

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4860865号
(P4860865)

(45) 発行日 平成24年1月25日(2012.1.25)

(24) 登録日 平成23年11月11日(2011.11.11)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 203/12 (2006.01)
A 6 1 K 31/396 (2006.01)
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
A 6 1 K 31/4427 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C O 7 D 203/12
A 6 1 K 31/396
A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K 31/4427
A 6 1 P 35/00

請求項の数 7 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-524965 (P2001-524965)
(86) (22) 出願日 平成12年9月22日(2000.9.22)
(65) 公表番号 特表2003-509489 (P2003-509489A)
(43) 公表日 平成15年3月11日(2003.3.11)
(86) 国際出願番号 PCT/DE2000/003441
(87) 国際公開番号 W02001/021585
(87) 国際公開日 平成13年3月29日(2001.3.29)
審査請求日 平成19年1月30日(2007.1.30)
(31) 優先権主張番号 199 47 440.0
(32) 優先日 平成11年9月24日(1999.9.24)
(33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

前置審査

(73) 特許権者 504307113
カルピンス イバルス
ラトビア国、5052 イクスレ、リビ
エス 25
(74) 代理人 100108143
弁理士 嶋崎 英一郎
(72) 発明者 カルピンス イバルス
ラトヴィア国、エルヴィー-2165 サラ
スピルス、ミエラ シュトラーセ 17-
8
(72) 発明者 アドリアノフ ヴィクトル
ラトヴィア国、エルヴィー-1063 リガ
、ツェメス シュトラーセ 4-11

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1-アジリジノ-1-ヒドロキシミノメチル-誘導体、その製造方法及びそれを含有する医薬品

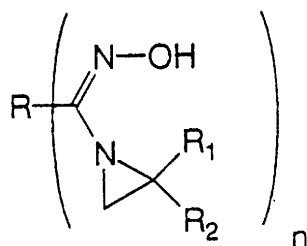
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式 I で表される 1-アジリジノ-1-ヒドロキシミノメチル-誘導体（但し、1, 2-ビス（アジリジン-N-イル）グリオキシム及び 1, 2-ビス（2-メチルアジリジン-N-イル）グリオキシムは除く。）。（ここで、R は二つのアジリジノキシム基に共有結合する任意の有機部分であり、該有機部分は、
単結合と、
直鎖状または分岐状で、飽和または不飽和の、炭素原子数 6 以下及びヘテロ原子数 4 以下の、アルカンまたはヘテロアルカン、C₃~C₈-シクロアルカンであって、これらは、場合によっては、短鎖の C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ置換アミノ及び／またはハロゲン基で置換された前記アルカンまたはヘテロアルカン、C₃~C₈-シクロアルカンと、
3~6 個の環形成原子及び 4 以下のヘテロ原子を有する複素環式化合物と、
8 個以下の環形成原子を有する芳香族化合物であって、場合によっては、シアノ、ヒドロキシ、短鎖の C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ置換アミノ、トリハロゲン化アルキル及び／またはハロゲン基で置換されている芳香族化合物と、及び
3~7 個の環形成原子及び 4 個以下のヘテロ原子を含有するヘテロアリールと、から選択される任意の有機部分であり、
R₁、R₂は互いに独立した水素原子または -CH₃、-C₂H₅、-CN、-COOH、-

COOCH₃、-COOC₂H₅、-CONH₂または-C₆H₅の基の中の一つ、nは2である。))

【化1】



I

10

【請求項2】

部分Rが、単結合、メチル、エタン、エテン、エチン、プロパン、イソプロパン、ブタン、イソブタン、2級ブタン、ペンタン、イソペンタン、ネオペンタン、ヘキサン、アジン、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、ピロール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、チアゾール、チアゾリン、チアゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリン、イソチアゾリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チオフェン、オキサゾール、オキサゾリン、オキサゾリジン、イソキサゾール、イソキサゾリン、イソキサゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピリミジン、モルフォリン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ピリダジン、ベンゾール、フロキサン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリジン及びそのN-酸化物、ジヒドロピリジン、ピリミジン、ピラジンから選択されることを特徴とする請求項1に記載の1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル-誘導体。

20

【請求項3】

R₁、R₂が互いに独立した水素原子または-CONH₂で表されることを特徴とする請求項1または2に記載の1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル-誘導体。

【請求項4】

30

請求項1に記載の1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル-誘導体が以下に列挙するものであることを特徴とする。

