

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-515383

(P2007-515383A)

(43) 公表日 平成19年6月14日(2007.6.14)

| | | |
|-------------------------------------|----------------------|-------------|
| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
| C O 7 D 263/56 (2006.01) | C O 7 D 263/56 C S P | 4 C O 5 6 |
| C O 7 D 277/66 (2006.01) | C O 7 D 277/66 | 4 C O 6 3 |
| C O 7 D 417/04 (2006.01) | C O 7 D 417/04 | 4 C O 8 6 |
| A 6 1 K 31/423 (2006.01) | A 6 1 K 31/423 | |
| A 6 1 K 31/428 (2006.01) | A 6 1 K 31/428 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 67 頁) 最終頁に続く | | |

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|-------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2006-516315 (P2006-516315) | (71) 出願人 | 505474717 |
| (86) (22) 出願日 | 平成16年6月24日 (2004.6.24) | | ソシエテ ド コンセイユ ド ルシェル |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成18年2月22日 (2006.2.22) | | シェ エ ダアップリケーション シャン |
| (86) 国際出願番号 | PCT/FR2004/001578 | | ティフィック (エス. セー. エール. アー |
| (87) 国際公開番号 | W02005/000843 | | . エス.) |
| (87) 国際公開日 | 平成17年1月6日 (2005.1.6) | | フランス国 エフー75016 パリ、リ |
| (31) 優先権主張番号 | 03/07648 | | ュ デュ ドクトゥール ブランシュ、4 |
| (32) 優先日 | 平成15年6月25日 (2003.6.25) | | 2 |
| (33) 優先権主張国 | フランス (FR) | (74) 代理人 | 100067817 |
| | | | 弁理士 倉内 基弘 |
| | | (74) 代理人 | 100126527 |
| | | | 弁理士 遠藤 朱砂 |
| | | (74) 代理人 | 100130465 |
| | | | 弁理士 吉田 匠 |
| 最終頁に続く | | | |

(54) 【発明の名称】 5又は6位で置換されたベンゾチアゾール-4, 7-ジオン及びベンゾオキサゾール-4, 7-ジオン並びにその製造方法

(57) 【要約】

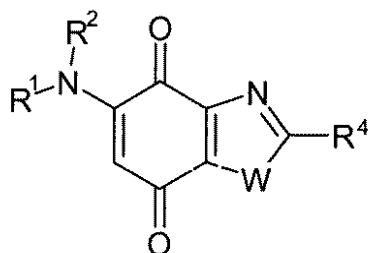
本発明は、それ自体任意で置換されていてもよいアミノ基で5又は6位をモノ置換されたベンゾチアゾール-4, 7-ジオン及びベンゾキサゾール-4, 7-ジオン誘導体並びにその中間体の製法に関する。上記誘導体はCdc25ホスファターゼ阻害剤であり、癌治療薬の製造に使用できる。上記誘導体は好ましくは下記ベンゾチアゾール-4, 7-ジオンである：2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-1,3-ベンゾチアゾール-4, 7-ジオン及び2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミノ]-1,3-ベンゾチアゾール-4, 7-ジオン。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

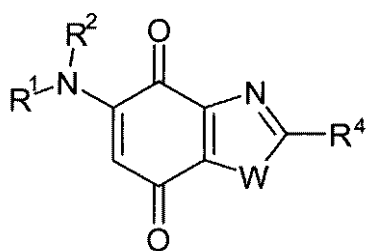
一般式 (III)₁ 又は一般式 (III)₂ の化合物の製造方法であり、一般式 (A) の化合物を一般式 $R^1 R^2 NH$ のアミンとプロトン性溶媒中で反応させることに特徴を有する製造方法；

【化 1】

(III)₁

10

【化 2】

(III)₂

20

但し、W は、一般式 (III)₁ ではイオウ原子、一般式 (III)₂ では酸素原子を表し、
 R^1 は水素原子又はアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、シクロアルキル、 $-(CH_2)-X-Y$ 、 $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$ 基若しくは $-CHR^{35}R^{36}$ 基を表し（上記 R^{35} 及び R^{36} はそれらを有する炭素原子と一緒にインダニル又はテトラリニル (tetralinyl) 基を形成するか、又は R^{35} 及び R^{36} はそれらを有する炭素原子と一緒に 5 ~ 7 員並びに O、N 及び S から選ばれる 1 ~ 2 のヘテロ原子を含有する飽和複素環を形成し、上記複素環の窒素原子はアルキル基及びベンジル基から選ばれる基により任意で置換されてもよい）；

30

R^1 は又、W が O を表す場合、更にハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル又はアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により 1 ~ 3 回任意で置換された、炭素環状アリール基を表し、

X は、1 の結合又は 1 ~ 5 炭素原子を含有する直鎖状若しくは分岐状アルキレン基を表し、

Y は、3 ~ 7 員環から独立して選ばれる 1 ~ 3 縮合環を含有する飽和炭素含有環式を表し

40

；又は Y は O、N 及び S から独立して選ばれる 1 ~ 2 のヘテロ原子を含有し、N 又は CH 構成員により X 基へ結合された飽和複素環を表し、上記飽和複素環は更に $-CHR^7-$ 、 $-CO-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-O-$ 及び $-S-$ から独立して選ばれる 2 ~ 6 の追加的構成員を含有し（上記 R^7 は水素原子又はアルキル基を表し、 R^8 は水素原子又はアルキル若しくはアラルキル基を表す）；又 Y はハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、 SO_2NHR^9 基及び $NR^{10}R^{11}$ 基の群から独立して選ばれる置換基により 1 ~ 3 回任意で置換された炭素環状若しくは複素環状アリール基を表し（上記 R^9 は水素原子又はアルキル若しくはフェニル基を表し、 R^{10} 及び R^{11} は独立してアルキル基を表す）、

Z は、1 の結合又は 1 ~ 5 炭素原子を含有する直鎖状若しくは分岐状アルキレン基を表し

50

、
 R^5 及び R^6 は水素原子、アルキル、アラルキル又は $-(CH_2)_n-OH$ 基（但し、 n は 1 ~ 6 の整数を表す）から独立して選ばれ、
 又は R^5 はアルコキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル又はアラルコキシカルボニル基を表し、 R^6 は水素原子又はメチル基を表し、
 又は R^5 及び R^6 は窒素原子と一緒に 1 ~ 2 ヘテロ原子を含有する 4 ~ 7 員複素環を形成し、上記複素環を構成する必須構成員は、 $-CR^{12}R^{13}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{14}-$ 基から独立して選ばれ（上記 R^{12} 及び R^{13} は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル基を表し、 R^{14} は水素原子又はアルキル若しくはアラルキル基を表し、又は R^{14} はハロゲン原子及びアルキル若しくはアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により 1 ~ 3 回任意で置換されたフェニル基を表す）、
 R^2 は水素原子又はアルキル若しくはアラルキル基を表し；
 又は R^1 及び R^2 は窒素原子と一緒に 1 ~ 2 ヘテロ原子を含有する 4 ~ 8 員複素環を形成し、上記複素環を構成する必須構成員は $-CR^{15}R^{16}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{17}-$ 基から独立して選ばれ（上記 R^{15} 及び R^{16} は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル基を表し、 R^{17} は水素原子又はアルキル若しくはアラルキル基を表す）；並びに
 R^4 はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、 $-CH_2-COOR^{18}$ 、 $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ 又は $-CH_2-NR^{21}R^{22}$ 基を表し、又 R^4 はハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ又は $NR^{37}R^{38}$ 基から独立して選ばれる置換基により 1 ~ 4 回任意で置換された炭素環状又は複素環状アリール基を表し、又は R^4 は、一緒にメチレンジオキシ又はエチレンジオキシ基を形成する 2 個の置換基を有するフェニル基を表し、
 R^{18} は水素原子又はアルキル基を表し、
 R^{19} は水素原子、アルキル基又はアラルキル基を表し、そのアリール基はハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、 SO_2NHR^{23} 基及び $NR^{24}R^{25}$ 基の群から独立して選ばれる置換基により 1 ~ 3 回任意で置換され（上記 R^{23} は水素原子又はアルキル若しくはフェニル基を表し、 R^{24} 及び R^{25} は独立してアルキル基を表す）、
 R^{20} は水素原子又はアルキル基を表し、
 又 R^{19} 及び R^{20} は窒素原子と一緒に 1 ~ 2 ヘテロ原子を含有する 4 ~ 7 員複素環を構成し、上記複素環を構成する必須構成員は $-CR^{26}R^{27}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{28}-$ 基から独立して選ばれ（上記 R^{26} 及び R^{27} は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル基を表し、 R^{28} は水素原子又はアルキル若しくはアラルキル基を表し、又 R^{28} はハロゲン原子及びアルキル若しくはアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により 1 ~ 3 回任意で置換されたフェニル基を表す）、
 R^{21} は水素原子、アルキル基又はアラルキル基を表し、そのアリール基はハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、 SO_2NHR^{29} 基及び $NR^{30}R^{31}$ 基の群から独立して選ばれる置換基により 1 ~ 3 回任意で置換され（上記 R^{29} は水素原子又はアルキル若しくはフェニル基を表し、 R^{30} 及び R^{31} は独立してアルキル基を表す）、
 R^{22} は水素原子又はアルキル基を表し、
 又は R^{21} 及び R^{22} は窒素原子と一緒に 1 ~ 2 ヘテロ原子を含有する 4 ~ 7 員複素環を形成し、上記複素環を構成する必須構成員は $-CR^{32}R^{33}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{34}-$ 基から独立して選ばれ（上記 R^{32} 及び R^{33} は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル基を表し、 R^{34} は水素原子、アルキル又はアラルキル基を表し、又は R^{34} はハロゲン原子及びアルキル若しくはアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により 1 ~ 3 回任意で置換されたフェニル基を表す）、
 R^{37} 及び R^{38} は水素原子及びアルキル基から独立して選ばれるか、又は R^{37} 及び R^{38} は窒素原子と一緒に 1 ~ 2 ヘテロ原子を含有する 4 ~ 7 員複素環を形成し、上記複素環を構成する必須構成員は $-CR^{39}R^{40}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{41}-$ 基から独立して選ばれ

10

20

30

40

50

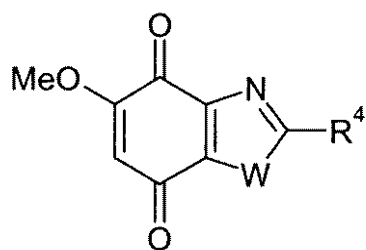
(上記 R^{39} 及び R^{40} は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル基を表し、 R^{41} は水素原子又はアルキル基を表す)、

又は R^4 は $-CH_2-Ar$ 基を表し(上記 Ar はハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ又は $NR^{42}R^{43}$ 基から独立して選ばれる置換基により 1 ~ 4 回、好ましくは 1 ~ 3 回任意で置換されたアリール基を表す)、又は R^4 はビフェニル基を表し、

R^{42} 及び R^{43} は水素原子及びアルキル基から独立して選ばれるか、又は R^{42} 及び R^{43} は窒素原子と一緒に 1 ~ 2 ヘテロ原子を含有する 4 ~ 7 員複素環を形成し、上記複素環を構成する必須構成員は $-CR^{44}R^{45}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{46}-$ 基から独立して選ばれる(上記 R^{44} 及び R^{45} は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル基を表し、 R^{46} は水素原子又はアルキル基を表す)；

10

【化 3】



(A)

20

但し、 W はイオウ原子又は酸素原子を表し、 R^4 は一般式 (III)₁ 又は (III)₂ における意味と同じである。

【請求項 2】

一般式 (III)₁ 又は (III)₂ の化合物は下記で表される請求項 1 の方法：

R^1 は $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$ 基を表し；

R^2 は水素原子を表し；並びに

R^4 はアルキル基又は、1 ~ 4、好ましくは 1 ~ 3 のハロゲン原子により又は 1 の NR^{37}

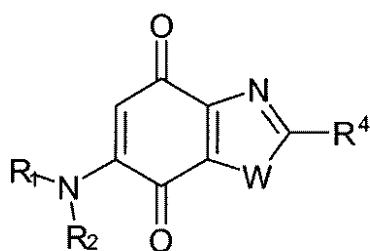
R^{38} 基により任意で置換された、フェニル、ピリジル、チエニル若しくはフラニル基を表し、又 R^4 は $-CH_2-Ar$ 基(但し、 Ar はハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により 1 ~ 4 回、好ましくは 1 ~ 3 回任意で置換されたフェニル又はナフチル基を表す)を表す。

30

【請求項 3】

一般式 (III)₃ の化合物又は一般式 (III)₄ の化合物の製造方法であり、一般式 (K) の化合物を一般式 R^1R^2NH のアミンとプロトン性溶媒中で反応させることに特徴を有する製造方法；

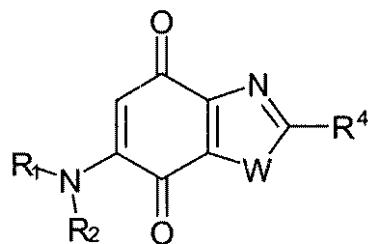
【化 4】



(III)₃

40

【化 5】

(III)₄

10

但し、Wは一般式(III)₃ではイオウ原子、一般式(III)₄では酸素原子を表し、

R¹は水素原子又はアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、シクロアルキル、 $-(CH_2)-X-Y$ 、 $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$ 基若しくは $-CHR^{35}R^{36}$ 基を表し(上記R³⁵及びR³⁶はそれらを有する炭素原子と一緒にインダニル又はテトラリニル基を形成するか、又はR³⁵及びR³⁶はそれらを有する炭素原子と一緒に5～7員並びにO、N及びSから選ばれる1～2のヘテロ原子を含有する飽和複素環を形成し、上記複素環の窒素原子はアルキル基及びベンジル基から選ばれる基により任意で置換されてもよい)；

R¹は又、WがOを表す場合、更にハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル又はアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により1～3回任意で置換された、炭素環状アリール基を表し、

20

Xは、1の結合又は1～5炭素原子を含有する直鎖状若しくは分岐状アルキレン基を表し、

Yは、3～7員環から独立して選ばれる1～3縮合環を含有する飽和炭素含有環式を表し；又はYはO、N及びSから独立して選ばれる1～2のヘテロ原子を含有し、N又はCH構成員によりX基へ結合された飽和複素環を表し、上記飽和複素環は更に $-CHR^7-$ 、 $-CO-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-O-$ 及び $-S-$ から独立して選ばれる2～6の追加的構成員を含有し(上記R⁷は水素原子又はアルキル基を表し、R⁸は水素原子又はアルキル若しくはアラルキル基を表す)；又Yはハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、 SO_2NHR^9 基及び $NR^{10}R^{11}$ 基の群から独立して選ばれる置換基により1～3回任意で置換された炭素環状若しくは複素環状アリール基を表し(上記R⁹は水素原子又はアルキル若しくはフェニル基を表し、R¹⁰及びR¹¹は独立してアルキル基を表す)、

30

Zは、1の結合又は1～5炭素原子を含有する直鎖状若しくは分岐状アルキレン基を表し、

R⁵及びR⁶は水素原子、アルキル、アラルキル又は $-(CH_2)_n-OH$ 基(但し、nは1～6の整数を表す)から独立して選ばれ、

又はR⁵はアルコキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル又はアラルコキシカルボニル基を表し、R⁶は水素原子又はメチル基を表し、

40

又はR⁵及びR⁶は窒素原子と一緒に1～2ヘテロ原子を含有する4～7員複素環を形成し、上記複素環を構成する必須構成員は、 $-CR^{12}R^{13}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{14}$ 基から独立して選ばれ(上記R¹²及びR¹³は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル基を表し、R¹⁴は水素原子又はアルキル若しくはアラルキル基を表し、又はR¹⁴はハロゲン原子及びアルキル若しくはアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により1～3回任意で置換されたフェニル基を表す)、

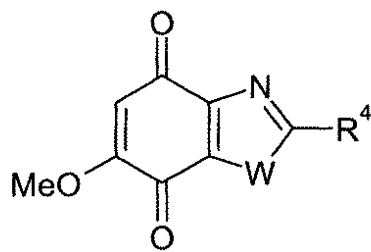
R²は水素原子又はアルキル若しくはアラルキル基を表し；

又はR¹及びR²は窒素原子と一緒に1～2ヘテロ原子を含有する4～8員複素環を形成し、上記複素環を構成する必須構成員は $-CR^{15}R^{16}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{17}$ 基から独立して選ばれ(上記R¹⁵及びR¹⁶は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル

