安定した後、検体もしくはジルチアゼムをそれ
10 それ効比 3 で累積的に加え、濃度作用曲線を得た。

3 0 m M K^+ による収縮を 1 0 0 % とし、その収縮を 5 0 %
弛緩させたときのそれぞれの薬物濃度を IC_{50} 値として表した。
その結果を表 2 7 に示す。

15

20

25

〔表 2 7〕

化合物（実施例番号）		血管弛緩作用
		I C ₅₀ 値 (μM)
5	化合物（26）	0.037
	化合物（1）	0.17
	化合物（8）	0.17
	化合物（9）	0.028
	化合物（11）	0.021
10	化合物（12）	0.063
	化合物（17）	0.028
	化合物（19）	0.11
	化合物（41）	0.056
	化合物（72）	0.098
15	化合物（73）	0.049
	化合物（70）	0.30
	化合物（71）	0.027
	化合物（55）	0.021
	化合物（49）	0.023
20	化合物（74）	0.141
	化合物（75）	0.022
	ジルチアゼム	0.11

〔試験例 3〕

i n v i t r o カルシウムオーバーロード阻害作用

体重 300 ~ 500 g の雄性 Sprague-Dawley ラットの心室筋より、酵素灌流法にて調製した rod shape の正常心筋細胞に、検体もしくはジルチアゼムを 30 分間処理した後、veratrine (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を添加し、5 分後の細胞形態を観察することにより細胞の生存率を求め、薬効を評価した。その結果を表 28 に示す。

〔表 28〕

化合物（実施例番号）	細胞の生存率
化合物（26）	++
化合物（8）	++
化合物（9）	++
化合物（12）	++
化合物（20）	+
ジルチアゼム	-
++ ; 10 ⁻⁷ M でほぼ完全に生存していた。	
+ ; 10 ⁻⁸ M でほぼ完全に生存していた。	
- ; 10 ⁻⁸ M でほぼ完全に死滅した。	

試験方法 B

試験方法 A と同様な操作で、veratrine (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) の代わりに veratridine (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を用いて薬効を評価した。その結果を表 29 に示す。

〔表 2 9〕

化合物（実施例番号）	細胞がほぼ完全に生存 していた濃度（ μ M）
------------	--------------------------------

化合物（17）	0.32
---------	------

5	化合物（34）	0.32
---	---------	------

	化合物（72）	0.32
--	---------	------

	化合物（74）	0.32
--	---------	------

	化合物（75）	0.32
--	---------	------

	ジルチアゼム	____ *
--	--------	--------

10 ____ * ; 1 μ M でほぼ完全に死滅した。

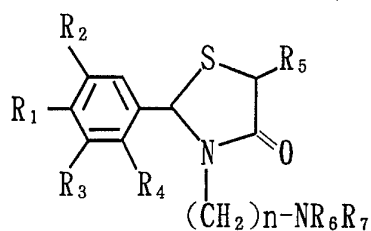
表 3 0 ～ 3 7 に実施例化合物の一覧表を示した。

15

20

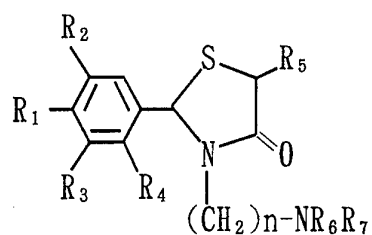
25

〔表 3 0〕



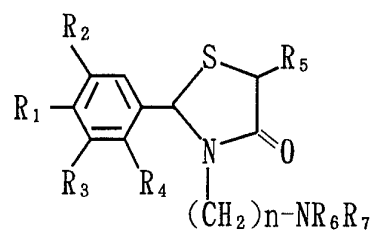
実施例 化合物	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	n	-NR ₆ R ₇
1	OH	ⁱ Pr	ⁱ Pr	H	H	3	
2	OH	H	H	H	H	3	〃
3	OH	Me	Me	H	H	3	〃
4	OH	Me	Me	Me	H	3	〃
5	OH	Et	Et	H	H	3	〃
6	OH	OMe	OMe	H	H	3	〃
7	OH	Cl	Cl	H	H	3	〃
8	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	4	〃
9	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	5	〃
10	OMe	Me	Me	Me	H	3	〃
11	OMe	^t Bu	^t Bu	H	H	3	〃
12	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
13	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
14	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
15	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
16	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
17	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	

〔表 3 1〕



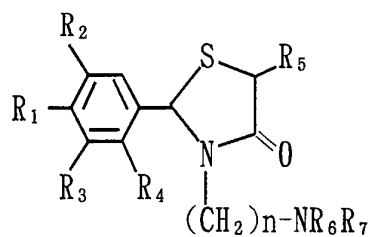
実施例 化合物	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	n	-NR ₆ R ₇
18	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
19	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
20	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
21	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
22	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
23	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
24	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
25	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
26	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
27	OH	^t Bu	Me	H	H	3	
28	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	

〔表 3 2〕



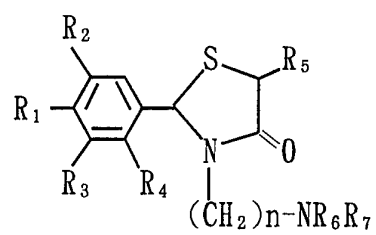
実施例 化合物	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	n	-NR ₆ R ₇
29	H	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
30	OA c	^t Bu	^t Bu	H	H	3	"
31	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
32	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
33	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
34	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
35	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
36	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
37	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
38	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
39	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
40	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	

〔表 3 3〕



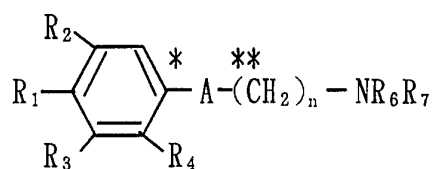
実施例 化合物	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	n	-NR ₆ R ₇
41	OH	^t Bu	^t Bu	H	Me	3	
42	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	2	〃
43	OH	^t Bu	H	H	H	3	〃
44	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	〃
45	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	〃
46	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	〃
47	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	〃
48	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	〃
49	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	〃
50	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	〃
51	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	〃

〔表 3 4〕



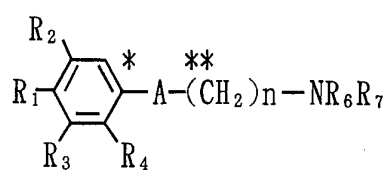
実施例 化合物	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	n	-NR ₆ R ₇
52	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	
53	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	〃
54	OH	^t Bu	^t Bu	H	OMe	3	〃
55	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	〃
56	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	〃

〔表 3 5〕



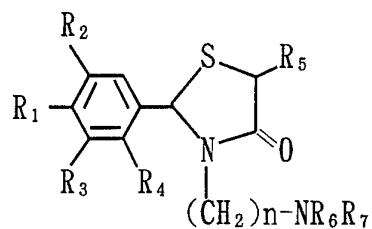
実施例 化合物	R 1	R 2	R 3	R 4	A	n	-NR ₆ R ₇
57	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	
58	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	"
59	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	"
60	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	"
61	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	"

〔表 3 6〕



実施例 化合物	R 1	R 2	R 3	R 4	A	n	-NR ₆ R ₇
62	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	
63	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	"
64	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	"
65	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	"
66	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	"
67	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	"
68	OH	^t Bu	^t Bu	H		3	"
69	OH	^t Bu	^t Bu	H		2	"

〔表 3 7〕



実施例 化合物	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	n	-NR ₆ R ₇
70	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	
71	OH	^t Bu	^t Bu	H	H	3	〃
72	OH	^t Bu	^t Bu	H	Me	3	〃
73	OH	^t Bu	^t Bu	H	Me	3	〃
74	OH	^t Bu	^t Bu	H	Me	3	〃
75	OH	^t Bu	^t Bu	H	Me	3	〃

〔産業上の利用可能性〕

上述のように、本発明の化合物は、脂質過酸化阻害作用、血管弛緩作用、カルシウムオーバーロード阻害作用を併せ持っており、虚血性疾患の予防薬および治療薬として、並びに降圧剤として使用することが可能である。

5

10

15

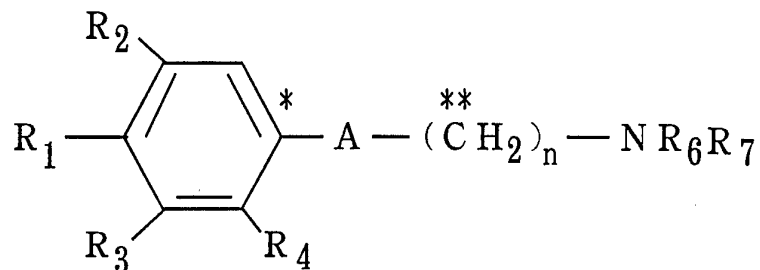
20

25

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)

5



(I)

(式中、 R_1 は、水素原子、水酸基、炭素数 1～9 のアシルオキシ基、炭素数 1～6 の低級アルコキシ基を表し；

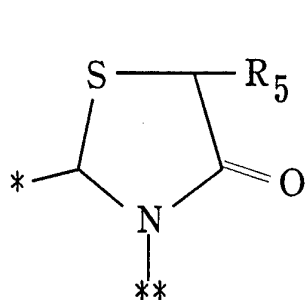
10

R_2 、 R_3 は、同一もしくは異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、炭素数 1～6 の低級アルキル基、または炭素数 1～6 の低級アルコキシ基を表し；

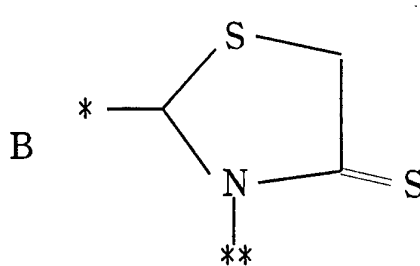
R_4 は、水素原子、炭素数 1～6 の低級アルキル基を表し；

A は、一般式 (II) または一般式 (III)

15

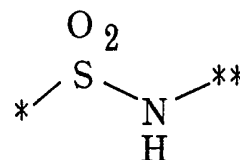


(II)



