

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013年9月6日(06.09.2013)

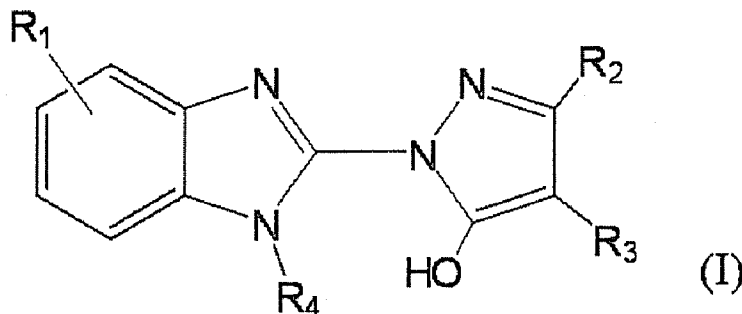


(10) 国際公開番号
WO 2013/129674 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 403/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/055752
- (22) 国際出願日: 2013年3月1日(01.03.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-045267 2012年3月1日(01.03.2012) JP
- (71) 出願人: 学校法人兵庫医科大学 (HYOGO COLLEGE OF MEDICINE) [JP/JP]; 〒6638501 兵庫県西宮市武庫川町1番1号 Hyogo (JP). 国立大学法人鹿児島大学 (KAGOSHIMA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒8908580 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目2番24号 Kagoshima (JP). 国立大学法人大阪大学 (OSAKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 辻川 和文 (TSUJIKAWA, Kazutake); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 田中 明人 (TANAKA, Akito); 〒6508530 兵庫県神戸市中央区港島1丁目3番6 兵庫医療大学内 Hyogo (JP). 青木 俊二 (AOKI, Shunji); 〒6508530 兵庫県神戸市中央区港島1丁目3番6 兵庫医療大学内 Hyogo (JP). 水野 裕章 (MIZUNO, Hiroaki); 〒6508530 兵庫県神戸市中央区港島1丁目3番6 兵庫医療大学内 Hyogo (JP). 所 美雪 (TOKORO, Miyuki); 〒6508530 兵庫県神戸市中央区港島1丁目3番6
- 兵庫医療大学内 Hyogo (JP). 古川 龍彦 (FURUKAWA, Tatsuhiko); 〒8908580 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 Kagoshima (JP).
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: NOVEL BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE AND USE THEREOF

(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) Abstract: The purpose of the present invention is to provide: a compound which can inhibit the enzymatic activity of PCA-1 that can become a target for a novel therapeutic method for various diseases; and use of the compound for medical purposes. A compound represented by formula (I) [wherein the definition for each symbol is as mentioned in the description] or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 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酵素活性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。式(I): [式中、各記号の定義は明細書中に記載の通りである]で表される化合物又はその医薬上許容され得る塩。

WO 2013/129674 A1

明 細 書

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

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。

[0003] 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。

[0004] 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。

[0005] 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。

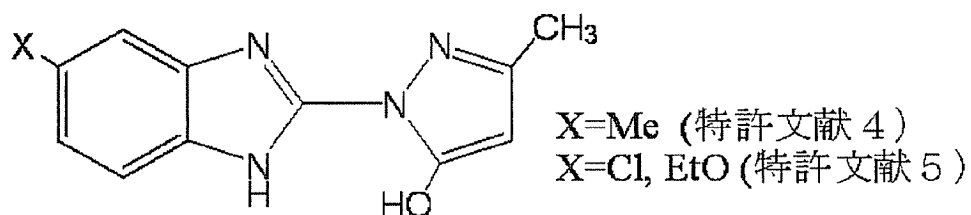
[0006] 前立腺癌で高発現し、正常前立腺上皮細胞や良性腫瘍である前立腺肥大で

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。

[0007] 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。

[0008] 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。

[0009] [化1]



先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：国際公開第2006/098464号パンフレット

特許文献2：国際公開第2007/015587号パンフレット

特許文献3：特開2011-1286号公報

特許文献4：米国特許第2895955号明細書

特許文献5：英国特許第813866号明細書

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。

課題を解決するための手段

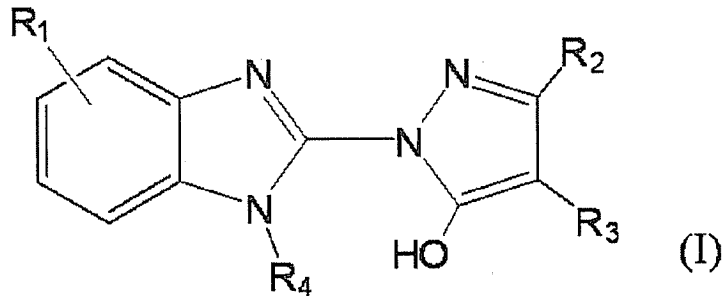
[0013] 本発明者らは、上記課題に鑑み、鋭意検討を行った。具体的には、前立腺癌、膵臓癌等の癌治療の新たな分子標的となることが示唆されているPCA-1に着目した。PCA-1が有するメチル化シトシンを脱メチル化する酵素活性を測定するスクリーニング系を用いて当該酵素活性阻害物質の探索を進めた。その結果、PCA-1の酵素活性を阻害し、さらに*in vitro*で前立腺癌細胞や膵臓癌細胞の増殖も抑制する化合物を得た。さらに当該化合物をリード化合物とし、構造活性相関研究を遂行して有益な一連の化合物を創製することに成功して本発明を完成するに至った。

[0014] 即ち、本発明は、以下を提供する。

[1] 式(1)：

[0015]

[化2]



[0016] [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；但し、 R_1 が水素原子の場合、 R_3 はメチルではなく； R_1 が置換基の場合、 R_3 は水素原子ではない。

[2] R_1 が、

水素原子；

置換されていても良い C_{1-6} アルキル基；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] 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] R_2 が、置換されていても良い C_{1-6} アルキル基；又は置換されていても良い C_{6-10} 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] R_2 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

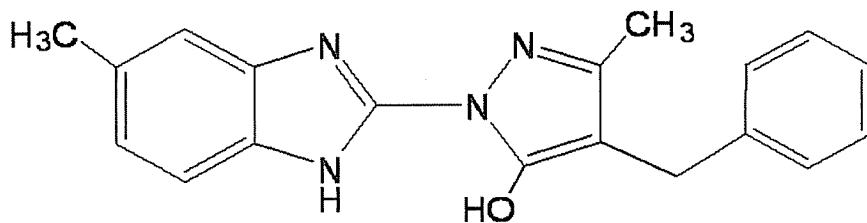
C₆₋₁₀アリール基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、及びC₃₋₆シクロアルキル基からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良いC₁₋₆アルキル基であり、

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。

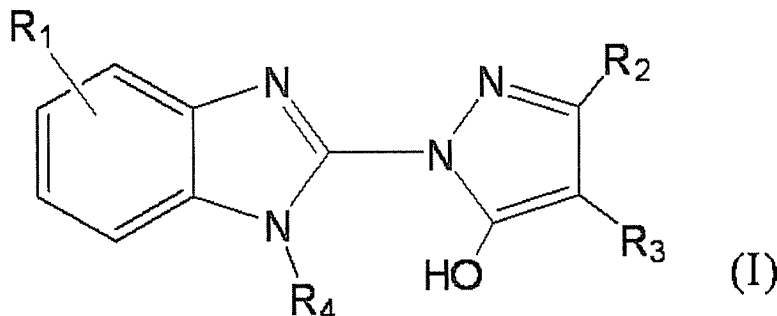
[1 1] 下記式で表される化合物又はその医薬上許容され得る塩。

[0017] [化3]