50

基を表し、 R^{17} は水素原子又はアルキル若しくはアラルキル基を表す)；並びに
 R^4 はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、 $-CH_2-COOR^{18}$ 、 $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ 又は $-CH_2-NR^{21}R^{22}$ 基を表し、又 R^4 はハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ又は $NR^{37}R^{38}$ 基から独立して選ばれる置換基により1～4回任意で置換された炭素環状又は複素環状アリール基を表し、又は R^4 は、一緒にメチレンジオキシ又はエチレンジオキシ基を形成する2個の置換基を有するフェニル基を表し、
 R^{18} は水素原子又はアルキル基を表し、
 R^{19} は水素原子、アルキル基又はアラルキル基を表し、そのアリール基はハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、 SO_2NHR^{23} 基及び $NR^{24}R^{25}$ 基の群から独立して選ばれる置換基により1～3回任意で置換され(上記 R^{23} は水素原子又はアルキル若しくはフェニル基を表し、 R^{24} 及び R^{25} は独立してアルキル基を表す)、
 R^{20} は水素原子又はアルキル基を表し、
 又 R^{19} 及び R^{20} は窒素原子と一緒に1～2ヘテロ原子を含有する4～7員複素環を構成し、上記複素環を構成する必須構成員は $-CR^{26}R^{27}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{28}-$ 基から独立して選ばれ(上記 R^{26} 及び R^{27} は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル基を表し、 R^{28} は水素原子又はアルキル若しくはアラルキル基を表し、又 R^{28} はハロゲン原子及びアルキル若しくはアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により1～3回任意で置換されたフェニル基を表す)、
 R^{21} は水素原子、アルキル基又はアラルキル基を表し、そのアリール基はハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、 SO_2NHR^{29} 基及び $NR^{30}R^{31}$ 基の群から独立して選ばれる置換基により1～3回任意で置換され(上記 R^{29} は水素原子又はアルキル若しくはフェニル基を表し、 R^{30} 及び R^{31} は独立してアルキル基を表す)、
 R^{22} は水素原子又はアルキル基を表し、
 又は R^{21} 及び R^{22} は窒素原子と一緒に1～2ヘテロ原子を含有する4～7員複素環を形成し、上記複素環を構成する必須構成員は $-CR^{32}R^{33}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{34}-$ 基から独立して選ばれ(上記 R^{32} 及び R^{33} は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル基を表し、 R^{34} は水素原子、アルキル又はアラルキル基を表し、又は R^{34} はハロゲン原子及びアルキル若しくはアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により1～3回任意で置換されたフェニル基を表す)、
 R^{37} 及び R^{38} は水素原子及びアルキル基から独立して選ばれるか、又は R^{37} 及び R^{38} は窒素原子と一緒に1～2ヘテロ原子を含有する4～7員複素環を形成し、上記複素環を構成する必須構成員は $-CR^{39}R^{40}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{41}-$ 基から独立して選ばれ(上記 R^{39} 及び R^{40} は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル基を表し、 R^{41} は水素原子又はアルキル基を表す)；
 又は R^4 は $-CH_2-Ar$ 基を表し(上記 Ar はハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ又は $NR^{42}R^{43}$ 基から独立して選ばれる置換基により1～4回、好ましくは1～3回任意で置換されたアリール基を表す)、又は R^4 はビフェニル基を表し、
 R^{42} 及び R^{43} は水素原子及びアルキル基から独立して選ばれるか、又は R^{42} 及び R^{43} は窒素原子と一緒に1～2ヘテロ原子を含有する4～7員複素環を形成し、上記複素環を構成する必須構成員は $-CR^{44}R^{45}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{46}-$ 基から独立して選ばれ(上記 R^{44} 及び R^{45} は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル基を表し、 R^{46} は水素原子又はアルキル基を表す)；

【化 6】



(K)

10

但し、Wはイオウ原子又は酸素原子を表し、 R^4 は一般式(III)₃又は(III)₄における意味と同じである。

【請求項 4】

一般式(III)₃又は(III)₄の化合物で：

R^1 は $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$ 基を表し；

R^2 は水素原子を表し；

R^4 はアルキル基又は、1～4、好ましくは1～3のハロゲン原子により又は1の NR^{37}

R^{38} 基により任意で置換された、フェニル、ピリジル、チエニル若しくはフラニル基を表し、又 R^4 は $-CH_2-Ar$ 基（但し、Arはハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により1～4回、好ましくは1～3回任意で置換されたフェニル又はナフチル基を表す）を表す；請求項3の方法。

20

【請求項 5】

請求項1及び3の一般式(III)₁、(III)₂、(III)₃及び(III)₄の化合物の一つであり、下記から選ばれる化合物：

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

2 - (2, 5 - ジクロロチエン - 3 - イル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

2 - (2, 5 - ジクロロチエン - 3 - イル) - 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (1 - ナフチル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

2 - (1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

2 - (4 - ブチルフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (2 - ナフチル) - 1, 3 - ベ

50

10

20

30

40

50

3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ア
 ミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフ
 エニル) - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ
 } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 , 6 - ジクロロベンジル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ }
 - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル]
 アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ; 10
 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (1 - ナフチルメチル) - 1 ,
 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 - ブロモフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1
 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1
 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1
 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - ブロモフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 20
 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 , 5 - ジブロモフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ
] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] -
 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミ
 ノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 2 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロ
 フェニル) - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - ブロモ - 3 - メチルフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) 30
 アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - エチルフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1
 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)
 アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ
 フェニル) - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミ
 ノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル 40
) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチ
 ル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - ヘキシル - 1 , 3 - ベンゾチア
 ザール - 4 , 7 - ジオン ;
 又はそれらの塩。

【請求項 6】

下記化合物から選ばれる請求項 5 の化合物：

2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル]
 アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;

6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (2 - ナフチル) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;

6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (4 - エチルフェニル) - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;

又はそれらの塩。

【請求項 7】

下記化合物から選ばれる請求項 1 の一般式 (III)₁ の化合物 :

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;

2 - (2 , 5 - ジクロロチエン - 3 - イル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ; 10

2 - (2 , 5 - ジクロロチエン - 3 - イル) - 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;

5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;

2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;

2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;

2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ; 20

又はそれらの塩。

【請求項 8】

請求項 5 ~ 7 いずれか 1 項記載の化合物又はその医薬的に適用可能な塩から選ばれる医薬用化合物。

【請求項 9】

請求項 5 ~ 7 いずれか 1 項記載の化合物又はその医薬的に適用可能な塩の、癌治療薬製造のための使用。

【請求項 10】

上記癌は乳癌、リンパ腫、頸部及び頭部癌、肺癌、腸癌、前立腺癌及びすい臓癌から選ばれる請求項 9 の使用。 30

【請求項 11】

新規な工業製品としての、W がイオウ原子を表す場合は R⁴ はメチルではない一般式 (A) の請求項 1 の化合物又はその塩。

【請求項 12】

新規な工業製品としての、W がイオウ原子を表す場合は R⁴ はフェニル基ではない一般式 (K) の請求項 1 の化合物又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、Cdc25ホスファターゼ、特にCdc25 - Cホスファターゼ、及び/又はCD45ホスファターゼを抑制する、5位又は6位で置換されたベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン及びベンゾオキサゾール - 4 , 7 - ジオンの特定の誘導体、並びにこれら誘導体の製造方法及びこの方法の実施に使用できる合成中間体の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

有糸分裂又は減数分裂中の細胞周期の異なる段階間の転移の調整是一群の蛋白質により行われ、その酵素活性は異なるリン酸化の段階と関連する。これらの段階は2種の大きな酵素種：キナーゼ及びホスファターゼにより調節される。

50

従って、細胞周期の異なる段階の同期化は、全ての生物界（微生物、酵母、脊椎動物、植物）中のそれぞれのサイクルで細胞構造体の再組織化を可能とする。キナーゼの中でも、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）は細胞周期のこのコントロールに主要な役割を果たす。これら異なるCDKの酵素活性は反対に作用する2種の別々の酵素ファミリーによりコントロールされる（Jesus及びOzon、Prog.Cell Cycle Res.(1995)、1、215-228）。第一の種類はある種のアミノ酸のリン酸化によりCDKを非活性化するWee1及びMik1等のキナーゼが挙げられる（Den Haeseら、Mol.Biol.Cell(1995)、6、371-385）。二番目の種類として、CDKのチロシン及びスレオニン残基の脱リン酸化によりCDKを活性化するCdc25等ホスファターゼが挙げられる（Gouldら、Science(1990)、250、1573-1576）。

【0003】

ホスファターゼは3種のグループ：セリン/スレオニンホスファターゼ（PPase）、チロシンホスファターゼ（PTPase）及び二重特異性ホスファターゼ（DSPase）に分類される。これらホスファターゼは数多くの細胞機能のレギュレーションに重要な役割を有する。

ヒトCdc25ホスファターゼに関して、3種の遺伝子（Cdc25-A、Cdc25-B及びCdc25-C）はCdc25蛋白質をコードする。

更に、Cdc25B遺伝子の選択的スプライシングから生じる変異体が特定された（例えばBaldinら、Oncogene(1997)、14、2485-2495参照）。

腫瘍形成におけるCdc25ホスファターゼの役割は、現在更に良く知られておりこれらホスファターゼの作用機構は特に下記資料に示されている：Galaktionovら、Science(1995)、269、1575-1577;Galaktionovら、Nature(1996)、382、511-517;並びにMailandら、Science(2000)、288、1425-1429。

【0004】

特に現在、Cdc25の異なる形の過発現が数多くの種類のヒト腫瘍で報告されている：

乳癌：Cangiら、要旨集2984、AACRサンフランシスコ会議、2000参照；

リンパ腫：Hernandezら、Int.J.Cancer(2000)、89、148-152及びHernandezら、Cancer Res.(1998)、58、1762-1767参照；

頸部及び頭部癌：Gasparottoら、Cancer Res.(1997)、57、2366-2368参照；

すい臓癌：Junchao Guoら、Oncogene(2004)、23、71-81参照。

更に、E.Sausvilleらは、60ラインのパネル中のCdc25-Bの発現レベル及びそのCDK阻害剤への感受性の間の逆相関関係を報告し、それによりCdc25の存在はある種の抗新生物性薬、好ましくはCDK阻害剤への抵抗性をもたらす可能性を示唆した（Hoseら、AACR会報、要約3571、サンフランシスコ、2000）。

従って他の目的の中で、医薬産業は現在Cdc25ホスファターゼを抑制できる化合物を、それらを特に抗癌剤として使用するために求めている。

【0005】

Cdc25ホスファターゼは又、アルツハイマー病等の神経変性疾患においても作用し（Zhouら、Cell Mol.Life Sci.(1999)、56(9-10)、788-806;Dingら、Am.J.Pathol.(2000)、157(6)、1983-90;Vincentら、Neuroscience(2001)、105(3)、639-50参照）、その作用はこれら疾患を同様に治療するために、これらホスファターゼへの抑制活性を有する化合物を使用できることを予測させる。

【0006】

本発明の他の目的は、臓器移植の拒絶反応の予防若しくは対処用又は自己免疫性疾患の治療薬の探求である。これら障害/疾患では、リンパ球及び単球/マクロファージの不適切な活性化が生じる。現在知られている免疫抑制性薬は副作用を有し、その副作用は炎症を引き起こし維持する造血細胞中のシグナル経路を特異的に標的とする製品により消滅又は緩和できる。

CD45ホスファターゼは、そのネガティブレギュレーションサイトp56^{lck}及びp59^{fyn}は脱リン酸化可能である、srcファミリーのチロシンキナーゼのリン酸化及び活性を調節することにより、Tリンパ球上のレセプターからのシグナル伝達中で重要な役割を果た

10

20

30

40

50

す。

【 0 0 0 7 】

従ってCD45ホスファターゼは、免疫性疾患の治療に可能性のある標的である。実際、抗-CD45抗体によるCD45ホスファターゼのブロックは、Tリンパ球のin vitro活性化を抑制する(Prickett及びHart、Immunology(1990)、69、250-256)。同様に、CD45を発現しないトランスジェニックマウス(CD45ノックアウトマウス)のTリンパ球は、抗原による刺激に应答しない(Trowbridge及びThomas、Annu.Rev.Immunol.(1994)、12、85-116)。

更に、CD45はL y nに關係するサブユニットを脱リン酸化でき、それはカルシウムの流動及び肥満細胞の活性化を引き起こす。Hamaguchiら(Bioorg.Med.Chem.Lett.(2000)、10、2657-2660)は、特定のCD45阻害剤(280 n MでI C₅₀)がラット腹膜性肥満細胞からのヒスタミンの放出を抑制し、マウスをアナフィラキシーショックから保護することを示した。

【非特許文献1】Jesus及びOzon、Prog.Cell Cycle Res.(1995)、1、215-228

【非特許文献2】Den Haeseら、Mol.Biol.Cell(1995)、6、371-385

【非特許文献3】Gouldら、Science(1990)、250、1573-1576

【非特許文献4】Baldinら、Oncogene(1997)、14、2485-2495

【非特許文献5】Galaktionovら、Science(1995)、269、1575-1577

【非特許文献6】Galaktionovら、Nature(1996)、382、511-517

【非特許文献7】Mailandら、Science(2000)、288、1425-1429

【非特許文献8】Cangiら、要旨集2984、AACRサンフランシスコ会議、2000

【非特許文献9】Hernandezら、Int.J.Cancer(2000)、89、148 - 152

【非特許文献10】Hernandezら、Cancer Res.(1998)、58、1762 - 1767

【非特許文献11】Gasparottoら、Cancer Res.(1997)、57、2366 - 2368

【非特許文献12】Junchao Guoら、Oncogene(2004)、23、71 - 81

【非特許文献13】Hoseら、AACR会報、要約3571、サンフランシスコ、2000

【非特許文献14】Zhouら、Cell Mol.Life Sci.(1999)、56(9-10)、788-806

【非特許文献15】Dingら、Am.J.Pathol.(2000)、157(6)、1983-90

【非特許文献16】Vincentら、Neuroscience(2001)、105(3)、639-50

【非特許文献17】Prickett及びHart、Immunology(1990)、69、250-256

【非特許文献18】Trowbridge及びThomas、Annu.Rev.Immunol.(1994)、12、85-116

【非特許文献19】Hamaguchiら(Bioorg.Med.Chem.Lett.(2000)、10、2657-2660

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 8 】

上記より、CD45ホスファターゼ抑制薬の研究の利点は特に下記利益がある場合明らかである：特に下記の場合に一般的な免疫抑制性効果を得る：

／自己免疫性疾患(Zongら、J.Mol.Med.(1998)、76(8)、572-580)、例えば多発性硬化症又は自己免疫の脳炎(Yacyshynら、Dig.Dis.Sci.(1996)、41(12)、2493-8)等、及び糖尿病(S himadaら、J.Autoimmun.(1996)、9(2)、263-269)の治療の範囲；

移植拒絶反応の治療の範囲；

／一般的炎症の治療、特に：

関節炎(Pelegriら、Clin.Exp.Immunol.(2001)、125(3)、470-477)、リウマチ性関節炎、リウマチ性疾患、結膜炎(Iwamotoら、Graefes Arch.Clin.Ophthalmol.(1999)、237(5)、407-414)及びかゆみ性疾患の治療の範囲；

消化性炎症性疾患、例えばクローン病(Yacyshynら、Dig.Dis.Sci.(1996)、41(12)、2493-2498)、出血性直腸結腸炎及び肝炎(Volpesら、Hepatology(1991)、13(5)、826-829)等の治療の範囲；並びに

／アレルギーの治療(Pawlikら、Tohoku J.Exp.Med.(1997)、182(1)、1-8)。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 9 】

本発明はCdc25ホスファターゼ抑制薬（特にCdc25 - Cホスファターゼ抑制薬）、及び／又はCD45ホスファターゼ抑制薬を提供し、それはここで特定される一般式(I)、(II)及び(III)に対応するベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン及びベンゾオキサゾール - 4 , 7 - ジオンの誘導体である。上記より、これら化合物は薬品として、好ましくは下記疾患／障害の治療中に使用できる：

単独又は他の治療と組み合わせた腫瘍性増殖の抑制；

単独又は他の治療と組み合わせた正常細胞増殖の抑制；

アルツハイマー病等の神経変性疾患；

先天性脱毛症の予防；

外因性産物誘発脱毛症の予防；

放射線誘発脱毛症の予防；

天然性又は誘起性正常細胞アポトーシスの予防；

減数分裂及び受精の予防；

卵母細胞の成熟化の予防；

C D K 阻害剤の使用が報告されている全ての疾患／全ての障害、特に非腫瘍性増殖性疾患（例えば：血管形成、乾癬又は再狭窄）、腫瘍性増殖性疾患、寄生虫（原生動物の増殖）、ウィルス性感染、神経変性疾患、筋障害；

ビタミンK及びその誘導体の臨床的使用に対応する全ての疾患／全ての障害；

自己免疫性疾患、例えば多発性硬化症及びリウマチ性関節炎等；並びに糖尿病。

10

20

【0010】

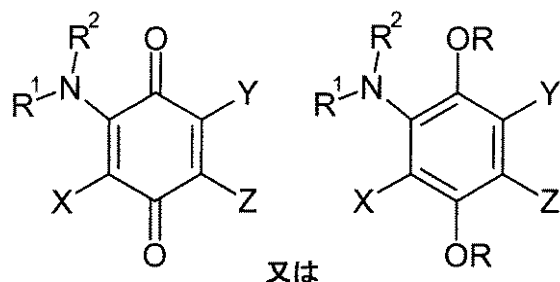
更に、本発明の化合物は又、Cdc25ホスファターゼ抑制性を理由として、微生物、特に酵母の増殖を抑制するために使用できる。これらの化合物の利点の一つは健康な細胞への低い毒性である。

ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン及びベンゾオキサゾール - 4 , 7 - ジオンの数種の誘導体は公知である。

【0011】

特に、ドイツ国特許GB1534275号は除草剤に関し、その活性成分は下記一般式の一つに対応する化合物である。

【化1】



(A1) 又は (A2)

30

40

但し、R¹は特に水素原子又はアルキル若しくはシクロアルキル基を表し；

R²は特に水素原子、アルキル又はシクロアルキル基を表し；

Xは特にハロゲン原子又はアルコキシ基を表し；

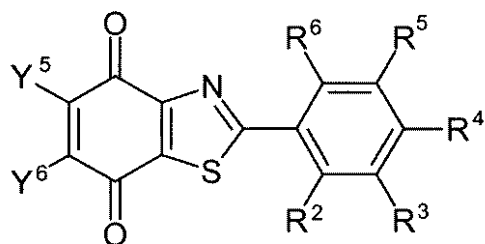
Y及びZは特にそれらを有する炭素原子と一緒にアルキル基で任意に置換されたチアゾール環を表すことができ；並びに

Rは特にアルキル基を表す。

【0012】

更に、国際公開99/32115号には一般式(A3)の化合物が記載されている。

【化2】



(A3)

10

但し、置換基 $R^2 \sim R^6$ は水素原子、電子供与基、電子吸引基及び電子調整 (modulating) 基の群から選ばれ；

Y^5 及び Y^6 は特に水素原子、電子供与基、電子吸引基及び電子調整基の群から選ばれる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

国際公開99/32115号中、用語「電子供与基」は電子的密度を与える傾向を有する官能基を言い；アルキル、アルケニル及びアルキニル基が挙げられる。本出願書類を通して、「電子吸引基」は電子的密度を引きつける傾向を有する官能基を言い；シアノ、アシル、カルボニル、フルオロ、ニトロ、スルホニル及びトリハロメチル基が挙げられる。最後に、「電子調整基」は、電子的密度を調整する傾向のある官能基として本明細書で特定され、それは電子を吸引及び供与の両方ができ、従って芳香族親電子的置換反応中でカチオン性中間体を安定化でき；例えばアミノ基（例えば $-NH_2$ 、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ）、ヒドロキシ、アルコキシ又はアリール、複素環状基、ハロゲン原子等の官能基が挙げられる。

20

【0014】

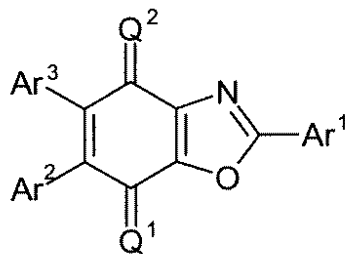
一般式 (A3) の化合物は、リアノジンレセプターのモジュレーターとして示され、殺虫剤又は、例えばうつ血性心不全、偏頭痛、高血圧、パーキンソン病若しくはアルツハイマー病の治療又は流産の予防用治療薬として使用できる。

【0015】

最後に、一般式 (A4) のベンゾオキサゾール - 4, 7 - ジオンの誘導体は、光受容体の感光性層の活性成分として記載されている。

30

【化3】



(A4)

40

但し、 Ar^1 は任意で置換されたアリール基を表し、それぞれの Ar^2 及び Ar^3 は水素原子又は任意で置換されたアリール基を表し、それぞれの Q^1 及び Q^2 は特に O を表す。

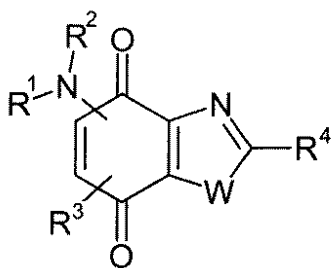
【0016】

国際出願PCT/FR02/04544(国際公開03/055868号として出版された)中で、Cdc25ホスファターゼ抑制薬、特にCdc25 - Cホスファターゼ抑制薬、及び/又はCD45ホスファターゼ抑制薬として、本出願人は一般式(1)の化合物及びその医薬的に適用可能な塩を記載し

50

た。

【化 4】



(I)

10

但し、 R^1 は水素原子又はアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、シクロアルキル、 $-(CH_2)-X-Y$ 、 $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$ 基若しくは $-CHR^{35}R^{36}$ 基を表し（上記 R^{35} 及び R^{36} はそれらを有する炭素原子と一緒にインダニル又はテトラリニル基を形成するか、又は R^{35} 及び R^{36} はそれらを有する炭素原子と一緒に5～7員並びにO、N及びSから選ばれる1～2のヘテロ原子を含有する飽和複素環を形成し、上記複素環の窒素原子はアルキル基及びベンジル基から選ばれる基により任意で置換されてもよい）；

20

R^1 は又、WがOを表す場合、更にハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル又はアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により1～3回任意で置換された、炭素環状アリール基を表し、

Xは、1の結合又は1～5炭素原子を含有する直鎖状若しくは分岐状アルキレン基を表し、

【0017】

Yは、3～7員環から独立して選ばれる1～3縮合環を含有する飽和炭素含有環式を表し；又はYはO、N及びSから独立して選ばれる1～2のヘテロ原子を含有し、N又はCH構成員によりX基へ結合された飽和複素環を表し、上記飽和複素環は更に $-CHR^7-$ 、 $-CO-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-O-$ 及び $-S-$ から独立して選ばれる2～6の追加的構成員を含有し（上記 R^7 は水素原子又はアルキル基を表し、 R^8 は水素原子又はアルキル若しくはアラルキル基を表す）；又Yはハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、 SO_2NHR^9 及び $NR^{10}R^{11}$ 基の群から独立して選ばれる置換基により1～3回任意で置換された炭素環状若しくは複素環状アリール基を表し（上記 R^9 は水素原子又はアルキル若しくはフェニル基を表し、 R^{10} 及び R^{11} は独立してアルキル基を表す）、

30

Zは、1の結合又は1～5炭素原子を含有する直鎖状若しくは分岐状アルキレン基を表し、

【0018】

R^5 及び R^6 は水素原子、アルキル、アラルキル又は $-(CH_2)_n-OH$ 基（但し、nは1～6の整数を表す）から独立して選ばれ、

40

又は R^5 はアルコキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル又はアラルコキシカルボニル基を表し、 R^6 は水素原子又はメチル基を表し、

又は R^5 及び R^6 は窒素原子と一緒に1～2ヘテロ原子を含有する4～7員複素環を形成し、上記複素環を構成する必須構成員は、 $-CR^{12}R^{13}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{14}$ 基から独立して選ばれ（上記 R^{12} 及び R^{13} は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル基を表し、 R^{14} は水素原子又はアルキル若しくはアラルキル基を表し、又は R^{14} はハロゲン原子及びアルキル若しくはアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により1～3回任意で置換されたフェニル基を表す）、

50

【0019】

R^2 は水素原子又はアルキル若しくはアラルキル基を表し；

又は R^1 及び R^2 は窒素原子と一緒に1～2ヘテロ原子を含有する4～8員複素環を形成し、上記複素環を構成する必須構成員は $-CR^{15}R^{16}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{17}-$ 基から独立して選ばれ（上記 R^{15} 及び R^{16} は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル基を表し、 R^{17} は水素原子又はアルキル若しくはアラルキル基を表す）；

R^3 は水素原子、ハロゲン原子、又はアルキル、ハロアルキル、アルコキシ若しくはアルキルチオ基を表し；

R^4 はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、 $-CH_2-COOR^{18}$ 、 $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ 又は $-CH_2-NR^{21}R^{22}$ 基を表し、又 R^4 はハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ又は $NR^{37}R^{38}$ 基から独立して選ばれる置換基により1～4回任意で置換された炭素環状又は複素環状アリール基を表し、又は R^4 は、一緒にメチレンジオキシ又はエチレンジオキシ基を形成する2個の置換基を有するフェニル基を表し、

10

【0020】

R^{18} は水素原子又はアルキル基を表し、

R^{19} は水素原子、アルキル基又はアラルキル基を表し、そのアリール基はハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、 SO_2NHR^{23} 基及び $NR^{24}R^{25}$ 基の群から独立して選ばれる置換基により1～3回任意で置換され（上記 R^{23} は水素原子又はアルキル若しくはフェニル基を表し、 R^{24} 及び R^{25} は独立してアルキル基を表す）、

20

【0021】

R^{20} は水素原子又はアルキル基を表し、

又 R^{19} 及び R^{20} は窒素原子と一緒に1～2ヘテロ原子を含有する4～7員複素環を構成し、上記複素環を構成する必須構成員は $-CR^{26}R^{27}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{28}-$ 基から独立して選ばれ（上記 R^{26} 及び R^{27} は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル基を表し、 R^{28} は水素原子又はアルキル若しくはアラルキル基を表し、又 R^{28} はハロゲン原子及びアルキル若しくはアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により1～3回任意で置換されたフェニル基を表す）、

R^{21} は水素原子、アルキル基又はアラルキル基を表し、そのアリール基はハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、 SO_2NHR^{29} 基及び $NR^{30}R^{31}$ 基の群から独立して選ばれる置換基により1～3回任意で置換され（上記 R^{29} は水素原子又はアルキル若しくはフェニル基を表し、 R^{30} 及び R^{31} は独立してアルキル基を表す）、

30

【0022】

R^{22} は水素原子又はアルキル基を表し、

又は R^{21} 及び R^{22} は窒素原子と一緒に1～2ヘテロ原子を含有する4～7員複素環を形成し、上記複素環を構成する必須構成員は $-CR^{32}R^{33}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{34}-$ 基から独立して選ばれ（上記 R^{32} 及び R^{33} は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル基を表し、 R^{34} は水素原子、アルキル又はアラルキル基を表し、又は R^{34} はハロゲン原子及びアルキル若しくはアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により1～3回任意で置換されたフェニル基を表す）、

40

【0023】

R^{37} 及び R^{38} は水素原子及びアルキル基から独立して選ばれるか、又は R^{37} 及び R^{38} は窒素原子と一緒に1～2ヘテロ原子を含有する4～7員複素環を形成し、上記複素環を構成する必須構成員は $-CR^{39}R^{40}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{41}-$ 基から独立して選ばれ（上記 R^{39} 及び R^{40} は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル基を表し、 R^{41} は水素原子又はアルキル基を表す）；並びに

WはO又はSを表す。

上記化合物は従ってCdc25ホスファターゼ、特にCdc25-Cホスファターゼ及び/又はCD45ホスファターゼ抑制薬を製造するために使用できる。

50

【0024】

「アルキル」とは、特記しない限り1～12炭素原子、好ましくは1～10炭素原子、更に好ましくは1～8炭素原子（特に1～6炭素原子）を含有する直鎖状又は分岐状アルキル基を意味する。「シクロアルキル」とは、特記しない限り3～7炭素原子を含有するシクロアルキル基を意味する。「炭素環状又は複素環状アリール」とは、少なくとも1の芳香族環を含む1～3縮合環を有する炭素環式又は複素環式を意味し、上記環式は、それを構成する少なくとも1の環がヘテロ原子（O、N又はS）を含有する場合、複素環状と呼ばれ；上記炭素環状又は複素環状アリール基が特記せずに「置換されている」とされる場合、その炭素環状又は複素環状アリール基は、1～3回、好ましくは1～2回、水素原子とは異なる基、特記しない限りハロゲン原子及びアルキル又はアルコキシ基から選ばれ

10

【0025】

シクロアルキルアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ及びアラルキル基は、それぞれシクロアルキルアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ及びアラルキル基を意味し、そのアルキル、シクロアルキル及びアリール基は上記の意味を有する。

基が1～3回任意で置換されたと表される場合、それは好ましくは1～2回任意で置換され、更に好ましくは任意で1回置換されている。

20

【0026】

1～6炭素原子を有する直鎖状又は分岐状アルキルは、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル基を意味する。ハロアルキルは、好ましくはトリフルオロメチル基を意味する。ハロアルコキシは、好ましくはトリフルオロメトキシ基を意味する。炭素環状アリールは、好ましくはフェニル及びナフチル基を意味する。アラルキルは、好ましくはフェニルアルキル基、更に好ましくはベンジル基を意味する。3～7員環から独立して選ばれる1～3縮合環を含有する飽和炭素含有環式は、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル及びアダマンチル基を意味する。複素環状又はヘテロアリールのアリールは、好ましくはチエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル及びピリジル基を意味する。最後に、ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又は沃素原子を意味する。

30

【0027】

医薬的に適用可能な塩は、特に塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸、リン酸、ニリン酸及び硝酸等の無機酸、又は酢酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、パモエート及びステアリン酸等の有機酸の付加塩を意味する。又本発明の範囲内には、それらが使用できる場合には、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等の塩基から形成される塩が含まれる。医薬的に適用可能な塩の他の例として、「Salt selection for basic drugs」Int.J.Pharm.(1986)、33,201-217を資料とする。

40

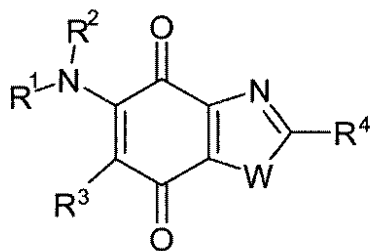
【0028】

例えば本発明の化合物は不斉炭素原子を含有してもよい。その場合、本発明の化合物は2個の可能な鏡像体、即ち「R」及び「S」配置を有する。本発明は2種の鏡像体及び、「RS」ラセミ混合物を含むそれら形の全ての組み合わせを含有する。簡略化するために、構造式中に特定の配置が記載されていない場合、2種の鏡像体及びそれらの混合物が表されているものとする。

【0029】

一般式(1)の化合物の4種の変異体が好ましく認められる：
最初の変異体では、一般式(1)の化合物は又一般派生式(1)₁に対応する

【化 5】

(I)₁

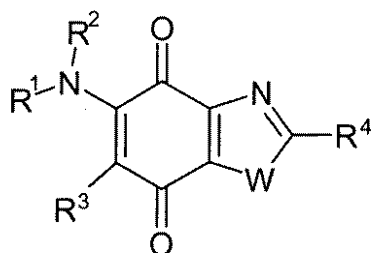
10

但し、WはSを表し、R¹、R²、R³及びR⁴は一般式(I)における意味と同じである；

【0030】

第2変異体では、一般式(I)の化合物は又一般派生式(I)₂に対応する

【化 6】

(I)₂

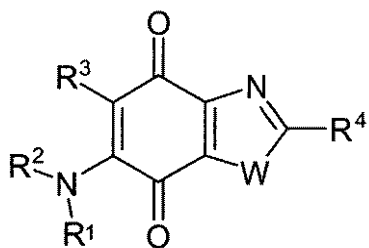
20

但し、WはOを表し、R¹、R²、R³及びR⁴は一般式(I)における意味と同じである。

【0031】

第3変異体では、一般式(I)の化合物は又一般派生式(I)₃に対応する。

【化 7】

(I)₃

30

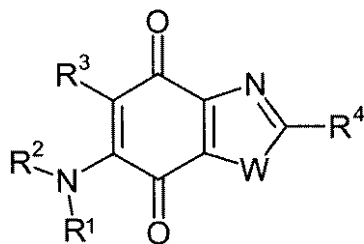
但し、WはSを表し、R¹、R²、R³及びR⁴は一般式(I)における意味と同じである。

40

【0032】

第4変異体では、一般式(I)の化合物は又一般派生式(I)₄に対応する。

【化 8】

(I)₄

10

但し、WはOを表し、R¹、R²、R³及びR⁴は一般式(I)における意味と同じである。

【0033】

一般式(I)₁若しくは(I)₂の化合物、又はその医薬的に適用可能な塩は従って、Cdc25ホスファターゼ、特にCdc25 - Cホスファターゼ、及び/又はCD45ホスファターゼ抑制薬製造に使用できる。同様に、一般式(I)₃又は(I)₄の化合物、又はその医薬的に適用可能な塩も、Cdc25ホスファターゼ、特にCdc25 - Cホスファターゼ、及び/又はCD45ホスファターゼ抑制薬製造に使用できる。

【0034】

好ましくは、Cdc25ホスファターゼ、特にCdc25 - Cホスファターゼ抑制薬製造に使用される一般式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃又は(I)₄の化合物は少なくとも1の下記性質を有する：

20

R¹はアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、-(CH₂)-X-Y、-(CH₂)₂-Z-NR⁵R⁶又は-CH(R⁵)R⁶基を表し；

R²は水素原子又はメチル、エチル若しくはベンジル基を表し；

R¹及びR²は窒素原子と一緒に1～2ヘテロ原子（好ましくは2ヘテロ原子）を含有する4～8員（好ましくは5～7員、特に6員）の複素環を形成し、上記複素環を構成する必須構成員は-CH₂-、-O-及び-NR¹⁷基（好ましくは-CH₂-及び-NR¹⁷-基）から独立して選ばれ（上記R¹⁷はメチル又はベンジル基を表す）；