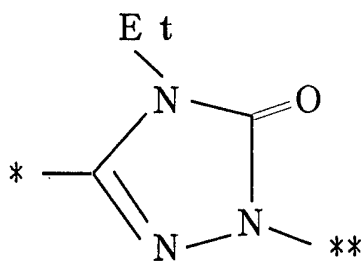
(III)

(IV)

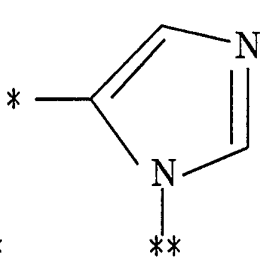


(V)

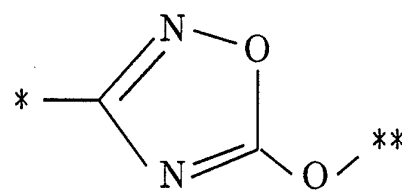
20



(VI)



(VII)

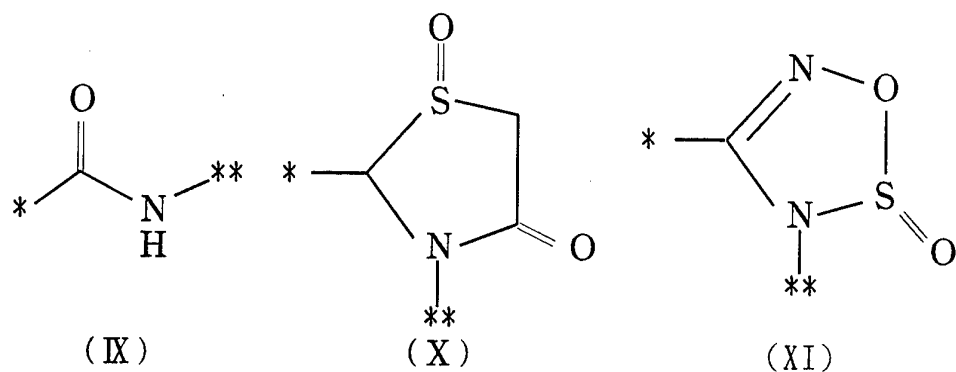


(VIII)

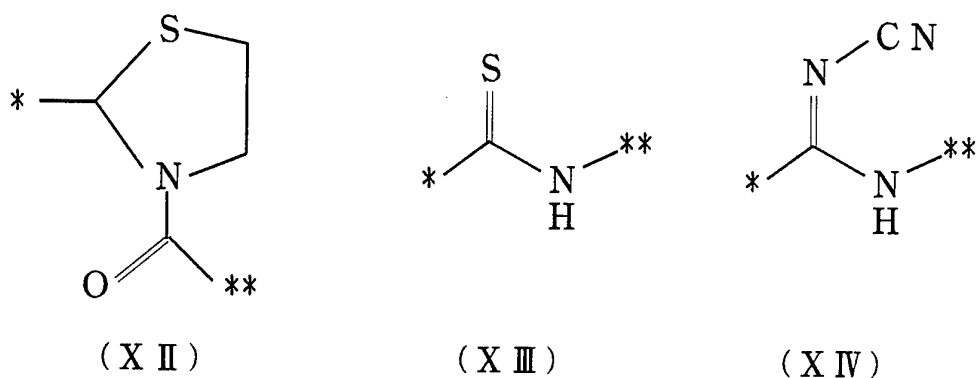
25

117

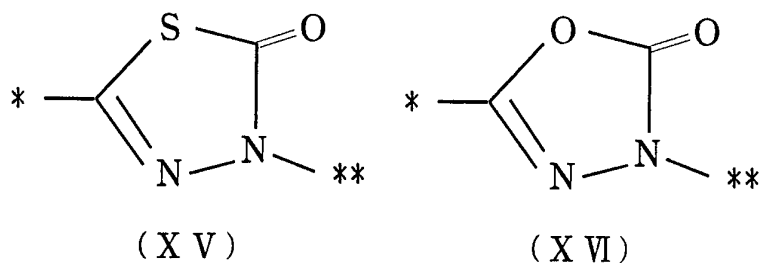
5



10



15



を表し；

20

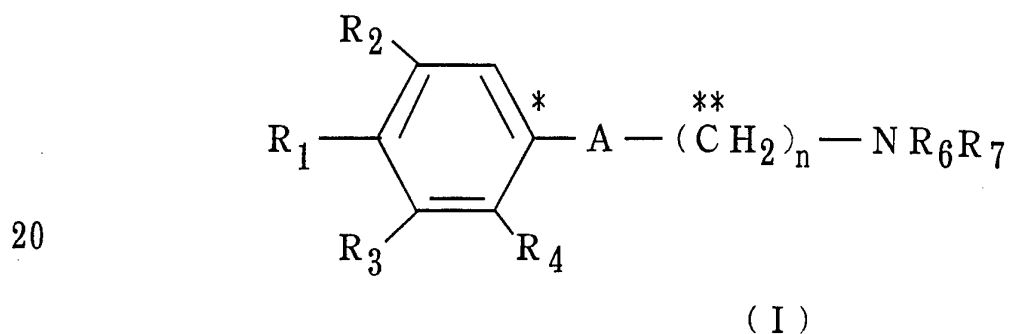
ここで、 R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基を表し、また、 R_5 は、結合している炭素原子をスピロ原子として、2 以上の酸素原子

25 またはイオウ原子を含む 5 または 6 員環を形成していてもよく；

Bは、一般式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、
(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、
(XV)および(XVI)からなるグループから選択される基を
示し；

- 5 R_6 、 R_7 は、同一または異なっていてもよく、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～6の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1～6の低級アルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基を表し、ただし、同時にメチル基であることはない；
- 10 または、 R_6 、 R_7 は一緒になって環を形成していてもよく
(その環は置換基を有していてもよいし、置換基を有していてもよい縮合環であってもよい)；
 n は、2、3、4、5または6の整数を表す。)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およびこれらの
15 医薬上許容し得る塩。

2. 一般式(I)



(式中、 R_1 は、水酸基、炭素数1～9のアシルオキシ基、炭素数1～6の低級アルコキシ基を表し；

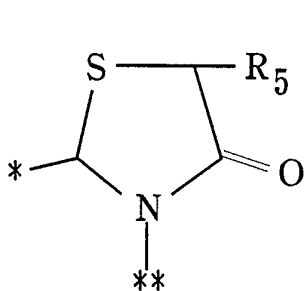
- 25 R_2 、 R_3 は、同一もしくは異なっていてもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1～6の低級アルキル基、また

は炭素数 1 ～ 6 の低級アルコキシ基を表し；

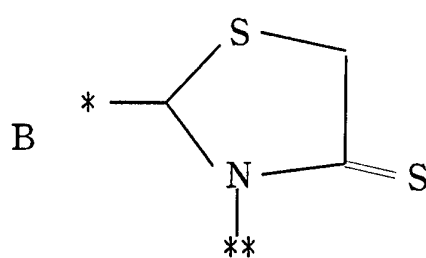
R_4 は、水素原子、炭素数 1 ～ 6 の低級アルキル基を表し；

A は、一般式 (Ⅱ) または一般式 (Ⅲ)

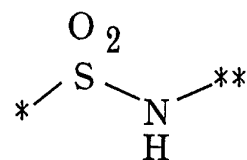
5



(Ⅱ)

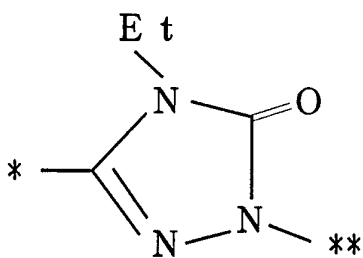


(Ⅳ)

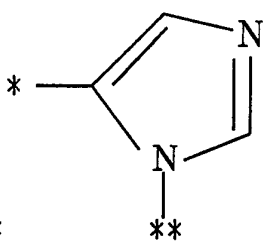


(Ⅴ)

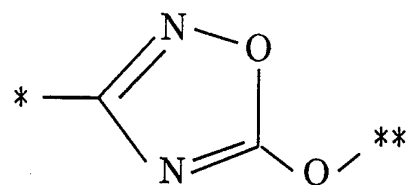
10



(Ⅵ)

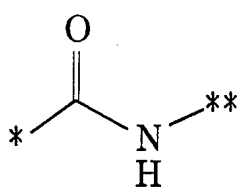


(Ⅶ)

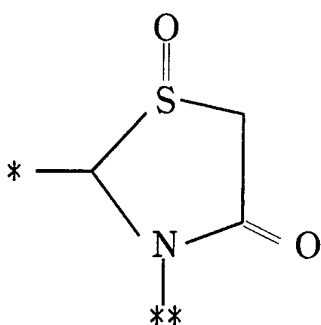


(Ⅷ)

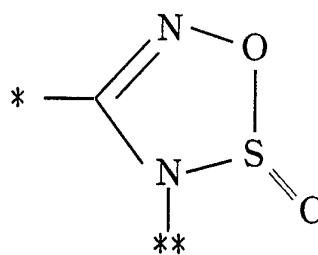
15



(Ⅸ)

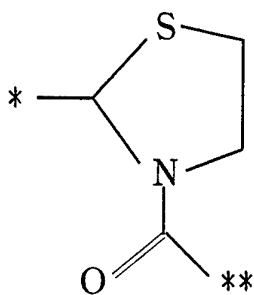


(Ⅹ)

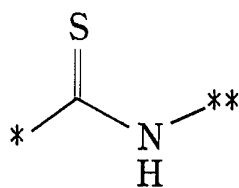


(Ⅺ)

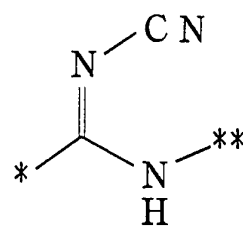
20



(ⅩⅡ)



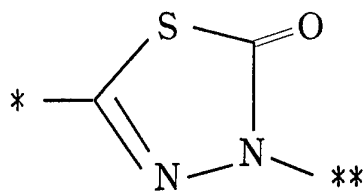
(ⅩⅢ)



