

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5649652号  
(P5649652)

(45) 発行日 平成27年1月7日(2015.1.7)

(24) 登録日 平成26年11月21日(2014.11.21)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C O 7 D 235/24</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 235/24	C S P
<b>A 6 1 P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 2 3
<b>A 6 1 P 35/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 K 31/4184</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4184	
<b>C O 7 D 417/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 417/14	

請求項の数 5 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-525021 (P2012-525021)  
 (86) (22) 出願日 平成22年8月9日(2010.8.9)  
 (65) 公表番号 特表2013-502381 (P2013-502381A)  
 (43) 公表日 平成25年1月24日(2013.1.24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2010/001209  
 (87) 国際公開番号 W02011/020288  
 (87) 国際公開日 平成23年2月24日(2011.2.24)  
 審査請求日 平成24年4月16日(2012.4.16)  
 (31) 優先権主張番号 200910163003.6  
 (32) 優先日 平成21年8月19日(2009.8.19)  
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(73) 特許権者 512039709  
 瀋陽中海薬業有限公司  
 中華人民共和国遼寧省新民市東営北二路4号  
 (74) 代理人 110001508  
 特許業務法人 津国  
 (74) 代理人 100078662  
 弁理士 津国 肇  
 (74) 代理人 100131808  
 弁理士 柳橋 泰雄  
 (74) 代理人 100119079  
 弁理士 伊藤 佐保子  
 (74) 代理人 100135873  
 弁理士 小澤 圭子

最終頁に続く

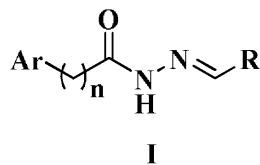
(54) 【発明の名称】 置換ヒドラジド類化合物及びその応用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 I で表わされる置換ヒドラジド類化合物、その幾何異性体、薬学上許容される塩、水和物、又は溶媒和物。

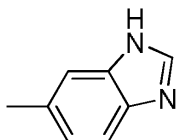
【化14】



(式中、

Arは、

【化21】



であり、

R は、フェニル基であり、且つ、R は 1 - 4 個の同一又は異なる R<sub>2</sub> のいずれかで置換されており、

R<sub>2</sub> は、水素、ヒドロキシ基、ハロゲン、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルケニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルコキシ基、アリル基、(2 - メチル) アリル基、(3 - メチル) アリル基、(2 - メチル) - 2 - ブテニル基、アリールメトキシ基又はメチレンジオキシフェニルメチルチアゾリルメトキシ基であり、前記アリール基は 1 - 3 個の R<sub>3</sub> のいずれかで置換されてもよく、

R<sub>3</sub> は、水素、ハロゲンであり、

n は 0 である。)

【請求項 2】

前記化合物が、下記化合物から選択される、請求項 1 に記載の、化合物、その幾何異性体、薬学上許容される塩、水和物、又は溶媒和物。

N - [(2 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジ - t - ブチル) フェニルメチレン] - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - [(2 - ヒドロキシ - 3 - アリル) フェニルメチレン] - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メチル) フェニルメチレン] - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - [(2 - ヒドロキシ - 3, 4, 6 - トリメチル) フェニルメチレン] - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - [(2 - ヒドロキシ - 5 - メチル) フェニルメチレン] - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - [(2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 6 - イソプロピル) フェニルメチレン] - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - {[2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - クロロベンジルオキシ)] フェニルメチレン} - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - {[2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - メチル - 2 - アリル)] フェニルメチレン} - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - [(2 - ヒドロキシ) フェニルメチレン] - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - {[2 - ヒドロキシ - 5 - (4 - クロロベンジルオキシ)] フェニルメチレン} - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - [(2 - ヒドロキシ - 4 - ベンジルオキシ) フェニルメチレン] - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - [(1 - アリル - 2, 4, 6 - ピリミジントリオン - 5 - イル) メチレン] - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - [(2 - ヒドロキシ - 5 - フルオロ) フェニルメチレン] - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - [(2 - ヒドロキシ - 5 - t - ブチル) フェニルメチレン] - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - {[2 - ヒドロキシ - 5 - (3 - クロロベンジルオキシ)] フェニルメチレン} - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - [(2 - ヒドロキシ - 3 - アリル - 5 - イソプロピル) フェニルメチレン] - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - [(2 - ヒドロキシ - 5 - クロロ) フェニルメチレン] - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド。

【請求項 3】

前記化合物が、下記化合物から選択される、請求項 1 に記載の、化合物、その幾何異性体、薬学上許容される塩、水和物、又は溶媒和物。

N - [(2 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジ - t - ブチル) フェニルメチレン] - 1 H - ベ

10

20

30

40

50

ンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 - アリル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - { [ 2 - ヒドロキシ - 4 - ( 4 - クロロベンジルオキシ ) ] フェニルメチレン } - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - { [ 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 1 - メチル - 2 - アリル ) ] フェニルメチレン } - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド。

【請求項 4】

請求項 1 - 3 のいずれかに記載の化合物、その幾何異性体、薬学上許容される塩、水和物、又は溶媒和物を含む、医薬組成物。

【請求項 5】

請求項 1 - 3 のいずれかに記載の化合物、その幾何異性体、薬学上許容される塩、水和物、又は溶媒和物の、増殖性疾病治療及び / 又は予防用医薬の製造における使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬技術分野に属しており、新規な置換ヒドラジド類化合物、その幾何異性体、及びその薬学上許容される塩、水和物、溶媒和物又はプロドラッグ ( prodrug )、これらの製造方法、並びに、前記化合物を含む医薬組成物に関する。本発明は、更に、該誘導体の癌及びその他の増殖性疾病の治療及び / 又は予防用医薬の製造における用途に関する。

【背景技術】

【0002】

癌は、人類の生命を厳しく脅かす疾病である。2008年のWHOからの統計によれば、2007年には癌による死亡人数が790万に達し、総死亡人数の約13%を占めた。近年、腫瘍発生メカニズムの研究が絶えず深く進むことに伴い、癌発生発展の分子レベルのメカニズムが絶えず提示されており、抗腫瘍薬物は最初の細胞毒性薬物から腫瘍特有ターゲットに作用される薬物の研究にまで発展された。

【0003】

細胞の死亡は壊死とプログラムされた死亡に分かれ、プログラムされた死亡の重要な類型はアポトーシス ( apoptosis ) である。研究によれば、癌の発生発展は、細胞増殖抑制不能、分化異常の結果であるだけでなく、アポトーシスのバランスの消失にも関係する。アポトーシスは、内外環境変化又は死亡信号によって触発され、関連遺伝子の調節による細胞自発死亡過程であり、生理状態で生体内老化細胞及び潜在性異常生長細胞を消除することができ、生体の安定な発展を保つのに重要な作用を奏する。アポトーシスを深く研究することに伴い、IAP家族蛋白、Smac/DIABLO蛋白、Bcl-2家族蛋白、P53基因、Proteasomeプロテアーゼ及びCaspase家族蛋白などの複数種の蛋白がアポトーシスに関与することが発見された。

【0004】

イリノイ大学の化学教授Paul J. Hergenrotherらは、2000種以上の異なる構造の化合物をふるい分けることによって、小分子化合物PAC-1を得た。これは、直接にProcaspase-3を活化し、癌細胞のアポトーシスを誘導することができる。研究によれば、化合物PAC-1は、体外及び体内のいずれでもProcaspase-3に対する明らかな活化作用を有し、細胞がPAC-1を得た後の23時間内に、癌細胞はアポトーシスに至る。

【0005】

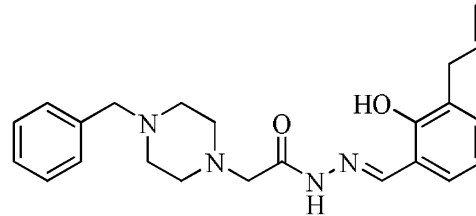
10

20

30

40

## 【化1】



PAC-1

## 【0006】

10

本発明人は、参考文献を基礎として、一連の置換ヒドラジド類化合物を設計し合成しており、体外 (in vitro) を経て複数種の腫瘍細胞株を抗腫瘍活性によって選別した結果、より強い抗腫瘍活性及び少ない副作用を有することが認められた。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

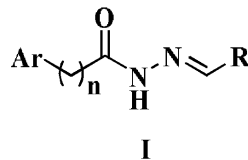
## 【0007】

本発明は、一般式 I で表わされる置換ヒドラジド類化合物、その幾何異性体、薬学上許容される塩、水和物、溶媒和物又はそのプロドラッグに関する。

## 【0008】

## 【化2】

20



I

## 【0009】

(式中、

Ar は、5 - 10 員ヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基は O、N 及び S から選択されるヘテロ原子を 1 - 3 個含み、且つ、Ar は 1 - 3 個の同一又は異なる R<sub>1</sub> のいずれかで置換されており、

30

R<sub>1</sub> は、水素、ヒドロキシ基、ハロゲン、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルボキシ基、アミノ基、アジド基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、アリール基、アリール C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基、アリール C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ基、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル基、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基、5 - 10 員ヘテロアリール基、5 - 10 員ヘテロアリール C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基、5 - 10 員飽和または部分飽和のヘテロ環基、5 - 10 員飽和又は部分飽和のヘテロ環基 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基であり、前記ヘテロアリール基及びヘテロ環基は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子を 1 - 3 個含み、

R は、フェニル基、ナフチル基、5 - 10 員ヘテロアリール基、5 - 10 員飽和又は部分飽和のヘテロ環基であり、前記ヘテロアリール基及びヘテロ環基は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子を 1 - 3 個含み、且つ、R は 1 - 4 個の同一又は異なる R<sub>2</sub> のいずれかで置換されており、