[0018] [1 2] 式 (I) :

[0019] [化4]



[0020] [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含む、PCA-1阻害剤。

[13] 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

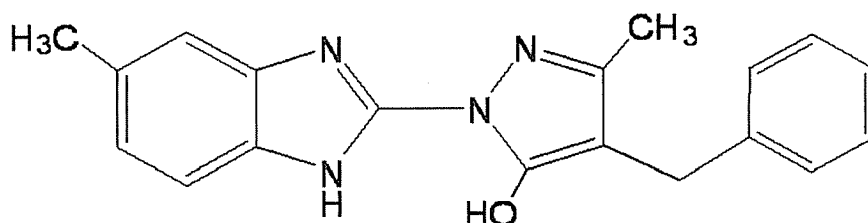
C_{6-10} アリール基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、及び C_{3-6} シクロアルキル基からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_{1-6} アルキル基であり、

R_4 が水素原子である、

上記[12]記載の阻害剤。

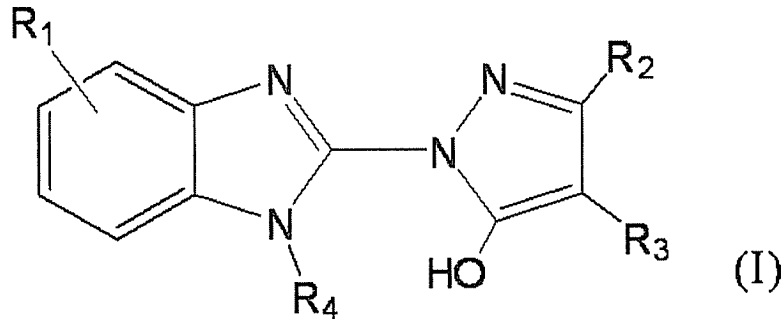
[14] 下記式で表される化合物又はその医薬上許容され得る塩を含む、PCA-1阻害剤：

[0021] [化5]



[0022] [15] 式 (I) :

[0023] [化6]



[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、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；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、

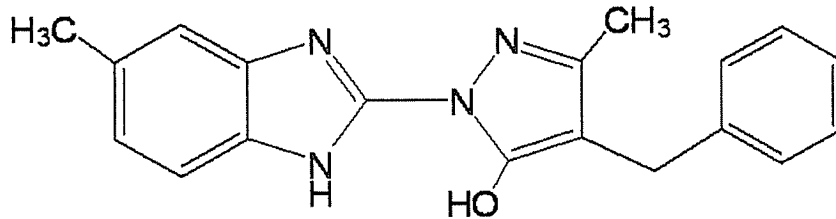
C_{6-10} アリール基；又は

R₄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] [化7]

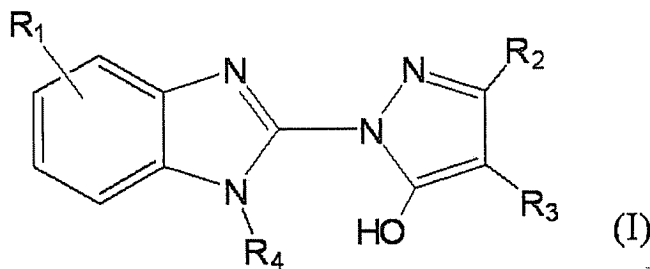


[0026] [18] PCA-1が関与する疾患が、癌、脳神経変性疾患、及び動脈硬化症からなる群より選択される、上記〔17〕記載の予防及び／又は治療薬。

〔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]



[0028] [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。

〔21〕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

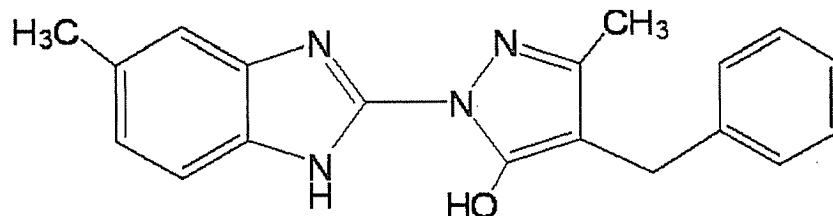
C₆₋₁₀アリール基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、及びC₃₋₆シクロアルキル基からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていても良いC₁₋₆アルキル基であり、

R₄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〕



〔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。

〔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(1)で表される化合物(化合物(1)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。

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。

[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] 「C₃₋₆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] 「C₆₋₁₀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] 「C₇₋₁₁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。

[0039] 「C₁₋₆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] 「C₁₋₆アルコキシ基-カルボニル基」とは、C₁₋₆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。

[0041] 「C₁₋₆アルキル基」、「C₆₋₁₀アリール基」、及び「C₇₋₁₁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)、

(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、イソプロペニル、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、 α -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)、

(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)、

(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C₁₋₆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C₇₋₁₂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) モノー、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-C₁₋₆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) モノー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-C₁₋₆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-C₁₋₆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C₁₋₆アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、アミノ基、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、カルボキシル基、C₁₋₆アルキ

ルーカルボニル基、 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} アリーロキシ基、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、ピペリジル、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-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- C_{1-6} 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）、

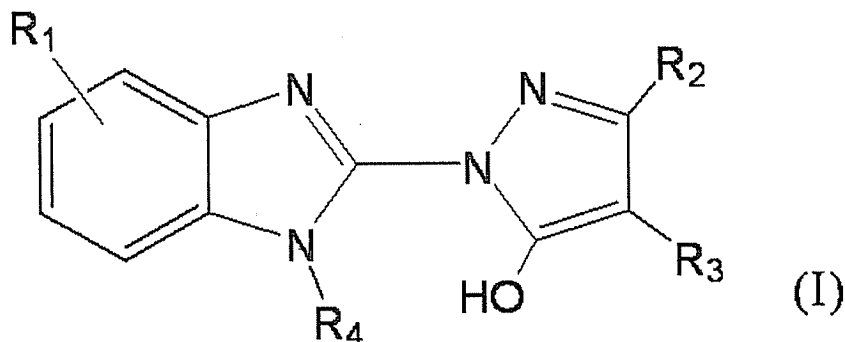
(41) 低級アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルなどのC₁₋₆アルキルスルホニル基など）、

(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。

[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]



- [0044] 式(1)において、 R_1 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、置換されていても良い C_{6-10} アリール基、ハロゲン原子等が挙げられる。また、 R_1 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_1 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 C_{1-6} 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 C_{1-6} 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 C_{6-10} 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 R_1 はメチルである。
- [0045] 式(1)において、 R_2 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、置換されていても良い C_{6-10} アリール基等が挙げられる。また、 R_2 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_2 は好ましくは、無置換の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）又は無置換の C_{6-10} 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(1)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

C₁₋₆アルキル基（例、メチル、ヘキシル）である。より好ましくはR₃はベンジルである。

[0047] 式（1）において、R₄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アルキル基等が挙げられる。また、R₄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。R₄は好ましくは水素原子である。

[0048] 式（1）で表される化合物のうち、特に好ましくは

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（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（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、

R₂が、

C₁₋₆アルキル基（例、メチル）又はC₆₋₁₀アリール基（例、フェニル）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（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）；