【0035】

30

R³は水素原子、ハロゲン原子又はアルキル、アルコキシ又はアルキルチオ基を表し；

R⁴はアルキル、-CH₂-COOR¹⁸又は-CH₂-CO-NR¹⁹R²⁰若しくは-CH₂-NR²¹R²²基、又は、ハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はNR³⁷R³⁸基から独立して選ばれる置換基により1～4回、好ましくは1～3回任意で置換された炭素環状又は複素環状アリール基を表す。

【0036】

一般的に、Cdc25ホスファターゼ、特にCdc25 - Cホスファターゼ抑制薬を製造するための使用には、一般式(I)の化合物（但しWはイオウ原子を表す。）が好ましい。Cdc25ホスファターゼ、特にCdc25 - Cホスファターゼ抑制薬を製造するための使用の別の代替品は、やはり一般式(I)の化合物（但し、Wは酸素原子を表す。）の使用である。

40

【0037】

更に、X基は好ましくは1の結合又は1～5炭素原子を含有する直鎖状アルキレン基を表す。又好ましくは、Y基は3～7員環から独立して選ばれる1～3縮合環を含有する飽和炭素含有環式を表すか、Yは炭素環状アリール基を表し任意で置換された（好ましくはハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、SO₂NHR⁹又はNR¹⁰R¹¹基から選ばれる1～3基で任意で置換された、更に好ましくはハロゲン原子及びアルキル、アルコキシ、SO₂NHR⁹又はNR¹⁰R¹¹基から選ばれる1～3基で任意で置換された）、又はYは任意で置換された複素環状アリール基を表し、上記複素環状アリール基は、好ましくは5員のアリール基から（特にイミダゾリル、チエニル又はピリジニル基から）選ばれ、かつ好ましくはハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、アル

50

コキシ、ハロアルコキシ、 SO_2NHR^9 又は $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 基から選ばれる1～3基で任意で置換され、更に好ましくはハロゲン原子及びアルキル、アルコキシ、 SO_2NHR^9 又は $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 基（上記 R^9 は好ましくは水素原子を表し、 R^{10} 及び R^{11} は好ましくは独立してアルキル基から選ばれる基を表す）から選ばれる1～3基で任意で置換されている。 Z 基は好ましくは1～5炭素原子含有アルキレン基、特に $-(\text{CH}_2)_p-$ 基（但し、 p は1～3から選ばれる整数を表し、 p は好ましくは1又は2、更に好ましくは1である）を表す。又好ましくは R^5 及び R^6 は独立して水素原子及びアルキル基から選ばれ、 R^5 及び R^6 はそれらを有する窒素原子と一緒に1～2ヘテロ原子を含有する4～7員複素環を形成し、上記複素環は好ましくは1～3アルキル基により（好ましくは1～3メチル基により）任意で置換されたアゼチジニル(azetidiny)、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニル基のいずれかであり；更に好ましくは、 R^5 及び R^6 は独立してアルキル又はアルコシカルボニル基から選ばれるか（特に R^5 及び R^6 はそれぞれメチル又はtert-ブトシカルボニル基である。）、 R^5 及び R^6 はそれらを有する窒素原子と一緒に1～2ヘテロ原子を含有する4～7員複素環を形成し、上記複素環は好ましくは1～3アルキル基により（好ましくは1～3メチル基により）任意で置換されたアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニル基のいずれかである。 R^{18} は好ましくは水素原子又はメチル若しくはエチル基を表す。

【0038】

更に、 R^7 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{39} 及び R^{40} 基は、好ましくは独立して水素原子及びメチル基から選ばれ、 R^8 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{28} 及び R^{41} 基は、好ましくは独立して水素原子及びメチル又はベンジル基から選ばれる。

【0039】

更に、 R^{19} 及び R^{20} に関して、 R^{19} は水素原子、アルキル基又はベンジル基を表し、 R^{20} は水素原子又はメチル基を表す場合が好ましく、同様に R^{19} 及び R^{20} はそれらを有する窒素原子と一緒に1～2ヘテロ原子を含有する4～7員複素環を形成し、上記複素環は好ましくは1～3アルキル基により任意で置換された（好ましくは1～3メチル基により任意で置換された）アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニル基のいずれかでもよい。

【0040】

更に、 R^{21} 及び R^{22} に関して、 R^{21} は水素原子、アルキル基又はベンジル基を表し、 R^{22} は水素原子又はメチル基を表す場合が好ましく、同様に R^{21} 及び R^{22} はそれらを有する窒素原子と一緒に1～2ヘテロ原子を含有する4～7員複素環を形成し、上記複素環は好ましくは任意で置換されたアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニル基のいずれかでもよい。 R^{32} 、 R^{33} 及び R^{34} 基に関して、 R^{32} 及び R^{33} は独立して水素原子及びアルキル基、好ましくは水素原子及びメチル基（ R^{32} 及び R^{33} はいずれも更に好ましくは水素原子を表す。）から選ばれ、かつ R^{34} は水素原子、アルキル基又は、ハロゲン原子及びアルキル若しくはアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により1～3回任意で置換されたフェニル基（ R^{34} は更に好ましくは水素原子又はメチル又はフェニル基を表す。）を表す場合が好ましい。

【0041】

更に、 R^{35} 及び R^{36} に関して、 R^{35} 及び R^{36} はそれらを有する炭素原子と一緒にインダニル基を形成するか、 R^{35} 及び R^{36} はそれらを有する炭素原子と一緒に5～7員並びにO、N及びSから選ばれる1～2のヘテロ原子を含有する飽和複素環を形成し、上記複素環の窒素原子はアルキル基及びベンジル基から選ばれる基により任意で置換されてもよい場合が好ましい。

更に、 R^{37} 及び R^{38} に関して、 R^{37} 及び R^{38} はアルキル基から独立して選ばれる基を表す場合が好ましい。

【0042】

最後に、 R^4 が1～4回任意で置換された炭素環状又は複素環状アリール基である場合

10

20

30

40

50

、それは好ましくはハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ又は $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ 基から独立して選ばれる置換基により1～3回（特にハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により1～3回）任意で置換された炭素環状及び複素環状アリール基及び2, 3, 4, 5-テトラフルオロフェニル基の群から選ばれる。更に好ましくは、 R^4 が1～4回任意で置換された炭素環状又は複素環状アリール基である場合、 R^4 はハロゲン原子、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ又は $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ 基から独立して選ばれる置換基により1～2回（特にハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により1～2回）任意で置換された炭素環状及び複素環状アリール基、3, 4, 5-トリハロフェニル基及び2, 3, 4, 5-テトラフルオロフェニル基の群から選ばれる。

10

【0043】

更に好ましくは、Cdc25ホスファターゼ、特にCdc25-Cホスファターゼ抑制薬を製造するために使用される一般式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃又は(I)₄の化合物は少なくとも1の下記性質を有する：

R^1 はアルキル、シクロアルキル、又は $-(\text{CH}_2)-\text{Z}-\text{NR}^5\text{R}^6$ 基を表し；

R^2 は水素原子又はメチル基を表し；

R^3 は水素原子、ハロゲン原子又はメトキシ基を表し；

R^4 はアルキル、 $-\text{CH}_2-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 基、又は、ハロゲン原子及びアルキル若しくは $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ 基から独立して選ばれる置換基により1～4回（特に1～3回）任意で置換された炭素環状又は複素環状アリール基を表す。

20

【0044】

更に好ましくは、本発明で使用される一般式(I)、(I)'、(I)"、(I)₁、(I)₂、(I)₃又は(I)₄の化合物は少なくとも1の下記性質を有する：

R^1 は $-(\text{CH}_2)-\text{Z}-\text{NR}^5\text{R}^6$ 基を表し；

R^2 は水素原子を表し；

R^3 は水素原子又はハロゲン原子を表し（上記ハロゲン原子は好ましくは塩素又は臭素原子である）；

R^4 はアルキル基又は、1～4、好ましくは1～3のハロゲン原子により、若しくは1の $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ 基により任意で置換された、フェニル、ピリジル、チエニル若しくはフラニル基を表す。

30

【0045】

更に好ましくは、Cdc25ホスファターゼ、特にCdc25-Cホスファターゼ抑制薬を製造するために使用される一般式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃又は(I)₄の化合物は少なくとも1の下記性質を有する：

R^3 は水素原子又は塩素原子（更に好ましくは水素原子）を表し；

R^4 はアルキル基、又は1～4、好ましくは1～3ハロゲン原子で任意で置換されたフェニル、ピリジル、チエニル又はフラニル基を表し（特に R^4 はアルキル基、好ましくは1～4炭素原子を含有するアルキル基、更に好ましくはメチル又はエチル基を表す）。

【0046】

本発明の別の態様として、WはOを表す。この場合、好ましくは R^1 はハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル又はアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により1～3回任意で置換されたアリール基、特にフェニル基を表す。更に好ましくは、WはOを表す場合、好ましくは R^1 はハロゲン原子（上記ハロゲン原子は好ましくはフッ素原子である）により任意で置換されたフェニル基を表す。

40

【0047】

本発明の特別な態様として、 R^4 は、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基及びトリフルオロメトキシ基の群から選ばれる（好ましくはハロゲン原子及びトリフルオロメチル基の群から選ばれる）置換基により1～4回、好ましくは1～3回任意で置換されたフェニル基又は5～6員複素環状アリール基でもよい。好ましくは、上記任意で置換された5～

50

6員複素環状アリールは、任意で置換されたピリジン、チオフェン、フラン又はピロール環である。

【0048】

本発明の別の態様として、一般式(I)の化合物(但し、WはSを表し、 R^3 は水素原子を表し、置換基 $-NR^1R^2$ 、上記 R^1 及び R^2 のための好ましい記載例はここで適用できる、がベンゾチアゾールジオン環の5位に結合され、 R^4 はアルキル、シクロアルキルアルキル、 $-CH_2-COOR^{18}$ 、 $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ 及び $-CH_2-NR^{21}R^{22}$ 基から選ばれ、 R^4 は本発明の特別な態様に依じて好ましくはアルキル又はシクロアルキルアルキル及び更に好ましくはアルキルである。)は、Cdc25ホスファターゼ、特にCdc25-Cホスファターゼ抑制薬を製造するために使用される。

10

【0049】

好ましくは、一般式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃又は(I)₄の化合物又はその医薬的に適用可能な塩は、下記疾患/下記障害から選ばれる疾患の治療薬製造用に使用される：腫瘍性増殖性疾患、特に癌、非腫瘍性増殖性疾患、神経変性疾患、寄生虫性疾患、ウィルス性感染、先天性脱毛症、外因性産物誘発脱毛症、放射線誘発脱毛症、自己免疫性疾患、移植拒絶反応、炎症性疾患及びアレルギー。

非常に好ましくは、一般式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃又は(I)₄の化合物又はその医薬的に適用可能な塩は、癌、特に乳癌、リンパ腫、頸部及び頭部癌、肺癌、腸癌、前立腺癌及びすい臓癌治療薬の製造に使用できる。

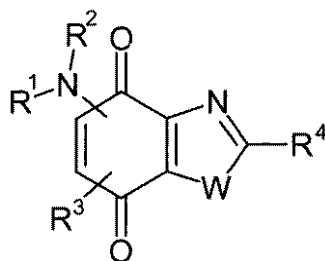
又本発明では、一般式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃又は(I)₄の化合物又はその医薬的に適用可能な塩は、先天性脱毛症、外因性産物誘発脱毛症又は放射線誘発脱毛症治療薬の製造に使用できる。

20

【0050】

本発明の目的は一般式(II)の化合物及び上記で特定される一般式(II)の化合物の塩にも関する。

【化9】



30

(II)

但し、 R^1 は水素原子又はアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、シクロアルキル、 $-(CH_2)-X-Y$ 、 $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$ 基若しくは $-CHR^{35}R^{36}$ 基を表し(上記 R^{35} 及び R^{36} はそれらを有する炭素原子と一緒にインダニル又はテトラリニル基を形成するか、又は R^{35} 及び R^{36} はそれらを有する炭素原子と一緒に5~7員並びにO、N及びSから選ばれる1~2のヘテロ原子を含有する飽和複素環を形成し、上記複素環の窒素原子はアルキル基及びベンジル基から選ばれる基により任意で置換されてもよい)；

40

R^1 は又、WがOを表す場合、更にハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル又はアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により1~3回任意で置換された、炭素環状アリール基を表し、

【0051】

Xは、1の結合又は1~5炭素原子を含有する直鎖状若しくは分岐状アルキレン基を表し、

Yは、3~7員環から独立して選ばれる1~3縮合環を含有する飽和炭素含有環式を表し

50

；又はYはO、N及びSから独立して選ばれる1～2のヘテロ原子を含有し、N又はCH
構成員によりX基へ結合された飽和複素環を表し、上記飽和複素環は更に -CHR⁷-、
-CO-、-NR⁸-、-O-及び-S-から独立して選ばれる2～6の追加的構成員を
含有し（上記R⁷は水素原子又はアルキル基を表し、R⁸は水素原子又はアルキル若しくは
アラルキル基を表す）；又Yはハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ
基、ハロアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、SO₂NHR⁹基及び
NR¹⁰R¹¹基の群から独立して選ばれる置換基により1～3回任意で置換された炭素環状
若しくは複素環状アリール基を表し（上記R⁹は水素原子又はアルキル若しくはフェニル
基を表し、R¹⁰及びR¹¹は独立してアルキル基を表す）、

Zは、1の結合又は1～5炭素原子を含有する直鎖状若しくは分岐状アルキレン基を表し 10

【0052】

R⁵及びR⁶は水素原子、アルキル、アラルキル又は-(CH₂)_n-OH基（但し、nは1
～6の整数を表す）から独立して選ばれ、

又はR⁵はアルコキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル又はアラルコキシカルボ
ニル基を表し、R⁶は水素原子又はメチル基を表し、

又はR⁵及びR⁶は窒素原子と一緒に1～2ヘテロ原子を含有する4～7員複素環を形成し
、上記複素環を構成する必須構成員は、-CR¹²R¹³-、-O-、-S-及び-NR¹⁴-
基から独立して選ばれ（上記R¹²及びR¹³は存在する場合、独立して水素原子又はアルキ
ル基を表し、R¹⁴は水素原子又はアルキル若しくはアラルキル基を表し、又はR¹⁴はハロ 20
ゲン原子及びアルキル若しくはアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により1～3回
任意で置換されたフェニル基を表す）、

【0053】

R²は水素原子又はアルキル若しくはアラルキル基を表し；

又はR¹及びR²は窒素原子と一緒に1～2ヘテロ原子を含有する4～8員複素環を形成し
、上記複素環を構成する必須構成員は-CR¹⁵R¹⁶-、-O-、-S-及び-NR¹⁷-基
から独立して選ばれ（上記R¹⁵及びR¹⁶は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル
基を表し、R¹⁷は水素原子又はアルキル若しくはアラルキル基を表す）；

R³は水素原子、ハロゲン原子、又はアルキル、ハロアルキル、アルコキシ若しくはアル
キルチオ基を表し； 30

R⁴は-CH₂-Ar基を表し（上記Arはハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、アル
コキシ、ハロアルコキシ又はNR⁴²R⁴³基から独立して選ばれる置換基により1～4回
、好ましくは1～3回任意で置換されたアリール基を表す）、又はR⁴はビフェニル基を
表し、

【0054】

R⁴²及びR⁴³は水素原子及びアルキル基から独立して選ばれるか、又はR⁴²及びR⁴³は窒
素原子と一緒に1～2ヘテロ原子を含有する4～7員複素環を形成し、上記複素環を構成
する必須構成員は-CR⁴⁴R⁴⁵-、-O-、-S-及び-NR⁴⁶-基から独立して選ばれ
る（上記R⁴⁴及びR⁴⁵は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル基を表し、R⁴⁶は 40
水素原子又はアルキル基を表す）。

これら化合物はCdc25ホスファターゼ抑制薬、特にCdc25-Cホスファターゼ及び/又は
CD45ホスファターゼ抑制薬として使用できる。

【0055】

本発明は又、医薬品として、一般式(II)の化合物又はその医薬的に適用可能な塩に関す
る。本発明は更に、活性成分として一般式(II)の化合物又は後者の医薬的に適用可能な塩
の一つ、及び少なくとも1の医薬的に適用可能な賦形剤を含有する医薬的組成物に関する
。

【0056】

本発明の目的は又、Cdc25ホスファターゼ、特にCdc25-Cホスファターゼ及び/又はCD
45ホスファターゼ抑制薬の製造のための一般式(II)の化合物又はその医薬的に適用可能な 50

塩の使用である。好ましくは、上記化合物又はその医薬的に適用可能な塩は、下記疾患 / 下記障害から選ばれる疾患の治療薬製造用に使用される：腫瘍性増殖性疾患、特に癌、非腫瘍性増殖性疾患、神経変性疾患、寄生虫性疾患、ウイルス性感染、先天性脱毛症、外因性産物誘発脱毛症、放射線誘発脱毛症、自己免疫性疾患、移植拒絶反応、炎症性疾患及びアレルギー。非常に好ましくは、上記化合物又はその医薬的に適用可能な塩は、癌、特に乳癌、リンパ腫、頸部及び頭部癌、肺癌、腸癌、前立腺癌及びすい臓癌治療薬の製造に使用できる。