40

R<sub>2</sub> は、水素、ヒドロキシ基、ハロゲン、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルボキシ基、アミノ基、アジド基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルケニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルコキシ基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルチオ基、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル基、アミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル基、アリル基、(2 - メチル) アリル基、(3 - メチル) アリル基、(2 - メチル) - 2 - ブテニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルアシルアミノ基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルスルフィニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルスルホニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルコキシメチル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルアシル基、カルバモイ

50

ル基、N - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキルカルバモイル基、N , N - ジ ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基、N - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキルアミノスルホニル基、N , N - ジ ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキルアミノスルホニル基、( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキレンジオキシ基、クロロアセチル基、アリールメトキシ基、5 - 10 員ヘテロアリールメトキシ基であり、前記ヘテロアリール基はO、N及びSから選択されるヘテロ原子を1 - 3 個含み、且つ、前記アリール基又はヘテロアリール基は1 - 3 個のR<sub>3</sub>で置換されてもよく、

R<sub>3</sub>は、水素、ヒドロキシ基、ハロゲン、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルボキシ基、アミノ基、アジド基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル基、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルケニル基、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキニル基、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルコキシ基、アリールメトキシ基、ベンゾ [ 1 , 3 ] - ジオキソラン - 5 -

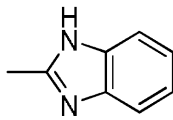
10

nは0 - 4の整数であり、

ただし、

Arが

【化3】

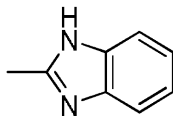


20

であり、n = 1、R<sub>1</sub>が水素であり、Rがフェニル基であるとき、R<sub>2</sub>は2, 4 - ジメトキシ基又は3, 4 - ジメトキシ基ではなく、

Arが

【化4】

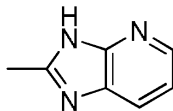


であり、n = 1、R<sub>1</sub>が水素であり、Rがフラン - 2 - 基であるとき、R<sub>2</sub>はニトロ基ではなく、

30

Arが

【化5】



であり、n = 1、R<sub>1</sub>が水素であり、Rがフェニル基であるとき、R<sub>2</sub>は水素ではない。

)

40

【0010】

本発明は、好ましくは、

Arが、5 - 10 員ヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基はO、N及びSから選択されるヘテロ原子を1 - 3 個含み、且つ、Arは1 - 3 個の同一又は異なるR<sub>1</sub>のいずれかで置換されており、

R<sub>1</sub>が、水素、アリールC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ基、5 - 10 員ヘテロアリール基、5 - 10 員ヘテロアリールC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基であり、前記ヘテロアリール基は、O、N及びSから選択されるヘテロ原子を1 - 3 個含み、

Rが、フェニル基、ナフチル基、5 - 10 員ヘテロアリール基、5 - 10 員飽和又は部分飽和のヘテロ環基であり、前記ヘテロアリール基及びヘテロ環基はO、N及びSから選

50

扱されるヘテロ原子を1 - 3個含み、且つ、Rは1 - 4個の同一又は異なるR<sub>2</sub>で置換されており、

R<sub>2</sub>が、水素、ヒドロキシ基、ハロゲン、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルボキシ基、アミノ基、アジド基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルケニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルコキシ基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルチオ基、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル基、アミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル基、アリル基、(2 - メチル)アリル基、(3 - メチル)アリル基、(2 - メチル) - 2 - ブテニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルアシルアミノ基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルスルフィニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルスルホニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルコキシメチル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルアシル基、カルバモイル基、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルカルバモイル基、N, N - ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルアミノスルホニル基、N, N - ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルアミノスルホニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキレンジオキシ基、クロロアセチル基、アリールメトキシ基、5 - 10員ヘテロアリールメトキシ基であり、前記ヘテロアリール基はO、N及びSから選択されるヘテロ原子を1 - 3個含み、且つ、前記アリール基又はヘテロアリール基は1 - 3個のR<sub>3</sub>のいずれかで置換されてもよく、

10

R<sub>3</sub>が、水素、ヒドロキシ基、ハロゲン、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルボキシ基、アミノ基、アジド基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルケニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルコキシ基、アリールメトキシ基、ベンゾ[1,3]-ジオキソラン-5-イルメチル基であり、

20

nが、0 - 4の整数である、

一般式Iで定義される化合物、その幾何異性体、薬学上許容される塩、水和物、溶媒和物又はそのプロドラッグに関する。

#### 【0011】

本発明は、さらに好ましくは、

Arが、5 - 10員ヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基はO、N及びSから選択されるヘテロ原子を1 - 3個含み、且つ、Arは、1 - 3個の同一又は異なるR<sub>1</sub>のいずれかで置換されており、

30

R<sub>1</sub>が、水素、アリールC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシ基、5 - 10員ヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基はO、N及びSから選択されるヘテロ原子を1 - 3個含み、

Rが、フェニル基、ナフチル基、5 - 10員ヘテロアリール基、5 - 10員飽和又は部分飽和のヘテロ環基であり、前記ヘテロアリール基及びヘテロ環基はO、N及びSから選択されるヘテロ原子を1 - 3個含み、且つ、Rは1 - 4個の同一又は異なるR<sub>2</sub>のいずれかで置換されており、

R<sub>2</sub>が、水素、ヒドロキシ基、ハロゲン、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルボキシ基、アミノ基、アジド基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルケニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルコキシ基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルチオ基、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル基、アミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル基、アリル基、(2 - メチル)アリル基、(3 - メチル)アリル基、(2 - メチル) - 2 - ブテニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルアシルアミノ基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルスルフィニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルスルホニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルコキシメチル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルアシル基、カルバモイル基、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルカルバモイル基、N, N - ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルアミノスルホニル基、N, N - ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルアミノスルホニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキレンジオキシ基、クロロアセチル基、アリールメトキシ基、5 - 10員ヘテロアリールメトキシ基であり、前記ヘテロアリール基はO、N及びSから選択されるヘテロ原子を1 - 3個含み、且つ、前記アリール基又はヘテロアリールは1 - 3個のR<sub>3</sub>のいずれかで置換されて

40

50

もよく、

$R_3$  が、水素、ヒドロキシ基、ハロゲン、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルボキシ基、アミノ基、アジド基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、( $C_1 - C_4$ )アルキル基、( $C_1 - C_4$ )アルケニル基、( $C_1 - C_4$ )アルキニル基、( $C_1 - C_4$ )アルコキシ基、アリールメトキシ基、ベンゾ[1,3]-ジオキサラン-5-イルメチル基であり、

$n$  が、0、1である、

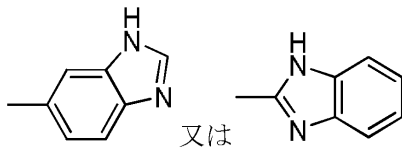
一般式 I で定義される化合物、その幾何異性体、薬学上許容される塩、水和物、溶媒和物又はそのプロドラッグに関する。

【0012】

本発明は、さらに好ましくは、

$Ar$  が

【化6】



であり、且つ、 $Ar$  は1 - 3個の同一又は異なる  $R_1$  のいずれかで置換されており、

$R_1$  が、水素、アリール  $C_1 - C_4$  アルコキシ基、5 - 10員ヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基はO、N及びSから選択されるヘテロ原子を1 - 3個含み、

$R$  が、フェニル基、ナフチル基、ピリミジントリオンであり、且つ、 $R$  は1 - 4個の同一又は異なる  $R_2$  のいずれかで置換されており、

$R_2$  が、水素、ヒドロキシ基、ハロゲン、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルボキシ基、アミノ基、アジド基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、( $C_1 - C_4$ )アルキル基、( $C_1 - C_4$ )アルケニル基、( $C_1 - C_4$ )アルキニル基、( $C_1 - C_4$ )アルコキシ基、( $C_1 - C_4$ )アルキルチオ基、ヒドロキシ( $C_1 - C_4$ )アルキル基、アミノ( $C_1 - C_4$ )アルキル基、アリル基、(2 - メチル)アリル基、(3 - メチル)アリル基、(2 - メチル) - 2 - ブテニル基、( $C_1 - C_4$ )アルキルアシルアミノ基、( $C_1 - C_4$ )アルキルスルフィニル基、( $C_1 - C_4$ )アルキルスルホニル基、( $C_1 - C_4$ )アルコキシメチル基、( $C_1 - C_4$ )アルキルアシル基、カルバモイル基、N - ( $C_1 - C_4$ )アルキルカルバモイル基、N, N - ジ( $C_1 - C_4$ )アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基、N - ( $C_1 - C_4$ )アルキルアミノスルホニル基、N, N - ジ( $C_1 - C_4$ )アルキルアミノスルホニル基、( $C_1 - C_3$ )アルキレンジオキシ基、クロロアセチル基、アリールメトキシ基、5 - 10員ヘテロアリールメトキシ基であり、前記ヘテロアリール基はO、N及びSから選択されるヘテロ原子を1 - 3個含み、且つ、前記アリール基又はヘテロアリール基は1 - 3個の  $R_3$  のいずれかで置換されてもよく、

$R_3$  が、水素、ヒドロキシ基、ハロゲン、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルボキシ基、アミノ基、アジド基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、( $C_1 - C_4$ )アルキル基、( $C_1 - C_4$ )アルケニル基、( $C_1 - C_4$ )アルキニル基、( $C_1 - C_4$ )アルコキシ基、アリールメトキシ基、ベンゾ[1,3]-ジオキサラン-5-イルメチル基であり、