C₆₋₁₀アリール基（例、フェニル）；又は

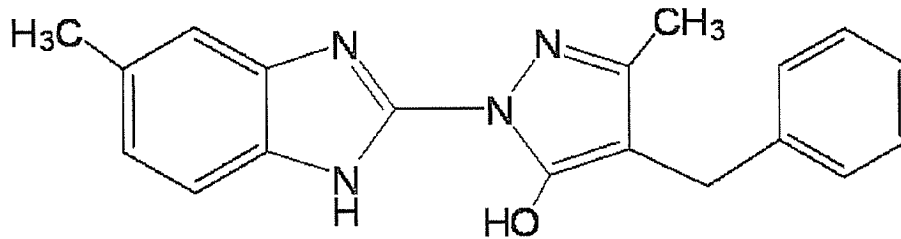
C₁₋₆アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、及びC₃₋₆シクロアルキ

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（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、

R₄ が、水素原子である化合物である。

[0049] 化合物（1）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。

[0052] 又、化合物（1）の中でも特に、R₁が水素原子の場合にR₃がメチルではない化合物、及びR₁が置換基の場合にR₃が水素原子ではない化合物は新規な化合物である。

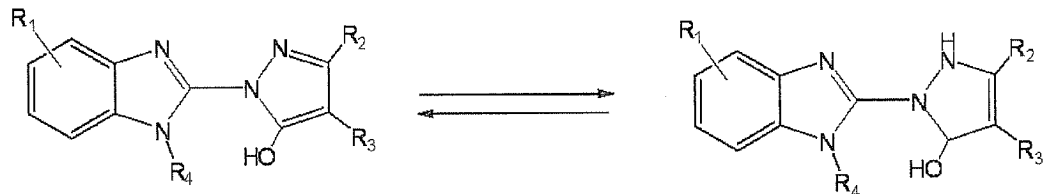
[0053] 化合物（1）の塩としては、医薬上許容され得る塩等が挙げられ、例えば、トリフルオロ酢酸、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、ホスホン酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、硫酸等の酸との酸付加塩；例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の金属塩；例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基との塩等が挙げられる。

[0054] 化合物（1）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（1）に包含される。例えば、化合物（1）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（1）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(1)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。

[0056] [化12]



[0057] (式中、各記号の定義は前述と同義)

[0058] 化合物(1)は、結晶であっても無晶形であってもよい。化合物(1)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(1)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(1)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(1)に包含される。

[0060] 化合物(1)は、同位元素(例、 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I 等)等で標識されていてもよい。

[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)とも呼ばれ、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。

[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関与
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。

[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(1)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。

[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。

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。

[0068] 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。

[0069] 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。

[0070] 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。

[0071] 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。

[0072] 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。

[0073] 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。

[0074] 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。

[0075] 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。

[0076] 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。

[0077] 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。

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。

[0078] 製造法

本発明の式(1)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。

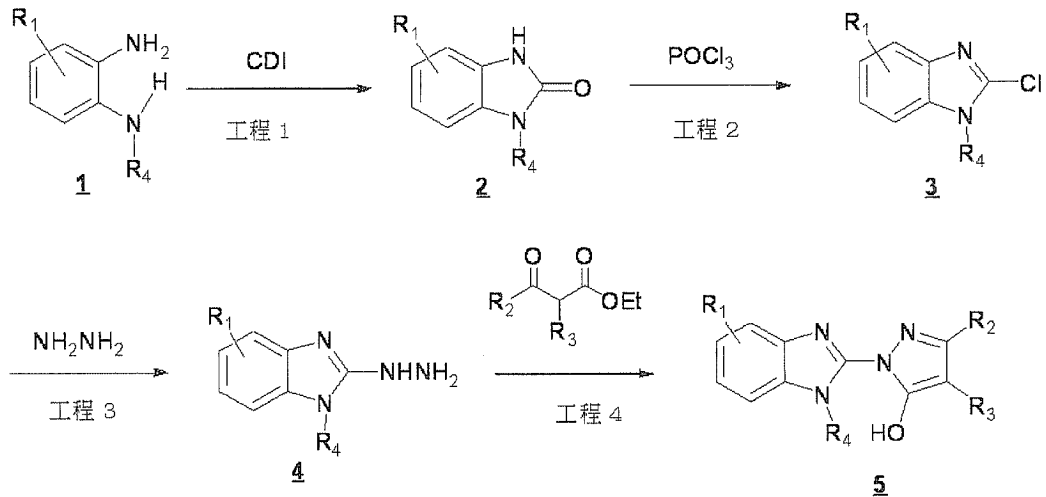
又、反応において、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等のアミン類や水酸化ナトリウムや炭酸カリウム等の塩基を共存させて行なう場合がある。

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

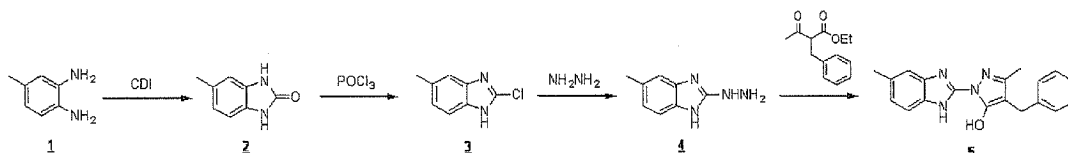
[0084] 以下に実施例を用いて本発明を詳述するが、本発明は以下の実施例に何ら限定されるものではない。また、使用する試薬及び材料は特に限定されない

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14]



[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' - 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 , δ): 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°C 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-1H-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 , δ): 2.40 (3H, s), 7.00-7.06 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=8.2Hz)

(工程3)

2-ヒドラジノ-5-メチル-1H-ベンズイミダゾール (4) の合成

2-クロロ-5-メチル-1H-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°C、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-1H-ベンズイミダゾール (4) (8.4 g) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_8H_{11}N_4([M+H]^+)$ 163.0978; found 163.0985

NMR (DMSO- d_6 , δ): 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)

(工程4)

3-メチル-1-(5-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-(フェニルメチル)-1H-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-1H-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-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-(フェニルメチル)-1H-ピラゾール-5-オール (5) (0.64 g) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_{19}H_{19}N_4O([M+H]^+)$ 319.1559; found 319.1588

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}

Melting point: 205-208°C

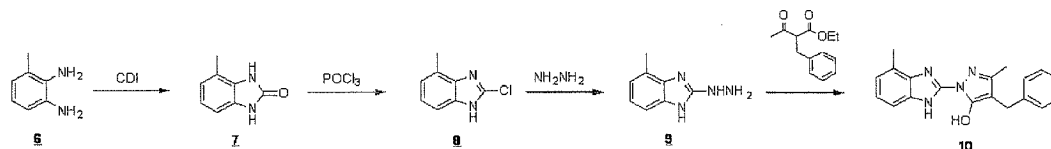
HPLC retention time: 11.2 min

HPLC gradient condition: $CH_3CN/0.1\%TFA; CH_3CN(\%)/min: 10/0, 10/1, 90/11, 90/15, 10/15.1, 10/20$

[0088] 実施例 2

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

[0089] [化15]



[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 $C_8H_8N_2ONa([M+Na]^+)$ 171.0529; found 171.0529

NMR (MeOH- d_4 , δ): 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)

2-クロロ-4-メチル-1H-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-1H-ベンズイミダゾール (8) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_8H_7ClN_2([M+H]^+)$ 167.0370; found 167.0375

NMR (MeOH- d_4 , δ): 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-1H-ベンズイミダゾール (9) の合成

2-クロロ-4-メチル-1H-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-1H-ベンズイミダゾール (9) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_8H_{10}N_4([M+H]^+)$ 163.0978; found 163.1009

NMR (MeOH- d_4 , δ): 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-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-(フェニルメチル)-1H-ピラゾール-5-オール (10)

2-ヒドラジノ-4-メチル-1H-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-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-(フェニルメチル)-1H-ピラゾール-5-オール (10) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_{19}H_{19}N_4O([M+H]^+)$ 319.1559; found 319.1562