2, 6-ビス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)ピリジン(6)、1, 4-ビス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)ベンゾール(7)、1, 4-ジ-(α-2-カルバモイルアジリジノ-α-ヒドロキシイミノメチル)ベンゾール(8)、1, 3-ビス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)ベンゾール(9)、1, 3-ジ-(α-2-カルバモイルアジリジノ-α-ヒドロキシイミノメチル)ベンゾール(11)、2, 6-ジ-(α-2-カルバモイルアジリジノ-α-ヒドロキシイミノメチル)ピリジン(12)、3, 5-ビス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)ピリジン(13)、2, 5-ビス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)ピリジン(14)、2, 4-ビス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)ピリジン(15)、2, 5-ビス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)フラン(16)、3, 4-ビス-[(アジリジニル-1)-ヒドロキシイミノメチル]フロキサン(17)、ビス-(2-メトキシカルボニルアジリジノ)グリオキシム(18)、ビス-(2-カルバモイルアジリジノ)グリオキシム(19)、2, 2'-アジノビス(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノ)プロパン(20)及び2, 2'-アジノビス[1-(2-カルバモイルアジリジノ)-1-ヒドロキシイミノ]プロパン(21)。

40

【請求項5】

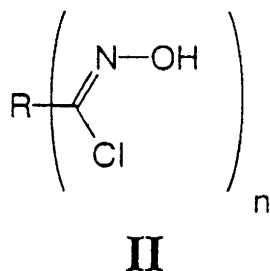
下記一般式I Iで示されるハロゲン化合物と下記一般式I I Iで示されるアジリジン誘導体とを反応させることを特徴とする請求項1に記載の1-アジリジノ-1-ヒドロキシイ

50

ミノメチルー誘導体の製造方法。

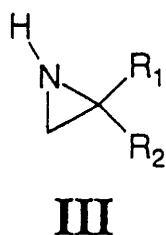
ここで、一般式 I I における R 及び n は請求項 1 で為された定義と同じであり、一般式 I I における R₁ 及び R₂ は請求項 1 で為された定義と同じである。

【化 2】



10

【化 3】



20

【請求項 6】

請求項 1 ～ 4 の何れか 1 項に記載の化合物を含有することを特徴とする医薬品。

【請求項 7】

腫瘍または癌発症の治療のための医薬品の製造原料としての、請求項 1 に記載の 1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチルー誘導体の使用方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチルー誘導体、その製造方法及びそれを含有する医薬品に関する。

30

【0002】

従来下記式 1 で示されるビスアジリジンオキシムのみが公知である。

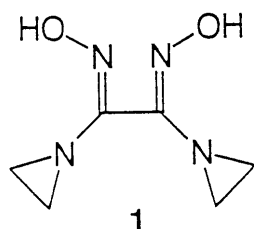
「Andrianov, V. G. , Eremeev, A. V. , Zh. Org. Khim. (1991), 27, 112～116; Eremeev, A. V. , Piskunova, I. P. , Andrianov, V. G. , Liepins, E. , Khim. Geterotsikl. Soedin (1982), (4) 488～494; Musluoglu, E. , Ahsen, V. , J. Chem. Research (S) (1999), 142～143」。

この化合物 1, 1'-[1, 2-ビス-(ヒドロキシイミノ)-1, 2-エタンジイル]ビス-アジリジンの生理学的性質またはこれを医薬品に使用することについてはこれまで全く知られていなかった。

40

【0003】

【化 4】



【0004】

50

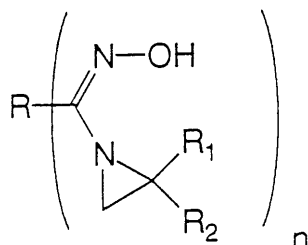
更に、ドイツ公開公報第 2 1 3 2 5 9 8 号等々には、除草剤として使用されるモノアジリジンオキシムについて記載されている。WO 97/1 6 4 3 9 には同様に、アジリジンオキシムについての記載があり、これが病気の治療に使用され、化合物がシャペロン機能を有していることが記載されている。しかし、ビスー、トリスー、テトラアジリジンについての記載は全くない。

【0005】

本発明の課題は、一般式 I に示される、新規な 1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル誘導体及び自由に使用できるその製造方法である。更なる課題は一般式 I に示される化合物を含有する自由に使用できる医薬品である。

【0006】

【化 5】



I

【0007】

一般式 I において、R は任意の有機部分であり、二つのアジリジノキシム基と共有結合している。R₁, R₂ は互いに独立した水素原子または -CH₃, -C₂H₅, -CN, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -CONH₂ または -C₆H₅ の基の中の一つであり、n は 2 以下の数である。

【0008】

R は、好ましくは、単結合、直鎖状または分岐状で、飽和または不飽和の、炭素原子数 6 以下、ヘテロ原子数 4 以下の、アルカンまたはヘテロアルカン、C₃~C₈-シクロアルカンであって、これらは、場合によっては、短鎖の C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ置換アミノ及び/またはハロゲン基で置換された前記アルカンまたはヘテロアルカン、C₃~C₈-シクロアルカン、3~6 の環形成原子及び 4 以下のヘテロ原子を含む複素環式化合物、8 個以下の環形成原子を有する芳香族化合物であって、場合によっては、シアノ、ヒドロキシ、短鎖の C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ置換アミノ、トリハロゲン化アルキル及び/またはハロゲン基で置換されている芳香族化合物、及び 3~7 個の環形成原子及び 4 個以下のヘテロ原子を含有するヘテロアリール、から選択される有機部分である。