$n$  が、0、1である、

一般式 I で定義される化合物、その幾何異性体、薬学上許容される塩、水和物、溶媒和物又はそのプロドラッグに関する。

【0013】

本発明は、特に好ましくは、

$Ar$  が

10

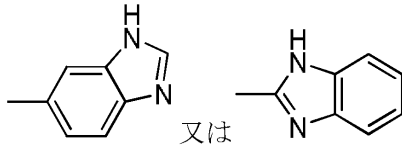
20

30

40

50

## 【化7】



であり、且つ、Arは1 - 3個の同一又は異なるR<sub>1</sub>のいずれかで置換されており、

R<sub>1</sub>が、水素、ベンジルオキシ基、ピリジン - 4 - 基であり、

Rが、フェニル基、ナフチル基、ピリミジントリオンであり、且つ、Rは1 - 4個の同一又は異なるR<sub>2</sub>のいずれかで置換されており、

R<sub>2</sub>が、水素、ヒドロキシ基、ハロゲン、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルケニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルコキシ基、アリル基、(2 - メチル)アリル基、(3 - メチル)アリル基、(2 - メチル) - 2 - プテニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルアシル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキレンジオキシ基、クロロアセチル基、アリールメトキシ基、5 - 10員ヘテロアリールメトキシ基であり、前記ヘテロアリール基はO、N及びSから選択されるヘテロ原子を1 - 3個含み、且つ、前記アリール基又はヘテロアリール基は1 - 3個のR<sub>3</sub>のいずれかで置換されてもよく、

R<sub>3</sub>が、水素、ハロゲン、ベンゾ[1,3]-ジオキサラン - 5 - イルメチル基であり

nが、0、1である、

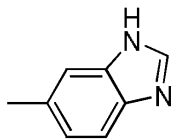
一般式Iで定義される化合物、その幾何異性体、薬学上許容される塩、水和物、溶媒和物又はそのプロドラッグに関する。

## 【0014】

本発明は、最も好ましくは、

Arが

## 【化8】



であり、

Rがフェニル基であり、且つ、Rは1 - 4個の同一又は異なるR<sub>2</sub>のいずれかで置換されており、

R<sub>2</sub>が、水素、ヒドロキシ基、ハロゲン、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルケニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルコキシ基、アリル基、(2 - メチル)アリル基、(3 - メチル)アリル基、(2 - メチル) - 2 - プテニル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルアシル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキレンジオキシ基、クロロアセチル基、アリールメトキシ基、5 - 10員ヘテロアリールメトキシ基であり、前記ヘテロアリール基はO、N及びSから選択されるヘテロ原子を1 - 3個含み、且つ、前記アリール基又はヘテロアリール基は1 - 3個のR<sub>3</sub>のいずれかで置換されてもよく、

R<sub>3</sub>が、水素、ハロゲンであり、

nが、0である、

一般式Iで定義される化合物、その幾何異性体、薬学上許容される塩、水和物、溶媒和物又はそのプロドラッグに関する。

## 【0015】

本発明において、最も好ましい具体的な化合物は、以下の通りである。

30

40

50

- N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジ - t - ブチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、
- N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 - アリル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、
- N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、
- N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル ) メチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、
- N - { 2 - ヒドロキシ - 4 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジオキソメチレンベンジル ) チアゾール - 4 - イルメトキシ ] フェニルメチレン } - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、 10
- N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 , 6 - トリメチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、
- N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、
- N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 6 - イソプロピル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、
- N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - クロロアセチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、
- N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 , 6 - トリメチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、 20
- N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、
- N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - ベンジルオキシ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、
- N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジ - t - ブチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、
- N - { [ 2 - ヒドロキシ - 4 - ( 4 - クロロベンジルオキシ ) ] フェニルメチレン } - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、
- N - { [ 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 1 - メチル - 2 - アリル ) ] フェニルメチレン } - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、 30
- N - [ ( 2 - ヒドロキシ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、
- N - { [ 2 - ヒドロキシ - 5 - ( 4 - クロロベンジルオキシ ) ] フェニルメチレン } - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、
- N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 - ベンジルオキシ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、
- N - [ ( 6 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジオキソメチレンフェニル ) メチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、
- N - [ ( 1 - アリル - 2 , 4 , 6 - ピリミジントリオン - 5 - イル ) メチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、 40
- N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 - クロロ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、
- N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - イソプロピル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、
- N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - フルオロ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、
- N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、
- N - { [ 6 - ヒドロキシ - 5 - プロベニル - ( 2 , 3 - ジオキソメチレン ) フェニル 50

- ]メチレン} - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、  
 N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - t - ブチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ]  
 ]イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、  
 N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 - アリル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イ  
 ミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、  
 N - [ ( 1 - ヒドロキシ - 2 - ナフチル ) メチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ  
 ール - 2 - アセトヒドラジド、  
 N - { [ 2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 3 - ( 3 - メチル - 2 - ブテニル ) ] フェ  
 ニルメチレン } - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、  
 N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 - アリル - 5 - t - ブチル ) フェニルメチレン ] - 1 H 10  
 - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、  
 N - [ ( 1 - ヒドロキシ - 2 - ナフチル ) メチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ  
 ール - 6 - ホルムヒドラジド、  
 N - { [ 2 - ヒドロキシ - 5 - ( 3 - クロロベンジルオキシ ) ] フェニルメチレン }  
 - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、  
 N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 - アリル - 5 - イソプロピル ) フェニルメチレン ] - 1  
 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、  
 N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメトキシ ) フェニルメチレン ] - 2 - ピ  
 リジン - 4 - イル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、  
 N - [ ( 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イ 20  
 ミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、  
 N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - ブロモ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イ  
 ミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、  
 N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - クロロ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イ  
 ミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、  
 N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - フルオロ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ]  
 イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、  
 N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 - フルオロ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ]  
 イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、  
 N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - アセチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] 30  
 イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、  
 N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 - フルオロ - 5 - ブロモ ) フェニルメチレン ] - 1 H -  
 ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、  
 N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - シアノ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イ  
 ミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、

及び、上記化合物の幾何異性体、薬学上許容される塩、水和物、溶媒和物又はそのプロ  
 ドラッグ。

【 0 0 1 6 】

本発明において、最も好ましい個別の化合物は、以下の通りである。

- N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジ - t - ブチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベ 40  
 ンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、  
 N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 - アリル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イ  
 ミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、  
 N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イ  
 ミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、  
 N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル ) メチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ  
 ール - 6 - ホルムヒドラジド、  
 N - { 2 - ヒドロキシ - 4 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジオキソメチレンベンジル ) チアゾー  
 ル - 4 - イルメトキシ ] フェニルメチレン } - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホ  
 ルムヒドラジド、 50

N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 , 6 - トリメチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、

N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - ベンジルオキシ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド、

N - { [ 2 - ヒドロキシ - 4 - ( 4 - クロロベンジルオキシ ) ] フェニルメチレン } - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

N - { [ 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 1 - メチル - 2 - アリル ) ] フェニルメチレン } - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド、

及び、上記化合物の幾何異性体、薬学上許容される塩、水和物、溶媒和物又はそのプロドラッグ。

#### 【 0 0 1 7 】

本発明に記載の薬学上許容される塩は、本発明化合物と酸によって生成される薬学上許容される塩である。酸は無機酸又は有機酸であり、特に好ましくは、塩酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、ヒドロキシエチルスルホン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸又は p - トルエンスルホン酸などの酸による塩である。

#### 【 0 0 1 8 】

また、本発明には、本発明による誘導体のプロドラッグも含まれる。本発明によれば、プロドラッグは一般式 I で表わされる化合物の誘導体であり、それ自体に弱い活性を有することも、ひいては活性を有しないこともあるが、投与した後に、生理条件（例えば、代謝、溶媒分解又はその他の方式によって）で相応の生物活性形式に転化される。

#### 【 0 0 1 9 】

特に指摘されない限り、本発明で用いられる用語「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を指し、「アルキル基」とは直鎖又は分岐鎖のアルキル基を指し、「アルキレン基」とは直鎖又は分岐鎖のアルキレン基を指し、「シクロアルキル基」とは置換又は未置換のシクロアルキル基を指し、ヘテロアリール基は O、N 及び S から選択されるヘテロ原子を一個又は複数個含み、これらは単環でも多環でもよく、環状体系は芳香性であり、例えば、イミダゾール基、ピリジン基、ピリミジン基、( 1 , 2 , 3 ) - 及び ( 1 , 2 , 4 ) - トリアゾール基、ピラジン基、テトラゾール基、フラン基、チオフェン基、イソキサゾール基、オキサゾール基、ピラゾール基、ピロリル基、チアゾール基、ベンゾイミダゾール基、ピリドイミダゾール基、ベンゾチオフェン基、ベンゾチアゾール基、インドリル基、キノリン基、ピリドピリミジン基などが挙げられる。

#### 【 0 0 2 0 】

本発明はさらに医薬組成物を含み、該組成物は活性成分として一般式 I で表わされる置換ヒドラジド類化合物、その幾何異性体、その薬学上許容される塩、水和物、溶媒和物又はプロドラッグを含み、必要に応じて薬学上許容される賦形剤を加えても良い。前記薬学上許容される賦形剤とは、薬学分野に用いられる如何なる希釈剤、添加剤 ( adjuncts ) 及び / 又は担体をいう。