【 0 0 5 7 】

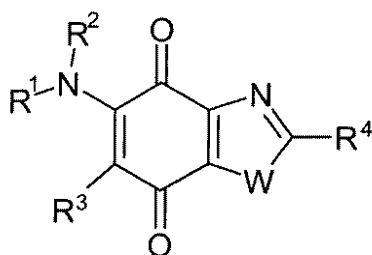
上記一般式(I)の化合物の R^1 、 R^2 、 R^3 及び W の定義の好ましい記載例は、必要な変更を加えて一般式(II)の化合物の R^1 、 R^2 、 R^3 及び W の定義に適用できる。

10

一般式(II)の化合物には4種の変異体が好ましく挙げられる。

第一の変異体では、一般式(II)の化合物は一般派生式(II)₁に対応する。

【 化 1 0 】



20

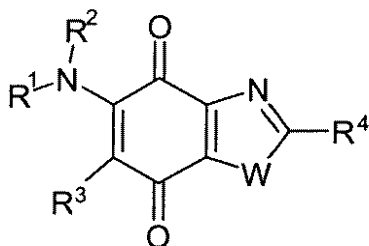
(II)₁

但し、 W は S を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は一般式(II)における意味と同じである；

【 0 0 5 8 】

第2変異体では、一般式(II)の化合物は一般派生式(II)₂に対応する。

【 化 1 1 】



30

(II)₂

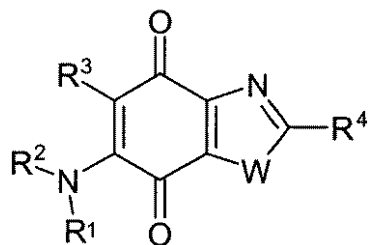
但し、 W は O を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は一般式(II)における意味と同じである。

【 0 0 5 9 】

第3変異体では、一般式(II)の化合物は一般派生式(II)₃に対応する。

40

【化 1 2】

(II)₃

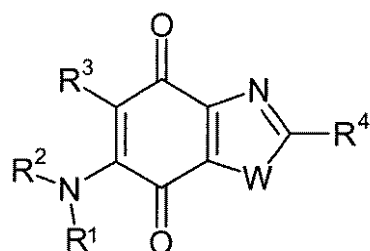
10

但し、WはSを表し、R¹、R²、R³及びR⁴は一般式(II)における意味と同じである。

【0060】

第4変異体では、一般式(II)の化合物は一般派生式(II)₄に対応する。

【化 1 3】

(II)₄

20

但し、WはOを表し、R¹、R²、R³及びR⁴は一般式(II)における意味と同じである。

【0061】

更に、R⁴に関して、R⁴は一般式(II)の化合物の可能な変異体の一つに於いて -CH₂-Ar 基を表してもよい。この場合、好ましくはR⁴は -CH₂-Ar 基を表し、但しArはハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシから独立して選ばれる置換基により1~4回任意で置換されたアリール基を表す。更に好ましくは、R⁴は -CH₂-Ar 基を表し、但しArはハロゲン原子及びアルキル又はハロアルキルから独立して選ばれる置換基により1~4回任意で置換されたアリール基を表す。最も好ましくはR⁴は -CH₂-Ar 基を表し、但しArはハロゲン原子(好ましくは塩素及びフッ素原子から選ばれる。)により1~4回(特に1~3回、更に好ましくは1~2回)任意で置換されたアリール基を表す。

一般式(II)の化合物の別の態様として、R⁴はビフェニル基、特に4-フェニル-フェニル基を表してもよい。

【0062】

本発明では、下記一般式(II)の化合物及び後者の塩も好ましい：

40

2-(1,1'-ビフェニル-4-イル)-6-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-1,3-ベンゾチアゾール-4,7-ジオン；

2-ベンジル-5-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオン；

2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオン；

2-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-6-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオン；

6-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-2-(1-ナフチルメチル)-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオン；

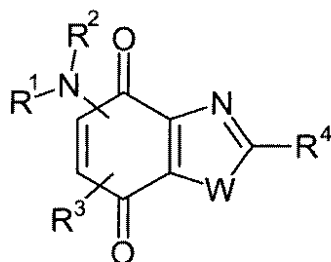
50

2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン。

【 0 0 6 3 】

下記一般式(III)の化合物の定義は、 R^1 、 R^2 、 R^3 及びWは一般式(I)で特定され、 R^4 は一般式(I)で特定されるか一般式(II)で特定されるもののいずれかである。

【 化 1 4 】



10

(III)

【 0 0 6 4 】

上記一般式(I)又は(II)の化合物の R^1 、 R^2 、 R^3 及びWの定義の好ましい記載例は、必要な変更を加えて一般式(III)の化合物の R^1 、 R^2 、 R^3 及びWの定義に適用できる。

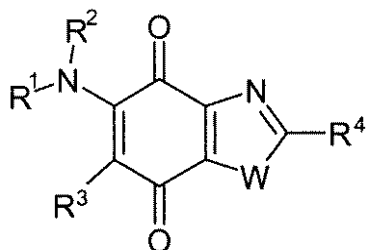
【 0 0 6 5 】

20

一般式(III)の化合物の4種の変異体が好ましく認められる。

最初の変異体では、一般式(III)の化合物は又一般派生式(III)₁に対応する。

【 化 1 5 】



30

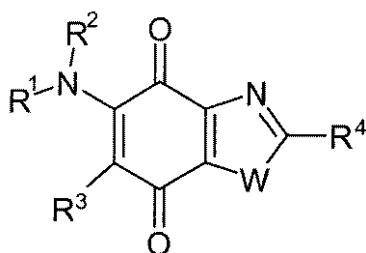
(III)₁

但し、WはSを表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は一般式(III)における意味と同じである。

【 0 0 6 6 】

第2変異体では、一般式(III)の化合物は又一般派生式(III)₂に対応する。

【 化 1 6 】



40

(III)₂

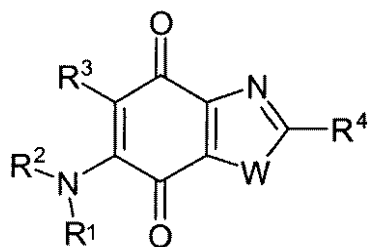
但し、WはOを表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は一般式(III)における意味と同じである。

50

【 0 0 6 7 】

第 3 変異体では、一般式 (III) の化合物は又一般派生式 (III)₃ に対応する。

【 化 1 7 】

(III)₃

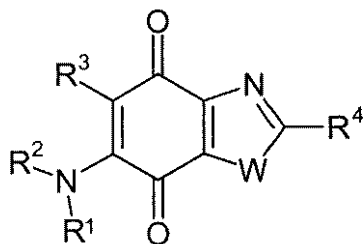
但し、WはSを表し、R¹、R²、R³及びR⁴は一般式 (III) における意味と同じである。

10

【 0 0 6 8 】

第 4 変異体では、一般式 (III) の化合物は又一般派生式 (III)₄ に対応する。

【 化 1 8 】

(III)₄

但し、WはOを表し、R¹、R²、R³及びR⁴は一般式 (III) における意味と同じである。

20

30

【 0 0 6 9 】

特に、一般式 (III)、(III)₁、(III)₂、(III)₃又は(III)₄の化合物は少なくとも1の下記性質を有することが好ましい：

R¹はアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、- (CH₂) - X - Y、- (CH₂) - Z - NR⁵R⁶又は-CHR³⁵R³⁶基を表し；

R²は水素原子又はメチル、エチル若しくはベンジル基を表し；

R¹及びR²は窒素原子と一緒に1～2ヘテロ原子（好ましくは2ヘテロ原子）を含有する4～8員（好ましくは5～7員、特に6員）の複素環を形成し、上記複素環を構成する必須構成員は-CH₂-、-O-及び-NR¹⁷基（好ましくは-CH₂-及び-NR¹⁷-基）から独立して選ばれ（上記R¹⁷はメチル又はベンジル基を表す）；

40

R³は水素原子、ハロゲン原子又はアルキル、アルコキシ又はアルキルチオ基を表し；

R⁴はアルキル、-CH₂-COOR¹⁸又は-CH₂-CO-NR¹⁹R²⁰若しくは-CH₂-NR²¹R²²基、ハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はNR³⁷R³⁸基から独立して選ばれる置換基により1～4回、好ましくは1～3回任意で置換された炭素環状又は複素環状アリアル基を表してもよく、又R⁴は-CH₂-Ar基を表し、但しArはハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシから独立して選ばれる置換基により1～4回任意で置換されたアリアル基を表してもよい。

【 0 0 7 0 】

一般式 (III)、(III)₁、(III)₂、(III)₃又は(III)₄の化合物は少なくとも1の下記性質を有することが更に好ましい：

50

R^1 は $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$ 基を表し；

R^2 は水素原子を表し；

R^3 は水素原子又はハロゲン原子を表し（上記ハロゲン原子は好ましくは塩素又は臭素原子である）；

R^4 はアルキル基又は、1～4、好ましくは1～3のハロゲン原子により、若しくは1の $NR^{37}R^{38}$ 基により任意で置換された、フェニル、ピリジル、チエニル若しくはフラニル基を表してもよく、 R^4 は $-CH_2-Ar$ 基（但し、 Ar はハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシ基から独立して選ばれる置換基により1～4回、好ましくは1～3回任意で置換されたフェニル又はナフチル基を表す）を表してもよい。

10

【0071】

一般式(III)、(III)₁、(III)₂、(III)₃又は(III)₄の化合物は少なくとも1の下記性質を有することが非常に好ましい；

R^3 は水素原子又は塩素原子（更に好ましくは水素原子）を表し；

R^4 はアルキル基、又は、その基の芳香族部上で1～4、好ましくは1～3ハロゲン原子により任意で置換されたフェニル、ピリジル、チエニル、フラニル、ベンジル若しくはナフチルメチル基を表す。

【0072】

好ましくは、一般式(III)、(III)₁、(III)₂、(III)₃又は(III)₄の化合物（特に一般式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃若しくは(I)₄の化合物又は一般式(II)、(II)₁、(II)₂、(II)₃若しくは(II)₄の化合物）は選択的製法により製造できる。上記製法は、ベンゾチアゾール-4,7-ジオン又はベンゾオキサゾール-4,7-ジオン核の5位又は6位のいずれかを置換することを可能として、その結果一般式(III)₁の化合物であり対応する一般式(III)₃の化合物ではないもの（若しくはその逆）、又は一般式(III)₂の化合物であり対応する一般式(III)₄の化合物ではないもの（若しくはその逆）を得ることができる。

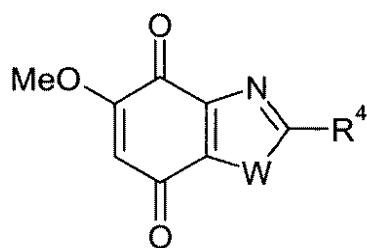
20

【0073】

本発明は従って第一に上記で特定された一般式(III)₁又は(III)₂の化合物（ R^3 は水素原子を表す）の製法に関し、上記製法は下記一般式(A)の化合物を一般式 R^1R^2NH のアミンとプロトン性溶媒中で好ましくは20～溶媒沸点の温度で反応させることに特徴を有する。

30

【化19】



(A)

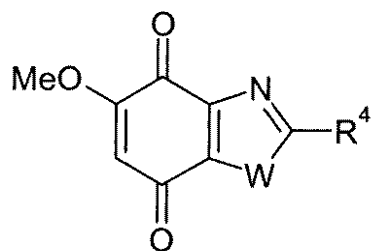
40

但し、 W はイオウ原子又は酸素原子を表し、 R^4 は一般式(III)₁又は(III)₂における意味と同じである。

【0074】

本発明は特に上記で特定された一般式(I)₁又は(I)₂の化合物（ R^3 は水素原子を表す）の製法に関し、上記製法は下記一般式(A)の化合物を一般式 R^1R^2NH のアミンとプロトン性溶媒中で好ましくは20～溶媒沸点の温度で反応させることに特徴を有する。

【化 2 0】



(A)

10

但し、Wはイオウ原子又は酸素原子を表し、 R^4 は一般式(I)₁又は(I)₂における意味と同じである。

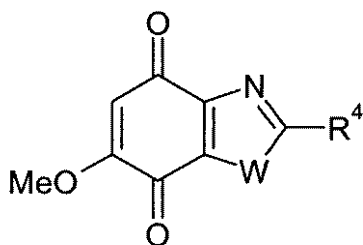
好ましくは、上記方法でのプロトン性溶媒はエタノール及びメタノールから選ばれる。

【0075】

本発明は又上記で特定された一般式(III)₃又は(III)₄の化合物(R^3 は水素原子を表す)の製法に関し、上記製法は下記一般式(K)の化合物を一般式 R^1R^2NH のアミンとプロトン性溶媒中で好ましくは20 ~ 溶媒沸点の温度で反応させる。

【化 2 1】

20



(K)

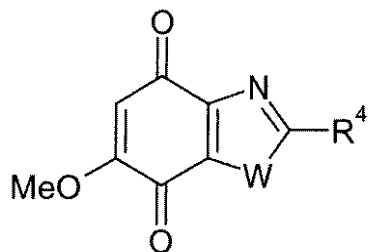
但し、Wはイオウ原子又は酸素原子を表し、 R^4 は一般式(III)₃又は(III)₄における意味と同じである。

30

【0076】

本発明は特に上記で特定された一般式(I)₃又は(I)₄の化合物(R^3 は水素原子を表す)の製法に関し、上記製法は下記一般式(K)の化合物を一般式 R^1R^2NH のアミンとプロトン性溶媒中で好ましくは20 ~ 溶媒沸点の温度で反応させることに特徴を有する。

【化 2 2】



(K)

40

但し、Wはイオウ原子又は酸素原子を表し、 R^4 は一般式(I)₃又は(I)₄における意味と同じである。

好ましくは、上記方法でのプロトン性溶媒はエタノール及びメタノールから選ばれる。

【0077】

50

本発明は又、新規な製品として一般式 (A) の化合物 (但し、W 及び R⁴ は上記の意味を有し、W がイオウ原子を表す場合は R⁴ はメチルではない) 及びその塩に関する。

従って、本発明は特に、新規な製品として一般式 (A) の化合物 (但し、W は酸素原子を表す。以降それぞれ一般式 (A') の化合物) 及びその塩に関する。

本発明は、同様に一般式 (A) の化合物 (但し、W はイオウ原子を表し、R⁴ は上記の意味であるが、メチルを表さない。以降それぞれ一般式 (A'') の化合物) 及びその塩に関する。好ましくは、一般式 (A'') の化合物又はその塩では R⁴ は上記の意味であるがアルキルを表さない。

【0078】

本発明は又、新規な製品として一般式 (K) の化合物 (但し、W 及び R⁴ は上記の意味を有し、W がイオウ原子を表す場合は R⁴ はフェニル基ではないが、置換されたフェニル基でもよい。) 及びその塩に関する。

従って本発明は特に、新規な製品として一般式 (K) の化合物 (但し、W は酸素原子を表す。以降それぞれ一般式 (K') の化合物) 及びその塩に関する。

【0079】

本発明は、同様に一般式 (K) の化合物 (但し、W はイオウ原子を表し、R⁴ は上記の意味であるがフェニル基ではないが、置換されたフェニル基でもよい。上記化合物は以降一般式 (K'') の化合物という。) 及びその塩に関する。好ましくは、一般式 (K'') の化合物又はその塩は、R⁴ は少なくとも 1 のハロゲン原子により置換されたフェニル基を表し、又 R⁴ はアルキル基を表すものである。

【0080】

本発明は又下記化合物から選ばれる一般式 (III) の化合物及びその塩に関する：

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

2 - (2, 5 - ジクロロチエン - 3 - イル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

2 - (2, 5 - ジクロロチエン - 3 - イル) - 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

5 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (1 - ナフチル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

2 - (1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

2 - (4 - ブチルフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (2 - ナフチル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン；

10

20

30

40

50

50

6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 , 6 - ジクロロベンジル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (1 - ナフチルメチル) - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 - プロモフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 - プロモフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - プロモフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 , 5 - ジプロモフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 2 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - プロモ - 3 - メチルフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - エチルフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - プロモ - 2 - クロロフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - ヘキシル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン。

10

20

30

40

【 0 0 8 1 】

本発明は特に下記一般式(1)の化合物及びその塩に関する：

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 , 5 - ジクロロチエン - 3 - イル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 , 5 - ジクロロチエン - 3 - イル) - 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;

50

5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン。

【 0 0 8 2 】

上記一般式(III)の化合物及びその塩中で、下記化合物及びその塩が好ましい：

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 , 5 - ジクロロチエン - 3 - イル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 , 5 - ジクロロチエン - 3 - イル) - 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (2 - ナフチル) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 - ブロモフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 - ブロモフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - ブロモフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 , 5 - ジブロモフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;