【0009】

有機部分 R の特に好ましいものは、下記から選択される。即ち、単結合、メチル、エタン、エテン、エチン、プロパン、イソプロパン、ブタン、イソブタン、2 級ブタン、ペンタン、イソペンタン、ネオペンタン、ヘキサン、アジン、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、ピロール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、チアゾール、チアゾリン、チアゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリン、イソチアゾリジン、ベンゾチアゾール、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベンゾチオフェン、オキサゾール、オキサゾリン、オキサゾリジン、ベンツオキサゾール、イソキサゾール、イソキサゾリン、イソキサゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピリミジン、モルフォリン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ピリダジン、ベンゾール、フロキサン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリジン及びその N-酸化物、ジヒドロピリジン、ピリミジン、ピラジンから選択される。この場合、ヘテロ原子はその都度環内の任意の位置を占めることが明らかである。

【0010】

更に、好ましくは、 R_1 、 R_2 は互いに独立し、水素原子または $-CONH_2$ である。

【0011】

特に好ましくは、請求項1に記載の1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル-誘導体は以下に列挙するものである。

2, 6-ビス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)ピリジン (6)、1, 4-ビス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)ベンゾール (7)、1, 4-ジ-(α -2-カルバモイルアジリジノ- α -ヒドロキシイミノメチル)ベンゾール (8)、

1, 3-ビス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)ベンゾール (9)、
1, 3, 5-トリス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)ベンゾール (10)、

1, 3-ジ-(α -2-カルバモイルアジリジノ- α -ヒドロキシイミノメチル)ベンゾール (11)、

2, 6-ジ-(α -2-カルバモイルアジリジノ- α -ヒドロキシイミノメチル)ピリジン (12)、

3, 5-ビス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)ピリジン (13)、

2, 5-ビス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)ピリジン (14)、

2, 4-ビス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)ピリジン (15)、

2, 5-ビス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)フラン (16)、

3, 4-ビス-[(アジリジニル-1)-ヒドロキシイミノメチル]フロキサン (17)、

ビス-(2-メトキシカルボニルアジリジノ)グリオキシム (18)、

ビス-(2-カルバモイルアジリジノ)グリオキシム (19)、

2, 2'-アジノビス(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノ)プロパン (20)

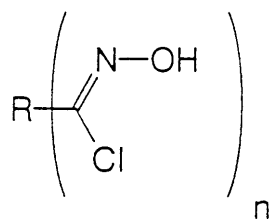
及び2, 2'-アジノビス[1-(2-カルバモイルアジリジノ)-1-ヒドロキシイミノ]プロパン (21)。

【0012】

更に本発明の対象は、それ自体公知の方法において、下記一般式 I I で示されるハロゲン化合物と下記一般式 I I I で示されるアジリジン誘導体とを反応させることによる、本発明の1-アジリジノ-ヒドロキシイミノメチル-誘導体の製造方法である。ここで、一般式 I I におけるR及びnは請求項1で為された定義と同じであり、一般式 I I I における R_1 及び R_2 は請求項1で為された定義と同じである。

【0013】

【化6】



II

【0014】

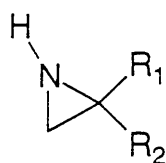
【化7】

10

20

30

40



III

【0015】

本発明の一般式 I で示される化合物はそれ自体は公知の、下記の反応式 1 により製造される。そのために、一般式 I V で示されるニトリルがヒドロキシルアミン塩酸塩と反応して、一般構造式 V I で示されるカルボキシアミドキシムに変化する。塩酸存在下のジアゾ化により、構造式 I I の塩化オキシムが得られる。塩化オキシムは続いて一般式 I I I で示されるアジリジンと反応して一般式 I で示される本発明の化合物に変化させることができる。一方、反応式 1 に示されているように、合成はカルボン酸 V から、文献に記載された標準的方法で行うことができる。実験の方法は、実施例に示されるように I V → V I → I I → I の順で行われる。