#### 【 0 0 2 1 】

本発明の医薬組成物は、幾らかの剤形に製造され、薬学分野でよく用いられる幾らかの賦形剤を含むことができる。例えば、経口製剤（例えば、錠剤、カプセル剤、溶液又は懸濁液）、注射可能な製剤（例えば、注射可能な溶液又は懸濁液、或いは、注射可能な乾燥粉末であり、注射する前に注射用水を加えると直ちに用いられる）、局部製剤（例えば、軟膏又は溶液）がある。

#### 【 0 0 2 2 】

本発明の医薬組成物に用いられる担体は、薬学分野でよく使われている類型であり、経口製剤用結合剤、潤滑剤、崩解剤、助溶剤、希釈剤、安定剤、懸濁剤、無色素、矯味剤などがあり、注射可能な製剤用腐食防止剤、加速溶解剤、安定剤などがあり、局部製剤用基剤、希釈剤、滑剤、腐食防止剤などがある。薬物製剤は、経口又は非経口 ( parenteral a

10

20

30

40

50

administration) の方式 (例えば、静脈内、皮下、腹腔内又は局部) で投与されてもよい。ある薬物が胃部条件で不安定であれば、これらを腸衣錠剤に製造してもよい。

【0023】

本発明人は、本発明の化合物が体外で増殖を抑制する作用 (例えば、腫瘍細胞増殖活性を抑制すること) を有することを発見した。したがって、これらを増殖性疾患を治療及び/又は予防する薬物の製造に使用できる。特に、乳腺、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、膵臓及び卵巣癌を治療する薬物である。本発明の化合物は、その他の増殖性疾患例えば乾癬、良性前立腺腫大、動脈粥状硬化及び再狭窄を治療するのに用いられることも期待される。また、本発明の置換ヒドラジド類化合物が抗白血病、悪性リンパ腫及び固形腫瘍 (例えば、肝臓、腎臓、前立腺及び膵臓) における癌及び肉腫範囲内の活性を有することが期待される。

10

【0024】

本発明の化合物は、活性成分として、各種の癌を治療及び/又は予防する医薬の製造に用いられる。本発明は、上記疾患を治療又は予防する方法も提供し、この方法には、該当病気にかかっている又はかかりやすい病人に治療有効量の本発明の誘導体を投与することも含まれる。患者に用いられる一般式 I で表される置換ヒドラジド類化合物の臨床投与量は、治療の主体、投与の具体的な手段、治療の疾患の重態さに応じて変化すべきであり、最適な投与量は具体的に患者を治療する医者によって確定される。

【0025】

本発明の活性化合物は単一の抗癌薬物として使用してもよく、一種又は複数種の他の抗腫瘍薬物と併用して使用してもよい。併用治療は、各治療成分を同時に、順次に又は分けて投与することによって実現される。

20

【0026】

以下に提示される実施例及び製造例は、さらに、本発明の化合物及びその製造方法を釈明し、例を挙げて説明したものである。下記実施例及び製造例の範囲は本発明の範囲を如何なる方式で限定しないことを理解すべきである。

【0027】

下記の合成経路 A は本発明の一般式 I で表わされる化合物を製造するものである。原料の全ては、いずれも上記合成経路に記載の方法又は有機化学分野の当業者のよく知っている方法によって製造できるもの、或いは、市販品である。本発明の最終化合物の全ては、いずれも上記合成経路に記載の方法又はこの方法と類似した方法によって製造されたものであり、この方法は有機化学分野の当業者の熟知している方法である。これら合成経路に応用される全ての可変因子は、下記に定義されたもの又は請求の範囲に定義されたものの通りである。

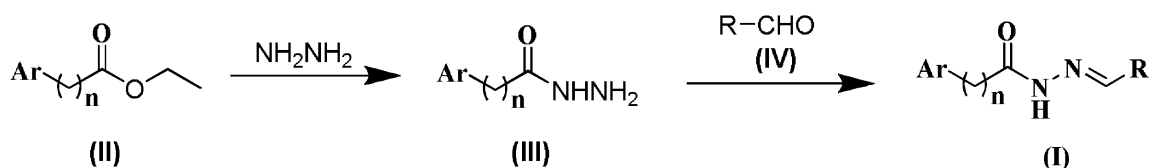
30

【0028】

本発明の一般式 I で表わされる化合物によれば、経路 A において、Ar、R 及び n は発明内容に定義されたものの通りである。化合物 II とヒドラジン水和物を反応させて、化合物 III を得て、さらに異なる置換基が連結されているアルデヒド IV と縮合させて、一般式 I で表わされる化合物を得た。

【0029】

【化 9】



40

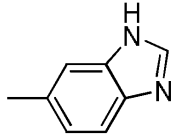
経路 A 一般式 I で表わされる化合物の製造経路

【0030】

Ar が

50

## 【化10】

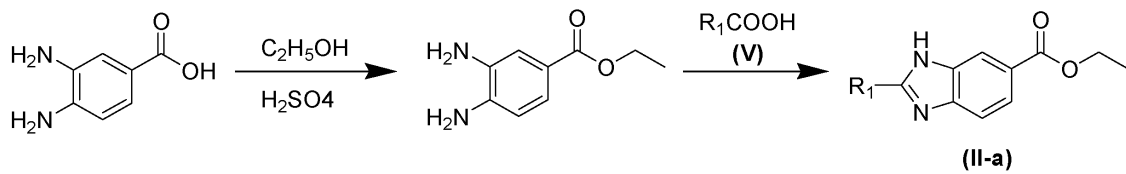


であり、 $n = 0$ 、 $R_1$  が水素又は  $R_1$  がベンゾイミダゾール環の 2 - 位が置換された 5 - 10 員ヘテロアリアル基であるとき、原料 II は経路 II - 1 に記載の方法によって製造される。即ち、3,4 - ジアミノ安息香酸を原料として、まずエタノールとエステル化反応を行い、その後、さらに置換されたギ酸と縮合環化反応を行って、2 - 置換ベンゾ [ d ]

10

## 【0031】

## 【化11】



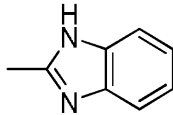
経路 II-1

20

## 【0032】

Ar が

## 【化12】

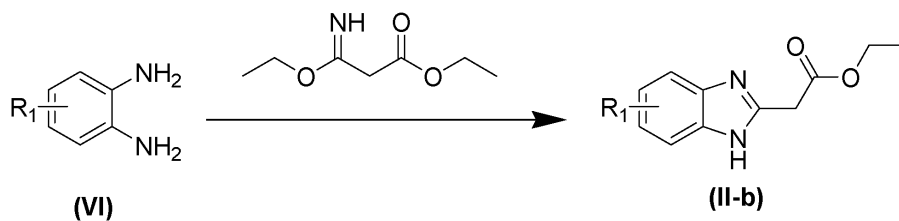


であり、 $R_1$  が水素又はアリール  $C_1 - C_4$  アルコキシ基であるとき、原料 II は経路 II - 2 に記載の方法によって製造される。即ち、 $R_1$  置換基含有 *o* - フェニレンジアミンを原料として、4 - エトキシ - 4 - イミノ酪酸エチルと縮合環化反応を行って、置換 - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - 酢酸エチル ( II - b ) を得る。原料 VI で表される化合物は、有機化学分野の当業者のよく知っている方法によって製造されるもの、又は市販品である。

30

## 【0033】

## 【化13】



経路 II-2

40

## 【発明を実施するための形態】

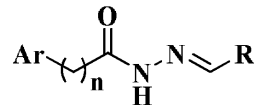
## 【0034】

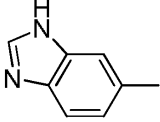
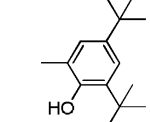
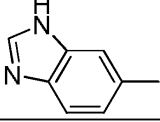
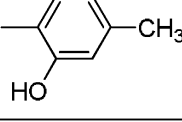
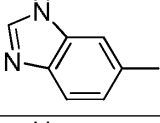
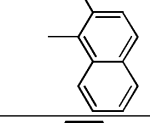
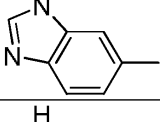
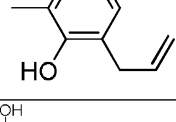
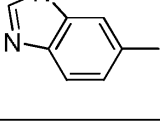
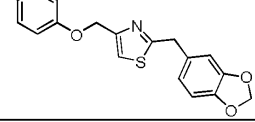
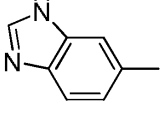
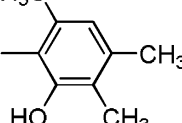
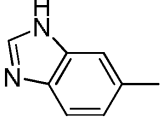
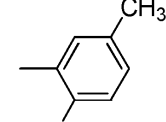
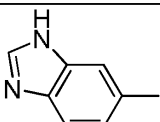
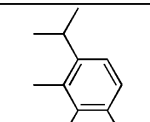
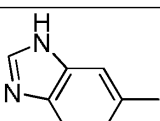
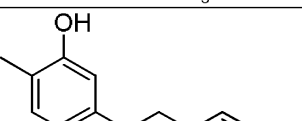
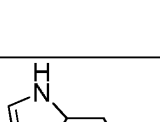
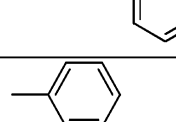
実施例は本発明を明確に説明するためであり、請求の範囲を限定することではない。本発明で製造された化合物のプロトン核磁気共鳴スペクトルは Bruker ARX - 300 によって測定し、質量は Agilent 1100 LC / MSD によって測定する。用いられる試薬はいずれも分析用純品又は化学的純品である。