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=7.8 Hz), 7.13-7.21 (1H, m), 7.22-7.30 (4H, m),
7.35 (1H, d, J=7.8 Hz)

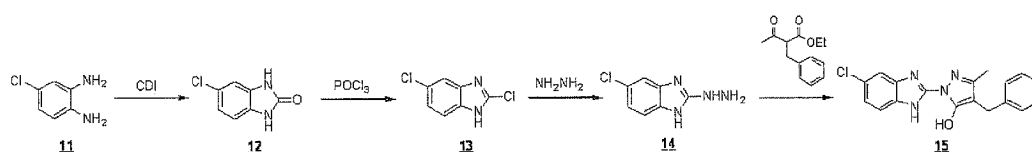
IR(KBr): 3272, 3027, 1667, 1628, 1575 cm⁻¹

HPLC retention time: 11.9 min

[0091] 実施例 3

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

[0092] [化16]



[0093] (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, δ): 6.89-6.97 (3H, m), 10.75 (2H, br s)

(工程 2)

2,5-ジクロロ-1H-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-1H-ベンズイミダゾール (13) を得た。

ESI Mass: 187.0[M+H]⁺(positive)

NMR (MeOH-d₄, δ): 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-1H-ベンズイミダゾール (14) の合成
 2, 5-ジクロロ-1H-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-1H-ベンズイ
 ミダゾール (14) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_7H_8ClN_4([M+H]^+)$ 183.
 0432; found 183.0442

NMR (DMSO- d_6 , δ): 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-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-3-メチル-
 4-(フェニルメチル)-1H-ピラゾール-5-オール (15) の合成
 5-クロロ-2-ヒドラジノ-1H-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-1H-ベンズイミダゾ
 ール-2-イル)-3-メチル-4-(フェニルメチル)-1H-ピラゾ
 ール-5-オール (15) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_{18}H_{16}ClN_4O([M+H]^+)$ 33
 9.1007; found 339.0978

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=8.7 Hz), 7.55 (1H, d, J=2.3 Hz)

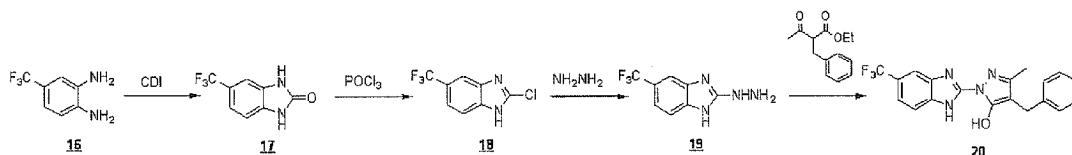
IR(KBr): 3263, 3031, 2914, 2842, 1654, 1623, 1556 cm^{-1}

HPLC retention time: 13.1 min

[0094] 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)-1H-ピラゾール-5-オール (2
 Q) の合成

[0095] [化17]



[0096] (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, δ): 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)

2-クロロ-5-トリフルオロメチル-1H-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-1H-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, δ): 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-1H-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-1H-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-1H-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, δ): 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-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-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-1H-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-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-オール (20) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate); calcd for $C_{19}H_{16}F_3N_4O([M+H]^+)$ 373.1271; found 373.1259

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, $J=8.2$ Hz), 7.84 (1H, s)

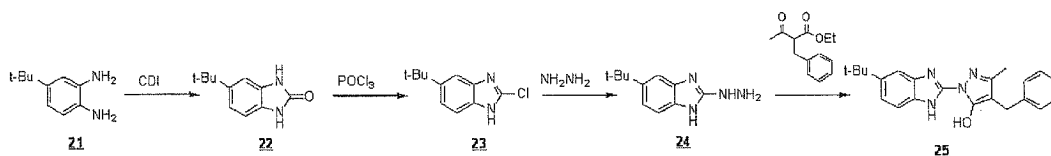
IR(KBr): 3033, 2935, 2901, 1637, 1551 cm^{-1}

HPLC retention time: 13.6 min

[0097] 実施例 5

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

[0098] [化18]



[0099] (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, δ): 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)

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

ESI Mass: 209.1[M+H]⁺(positive)

NMR (DMSO-d₆, δ): 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-1H-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)-1H-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-1H-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, δ): 1.29 (9H, s), 6.87-7.95 (3H, m)

(工程4)

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

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

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_{22}H_{25}N_4O$ ($[M+H]^+$) 361.2023; found 361.2029

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, $J=8.2$ Hz), 7.51 (1H, br s)

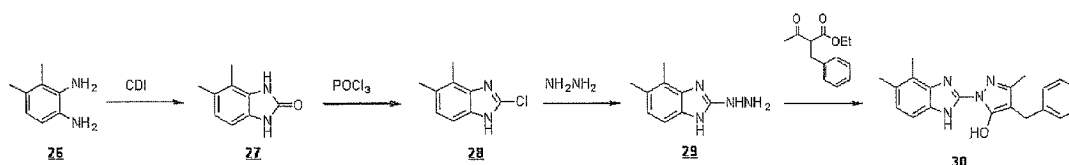
IR(KBr): 3026, 2961, 2903, 1655, 1558 cm^{-1}

HPLC retention time: 12.5 min

[0100] 実施例6

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

[0101] [化19]



[0102] (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 $C_9H_{11}N_2O$ ($[M+H]^+$) 163.0866; found 163.0850

NMR (DMSO- d_6 , δ): 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)

(工程2)

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

NMR (DMSO-d₆, δ): 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-1H-ベンズイミダゾール (29) の合成

2-クロロ-4, 5-ジメチル-1H-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-1H-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, δ): 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-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-3-メチル-4-(フェニルメチル)-1H-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-1H-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-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-3-メチル-4-(フェニルメチル)-1H-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, δ): 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)

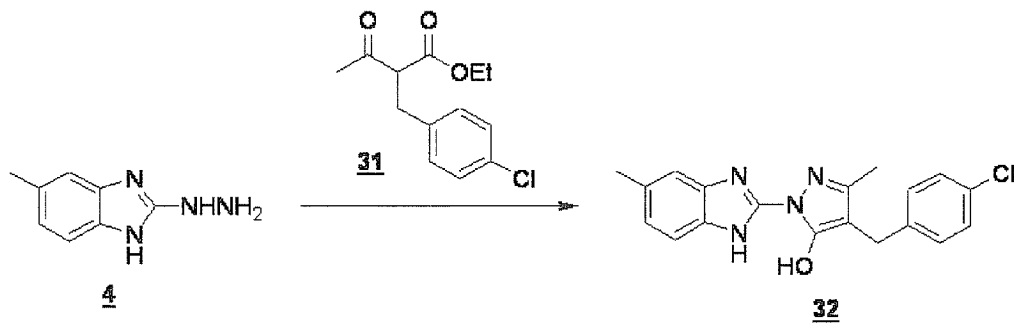
IR(KBr): 3026, 2920, 2866, 1677, 1600 cm^{-1}

HPLC retention time: 12.1 min

[0103] 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

[0104] [化20]



[0105] (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。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}_3\text{Na}([\text{M}+\text{Na}]^+)$

277.0602; found 277.0594

NMR (CDCl_3 , δ): 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-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-オール (32) を得た。

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 , δ): 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)