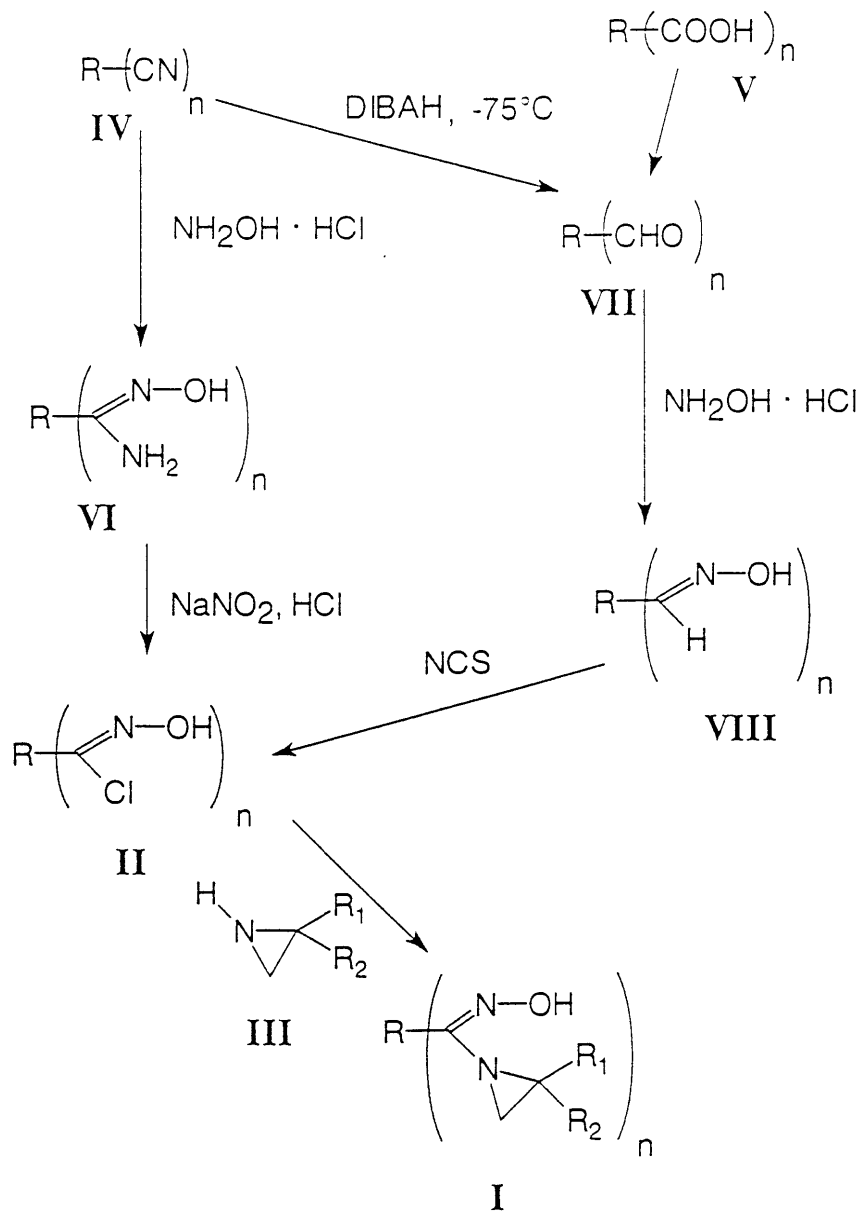
10

【0016】

【化 8】

反応式 1

20



【0017】

更に本発明の対象は、一般式 I で示される化合物を含有することを特徴とする医薬品である。

【0018】

本発明の対象は医薬品である。その人体への投与の経路は経口、直腸から、皮下、静脈または筋肉内などであり、通常、賦形剤、希釈剤などに、一般式 I で示される化合物を有効成分として含有させた製剤として使用する。

【0019】

好適な調剤形態及びその製法は、それ自体公知で、例えば、「Hagerのハンドブック、製薬実務」, Springer Verlag-Berlin-Heidelberg, 1991, 第2巻, 622頁のff項を参照されたい。

【0020】

本発明の医薬品は、通常の固体または液体の、担体または希釈剤及び通常使用される製薬助剤を用いて、好適な処方量及び望ましい投与法に対応して、公知の方法で製造される。好ましい調剤形態は経口投与に適している処方形態である。それは例えば、錠剤、薄膜錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、散薬、液剤、懸濁液剤またはデポート製剤である。

【0021】

勿論、注射用液剤のような非経口調剤についても考慮される。更に、調剤として例えば、

坐薬なども挙げられる。

【0022】

好ましい錠剤は、例えば、有効成分と公知の助剤との混合によって得られる。助剤は例えば、デキストロース、砂糖、ソルビット、マンニット、ポリビニルピロリドンのような不活性な希釈剤；玉蜀黍澱粉またはアルギニン酸のような碎解剤；澱粉またはゼラチンのような結合剤；ステアリン酸または滑石のような滑剤及び／またはカルボキシポリメチレン、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレートまたはポリビニルアセテートのようなデポート効果を与える剤である。錠剤はまた多層構造からなり得る。

【0023】

糖衣錠は錠剤に類似させて製造された核を糖衣用に使用される公知の剤、例えば、ポリビニルピロリドンまたはシェラック、アラビアゴム、滑石、二酸化チタンまたは砂糖などによって被覆することによって製造される。この被覆層は多層からなり、上記錠剤の説明の項で述べられた助剤を使用することができる。

10

【0024】

本発明の有効成分の溶液または懸濁液は、更に、サッカリン、シクラメート、または砂糖のような味覚改善剤並びにヴァニリンまたはオレンジ抽出物などの香料を追加して得られる。この溶液または懸濁液は、更に、ナトリウムカルボキシメチルセルロースのような懸濁助剤またはp-ヒドロキシ安息香酸のような保存剤を含有する。有効成分を含有するカプセルは例えば、有効成分を乳糖またはソルビットのような不活性担体と混合しゼラチンでカプセル化する。

20

【0025】

好適な座薬は、例えば、中性油脂またはポリエチレングリコールまたはその誘導体のような、そのために用意された担体と混合して製造される。

【0026】

勿論、経皮治療システム（TTS）もまた考慮される。

【0027】

本発明の一般式 I で示される化合物は抗腫瘍性を示す。表 1 において、数種類の本発明の化合物の抗腫瘍活性を、選択された細胞に対する Monolayer-細胞毒試験の結果で示した。驚くべきことに、本発明の化合物を使用した際の、繊維芽細胞及び内皮細胞の化合物に対する感受性は僅かであった。

30

【0028】

本発明の更なる対象は、一般式 I に相当する、1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル-誘導体を、腫瘍または癌発症の治療薬の製造原料に使用することである。

【0029】

本発明の更なる対象は、一般式 I に相当する、1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル-誘導体を、腫瘍または癌発症の治療に使用することである。

【0030】

本発明の更なる対象は、1, 1'-[1, 2-ビス-(ヒドロキシイミノ)-1, 2-エタンジイル]ビス-アジリジン (1) を腫瘍または癌発症の治療薬の製造原料に使用することであり、且つ、1, 1'-[1, 2-ビス-(ヒドロキシイミノ)-1, 2-エタンジイル]ビス-アジリジン (1) を腫瘍または癌発症の治療に使用することである。

40

【0031】

表 1 に、選ばれた本発明の化合物の抗腫瘍性効果を示す。

本発明の化合物 6 の 12 種類の細胞の全てについて（表 3 参照）の IC₅₀ の平均値を、5-Fluor-Uracil（5FU）の治療標準に比較した（表 2 参照）。この値から、本発明の化合物が治療標準より明らかに優れているとの結果が得た。

【0032】

【表 1】

臓器／細胞	本発明の化合物 I C ₅₀ [μ g/ml]						
	1	6	14	7	9	10	16
結腸／HT 2 9	0.486	0.117	0.200	0.258	0.329	0.670	0.481
胃／GXF 2 5 1 L	0.781	0.020	0.717	0.542	1.506	3.964	1.661
肺／LXFL 5 2 9	0.441	0.027	0.006	0.038	0.063	0.100	0.099
乳房／4 0 1 NL	0.040	0.207	0.011	0.018	0.060	0.043	0.039
腎臓／9 4 4 LL	0.923	0.115	0.198	0.348	0.788	0.750	1.359
子宮／1 1 3 8 L	0.173	0.014	0.034	0.038	0.066	0.111	0.073

10

【0033】

表2は化合物6の抗腫瘍性効果と治療標準の5-Fluor-Uracil (5FU) のそれとの比較を示す。

【0034】

【表2】

化合物	IC ₅₀ [μ g/ml]
6	0.030
5FU	0.054

20

【0035】

表3は試験に使用された腫瘍細胞を示す。

【0036】

【表3】

腫瘍臓器	腫瘍細胞
乳房	MAXF 401NL
	MCF-7
結腸	HT29
胃	GXF251L
肺	LXFA 629L
	LXFE66L
	LXFL529
黒色腫瘍	MEXF 462NL
	MEXF 514L
卵巣	OVCAR3
腎臓	RXF 944L
子宮	UXF 1138L

30

40

【0037】

【実施例】

以下に本発明を説明する実施例を示す。

【0038】

(実施例1)

2, 6-ビス-(1-アジリジノー1-ヒドロキシイミノメチル)ピリジン(6)の調製。

(ピリジン-2, 6-ジカルボキシアミドキシムの調製)

50

ヒドロキシルアミン塩酸塩 (18.07g; 26 mol) 及び苛性ソーダ (10.40g; 26 mol) を水 (90ml) に溶かした溶液に、ピリジン-2, 6-ジカルボニトリル (12.9g; 10 mmol) のエタノール 60ml 溶液を、強く攪拌しながら滴下する。発熱反応が開始され、引続き 1.5 時間、40~50℃で攪拌する。冷却後、沈殿物を濾別し、水洗する。これを乾燥後、16.5g (85% d. Tr.) の物質を得る。この物質は融点 237~239℃、¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.20 (4H、s、NH₂) ; 7.76 (3H、s、C₅H₃N) ; 9.76 (2H、s、OH)、-CHN (%) gef. : C 43.6 ; H 4.5 ; N 35.9 -ber. : C 43.1 ; H 4.6 ; N 35.9 である。

【0039】

(ピリジン-2, 6-ジヒドロキサミックジクロライド)

10

ピリジン-2, 6-ジカルボキシアミドキシム (1.95g; 10 mmol) の希塩酸 (20ml 濃塩酸プラス 8ml 水) 溶液 (冷却された) へ攪拌しながら、ゆっくりと、亜硝酸ソーダ (1.78g; 25 mol) の水 (5ml) 溶液を滴下する。溶液を 1.5 時間、0~10℃に放置後、室温で 12 時間攪拌する。続いて、沈殿物を濾別し水洗する。これを乾燥後、2.0g (79% d. Tr.) の物質を得る。この物質は融点 168~170℃ (Zers.)、¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 8.00 (3H、s、C₅H₃N) ; 12.7 (2H、s、OH)、-CHN (%) gef. : C 33.7 ; H 2.2 ; N 16.6 -ber. : C 33.3 ; H 2.2 ; N 16.7 である。

【0040】

2, 6-ビス- (1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル) ピリジン (6) の調製

20

アジリジン (0.65g; 15 nmol) 及びトリエチルアミン (2.0g; 20 mmol) の 0℃に冷却した 20ml アセトニトリル溶液に、攪拌下、ピリジン-2, 6-ジヒドロキサミックジクロライド (1.26g; 5 mmol) のシアン化メタン (CH₃CN) 20ml 懸濁液を滴下する。90 分間攪拌後、トリエチルアミン

塩酸塩から濾別する。濾別物は真空に引いて濃縮し、酢酸エステルで処理する。再び、濾過し、生成物をクロロフォルムで洗浄する。0.76g (60% d. Tr.) の物質を得る。この物質は融点 194~196℃ (Zers.)、¹H-NMR : δ 2.31 (8H、s、C₂H₂) ; 7.73 (3H、s、C₅H₃N) ; 10.64 (2H、s、OH)、-CHN (%) gef. : C 52.4 ; H 5.3 ; N 27.5 (C₁₁H₁₃N₅O₂ × 0.25 H₂O) -ber. : C 52.5 ; H 5.4 ; N 27.8 である。

30

【0041】

類似の方法で以下の化合物を得る。

(実施例 2)

1, 4-ビス- (1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル) ベンゾール (7) の調製

この物質は融点 220~222℃ (Zers.)、¹H-NMR : δ 2.20 (8H、s、C₂H₂) ; 7.00 (4H、s、C₆H₄) ; 12.6 (2H、s、OH)、-CHN (%) gef. : C 58.3 ; H 5.9 ; N 22.4 (C₁₂H₁₄N₄O₂) -ber. : C 58.5 ; H 5.7 ; N 22.7 である。

40

【0042】

(実施例 3)

1, 4-ジ- (α-2-カルバモイルアジリジノ-α-ヒドロキシイミノメチル) ベンゾール (8) の調製

この物質は融点 248~250℃ (Zers.)、¹H-NMR : δ 2.36 (4H、s、C₂H₂) ; 2.82 (2H、m、CH) ; 7.16 及び 7.47 (それぞれ、2H、s、s、N₂H₂)、7.64 (4H、s、C₆H₄) ; 10.6 (2H、s、OH)、-CHN (%) gef. : C 50.3 ; H 4.9 ; N 24.9 (C₁₄H₁₆N₆O₄) -ber. : C 50.6 ; H 4.8 ; N 25.3 である。

【0043】

50

(実施例 4)

1, 3-ビス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)ベンゾール (9) の調製

この物質は融点 $179 \sim 181^\circ\text{C}$ (Zers.)、 $^1\text{H-NMR}$: δ 2.17 (8H、s、 CH_2) ; 7.31 (1H、t、 C_6H) ; 7.62 (2H、d、 C_6H_2) ; 8.11 (1H、s、 C_6H) ; 11.3 (2H、s、OH)、 $-\text{CHN}$ (%) gef. : C 58.7 ; H 5.8 ; N 22.3 ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$) -ber. : C 58.5 ; H 5.7 ; N 22.7 である。

【0044】

(実施例 5)

1, 3, 5-トリス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)ベンゾール (10) の調製

この物質は融点 300°C 以上 (Zers.)、 $^1\text{H-NMR}$: δ 2.16 (12H、s、 CH_2) ; 8.00 (3H、s、 C_6H_3) ; 11.4 (3H、s、OH)、 $-\text{CHN}$ (%) gef. : C 54.1 ; H 5.4 ; N 25.0 ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3$) -ber. : C 54.5 ; H 5.5 ; N 25.4 である。

【0045】

(実施例 6)