50

【 0 0 3 5 】

【 表 1 】



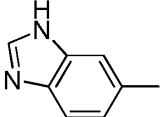
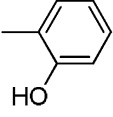
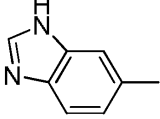
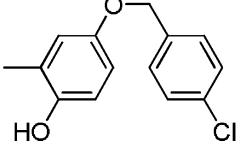
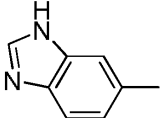
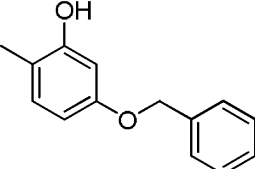
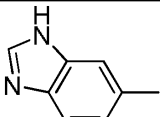
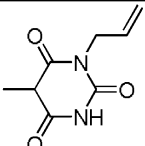
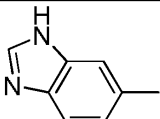
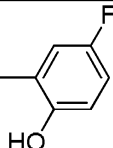
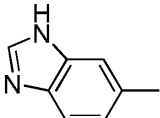
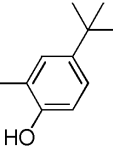
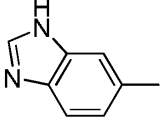
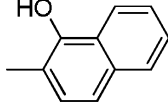
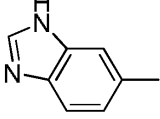
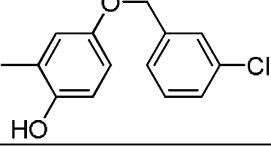
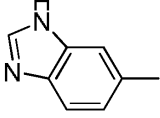
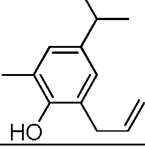
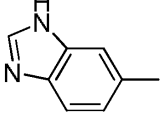
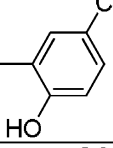
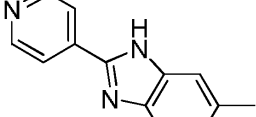
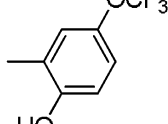
実施例	Ar	R	n	塩
1			0	HCl
2			0	HCl
3			0	HCl
4			0	HCl
5			0	HCl
6			0	HCl
7			0	HCl
8			0	HCl
9			0	HCl
10			0	HCl

10

20

30

40

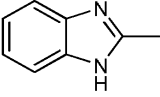
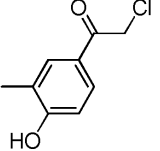
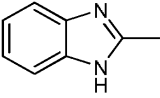
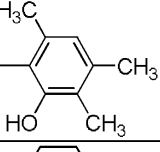
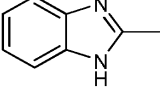
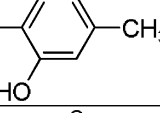
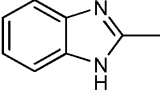
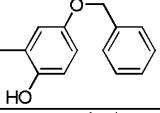
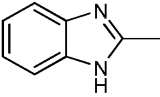
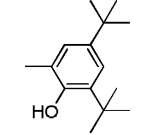
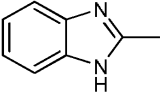
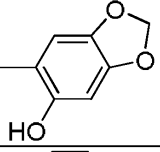
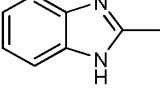
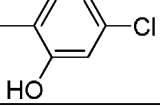
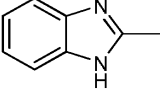
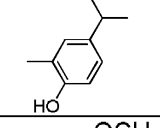
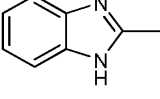
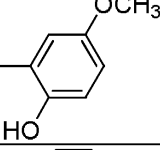
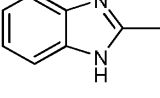
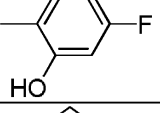
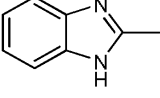
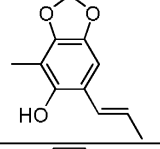
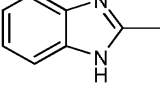
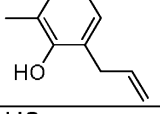
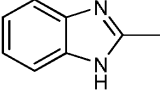
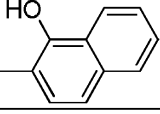
11			0	HCl
12			0	HCl
13			0	HCl
14			0	HCl
15			0	HCl
16			0	HCl
17			0	HCl
18			0	HCl
19			0	HCl
20			0	HCl
21			0	HCl

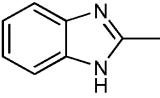
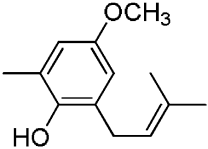
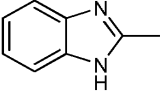
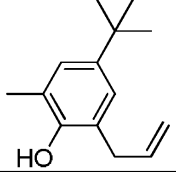
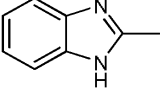
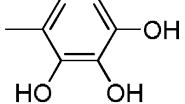
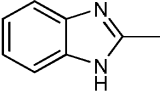
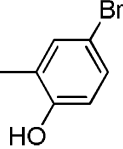
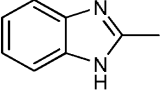
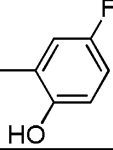
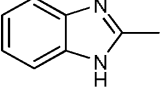
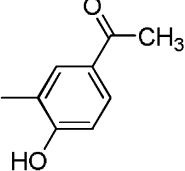
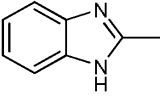
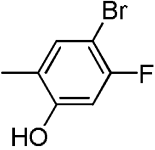
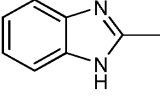
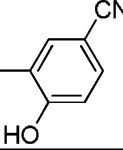
10

20

30

40

22			1	HCl	
23			1	HCl	
24			1	HCl	10
25			1	HCl	
26			1	HCl	
27			1	HCl	20
28			1	HCl	
29			1	HCl	
30			1	HCl	30
31			1	HCl	
32			1	HCl	
33			1	HCl	40
34			1	HCl	

35			1	HCl	
36			1	HCl	
37			1	HCl	10
38			1	HCl	
39			1	HCl	20
40			1	HCl	
41			1	HCl	
42			1	HCl	30

## 【 0 0 3 6 】

実施例 1 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジ - t - ブチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩

工程 A : 3 , 4 - ジアミノ安息香酸エチルの製造

三口フラスコに、3,4-ジアミノ安息香酸 76 g ( 0.5 mol ) と 300 mL 無水エタノールを加え、常温で攪拌しながら濃硫酸 6 mL を緩やかに滴下し、3 h 還流させた。反応終了した後、減圧濃縮し、残余液を氷水に注いだ。飽和炭酸ナトリウム水溶液で pH 値を 7 に調整し、吸引ろ過し、乾燥して、固体 81.5 g を得た。収率は 90.4 % である。MS: 181(M+1)。

## 【 0 0 3 7 】

工程 B : 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ギ酸エチルの製造

三口フラスコに、3,4-ジアミノ安息香酸エチル 40 g ( 0.22 mol ) と 200 mL ギ酸を加え、7 h 還流して反応させた。減圧濃縮し、残余液に氷水を注いだ。水酸化ナトリウムで pH 値を 7 に調整し、吸引ろ過し、ろ過液をジクロロメタンで三回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、活性炭で脱色させ、減圧濃縮して、白色固体 29.6 g を得た。収率は 70.2 % である。MS: 191 (M+1)。

## 【 0 0 3 8 】

工程 C : 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジドの製造

三口フラスコに、1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ギ酸エチル 30 g ( 0 . 16 mol ) と 150 mL 無水エタノールを加え、80%ヒドラジン水和物 50 mL を加えて、4 h 還流して反応させた。エタノールを減圧蒸発させ、残余液に水を注いだ。固体を析出させ、吸引ろ過し、乾燥して、固体 24 . 9 g を得た。収率は 88% である。MS: 177 (M+1)。

【 0039 】

工程 D : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジ - t - ブチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩の製造

三口フラスコに、1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド 0 . 5 g ( 28 mmol ) と、2 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジ - t - ブチルベンズアルデヒド 0 . 66 g ( 28 mmol ) と、20 mL 無水エタノールとを加えて、6 h 還流して反応させた。白色固体を析出させ、室温に冷却し、吸引ろ過した。エタノールでろ過ケーキを洗い、乾燥して、薄い灰色粉末を得た。上記固体を 20 mL エタノールに加えて、室温で攪拌しながら塩酸のエタノール溶液を滴下して、pH 値を 1 - 2 に調整し、固体を溶解させ、続いて 0 . 5 h 攪拌し、固体を析出させた。吸引ろ過し、エタノールで洗い、乾燥して、実施例 1 の化合物を 0 . 30 g 得た。収率は 25% である。MS: 393(M+1)。

【 0040 】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 1.30 (s, 9H), 1.43 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 12.38 (s, 1H)

。

【 0041 】

実施例 1 の方法に基づき、適当な原料及び試薬を選択して、それぞれに実施例 2 - 21 の化合物を製造した。特定の反応原料に言及された場合は、該当分野を熟知している当業者が実施例によって適当な原料及び試薬を選択することができるものと理解すべきである。

【 0042 】

実施例 2 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩

MS: 295(M+1)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 2.29 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 12.08 (s, 1H)。

【 0043 】

実施例 3 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル ) メチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩

MS: 331(M+1)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 2.08 (s, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.91 (m, 4H), 8.20 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 12.23 (s, 1H)。

【 0044 】

実施例 4 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 - アリル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩

工程 E : アリルオキシベンゼンの製造

三口フラスコに、フェノール 94 g ( 1 mol ) と、無水炭酸カリウム 155 g ( 1 . 2 mol ) と、300 mL アセトンとを加え、50℃で 10 分間攪拌し、3 - ブロモプロペン 107 g ( 0 . 9 mol ) を滴下した後、昇温して 2 時間還流して反応させた。アセトンを減圧蒸発し、残余液に水を加えて、固体を析出させ、吸引ろ過して、固体 108 g を得た。収率は 90 . 1% である。MS: 135 (M+1)。

【 0045 】

工程 F : 2 - アリルフェノールの製造

10

20

30

40

50

三口フラスコに、アリルオキシベンゼン 27 g (0.2 mol) を加え、180 に昇温して、固体を全部溶解させ、2時間反応させた。室温に冷却し、反応液を4% NaOH水溶液150 mLに加え、酢酸エチルで三回洗った。水層に室温で10%の塩酸水溶液を滴下してpH値を4に調整し、固体を析出させた後、吸引ろ過し、水洗い、乾燥して、薄い灰色固体17.8 gを得た。収率は66%である。MS:135 (M+1)。

【0046】

工程G：3-アリル-2-ヒドロキシベンズアルデヒドの製造

三口フラスコに、2-アリルフェノール13.5 g (0.1 mol) と100 mLアセトニトリルを加えて、室温で攪拌しながら、順次にポリホルムアルデヒド6.5 gと、無水塩化マグネシウム22 g (0.39 mol) と、トリエチルアミン2 g (0.02 mol) とを加えて、4 h 還流して反応させた。反応液を氷水に注ぎ、塩酸水溶液でpH値を5に調整し、酢酸エチルで二回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、固体11 gを得た。収率は68%であり、MS:163 (M+1)。

10

【0047】

実施例4における工程E-Fの方法に基づき、適当な原料及び試薬を選択して、本発明の実施例4、10、19、32、33、35、36、47、48、50、51、56、57、59及び61の製造に応用される置換ベンズアルデヒドを製造することができる。特定の反応原料に言及される場合は、該当分野を熟知している当業者が実施例によって適当な原料及び試薬を選択することができるかと理解すべきである。

【0048】

実施例1の方法によって、実施例4の化合物0.26 gを製造して得た。収率は29%である。MS:321 (M+1)。

20

【0049】

実施例5：N - { 2 - ヒドロキシ - 4 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジオキソメチレンベンジル ) チアゾール - 4 - イルメトキシ ] フェニルメチレン } - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩

工程H：2-(3,4-ジオキソメチレンベンジル)エチルチオアミドの製造

ホモピペロニロニトリル80 g (0.5 mol) を400 ml DMF溶媒に溶解させ、常温で順次に無水塩化マグネシウム48 g (0.5 mol) と硫化水素ナトリウム56 g (1 mol) を加えて、室温で1 h 反応させた後、静置し、吸引ろ過し、水洗い、乾燥して、黄色固体87.7 gを得た。収率は89.9%であり、MS:196 (M+1)。

30

【0050】

工程I：2-[ ( 3 , 4 - ジオキソメチレンベンジル ) メチル ] - 4 - ( クロロメチル ) チアゾールの製造

2-(3,4-ジオキソメチレンベンジル)エチルチオアミド19.5 g (0.1 mol) を100 mLのDMFに溶解し、室温で1,3-ジクロロアセトン12.6 g (0.1 mol) を加えて、60 に昇温して3時間反応させた後、反応液を氷水に注いで、固体を析出させ、吸引ろ過し、乾燥して、灰色固体20.8 gを得た。収率は78%であり、MS:268 (M+1)。

【0051】

工程J：2-ヒドロキシ-4-{ [ 2 - ( 3 , 4 - ジオキソメチレンベンジル ) メチル ] チアゾール - 4 - イルメトキシ } ベンズアルデヒドの製造

2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド7.6 g (0.055 mol) を100 mLのDMFに加えて、さらに無水炭酸カリウム7.6 g (0.055 mol) を加えて、30分間還流させた後、2-[ ( 3 , 4 - ジオキソメチレンベンジル ) メチル ] - 4 - ( クロロメチル ) チアゾール13.5 g (0.05 mol) を加えて、続いて4時間還流させた。反応液を氷水に注いで、固体を析出させ、吸引ろ過し、乾燥して、黄色固体16.6 gを得た。収率は90%であり、MS:370 (M+1)。

40

【0052】

実施例1の方法によって、実施例5の化合物0.55 gを製造して得た。収率は37%

50

であり、MS: 528(M+1)。

【 0 0 5 3 】

実施例 6 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 , 6 - トリメチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩

MS: 323(M+1)。

【 0 0 5 4 】

実施例 7 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩

MS: 295(M+1)。

【 0 0 5 5 】

実施例 8 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 6 - イソプロピル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩

MS: 337(M+1)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 1.25 (d,6H), 2.17 (s,3H), 3.27 (m,1H), 6.76 (d,1H), 7.16 (d,1H), 7.73 (d,1H), 7.86 (dd,1H), 8.29 (s,1H), 8.46 (s,1H), 9.08 (s,1H), 12.14 (s,1H), 12.76 (s,1H)。

【 0 0 5 6 】

実施例 9 : N - { [ 2 - ヒドロキシ - 4 - ( 4 - クロロベンジルオキシ ) ] フェニルメチレン } - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩

工程 K : 2 - ヒドロキシ - 4 - ( 4 - クロロベンジルオキシ ) ベンズアルデヒドの製造

三口フラスコに、順次に 2 , 4 - ジメトキシベンズアルデヒド 13 . 8 g ( 0 . 1 mol ) と、アセトン 100 mL と、無水炭酸カリウム 20 . 7 g ( 0 . 15 mol ) と、4 - クロロクロロベンジル 19 g ( 0 . 12 mol ) とを加えて、6 h 還流して反応させた。反応液を氷水に注いで、固体を析出させ、吸引ろ過し、水洗し、少量のエタノールで洗い、乾燥して、薄い灰色固体 16 . 1 g を得た。収率は 61 % であり、MS: 263 (M+1)。

【 0 0 5 7 】

実施例 9 における工程 K の方法に基づき、適当な原料及び試薬を選択して、本発明の実施例 9、12、13、18、25、43、44、52、58、62 及び 63 の製造に応用される置換ベンズアルデヒドを製造することができる。特定の反応原料に言及される場合は、該当分野を熟知している当業者が実施例によって適当な原料及び試薬を選択することができるものと理解すべきである。

【 0 0 5 8 】

実施例 1 の方法によって、実施例 9 の化合物 0 . 58 g を製造して得た。MS: 421(M+1)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 5.15 (2H,s), 6.60 (2H,d), 7.48 (5H,m), 7.70 (1H,d), 7.83 (1H,d), 8.26 (1H,s), 8.42 (1H,s), 8.57 (1H,s), 11.79 (1H,s), 12.04 (1H,s)。

【 0 0 5 9 】

実施例 10 : N - { [ 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 1 - メチル - 2 - アリル ) ] フェニルメチレン } - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩

MS: 435(M+1)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 1.70 (3H,s), 3.36 (2H,s), 4.66 (1H,s), 4.77 (1H,s), 6.92 (1H,t), 7.19 (1H,d), 7.33 (1H,d), 8.00 (1H,d), 8.17 (1H,d), 8.50 (1H,s), 8.74 (1H,s), 9.61 (1H,s), 12.04 (1H,s), 12.73 (1H,s)。

【 0 0 6 0 】

実施例 11 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩

MS: 281(M+1)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 9.17 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (t, J

10

20

30

40

50

= 14.4 Hz, 1H), 1.32 (t, J = 16.2 Hz, 2H)。

【 0 0 6 1 】

実施例 1 2 : N - { [ 2 - ヒドロキシ - 5 - ( 4 - クロロベンジルオキシ ) ] フェニルメチレン } - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩

MS: 421(M+1)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 9.54 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (m, J = 21.6 Hz, 4H), 7.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.03 (m, J = 11.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.08(s, 1H)。

【 0 0 6 2 】

実施例 1 3 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 - ベンジルオキシ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩

MS: 387(M+1)。

【 0 0 6 3 】

実施例 1 4 : N - [ ( 1 - アリル - 2 , 4 , 6 - ピリミジントリオン - 5 - イル ) メチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド

MS: 355(M+1)。

【 0 0 6 4 】

工程 L : 1 - アリルピリミジン - 2 , 4 , 6 ( 1 H , 3 H , 5 H ) - トリオンの製造

3 0 0 mL無水エタノールに、室温で攪拌しながらナトリウムワイヤー 9 . 2 g ( 0 . 4 mol ) を加え、ナトリウムが反応完了後に、マロン酸ジエチル 3 0 mL ( 0 . 2 mol ) とアリル尿素 ( Allylurea ) 2 0 g ( 0 . 2 mol ) を加えて、5 h 還流して反応させて、反応が終了された。そのまま吸引ろ過し、ろ過ケーキを 1 5 0 mL無水エタノールに溶解させ、塩酸で pH 値を 2 - 3 に調整し、吸引ろ過した。ろ過液を静置して結晶を析出させ、吸引ろ過し、無水エタノールで洗い、乾燥して、白色固体 1 9 . 5 g を得た。収率は 5 8 % であり、MS: 169 (M+1)。

【 0 0 6 5 】

工程 M : 1 - アリル - 5 - [ ( ジメチルアミノ ) メチレン ] - ピリミジン - 2 , 4 , 6 ( 1 H , 3 H , 5 H ) - トリオンの製造