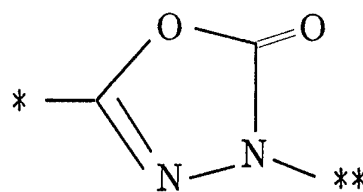
(ⅩⅣ)

25

120



(X V)



(X VI)

5 を表し；

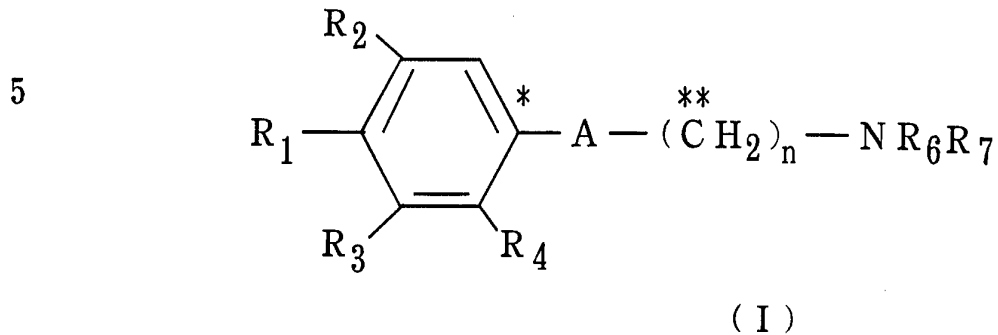
ここで、 R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数
 1～6の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1
 ～6の低級アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数1
 ～6の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール
 10 基、置換基を有していてもよい複素環基を表し、また、 R_5 は、
 結合している炭素原子をスピロ原子として、2以上の酸素原子
 またはイオウ原子を含む5または6員環を形成していてもよく；
 B は、一般式 (IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、
 (IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、
 15 (XV) および (XVI) からなるグループから選択される基を
 示し；

R_6 、 R_7 は、同一または異なってもよく、水素原子、置
 換基を有していてもよい炭素数1～6の低級アルキル基、置換
 基を有していてもよい炭素数1～6の低級アルケニル基、置換
 20 基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい
 複素環基を表し、ただし、同時にメチル基であることはない；
 または、 R_6 、 R_7 は一緒になって環を形成していてもよく
 (その環は置換基を有していてもよいし、置換基を有していて
 もよい縮合環であってもよい)；

25 n は、2、3、4、5または6の整数を表す。) で表される請

求項 1 記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およびこれらの医薬上許容し得る塩。

3. 一般式 (I)



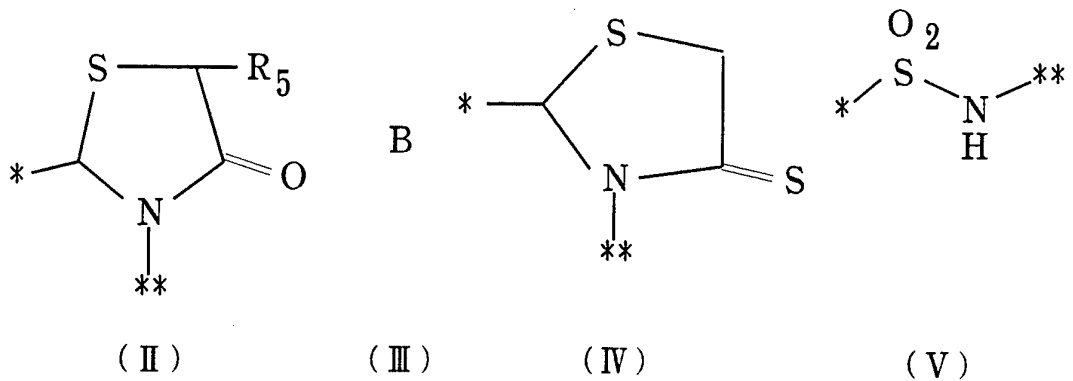
10 (式中、 R_1 は、水酸基、炭素数 1 ~ 9 のアシルオキシ基、炭素数 1 ~ 6 の低級アルコキシ基を表し；

R_2 、 R_3 は、同一もしくは異なっているいてもよく、水素原子、炭素数 1 ~ 4 の低級アルキル基を表し；

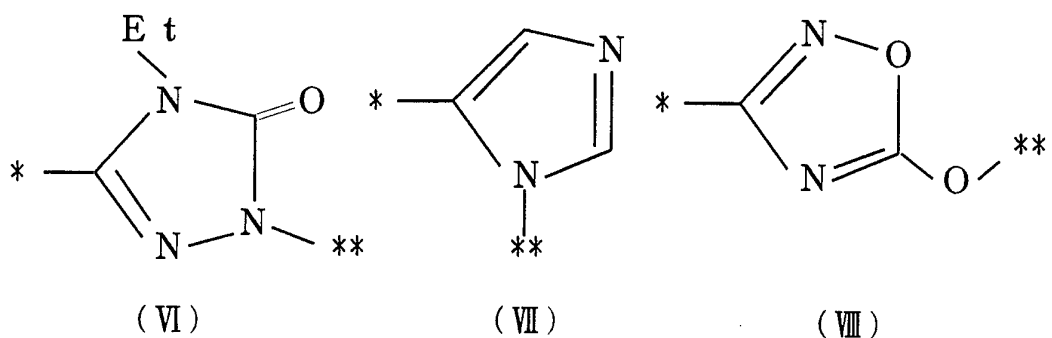
R_4 は、水素原子またはメチル基を表し；

A は、一般式 (II) または一般式 (III)

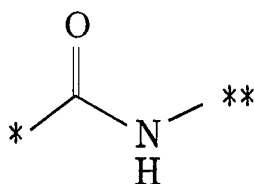
15



20



25



(IX)

5

を表し；

ここで、R₅ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基を表し、また、R₅ は、結合している炭素原子をスピロ原子として、2 以上の酸素原子またはイオウ原子を含む 5 または 6 員環を形成していてもよく； B は、一般式 (IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII) および (IX) からなるグループから選択される基を示し；

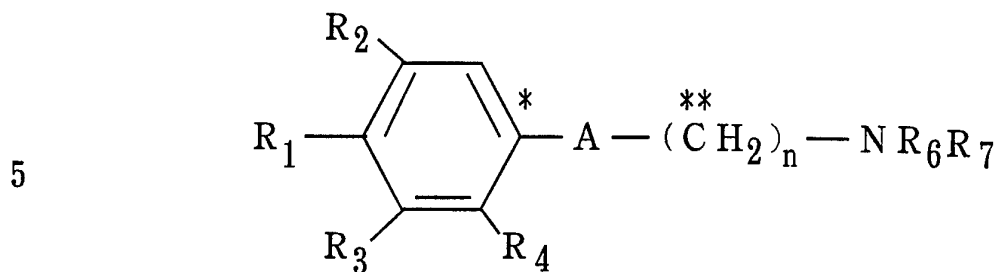
R₆、R₇ は、同一または異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基を表し、ただし、同時にメチル基であることはない；または、R₆、R₇ は一緒になって環を形成していてもよく（その環は置換基を有していてもよいし、置換基を有していてもよい縮合環であってもよい）；

n は、2、3、4 または 5 の整数を表す。) で表される請求項 1 記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およ

25

びこれらの医薬上許容し得る塩。

4. 一般式 (I)



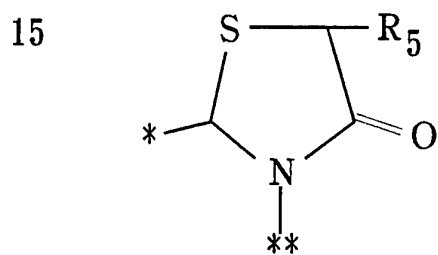
(I)

(式中、 R_1 は、水酸基、炭素数 1 ~ 9 のアシルオキシ基、炭素数 1 ~ 6 の低級アルコキシ基を表し；

10 R_2 、 R_3 は、同一もしくは異なっているてもよく、メチル基、エチル基、イソプロピル基またはtert-ブチル基を表し；

R_4 は、水素原子またはメチル基を表し；

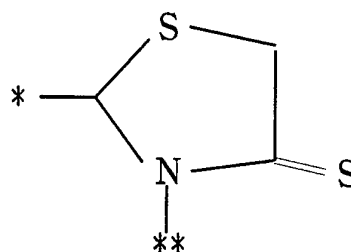
A は、一般式 (II) または一般式 (III)



(II)

B

(III)



(IV)

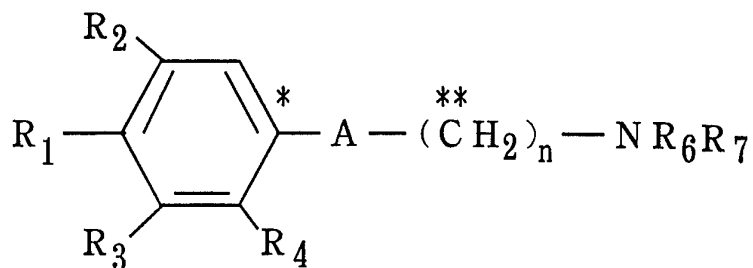
を表し；

ここで、 R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 の低級アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール

基、置換基を有していてもよい複素環基を表し、また、 R_5 は、結合している炭素原子をスピロ原子として、2以上の酸素原子またはイオウ原子を含む5または6員環を形成していてもよく；
Bは、一般式（I V）を示し；

- 5 R_6 、 R_7 は、同一または異なっていてもよく、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～6の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1～6の低級アルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基を表し、ただし、同時にメチル基であることはない；
- 10 または、 R_6 、 R_7 は一緒になって環を形成していてもよく（その環は置換基を有していてもよいし、置換基を有していてもよい縮合環であってもよい）；
- n は、2、3、4または5の整数を表す。）で表される請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およびこれらの医薬上許容し得る塩。
- 15

5. 一般式（I）



（I）

（式中、 R_1 は、水酸基、炭素数1～9のアシルオキシ基、炭素数1～6の低級アルコキシ基を表し；

R_2 は、*t*-ブチル基を表し；

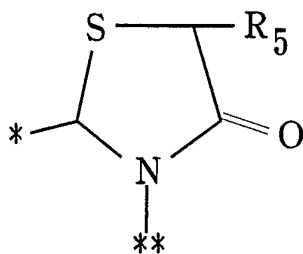
- 25 R_3 は、*t*-ブチル基を表し；

125

R₄ は、水素原子を表し；

A は、一般式（Ⅱ）

5



（Ⅱ）

を表し；

10

ここで、R₅ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基を表し、また、R₅ は、結合している炭素原子をスピロ原子として、2 以上の酸素原子またはイオウ原子を含む 5 または 6 員環を形成していてもよく；

R₆、R₇ は、同一または異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基を表し、ただし、同時にメチル基であることはない；

または、R₆、R₇ は一緒になって環を形成していてもよく（その環は置換基を有していてもよいし、置換基を有していてもよい縮合環であってもよい）；

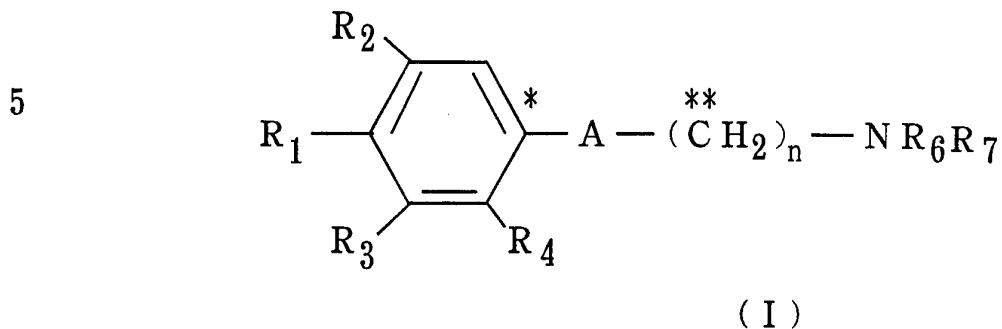
20

25

n は、2、3、4 または 5 の整数を表す。）で表される請求項

1 記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およびこれらの医薬上許容し得る塩。

6. 一般式 (I)



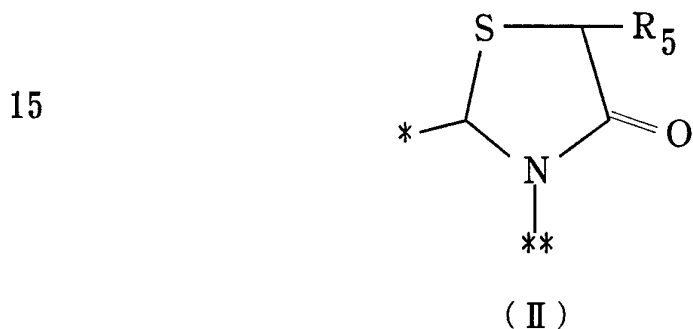
(式中、 R_1 は、水酸基またはメトキシ基を表し；

10 R_2 は、*t*-ブチル基を表し；

R_3 は、*t*-ブチル基を表し；

R_4 は、水素原子を表し；

A は、一般式 (II)



を表し；

20 ここで、 R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基を表し、また、 R_5 は、

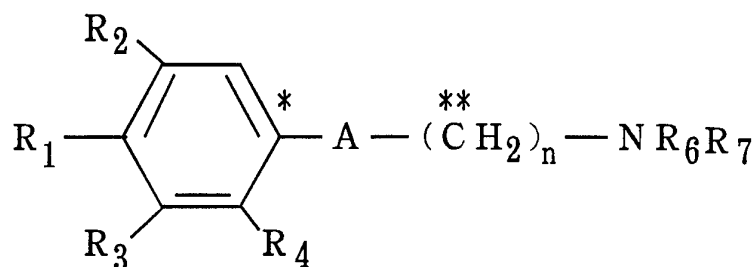
25 結合している炭素原子をスピロ原子として、2 以上の酸素原子

またはイオウ原子を含む5または6員環を形成していてもよく；
 R_6 、 R_7 は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、置
 換基を有していてもよい炭素数1～6の低級アルキル基、置換
 基を有していてもよい炭素数1～6の低級アルケニル基、置換
 基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい
 複素環基を表し、ただし、同時にメチル基であることはない；
 または、 R_6 、 R_7 は一緒になって環を形成していてもよく

(その環は置換基を有していてもよいし、置換基を有していてもよい縮合環であってもよい)；

n は、2、3、4または5の整数を表す。) で表される請求項
 1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およ
 びこれらの医薬上許容し得る塩。

7. 一般式 (I)



(I)

(式中、 R_1 は、水酸基を表し；

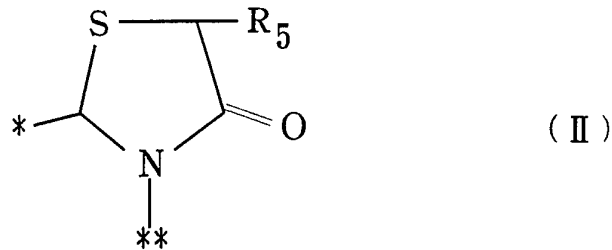
R_2 は、*t*-ブチル基を表し；

R_3 は、*t*-ブチル基を表し；

R_4 は、水素原子を表し；

A は、一般式 (II)

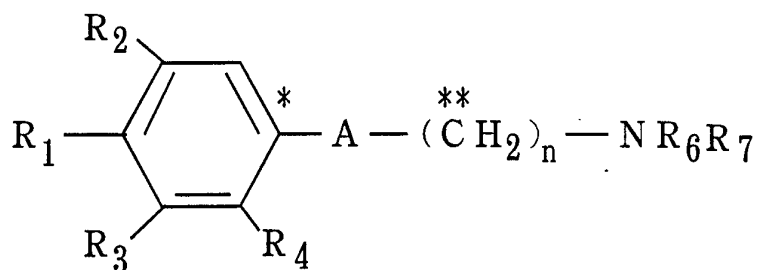
128



5 を表し；

ここで、 R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数
 1 ～ 6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1
 ～ 6 の低級アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 1
 ～ 6 の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール
 10 基、置換基を有していてもよい複素環基を表し、また、 R_5 は、
 結合している炭素原子をスピロ原子として、2 以上の酸素原子
 またはイオウ原子を含む 5 または 6 員環を形成していてもよく；
 R_6 、 R_7 は、同一または異なってもよく、水素原子、置
 換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルキル基、置換
 15 基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルケニル基、置換
 基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい
 複素環基を表し、ただし、同時にメチル基であることはない；
 または、 R_6 、 R_7 は一緒になって環を形成していてもよく
 （その環は置換基を有していてもよいし、置換基を有していて
 20 もよい縮合環であってもよい）；
 n は、2、3、4 または 5 の整数を表す。）で表される請求項
 1 記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およ
 びこれらの医薬上許容し得る塩。

8. 一般式 (I)



5

(I)

(式中、 R_1 は、水酸基を表し；

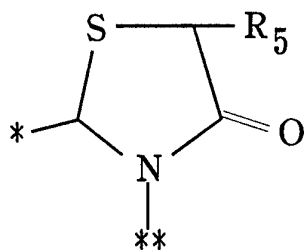
R_2 は、*t*-ブチル基を表し；

R_3 は、*t*-ブチル基を表し；

R_4 は、水素原子を表し；

10

A は、一般式 (II)



15

(II)

を表し；

ここで、 R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数

1～6の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1

20

～6の低級アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数1

～6の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール

基、置換基を有していてもよい複素環基を表し、また、 R_5 は、

結合している炭素原子をスピロ原子として、2以上の酸素原子

またはイオウ原子を含む5または6員環を形成していてもよく；

25

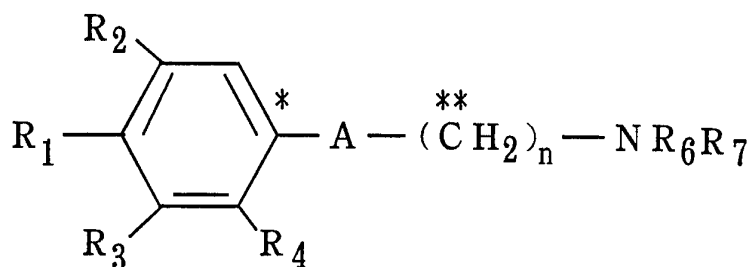
R_6 、 R_7 は、同一または異なってもよく、水素原子、置

換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基を表し、ただし、同時にメチル基であることはない；

5 (または、 R_6 、 R_7 は一緒になって環を形成していてもよく (その環は置換基を有していてもよいし、置換基を有していてもよい縮合環であってもよい) ；

n は、3 の整数を表す。) で表される請求項 1 記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およびこれらの医薬上
10 許容し得る塩。

9. 一般式 (I)



(I)

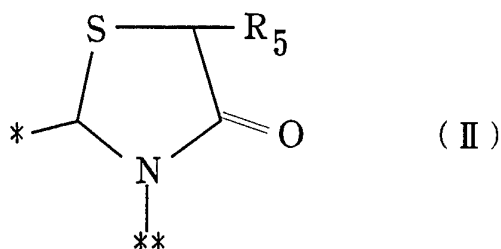
(式中、 R_1 は、炭素数 1 ～ 9 のアシルオキシ基を表し；

R_2 は、*t*-ブチル基を表し；

R_3 は、*t*-ブチル基を表し；

20 R_4 は、水素原子を表し；

A は、一般式 (II)

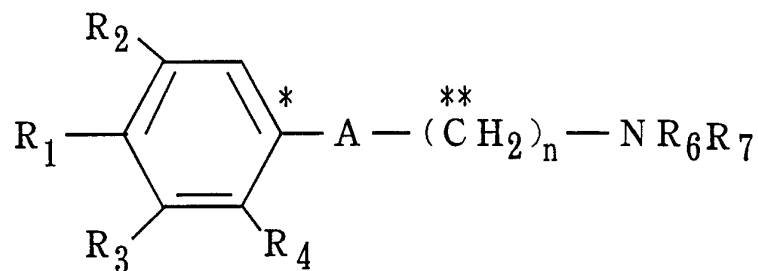


(II)