1, 3-ジ-(α -2-カルバモイルアジリジノ- α -ヒドロキシイミノメチル)ベンゾール (11) の調製

この物質は融点 $209 \sim 211^\circ\text{C}$ (Zers.)、 $^1\text{H-NMR}$: δ 2.38 (4H、m、 CH_2) ; 3.02 (2H、m、CH) ; 7.16 及び 7.42 (各々、2H、s、s、 NH_2) ; 7.42 (1H、t、 C_6H) ; 7.91 (1H、t、 C_6H) ; 10.6 (2H、m、OH、)、 $-\text{CHN}$ (%) gef. : C 45.9 ; H 5.3 ; N 22.8 ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$) -ber. : C 45.6 ; H 5.5 ; N 22.8 である。

【0046】

(実施例 7)

2, 6-ジ-(α -2-カルバモイルアジリジノ- α -ヒドロキシイミノメチル)ピリジン (12) の調製

この物質は融点 $206 \sim 208^\circ\text{C}$ (Zers.)、 $^1\text{H-NMR}$: δ 2.38 (4H、m、 CH_2) ; 2.96 (2H、m、CH) ; 7.11 及び 7.40 (各々、2H、s、s、 NH_2) ; 7.76 (3H、s、 $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$) ; 10.78 (2H、s、OH)、 $-\text{CHN}$ (%) gef. : C 46.6 ; H 4.6 ; N 29.0 ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_4$) -ber. : C 46.8 ; H 4.5 ; N 29.4 である。

【0047】

(実施例 8)

3, 5-ビス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)ピリジン (13) の調製

この物質は融点 300°C 以上 (Zers.)、 $^1\text{H-NMR}$: δ 2.27 (8H、s、 CH_2) ; 8.29 (1H、t、 $4-\text{C}_5\text{HN}$) ; 8.78 (2H、d、 $2, 6-\text{C}_5\text{H}_2\text{N}$) ; 11.7 (2H、s、OH)、 $-\text{CHN}$ (%) gef. : C 53.7 ; H 5.1 ; N 28.2 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$) -ber. : C 53.4 ; H 5.3 ; N 28.3 である。

【0048】

(実施例 9)

2, 5-ビス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)ピリジン (14) の調製

この物質は融点 $190 \sim 192^\circ\text{C}$ (Zers.)、 $^1\text{H-NMR}$: δ 2.22 (4H、s、 CH_2) ; 2.26 (4H、s、 CH_2) ; 7.76 (1H、d、 C_5HN) ; 7.96 (1H、d、 C_5HN) ; 8.78 (1H、s、 C_5HN) ; 11.7 (2H、s、OH)、 $-\text{CHN}$ (%) gef. : C 53.8 ; H 5.2 ; N 28.0 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$) -ber. : C 53.4 ; H 5.3 ; N 28.3 である。

10

20

30

40

50

【0049】

(実施例10)

2, 4-ビス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)ピリジン (15) の調製

この物質は融点300℃以上 (Zers.)、 $^1\text{H-NMR}$: δ 2. 20 (8 H、s、 CH_2) ; 7. 53 (1 H、dd、 C_5HN) ; 8. 16 (1 H、d、 C_5HN) ; 8. 51 (1 H、d、 C_5HN) ; 11. 6 (1 H、s、OH) ; 11. 8 (1 H、s、OH)、-CHN (%) gef. : C 53. 4 ; H 5. 5 ; N 28. 0 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$) -ber. : C 53. 4 ; H 5. 3 ; N 28. 3である。

【0050】

10

(実施例11)

2, 5-ビス-(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノメチル)フラン (16) の調製

この物質は融点182~184℃ (Zers.)、 $^1\text{H-NMR}$: δ 2. 22 (8 H、s、 CH_2) ; 6. 78 (2 H、s、 $\text{C}_4\text{H}_2\text{O}$) ; 10. 5 (2 H、s、OH)、-CHN (%) gef. : C 47. 3 ; H 5. 6 ; N 22. 1 ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$) -ber. : C 47. 2 ; H 5. 6 ; N 22. 0である。

【0051】

(実施例12)

3, 4-ビス-[(アジリジニル-1)-ヒドロキシイミノメチル]フロキサン (17) の調製

20

この物質は融点300℃以上 (Zers.)、 $^1\text{H-NMR}$: δ 2. 18 (4 H、s、 CH_2) ; 2. 43 (4 H、s、 CH_2) ; 11. 1 (1 H、s、OH) ; 11. 4 (1 H、s、OH)、-CHN (%) gef. : C 38. 2 ; H 4. 2 ; N 32. 9 ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_4$) -ber. : C 37. 8 ; H 4. 0 ; N 33. 1である。

【0052】

(実施例13)

ビス-(2-メトキシカルボニルアジリジノ)グリオキシム (18) の調製

この物質は融点212~214℃ (Zers.)、 $^1\text{H-NMR}$: δ 2. 36 (4 H、m、 CH_2) ; 2. 96 (2 H、m、CH) ; 3. 62 (6 H、s、 CH_3) ; 10. 71 (2 H、s、OH)、-CHN (%) gef. : C 42. 3 ; H 5. 0 ; N 19. 3 ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$) -ber. : C 42. 0 ; H 4. 9 ; N 19. 6である。