ナス形フラスコに、1 - アリルピリミジン - 2 , 4 , 6 ( 1 H , 3 H , 5 H ) - トリオン 2 g ( 0 . 0 1 2 mol ) と 1 6 ml ( 0 . 1 2 mol ) DMF - DMA を加えて、室温で 5 分間反応させて、反応が終了された。減圧して DMF - DMA を蒸留して、黄色固体を得て、乾燥して重さを測った結果、2 . 2 g である。収率は 8 3 % であり、MS: 224 (M+1)。

【 0 0 6 6 】

実施例 1 の方法によって、実施例 1 4 の化合物を製造して得た。重さは 0 . 4 6 g であり、収率は 4 7 % であり、MS: 355 (M+1)。

【 0 0 6 7 】

実施例 1 5 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - フルオロ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩

MS: 299(M+1)。

【 0 0 6 8 】

実施例 1 6 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - t - ブチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩

MS: 337(M+1)。

【 0 0 6 9 】

実施例 1 7 : N - [ ( 1 - ヒドロキシ - 2 - ナフチル ) メチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩

MS: 331(M+1)。

【 0 0 7 0 】

実施例 1 8 : N - { [ 2 - ヒドロキシ - 5 - ( 3 - クロロベンジルオキシ ) ] フェニルメチレン } - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩

MS: 421(M+1)。

【 0 0 7 1 】

実施例 19 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 - アリル - 5 - イソプロピル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩

MS: 363(M+1)。

【 0 0 7 2 】

実施例 20 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - クロロ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩

MS: 315(M+1)。

【 0 0 7 3 】

実施例 21 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメトキシ ) フェニルメチレン ] - 2 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - ホルムヒドラジド塩酸塩

MS: 442(M+1)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 8.53 (d, J = 12.9 Hz, 3H), 8.41 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 7.96 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9 Hz, 1H)。

【 0 0 7 4 】

実施例 22 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - クロロアセチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩

工程 N : 3 - エトキシ - 3 - イミノプロピオン酸エチルの製造

三口フラスコに、2 - シアノ酢酸エチル 113 g ( 1 mol ) と 1000 mL 無水エタノールを加えて、0 で攪拌しながら塩化水素ガスを通し、4 時間後に大量の白色固体が析出され、反応が終了した。吸引ろ過し、乾燥して、白色固体 60.0 g を得た。収率は 91.6 % であり、MS:160 (M+1)。

【 0 0 7 5 】

工程 O : 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - 酢酸エチルの製造

o - フェニレンジアミン 54 g ( 0.5 mol ) と、氷酢酸 300 mL と、3 - エトキシ - 3 - イミノプロピオン酸エチル 98 g ( 0.5 mol ) を、昇温させながら 2 時間還流して反応させ、減圧濃縮して、残余液を大量の氷水に注いだ。固体が析出され、吸引ろ過し、水洗い、少量のエタノールで洗い、乾燥して、薄い灰色固体 83 g を得た。収率は 82 % であり、MS: 205 (M+1)。

【 0 0 7 6 】

工程 P : 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジドの製造

三口フラスコに、1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - 酢酸エチル 15 g ( 0.074 mol ) と、100 mL 無水エタノールと、80 % ヒドラジン水和物 37 mL を加えて、4 時間還流して反応させて、白色固体を析出させた。吸引ろ過し、エタノールでろ過ケーキを洗い、乾燥して、白色固体 10.7 g を得た。収率は 76 % であり、MS:191(M+1)。

【 0 0 7 7 】

工程 Q : 5 - ( 2 - クロロアセチル ) - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒドの製造

三口フラスコに、サリチルアルデヒド 12.2 g ( 0.1 mol ) と 200 mL 乾燥ジクロロメタンを加え、0 で無水トリ塩化アルミニウム 133 g ( 1 mol ) をパッチに加えた後、クロロアセチルクロリドのジクロロメタン溶液 55.5 g ( 0.5 mol ) を緩やかに滴下し、48 h 還流して反応させた。反応液を氷水に注ぎ、飽和炭酸ナトリウム水溶液で溶液 pH 値を 6 - 7 に調整し、ジクロロメタン層を得た。この層を、水、飽和塩化アンモニウム溶液でそれぞれ三回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、薄い灰色固体 11 g を得た。収率は 56 % であり、MS:199(M+1)。

【 0 0 7 8 】

実施例 1 の方法によって、実施例 22 の化合物 0.26 g を製造して得た。収率は 31.1 % であり、MS: 371(M+1)。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 8.59 (d,  $J=49.8$ , 1H), 8.36 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 7.96 (t,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.85 (m,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 7.57 (t,  $J = 9$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.38 (s, 1H)。

## 【 0 0 7 9 】

実施例 2 2 の方法に基づき、適当な原料及び試薬を選択して、それぞれに本発明の実施例 2 3 - 4 2 の化合物を製造した。特定の反応原料に言及される場合は、該当分野を熟知している当業者が実施例によって適当な原料及び試薬を選択することができるかと理解すべきである。

## 【 0 0 8 0 】

実施例 2 3 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 , 6 - トリメチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩 10  
MS: 337(M+1)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 2.06(3H,s), 2.20 (3H,s), 2.33 (3H,s), 2.06 (2H,s), 6.60 (1H,s), 7.55 (2H,d), 7.83 (2H,d), 8.77 (1H,s), 12.12 (1H,s), 12.75 (1H,s)。

## 【 0 0 8 1 】

実施例 2 4 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩  
MS: 308(M+1)。

## 【 0 0 8 2 】

実施例 2 5 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - ベンジルオキシ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩 20  
MS: 401(M+1)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 8.94 (d,  $J=132.9$ Hz 1H), 8.36 (m,  $J = 163.8$ Hz, 2H), 7.81 (m,  $J = 84.3$  Hz, 2H), 7.47 (m, 7H), 7.02 (m,  $J = 34.2$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.73 (s, 2H)。

## 【 0 0 8 3 】

実施例 2 6 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジ - t - ブチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩  
MS: 307(M+1)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 1.28 (s,9H), 1.38 (s,9H), 4.40 (d,2H), 7.29 (s,1H), 7.31 (s,1H), 7.54 (m,2H), 7.81 (m,2H), 8.30 (s,1H), 8.46 (s,1H), 10.52 (s,1H), 12.00 (s,1H)。

## 【 0 0 8 4 】

実施例 2 7 : N - [ ( 6 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジオキソメチレンフェニル ) メチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩  
MS:339(M+1)。

## 【 0 0 8 5 】

実施例 2 8 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 - クロロ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩 40  
MS: 329(M+1)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 4.34 (s,1H), 4.71 (s,1H), 6.99 (m,2H), 7.54 (m,2H), 7.73 (d,1H), 7.82 (m,2H), 8.34 (s,1H), 8.49 (s,1H), 10.70 (s,1H), 11.96 (s,1H)。

## 【 0 0 8 6 】

実施例 2 9 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - イソプロピル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩  
MS: 337(M+1)。

## 【 0 0 8 7 】

実施例 3 0 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩 50

MS: 325(M+1)。

【 0 0 8 8 】

実施例 3 1 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 - フルオロ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩

MS : 3 1 3 ( M + 1 ) 。

【 0 0 8 9 】

実施例 3 2 : N - { [ 6 - ヒドロキシ - 5 - プロペニル - ( 2 , 3 - ジオキソメチレン ) フェニル ] メチレン } - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩

MS: 379(M+1)。

10

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO) : 8.44 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.55 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 17.7 Hz, 2H), 6.78(d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.95 (m, J = 27 Hz, 2H), 3.82 (d, 2H), 2.36 (d, 3H)。

【 0 0 9 0 】

実施例 3 3 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 - アリル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩

MS: 325(M+1)。

【 0 0 9 1 】

実施例 3 4 : N - [ ( 1 - ヒドロキシ - 2 - ナフチル ) メチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩

MS: 345(M+1)。

20

【 0 0 9 2 】

実施例 3 5 : N - { [ 2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 3 - ( 3 - メチル - 2 - ブテニル ) ] フェニルメチレン } - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩

MS: 393(M+1)。

【 0 0 9 3 】

実施例 3 6 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 - アリル - 5 - t - ブチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩

MS: 391(M+1)。

30

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 1.27 (s, 9H), 3.37 (d, 2H), 4.43 (d, 2H), 4.7 (s, 1H), 5.05 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.53 (dd, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 10.84 (s, 1H)。

【 0 0 9 4 】

実施例 3 7 : N - [ ( 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩

MS: 327(M+1)。

【 0 0 9 5 】

実施例 3 8 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - プロモ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩

MS: 373(M+1)。

40

【 0 0 9 6 】

実施例 3 9 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - フルオロ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩

MS: 313(M+1)。

【 0 0 9 7 】

実施例 4 0 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - アセチル ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩

MS: 337(M+1)。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO) : 8.58 (d, J=45.9, 1H), 8.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.9

50

2 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.85 (m, J = 13.2 Hz, 2H), 7.56 (m, J = 9.3 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.53 (s, 3H)。

【 0 0 9 8 】

実施例 4 1 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 - フルオロ - 5 - ブロモ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩

MS: 391(M+1)。

【 0 0 9 9 】

実施例 4 2 : N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 5 - シアノ ) フェニルメチレン ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アセトヒドラジド塩酸塩

MS: 320(M+1)。

10

【 0 1 0 0 】

実施例 4 3 :