を表し；

ここで、 R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数
 1～6の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1
 ～6の低級アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数1
 ～6の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール
 基、置換基を有していてもよい複素環基を表し、また、 R_5 は、
 結合している炭素原子をスピロ原子として、2以上の酸素原子
 またはイオウ原子を含む5または6員環を形成していてもよく；
 R_6 、 R_7 は、同一または異なってもよく、水素原子、置
 換基を有していてもよい炭素数1～6の低級アルキル基、置換
 基を有していてもよい炭素数1～6の低級アルケニル基、置換
 基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい
 複素環基を表し、ただし、同時にメチル基であることはない；
 または、 R_6 、 R_7 は一緒になって環を形成していてもよく
 （その環は置換基を有していてもよいし、置換基を有していて
 もよい縮合環であってもよい）；
 n は、2、3、4または5の整数を表す。）で表される請求項
 1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およ
 びこれらの医薬上許容し得る塩。

10. 一般式 (I)



(I)

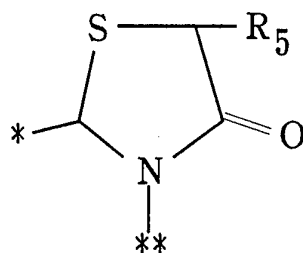
(式中、 R_1 は、炭素数 1～6 の低級アルコキシ基を表し；

R_2 は、*t*-ブチル基を表し；

R_3 は、*t*-ブチル基を表し；

R_4 は、水素原子を表し；

5 A は、一般式 (I I)



10

(II)

を表し；

ここで、 R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数

1～6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1

15 ～6 の低級アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 1

～6 の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール
基、置換基を有していてもよい複素環基を表し、また、 R_5 は、

結合している炭素原子をスピロ原子として、2 以上の酸素原子
またはイオウ原子を含む 5 または 6 員環を形成していてもよく；

20 R_6 、 R_7 は、同一または異なってもよく、水素原子、置

換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルキル基、置換

基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルケニル基、置換

基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい

複素環基を表し、ただし、同時にメチル基であることはない；

25 または、 R_6 、 R_7 は一緒になって環を形成していてもよく

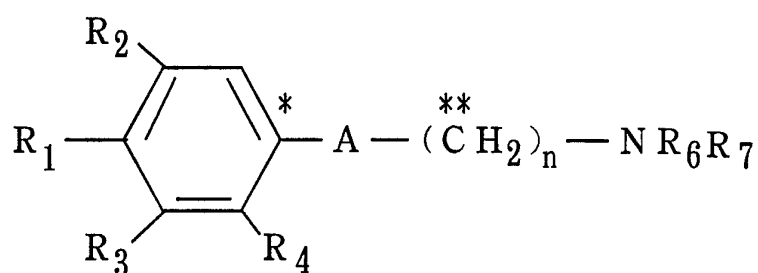
(その環は置換基を有していてもよいし、置換基を有していてもよい縮合環であってもよい) ;

n は、2、3、4 または 5 の整数を表す。) で表される請求項

1 記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およ

5 びこれらの医薬上許容し得る塩。

1 1. 一般式 (I)



(I)

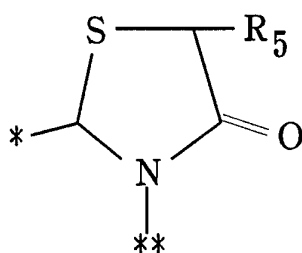
(式中、R₁ は、メトキシ基を表し ;

R₂ は、t-ブチル基を表し ;

R₃ は、t-ブチル基を表し ;

15 R₄ は、水素原子を表し ;

A は、一般式 (II)



(II)

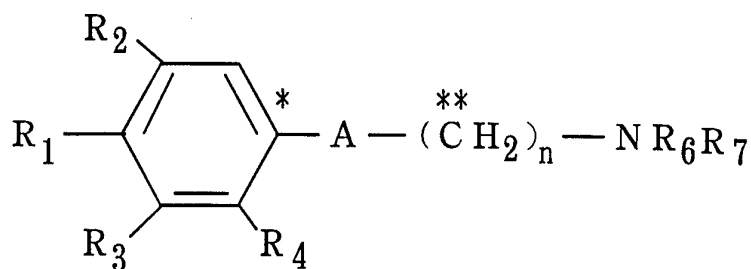
を表し ;

ここで、R₅ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数

25 1 ~ 6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1

～6の低級アルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数1
 ～6の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール
 基、置換基を有していてもよい複素環基を表し、また、R₅は、
 結合している炭素原子をスピロ原子として、2以上の酸素原子
 5 またはイオウ原子を含む5または6員環を形成していてもよく；
 R₆、R₇は、同一または異なってもよく、水素原子、置
 換基を有していてもよい炭素数1～6の低級アルキル基、置換
 基を有していてもよい炭素数1～6の低級アルケニル基、置換
 基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい
 10 複素環基を表し、ただし、同時にメチル基であることはない；
 または、R₆、R₇は一緒になって環を形成していてもよく
 （その環は置換基を有していてもよいし、置換基を有していて
 もよい縮合環であってもよい）；
 nは、2、3、4または5の整数を表す。）で表される請求項
 15 1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およ
 びこれらの医薬上許容し得る塩。

12. 一般式 (I)



(I)

（式中、R₁は、水酸基、炭素数1～9のアシルオキシ基、炭
 素数1～6の低級アルコキシ基を表し；

R₂は、t-ブチル基を表し；

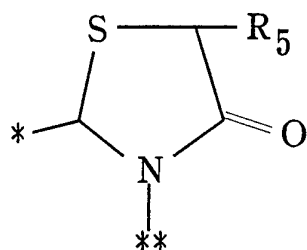
135

R₃ は、t-ブチル基を表し；

R₄ は、水素原子を表し；

A は、一般式 (II)

5



(II)

10

を表し；

ここで、R₅ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール基を表し、また、R₅ は、結合している炭素原子をスピロ原子として、2 以上の酸素原子またはイオウ原子を含む 5 または 6 員環を形成していてもよく；

15

R₆、R₇ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルキル基を表し、ただし、同時にメチル基であることはない；

20

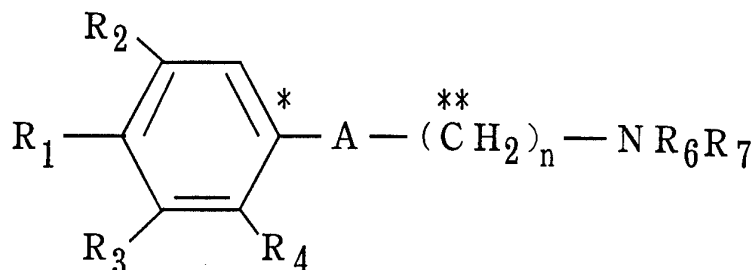
または、R₆、R₇ は一緒になって環を形成していてもよく

(その環は置換基を有していてもよいし、置換基を有していてもよい縮合環であってもよい)；

n は、2、3、4 または 5 の整数を表す。) で表される請求項 1 記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およびこれらの医薬上許容し得る塩。

25

13. 一般式 (I)



(I)

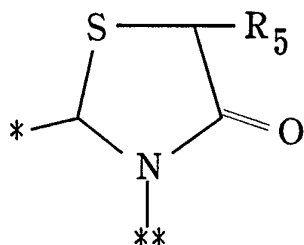
(式中、 R_1 は、水酸基、炭素数 1 ~ 9 のアシルオキシ基、炭素数 1 ~ 6 の低級アルコキシ基を表し；

R_2 は、*t*-ブチル基を表し；

R_3 は、*t*-ブチル基を表し；

R_4 は、水素原子を表し；

A は、一般式 (II)



(II)

を表し；

ここで、 R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール基を表し、また、 R_5 は、結合している炭素原子をスピロ原子として、2 以上の酸素原子またはイオウ原子を含む 5 または 6 員環を形成していてもよく；

R_6 、 R_7 は、同一または異なってもよく、水素原子、置

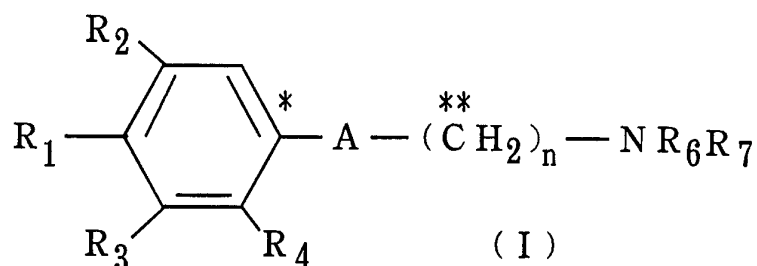
換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルキル基を表し、
ただし、同時にメチル基であることはない；

または、 R_6 、 R_7 は一緒になって環を形成していてもよく

(その環は置換基を有していてもよいし、置換基を有していてもよい縮合環であってもよい)；

n は、3 の整数を表す。) で表される請求項 1 記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およびこれらの医薬上許容し得る塩。

14. 一般式 (I)



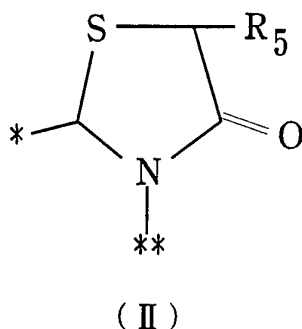
(式中、 R_1 は、水酸基、炭素数 1 ～ 9 のアシルオキシ基、炭素数 1 ～ 6 の低級アルコキシ基を表し；

R_2 は、*t*-ブチル基を表し；

R_3 は、*t*-ブチル基を表し；

R_4 は、水素原子を表し；

A は、一般式 (II)

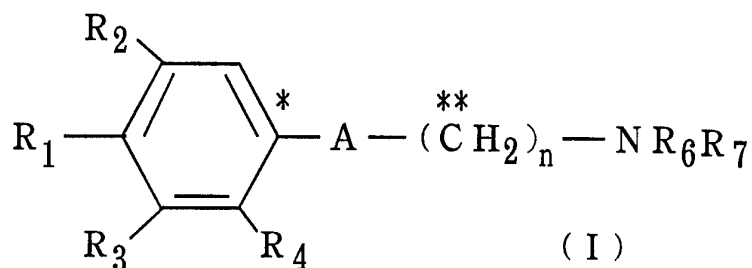


を表し；

ここで、 R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数
 1 ～ 6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1
 ～ 6 の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール
 基を表し、また、 R_5 は、結合している炭素原子をスピロ原子
 5 として、2 以上の酸素原子またはイオウ原子を含む 5 または 6
 員環を形成していてもよく；

R_6 、 R_7 は、同一または異なってもよく、置換基を有し
 ていてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルキル基を表し、ただし、
 同時にメチル基であることはない；または、 R_6 、 R_7 は一緒
 10 になって環を形成していてもよく（その環は置換基を有してい
 てもよいし、置換基を有していてもよい縮合環であってもよい）；
 n は、2、3、4 または 5 の整数を表す。）で表される請求項
 1 記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およ
 びこれらの医薬上許容し得る塩。

15 15. 一般式 (I)



20 （式中、 R_1 は、水酸基、炭素数 1 ～ 9 のアシルオキシ基、炭
 素数 1 ～ 6 の低級アルコキシ基を表し；

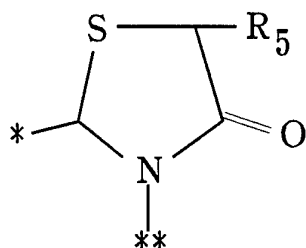
R_2 は、*t*-ブチル基を表し；

R_3 は、*t*-ブチル基を表し；

R_4 は、水素原子を表し；

25 A は、一般式 (II)

139



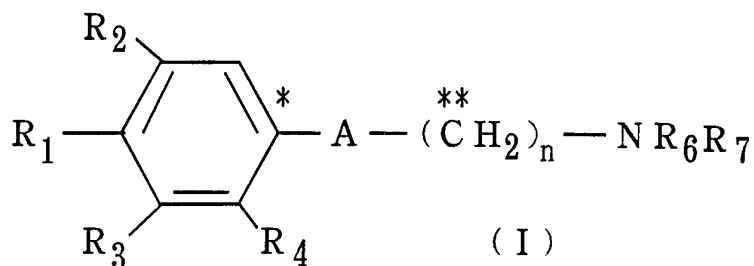
(II)

を表し；

ここで、 R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール基を表し、また、 R_5 は、結合している炭素原子をスピロ原子として、2 以上の酸素原子またはイオウ原子を含む 5 または 6 員環を形成していてもよく；

R_6 、 R_7 は、同一または異なっていてもよく、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルキル基を表し、ただし、同時にメチル基であることはない；または、 R_6 、 R_7 は一緒になって環を形成していてもよく（その環は置換基を有していてもよいし、置換基を有していてもよい縮合環であってもよい）； n は、3 の整数を表す。）で表される請求項 1 記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およびこれらの医薬上許容し得る塩。

16. 一般式 (I)



(I)

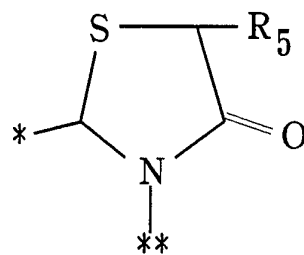
(式中、 R_1 は、水酸基、炭素数 1 ～ 9 のアシルオキシ基、炭素数 1 ～ 6 の低級アルコキシ基を表し；

R_2 は、*t*-ブチル基を表し；

R_3 は、*t*-ブチル基を表し；

5 R_4 は、水素原子を表し；

A は、一般式 (II)



10

(II)

を表し；

ここで、 R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1
15 ～ 6 の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール基を表し、また、 R_5 は、結合している炭素原子をスピロ原子として、2 以上の酸素原子またはイオウ原子を含む 5 または 6 員環を形成していてもよく；

R_6 は、同一または異なってもよく、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 3 の低級アルキル基を表し；

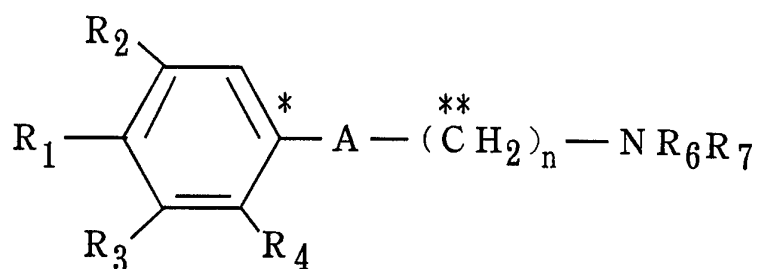
20

R_7 は、2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル基、3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) プロピル基、4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) - *n* - ブチル基、3, 4 - ジメトキシフェニルメチル基からなるグループから選
25 択される基を表し；

または、 $-NR_6$ 、 R_7 は、4-(N-2-ベンゾチアゾリル-N-メチルアミノ)ピペリジル基、4-フェニルメチルピペリジル基、4-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピペリジル基、4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジニル基からなるグループから選択される基を表し；

n は、2、3、4または5の整数を表す。)で表される請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およびこれらの医薬上許容し得る塩。

17. 一般式 (I)



(I)

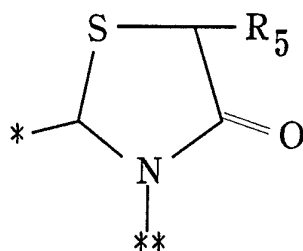
(式中、 R_1 は、水酸基、炭素数1~9のアシルオキシ基、炭素数1~6の低級アルコキシ基を表し；

R_2 は、*t*-ブチル基を表し；

R_3 は、*t*-ブチル基を表し；

R_4 は、水素原子を表し；

A は、一般式 (II)



(II)

を表し；

ここで、 R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール基を表し、また、 R_5 は、結合している炭素原子をスピロ原子として、2 以上の酸素原子またはイオウ原子を含む 5 または 6 員環を形成していてもよく；

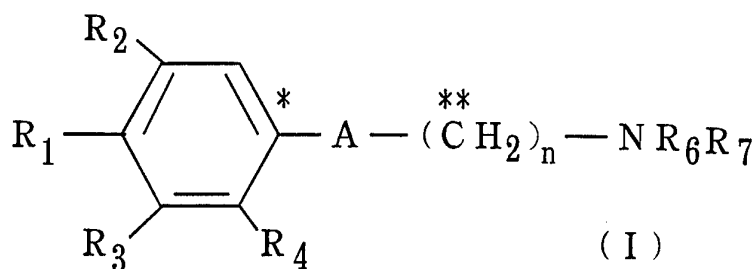
R_6 は、同一または異なってもよく、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 3 の低級アルキル基を表し；

10 R_7 は、2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル基、3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) プロピル基、4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) - n - ブチル基、3, 4 - ジメトキシフェニルメチル基からなるグループから選択される基を表し；

15 または、-NR₆ R_7 は、4 - (N - 2 - ベンゾチアゾリル - N - メチルアミノ) ピペリジル基、4 - フェニルメチルピペリジル基、4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) ピペリジル基、4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジニル基からなるグループから選択される基を表し；

20 n は、3 の整数を表す。) で表される請求項 1 記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およびこれらの医薬上許容し得る塩。

18. 一般式 (I)



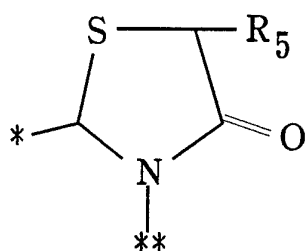
5 (式中、 R_1 は、水酸基、炭素数 1 ～ 9 のアシルオキシ基、炭素数 1 ～ 6 の低級アルコキシ基を表し；

R_2 は、*t*-ブチル基を表し；

R_3 は、*t*-ブチル基を表し；

R_4 は、水素原子を表し；

10 A は、一般式 (II)



15 (II)

を表し；

ここで、 R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール基を表し、また、 R_5 は、結合している炭素原子をスピロ原子として、2 以上の酸素原子またはイオウ原子を含む 5 または 6 員環を形成していてもよく；

R_6 は、メチル基またはエチル基を表し；

20 R_7 は、2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル基、3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) プロピル基、

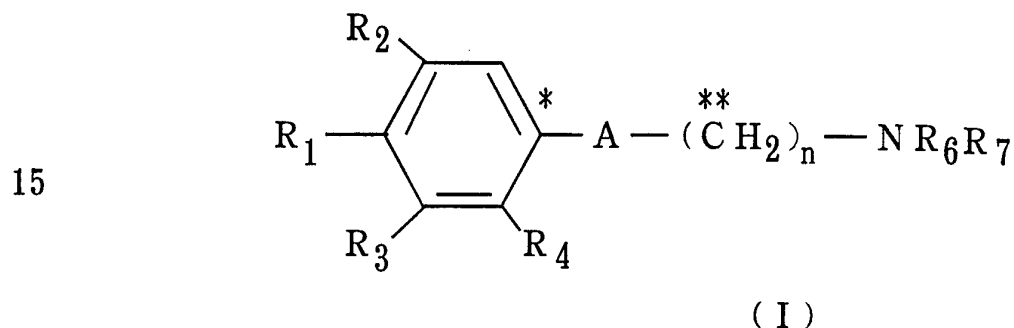
25

4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) - n - ブチル基、
3, 4 - ジメトキシフェニルメチル基からなるグループから選
択される基を表し；

5 または、-NR₆ R₇ は、4 - (N - 2 - ベンゾチアゾリル -
N - メチルアミノ) ピペリジル基、4 - フェニルメチルピペリ
ジル基、4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) ピペリ
ジル基、4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピ
ペラジニル基からなるグループから選択される基を表し；

10 n は、2、3、4 または 5 の整数を表す。) で表される請求項
1 記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およ
びこれらの医薬上許容し得る塩。

19. 一般式 (I)



(式中、R₁ は、水酸基、炭素数 1 ~ 9 のアシルオキシ基、炭
素数 1 ~ 6 の低級アルコキシ基を表し；

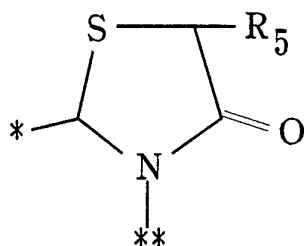
20 R₂ は、t - ブチル基を表し；

R₃ は、t - ブチル基を表し；

R₄ は、水素原子を表し；

A は、一般式 (II)

145



(II)

を表し；

ここで、 R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数
1～6の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1
～6の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール
基を表し、また、 R_5 は、結合している炭素原子をスピロ原子
として、2以上の酸素原子またはイオウ原子を含む5または6
員環を形成していてもよく；

R_6 は、メチル基またはエチル基を表し；

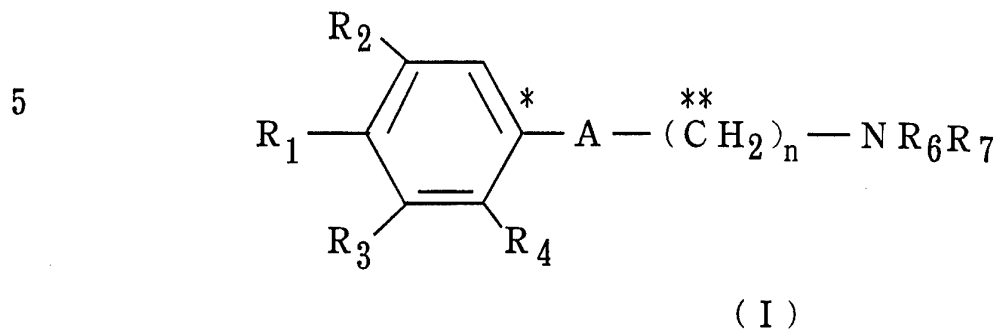
R_7 は、2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)エチル
基、3-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)プロピル基、
4-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-n-ブチル基、
3,4-ジメトキシフェニルメチル基からなるグループから選
択される基を表し；

または、-NR₆ R_7 は、4-(N-2-ベンゾチアゾリル-
N-メチルアミノ)ピペリジル基、4-フェニルメチルピペリ
ジル基、4-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピペリ
ジル基、4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピ
ペラジニル基からなるグループから選択される基を表し；

nは、3の整数を表す。)で表される請求項1記載の化合物ま

たはその可能な立体異性体、光学異性体およびこれらの医薬上許容し得る塩。

20. 一般式 (I)



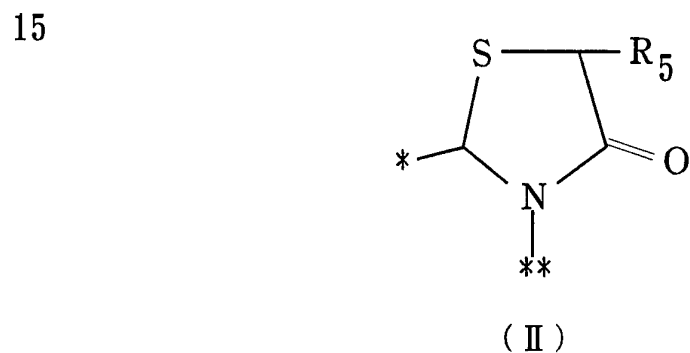
10 (式中、 R_1 は、水酸基、炭素数 1～9 のアシルオキシ基、炭素数 1～6 の低級アルコキシ基を表し；

R_2 は、*t*-ブチル基を表し；

R_3 は、*t*-ブチル基を表し；

R_4 は、水素原子を表し；

A は、一般式 (II)



20

を表し；

ここで、 R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルコキシ基を表し、また、 R_5 は、結合している炭素原子をスピロ原子として、2 以上の酸素原子またはイオウ

25

原子を含む5または6員環を形成していてもよく；

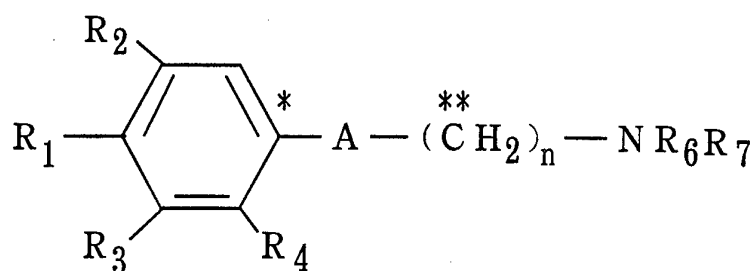
R_6 は、メチル基を表し；

R_7 は、2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル基、3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) プロピル基、
 4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) - n - ブチル基、
 3, 4 - ジメトキシフェニルメチル基からなるグループから選
 択される基を表し；

または、- NR_6 R_7 は、4 - (N - 2 - ベンゾチアゾリル -
 N - メチルアミノ) ピペリジル基、4 - フェニルメチルピペリ
 ジル基、4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) ピペリ
 ジル基、4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピ
 ペラジニル基からなるグループから選択される基を表し；

n は、2、3、4または5の整数を表す。) で表される請求項
 1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およ
 びこれらの医薬上許容し得る塩。

21. 一般式 (I)



(I)

(式中、 R_1 は、水酸基、炭素数1～9のアシルオキシ基、炭
 素数1～6の低級アルコキシ基を表し；

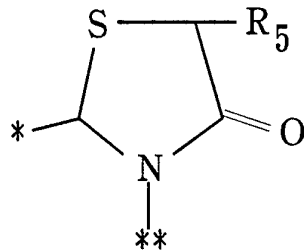
R_2 は、 t - ブチル基を表し；

R_3 は、 t - ブチル基を表し；

R₄ は、水素原子を表し；

A は、一般式 (II)

5



(II)

を表し；

10

ここで、R₅ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の低級アルコキシ基を表し、また、R₅ は、結合している炭素原子をスピロ原子として、2 以上の酸素原子またはイオウ原子を含む 5 または 6 員環を形成していてもよく；

15

R₆ は、メチル基を表し；

R₇ は、2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル基、3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) プロピル基、4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) - n - ブチル基、3, 4 - ジメトキシフェニルメチル基からなるグループから選択される基を表し；

20

または、-NR₆ R₇ は、4 - (N - 2 - ベンゾチアゾリル - N - メチルアミノ) ピペリジル基、4 - フェニルメチルピペリジル基、4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) ピペリジル基、4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジニル基からなるグループから選択される基を表し；

25

n は、3 の整数を表す。) で表される請求項 1 記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およびこれらの医薬上許容し得る塩。

22. 2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェ
5 ニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチ
レンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1,
3 - チアゾリジン - 4 - オン、

(+) - 2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフ
ェニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メ
10 チレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1,
3 - チアゾリジン - 4 - オン、

(-) - 2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフ
ェニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メ
15 チレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1,
3 - チアゾリジン - 4 - オン、

2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [N - エチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1, 3 - チ
アゾリジン - 4 - オン、

20 2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [4 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
オキシフェノキシ) エチル] アミノ] ブチル] - 1, 3 - チア
ゾリジン - 4 - オン、

25 2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [5 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ

オキシフェノキシ) エチル] アミノ] ペンチル] - 1, 3 - チ
アゾリジン - 4 - オン、

2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [N - メチル - N - [3 - (3, 4 - メチレンジ
5 オキシフェノキシ) プロピル] アミノ] プロピル] - 1, 3 -
チアゾリジン - 4 - オン、

2 - (3, 5 - ジイソプロピル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1, 3 - チ
10 アゾリジン - 4 - オン、

2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [1 - [4 - (2, 3, 4 - トリメトキシベンジ
ルピペラジニル)]] プロピル] - 1, 3 - チアゾリジン - 4 -
オン、

15 2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5 - メチル
- 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン、

2, 5 - シス - 2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロ
20 キシフェニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3,
4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル]
- 5 - メチル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン、

(-) - 2, 5 - シス - 2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4
- ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2
25 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ]

プロピル〕 - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾリン - 4 - オン、

(+) - 2, 5 - シス - 2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - (2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル) アミノ]

5 プロピル〕 - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾリン - 4 - オン、

2, 5 - トランス - 2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - (2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル) アミノ] プロピル〕 - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン、

10 2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - (4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) ブチル) アミノ] プロピル〕 - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン、

5 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - [3 - [N - メチル - N - (2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル) アミノ] プロピル] イミダゾール、

15 2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - (2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル) アミノ] プロピル〕 - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - チオン、

20 5 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - エチル - 2 - [3 - [N - メチル - N - (2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル) アミノ] プロピル〕 - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、

25 N - [3 - [N - メチル - N - (2 - (3, 4 - メチレンジ

オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 3, 5 - ジ
- t - ブチル - 4 - ヒドロキシベンズアミド、

3 - (3, 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 5 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
5 オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロポキシ] - 1, 2,
4 - オキサジアゾール、

2 - (3, 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
10 オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5 - (2 -
ヒドロキシエチル) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン、

2 - (3, 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5 - エトキ
シカルボニルメチル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン、

15 N - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 3, 5 - ジ
- t - ブチル - 4 - ヒドロキシベンゼンスルホンアミド、

2 - (3, 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
20 オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5 - メトキ
シ - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン、

2 - (3, 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
25 オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5 - イソプ
ロポキシカルボニルメチル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン、

2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
 - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
 オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5 - (2 -
 ヒドロキシエトキシ) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン、

5 スピロ [2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフ
 ェニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メ
 チレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1,
 3 - チアゾリジン - 4 - オン - 5, 2' - [1, 3] ジオキソ
 ラン]、

10 2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
 - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
 オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5 - N, N
 - ジメチルカルバモイルメチル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 -
 オン、

15 2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
 - 3 - [3 - [1 - (4 - ベンジル) ピペリジル] プロピル]
 - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン、

2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
 - 3 - [3 - [1 - [4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノ
 20 キシ) ピペリジル]] プロピル] - 1, 3 - チアゾリジン - 4
 - オン、

からなる化合物群から選択される請求項 1 記載の化合物および
 その医薬上許容し得る塩。

23. 2 - (3, 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェ
 25 ニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチ

レンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1,
3-チアゾリジン-4-オン、

(+) - 2 - (3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N-メチル-N- [2 - (3, 4-メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1,
5 3-チアゾリジン-4-オン、

(-) - 2 - (3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N-メチル-N- [2 - (3, 4-メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1,
10 3-チアゾリジン-4-オン、

2 - (3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N-エチル-N- [2 - (3, 4-メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1, 3-チアゾリジン-4-オン、

15 2 - (3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N-メチル-N- [3 - (3, 4-メチレンジオキシフェノキシ) プロピル] アミノ] プロピル] - 1, 3-チアゾリジン-4-オン、

20 2 - (3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N-メチル-N- [2 - (3, 4-メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5-メチル-1, 3-チアゾリジン-4-オン、

25 2, 5-シス-2 - (3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N-メチル-N- [2 - (3, 4-メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル]

— 5 — メチル — 1, 3 — チアゾリジン — 4 — オン、

(-) — 2, 5 — シス — 2 — (3, 5 — ジー t — ブチル — 4 — ヒドロキシフェニル) — 3 — [3 — [N — メチル — N — (2 — (3, 4 — メチレンジオキシフェノキシ) エチル) アミノ]

5 プロピル] — 5 — メチル — 1, 3 — チアゾリジン — 4 — オン、

(+) — 2, 5 — シス — 2 — (3, 5 — ジー t — ブチル — 4 — ヒドロキシフェニル) — 3 — [3 — [N — メチル — N — (2 — (3, 4 — メチレンジオキシフェノキシ) エチル) アミノ]

プロピル] — 5 — メチル — 1, 3 — チアゾリジン — 4 — オン、

10 2, 5 — トランス — 2 — (3, 5 — ジー t — ブチル — 4 — ヒドロキシフェニル) — 3 — [3 — [N — メチル — N — (2 — (3, 4 — メチレンジオキシフェノキシ) エチル) アミノ] プロ

ピル] — 5 — メチル — 1, 3 — チアゾリジン — 4 — オン、

5 — (3, 5 — ジー t — ブチル — 4 — ヒドロキシフェニル)

15 — 1 — [3 — [N — メチル — N — (2 — (3, 4 — メチレンジオキシフェノキシ) エチル) アミノ] プロピル] イミダゾール、

2 — (3, 5 — ジー t — ブチル — 4 — ヒドロキシフェニル)

— 3 — [3 — [N — メチル — N — (2 — (3, 4 — メチレンジオキシフェノキシ) エチル) アミノ] プロピル] — 1, 3 — チ

20 アゾリジン — 4 — チオン、

5 — (3, 5 — ジー t — ブチル — 4 — ヒドロキシフェニル)

— 4 — エチル — 2 — [3 — [N — メチル — N — (2 — (3, 4 — メチレンジオキシフェノキシ) エチル) アミノ] プロピル]

— 1, 2, 4 — トリアゾール — 3 — オン、

25 N — [3 — [N — メチル — N — (2 — (3, 4 — メチレンジ

オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 3, 5 - ジ
- t - ブチル - 4 - ヒドロキシベンズアミド、

3 - (3, 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 5 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
5 オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1, 2,
4 - オキサジアゾール、

2 - (3, 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5 - (2 -
10 ヒドロキシエチル) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン、

2 - (3, 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5 - エトキ
シカルボニルメチル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン、

15 N - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 3, 5 - ジ
- t - ブチル - 4 - ヒドロキシベンゼンスルホンアミド、

2 - (3, 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
20 オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5 - メトキ
シ - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン、

2 - (3, 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
- 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5 - イソブ
25 ロピシカルボニルメチル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン、

2 - (3, 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
 - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
 オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5 - (2 -
 ヒドロキシエトキシ) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン、

5 スピロ [2 - (3, 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフ
 ェニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メ
 チレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1,
 3 - チアゾリジン - 4 - オン - 5, 2' - [1, 3] ジオキソ
 ラン]、

10 2 - (3, 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
 - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチレンジ
 オキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5 - N, N
 - ジメチルカルバモイルメチル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 -
 オン、

15 2 - (3, 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
 - 3 - [3 - [1 - (4 - ベンジル) ピペリジル] プロピル]
 - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - オン、

からなる化合物群から選択される請求項 1 記載の化合物および
 その医薬上許容し得る塩。

20 24. 2 - (3, 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェ
 ニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3, 4 - メチ
 レンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1, 3
 - チアゾリジン - 4 - オンである請求項 1 記載の化合物および
 医薬上許容し得る塩またはその可能な光学異性体。

25 25. (+) - 2 - (3, 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロ

キシフェニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3 ,
4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル]
- 1 , 3 - チアゾリジン - 4 - オンである請求項 1 記載の化合物
および医薬上許容し得る塩。

5 26. (-) - 2 - (3 , 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロ
キシフェニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3 ,
4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル]
- 1 , 3 - チアゾリジン - 4 - オンである請求項 1 記載の化合物
および医薬上許容し得る塩。

10 27. 2 - (3 , 5 - ジー t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェ
ニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 - (3 , 4 - メチ
レンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 5 -
メチル - 1 , 3 - チアゾリジン - 4 - オンである請求項 1 記載
の化合物およびその医薬上許容し得る塩またはその可能な立体
15 異性体および光学異性体。

28. 2 , 5 - シス - 2 - (3 , 5 - ジー t - ブチル - 4 -
ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N - [2 -
(3 , 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミノ] プ
ロピル] - 5 - メチル - 1 , 3 - チアゾリジン - 4 - オンであ
20 る請求項 1 記載の化合物およびその医薬上許容し得る塩または
その可能な光学異性体。

29. 2 , 5 - トランス - 2 - (3 , 5 - ジー t - ブチル -
4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [3 - [N - メチル - N -
[2 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェノキシ) エチル] アミ
25 ノ] プロピル] - 5 - メチル - 1 , 3 - チアゾリジン - 4 - オ

ンである請求項1記載の化合物およびその医薬上許容し得る塩
またはその可能な光学異性体。

30. (−) − 2, 5 − シス − 2 − (3, 5 − ジ − t − ブチ
ル − 4 − ヒドロキシフェニル) − 3 − [3 − [N − メチル − N
− [2 − (3, 4 − メチレンジオキシフェノキシ) エチル] ア
ミノ] プロピル] − 5 − メチル − 1, 3 − チアゾリジン − 4 −
オンである請求項1記載の化合物および医薬上許容し得る塩。

31. (+) − 2, 5 − シス − 2 − (3, 5 − ジ − t − ブチ
ル − 4 − ヒドロキシフェニル) − 3 − [3 − [N − メチル − N
− [2 − (3, 4 − メチレンジオキシフェノキシ) エチル] ア
ミノ] プロピル] − 5 − メチル − 1, 3 − チアゾリジン − 4 −
オンである請求項1記載の化合物および医薬上許容し得る塩。

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP94/01009

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07C233/78, 235/50, 261/04, 311/18, 311/29, 327/48,
C07D233/64, 249/08, 271/06, 271/10, 277/12, 277/14,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC 227/16,

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07C233/78, 235/50, 261/04, 311/18, 311/29, 327/48,
C07D233/64, 249/08, 271/06, 271/10, 277/12, 277/16, 227/14,

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

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

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 57-181053 (Choay S.A.), November 8, 1982 (08. 11. 82) & EP, A, 64445 & US, A, 4714700	1-31
A	JP, A, 62-42977 (Eli Lilly and Co.), February 24, 1987 (24. 02. 87) & EP, A, 211670	1-31
A	JP, A, 63-313757 (Bristol-Myers Co.), December 21, 1988 (21. 12. 88) & GB, A, 2205095 & US, A, 4820715 & US, A, 5011922	1-31

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

September 20, 1994 (20. 09. 94)

Date of mailing of the international search report

October 11, 1994 (11. 10. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01009

A(Continuation). CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D285/12, 291/04, 405/12, 413/12, 417/06, 419/06,
A61K31/41, 31/425

B(Continuation). FIELDS SEARCHED

C07D285/12, 291/04, 405/12, 413/12, 417/06, 419/06,
A61K31/41, 31/425

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07C233/78.235/50.261/04.311/18.
311/29.327/48.C07D233/64.249/08.271/06.

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07C233/78.235/50.261/04.311/18.
311/29.327/48.C07D233/64.249/08.271/06.

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 57-181053 (シヨアイ・エス・アー), 8. 11月. 1982 (08. 11. 82) & EP, A, 64445 & US, A, 4714700	1-31
A	JP, A, 62-42977 (イーライ・リリー・アンド・ カンパニー), 24. 2月. 1987 (24. 02. 87) & EP, A, 211670	1-31

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 09. 94

国際調査報告の発送日

11.10.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐 藤 修

4 H 7 1 0 6

電話番号 03-3581-1101 内線 3445

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 63-313757 (ブリストル・マイヤーズ コムパニー), 21. 12月. 1988 (21. 12. 88) & GB, A, 2205095 & US, A, 4820715 & US, A, 5011922	1-31

A. 発明の属する分野の分類 (続き)

271/10, 277/12, 277/14, 277/16,
C07D285/12, 291/04, 405/12, 413/12,
417/06, 419/06,
A61K31/41, 31/425

B. 調査を行なった最小限資料 (続)

271/10, 277/12, 277/14, 277/16,
C07D285/12, 291/04, 405/12, 413/12,
417/06, 419/06,
A61K31/41, 31/425