30

【0053】

(実施例14)

ビス-(2-カルバモイルアジリジノ)グリオキシム (19) の調製

この物質は融点300℃以上 (Zers.)、 $^1\text{H-NMR}$: δ 2. 28 (1 H、m、CH) ; 2. 40 (1 H、m、CH) ; 2. 83 (1 H、m、CH) ; 7. 09及び7. 24 (各々1 H、s、s、 NH_2) ; 10. 65 (1 H、s、OH)、-CHN (%) gef. : C 37. 1 ; H 4. 8 ; N 32. 1 ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_4$) -ber. : C 37. 5 ; H 4. 7 ; N 32. 8である。

【0054】

40

(実施例15)

2, 2'-アジノビス(1-アジリジノ-1-ヒドロキシイミノ)プロパン (20) の調製

この物質は融点172~174℃ (Zers.)、 $^1\text{H-NMR}$: δ 1. 91 (6 H、s、 CH_3) ; 2. 20 (8 H、s、 CH_2) ; 10. 9 (2 H、s、OH)、-CHN (%) gef. : C 46. 4 ; H 4. 5 ; N 32. 2 ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2 \times 0. 5 \text{H}_2\text{O}$) -ber. : C 46. 0 ; H 6. 6 ; N 32. 2である。

【0055】

(実施例16)

2, 2'-アジノビス[1-(2-カルバモイルアジリジノ)-1-ヒドロキシイミノ]ブ

50

ロパン (21) の調製

この物質は融点 $242 \sim 244^{\circ}\text{C}$ (Zers.)、 $^1\text{H-NMR}$: δ 1.98 (6H、s、 CH_3) ; 2.53 (2H、s、 CH_2) ; 2.53 (2H、m、 CH_2) ; 2.89 (2H、m、 CH) ; 7.04 及び 7.22 (各々 2H、s、s、 NH_2) ; 11.02 (2H、s、OH)、 $-\text{CHN}$ (%) gef. : C 41.6 ; H 5.4 ; N 32.1 ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_4 \times 0.5\text{H}_2\text{O}$) -ber. : C 41.5 ; H 5.5 ; N 32.3 である。

【0056】

(実施例 19)

本発明の化合物の抗増殖性 (増殖抑制性) の試験にはプロピジウムーヨードー検定法の変法「Dengler, W. A., Schulte, J., Berger, P. B., Mertelsmann, R., Fiebig, H. H.: Anti-Cancer Drugs 6, 522~532, (1995)」が以下に述べるように使用された。

10

【0057】

指数関数的な増殖段階にある細胞媒体 (RPMI 媒体、10% FCS) から腫瘍細胞が取り出され、計数され、96 マイクロ波滴下板「140 μL 細胞懸濁液、 1×10^5 または 5×10^4 (細胞/ mL)」に移される。24 時間放置後、その間に細胞は再び指数関数的増殖を再開するが、それぞれ、試験物質が溶けている媒体 10 μL ずつを添加する (各試験濃度は 3 倍とする)。3~6 日の培養後 (この期間は細胞の 2 倍増殖期によって異なる)、細胞培養媒体をプロピジウムーヨード (25 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を含有する新しい媒体の 200 μL と交換する。次いで、マイクロ滴下板は、細胞を完全に殺すために、24 時間、 -18°C に放置される。板から溶かし出した後、蛍光をミリポア Cytoflour 2350 (励起 530 nm、放出 620 nm) により測定する。試験化合物の IC_{50} 値は公式によって計算する。 IC_{50} 値を服用単位以内に決めることができない場合は、それぞれ、試験濃度の最低値または最高値が計算に使用される。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14

(72)発明者 シェスタコーヴァ イリナ
ラトヴィア国、エルヴィー１０５５ リガ、スピルベス シュトラーセ ７－３７

(72)発明者 カネベ イベタ
ラトヴィア国、エルヴィー１０６４ リガ、ツェンテンス シュトラーセ １６－２８

(72)発明者 ドムラチェヴァ イロナ
ラトヴィア国、エルヴィー１０６３ リガ、マスカヴァス シュトラーセ ３０３－８６

審査官 鈴木 智雄

(56)参考文献 Andrianov, V. G. and Ereemeev, A. V., Configuration of symmetrically substituted diaminoglyoximes, Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1991年, 27(1), 112-116頁
EREMEEV A V, CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS, 米国, 1982年, V18 N4, P369-374
Musluoglu, Emel and Ahsen, Vefa, Journal of Chemical Research, Synopses, 1999年, 2, 142-143頁

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)
A61K 31/33-33/44
C07D 203/12
CA/REGISTRY(STN)