10

20

30

40

50

2 - (4 - ブロモ - 3 - メチルフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (4 - エチルフェニル) - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 , 6 - ジクロロベンジル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 - ブロモフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - ブロモフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 , 5 - ジブロモフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 2 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - ブロモ - 3 - メチルフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - エチルフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン。

10

20

30

40

【 0 0 8 3 】

上記一般式(III)の化合物及びその塩中、下記化合物及びその塩が好ましい：

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 5 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;
 2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;

50

6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (2 - ナフチル) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;

2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;

2 - (2 - ブロモフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;

2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;

2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;

10

2 - (2 - ブロモフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;

2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;

2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;

2 - (4 - ブロモフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;

2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;

20

6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (4 - エチルフェニル) - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;

2 - (2 , 6 - ジクロロベンジル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;

2 - (2 - ブロモフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;

2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;

2 - (4 - ブロモフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;

30

2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;

2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;

2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン ;

2 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン。

【 0 0 8 4 】

上記一般式(III)の化合物及びその塩中、下記化合物及びその塩が更に好ましい：

40

2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;

6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (2 - ナフチル) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン ;

6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (4 - エチルフェニル) - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン。

【 0 0 8 5 】

本発明は又、薬品として上記一般式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその医薬的に適用可能な塩に関する。

本発明は、更に活性成分として上記一般式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその医

50

薬的に適用可能な塩の一種、及び少なくとも 1 の医薬的に適用可能な賦形剤を含有する医薬的組成物に関する。

本発明の目的は又、Cdc25ホスファターゼ、特にCdc25 - Cホスファターゼ及び/又はCD45ホスファターゼ抑制薬の製造用の上記一般式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその医薬的に適用可能な塩の使用に関する。好ましくは、上記化合物又はその医薬的に適用可能な塩は、下記疾患/下記障害から選ばれる疾患の治療薬製造用に使用される：腫瘍性増殖性疾患、特に癌、非腫瘍性増殖性疾患、神経変性疾患、寄生虫性疾患、ウィルス性感染、先天性脱毛症、外因性産物誘発脱毛症、放射線誘発脱毛症、自己免疫性疾患、移植拒絶反応、炎症性疾患及びアレルギー。非常に好ましくは、上記化合物又はその医薬的に適用可能な塩は、癌、特に乳癌、リンパ腫、頸部及び頭部癌、肺癌、腸癌、前立腺癌及びすい臓癌治療薬の製造に使用できる。

10

【0086】

本発明の化合物(即ち一般式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃又は(I)₄(II)、(II)₁、(II)₂、(II)₃又は(II)₄又は(III)、(III)₁、(III)₂、(III)₃又は(III)₄)の化合物は又、腫瘍性増殖性疾患、特に癌、非腫瘍性増殖性疾患、神経変性疾患、寄生虫性疾患、ウィルス性感染、先天性脱毛症、外因性産物誘発脱毛症、放射線誘発脱毛症、自己免疫性疾患、移植拒絶反応、炎症性疾患及びアレルギー、の治療方法に使用できる。上記方法は一般式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃又は(I)₄、(II)、(II)₁、(II)₂、(II)₃又は(II)₄又は(III)、(III)₁、(III)₂、(III)₃又は(III)₄の化合物をこの治療を必要とする患者へ治療用に有効な投与量を投与することを含む。

20

【0087】

本発明の化合物を含有する医薬的組成物(即ち一般式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃又は(I)₄、(II)、(II)₁、(II)₂、(II)₃又は(II)₄又は(III)、(III)₁、(III)₂、(III)₃又は(III)₄の化合物)は、固体形状、例えば粉、顆粒、錠剤、ゼラチンカプセル、リボソーム又は座薬として提供できる。適切な固体サポートとして、例えばリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖類、ラクトース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリジン及びワックスが挙げられる。

【0088】

本発明の化合物(即ち一般式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃又は(I)₄、(II)、(II)₁、(II)₂、(II)₃又は(II)₄又は(III)、(III)₁、(III)₂、(III)₃又は(III)₄の化合物)を含有する医薬的組成物は、液体形状、例えば溶液、エマルジョン、懸濁液又はシロップで提供できる。適切な液体サポートとして、例えば水、グリセロール又はグリコール等の有機溶媒、及び様々な割合のそれらの水との混合物が挙げられる。

30

【0089】

本発明の医薬品の投与は、局所(表面)、経口、腸管外経路により、又は筋肉内注射等により行うことができる。

一般式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃又は(I)₄、(II)、(II)₁、(II)₂、(II)₃又は(II)₄又は(III)、(III)₁、(III)₂、(III)₃又は(III)₄の化合物用に予定される投与量は、使用された活性な化合物種に応じて0.1mg~10gの範囲である。

40

【0090】

本発明の医薬品、医薬的組成物及びその使用として、一般式(I)、(II)及び(III)の化合物のための好ましい記載例はもちろん必要な変更を加えて適用できる。

【0091】

一般式(I)、(II)及び(III)の化合物は下記のプロセスにより製造できる。

一般式(I)、(II)及び(III)の化合物の調製；

下記製法は例示のためであり、当業者は試薬並びに反応条件及び技術の両方に関して、それらに使用可能と考える変形を加えることができる。

【0092】

本発明では、下記プロセスは、一般式(III)₁の化合物であり対応する一般式(III)₃の化

50

合物ではないもの（若しくはその逆）、又は一般式(III)₂の化合物であり対応する一般式(III)₄の化合物ではないもの（若しくはその逆）を得るために使用できる。このプロセスは、明らかにレジオ選択的に一般式(I)及び(II)の化合物を得るために必要な変更を加えて使用できる。一般式(III)の化合物を得るための唯一のプロセスは従って下記のとおりである。

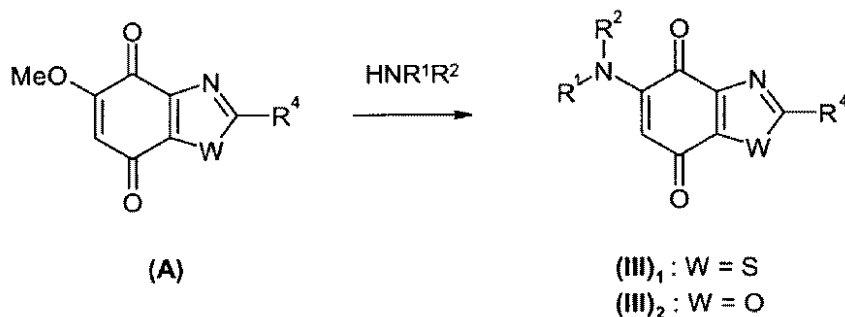
【0093】

A) 一般式(III)₁又は(III)₂のレジオ異性体の製法

一般的に、一般式(III)₁又は(III)₂の化合物（但し R³はHを表す）は下記反応図1に概略された方法により製造できる。

【化23】

10



反応図 1

20

【0094】

本発明の方法では、一般式(III)₁又は(III)₂の化合物（但し、W、R¹、R²及びR⁴は上記で特定されるとおりであり、R³はHを表す）は、一般式(A)の化合物を一般式R¹R²NHのアミンとメタノール又はエタノール等のプロトン性溶媒中で、好ましくは25～溶媒沸点の温度で処理して得られる(Yasuyuki Kitaら、J.Org.Chem.(1996)、61、223-227)。

ベンゾチアゾールジオン又はベンゾキサゾールジオン核(R₃ Hである一般式(III)₁又は(III)₂の化合物)の6位を置換することが必要な場合、当業者に公知の条件を使用して追加的置換を行えば充分である。

【0095】

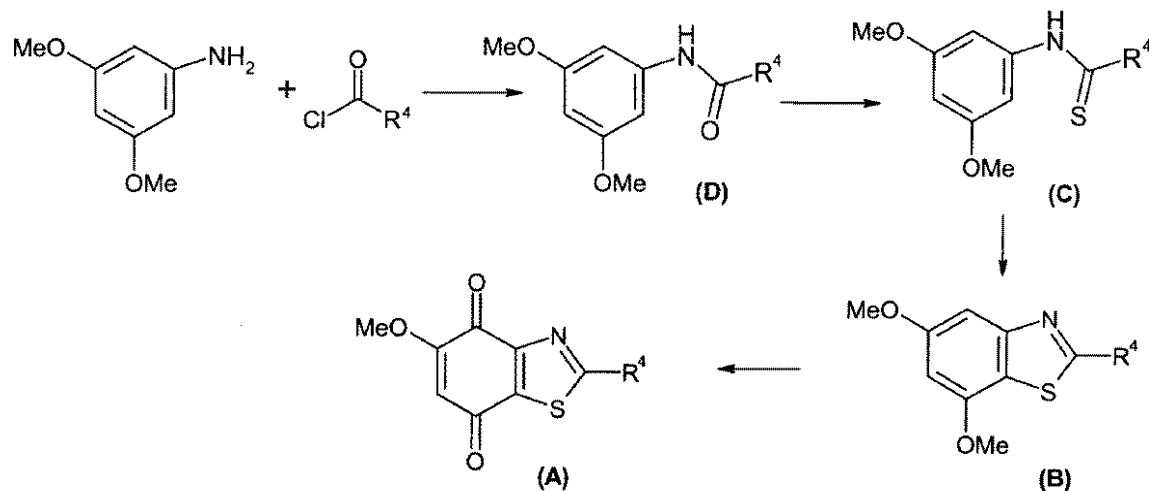
30

i) Wがイオウ原子を表す場合：

一般式(A)の中間体の製造：

Wがイオウ原子を表す場合、一般式(A)の中間体は下記反応図2で表されるプロセスにより製造できる。

【化24】



反応図 2

40

50

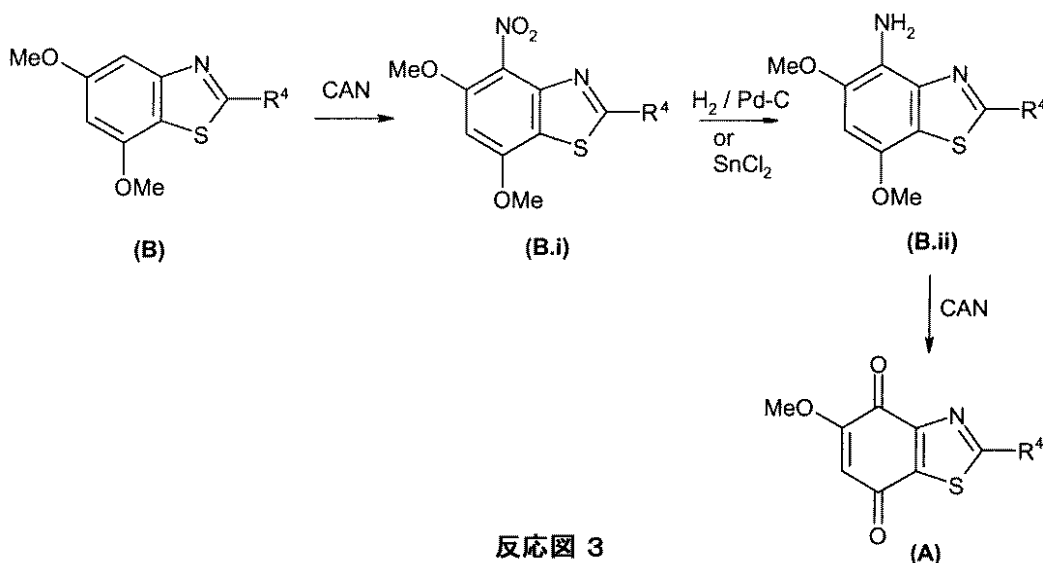
【 0 0 9 6 】

一般式 (A) の化合物 (但し、 R^4 は上記のとおりである) は一般式 (B) の化合物の酸化脱メチル化により得られ、例えば酢酸中で酸化クロム (V I) 処理 (J . M . de L . Vand erlei ら、Tetrahedron:Asymmetry(1997)、8(16)、2781-2785)、又はリンモリブデン酸及び蟻酸の存在下で 5 0 % 過酸化水素溶液処理 (A . S . Chida ら、Synth Commun(2001)、5、657-660) によるか、又は H_2O / THF 混合物中でのジクロロジシアノキノン (D D Q) 処理によるか (K . Narayanan、Heterocycles(1991)、10、2005-2014) 又は等モルのアセトニトリル / 水若しくは酢酸エチル / 水混合物中、室温で激しく攪拌される硝酸アンモニウムセリウム処理が挙げられる。

【 0 0 9 7 】

ニトロ化された一般式 (B . i) の化合物は、硝酸アンモニウムセリウム (C A N) で一般式 (B) の化合物を処理して得られる。次に炭素に担持されたパラジウムの存在下での水素作用によるか塩化スズの作用によるニトロ基の還元後に、一般式 (B . ii) の中間体を得て、それを次に酸化して最後に硝酸アンモニウムセリウムの作用により一般式 (A) のキノンを製造して一般式 (A) の化合物が得られる (下記反応図 3 ; K . Mohri ら、Chem Pharm Bull、(1998)、12、1872-1877 参照)。

【 化 2 5 】



【 0 0 9 8 】

一般式 (B) の中間体の製造：

一般式 (B) の化合物 (但し、 R^4 は上記のとおりである) は、3, 5 - ジメトキシアニリンから次にアミド (D) へ対応する酸クロライドの作用により当業者に公知の標準的方法 (M . A . Lyon ら、J . Chem . Soc .、Perkin Trans 1、(1999)、437-442) で変換されて、3段階で得られる。一般式 (D) のアミドは次に一般式 (C) のチオアミドへ、Lawesson試薬で乾燥トルエン中、好ましくは 8 0 ~ 還流温度で好ましくは 2 時間 ~ 1 8 時間の間処理されるか、カリウムペントスルフィドで D M E 中、好ましくは 8 5 ~ 還流温度で処理されて変換される。一般式 (C) のチオアミドは次に、Jacobson方法によりフェリシアン化カリウムで水性媒体中ソーダの存在下で処理され (P . Jacobson、Chem . Ber . (1886)、19、1067) 一般式 (B) の化合物が製造される。

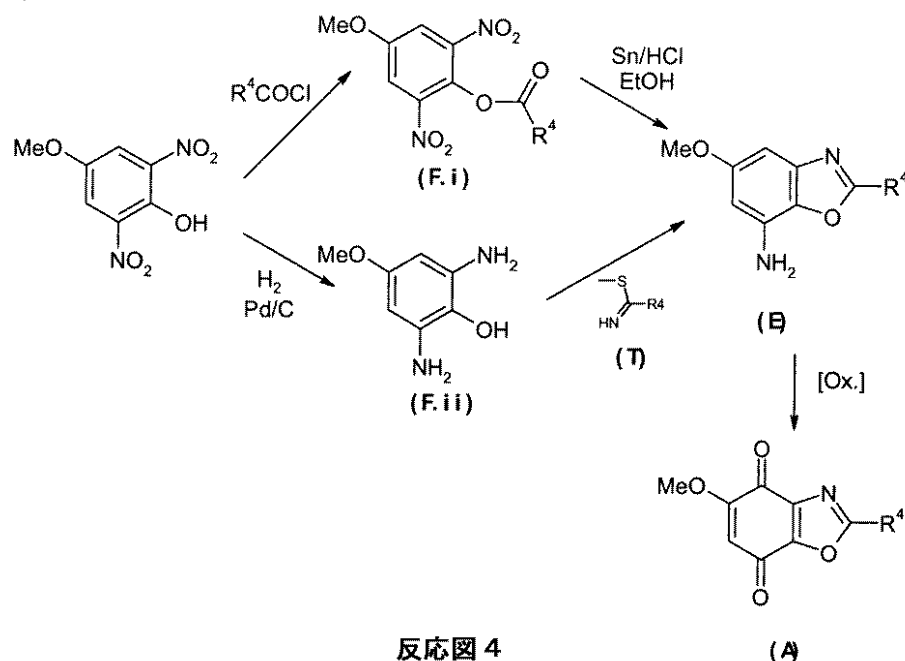
【 0 0 9 9 】

i i) W が酸素原子を表す場合：

一般式 (A) の中間体の製造：

W が酸素原子を表す場合、一般式 (A) の中間体は下記反応図 4 で表されるプロセスにより製造できる。

【化 2 6】



10

【0100】

一般式 (A) の化合物 (但し、 R^4 は上記のとおりである) は、4 - メトキシ - 2 , 6 - ジニトロフェノールから 3 段階で得られる (特に P.Cotelle 及び J.P.Catteau、Synth.Comm., 26、(1996)、4105-4112 記載)。その場合、一度エステル化され、当業者に公知の通常の方法により一般式 (F . i) の中間体を製造し、還元剤の作用を脱水条件下で受け (例えばエタノール中でのスズ及び塩酸等、Y.A.M.Marghani ら、Pakistan J.Sci.Ind.Res., 23、(1980)、166-168 に記載)、一般式 (E) の 7 - アミノ - 5 - メトキシ - ベンゾキサゾール誘導体を製造する。

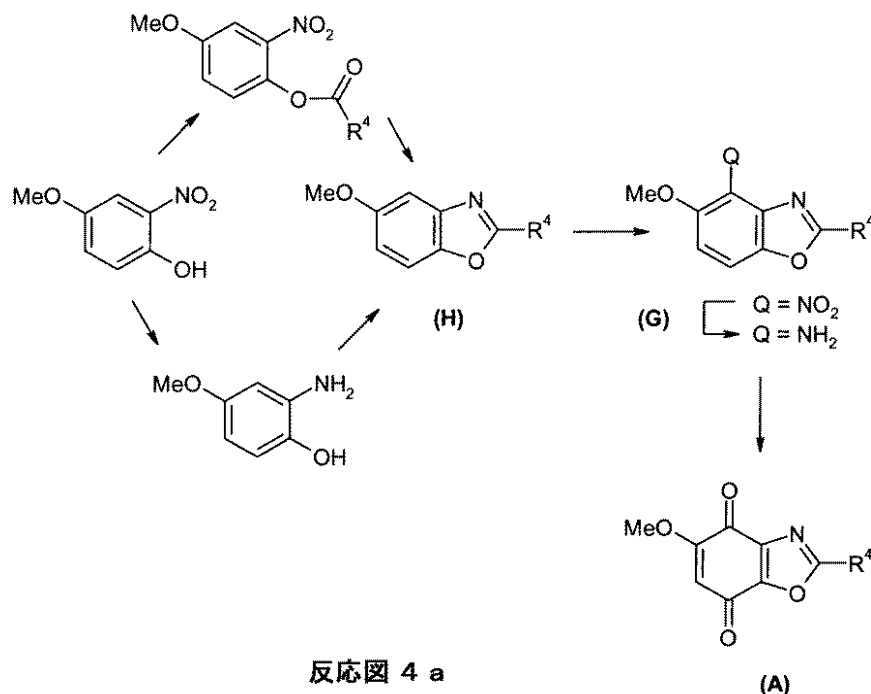
一方、4 - メトキシ - 2 , 6 - ジニトロフェノールも、例えば炭素に担持されたパラジウムの存在下で水素作用により還元され、次に中間体 (F . i i) を単離せずに一般式 (T) のチオイミデートとエタノール等のプロトン性溶媒中、25 ~ 溶媒沸点で縮合して (例えば S.Rostamizadeh ら J.ChemRes, Synop, 6、(2001)、227-228 に記載されている方法)、一般式 (E) の 7 - アミノ - 5 - メトキシ - ベンゾキサゾール誘導体を製造できる。一般式 (T) のチオイミデートは、市販されており当業者に公知の方法でも調製できる。一般式 (E) の化合物の 7 - アミノ基は、次に酸化され、上記のプロセスにより一般式 (A) の化合物が製造される。

30

【0101】

又、一般式 (A) の中間体 (但し、W は酸素原子を表す) は下記反応図 4 a で表されるプロセスによっても製造できる。

【化 2 7】



10

20

【 0 1 0 2】

反応図 4 a 中に示された別の合成では、4 - メトキシ - 2 - ニトロフェノール（市販品）は、反応図 4 の脱水エステル化 / 還元によるか、上記の還元及び次に続く縮合により一般式 (H) の 5 - メトキシ - ベンゾキサゾール誘導体へ変換される。一般式 (H) の中間体は次に上記の方法によりニトロ化され、対応するアミンへ還元され（反応図 3 参照）、次に上記のように一般式 (A) のキノンへ酸化される。

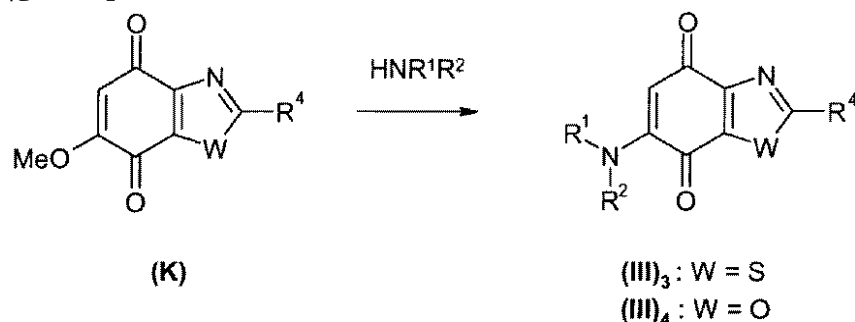
【 0 1 0 3】

B) 一般式 (III)₃ 又は (III)₄ のレジオ異性体の製法：

一般的に、一般式 (III)₃ 又は (III)₄ の化合物（但し、R³ は H を表す）は下記反応図 5 に概略された方法により製造できる。

30

【化 2 8】



反応図 5

40

【 0 1 0 4】

本発明の方法では、一般式 (III)₃ 又は (III)₄ の化合物（但し、W、R¹、R² 及び R⁴ は上記で特定されるとおりであり、R³ は H を表す）は、一般式 (K) の化合物を一般式 R¹R²NH のアミンとメタノール又はエタノール等のプロトン性溶媒中で、好ましくは 25 ~ 溶媒沸点の温度で処理して得られる (Yasuyuki Kitaら、J.Org.Chem.(1996)、61、223-227)。

ベンゾチアゾールジオン又はベンゾキサゾールジオン核（R₃ H である一般式 (III)₃ 又は (III)₄ の化合物）の 6 位を置換することが必要な場合、当業者に公知の条件を使用して追加的置換を行えば充分である。

50

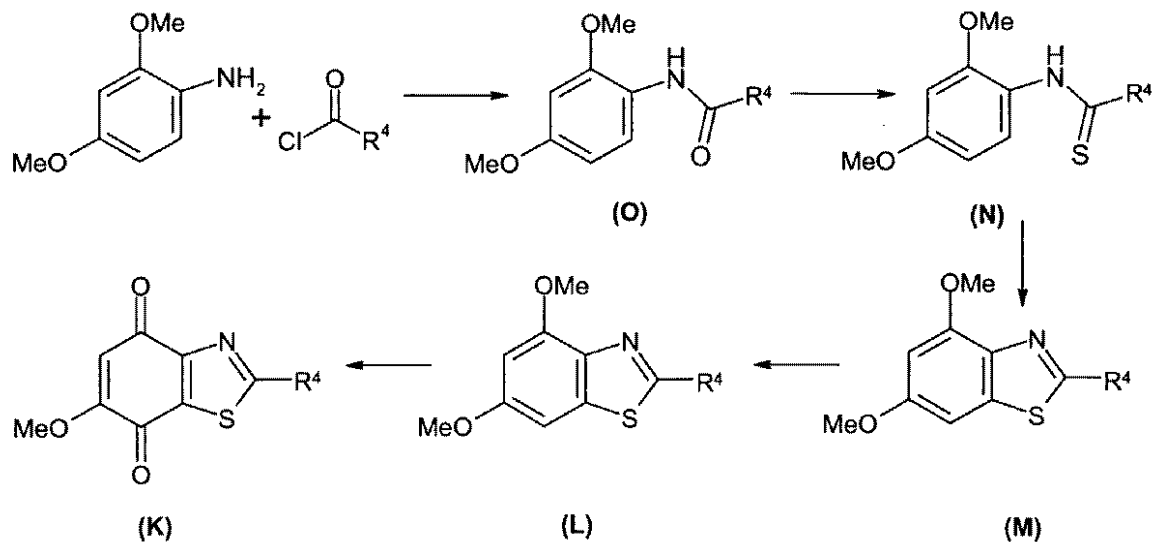
【 0 1 0 5 】

i) Wがイオウ原子を表す場合：

一般式 (K) の中間体の製造：

Wがイオウ原子を表す場合、一般式 (K) の中間体は下記反応図 6 で表されるプロセスにより製造できる。

【 化 2 9 】



10

20

反応図 6

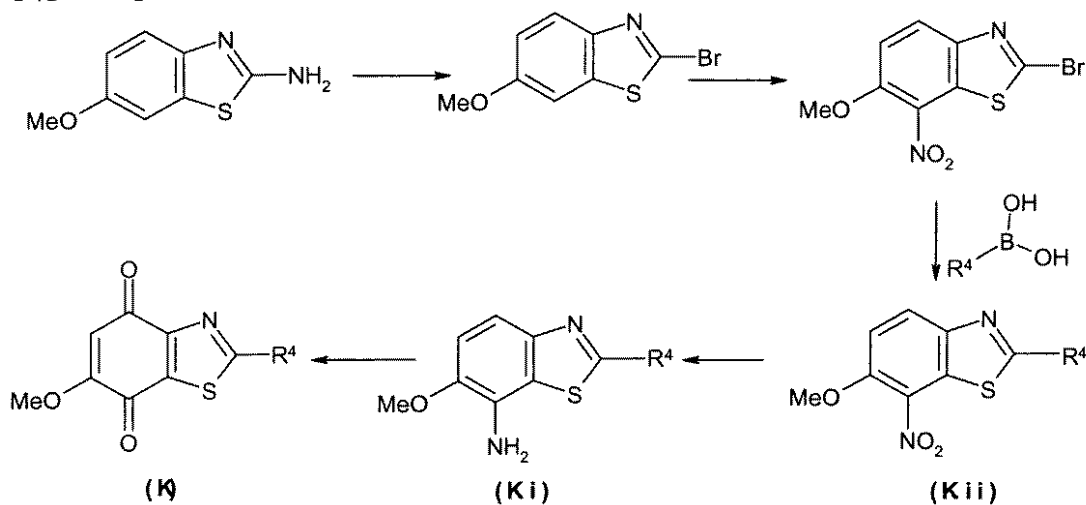
【 0 1 0 6 】

一般式 (K) の化合物 (但し、R⁴は上記のとおりである) は、一般式 (A) の中間体の製造用に記載されたもの (反応図 2 及び 3 参照) と類似のプロセスにより得ることができ、出発物質は 2, 4 - ジメトキシアニリン (市販品) である。

【 0 1 0 7 】

又、一般式 (K) の中間体 (但し、Wはイオウ原子を表す) は下記反応図 6 a で表されるプロセスによっても製造できる。

【 化 3 0 】



30

40

反応図 6 a

【 0 1 0 8 】

反応図 6 a 中に示された別の合成では、6 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - アミン (市販品) は、当業者に公知のサンドマイヤー法により 2 - ブロモ - 6 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾチアゾールへ変換され、それは当業者に公知の方法によりニトロ化され、2 - ブロモ - 6 - メトキシ - 7 - ニトロ - 1, 3 - ベンゾチアゾールが得られる。一

50

般式(K.ii)の中間体は次に、当業者に公知の鈴木法によりボロン酸との縮合により得られる。一般式(K)の中間体が、炭素に担持されたパラジウムの存在下で水素作用によるか塩化スズの作用によりニトロ基の還元後に得られ、それは一般式(K.i)の中間体として次に酸化され、一般式(K)のキノンがフレミーの塩(カリウムニトロソジスルホン酸)の作用によりリン酸水素ナトリウム溶液の存在下アセトン中で得られる(G.R.Allen Jrら、J Med Chem(1967)、10、23)。

【0109】

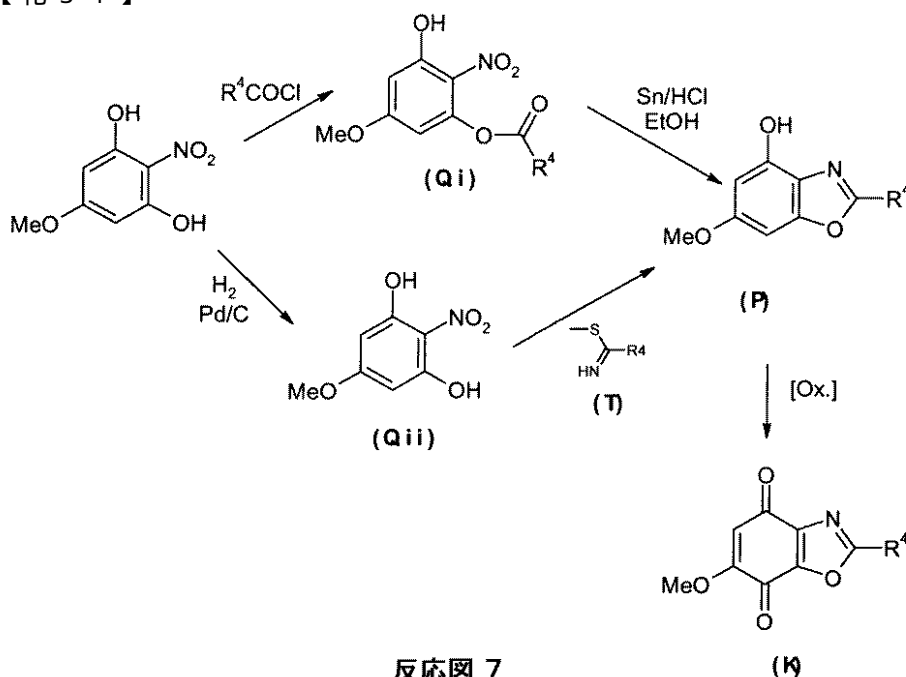
i i) Wが酸素原子を表す場合：

一般式(K)の中間体の製造：

Wが酸素原子を表す場合、一般式(K)の中間体は下記反応図7で表されるプロセスにより製造できる。

10

【化31】



20

30

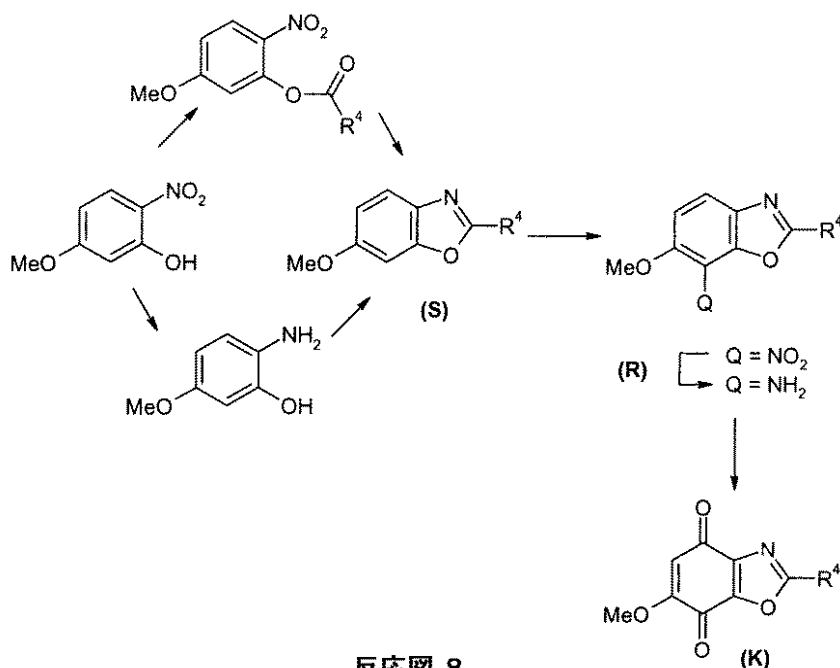
【0110】

反応図7に示される方法は反応図4に示されるものと類似であるが、この場合、出発物質は5-メトキシ-2-ニトロ-レスルシノールである(特にJ.F.GroveらJ.Chem.Soc.(1956)、1956-1963に記載)。

【0111】

一方、下記反応図8に示される方法も又使用できる。

【化 3 2】



10

【0 1 1 2】

20

この方法では、5 - メトキシ - 2 - ニトロフェノール（市販品）は、反応図 4 に示される脱水エステル化 / 還元反応を使用するか、上記の還元後の縮合により一般式（S）の 6 - メトキシ - ベンゾキサゾール誘導体へ変換される。一般式（S）の中間体は次に、反応図 3 で示されたプロセスによりニトロ化され、対応する一般式（R）のアミンへ還元され、次に上記記載されたように一般式（K）のキノンへ酸化される。

【0 1 1 3】

本書類で記載される温度に関して、用語「約 X X」は、温度 X X として特定された温度の上下 10 の範囲、好ましくは上下 5 の範囲を表す。

特記しない限り、ここで使用された全ての技術的及び化学的用語は、通常本発明の属する分野の通常の専門家が把握する意味と同じである。又、ここで挙げられた全ての刊行物、特許出願、全ての特許及び他の文献をここで資料として使用する。

30

下記実施例は上記手順を説明するために示されるものであり、本発明の範囲を限定するために使用されるものではない。

【実施例】

【0 1 1 4】

保持時間（r.t.）及び分子ピーク（MH⁺）測定方法：

化合物は、液体クロマトグラフィー（LC）により測定された保持時間（r.t.、単位：分）、及び質量分析法（MS）により測定された分子ピーク（MH⁺）によりその特性を示される。上記質量分析では、エレクトロスプレー源付きシングル四重極マススペクトロメーター（Micromass社製、プラットフォームモデル）を分解能 0.8 Da（50% valley）で使用される。