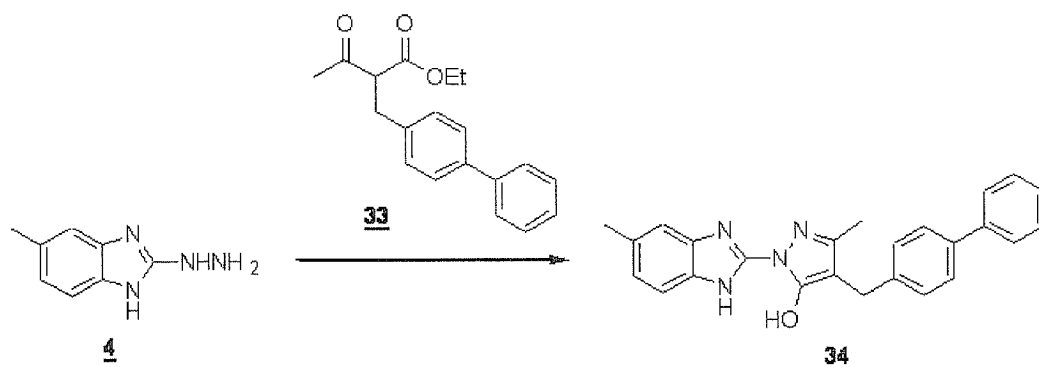
IR(KBr): 3032, 2921, 2864, 1665, 1552 cm^{-1}

HPLC retention time: 12.0 min

[0106] 実施例 8

3-メチル-1-(5-メチル-1H-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]-1H-ピラゾール-5-オール (34) の合成

[0107] [化21]



[0108] (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 と同様にして 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。

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

NMR ($CDCl_3$, δ): 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-1H-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]-1H-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-1H-ベンズイミダゾール (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-1H-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]-1H-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 ($DMSO-d_6$, 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)

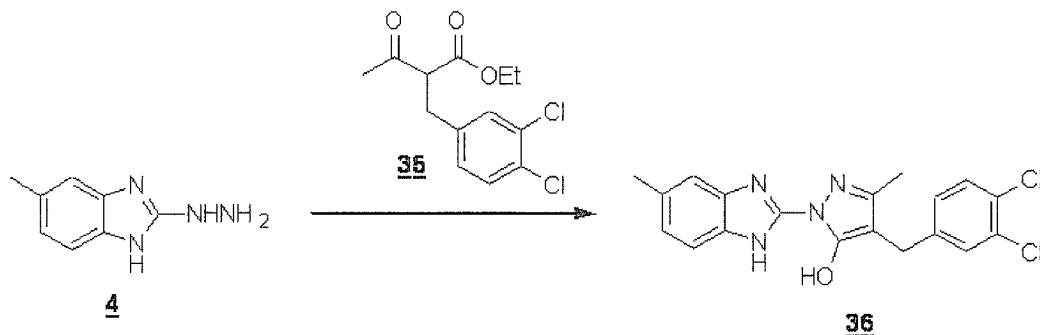
IR(KBr): 3246, 3031, 2922, 2864, 1656, 1557, 1541 cm^{-1}

HPLC retention time: 12.7 min

[0109] 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-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-オール (36) の合成

[化22]



[0110] (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 (20 mL) 溶液に氷冷下窒素雰囲気中で水素化ナトリウム (約 60% オイル懸濁液) (0.37 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-ジクロロベンジルブロミド (1.4 mL) 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。所望の産物を含む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。

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

NMR ($CDCl_3$, δ): 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)

(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-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-オ

ール (3.6) 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-1H-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 (3.5) 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-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-オール (3.6) 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

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 8.2 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)

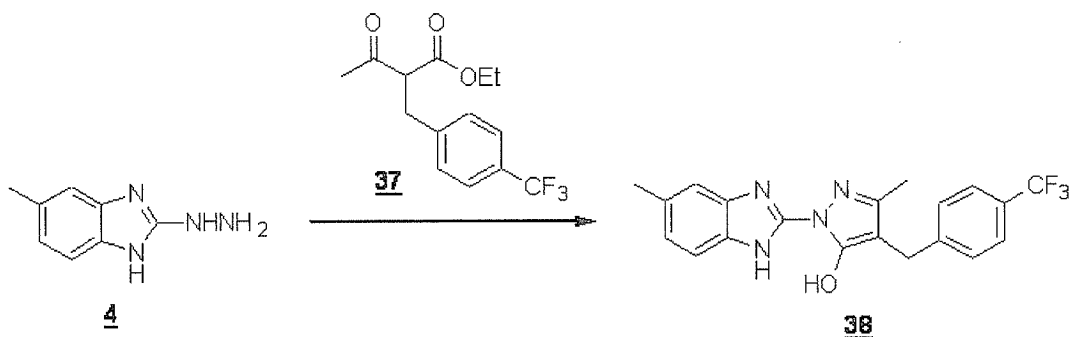
IR(KBr): 3050, 2922, 2865, 1665, 1561 cm^{-1}

HPLC retention time: 12.7 min

[0111] 実施例 10

3-メチル-1-(5-メチル-1H-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]-1H-ピラゾール-5-オール (3.8) の合成

[0112] [化23]



[0113] (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 (37) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_{13}H_{15}F_3O_3Na([M+Na]^+)$ 311.0866; found 311.0878

NMR ($CDCl_3$, δ): 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-1H-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]-1H-ピラゾール-5-オール (38) 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-1H-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 (37) 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-1H-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]-1H-ピラゾール-5-オール (38) を得た。

ESI-HRMS(positive ion, sodium formate): calcd for $C_{20}H_{18}F_3N_4O([M+H]^+)$ 387.1433; found 387.1414

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 8.2 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}

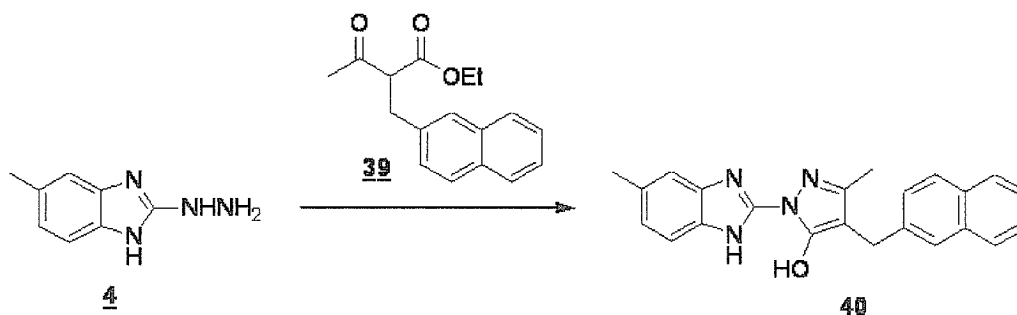
HPLC retention time: 12.4 min

[0114] 実施例11

3-メチル-1-(5-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-

4 - (2-ナフチルメチル) - 1H-ピラゾール-5-オール (40) の合成

[0115] [化24]



[0116] (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-(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 ($CDCl_3$, δ): 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)

(工程2)

3-メチル-1-(5-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-(2-ナフチルメチル)-1H-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-1H-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-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-(2-ナフチルメチル)-1H-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

NMR (DMSO- d_6 , δ): 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)

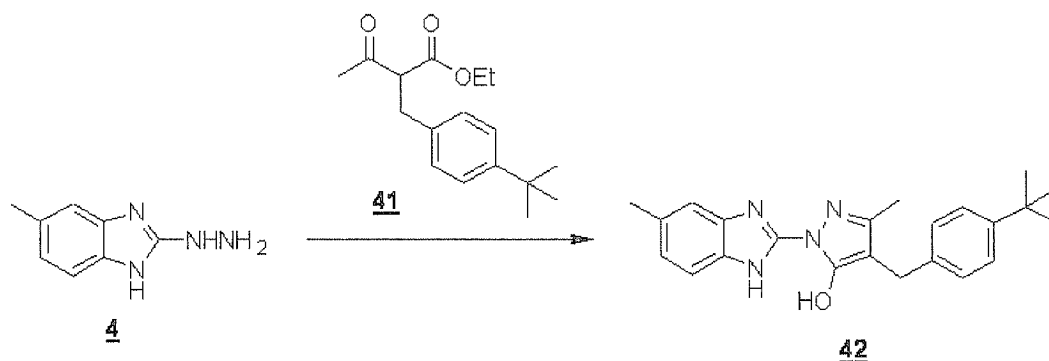
IR(KBr):3331, 3057, 2982, 2922, 1636, 1558 cm^{-1}

HPLC retention time: 12.2 min

[0117] 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 (4 2) の合成

[0118] [化25]



[0119] (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 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}([\text{M}+\text{Na}]^+)$ 299.1617; found 299.1628

NMR (CDCl_3 , δ): 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-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) - 1H-ピラゾ
ール-5-オール (42) 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-1H-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 (41) 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-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) - 1H-
ピラゾール-5-オール (42) を得た。

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 , 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 8.2 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)

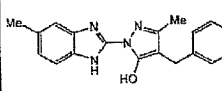
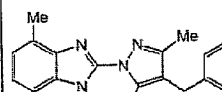
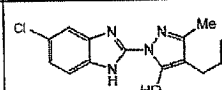
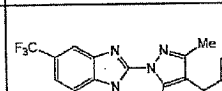
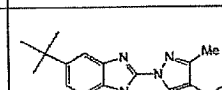
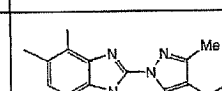
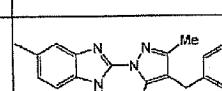
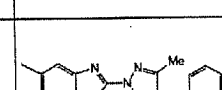
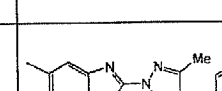
IR(KBr):3233, 3024, 2961, 2865, 1658, 1558 cm^{-1}

HPLC retention time: 13.1 min

[0120] 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13~48の
化合物を合成した。下記表に実施例1~48の構造とその物理化学的特性に
ついてまとめる。

[0121]

[表1-1]

実施例 No.		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), 6.98-7.00 (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 ₁₆ 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 ₁₉ 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 ₁₅ 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 ₁₉ H ₁₅ 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 ₂₅ 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 ₂₁ 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), 6.96 (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 ₁₈ H ₁₅ 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), 6.98-7.00 (1H, m), 7.30-7.47 (7H, m), 7.54-7.64 (4H, m)	IR (KBr): 3246, 3031, 2922, 2864, 1666, 1657, 1641 cm ⁻¹	ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₂₂ H ₂₃ 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

[0122]

[表1-2]

実施例 No.		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): 3266, 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, 1656, 1558 cm ⁻¹	ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₂₃ H ₂₆ 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 ₁₂ 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 ₁₁ H ₁₁ 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 ₁₆ 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): 3306, 3018, 2920, 2861, 1635, 1573 cm ⁻¹	ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₉ 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

[0123]

[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, 1586, 1528 cm ⁻¹	ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₂₂ H ₁₉ 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 ₁₄ 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 ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₃ ([M+H] ⁺) 273.0982; found 273.0987	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 ₁₃ H ₁₄ N ₄ ONa ([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): 3280, 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 ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₄ O ([M+H] ⁺) 373.1270; found 373.1267	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 ₁₅ FN ₄ ONa ([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 ₂₂ H ₂₉ 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 ₁₃ H ₁₆ ClN ₄ O ([M+H] ⁺) 339.1007; found 339.1006	11.8	97.9

[0124]

[表1-4]

実施例 No.		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, 1626, 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] ⁺) 361.1710 ; found 361.1712	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): 3258, 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 ₁₉ 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 ₁₉ 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), 6.98-7.00 (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 ₁₈ Cl ₂ N 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 ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ([M+H] ⁺) 449.0930 ; found 449.0925	14.9	98.9

[0125]

[表1-5]

実施例 No.		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), 7.69 (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 ₂₂ 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 ₁₉ 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 395.1862	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 ₂₀ 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), 7.32-7.36 (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

[0126]

[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 ₂₈ 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, 3068, 2922, 2861, 1665, 1561, 1511 cm ⁻¹	ESI-HRMS (positive ion, sodium formate) calcd for C ₁₇ H ₁₆ 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 ₁₈ H ₁₃ N ₄ O ([M+H] ⁺) 277.1084 ; found 277.1093	10.0	96.7

[0127] 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49～57の化合物を合成した。下記表に実施例49～57の構造とその物理化学的特性についてまとめる。

[0128]

[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 ₁₆ 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 ₁₈ 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 ₁₈ N ₄ O ₃ ([M-H] ⁻) 299.1139 ; found 299.1121		

[0129] 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の蚕リコンビナント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 24 base、reverse primer 22 baseとし、反応条件：95°C 10秒→95°C 5秒、61°C 30秒、72°C 15秒を40サイクル→95°C 1分→55°C 1分→55°C 10秒から0.5°Cずつ上昇させ95°C 10秒→25°C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	P C A - 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

[0131] また、実施例番号52~54、56及び57についても良好なP C A - 1
阻害活性が確認された。

[0132] 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 :

96穴プレートに細胞を 5×10^3 個/穴/90 μ L で播種し、一晩培養した。被検化合物 (10 μ M) を添加し、48時間培養後、1-methoxy-5-methylphenazinium methylsulfate (PMS) 水溶液と2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium, monosodium salt (WST-1) / 20 mM 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (HEPES) 溶液 (DOJIN) を 1 : 9 で混合したものを 10 μ 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。

[0133] [表4]

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

[0134] さらに、他の前立腺癌細胞である PC 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。

[0135] 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 Basememt 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DU145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*in vivo*継代腫瘍を約10mm³に細断してBALB/c nu/nu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0.5w/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）×（短径）²×0.5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

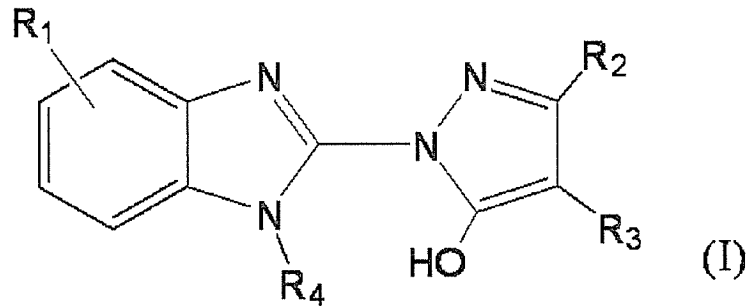
[0136] 本発明化合物は優れた、PCA-1の酵素活性を阻害する作用を有するので、PCA-1が関与している疾患の予防及び／又は治療に有用である。特に本発明化合物は、前立腺癌、膵臓癌及び非小細胞肺癌等に対する抗癌剤として有用である。

[0137] 本出願は、日本で出願された特願2012-045267（出願日2012年3月1日）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。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



[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；但し、 R_1 が水素原子の場合、 R_3 はメチルではなく； R_1 が置換基の場合、 R_3 は水素原子ではない。

[請求項2]

R_1 が、

水素原子；

置換されていても良い C_{1-6} アルキル基；

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、

置換されていても良い C_{1-6} アルキル基；又は

置換されていても良い C_{6-10} アリール基であり、

R_3 が、

水素原子；

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；又は

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；又は

置換されていても良いC₁₋₆アルキル基である、
請求項1記載の化合物又はその医薬上許容され得る塩。

[請求項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；

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、C₆₋₁₀アリール基、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、