本発明の化合物の薬理学的研究

本発明による上記式 I で表される置換ヒドラジド類化合物を、体外抗腫瘍活性によってスクリーニングした。

【 0 1 0 1 】

体外抗腫瘍活性測定

( 1 ) S K - N - S H ( 神経母細胞瘤 )、N C I - H 2 2 6 ( 人肺癌細胞 )、B e 1 7 4 0 2 ( 肝癌細胞 )、A 5 4 9 ( 非小細胞肺癌細胞 )、M C F 7 ( 乳腺癌細胞 ) の 5 種細胞株を、それぞれに解凍復活させ 2 - 3 回継代して安定させた後に、トリプシン溶液 ( 0 . 2 5 % ) で培養ボトル底部から消化させた。細胞消化液を遠心管に注いだ後に、培養液を加えて、消化を止めた。遠心管を 1 3 0 0 r / min で 3 min 遠心して、上澄み液を軽く棄却した後、5 mL 培養液を加えて、細胞を均一にした。1 0 μ L 細胞懸濁液を吸い取って、細胞計算板に加えてカウントし、細胞濃度を 1 0 <sup>4</sup> 個 / 穴 に調整した。9 6 穴型マイクロプレートにおいて、ブランク穴である A 1 穴に細胞を加えず、その他の穴のいずれにも 1 0 0 μ L 細胞懸濁液を加えた。9 6 穴型マイクロプレートを培養箱に置いて 2 4 h 培養した。

20

【 0 1 0 2 】

( 2 ) 5 0 μ L ジメチルスルホキシドで試験用試料を溶解した後に、適当量の培養液を加えて、試料を 2 mg / mL 薬液になるように溶解させた。その後に、2 4 穴型マイクロプレートにおいて、試料を 1 0 0、2 0、4、0 . 8、0 . 1 6 μ g / mL に希釈した。濃度毎に 3 穴ずつとし、その中で、周り 2 行 2 列の細胞はその成長が環境の影響を大きく受けるので、単にブランク細胞穴として用いた。9 6 穴型マイクロプレートを培養箱に置いて 7 2 h 培養した。

30

【 0 1 0 3 】

( 3 ) 9 6 穴型マイクロプレートにおける薬含有培養液を棄却し、リン酸緩衝溶液 ( P B S ) で細胞を二回洗浄し、穴毎に M T T ( テトラゾール ) ( 0 . 5 mg / mL ) 1 0 0 μ L を加えて培養箱に 4 h 置いた後に、M T T 溶液を棄却し、ジメチルスルホキシド 1 0 0 μ L を加えた。磁気振動装置において生存細胞と M T T 反応生成物であるホルマザンを十分に溶解させるように振動し、マイクロプレートリーダーに置いて測定した結果、Bliss 法によって薬物 I C <sub>50</sub> 値を求めることができた。参照品である N - [ ( 2 - ヒドロキシ - 3 - アリル ) フェニルメチレン ] - 2 - ( 4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル ) アセトヒドラジド ( P A C - 1 ) は、特許 W O 2 0 0 8 / 1 3 4 4 7 4 A 2 の上記方法によって製造して得た。

40

【 0 1 0 4 】

化合物の体外抗腫瘍細胞活性の結果は表 1 に示す。

【 0 1 0 5 】

## 【表 2】

表 1 実施例の化合物の体外抗腫瘍活性

実施例番号	IC <sub>50</sub> (μg/mL)				
	SK	NCI-226	Bel7402	A549	MCF7
実施例 1	0.08	0.07	0.56	0.4	0.8
実施例 2	2.1	1.0	2.4	1.9	1.8
実施例 3	3.0	1.1	2.5	0.7	1.2
実施例 4	1.3	0.2	1.3	2	3.3
実施例 5	3.3	2.4	2.9	11	3.8
実施例 6	1.8	1.7	2.6	3.1	3.2
実施例 7	3.2	2.7	5.4	12	1.9
実施例 8	3.0	1.0	2.4	1.5	1.7
実施例 9	0.2	0.5	1.5	0.9	0.6
実施例 10	1.1	1.0	3.3	1.2	3.8
実施例 11	2.7	2.3	3.2	10	2.3
実施例 12	3.0	1.7	3.3	5.8	2.1
実施例 13	1.1	2.4	3.7	2.6	1.8
実施例 14	0.9	2.5	2.2	10	1.7
実施例 18	1.7	2.3	3.1	1.5	2.7
実施例 22	1.0	0.8	0.5	1.7	3.4
実施例 23	0.3	0.3	3.1	2.4	2.6
実施例 25	0.4	1.6	3.7	4.1	1.0
PAC-1	4.3	1.7	3.8	1.9	2.6

10

20

30

## 【0106】

上記試験結果から明らかに分かるように、本発明の保護請求する一般式 I で表わされる化合物は、良好な体外抗腫瘍活性を有し、且つ、その体外抗腫瘍活性は抗腫瘍薬物 PAC-1 よりも良好であった。

40

## 【0107】

本発明において、一般式 I で表わされる化合物は単独に用いてもよいが、一般的に薬用担体と混合して投与する。前記薬用担体は、用いられる薬物の投与経路及び標準薬物により選択され、以下に、該類化合物の各種薬物剤形（例えば、錠剤、カプセル剤、注射剤、噴霧剤、坐剤、皮膜剤、ドロップ丸剤（Drop pills）、外用擦剤及び軟膏剤）の製造方法によって、これらの製薬分野での新たな応用を説明する。

## 【0108】

実施例 44：錠剤

請求項 1 に記載の化合物を含む化合物（実施例 1 の化合物を例とする）10 g を用い、薬剤学における一般的な打錠法によって、添加剤（adjuncts）20 g を加えて均一に混合

50

した後、100錠打錠した。錠毎に300mgである。

【0109】

#### 実施例45：カプセル剤

請求項1に記載の化合物を含む化合物（実施例1の化合物を例とする）10g用い、薬剤学におけるカプセル剤の製造要求によって、添加剤（adjuncts）20gを加えて均一に混合した後、中空カプセルに入れた。カプセル毎に300mgである。

【0110】

#### 実施例46：注射剤

請求項1に記載の化合物を含む化合物（実施例1の化合物を例とする）10gを用い、薬剤学の常法によって、活性炭吸着を行い、0.65μmマイクロ穴フィルター膜でろ過した後、窒素を充填して注射剤とした。アンプル毎に2mL入れて、合計100個のアンプルを作製した。

【0111】

#### 実施例47：噴霧剤

請求項1に記載の化合物を含む化合物（実施例1の化合物を例とする）10gを用い、適当量のプロピレングリコールで溶解させた後、蒸留水及びその他の添加剤（adjuncts）を加えて、500mLの澄み溶液として得た。

【0112】

#### 実施例48：坐剤

請求項1に記載の化合物を含む化合物（実施例1の化合物を例とする）10g用いて、これらを細く研磨した後、そこに適当量のグリセリンを加えて、均一に研磨した。その後に、溶解されたグリセリンゼラチンを加え、均一に研磨して、滑剤が塗布された型に注いで、坐剤50顆粒を製造して得た。

【0113】

#### 実施例49：皮膜剤

請求項1に記載の化合物を含む化合物（実施例1の化合物を例とする）10gを用い、ポリビニルアルコール、薬用グリセリン、水などを攪拌して膨張させた後、加熱して溶解させる。80メッシュ篩でろ過し、実施例18の化合物をろ過液に加えて攪拌して溶解させて、塗膜装置で100錠を製膜した。

【0114】

#### 実施例50：ドロップ丸剤

請求項1に記載の化合物を含む化合物（実施例1の化合物を例とする）10gを用い、ゼラチンなどの基剤50gと一緒に加熱し溶解して、均一に混合した後、低温液体パラフィンに滴下して、ドロップ丸を合計1000丸製造して得た。

【0115】

#### 実施例51：外用擦剤

請求項1に記載の化合物を含む化合物（実施例1の化合物を例とする）10gを用い、常規薬剤学方法によって、乳化剤などの添加剤（adjuncts）2.5gと混合して研磨し、さらに200mLにまで蒸留水を加えて製造して得た。

【0116】

#### 実施例52：軟膏剤

請求項1に記載の化合物を含む化合物（実施例1の化合物を例とする）10gを用い、細く研磨した後に、ワセリンなどの油性基剤500gと均一に研磨して製造した。

【0117】

以上に特定の実施形態で本発明を述べたが、その変形及び等価変化は当該分野を熟知している当業者によって容易になし得ることであり、且つ、これらはいずれも本発明の範囲に含まれる。

10

20

30

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12
A 6 1 K 31/515	(2006.01)	A 6 1 K 31/515
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12

(74)代理人 100116528  
弁理士 三宅 俊男

(74)代理人 100122736  
弁理士 小國 泰弘

(74)代理人 100122747  
弁理士 田中 洋子

(74)代理人 100173912  
弁理士 塩見 敦

(74)代理人 100116919  
弁理士 齋藤 房幸

(72)発明者 史秀蘭  
中華人民共和国遼寧省新門市東大営工業園区

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第2008/064342(WO, A1)  
特表2008-511679(JP, A)  
特表2007-502786(JP, A)  
国際公開第2007/124318(WO, A1)  
European Journal of Medicinal Chemistry, 2009年, 44(4), p.1500-1508  
Journal fuer Praktische Chemie, 1986年, 328(4), p.515-521  
Journal fuer Praktische Chemie, 1969年, 311(1), p.187-189  
Pharmazie, 1967年, 22(8), p.432-434

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D 2 3 5 / 0 0  
A 6 1 K 3 1 / 0 0  
C 0 7 D 4 0 1 / 0 0  
C 0 7 D 4 0 3 / 0 0  
C 0 7 D 4 0 5 / 0 0  
C 0 7 D 4 1 7 / 0 0  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )