

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5854390号
(P5854390)

(45) 発行日 平成28年2月9日(2016.2.9)

(24) 登録日 平成27年12月18日(2015.12.18)

(51) Int.Cl.

F 1

| | | | |
|------------------------------|--------------------------|-----------------------|-------|
| C 0 7 D 4 0 3 / 0 4 | (2 0 0 6 . 0 1) | C O 7 D 4 0 3 / 0 4 | C S P |
| A 6 1 K 3 1 / 4 1 8 4 | (2 0 0 6 . 0 1) | A 6 1 K 3 1 / 4 1 8 4 | |
| A 6 1 P 4 3 / 0 0 | (2 0 0 6 . 0 1) | A 6 1 P 4 3 / 0 0 | 1 1 1 |
| A 6 1 P 3 5 / 0 0 | (2 0 0 6 . 0 1) | A 6 1 P 3 5 / 0 0 | |
| A 6 1 P 2 5 / 2 8 | (2 0 0 6 . 0 1) | A 6 1 P 2 5 / 2 8 | |

請求項の数 7 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-502424 (P2014-502424)
 (86) (22) 出願日 平成25年3月1日(2013.3.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2013/055752
 (87) 国際公開番号 W02013/129674
 (87) 国際公開日 平成25年9月6日(2013.9.6)
 審査請求日 平成26年8月28日(2014.8.28)
 (31) 優先権主張番号 特願2012-45267 (P2012-45267)
 (32) 優先日 平成24年3月1日(2012.3.1)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(出願人による申告)平成23年度、独立行政法人医薬基盤研究所基礎研究推進事業「PCA-1を分子標的とする前立腺癌と膵臓癌の創薬基盤の構築」、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願

(73) 特許権者 506208908
 学校法人兵庫医科大学
 兵庫県西宮市武庫川町1番1号
 (73) 特許権者 504258527
 国立大学法人 鹿児島大学
 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目21番24号
 (73) 特許権者 504176911
 国立大学法人大阪大学
 大阪府吹田市山田丘1番1号
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (74) 代理人 100125070
 弁理士 土井 京子
 (74) 代理人 100136629
 弁理士 鎌田 光宜

最終頁に続く

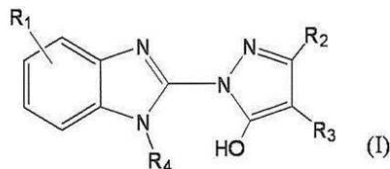
(54) 【発明の名称】新規ベンズイミダゾール誘導体及びその用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】

【式中、R₁はハロゲン原子で置換されていても良いC₁-6アルキル基；ハロゲン原子及びC₁-6アルキル基からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良いC₆-10アリール基；又は

ハロゲン原子であり；

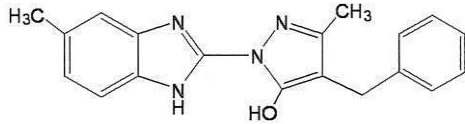
R₂はC₁-6アルキル基又はC₆-10アリール基であり；R₃はハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていても良いC₁-6アルキル基、C₆-10アリール基、及びC₁-6アルコキシ基からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良いC₇-11アラルキル基；

C₆₋₁₀ アリール基；又は
 C₆₋₁₀ アリール基、C₁₋₆ アルコキシ - カルボニル基、カルボキシル基、及び C₃₋₆ シクロアルキル基からなる群より選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い
 C₁₋₆ アルキル基であり；
 R₄ は水素原子である]で表される化合物又はその医薬上許容され得る塩。

【請求項 2】

下記式で表される化合物又はその医薬上許容され得る塩。

【化 2】

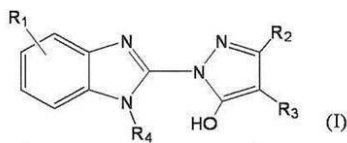


10

【請求項 3】

式 (I) :

【化 3】



20

[式中、R₁ は水素原子；

ハロゲン原子で置換されていても良い C₁₋₆ アルキル基；

ハロゲン原子及び C₁₋₆ アルキル基からなる群より選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い C₆₋₁₀ アリール基；又は

ハロゲン原子であり；

R₂ は C₁₋₆ アルキル基又は C₆₋₁₀ アリール基であり；

R₃ は水素原子；

ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていても良い C₁₋₆ アルキル基、C₆₋₁₀ アリール基、及び C₁₋₆ アルコキシ基からなる群より選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い C₇₋₁₁ アラルキル基；

30

C₆₋₁₀ アリール基；又は

C₆₋₁₀ アリール基、C₁₋₆ アルコキシ - カルボニル基、カルボキシル基、及び C₃₋₆ シクロアルキル基からなる群より選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い

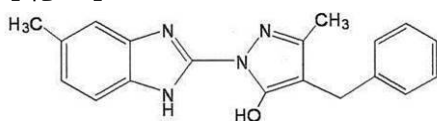
C₁₋₆ アルキル基であり；

R₄ は水素原子である]で表される化合物又はその医薬上許容され得る塩を含む、PCA-1 阻害剤。

【請求項 4】

下記式で表される化合物又はその医薬上許容され得る塩を含む、PCA-1 阻害剤：

【化 4】

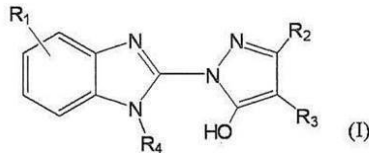


40

【請求項 5】

式 (I) :

【化5】



[式中、 R_1 は水素原子；

ハロゲン原子で置換されていても良い C_{1-6} アルキル基；

ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキル基からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_{6-10} アリール基；又は

ハロゲン原子であり；

R_2 は C_{1-6} アルキル基又は C_{6-10} アリール基であり；

R_3 は水素原子；

ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていても良い C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール基、及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_{7-11} アラルキル基；

C_{6-10} アリール基；又は

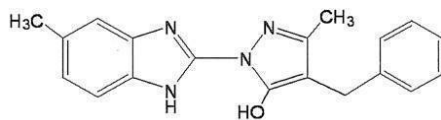
C_{6-10} アリール基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルボキシル基、及び C_3-6 シクロアルキル基からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_{1-6} アルキル基であり；

R_4 は水素原子である]で表される化合物又はその医薬上許容され得る塩を有効成分として含む、PCA-1が関与している疾患の予防及び/又は治療薬であって、該疾患が癌、脳神経変性疾患、及び動脈硬化症からなる群より選択されるものである、予防及び/又は治療薬。

【請求項6】

下記式で表される化合物又はその医薬上許容され得る塩を含む、PCA-1が関与する疾患の予防及び/又は治療薬であって、該疾患が癌、脳神経変性疾患、及び動脈硬化症からなる群より選択されるものである、予防及び/又は治療薬：

【化6】



【請求項7】

癌が、前立腺癌、膵臓癌及び非小細胞肺癌からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項5又は6記載の予防及び/又は治療薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規ベンズイミダゾール誘導体及びその用途に関する。より詳細には、本発明は、Prostate Cancer Antigen-1 (PCA-1) 阻害活性を有する新規ベンズイミダゾール誘導体及び当該化合物を含有するPCA-1阻害剤、医薬等に関する。

【背景技術】

【0002】

欧米において罹患率、死亡率のトップを占める前立腺癌は、本邦においても食生活の欧米化により急激な罹患率の上昇が認められている。この前立腺癌の早期癌は手術療法等で根治可能となっているが、手術療法が難しい高齢者の前立腺癌や進行癌に対してはホルモン療法が行われる。しかし、この治療中に、ホルモン療法抵抗性前立腺癌の出現が認められ、従って前立腺癌に対しては現在有効な治療法が確立されていないのが現状である。

【 0 0 0 3 】

一方、膵臓癌は現在治療がもっとも困難な癌の一つとされている。膵臓癌において腫瘍切除手術が行われても約9割が再発を来して死亡する。局所進行切除不能膵臓癌にはゲムシタピン塩酸塩や5-FUを、遠隔転移が認められた場合、ゲムシタピン塩酸塩を中心として多剤併用療法等が進められているが、それでも予後は中央値で4～6ヶ月である。

【 0 0 0 4 】

また、肺癌は本邦におけるがん死亡者数のトップを占めている。なかでも非小細胞肺癌は肺癌の中でも最も患者数が多い。治療薬としてはタキサン系等の化学療法剤が使用されているが、約30%の退縮しか認められないとされる。また、分子標的薬としてゲフィチニブがEGFRに変異が認められる患者には適応となっている。

10

【 0 0 0 5 】

よってこれらの癌に対する有効な治療薬の開発が切望され、早期に創薬基盤を確立する必要がある。

【 0 0 0 6 】

前立腺癌で高発現し、正常前立腺上皮細胞や良性腫瘍である前立腺肥大では高発現が認められない新規遺伝子(Prostate Cancer Antigen-1: PCA-1)が報告されている(非特許文献1、非特許文献2)。PCA-1の発現状況を前立腺癌の診断に用いる方法(特許文献1)やPCA-1の発現又は機能を抑制する化合物を有効成分として含むアポトーシス促進剤、細胞増殖阻害剤、癌の予防・治療剤等(特許文献2)が報告されている。またPCA-1は膵臓癌(特許文献3)や非小細胞肺癌(非特許文献3)においても高発現している。これらの癌細胞におけるPCA-1発現をsiRNAを用いて抑制した結果、前立腺癌細胞(特許文献2)、膵臓癌細胞(特許文献3)、非小細胞肺癌の顕著な増殖抑制作用が認められた(非特許文献3)。また、癌細胞をマウスに移植して形成させた腫瘍は、PCA-1に対するsiRNA投与により退縮が認められた。これらの結果より、PCA-1が前立腺癌、膵臓癌等の癌治療の新たな分子標的となることが示唆されている。

20

【 0 0 0 7 】

また、PCA-1より脱メチル化されたtRNAは蛋白翻訳効率を上昇させることから、PCA-1は異常タンパク質がその発症原因となり得る疾患(例、脳神経変性疾患、動脈硬化)に対しても有用である。

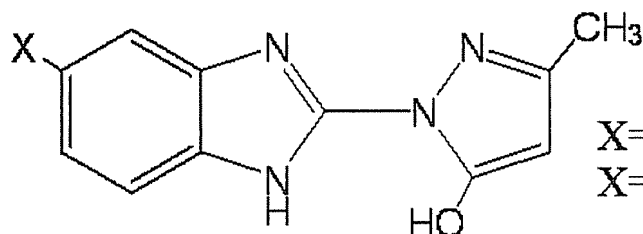
30

【 0 0 0 8 】

一方、下記構造を有するベンズイミダゾール誘導体が報告されている(特許文献4、5)が、いずれも、PCA-1の酵素活性に及ぼす作用については知られていない。

【 0 0 0 9 】

【 化 1 】



X=Me (特許文献4)

X=Cl, EtO (特許文献5)

40

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 0 】

【 特許文献 1 】 国際公開第 2 0 0 6 / 0 9 8 4 6 4 号パンフレット

【 特許文献 2 】 国際公開第 2 0 0 7 / 0 1 5 5 8 7 号パンフレット

【 特許文献 3 】 特開 2 0 1 1 - 1 2 8 6 号公報

【 特許文献 4 】 米国特許第 2 8 9 5 9 5 5 号明細書

【 特許文献 5 】 英国特許第 8 1 3 8 6 6 号明細書

50

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】第123回日本薬学会年会要旨集4、p.15, 2003

【非特許文献2】Konishi N et al., Clin Cancer Res. 2005 Jul 15;11(14):5090-7.

【非特許文献3】Tasaki M et al., Br J Cancer. 2011 104(4):700-6.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明は、癌、特に前立腺癌、膵臓癌、非小細胞肺癌といった有効な治療方法が確立されていない、及び/又は予後不良な癌に有効な化合物を提供すること、及び当該化合物を有効成分として含有する抗癌剤等を提供することを目的とする。さらに、本発明は、種々の疾患に対する新規な治療方法の標的となり得るPCA-1を阻害し得る化合物を提供すること、及び当該化合物の医薬用途を提供することを目的とする。

10

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明者らは、上記課題に鑑み、鋭意検討を行った。具体的には、前立腺癌、膵臓癌等の癌治療の新たな分子標的となることが示唆されているPCA-1に着目した。PCA-1が有するメチル化シトシンを脱メチル化する酵素活性を測定するスクリーニング系を用いて当該酵素活性阻害物質の探索を進めた。その結果、PCA-1の酵素活性を阻害し、さらに*in vitro*で前立腺癌細胞や膵臓癌細胞の増殖も抑制する化合物を得た。さらに当該化合物をリード化合物とし、構造活性相関研究を遂行して有益な一連の化合物を創製することに成功して本発明を完成するに至った。

20

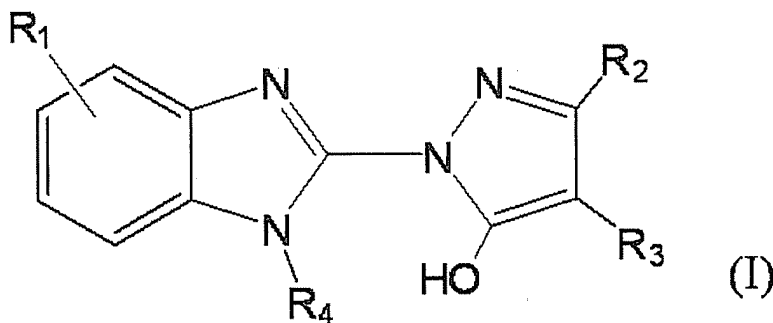
【0014】

即ち、本発明は、以下を提供する。

【1】式(I)：

【0015】

【化2】



30

【0016】

[式中、R₁は水素原子又は置換基を示し；R₂は置換基を示し；R₃は水素原子又は置換基を示し；R₄は水素原子又は置換基を示す]で表される化合物又はその医薬上許容され得る塩；但し、R₁が水素原子の場合、R₃はメチルではなく；R₁が置換基の場合、R₃は水素原子ではない。

40

【2】R₁が、

水素原子；

置換されていても良いC₁-6アルキル基；置換されていても良いC₆-10アリール基；又は

ハロゲン原子である、

上記【1】記載の化合物又はその医薬上許容され得る塩。

【3】R₁が、

水素原子；

ハロゲン原子で置換されていても良いC₁-6アルキル基；

50

ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキル基からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良いC₆₋₁₀アリール基；又は

ハロゲン原子である、

上記[1]記載の化合物又はその医薬上許容され得る塩。

[4] R₂が、

置換されていても良いC₁₋₆アルキル基；又は

置換されていても良いC₆₋₁₀アリール基である、

上記[1]記載の化合物又はその医薬上許容され得る塩。

[5] R₂が、

C₁₋₆アルキル基又はC₆₋₁₀アリール基である、

上記[1]記載の化合物又はその医薬上許容され得る塩。

[6] R₃が、

水素原子；

置換されていても良いC₇₋₁₁アラルキル基；

置換されていても良いC₆₋₁₀アリール基；又は

置換されていても良いC₁₋₆アルキル基である、

上記[1]記載の化合物又はその医薬上許容され得る塩。

[7] R₃が、

水素原子；

ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていても良いC₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₀アリール基、及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良いC₇₋₁₁アラルキル基；

C₆₋₁₀アリール基；又は

C₆₋₁₀アリール基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、カルボキシル基、及びC₃₋₆シクロアルキル基からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良いC₁₋₆アルキル基である、

上記[1]記載の化合物又はその医薬上許容され得る塩。

[8] R₄が、

水素原子；又は

置換されていても良いC₁₋₆アルキル基である、

上記[1]記載の化合物又はその医薬上許容され得る塩。

[9] R₄が、水素原子である、上記[1]記載の化合物又はその医薬上許容され得る塩。

[10] R₁が、

水素原子；

ハロゲン原子で置換されていても良いC₁₋₆アルキル基；

ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキル基からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良いC₆₋₁₀アリール基；又は

ハロゲン原子であり、

R₂が、

C₁₋₆アルキル基又はC₆₋₁₀アリール基であり、

R₃が、

水素原子；

ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていても良いC₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₀アリール基、及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良いC₇₋₁₁アラルキル基；

C₆₋₁₀アリール基；又は

C₆₋₁₀アリール基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、カルボキシル基、及びC₃₋₆シクロアルキル基からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良いC₁₋₆アルキル基であり、

10

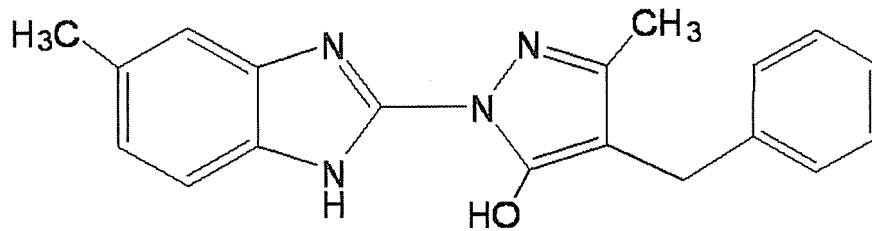
20

30

40

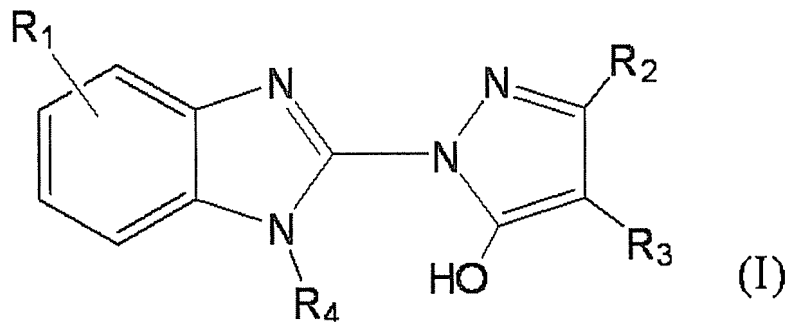
50

R₄ が、水素原子である、
 上記 [1] 記載の化合物又はその医薬上許容され得る塩。
 [1 1] 下記式で表される化合物又はその医薬上許容され得る塩。
 【 0 0 1 7 】
 【 化 3 】



10

【 0 0 1 8 】
 [1 2] 式 (I) :
 【 0 0 1 9 】
 【 化 4 】



20

【 0 0 2 0 】
 [式中、R₁ は水素原子又は置換基を示し；R₂ は置換基を示し；R₃ は水素原子又は置換基を示し；R₄ は水素原子又は置換基を示す]で表される化合物又はその医薬上許容され得る塩を含む、PCA-1 阻害剤。

[1 3] R₁ が、

30

水素原子；

ハロゲン原子で置換されていても良い C₁₋₆ アルキル基；

ハロゲン原子及び C₁₋₆ アルキル基からなる群より選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い C₆₋₁₀ アリール基；又は

ハロゲン原子であり、

R₂ が、

C₁₋₆ アルキル基又は C₆₋₁₀ アリール基であり、

R₃ が、

水素原子；

ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていても良い C₁₋₆ アルキル基、C₆₋₁₀ アリール基、及び C₁₋₆ アルコキシ基からなる群より選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い C₇₋₁₁ アラルキル基；

40

C₆₋₁₀ アリール基；又は

C₆₋₁₀ アリール基、C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル基、カルボキシ基、及び C₃₋₆ シクロアルキル基からなる群より選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い

C₁₋₆ アルキル基であり、

R₄ が水素原子である、

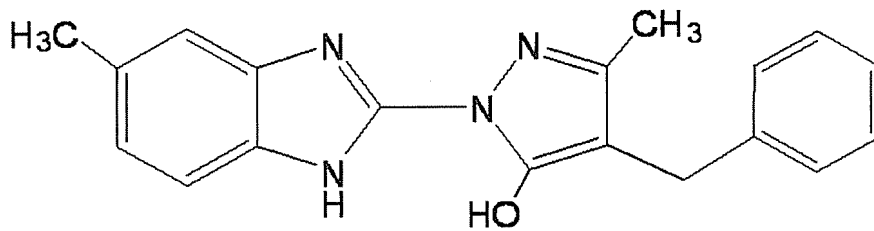
上記 [1 2] 記載の阻害剤。

[1 4] 下記式で表される化合物又はその医薬上許容され得る塩を含む、PCA-1 阻害剤：

50

【0021】

【化5】

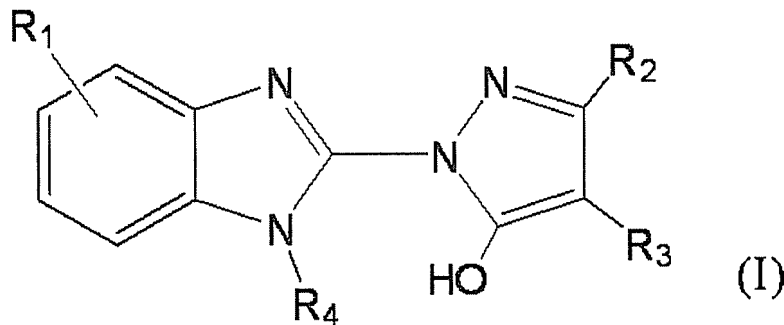


【0022】

[15]式(I):

【0023】

【化6】



10

20

【0024】

[式中、 R_1 は水素原子又は置換基を示し； R_2 は置換基を示し； R_3 は水素原子又は置換基を示し； R_4 は水素原子又は置換基を示す]で表される化合物又はその医薬上許容され得る塩を有効成分として含む、PCA-1が関与している疾患の予防及び/又は治療薬。

[16] R_1 が、
水素原子；

ハロゲン原子で置換されていても良い C_{1-6} アルキル基；

ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキル基からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_{6-10} アリール基；又は

ハロゲン原子であり、

R_2 が、

C_{1-6} アルキル基又は C_{6-10} アリール基であり、

R_3 が、

水素原子；

ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていても良い C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール基、及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_{7-11} アラルキル基；

C_{6-10} アリール基；又は

C_{6-10} アリール基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルボキシル基、及び C_{3-6} シクロアルキル基からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_{1-6} アルキル基であり、

R_4 が水素原子である、

上記[15]記載の予防及び/又は治療薬。

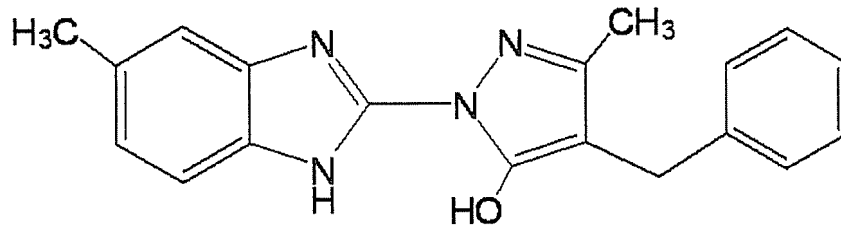
[17]下記式で表される化合物又はその医薬上許容され得る塩を含む、PCA-1が関与する疾患の予防及び/又は治療薬：

【0025】

30

40

【化7】



【0026】

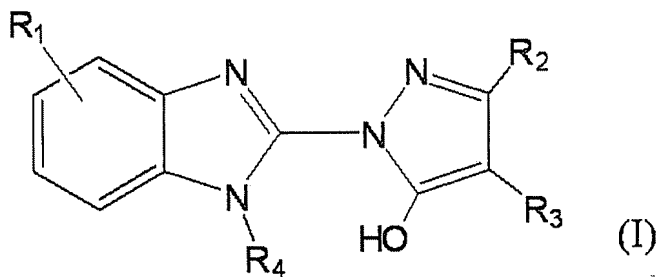
[18] PCA-1 が関与する疾患が、癌、脳神経変性疾患、及び動脈硬化症からなる群より選択される、上記 [17] 記載の予防及び / 又は治療薬。 10

[19] 癌が、前立腺癌、膵臓癌及び非小細胞肺癌からなる群より選択される少なくとも 1 種である、上記の癌に対して抗癌作用を有する、上記 [18] 記載の予防及び / 又は治療薬。

[20] 式 (I) :

【0027】

【化8】



20

【0028】

[式中、 R_1 は水素原子又は置換基を示し； R_2 は置換基を示し； R_3 は水素原子又は置換基を示し； R_4 は水素原子又は置換基を示す]で表される化合物又はその医薬上許容され得る塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、PCA-1 が関与している疾患の予防及び / 又は治療方法。 30

[21] R_1 が、
水素原子；

ハロゲン原子で置換されていても良い C_{1-6} アルキル基；

ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキル基からなる群より選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い C_{6-10} アリール基；又は

ハロゲン原子であり、

R_2 が、

C_{1-6} アルキル基又は C_{6-10} アリール基であり、

R_3 が、

水素原子； 40

ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていても良い C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール基、及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い C_{7-11} アラルキル基；

C_{6-10} アリール基；又は

C_{6-10} アリール基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルボキシル基、及び C_{3-6} シクロアルキル基からなる群より選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い

C_{1-6} アルキル基であり、

R_4 が水素原子である、

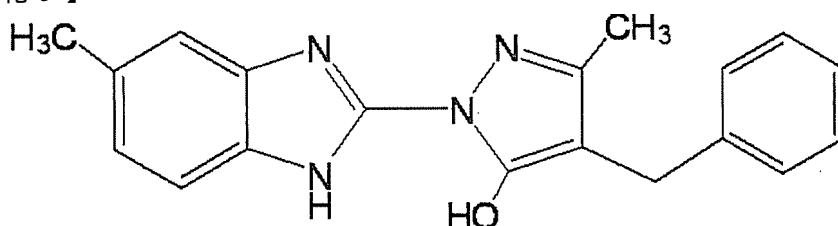
上記 [20] 記載の予防及び / 又は治療方法。

[22] 下記式で表される化合物又はその医薬上許容され得る塩の有効量を哺乳動物に投 50

与することを含む、PCA-1が関与する疾患の予防及び/又は治療方法：

【0029】

【化9】



10

【0030】

[23] PCA-1が関与する疾患が、癌、脳神経変性疾患、及び動脈硬化症からなる群より選択される、上記[22]記載の予防及び/又は治療方法。

[24] 癌が、前立腺癌、膵臓癌及び非小細胞肺癌からなる群より選択される少なくとも1種である、上記の癌に対して抗癌作用を有する、上記[23]記載の予防及び/又は治療方法。

[25] PCA-1が関与する疾患の予防又は治療のための、上記[1]～[11]のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩。

[26] PCA-1が関与する疾患が、癌、脳神経変性疾患、及び動脈硬化症からなる群より選択される、上記[25]記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩。

20

[27] 癌が、前立腺癌、膵臓癌及び非小細胞肺癌からなる群より選択される少なくとも1種である、上記の癌に対して抗癌作用を有する、上記[26]記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩。

以下、式(I)で表される化合物(化合物(I)とも称する)及びその医薬上許容される塩を本発明化合物と総称する場合がある。

【発明の効果】

【0031】

本発明化合物は優れたPCA-1の酵素活性阻害作用を有するので、PCA-1が関与している疾患の予防及び/又は治療に有用である。特に本発明化合物は、前立腺癌、膵臓癌及び非小細胞肺癌等に対する抗癌剤として有用である。さらに、*in vitro*で前立腺癌細胞や膵臓癌細胞、非小細胞肺癌細胞の増殖を抑制する。

30

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】DU145細胞xenograftモデルにおける本発明化合物(実施例1)の抗腫瘍作用を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0033】

以下、本発明を説明する。本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味を有する。

本明細書において使用する用語を以下に定義する。

40

【0034】

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【0035】

「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖又は分岐状のアルキル基を意味し、具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、ネオペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、n-ヘキシル、2-ヘキシル等が挙げられる。

【0036】

50

「 C_{3-6} シクロアルキル基」としては、炭素数3～6の環状のアルキル基を意味し、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

【0037】

「 C_{6-10} アリール基」とは、炭素数6～10のアリール基を意味し、具体的には、フェニル、ナフチル等が挙げられる。

【0038】

「 C_{7-11} アラルキル基」とは、炭素数7～11のアリールアルキル基（アリール基で置換されているアルキル基）を意味し、具体的には、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、ナフチルメチル基等が挙げられる。

10

【0039】

「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、炭素数1～6の直鎖又は分岐状のアルコキシ基を意味し、具体的には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、*tert*-ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、2-ペンチルオキシ、3-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、2-ヘキシルオキシ等が挙げられる。

【0040】

「 C_{1-6} アルコキシ基-カルボニル基」とは、 C_{1-6} アルコキシ基（上述）で置換されたカルボニル基を意味し、具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

20

【0041】

「 C_{1-6} アルキル基」、「 C_{6-10} アリール基」、及び「 C_{7-11} アラルキル基」が有しても良い置換基としては、

(1) ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素；好ましくはフッ素）、
(2) 低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基など）、

(3) シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基など）、

30

(4) 低級アルキニル基（例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギルなどの C_{2-6} アルキニル基など）、

(5) 低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロベニル、ブテニル、イソブテニルなどの C_{2-6} アルケニル基など）、

(6) アラルキル基（例えば、ベンジル、*p*-メチルベンジル、フェネチルなどの C_{7-12} アラルキル基など）、

(7) アリール基（例えば、フェニル、ナフチルなどの C_{6-10} アリール基など、好ましくはフェニル基）、

(8) 低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基など）、

40

(9) アリールオキシ基（例えば、フェノキシなどの C_{6-10} アリールオキシ基など）、

(10) ホルミル基または低級アルカノイル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなどの C_{1-6} アルキル-カルボニル基など）、

(11) アリールカルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイルなどの C_{6-10} アリール-カルボニル基など）、

(12) ホルミルオキシ基または低級アルカノイルオキシ基（例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなどの C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基など）、

50

(13) アリールカルボニルオキシ基 (例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシなどの C_{6-10} アリール - カルボニルオキシ基など)、

(14) カルボキシル基、

(15) 低級アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基など)、

(16) アラルキルオキシカルボニル基 (例えば、ベンジルオキシカルボニルなどの C_{7-12} アラルキルオキシ - カルボニル基など)、

(17) カルバモイル基、

(18) モノ -、ジ - またはトリ - ハロゲノ - 低級アルキル基 (例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチルなどのモノ -、ジ - またはトリ - ハロゲノ - C_{1-6} アルキル基など)、

(19) オキソ基、

(20) アミジノ基、

(21) イミノ基、

(22) アミノ基、

(23) モノ - 低級アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノ - C_{1-6} アルキルアミノ基など)

(24) ジ - 低級アルキルアミノ基 (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N - エチル - N - メチルアミノなどのジ - C_{1-6} アルキルアミノ基など)、

(25) 置換基を有していてもよい、炭素原子と1個の窒素原子に加えて窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1~3個含んでもよい3~8員の含窒素複素環基 (例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ - C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ - C_{1-6} アルキルアミノ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルキル - カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、カルバモイル基、モノ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、ジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、 C_{6-10} アリール - カルバモイル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{6-10} アリールオキシ基、およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニルアミノ基、オキソ基などから選ばれる1~5個の置換基を有していてもよい、炭素原子と1個の窒素原子に加えて窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1~3個含んでもよい3~8員の含窒素複素環基; 例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピリジル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ペリリジル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ピペラジニル、N - メチルピペラジニル、N - エチルピペラジニルなど)、

(26) アルキレンジオキシ基 (例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどの C_{1-3} アルキレンジオキシ基など)、

(27) ヒドロキシ基、

(28) ニトロ基、

(29) シアノ基、

(30) メルカプト基、

(31) スルホ基、

(32) スルフィノ基、

(33) ホスホノ基、

(34) スルファモイル基、

(35) モノ - 低級アルキルスルファモイル基 (例えば、N - メチルスルファモイル、N

10

20

30

40

50

- エチルスルファモイル、N - プロピルスルファモイル、N - イソプロピルスルファモイル、N - ブチルスルファモイルなどのモノ - C₁₋₆アルキルスルファモイル基など)、
- (36) ジ - 低級アルキルスルファモイル基 (例えば、N, N - ジメチルスルファモイル、N, N - ジエチルスルファモイル、N, N - ジプロピルスルファモイル、N, N - ジブチルスルファモイルなどのジ - C₁₋₆アルキルスルファモイル基など)、
- (37) 低級アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec - ブチルチオ、tert - ブチルチオなどのC₁₋₆アルキルチオ基など)、
- (38) アリールチオ基 (例えば、フェニルチオ、ナフチルチオなどのC₆₋₁₀アリールチオ基など)、
- (39) 低級アルキルスルフィニル基 (例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニルなどのC₁₋₆アルキルスルフィニル基など)、
- (40) アリールスルフィニル基 (例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニルなどのC₆₋₁₀アリールスルフィニル基など)、
- (41) 低級アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルなどのC₁₋₆アルキルスルホニル基など)、
- (42) アリールスルホニル基 (例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニルなどのC₆₋₁₀アリールスルホニル基など)、
- (43) 低級アルキルカルボニルアミノ基 (例えば、メチルカルボニルアミノなどのC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基など) などからなる群 (本明細書中、置換基群 A という) から選択される置換基が用いられる。

10

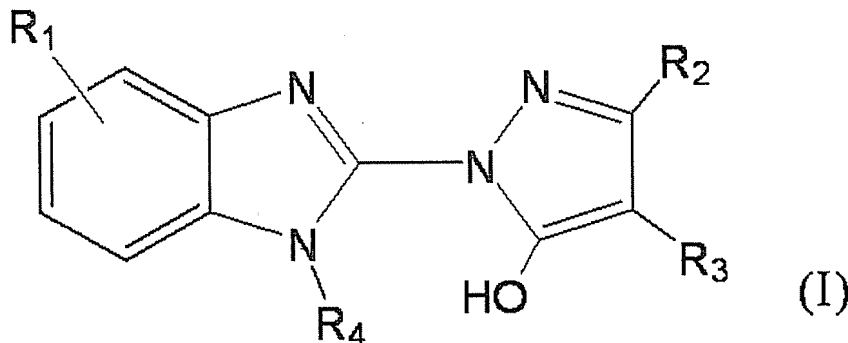
20

【0042】

以下、式 (I) で表される化合物について説明する。尚、特に記載のない限り、各基の定義は上述したものと同義である。

【0043】

【化10】



30

【0044】

式 (I) において、R₁ は水素原子又は置換基を示す。ここで、「置換基」としては、置換されていても良いC₁₋₆アルキル基、置換されていても良いC₆₋₁₀アリール基、ハロゲン原子等が挙げられる。また、R₁としての置換基は、上記置換基群 Aとして例示されたものであってもよい。R₁は好ましくは、水素原子；ハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていても良いC₁₋₆アルキル基 (例、メチル、tert - ブチル)；ハロゲン原子 (例、塩素原子) 及びC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良いC₆₋₁₀アリール基 (例、フェニル)；又はハロゲン原子 (例、塩素原子) である。より好ましくはR₁はメチルである。

40

【0045】

式 (I) において、R₂ は置換基を示す。ここで、「置換基」としては、置換されていても良いC₁₋₆アルキル基、置換されていても良いC₆₋₁₀アリール基等が挙げられる。また、R₂としての置換基は、上記置換基群 Aとして例示されたものであってもよい。R₂は好ましくは、無置換のC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) 又は無置換のC₆₋₁₀アリール基 (例、フェニル) である。

50

。アリール基（例、フェニル）である。より好ましくは R_2 はメチルである。

【0046】

式(I)において、 R_3 は水素原子又は置換基を示す。ここで、「置換基」としては、置換されていても良い C_{7-11} アラルキル基、置換されていても良い C_{6-10} アリール基、置換されていても良い C_{1-6} アルキル基等が挙げられる。また、 R_3 としての置換基は、上記置換基群Aとして例示されたものであってもよい。 R_3 は好ましくは、水素原子；ハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）、ハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていても良い C_{1-6} アルキル基（例、メチル、tert-ブチル）、 C_{6-10} アリール基（例、フェニル）、及び C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_{7-11} アラルキル基（例、ベンジル、ナフチルメチル）； C_{6-10} アリール基（例、フェニル）；又は C_{6-10} アリール基（例、フェニル）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル）、カルボキシル基、及び C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_{1-6} アルキル基（例、メチル、ヘキシル）である。より好ましくは R_3 はベンジルである。

10

【0047】

式(I)において、 R_4 は水素原子又は置換基を示す。ここで、「置換基」としては、置換されていても良い C_{1-6} アルキル基等が挙げられる。また、 R_4 としての置換基は、上記置換基群Aとして例示されたものであってもよい。 R_4 は好ましくは水素原子である。

20

【0048】

式(I)で表される化合物のうち、特に好ましくは

R_1 が、

水素原子；

ハロゲン原子で置換されていても良い C_{1-6} アルキル基（例、メチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル）；

ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキル基からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_{6-10} アリール基（例、フェニル、メチルフェニル、クロロフェニル）；又は

ハロゲン原子（例、塩素原子）であり、

30

R_2 が、

C_{1-6} アルキル基（例、メチル）又は C_{6-10} アリール基（例、フェニル）であり、

R_3 が、

水素原子；

ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていても良い C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール基、及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_{7-11} アラルキル基（例、ベンジル、ナフチルメチル、tert-ブチルベンジル、フルオロベンジル、クロロベンジル、ジクロロベンジル、トリフルオロメチルベンジル、フェニルベンジル、メトキシベンジル）；

C_{6-10} アリール基（例、フェニル）；又は

40

C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルボキシル基、及び C_{3-6} シクロアルキル基からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_{1-6} アルキル基（例、メチル、ヘキシル、メトキシカルボニルメチル、カルボキシメチル、ジフェニルメチル）であり、

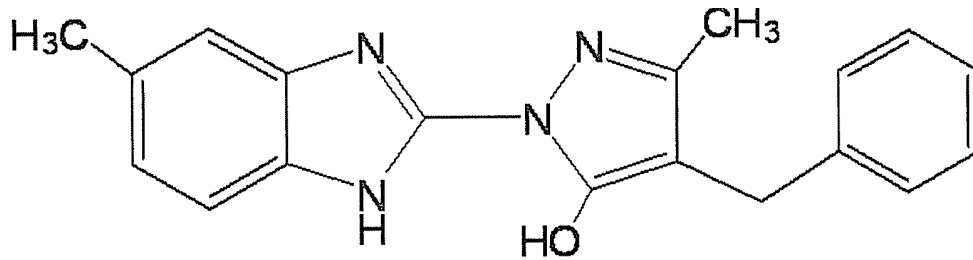
R_4 が、水素原子である化合物である。

【0049】

化合物(I)のうち、いっそう好ましくは、下記式：

【0050】

【化11】



【0051】

で表される化合物である。

10

【0052】

又、化合物(I)の中でも特に、 R_1 が水素原子の場合に R_3 がメチルではない化合物、及び R_1 が置換基の場合に R_3 が水素原子ではない化合物は新規な化合物である。

【0053】

化合物(I)の塩としては、医薬上許容され得る塩等が挙げられ、例えば、トリフルオロ酢酸、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、ホスホン酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、硫酸等の酸との酸付加塩；例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の金属塩；例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基との塩等が挙げられる。

20

【0054】

化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も、異性体の混合物も化合物(I)に包含される。例えば、化合物(I)に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物(I)に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法(濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等)によりそれぞれを単品として得ることができる。また、化合物(I)には、互変異性体等の構造異性体及び幾何異性体が存在し、かかる異性体も本発明の範囲内である。

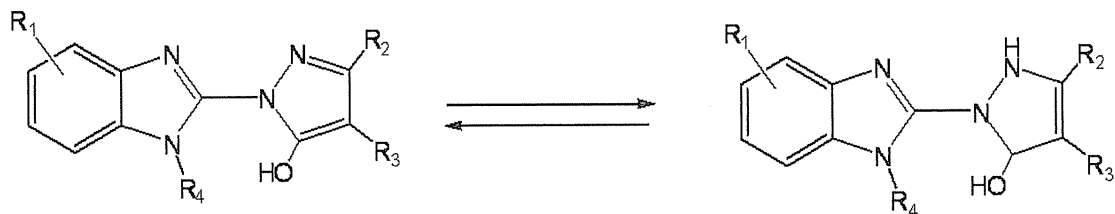
【0055】

互変異性体としては、例えば、下記の構造が挙げられる。

30

【0056】

【化12】



【0057】

(式中、各記号の定義は前述と同義)

40

【0058】

化合物(I)は、結晶であっても無晶形であってもよい。化合物(I)が結晶である場合、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物(I)に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

【0059】

化合物(I)は、溶媒和物(例えば、水和物等)であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも化合物(I)に包含される。

【0060】

化合物(I)は、同位元素(例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)等で標識されて

50

いてもよい。

【0061】

本発明化合物は、Prostate Cancer Antigen-1 (PCA-1) 結合活性を有し、PCA-1の酵素活性を阻害する作用を有する。PCA-1とは、前立腺癌で特異的に高発現していることから本発明者らによって同定された遺伝子である。当該遺伝子はDNA, RNAアルキル化損傷修復酵素である大腸菌蛋白質AlkBと高い相同性を有することから、ヒトAlkBホモログ3 (human AlkB homolog 3: hALKBH3) と呼ばれ、近年、AlkB同様DNA, RNA脱メチル化を触媒することが確認されている。PCA-1の酵素活性を阻害するとは、PCA-1が有するDNA, RNA脱メチル化反応を直接的及び/又は間接的に阻害することであり、例えばPCA-1に特異的に結合することによって、酵素活性を阻害する。当該酵素活性は、当分野で通常実施されている方法に準じて、あるいは当該方法を必要に応じて改変することによって測定することができる。例えば、メチル化された基質DNAを用いてその脱メチル化の程度を測定することによって評価することができる。

10

【0062】

本発明化合物の有する優れたPCA-1阻害活性により、本発明化合物は、哺乳動物(例、ヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等)に対し、PCA-1がその発症や進行に關与する疾患(発症又は進行が促進される疾患)の予防又は治療薬として有用である。

このような疾患としては、例えば、癌(例、前立腺癌、膵臓癌、非小細胞肺癌)、脳神経変性疾患(例、アルツハイマー、パーキンソン)、動脈硬化症等が挙げられる。

20

【0063】

本発明化合物を有効成分として含有する医薬(例えば抗癌剤等)中における本発明化合物の含有量は製剤全体に対して通常、約0.01~約99.9重量%、好ましくは約0.1~約50重量%である。

【0064】

本発明化合物の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行なっている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

投与量は対象疾患、症状、投与対象、投与方法等によって異なるが、例えば、本発明化合物を化合物(I)の量として、1日量約0.1~100mg/kg(体重)程度、好ましくは約1~10mg/kg(体重)程度、更に好ましくは約1~3mg/kg(体重)程度を1回又は2ないし3回に分けて投与するのが好ましい。

30

【0065】

本発明化合物は、対象となる疾患に応じて、他の薬剤と組み合わせて用いることができる。これらの併用薬剤は低分子化合物であっても良く、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体あるいはワクチンなどでも良い。この場合、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、投与時に本発明化合物と併用薬剤とが組み合わせられていればよい。

【0066】

本発明化合物は、薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤;シロップ剤、注射剤等の液状製剤;貼付剤、軟膏剤、硬膏剤等の経皮吸収剤;吸入剤;坐剤として、適宜製剤化することができる。

40

本発明化合物を含有する医薬は、経口又は非経口投与され、上記した化合物を1種単独で用いてもよく、又は2種以上を併用して用いてもよい。

【0067】

薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用されている各種有機あるいは無機担体物質を用いることができる。具体的には、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等を配合することができる。又、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

50

【 0 0 6 8 】

賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

【 0 0 6 9 】

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

【 0 0 7 0 】

結合剤の例としては、結晶セルロース、白糖、マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

10

【 0 0 7 1 】

崩壊剤の例としては、でんぷん、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム等が挙げられる。

【 0 0 7 2 】

溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油等が挙げられる。

【 0 0 7 3 】

溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D - マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

20

【 0 0 7 4 】

懸濁化剤の例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

【 0 0 7 5 】

等張化剤の好適な例として、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D - マンニトール等が挙げられる。

30

【 0 0 7 6 】

緩衝剤の好適な例として、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩及びクエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤の好適な例として、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

【 0 0 7 7 】

防腐剤の好適な例として、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

40

抗酸化剤の好適な例として、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸等が挙げられる。

着色剤の好適な例として、例えばタール色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等が挙げられる。

甘味剤の好適な例として、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

【 0 0 7 8 】

製造法

本発明の式(I)で表される化合物、その異性体、溶媒和物及びそれらの医薬上許容され得る塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。例えば以下の合成法に従って製造することができ

50

るが、これらに限定されるものではなく、所望に応じて適宜修飾できる。かかる修飾としては、アルキル化、アシル化、アミノ化、イミノ化、ハロゲン化、還元、酸化等が挙げられ、通常当分野で用いられる反応又は方法が利用される。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料もしくは中間体の段階で適当な保護基（容易に当該官能基に転化可能な基）に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。保護基の化学的特性、その導入の手法、及びその除去は例えばT. Greene and P. Wuts “Protective Groups in Organic Synthesis” (3rded.), John Wiley & Sons NY (1999)に詳述されている。

【0079】

原料化合物は、特に述べない限り、市販されているものを容易に入手できるか、あるいは、自体公知の方法又はこれらに準ずる方法に従って製造することができる。

【0080】

又、各反応および原料化合物合成の各反応において、反応中に一般的に知られる溶媒を用いる場合がある。

一般的に知られる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキエタン、1,4-ジオキサソラン等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ピリジン、ルチジン等の芳香族ヘテロ環化合物、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化物、メタノール、エタノール、2-プロパノール、2,2-ジメチルエタノール等のアルコール類、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテル等の炭化水素化合物、ギ酸、酢酸等のカルボン酸類、あるいは、水等が挙げられる。

又、反応において用いられる溶媒は、単一の溶媒を用いる場合も、2種類から6種類の溶媒を混合して用いる場合もある。

又、反応において、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等のアミン類や水酸化ナトリウムや炭酸カリウム等の塩基を共存させて行なう場合がある。

又、反応において、例えば、塩酸、硫酸、酢酸等の酸を共存させて行なう場合がある。

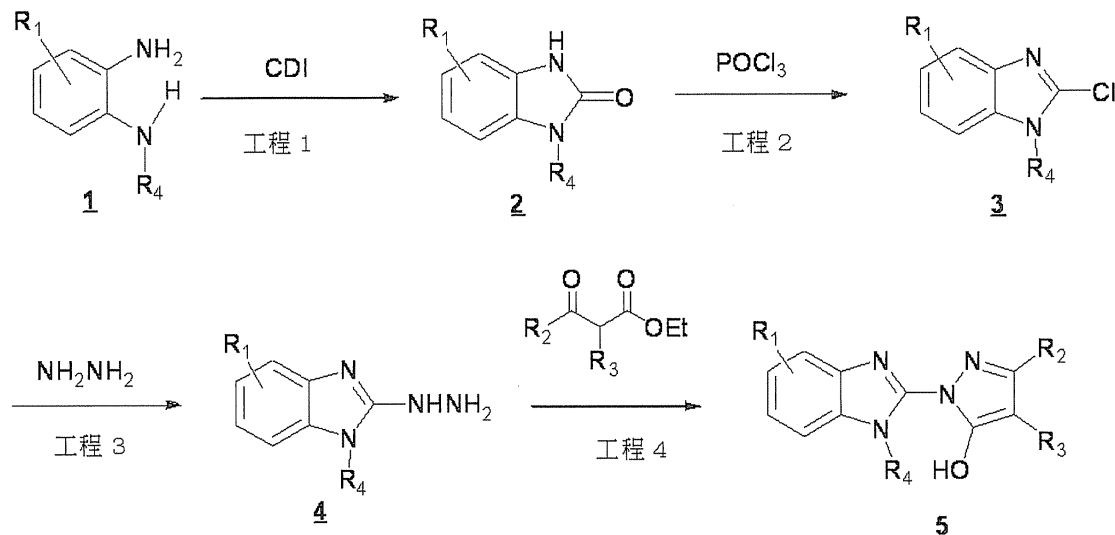
【0081】

製法1

本発明化合物の合成スキームを以下に示す（詳細な反応は実施例に準じる）。尚、スキーム中、具体的な基、化合物で記載されている場合があるが、代替可能な基、化合物が用いられ得ることは当業者には明らかである。

【0082】

【化13】



【0083】

式中、Etはエチルを意味し、それ以外の各記号の定義は上述の通りである。

工程1は、環化反応を経てベンズイミダゾロン骨格を形成する工程である。当該環化反

応にはカルボニルジイミダゾール（CDI）等の試薬を作用させることにより実施することができる。

工程 2 及び 3 は、ベンズイミダゾール骨格にヒドラジノ基を導入する工程である。当該反応は塩化ホスホリル等の塩素化剤を用いて塩素化した後、ヒドラジンを作用させることにより実施することができる。

工程 4 は、ヒドラジン誘導体とケトンとの反応よりさらに環を形成する工程である。

いずれも当分野で通常実施される方法及びそれらを適宜組み合わせることで実施される。

【実施例】

【0084】

以下に実施例を用いて本発明を詳述するが、本発明は以下の実施例に何ら限定されるものではない。また、使用する試薬及び材料は特に限定されない限り商業的に入手可能である。

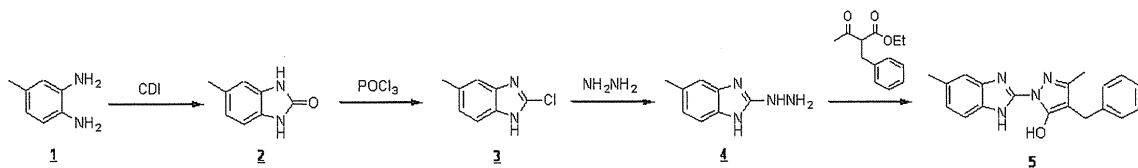
【0085】

実施例 1

1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチル - 4 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オールの合成

【0086】

【化 1 4】



【0087】

(工程 1)

5 - メチル - 1, 3 - ジヒドロベンズイミダゾール - 2 - オン (2) の合成

4 - メチル - 1, 2 - フェニレンジアミン (1) (25 g) のテトラヒドロフラン (375 mL) 溶液に 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (36.5 g) のジクロロメタン (375 mL) 溶液を滴下した。室温で 6.5 時間攪拌した後、反応混合物にジイソプロピルエーテル (375 mL) を加えた。室温で攪拌後、生じた沈殿物を濾取した。沈殿物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥して 5 - メチル - 1, 3 - ジヒドロベンズイミダゾール - 2 - オン (2) (24.6 g) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_8H_8N_2ONa$ ($[M+Na]^+$) 171.0529; found 171.0529

NMR (DMSO- d_6 ,): 2.27 (3H, s), 6.70-6.81 (3H, m), 10.46 (2H, br s)

(工程 2)

2 - クロロ - 5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール (3) の合成

5 - メチル - 1, 3 - ジヒドロベンズイミダゾール - 2 - オン (2) (24.4 g) 及び塩化ホスホリル (245 mL) の混合物を 5 時間、90 で攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物にクロロホルム (250 mL) を添加した。室温で攪拌後、生じた沈殿物を濾取し、クロロホルム (100 mL) で 5 回洗浄した。その沈殿に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム溶液の混合物を添加した。室温で攪拌後、有機相を水、食塩水で順に洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサンとジイソプロピルエーテルで粉末化して 2 - クロロ - 5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール (3) (20.4 g) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_8H_8ClN_2$ ($[M+H]^+$) 167.0371; found 167.0391

NMR (DMSO- d_6 ,): 2.40 (3H, s), 7.00-7.06 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=8.2Hz)

(工程 3)

10

20

30

40

50

2 - ヒドラジノ - 5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール (4) の合成

2 - クロロ - 5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール (3) (10 . 2 g) 及びヒドラジン 1 水和物 (59 mL) の混合物を 100 、 4 時間で攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物に水 (60 mL) を添加した。氷冷下で攪拌した後、生じた沈殿物を濾取した。沈殿物を 3 回洗浄し、その後で減圧乾燥して 2 - ヒドラジノ - 5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール (4) (8 . 4 g) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for C₈H₁₁N₄([M+H]⁺) 163.0978; found 163.0985

NMR (DMSO-d₆,): 2.30 (3H, s), 4.39 (2H, br s), 6.63-6.70 (1H, m), 6.91-6.94 (1H, m), 6.97-7.01 (1H, m), 7.69 (1H, br s), 10.87 (1H, br s)

10

(工程 4)

3 - メチル - 1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 4 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (5) の合成

酢酸 (20 mL) 中の 2 - ヒドラジノ - 5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール (4) (1 . 0 g) 及び 2 - アセチル - 3 - フェニルプロパン酸エチル (1 . 4 mL) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。アセトニトリル (100 mL) 及び水 (100 mL) の混合物に反応混合物を添加した。室温で攪拌後、生じた沈殿物を濾取し、アセトニトリル及び水 (1 : 1) の混合物で洗浄した。沈殿物をエタノール (95 mL) から再結晶して 3 - メチル - 1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 4 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (5) (0 . 64 g) を得た。

20

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for C₁₉H₁₉N₄O([M+H]⁺) 319.1559; found 319.1588

NMR (DMSO-d₆,): 2.15 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.59 (2H, s), 6.96-7.00 (1H, m), 7.13-7.20 (1H, m), 7.23-7.29 (4H, m), 7.31 (1H, br s), 7.39 (1H, d, J=8.2Hz)

IR(KBr): 3312, 3024, 2936, 2915, 1653, 1553 cm⁻¹

Melting point: 205-208

HPLC retention time: 11.2 min

HPLC gradient condition: CH₃CN/ 0.1%TFA; CH₃CN(%)/ min: 10/0, 10/1, 90/11, 90/15, 10/15.1, 10/20

【 0088 】

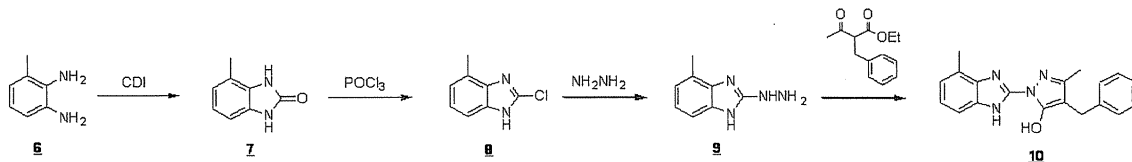
30

実施例 2

3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 4 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (10) の合成

【 0089 】

【 化 15 】



40

【 0090 】

(工程 1)

4 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロベンズイミダゾール - 2 - オン (7) の合成

3 - メチル - 1 , 2 - フェニレンジアミン (6) を用いて実施例 1 の工程 1 と同様の方法により 4 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロベンズイミダゾール - 2 - オン (7) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for C₈H₈N₂ONa([M+Na]⁺) 171.0529; found 171.0529

NMR (MeOH-d₄,): 2.33 (3H, s), 6.83 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.86 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.89-6.95 (1H, m)

(工程 2)

50

2 - クロロ - 4 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール (8) の合成

4 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロベンズイミダゾール - 2 - オン (7) を用いて実施例 1 の工程 2 と同様の方法により 2 - クロロ - 4 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール (8) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for C₈H₇ClN₂([M+H]⁺) 167.0370; found 167.0375

NMR (MeOH-d₄,): 2.50 (3H, s), 7.04 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.11-7.17 (1H, m), 7.30 (1H, d, J=8.2 Hz)

(工程 3)

2 - ヒドラジノ - 4 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール (9) の合成 10

2 - クロロ - 4 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール (8) を用いて実施例 1 の工程 3 と同様の方法により 2 - ヒドラジノ - 4 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール (9) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for C₈H₁₀N₄([M+H]⁺) 163.0978; found 163.1009

NMR (MeOH-d₄,): 2.43 (3H, s), 6.79 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.84-6.91 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=7.8 Hz)

(工程 4)

3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 4 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (10) 20

2 - ヒドラジノ - 4 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール (9) を用いて実施例 1 の工程 4 と同様に 3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 4 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (10) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for C₁₉H₁₉N₄O([M+H]⁺) 319.1559; found 319.1562

NMR (DMSO-d₆,): 2.18 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.61 (2H, s), 6.95-6.99 (1H, m), 7.05 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.13-7.21 (1H, m), 7.22-7.30 (4H, m), 7.35 (1H, d, J=7.8 Hz)

IR(KBr): 3272, 3027, 1667, 1628, 1575 cm⁻¹

HPLC retention time: 11.9 min 30

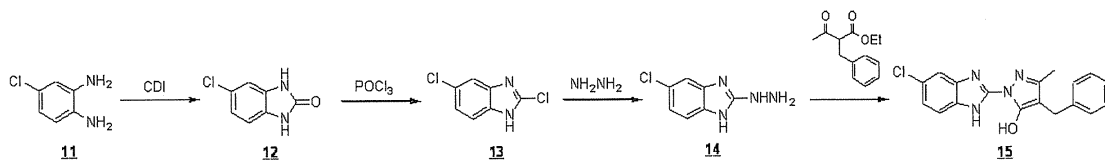
【 0 0 9 1 】

実施例 3

1 - (5 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチル - 4 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (15) の合成

【 0 0 9 2 】

【 化 1 6 】



40

【 0 0 9 3 】

(工程 1)

5 - クロロ - 1 , 3 - ジヒドロベンズイミダゾール - 2 - オン (12) の合成

4 - クロロ - 1 , 2 - フェニレンジアミン (11) を用いて実施例 1 の工程 1 と同様の方法により 5 - クロロ - 1 , 3 - ジヒドロベンズイミダゾール - 2 - オン (12) を得た。

ESI Mass: 191.0[M+Na]⁺(positive)

NMR(DMSO-d₆,): 6.89-6.97 (3H, m), 10.75 (2H, br s)

(工程 2) 50

2, 5 - ジクロロ - 1 H - ベンズイミダゾール (13) の合成

5 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロベンズイミダゾール - 2 - オン (12) を用いて実施例 1 の工程 2 と同様の方法により 2, 5 - ジクロロ - 1 H - ベンズイミダゾール (13) を得た。

ESI Mass: 187.0[M+H]⁺(positive)

NMR (MeOH-d₄,) : 7.26 (1H, dd, J=1.8 and 8.7 Hz), 7.46 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.51 (1H, d, J=1.8 Hz)

(工程 3)

5 - クロロ - 2 - ヒドラジノ - 1 H - ベンズイミダゾール (14) の合成

2, 5 - ジクロロ - 1 H - ベンズイミダゾール (13) を用いて実施例 1 の工程 3 と同様の方法により 5 - クロロ - 2 - ヒドラジノ - 1 H - ベンズイミダゾール (14) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for C₇H₈ClN₄([M+H]⁺) 183.0432; found 183.0442

NMR (DMSO-d₆,) : 4.49 (2H, br s), 6.76-6.93 (1H, m), 7.03-7.14 (2H, m), 7.98 (1H, br s), 11.15 (1H, br s)

(工程 4)

1 - (5 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチル - 4 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (15) の合成

5 - クロロ - 2 - ヒドラジノ - 1 H - ベンズイミダゾール (14) を用いて実施例 1 の工程 4 と同様にして 1 - (5 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチル - 4 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (15) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for C₁₈H₁₆ClN₄O([M+H]⁺) 339.1007; found 339.0978

NMR (DMSO-d₆,) : 2.17 (3H, s), 3.59 (2H, s), 7.13-7.21 (2H, m), 7.24-7.30 (4H, m), 7.52 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.55 (1H, d, J=2.3 Hz)

IR(KBr): 3263, 3031, 2914, 2842, 1654, 1623, 1556 cm⁻¹

HPLC retention time: 13.1 min

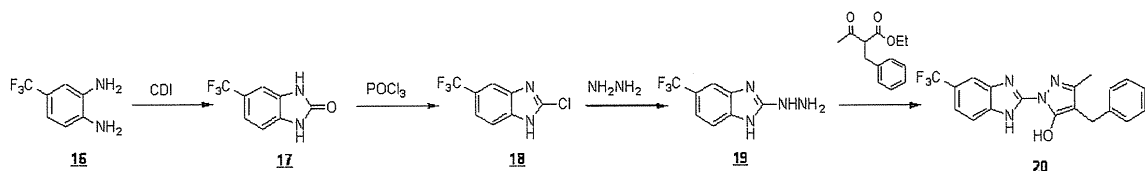
【 0 0 9 4 】

実施例 4

3 - メチル - 4 - (フェニルメチル) - 1 - (5 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (20) の合成

【 0 0 9 5 】

【 化 1 7 】



【 0 0 9 6 】

(工程 1)

5 - トリフルオロメチル - 1, 3 - ジヒドロベンズイミダゾール - 2 - オン (17) の合成

4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - フェニレンジアミン (16) を用いて実施例 1 の工程 1 と同様の方法により 5 - トリフルオロメチル - 1, 3 - ジヒドロベンズイミダゾール - 2 - オン (17) を得た。

ESI Mass: 225.0[M+Na]⁺(positive)

NMR (DMSO-d₆,) : 7.08 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.15 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=8.2 Hz), 10.99 (2H, br s)

(工程 2)

10

20

30

40

50

2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンズイミダゾール (18) の合成

5 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロベンズイミダゾール - 2 - オン (17) を用いて実施例 1 の工程 2 と同様の方法により 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンズイミダゾール (18) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for C₈H₅ClF₃N₂([M+H]⁺) 221.0088; found 221.0098

NMR (DMSO-d₆,): 7.54 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.70 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.88 (1H, s) (工程 3)

2 - ヒドラジノ - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンズイミダゾール (19) の合成

2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンズイミダゾール (18) を用いて実施例 1 の工程 3 と同様の方法により 2 - ヒドラジノ - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンズイミダゾール (19) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate); calcd for C₈H₈F₃N₄([M+H]⁺) 217.0696; found 217.0692

NMR (MeOH-d₄,): 7.25-7.39 (2H, m), 7.48-7.53 (1H, m) (工程 4)

3 - メチル - 4 - (フェニルメチル) - 1 - (5 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (20) の合成

2 - ヒドラジノ - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンズイミダゾール (19) を用いて実施例 1 の工程 4 と同様にして 3 - メチル - 4 - (フェニルメチル) - 1 - (5 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (20) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate); calcd for C₁₉H₁₆F₃N₄O([M+H]⁺) 373.1271; found 373.1259

NMR (DMSO-d₆,): 2.19 (3H, s), 3.60 (2H, s), 7.14-7.21 (1H, m), 7.24-7.31 (4H, m), 7.46-7.52 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.84 (1H, s)

IR(KBr): 3033, 2935, 2901, 1637, 1551 cm⁻¹

HPLC retention time: 13.6 min

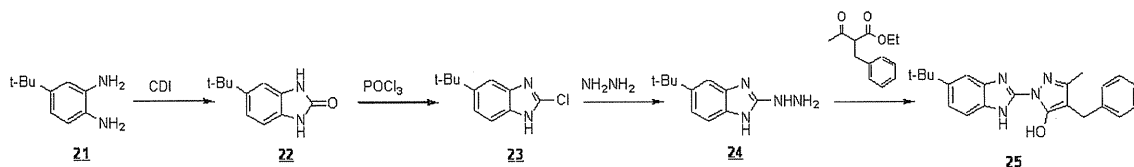
【 0 0 9 7 】

実施例 5

1 - [5 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] - 3 - メチル - 4 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (25) の合成

【 0 0 9 8 】

【 化 1 8 】



【 0 0 9 9 】

(工程 1)

5 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンズイミダゾール - 2 - オン (22) の合成

4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 , 2 - フェニレンジアミン (21) を用いて実施例 1 の工程 1 と同様の方法により 5 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンズイミダゾール - 2 - オン (22) を得た。

ESI Mass: 191.1[M+H]⁺(positive)

NMR (DMSO-d₆,): 1.26 (9H, s), 6.83 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.91 (1H, s), 6.94-6.97 (1H, m), 10.44 (2H, br s)

(工程 2)

10

20

30

40

50

2 - クロロ - 5 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール (23) の合成

5 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 , 3 - ジヒドロベンズイミダゾール - 2 - オン (22) を用いて実施例 1 の工程 2 と同様の方法により 2 - クロロ - 5 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール (23) を得た。

ESI Mass: 209.1[M+H]⁺(positive)

NMR (DMSO-d₆,): 1.31 (9H, s), 7.25-7.44 (3H, m)

(工程 3)

5 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 - ヒドラジノ - 1 H - ベンズイミダゾール (24) の合成

2 - クロロ - 5 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール (23) を用いて実施例 1 の工程 3 と同様の方法により 5 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 - ヒドラジノ - 1 H - ベンズイミダゾール (24) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for C₁₁H₁₇N₄([M+H]⁺) 205.1448; found 205.1458

NMR (DMSO-d₆,): 1.29 (9H, s), 6.87-7.95 (3H, m)

(工程 4)

1 - [5 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] - 3 - メチル - 4 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (25) の合成

5 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 - ヒドラジノ - 1 H - ベンズイミダゾール (24) を用いて実施例 1 の工程 4 と同様にして 1 - [5 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] - 3 - メチル - 4 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (25) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for C₂₂H₂₅N₄O([M+H]⁺) 361.2023; found 361.2029

NMR (DMSO-d₆,): 1.33 (9H, s), 2.15 (3H, s), 3.59 (2H, s), 7.13-7.20 (1H, m), 7.22-7.30 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.51 (1H, br s)

IR(KBr): 3026, 2961, 2903, 1655, 1558 cm⁻¹

HPLC retention time: 12.5 min

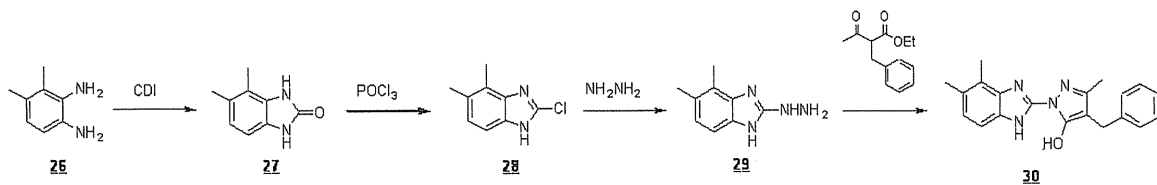
【 0 1 0 0 】

実施例 6

1 - (4 , 5 - ジメチル 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチル - 4 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (30) の合成

【 0 1 0 1 】

【 化 1 9 】



【 0 1 0 2 】

(工程 1)

4 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロベンズイミダゾール - 2 - オン (27) の合成

4 , 5 - ジメチル - 1 , 2 - フェニレンジアミン (26) を用いて実施例 1 の工程 1 と同様の方法により 4 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロベンズイミダゾール - 2 - オン (27) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for C₉H₁₁N₂O([M+H]⁺) 163.0866; found 163.0850

NMR (DMSO-d₆,): 2.16 (3H, s), 2.18 (3H, s), 6.63 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.72 (1H, d, J=7.8 Hz), 10.40 (1H, s), 10.55 (1H, s)

10

20

30

40

50

(工程 2)

2 - クロロ - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - ベンズイミダゾール (28) の合成

4 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロベンズイミダゾール - 2 - オン (27) を用いて実施例 1 の工程 2 と同様の方法により 2 - クロロ - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - ベンズイミダゾール (28) を得た。

NMR (DMSO-d₆,): 2.30 (3H, s), 2.37 (3H, s), 7.02 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.2 Hz)

(工程 3)

2 - ヒドラジノ - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - ベンズイミダゾール (29) の合成

2 - クロロ - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - ベンズイミダゾール (28) を用いて実施例 1 の工程 3 と同様の方法により 2 - ヒドラジノ - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - ベンズイミダゾール (29) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for C₉H₁₃N₄ ([M+H]⁺) 177.1135; found 177.1169

NMR (DMSO-d₆,): 2.22 (3H, s), 2.28 (3H, s), 4.36 (2H, br s), 6.56-6.73 (1H, m), 6.81 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.61 (1H, br s), 10.80 (1H, br s)

(工程 4)

1 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチル - 4 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (30) の合成

2 - ヒドラジノ - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - ベンズイミダゾール (29) を用いて実施例 1 の工程 4 と同様にして 1 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチル - 4 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (30) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for C₂₀H₂₁N₄O ([M+H]⁺) 333.1710; found 333.1726

NMR (DMSO-d₆,): 2.17 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.61 (2H, s), 6.96 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.12-7.30 (6H, m)

IR(KBr): 3026, 2920, 2866, 1677, 1600 cm⁻¹

HPLC retention time: 12.1 min

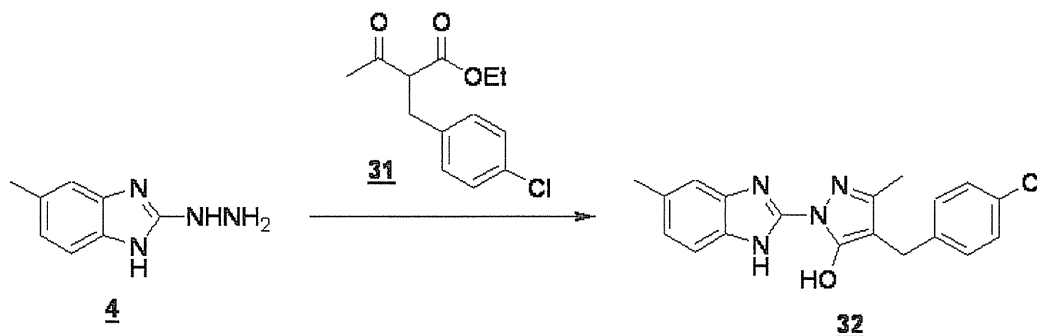
【 0 1 0 3 】

実施例 7

4 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (32) の合成

【 0 1 0 4 】

【 化 2 0 】



【 0 1 0 5 】

(工程 1)

2 - アセチル - 3 - (4 - クロロフェニル) プロパン酸エチル (31) の合成

4 - クロロベンジルブロミドを用いて実施例 9 の工程 1 と同様にして 2 - アセチル - 3 - (4 - クロロフェニル) プロパン酸エチル (31) を得た。

10

20

30

40

50

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_{13}H_{15}ClO_3Na([M+Na]^+)$ 277.0602
; found 277.0594

NMR ($CDCl_3$,): 1.19-1.24 (3H, m), 2.20 (3H, s), 3.06-3.18 (2H, m), 3.70-3.76 (1H, m), 4.09-4.21 (2H, m), 7.09-7.14 (2H, m), 7.21-7.26 (2H, m)

(工程 2)

4 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (32) の合成

実施例 1 の工程 3 で得られた 2 - ヒドラジノ - 5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール (4) 及び 2 - アセチル - 3 - (4 - クロロフェニル) プロパン酸エチル (31) を用いて実施例 1 の工程 4 と同様の方法により 4 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (32) を得た。

10

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_{19}H_{18}ClN_4O([M+H]^+)$ 353.1164;
found 353.1151

NMR ($DMSO-d_6$,): 2.15 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.58 (2H, s), 6.98 (1H, dd, $J=0.9$ and 8.2 Hz), 7.27-7.35 (5H, m), 7.39 (1H, d, $J=8.2$ Hz)

IR(KBr): 3032, 2921, 2864, 1665, 1552 cm^{-1}

HPLC retention time: 12.0 min

【 0 1 0 6 】

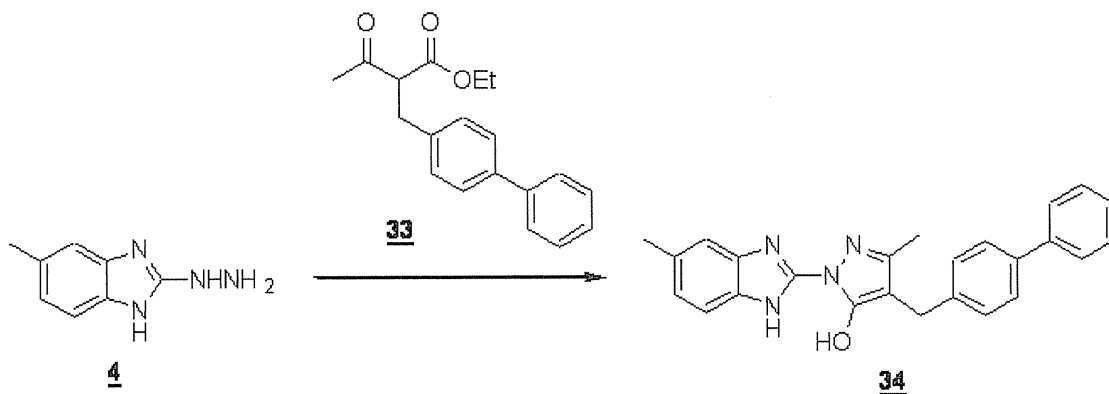
実施例 8

20

3 - メチル - 1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 4 - [(4 - フェニルフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (34) の合成

【 0 1 0 7 】

【 化 2 1 】



30

【 0 1 0 8 】

(工程 1)

2 - アセチル - 3 - (4 - フェニルフェニル) プロパン酸エチル (33) の合成

4 - フェニルベンジルブロミドを用いて実施例 9 の工程 1 と同様に 2 - アセチル - 3 - (4 - フェニルフェニル) プロパン酸エチル (33) を得た。

40

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_{19}H_{20}O_3Na([M+Na]^+)$ 319.1310;
found 319.1336

NMR ($CDCl_3$,): 1.22 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.22 (3H, s), 3.15-3.25 (2H, m), 3.78-3.84 (1H, m), 4.10-4.23 (2H, m), 7.23-7.27 (2H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.39-7.45 (2H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 7.54-7.58 (2H, m)

(工程 2)

3 - メチル - 1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 4 - [(4 - フェニルフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (34) の合成

実施例 1 の工程 3 で得られた 2 - ヒドラジノ - 5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール

50

(4) 及び 2 - アセチル - 3 - (4 - フェニルフェニル) プロパン酸エチル (33) を用いて実施例 1 の工程 4 と同様の方法により 3 - メチル - 1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 4 - [(4 - フェニルフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (34) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_{25}H_{23}N_4O([M+H]^+)$ 395.1866; found 395.1834

NMR (DMSO- d_6 ,): 2.19 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.63 (2H, s), 6.96-7.00 (1H, m), 7.30-7.47 (7H, m), 7.54-7.64 (4H, m)

IR(KBr): 3246, 3031, 2922, 2864, 1656, 1557, 1541 cm^{-1}

HPLC retention time: 12.7 min

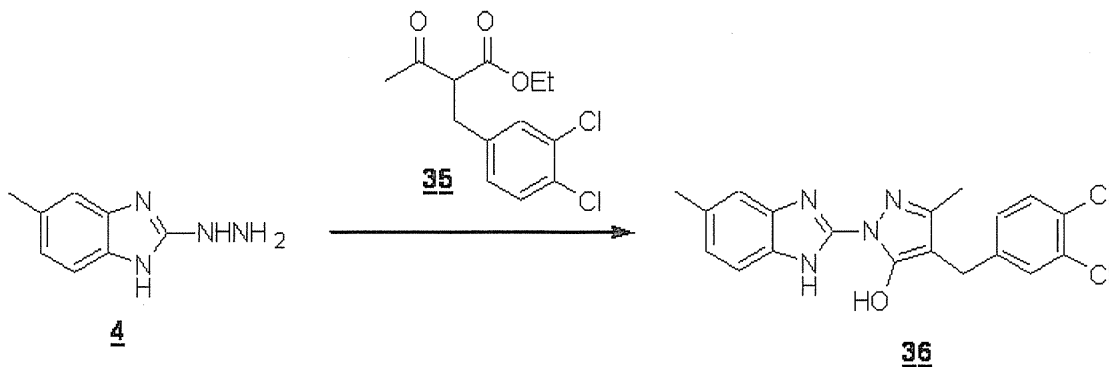
10

【 0 1 0 9 】

実施例 9

4 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (36) の合成

【 化 2 2 】



20

【 0 1 1 0 】

(工程 1)

2 - アセチル - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロパン酸エチル (35) の合成

アセト酢酸エチル (1 . 0 g) のテトラヒドロフラン (2 0 m L) 溶液に氷冷下窒素雰囲気中で水酸化ナトリウム (約 6 0 % オイル懸濁液) (0 . 3 7 g) を何度かにわけて添加した。1 時間室温で攪拌した後、反応混合物に 3 , 4 - ジクロロベンジルプロミド (1 . 4 m L) を添加した。2 時間室温で攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルと水との混合液中に注いだ。有機相を水及び食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧蒸留し残渣をトルエンで溶出するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の産物を含有する溶出画分を回収し減圧蒸留して 2 - アセチル - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロパン酸エチル (35) (1 . 6 g) を得た。

30

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_{13}H_{14}Cl_2O_3Na([M+Na]^+)$ 311.0212; found 311.0203

NMR (CDCl₃,): 1.19-1.25 (3H, m), 2.23 (3H, s), 3.04-3.16 (2H, m), 3.69-3.75 (1H, m), 4.11-4.23 (2H, m), 6.97-7.05 (1H, m), 7.22-7.36 (2H, m)

40

(工程 2)

4 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (36) の合成

実施例 1 の工程 3 で得られた 2 - ヒドラジノ - 5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール (4) 及び 2 - アセチル - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロパン酸エチル (35) を用いて実施例 1 の工程 4 と同様の方法により 4 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (36) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O([M+H]^+)$ 387.0779; found 387.0748

50

NMR (DMSO-d₆,): 2.17 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.60 (2H, s), 6.98 (1H, dd, J=0.9 and 8.2Hz), 7.27 (1H, dd, J=1.8 and 8.2 Hz), 7.32 (1H, br s), 7.39 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.52 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.55 (1H, d, J=1.8 Hz)

IR(KBr):3050, 2922, 2865, 1665, 1561 cm⁻¹

HPLC retention time: 12.7 min

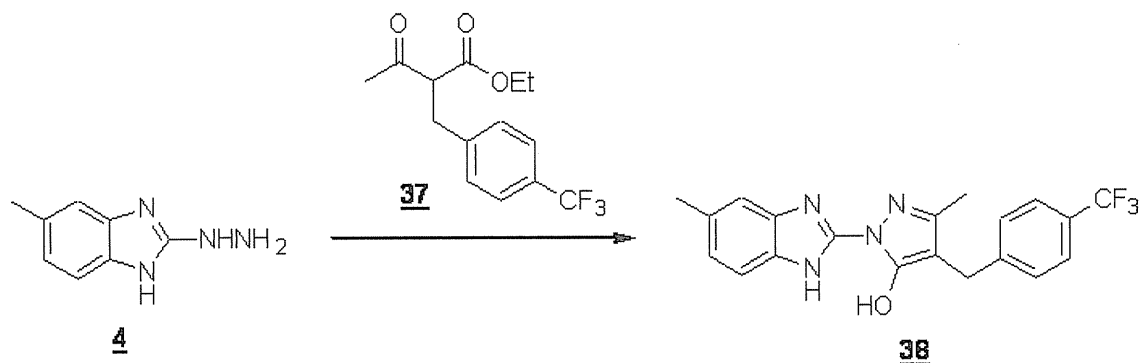
【 0 1 1 1 】

実施例 1 0

3 - メチル - 1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 4 - [(4 - トリフルオロフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (3 8) の合成

【 0 1 1 2 】

【 化 2 3 】



【 0 1 1 3 】

(工程 1)

2 - アセチル - 3 - (4 - トリフルオロフェニル) プロパン酸エチル (3 7) の合成

4 - トリフルオロベンジルブロミドを用いて実施例 9 の工程 1 と同様にして 2 - アセチル - 3 - (4 - トリフルオロフェニル) プロパン酸エチル (3 7) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for C₁₃H₁₅F₃O₃Na([M+Na]⁺) 311.0866 ; found 311.0878

NMR (CDCl₃,): 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.22 (3H, s), 3.15-3.27 (2H, m), 3.74-3.80 (1H, m), 4.10-4.22 (2H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 7.51-7.55 (2H, m)

(工程 2)

3 - メチル - 1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 4 - [(4 - トリフルオロフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (3 8) の合成

実施例 1 の工程 3 で得られた 2 - ヒドラジノ - 5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール (4) 及び 2 - アセチル - 3 - (4 - トリフルオロフェニル) プロパン酸エチル (3 7) を用いて実施例 1 の工程 4 と同様の方法により 3 - メチル - 1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 4 - [(4 - トリフルオロフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (3 8) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for C₂₀H₁₈F₃N₄O([M+H]⁺) 387.1433; found 387.1414

NMR (DMSO-d₆,): 2.17 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.69 (2H, s), 6.99 (1H, dd, J=0.9 and 8.2 Hz), 7.32 (1H, br s), 7.39 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.2 Hz)

IR(KBr):3268, 2923, 2865, 1666, 1552 cm⁻¹

HPLC retention time: 12.4 min

【 0 1 1 4 】

実施例 1 1

3 - メチル - 1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 4 - (2 - ナフチルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (4 0) の合成

【 0 1 1 5 】

10

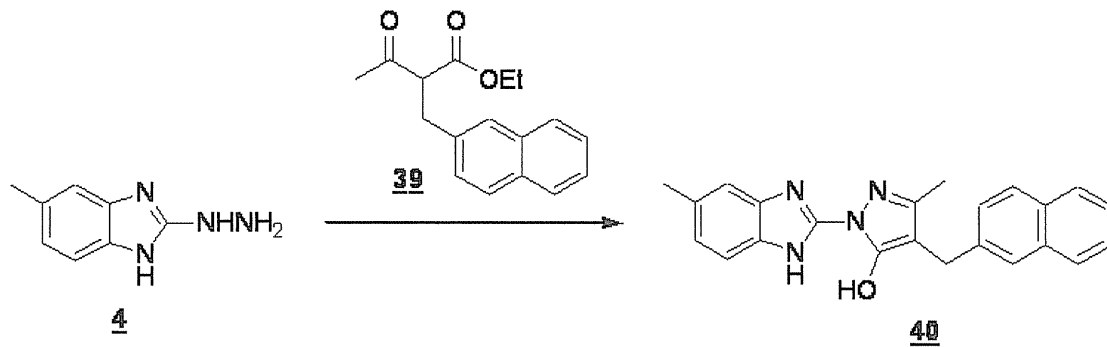
20

30

40

50

【化 2 4】



10

【 0 1 1 6 】

(工程 1)

2 - アセチル - 3 - (2 - ナフチル) プロパン酸エチル (39) の合成

ナフチルメチルプロミドを用いて実施例 9 の工程 1 と同様にして 2 - アセチル - 3 - (2 - ナフチル) プロパン酸エチル (39) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_{17}H_{18}O_3Na$ ($[M+Na]^+$) 293.1148; found 293.1141

NMR ($CDCl_3$,): 1.13-1.21 (3H, m), 2.20 (3H, s), 3.27-3.38 (2H, m), 3.88 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 4.08-4.21 (2H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.72-7.82 (3H, m)

20

(工程 2)

3 - メチル - 1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 4 - (2 - ナフチルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (40) の合成

実施例 1 の工程 3 で得られた 2 - ヒドラジノ - 5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール (4) 及び 2 - アセチル - 3 - (2 - ナフチル) プロパン酸エチル (39) を用いて実施例 1 の工程 4 と同様の方法により 3 - メチル - 1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 4 - (2 - ナフチルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (40) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_{23}H_{20}N_4ONa$ ($[M+Na]^+$) 391.1529; found 391.1516

30

NMR ($DMSO-d_6$,): 2.19 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.77 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.32 (1H, br s), 7.37-7.50 (4H, m), 7.74 (1H, br s), 7.78-7.88 (3H, m)

IR(KBr): 3331, 3057, 2982, 2922, 1636, 1558 cm^{-1}

HPLC retention time: 12.2 min

【 0 1 1 7 】

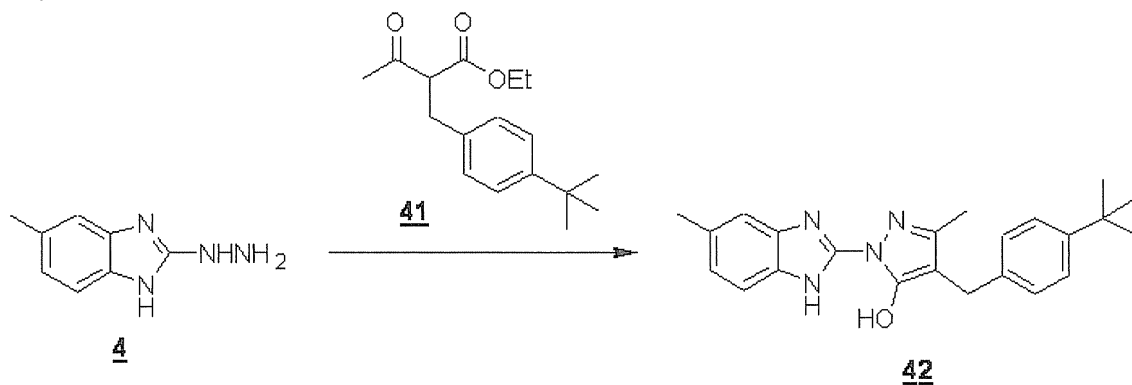
実施例 1 2

4 - [[(1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] メチル] - 3 - メチル - 1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (42) の合成

【 0 1 1 8 】

40

【化 2 5】



10

【 0 1 1 9】

(工程 1)

2 - アセチル - 3 - [(1, 1 - ジメチルエチル)フェニル]プロパン酸エチル (4 1) の合成

4 - 1, 1 - ジメチルエチルベンジルブロミドを用いて実施例 9 の工程 1 と同様にして 2 - アセチル - 3 - [(1, 1 - ジメチルエチル)フェニル]プロパン酸エチル (4 1) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_{17}H_{24}O_3Na([M+Na]^+)$ 299.1617; found 299.1628

20

NMR ($CDCl_3$,): 1.19 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.28 (9H, s), 2.19 (3H, s), 3.13 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 3.76 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 4.15 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 7.07-7.13 (2H, m), 7.26-7.37 (2H, m)

(工程 2)

4 - [[[(1, 1 - ジメチルエチル)フェニル]メチル] - 3 - メチル - 1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (4 2) の合成

実施例 1 の工程 3 で得られた 2 - ヒドラジノ - 5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール (4) 及び 2 - アセチル - 3 - [(1, 1 - ジメチルエチル)フェニル]プロパン酸エチル (4 1) を用いて実施例 1 の工程 4 と同様の方法により 4 - [[[(1, 1 - ジメチルエチル)フェニル]メチル] - 3 - メチル - 1 - (5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (4 2) を得た。

30

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_{23}H_{26}N_4O([M+H]^+)$ 375.2179; found 375.2184

NMR ($DMSO-d_6$,): 1.24 (9H, s), 2.16 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.54 (2H, s), 6.98 (1H, dd, $J=0.9$ and 8.2 Hz), 7.17-7.21 (2H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.31 (1H, br s), 7.39 (1H, d, $J=8.2$ Hz)

IR(KBr): 3233, 3024, 2961, 2865, 1658, 1558 cm^{-1}

HPLC retention time: 13.1 min

【 0 1 2 0】

40

対応する原料化合物を用いて実施例 1 と同様にして、実施例 1 3 ~ 4 8 の化合物を合成した。下記表に実施例 1 ~ 4 8 の構造とその物理化学的特性についてまとめる。

【 0 1 2 1】

【表 1 - 1】

| 実施例 No. | Chemical Structure | 1H-NMR | IR | ESI-HRMS | HPLC | |
|------------|--------------------|---|---|---|----------------------------|---------------|
| | | | | | retention time (min) | purity (%) |
| 1 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.15 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.59 (2H, s), 6.96-7.00 (1H, m), 7.13-7.20 (1H, m), 7.23-7.29 (4H, m), 7.31 (1H, br s), 7.39 (1H, d, J=8.2Hz) | IR (KBr): 3312, 3024, 2936, 2915, 1653, 1553 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ([M+H] ⁺) 319.1559 ; found 319.1588 | 11.2 | 99.4 |
| 2 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.18 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.61 (2H, s), 6.95-6.99 (1H, m), 7.05 (1H, t, J=7.8Hz), 7.13-7.21 (1H, m), 7.22-7.30 (4H, m), 7.35 (1H, d, J=7.8Hz) | IR (KBr): 3272, 3027, 1667, 1628, 1575 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ([M+H] ⁺) 319.1559 ; found 319.1562 | 11.9 | 98.6 |
| 3 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.17(3H,s), 3.59(2H,s), 7.13-7.21(2H,m), 7.24-7.30(4H,m), 7.52(1H,d,J=8.7Hz), 7.55(1H,d,J=2.3Hz) | IR (KBr): 3263, 3031, 2914, 2842, 1654, 1623, 1556 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₁₆ ClN ₄ O ([M+H] ⁺) 339.1007 ; found 339.0978 | 13.1 | 98.9 |
| 4 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.19(3H,s), 3.60(2H,s), 7.14-7.21(1H,m), 7.24-7.31(4H,m), 7.46-7.52(1H,m), 7.70(1H,d,J=8.2Hz), 7.84(1H,s) | IR (KBr): 3033, 2935, 2901, 1637, 1551 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₄ O ([M+H] ⁺) 373.1271 ; found 373.1259 | 13.6 | 98.8 |
| 5 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 1.33 (9H, s), 2.15 (3H, s), 3.59 (2H, s), 7.13-7.20 (1H, m), 7.22-7.30 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=8.2Hz), 7.51 (1H, br s) | IR (KBr): 3026, 2961, 2903, 1655, 1558 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ([M+H] ⁺) 361.2023 ; found 361.2029 | 12.5 | 97.9 |
| 6 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.17 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.61 (2H, s), 6.96 (1H, d, J=7.8Hz), 7.12-7.30 (6H, m) | IR (KBr): 3026, 2920, 2866, 1677, 1600 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ([M+H] ⁺) 333.1710 ; found 333.1726 | 12.1 | 97.4 |
| 7 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.15 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.58 (2H, s), 6.98 (1H, dd, J=0.9 and 8.2Hz), 7.27-7.35 (5H, m), 7.39 (1H, d, J=8.2Hz) | IR (KBr): 3032, 2921, 2864, 1665, 1552 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₉ H ₁₈ ClN ₄ O ([M+H] ⁺) 353.1164 ; found 353.1151 | 12.0 | 98.1 |
| 8 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.19 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.63 (2H, s), 6.96-7.00 (1H, m), 7.30-7.47 (7H, m), 7.54-7.64 (4H, m) | IR (KBr): 3246, 3031, 2922, 2864, 1656, 1557, 1541 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ([M+H] ⁺) 395.1866 ; found 395.1834 | 12.7 | 98.3 |
| 9 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.17 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.60 (2H, s), 6.98 (1H, dd, J=0.9 and 8.2Hz), 7.27 (1H, dd, J=1.8 and 8.2Hz), 7.32 (1H, br s), 7.39 (1H, d, J=8.2Hz), 7.52 (1H, d, J=8.2Hz), 7.55 (1H, d, J=1.8Hz) | IR (KBr): 3050, 2922, 2865, 1665, 1561 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ([M+H] ⁺) 387.0779 ; found 387.0748 | 12.7 | 97.8 |

10

20

30

40

【 0 1 2 2 】

【表 1 - 2】

| 実施例 No. | Chemical Structure | 1H-NMR | IR | ESI-HRMS | HPLC | |
|------------|--------------------|---|---|---|----------------------------|---------------|
| | | | | | retention time (min) | purity (%) |
| 10 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.17 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.69 (2H, s), 6.99 (1H, dd, J=0.9 and 8.2Hz), 7.32 (1H, br s), 7.39 (1H, d, J=8.2Hz), 7.50 (2H, d, J=8.2Hz), 7.64 (2H, d, J=8.2Hz) | IR (KBr): 3268, 2923, 2865, 1666, 1552 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₄ O ([M+H] ⁺) 387.1433 ; found 387.1414 | 12.4 | 99.0 |
| 11 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.19 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.77 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=7.8Hz), 7.32 (1H, br s), 7.37-7.50 (4H, m), 7.74 (1H, br s), 7.78-7.88 (3H, m) | IR (KBr): 3331, 3057, 2982, 2922, 1636, 1558 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ([M+Na] ⁺) 391.1529 ; found 391.1516 | 12.2 | 99.0 |
| 12 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 1.24 (9H, s), 2.16 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.54 (2H, s), 6.98 (1H, dd, J=0.9 and 8.2Hz), 7.17-7.21 (2H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.31 (1H, br s), 7.39 (1H, d, J=8.2Hz) | IR (KBr): 3233, 3024, 2961, 2865, 1658, 1558 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ([M+H] ⁺) 375.2179 ; found 375.2184 | 13.1 | 98.4 |
| 13 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 1.77 (3H, s), 2.17 (3H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m) | IR (KBr): 3296, 3049, 2921, 2862, 1626, 1547 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₇ H ₁₃ N ₄ O ([M+H] ⁺) 229.1084 ; found 229.1091 | 8.5 | 98.3 |
| 14 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.17 (3H, s), 3.60 (2H, s), 7.13-7.19 (3H, m), 7.24-7.30 (4H, m), 7.49-7.55 (2H, m) | IR (KBr): 3269, 3026, 1627, 1542 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₁₇ N ₄ O ([M+H] ⁺) 305.1397 ; found 305.1396 | 11.0 | 99.0 |
| 15 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.20 (3H, s), 5.24 (1H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.49-7.55 (2H, m) | IR (KBr): 3310, 3043, 2905, 1626, 1559 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₇ H ₁₃ N ₄ O ([M+H] ⁺) 215.0927 ; found 215.0933 | 7.3 | 98.6 |
| 16 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.19 (3H, s), 3.61 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.28 (1H, dd, J=1.8 and 8.2Hz), 7.50-7.57 (4H, m) | IR (KBr): 3183, 2890, 1626, 1606 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₄ O ([M+H] ⁺) 373.0617 ; found 373.0621 | 12.6 | 99.1 |
| 17 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 1.77 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.39 (3H, s), 6.98 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.32 (1H, br s), 7.40 (1H, d, J=8.2Hz) | IR (KBr): 3308, 3018, 2920, 2861, 1635, 1573 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₃ H ₁₅ N ₄ O ([M+H] ⁺) 243.1240 ; found 243.1259 | 9.0 | 98.9 |
| 18 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.39 (3H, s), 7.14-7.26 (3H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.63-7.67 (2H, m) | IR (KBr): 3056, 2984, 1665, 1596, 1514 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₇ H ₁₅ N ₄ O ([M+H] ⁺) 291.1240 ; found 291.1253 | 11.4 | 99.1 |

【 0 1 2 3 】

10

20

30

【表 1 - 3】

| 実施例 No. | Chemical Structure | 1H-NMR | IR | ESI-HRMS | HPLC | |
|------------|--------------------|--|---|---|----------------------------|---------------|
| | | | | | retention time (min) | purity (%) |
| 19 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.19 (3H, s), 3.77 (2H, s), 7.13-7.18 (2H, m), 7.40-7.55 (5H, m), 7.73 (1H, br s), 7.80-7.86 (3H, m) | IR (KBr): 3068, 2923, 1643, 1596, 1528 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ([M+H] ⁺) 355.1553 ; found 355.1577 | 12.1 | 99.1 |
| 20 | | NMR (MeOH-d ₄ , δ): 2.23 (3H, s), 3.39 (2H, s), 3.70 (3H, s), 7.23-7.29 (2H, m), 7.51-7.58 (2H, m) | IR (KBr): 2997, 2950, 1734, 1690, 1606, 1500 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₃ ([M+H] ⁺) 287.1139 ; found 287.1145 | 8.7 | 97.5 |
| 21 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.15 (3H, s), 3.22 (2H, m), 7.13-7.18 (2H, m), 7.49-7.55 (2H, m) | IR (KBr): 3433, 2993, 1690, 1609, 1525 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₃ ([M+H] ⁺) 273.0982 ; found 273.0967 | 7.9 | 97.0 |
| 22 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 1.78 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.52 (3H, s), 6.94-6.98 (1H, m), 7.05 (1H, t, J=7.8Hz), 7.35 (1H, d, J=7.8Hz) | IR (KBr): 3243, 2912, 1672, 1606, 1497 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O _{Na} ([M+Na] ⁺) 265.1060 ; found 265.1062 | 9.2 | 98.3 |
| 23 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.16 (3H, s), 3.69 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.20-7.29 (2H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.41-7.44 (1H, m), 7.50-7.55 (2H, m) | IR (KBr): 3260, 2900, 1666, 1619, 1573 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₁₆ ClN ₄ O ([M+H] ⁺) 339.1007 ; found 339.1022 | 11.8 | 98.5 |
| 24 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.18 (3H, s), 3.69 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.47-7.54 (4H, m), 7.63 (2H, d, J=8.2Hz) | IR (KBr): 3263, 2917, 1667, 1620, 1548 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₉ H ₁₆ F ₃ N ₄ O ([M+H] ⁺) 373.1270 ; found 373.1287 | 12.2 | 98.9 |
| 25 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.17 (3H, s), 3.59 (2H, s), 7.06-7.11 (2H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.51-7.54 (2H, m) | IR (KBr): 3246, 3069, 2910, 1657, 1605, 1507 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₁₆ FN ₄ O _{Na} ([M+Na] ⁺) 345.1122 ; found 345.1114 | 11.2 | 97.5 |
| 26 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 1.25 (9H, s), 2.17 (3H, s), 3.55 (2H, s), 7.13-7.22 (4H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.49-7.55 (2H, m) | IR (KBr): 3306, 3058, 2961, 1643, 1553 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ([M+H] ⁺) 361.2022 ; found 361.2022 | 13.0 | 98.7 |
| 27 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.19 (3H, s), 3.61 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.21-7.37 (4H, m), 7.50-7.55 (2H, m) | IR (KBr): 3350, 3068, 2919, 1629, 1553 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₁₆ ClN ₄ O ([M+H] ⁺) 339.1007 ; found 339.1006 | 11.8 | 97.9 |

10

20

30

【 0 1 2 4 】

40

【表 1 - 4】

| 実施例 No. | Chemical Structure | 1H-NMR | IR | ESI-HRMS | HPLC | |
|------------|--------------------|---|---|---|----------------------------|---------------|
| | | | | | retention time (min) | purity (%) |
| 28 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.16 (3H, s), 3.66 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.34-7.37 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.57-7.59 (1H, m) | IR (KBr): 3208, 3067, 2916, 2897, 1628, 1552 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₄ O ([M+H] ⁺) 373.0617 ; found 373.0630 | 12.9 | 98.1 |
| 29 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.20 (3H, s), 3.64 (2H, s), 7.12-7.19 (2H, m), 7.30-7.40 (3H, m), 7.41-7.47 (2H, m), 7.50-7.64 (6H, m) | IR (KBr): 3267, 3028, 1657, 1555 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ([M+H] ⁺) 381.1710 ; found 381.1712 | 12.6 | 98.5 |
| 30 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.17 (3H, s), 3.59 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.28-7.35 (4H, m), 7.49-7.55 (2H, m) | IR (KBr): 3259, 3027, 2935, 2909, 1556 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₁₇ ClN ₄ O ([M+H] ⁺) 339.1007 ; found 339.1010 | 11.9 | 98.4 |
| 31 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.15 (3H, s), 3.53 (2H, s), 3.70 (3H, s), 6.80-6.86 (2H, m), 7.13-7.21 (4H, m), 7.50-7.55 (2H, m) | IR (KBr): 3259, 3040, 2903, 2834, 1627, 1547 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₁₉ N ₄ O ₂ ([M+H] ⁺) 335.1503 ; found 335.1493 | 10.8 | 98.2 |
| 32 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.16 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.58 (2H, s), 6.98 (1H, dd, J=0.9 and 8.2Hz), 7.04-7.12 (2H, m), 7.26-7.34 (3H, m), 7.39 (1H, d, J=8.2Hz) | IR (KBr): 3177, 3040, 2920, 1667, 1601 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₁₇ FN ₄ O ([M+H] ⁺) 337.1459 ; found 337.1443 | 11.4 | 98.3 |
| 33 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.14 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.68 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=8.2Hz), 7.19-7.36 (4H, m), 7.36-7.45 (2H, m) | IR (KBr): 3191, 2924, 2893, 1674, 1626, 1604 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₁₇ ClN ₄ O ([M+H] ⁺) 353.1163 ; found 353.1175 | 12.0 | 98.8 |
| 34 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.14 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.70 (3H, s), 6.81-6.85 (2H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.31 (1H, br s), 7.39 (1H, d, J=8.2Hz) | IR (KBr): 2921, 2833, 1673, 1651, 1583 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂ ([M+H] ⁺) 349.1659 ; found 349.1659 | 11.0 | 98.6 |
| 35 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.18 (3H, s), 3.60 (2H, s), 7.14-7.20 (1H, m), 7.24-7.31 (4H, m), 7.46 (1H, dd, J=1.4 and 8.2Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=8.2Hz), 7.66-7.71 (2H, m), 7.76 (1H, br s) | IR (KBr): 3308, 3028, 2915, 1655, 1555 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₂₄ H ₁₉ ClN ₄ O ([M+H] ⁺) 415.1302 ; found 415.1327 | 14.2 | 97.1 |
| 36 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.18 (3H, s), 3.60 (2H, s), 7.29-7.35 (4H, m), 7.46 (1H, dd, J=1.4 and 8.2Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=8.2Hz), 7.66-7.71 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=1.4Hz) | IR (KBr): 3309, 3051, 2923, 1656, 1557, 1542 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₂₄ H ₁₉ Cl ₂ N ₄ O ([M+H] ⁺) 449.0930 ; found 449.0925 | 14.9 | 98.9 |

10

20

30

【 0 1 2 5 】

40

【表 1 - 5】

| 実施例 No. | Chemical Structure | 1H-NMR | IR | ESI-HRMS | HPLC | |
|------------|--------------------|--|---|---|----------------------------|---------------|
| | | | | | retention time (min) | purity (%) |
| 37 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.18 (3H, s), 3.61 (2H, s), 7.14-7.20 (1H, m), 7.24-7.36 (5H, m), 7.43-7.50 (3H, m), 7.59 (1H, d, J=8.2Hz), 7.64-7.68 (2H, m), 7.76 (1H, br s) | IR (KBr): 3338, 3025, 2897, 1623, 1577, 1541 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₂₄ H ₂₁ N ₄ O ([M+H] ⁺) 381.1710 ; found 381.1716 | 13.2 | 98.4 |
| 38 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.18 (3H, s), 3.60 (2H, s), 7.29-7.37 (5H, m), 7.44-7.50 (3H, m), 7.59 (1H, d, J=8.2Hz), 7.64-7.68 (2H, m), 7.76 (1H, br s) | IR (KBr): 3344, 3028, 2903, 1624, 1577 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₂₄ H ₂₀ ClN ₄ O ([M+H] ⁺) 415.1320 ; found 415.1323 | 13.9 | 97.7 |
| 39 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 1.78 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s), 7.27 (2H, d, J=7.8Hz), 7.42 (1H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 7.51-7.59 (3H, m), 7.73 (1H, br s) | IR (KBr): 3291, 3023, 2923, 2861, 1633, 1569 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₁₉ N ₄ O ([M+H] ⁺) 319.1553 ; found 319.1552 | 11.6 | 97.0 |
| 40 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.17 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.60 (2H, s), 7.13-7.21 (1H, m), 7.23-7.31 (6H, m), 7.43 (1H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 7.51-7.59 (3H, m), 7.72 (1H, br s) | IR (KBr): 3446, 3027, 2962, 2873, 1632, 1556 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₂₅ H ₂₃ N ₄ O ([M+H] ⁺) 395.1866 ; found 395.1852 | 13.6 | 98.0 |
| 41 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.17 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.59 (2H, s), 7.24-7.36 (6H, m), 7.43 (1H, dd, J=1.8 and 8.2Hz), 7.52-7.59 (3H, m), 7.72 (1H, br s) | IR (KBr): 3253, 3028, 2921, 2894, 1655, 1557 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (negative ion, sodium formate) calcd for C ₂₅ H ₂₂ ClN ₄ O ([M-H] ⁻) 427.1331 ; found 427.1326 | 14.4 | 96.5 |
| 42 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.39 (3H, s), 2.41 (3H, s), 7.07 (1H, dd, J=0.9 and 8.2Hz), 7.12-7.17 (1H, m), 7.32-7.38 (3H, m), 7.44 (1H, d, J=8.2Hz), 7.64-7.69 (2H, m) | IR (KBr): 3060, 1660, 1596, 1514 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₁₇ N ₄ O ([M+H] ⁺) 305.1397 ; found 305.1402 | 11.8 | 98.6 |
| 43 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.08 (3H, s), 5.28 (1H, s), 7.13-7.24 (4H, m), 7.26-7.33 (8H, m), 7.48-7.53 (2H, m) | IR (KBr): 3229, 3025, 1656, 1559 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₂₄ H ₂₁ N ₄ O ([M+H] ⁺) 381.1710 ; found 381.1707 | 13.0 | 98.0 |
| 44 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.17 (3H, s), 3.59 (2H, s), 7.18 (1H, dd, J=1.8 and 8.2Hz), 7.28-7.35 (4H, m), 7.51 (1H, d, J=8.2Hz), 7.55 (1H, d, J=1.8Hz) | IR (KBr): 3294, 3077, 1630, 1568, 1536 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₄ O ([M+H] ⁺) 373.0617 ; found 373.0600 | 13.9 | 98.7 |
| 45 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 0.81-0.90 (3H, m), 1.21-1.34 (6H, m), 1.40-1.52 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.22 (2H, t, J=7.3Hz), 2.39 (3H, s), 6.97 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.31 (1H, br s), 7.39 (1H, d, J=8.2Hz) | IR (KBr): 3169, 3022, 2928, 2855, 1660, 1552 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₂₅ N ₄ O ([M+H] ⁺) 313.2022 ; found 313.2046 | 12.2 | 98.3 |

【 0 1 2 6 】

10

20

30

40

【表 1 - 6】

| 実施例 No. | | 1H-NMR | IR | ESI-HRMS | HPLC | |
|------------|--|--|---|---|----------------------------|---------------|
| | | | | | retention time (min) | purity (%) |
| 46 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 0.86-1.00 (2H, m), 1.08-1.24 (3H, m), 1.40-1.71 (6H, m), 2.11 (2H, d, J = 6.9Hz), 2.15 (3H, s), 2.39 (3H, s), 6.97 (1H, dd, J = 0.9, 8.2Hz), 7.31 (1H, br s), 7.38 (1H, d, J = 8.2Hz) | IR (KBr): 3093, 2919, 2849, 1675, 1589, 1552 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₂₃ N ₄ O ([M+H] ⁺) 325.2023 ; found 325.2030 | 12.3 | 99.0 |
| 47 | | NMR (CDCl ₃ , δ): 1.93 (3H, s), 2.22 (3H, s), 4.24 (3H, s), 7.26-7.36 (3H, m), 7.56-7.61 (1H, m) | IR (KBr): 3431, 3058, 2922, 2861, 1665, 1561, 1511 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₃ H ₁₅ N ₄ O ([M+H] ⁺) 243.1240 ; found 243.1248 | 8.7 | 98.6 |
| 48 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 5.94 (1H, s), 7.22-7.28 (2H, m), 7.39-7.51 (3H, m), 7.55-7.61 (2H, m), 7.88-7.92 (2H, m) | IR (KBr): 3334, 3068, 1678, 1631, 1600, 1555 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₆ H ₁₃ N ₄ O ([M+H] ⁺) 277.1084 ; found 277.1093 | 10.0 | 98.7 |

10

【 0 1 2 7 】

さらに、対応する原料化合物を用いて実施例 1 と同様にして、実施例 4 9 ~ 5 7 の化合物を合成した。下記表に実施例 4 9 ~ 5 7 の構造とその物理化学的特性についてまとめる

20

【 0 1 2 8 】

【表 2】

| 実施例 No. | Chemical Structure | 1H-NMR | IR | ESI-HRMS | HPLC | |
|------------|--------------------|--|---|--|----------------------------|---------------|
| | | | | | retention time (min) | purity (%) |
| 49 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.06 (3H, s), 7.18-7.24 (2H, m), 7.46-7.60 (5H, m), 7.73-7.78 (2H, m) | IR (KBr): 3173, 1665, 1640, 1562 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₇ H ₁₅ N ₄ O ([M+H] ⁺) 291.1240; found 291.1236 | 11.1 | 98.1 |
| 50 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 3.84 (2H, s), 7.13-7.29 (7H, m), 7.41-7.49 (3H, m), 7.55-7.66 (4H, m) | IR (KBr): 3186, 3061, 1665, 1633, 1591, 1559 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₂₃ H ₁₉ N ₄ O ([M+H] ⁺) 367.1553; found 367.1567 | 13.2 | 97.8 |
| 51 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.14 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.21 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.31 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 7.5 Hz) | IR (KBr): 3175, 3034, 1679, 1651, 1635, 1605, 1559, 1507 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (negative ion, sodium formate) calcd for C ₁₄ H ₁₃ N ₄ O ₃ ([M-H] ⁻) 285.0993; found 285.0983 | | |
| 52 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 7.14 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.33 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.37-7.45 (3H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (1H, br s) | IR (KBr): 3101, 3073, 3059, 1651, 1596, 1572, 1555, 1510, 1466 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (negative ion, sodium formate) calcd for C ₂₂ H ₁₄ ClN ₄ O ([M-H] ⁻) 385.0856; found 385.0870 | | |
| 53 | | NMR (CDCl ₃ , δ): 2.00 (3H, s), 2.44 (3H, br s), 7.06 (1H, br s), 7.15-7.50 (7H, m), 8.43 (2H, br s) | IR (KBr): 3173, 3026, 2923, 1662, 1652, 1634, 1617, 1558, 1508, 1473 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (negative ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₁₅ N ₄ O ([M-H] ⁻) 303.1246; found 303.1269 | | |
| 54 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.17 (3H, s), 3.61 (2H, s), 7.13-7.22 (1H, m), 7.23-7.30 (4H, m), 7.32 (1H, dd, J = 8.2 and 1.8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.70 (1H, d, J = 1.8 Hz) | IR (KBr): 3030, 2923, 2850, 1706, 1637, 1592, 1576, 1545, 1509 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (negative ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₁₄ BrN ₄ O ([M-H] ⁻) 381.0345; found 381.0348 | | |
| 55 | | NMR (CDCl ₃ , δ): 2.39 (3H, s), 7.04 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.05-7.50 (12H, m) | IR (KBr): 3419, 3059, 2974, 1641, 1615, 1600, 1565, 1513, 1469 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (negative ion, sodium formate) calcd for C ₂₃ H ₁₇ N ₄ O ([M-H] ⁻) 365.1402; found 365.1416 | | |
| 56 | | NMR (CDCl ₃ , δ): 1.25 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.24 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.60-2.70 (4H, m), 4.12 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.23 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 7.8 Hz) | IR (KBr): 3206, 2978, 1732, 1654, 1559, 1489 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (negative ion, sodium formate) calcd for C ₁₇ H ₁₉ N ₄ O ₃ ([M-H] ⁻) 327.1457; found 327.1349 | | |
| 57 | | NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.17 (3H, s), 2.35-2.55 (7H, m), 6.98 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.3 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 7.8 Hz) | IR (KBr): 3267, 2957, 1684, 1654, 1637, 1595, 1559, 1489 cm ⁻¹ | ESI-HRMS (negative ion, sodium formate) calcd for C ₁₈ H ₁₅ N ₄ O ₃ ([M-H] ⁻) 299.1139; found 299.1121 | | |

10

20

30

40

【 0 1 2 9 】

試験例 1 : PCA - 1 阻害活性の評価方法

80 fmol の 3 - メチルシトシン含有オリゴDNA を基質として含む酵素反応溶液 (50 mM トリス塩酸バッファー (pH 8 . 0) 、 2 mM アスコルビン酸、 100 μ M オキソグルタル酸、 40 μ M 硫酸鉄) に、被検化合物 (10 μ M 、 1 μ M) 及び 4 ng の垂リコンピナント PCA - 1 を添加し、 37 ° C で 1 時間インキュベートした。反応終了後、酵素反応溶液を水で 20 倍希釈して反応を停止させ、その 2 μ L を用いて 20 μ L 反応系での real - time PCR (Bio - Rad iQ SYBR Green Supermix) を行った。検量線は非

50

メチル化オリゴDNAの希釈系列を用いて作成した。使用したプライマーは、forward primer 24base、reverse primer 22baseとし、反応条件：95 10秒 95 5秒、61 30秒、72 15秒を40サイクル 95 1分 55 1分 55 10秒から0.5 ずつ上昇させ95 10秒 25 保存とした。

被検化合物の存在下及び非存在下での脱メチル化の程度を比較し阻害活性を評価した。

本発明化合物のPCA-1阻害活性を表3に示す。

【0130】

【表3】

| 実施例 番号 | PCA-1 阻害活性 (%) | |
|-----------|----------------|-----------|
| | 10 μ M | 1 μ M |
| 1 | 81 | 24 |
| 3 | 60 | 21 |
| 4 | 82 | 50 |
| 5 | 91 | 50 |
| 11 | 82 | 36 |
| 13 | 76 | 19 |
| 14 | 80 | 35 |
| 15 | 76 | -1 |
| 17 | 76 | 25 |
| 18 | 74 | 27 |
| 19 | 76 | 38 |
| 24 | 67 | 61 |
| 25 | 68 | 39 |
| 31 | 85 | 47 |
| 32 | 81 | 49 |
| 33 | 82 | 54 |
| 34 | 80 | 49 |
| 35 | 77 | 25 |
| 37 | 64 | 38 |
| 40 | 61 | 21 |
| 42 | 65 | 37 |
| 43 | 73 | 50 |
| 45 | 81 | 43 |
| 46 | 81 | 47 |

10

20

30

40

50

【 0 1 3 1 】

また、実施例番号 5 2 ~ 5 4、5 6 及び 5 7 についても良好な P C A - 1 阻害活性が確認された。

【 0 1 3 2 】

試験例 2：癌細胞増殖抑制作用の評価

使用細胞株：D U 1 4 5（前立腺癌細胞：東北大学加齢医学研究所医用細胞資源センター）

足場依存性増殖抑制作用評価：

9 6 穴プレートに細胞を 5×10^3 個 / 穴 / $90 \mu\text{L}$ で播種し、一晚培養した。被検化合物 ($10 \mu\text{M}$) を添加し、4 8 時間培養後、1-methoxy-5-methylphenazinium methylsulphate (P M S) 水溶液と 2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulphophenyl)-2H-tetrazolium, monosodium salt (W S T - 1) / 20 mM 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (H E P E S) 溶液 (D O J I N) を 1 : 9 で混合したものを $10 \mu\text{L}$ 添加し、2 時間後に 450 nm の吸光度を測定した。対照波長として 630 nm を使用した。

本発明化合物の癌細胞増殖阻害活性を表 4 に示す。

【 0 1 3 3 】

【表 4】

| 実施例 番号 | D U 1 4 5 増殖阻害 活性 (%) |
|-----------|--------------------------|
| 1 | 60 |
| 13 | 22 |
| 14 | 45 |

【 0 1 3 4 】

さらに、他の前立腺癌細胞である P C 3、膵臓癌細胞である M i a - P a c a 2 及び P a n c - 1 に対しても本発明化合物は癌細胞増殖阻害活性を示した。

【 0 1 3 5 】

試験例 3：前立腺癌 xenograft モデルを用いた抗腫瘍作用の評価

前立腺癌 x e n o g r a f t モデルの作製は下記に従った。

4×10^6 個の D U 1 4 5 細胞を、BD Matrigel Basement Membrane Matrix High Concentration (Becton, Dickinson and Company) と混合して、B A L B / c n u / n u マウスの背部皮下に移植した。移植後、腫瘍体積が約 200 mm^3 になった時点で摘出し、別の B A L B / c n u / n u マウスの背部皮下に移植した。この操作を 3 回繰り返し、安定増殖する D U 1 4 5 細胞由来腫瘍を作製した。化合物の評価用のモデルマウスは、この i n v i v o 継代腫瘍を約 10 mm^3 に細断して B A L B / c n u / n u マウスの背部皮下に移植することにより作製した。

実施例 1 化合物は 0 . 5 w / v % 滅菌カルボキシセルロース (和光純薬) に懸濁し、背部皮下に投与した。なお腫瘍体積は (長径) \times (短径) $^2 \times 0 . 5$ の式を用いて計算した。腫瘍体積と体重変化割合について評価した結果を図 1 に表す。

【産業上の利用可能性】

【 0 1 3 6 】

本発明化合物は優れた、P C A - 1 の酵素活性を阻害する作用を有するので、P C A - 1 が関与している疾患の予防及び / 又は治療に有用である。特に本発明化合物は、前立腺癌、膵臓癌及び非小細胞肺癌等に対する抗癌剤として有用である。

【 0 1 3 7 】

本出願は、日本で出願された特願 2 0 1 2 - 0 4 5 2 6 7 (出願日 2 0 1 2 年 3 月 1 日

10

20

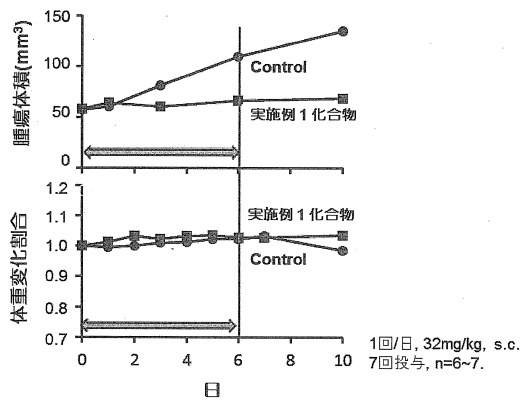
30

40

50

)を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 9/10 (2006.01) A 6 1 P 9/10 1 0 1

(74)代理人 100121212

弁理士 田村 弥栄子

(74)代理人 100117743

弁理士 村田 美由紀

(74)代理人 100163658

弁理士 小池 順造

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(72)発明者 辻川 和丈

大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内

(72)発明者 田中 明人

兵庫県神戸市中央区港島1丁目3番6 兵庫医療大学内

(72)発明者 青木 俊二

兵庫県神戸市中央区港島1丁目3番6 兵庫医療大学内

(72)発明者 水野 裕章

兵庫県神戸市中央区港島1丁目3番6 兵庫医療大学内

(72)発明者 所 美雪

兵庫県神戸市中央区港島1丁目3番6 兵庫医療大学内

(72)発明者 古川 龍彦

鹿児島県鹿児島市郡元一丁目2番24号 国立大学法人鹿児島大学内

審査官 吉田 直裕

(56)参考文献 国際公開第2011/022721(WO, A1)

国際公開第2010/151784(WO, A1)

英国特許出願公開第00813866(GB, A)

Cadioux, Jay A. et al., Synthesis and biological evaluation of substituted pyrazoles as blockers of divalent metal transport, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012年, Vol.22(1), p.90-95

Tosun, Ali et al, Synthesis of 2-(2-benzimidazolyl)/2-(2-benzothiazolyl)-5-alkyl/aryl-1,2 dihydro-3H-pyrazol-3-one der, Journal of Faculty of Pharmacy of Gazi University, 1995年, Vol.12(2), p.145-152

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 403/04

A61K 31/4184

A61P 35/00

A61P 43/00

CAplus/REGISTRY(STN)