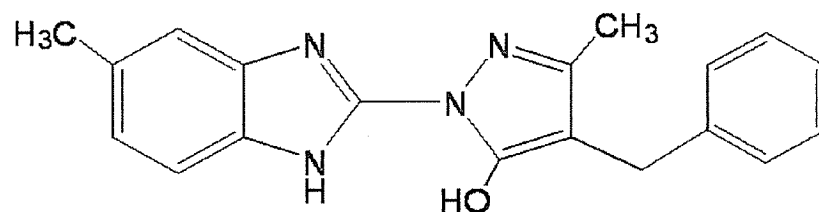
R₄が、水素原子である、

請求項1又は2記載の化合物又はその医薬上許容され得る塩。

[請求項4]

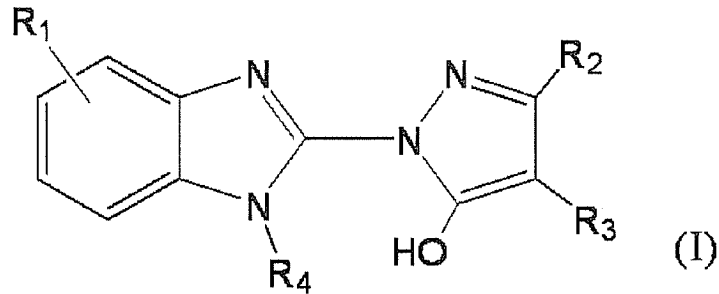
下記式で表される化合物又はその医薬上許容され得る塩。

[化2]



[請求項5] 式 (I) :

[化3]



[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含む、PCA-1阻害剤。

[請求項6]

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

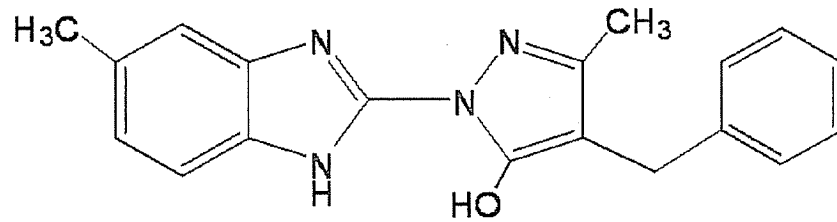
置換基で置換されていても良いC₁₋₆アルキル基であり、

R₄が水素原子である、

請求項5記載の阻害剤。

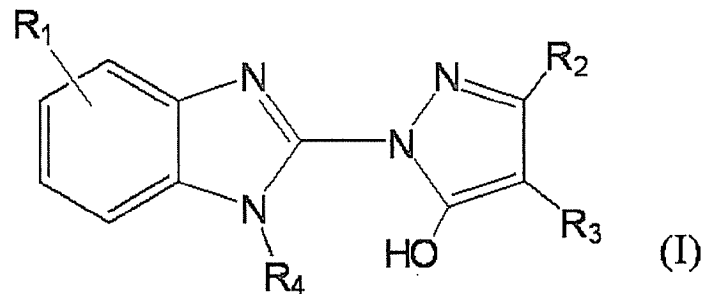
[請求項7] 下記式で表される化合物又はその医薬上許容され得る塩を含む、PCA-1阻害剤：

[化4]



[請求項8] 式(1)：

[化5]



[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。

[請求項9] 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、

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、

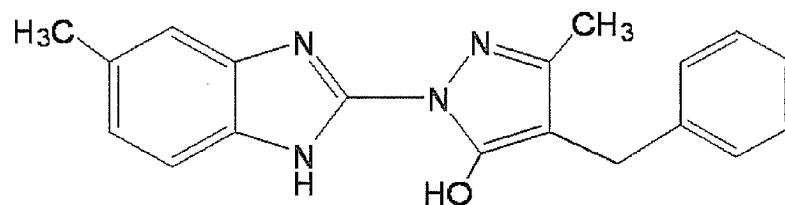
R_4 が水素原子である、

請求項8記載の予防及び／又は治療薬。

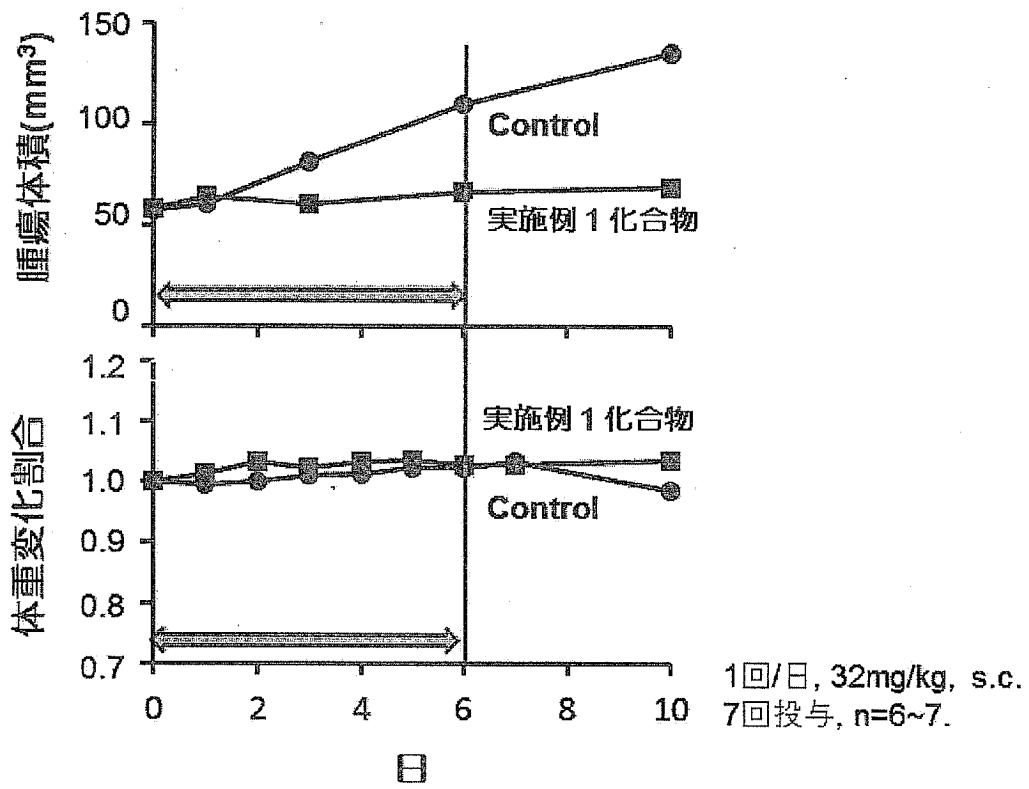
[請求項10]

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、 $PA-1$ が関与する疾患の予防及び／又は治療薬：

[化6]



[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/055752

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D403/04(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D403/04, A61K31/4184, A61P35/00, A61P43/00

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)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Cadieux, Jay A. et al., Synthesis and biological evaluation of substituted pyrazoles as blockers of divalent metal transporter 1 (DMT1), 'Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters', 2012, Vol.22(1), p.90-95, compound 9c	1-3 4-10
X A	Geiss, Brian J. et al., A high-throughput screening assay for the identification of flavivirus NS5 capping enzyme GTP-binding inhibitors: implications for antiviral drug development, 'Journal of Biomolecular Screening', 2011, Vol.16(8), p.852-861, table 1, 5th compound from the top	1 2-10

 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 application or patent 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
17 May, 2013 (17.05.13)Date of mailing of the international search report
28 May, 2013 (28.05.13)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/055752

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Sharma, Kanti et al., Synthesis of 1-benzimidazolyl/lumazyl-4-fluoro-substituted phenyl hydrazono-3-methyl-2-pyrazolin-5-ones, 'Indian Journal of Heterocyclic Chemistry', 2004, Vol.14(2), p.161-162, compounds IIa to IIId	1 2-10
X A	Tosun, Ali et al., Synthesis of 2-(2-benzimidazolyl)/2-(2-benzothiazolyl)-5-alkyl/aryl-1,2 dihydro-3H-pyrazol-3-one derivatives and their antifungal activities, 'Journal of Faculty of Pharmacy of Gazi University', 1995, Vol.12(2), p.145-152, compounds 4 to 7	1-3 4-10
X A	LeCount, David J. et al., Cyclization of heterocyclic hydrazones prepared from dimethyl acetylenedicarboxylate, 'Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)', 1974, (2), p.297-301, page 299, left column, lines 16 to 18	1,2 3-10
X A	Garnovskii, A. D. et al., Nitrogen-containing bis-heterocyclic systems. IV. Synthesis and structure of 5-hydroxy(amino)-1-benzazolylpyrazoles, 'Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii', 1970, (5), p.660-663, compounds IV, V	1,2 3-10
X A	WO 2011/022721 A1 (Microbiotix, INC.), 24 February 2011 (24.02.2011), table 2 (Family: none)	1-3 4-10
X A	WO 2010/151784 A2 (The General Hospital Corp.), 29 December 2010 (29.12.2010), compound 5 (page 5) & US 2012/0232110 A1	1-3 4-10
X A	WO 2010/059241 A2 (Cambria Pharmaceuticals, INC.), 27 May 2010 (27.05.2010), page 76, compound at the right end of the second paragraph from the top & US 2012/0196883 A1 US 2011/0237907 A1	1,2 3-10
X A	JP 64-541 A (Konica Co.), 05 January 1989 (05.01.1989), compound 27 (Family: none)	1 2-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/055752

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 4189321 A (Onishiroku Photo Industry Co.), 19 February 1980 (19.02.1980), compound Cp-3 & JP 54-48540 A	1 2-10
X A	GB 813866 A (Ilford Ltd.), 27 May 1959 (27.05.1959), examples 1 to 7 (Family: none)	1-3 4-10
X A	STN International, (4Z)-2-(1H-benzimidazol-2-yl)- 4-[[(4-ethoxyphenyl) amino]methylene]-2,4- dihydro-5-methyl-3H-Pyrazol-3-one, 'file REGISTRY[online]', published on 19 July 2009 (19.07.2009), [searched on 08 May 2013 (08.05. 2013)], CAS Registry No.1164484-95-0, entire text	1,2 3-10
X A	STN International, (4E)-2-(1H-benzimidazol-2- yl)-2,4-dihydro-5-methyl-4-[[(4-methylphenyl) amino]methylene]- 3H-Pyrazol-3-one, 'file REGISTRY[online]', published on 19 July 2009 (19.07.2009), [searched on 08 May 2013 (08.05. 2013)], CAS Registry No.1164464-71-4, entire text	1,2 3-10
A	Zhu, Meng-Lei et al., Tubulin-Targeting Chemotherapy Impairs Androgen Receptor Activity in Prostate Cancer, 'Cancer Research', 2010, Vol.70(20), p.7992-8002, entire text	1-10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D403/04(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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. C07D403/04, A61K31/4184, A61P35/00, A61P43/00

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

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CPlus/REGISTRY (STN)

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 請求項の番号
X	Cadieux, Jay A. et al., Synthesis and biological evaluation of substituted pyrazoles as blockers of divalent metal transporter 1 (DMT1), 「Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters」, 2012, Vol. 22 (1), p. 90-95 化合物 9 c	1-3
A		4-10

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。

<p>* 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」国際出願日前の出願または特許であるが、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</p>	<p>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</p>
---	---

国際調査を完了した日 17.05.2013	国際調査報告の発送日 28.05.2013
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 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) 磯部 洋一郎 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

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 請求項の番号
X	Geiss, Brian J. et al., A high-throughput screening assay for the identification of flavivirus NS5 capping enzyme GTP-binding inhibitors: implications for antiviral drug development, 「Journal of Biomolecular Screening」, 2011, Vol.16(8), p.852-861	1
A	Table 1 の上から 5 つ目の化合物	2-10
X	Sharma, Kanti et al., Synthesis of 1-benzimidazolyl/lumazyl-4-fluoro-substituted phenyl hydrazono-3-methyl-2-pyrazolin-5-ones, 「Indian Journal of Heterocyclic Chemistry」, 2004, Vol.14(2), p.161-162	1
A	化合物 I I a - I I d	2-10
X	Tosun, Ali et al., Synthesis of 2-(2-benzimidazolyl)/2-(2-benzothiazolyl)-5-alkyl/aryl-1,2 dihydro-3H-pyrazol-3-one derivatives and their antifungal activities, 「Journal of Faculty of Pharmacy of Gazi University」, 1995, Vol.12(2), p.145-152	1-3
A	化合物 4 - 7	4-10
X	LeCount, David J. et al., Cyclization of heterocyclic hydrazones prepared from dimethyl acetylenedicarboxylate, 「Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)」, 1974, (2), p.297-301	1,2
A	第 2 9 9 頁左欄第 1 6 行目 - 第 1 8 行目	3-10
X	Garnovskii, A. D. et al., Nitrogen-containing bis-heterocyclic systems. IV. Synthesis and structure of 5-hydroxy(amino)-1-benzazolylpyrazoles, 「Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii」, 1970, (5), p.660-663	1,2
A	化合物 I V 及び V	3-10
X	WO 2011/022721 A1 (Microbiotix, INC) 2011-02-24	1-3
A	Table 2 (ファミリーなし)	4-10
X	WO 2010/151784 A2 (The General Hospital Corporation) 2010-12-29	1-3
A	化合物 5 (第 5 頁) & US 2012/0232110 A1	4-10

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 請求項の番号
X	WO 2010/059241 A2 (Cambria Pharmaceuticals, INC) 2010-05-27 第76頁右端の上から2番目の化合物	1, 2
A	& US 2012/0196883 A1 & US 2011/0237907 A1	3-10
X	JP 64-541 A (Konica Co.) 1989-01-05 化合物27	1
A	(ファミリーなし)	2-10
X	US 4189321 A (Onishiroku Photo Industry Co.) 1980-02-19 化合物C p - 3	1
A	& JP 54-48540 A	2-10
X	GB 813866 A (Ilford Ltd.) 1959-05-27 実施例1-7	1-3
A	(ファミリーなし)	4-10
X	STN International, (4Z)-2-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-[[4-ethoxyphenyl)amino]methylene]-2,4-dihydro-5-methyl-3H-Pyrazol-3-one, 「file REGISTRY[online]」, 2009年7月19日掲載, [平成25年5月8日検索], CAS Registry No.1164484-95-0 全文	1, 2 3-10
X	STN International, (4E)-2-(1H-benzimidazol-2-yl)-2,4-dihydro-5-methyl-4-[[4-methylphenyl)amino]methylene]-3H-Pyrazol-3-one, 「file REGISTRY[online]」, 2009年7月19日掲載, [平成25年5月8日検索], CAS Registry No.1164464-71-4 全文	1, 2 3-10
A	Zhu, Meng-Lei et al., Tubulin-Targeting Chemotherapy Impairs Androgen Receptor Activity in Prostate Cancer, 「Cancer Research」, 2010, Vol.70(20), p.7992-8002 全文	1-10