40

【0 1 1 5】

下記実施例 1 ~ 7 では、結果に対応する溶出条件は下記のとおりである：アセトニトリル - 水 - トリフルオロ酢酸混合物 50 - 950 - 0.2（A）からアセトニトリル - 水混合物 950 - 50（B）へ 8.5 分間かけて直線勾配で変化させ、次に純粋な混合物 B で 10.5 分間溶出する。下記実施例 8 ~ 60 では、結果に対応する溶出条件は下記のとおりである：アセトニトリル - 水 - トリフルオロ酢酸混合物 50 - 950 - 0.2（A）で 1 分間溶出し、次に混合物 A からアセトニトリル - 水混合物 950 - 50（B）へ 7.5 分間かけて直線勾配で変化させ、次に純粋な混合物 B で 2 分間溶出する。

【0 1 1 6】

50

実施例 1 : 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

1 . 1) N - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 , 6 - ジフルオロベンズアミド :

5 . 5 ml (39 . 2 mmol ; 1 . 2 当量) のトリエチルアミン及び 4 . 5 ml (35 . 9 mmol ; 1 . 1 当量) の 2 , 6 - ジフルオロベンゾイルクロライドを 5 g (32 . 6 mmol) の 3 , 5 - ジメトキシアニリンの 100 ml の無水トルエン溶液へ添加される。反応溶媒は 70 で 1 時間 30 分継続攪拌され、次に室温へ戻された後、3 回 50 ml の水で洗浄される。得られた有機相は硫酸マグネシウムで乾燥され、次に溶媒が減圧下で留去される。目的生成物が、白色粉の形で得られ (8 . 75 g ; 収率 = 97 %)、他の精製をせずに下記段階で使用される。

MS - LC : MH⁺ = 294 . 11 ; r.t. = 9 . 93 分

【 0117 】

1 . 2) N - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンカルボチオアミド :

20 . 3 g (50 mmol ; 1 . 5 当量) の Lawesson 試薬が、150 ml の無水トルエン中に溶解した 9 . 8 g (33 . 4 mmol) の N - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 , 6 - ジフルオロベンズアミドへ添加される。反応溶媒は 120 で 8 時間継続攪拌され、次に室温へ戻された後、3 回 75 ml の水で洗浄される。得られた有機相は硫酸マグネシウムで乾燥され、次に溶媒が減圧下で留去される。残渣はシリカカラムを備えたクロマトグラフィーにより精製され (溶出液 : ジクロロメタン / メタノール 98 / 2)、目的生成物が緑オイルの形状で得られる (10 g ; 収率 = 96 %)。

MS - LC : MH⁺ = 310 . 06 ; r.t. = 10 . 53 分

【 0118 】

1 . 3) 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール :

170 ml (103 mmol ; 3 当量) の新たに調製した 20 % フェリシアン化カリウム水溶液が、150 ml の 1 . 5 M ソーダ溶液中に溶解した 10 . 3 g (33 . 3 mmol) の N - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンカルボチオアミドへ添加される。反応溶媒は室温で 24 時間継続攪拌される。次に形成されたベージュ色の沈殿物がろ過され、水で洗浄され乾燥される (6 . 8 g ; 収率 = 66 %)。母液は 3 回 75 ml のジクロロメタンで抽出され、次に有機相が飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄され、減圧濃縮後得られた残渣はシリカカラムで精製され (溶出液 : 酢酸エチル / ヘプタン : 1 / 3)、別の 2 g の目的生成物 (全収率 = 86 %) が得られる。融点 : 136 - 138 。

NMR ¹H (DMSO-d₆ , 400 MHz ,) : 7 . 65 (m , 1 H , arom. H) ; 7 . 36 - 7 . 31 (m , 3 H , arom. H) ; 6 . 75 (m , 1 H , arom. H) ; 3 . 96 (s , 3 H , CH₃) ; 3 . 87 (s , 3 H , CH₃)。

MS - LC : MH⁺ = 308 . 12 ; r.t. = 11 . 48 分

【 0119 】

1 . 4) 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

1 . 4 . 1) 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 4 - ニトロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール :

16 g (29 . 3 mmol ; 3 当量) の硝酸アンモニウムセリウムの 40 ml の水との溶液が、75 ml の酢酸エチル中の 3 g (9 . 76 mmol) の 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール溶液へ滴下される。反応混合物は 2 時間室温で継続攪拌され、次に 3 回 20 ml の水で洗浄される。有機相が硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過し次に減圧下で濃縮される。残渣はシリカカラムを備えたクロマトグラフィーにより精製される (溶出液 : 酢酸エチル / ヘプタン : 3 / 7)。2 個のフラクションが分離される :

0 . 3 g (収率 = 10 %) の 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - メトキシ - 1

10

20

30

40

50

、3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオンが黄色粉の形状で得られる。

MS - LC : MH⁺ = 308.08 ; r.t. = 10分

1.5 g の 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 4 - ニトロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール (45 % 収率) がオレンジ色粉の形状で得られる。

NMR¹H (DMSO-d₆ , 400 MHz ,) : 7.72 (m , 1 H , arom. H) ; 7.38 (m , 2 H , arom. H) ; 7.11 (m , 1 H , arom. H) ; 4.12 (s , 3 H , CH₃) ; 4.07 (s , 3 H , CH₃) 。

MS - LC : MH⁺ = 353.05 ; r.t. = 11.30分

【 0120 】

1.4.2) 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 - アミン : 10

15 ml の濃塩酸中に溶解した 230 mg (0.65 mmol) の中間体 1.4.1 が 5 ml の水中の 0.5 g (2.2 mmol ; 3.4 当量) の塩化スズニ水和物と反応させられる。反応混合物は 2 時間 50 で継続攪拌され、次に室温へ戻された後、氷上へ注がれ 5 M ソーダ溶液で中和される。生成物は次に 3 回 15 ml のジクロロメタンで抽出され、有機相は併せて飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄され、硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、次に減圧濃縮後、目的生成物が黄色オイルの形として得られる。これは更に精製せずに下記で使用される。

NMR¹H (DMSO-d₆ , 400 MHz ,) : 7.67 (m , 1 H , arom. H) ; 7.34 (m , 2 H , arom. H) ; 6.92 (s , 1 H , arom. H) ; 3.91 (s , 3 H , CH₃) ; 3.90 (s , 3 H , CH₃) 。

MS - LC : MH⁺ = 323.10 ; r.t. = 9.86分

【 0121 】

1.4.3) 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

1.22 g の硝酸アンモニウムセリウム (2.23 mmol , 2.1 当量) の 8 ml の水との溶液が、343 mg (1.06 mmol) の 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 - アミンの 25 ml の酢酸エチルとの溶液へ添加される。反応混合物は室温で 1 時間 30 分激しい攪拌を継続され、次に有機相が分離され、3 回 20 ml の水で洗浄され、次に硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、更に溶媒が減圧下で留去される。残渣はシリカカラムを備えたクロマトグラフィーにより精製される (溶出液 : 酢酸エチル / ヘプタン : 3 / 7) 、280 mg (収率 = 86 %) の 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオンが黄色粉の形状で得られる。 30

NMR¹H (DMSO-d₆ , 400 MHz ,) : 7.72 (m , 1 H , arom. H) ; 7.39 (m , 2 H , arom. H) ; 6.32 (s , 1 H , CH) ; 3.88 (s , 3 H , CH₃) 。

MS - LC : MH⁺ = 308.05 ; r.t. = 9.99分

【 0122 】

1.5) 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン : 40

104 ml (0.95 mmol ; 1.5 当量) の N , N - ジメチルエチレンジアミンが 195 mg の 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオンの 20 ml の無水エタノールとの溶液へ添加される。反応混合物は 70 で 2 時間攪拌され、次に溶媒が減圧下で留去される。残渣はシリカカラムで精製され (溶出液 : ジクロロメタン中 5 % メタノール) 。130 mg (収率 = 57 %) の目的の化合物を赤色粉の形で得られる。

NMR¹H (DMSO-d₆ , 400 MHz ,) : 7.72 (m , 1 H , arom. H) ; 7.52 (m , 1 H , NH) ; 7.38 (m , 2 H , arom. H) ; 5.60 (s , 1 H , CH) ; 3.28 (m , 2 H , CH₂) ; 2.53 (m , 2 H , CH₂) ; 2.20 (s , 6 H , 2 CH₃) 。

MS - LC : MH⁺ = 364 . 14 ; r.t. = 7 . 85 分

【0123】

実施例2～7の化合物は、実施例3、5及び7では第一段階で2,6-ジフルオロベンゾイルクロライドを適切なアシル塩素と置き換えて、最終段階でN,N-ジメチルエチレンジアミンをN-(2-アミノエチル)ピロリジンで置き換える以外は、実施例1記載と同様な方法で得られる。

【0124】

実施例2 : 2-(2,5-ジクロロチエン-3-イル)-5-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-1,3-ベンゾチアゾール-4,7-ジオン :

2.1) 2,5-ジクロロ-N-(3,5-ジメトキシフェニル)チオフェン-3-カルボキサミド :

NMR¹H (DMSO-d₆, 400 MHz,) : 10.20 (s, 1H, NH) ; 7.47 (s, 1H, arom.H) ; 6.95 (s, 1H, arom.H) ; 6.27 (s, 1H, arom.H) ; 3.72 (s, 6H, 2CH₃) .

MS - LC : MH⁺ = 332 . 01 ; r.t. = 11 . 08 分

【0125】

2.2) 2,5-ジクロロ-N-(3,5-ジメトキシフェニル)チオフェン-3-カルボチオアミド :

NMR¹H (DMSO-d₆, 400 MHz,) : 11.96 (s, 1H, NH) ; 7.30 (s, 1H, arom.H) ; 7.25 (s, 1H, arom.H) ; 6.44 (s, 1H, arom.H) ; 3.74 (s, 6H, 2CH₃) .

MS - LC : MH⁺ = 348 . 00 ; r.t. = 11 . 55 分

【0126】

2.3) 2-(2,5-ジクロロチエン-3-イル)-5,7-ジメトキシ-1,3-ベンゾチアゾール :

NMR¹H (DMSO-d₆, 400 MHz,) : 7.72 (s, 1H, arom.H) ; 7.22 (s, 1H, arom.H) ; 6.73 (s, 1H, arom.H) ; 3.96 (s, 3H, CH₃) ; 3.86 (s, 3H, CH₃) .

MS - LC : MH⁺ = 345 . 94 ; r.t. = 12 . 77 分

【0127】

2.4) 2-(2,5-ジクロロチエン-3-イル)-5-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-4,7-ジオン :

NMR¹H (DMSO-d₆, 400 MHz,) : 7.75 (s, 1H, arom.H) ; 6.31 (s, 1H, CH) ; 3.88 (s, 3H, CH₃) .

MS - LC : MH⁺ = 345 . 98 ; r.t. = 11 . 52 分

【0128】

2.5) 2-(2,5-ジクロロチエン-3-イル)-5-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-1,3-ベンゾチアゾール-4,7-ジオン :

NMR¹H (DMSO-d₆, 400 MHz,) : 7.72 (s, 1H, arom.H) ; 7.51 (m, 1H, NH) ; 5.58 (s, 1H, CH) ; 3.36 (m, 2H, CH₂) ; 2.54 (m, 2H, CH₂) ; 2.20 (s, 6H, 2CH₃) .

MS - LC : MH⁺ = 402 . 06 ; r.t. = 8 . 42 分

【0129】

実施例3 : 2-(2,5-ジクロロチエン-3-イル)-5-[(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミノ]-1,3-ベンゾチアゾール-4,7-ジオン :

MS - LC : MH⁺ = 427 . 97 ; r.t. = 8 . 70 分

【0130】

実施例4 : 5-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-ベンゾチアゾール-4,7-ジオン :

4.1) N-(3,5-ジメトキシフェニル)-4-フルオロベンズアミド :

10

20

30

40

50

^1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz,) : 10.15 (s, 1H, NH) ; 8.01 (m, 2H, arom.H) ; 7.36 (m, 2H, arom.H) ; 7.05 (m, 2H, arom.H) ; 6.26 (s, 1H, arom.H) ; 3.73 (s, 6H, 2CH₃)。

MS-LC: MH⁺ = 276.17 ; r.t. = 10.07分

【0131】

4.2) N-(3,5-ジメトキシフェニル)-4-フルオロベンゼンカルボチオアミド:

MS-LC: MH⁺ = 292.17 ; r.t. = 10.72分

【0132】

4.3) 2-(4-フルオロフェニル)-5,7-ジメトキシ-1,3-ベンゾチアゾール: 10

^1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz,) : 8.11 (m, 2H, arom.H) ; 7.40 (m, 2H, arom.H) ; 7.22 (s, 1H, arom.H) ; 6.69 (s, 1H, arom.H) ; 3.95 (s, 3H, CH₃) ; 3.86 (s, 3H, CH₃)。

MS-LC: MH⁺ = 290.07 ; r.t. = 11.93分

【0133】

4.4) 2-(4-フルオロフェニル)-5-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-4,7-ジオン:

^1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz,) : 8.15 (m, 2H, arom.H) ; 7.42 (m, 2H, arom.H) ; 6.28 (s, 1H, CH) ; 3.87 (s, 3H, CH₃)。 20

MS-LC: MH⁺ = 290.14 ; r.t. = 11.95分

【0134】

4.5) 5-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-ベンゾチアゾール-4,7-ジオン:

^1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz,) : 8.11 (m, 2H, arom.H) ; 7.48 (m, 1H, NH) ; 7.41 (m, 2H, arom.H) ; 5.57 (s, 1H, CH) ; 3.26 (m, 2H, CH₂) ; 2.55 (m, 2H, CH₂) ; 2.22 (s, 6H, 2CH₃)。

MS-LC: MH⁺ = 346.18 ; r.t. = 8.01分

【0135】

実施例5: 2-(4-フルオロフェニル)-5-[(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミノ]-1,3-ベンゾチアゾール-4,7-ジオン:

^1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz,) : 8.12 (m, 2H, arom.H) ; 7.58 (m, 1H, NH) ; 7.41 (m, 2H, arom.H) ; 5.55 (s, 1H, CH) ; 3.41 (m, 2H, CH₂) ; 2.69 (m, 2H, CH₂) ; 2.51 (m, 2H, CH₂) ; 2.44 (m, 2H, CH₂) ; 1.70 (m, 4H, 2CH₂)。

MS-LC: MH⁺ = 372.19 ; r.t. = 8.12分

【0136】

実施例6: 2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-1,3-ベンゾチアゾール-4,7-ジオン: 40

6.1) 2-クロロ-N-(3,5-ジメトキシフェニル)-6-フルオロベンズアミド:

^1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz,) : 10.69 (s, 1H, NH) ; 7.53 (m, 1H, arom.H) ; 7.43 (m, 1H, arom.H) ; 7.37 (m, 1H, arom.H) ; 6.93 (m, 2H, arom.H) ; 6.29 (s, 1H, arom.H) ; 3.72 (s, 6H, 2CH₃)。

MS-LC: MH⁺ = 310.15 ; r.t. = 10.11分

【0137】

6.2) 2-クロロ-N-(3,5-ジメトキシフェニル)-6-フルオロベンゼンカルボチオアミド:

^1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz,) : 7.41 (m, 2H, arom.H) ; 7.27 (m, 3H, arom.H) ; 6.46 (s, 1H, arom.H) ; 3.75 (s, 6H, 2CH₃)。

MS-LC: MH⁺ = 326.09 ; r.t. = 10.73分

【0138】

6.3) 2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5,7-ジメトキシ-1,3-ベンゾチアゾール:

^1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz,) : 7.66 (m, 1H, arom.H) ; 7.56 (m, 1H, arom.H) ; 7.47 (m, 1H, arom.H) ; 7.30 (s, 1H, arom.H) ; 6.77 (s, 1H, arom.H) ; 3.96 (s, 3H, CH₃) ; 3.88 (s, 3H, CH₃)。

MS-LC: MH⁺ = 324.03 ; r.t. = 11.60分

【0139】

6.4) 2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-4,7-ジオン:

^1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz,) : 7.69 (m, 1H, arom.H) ; 7.61 (m, 1H, arom.H) ; 7.52 (m, 1H, arom.H) ; 6.32 (s, 1H, CH) ; 3.88 (s, 3H, CH₃)。

MS-LC: MH⁺ = 324.03 ; r.t. = 9.23分

【0140】

6.5) 2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-1,3-ベンゾチアゾール-4,7-ジオン:

^1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz,) : 7.67 (s, 1H, arom.H) ; 7.59 (m, 1H, arom.H) ; 7.55 (m, 1H, NH) ; 7.49 (m, 1H, arom.H) ; 5.61 (s, 1H, CH) ; 3.36 (m, 2H, CH₂) ; 2.54 (m, 2H, CH₂) ; 2.19 (s, 6H, 2CH₃)。

MS-LC: MH⁺ = 380.10 ; r.t. = 7.88分

【0141】

実施例7: 2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミノ]-1,3-ベンゾチアゾール-4,7-ジオン:

MS-LC: MH⁺ = 406.10 ; r.t. = 8.01分

【0142】

実施例8: 6-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-ベンゾチアゾール-4,7-ジオン:

8.1) N-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-フルオロベンズアミド:

プロトコルは、2,6-ジフルオロベンゾイルクロライドを4-フルオロベンゾイルクロライドで置き換えて、3,5-ジメトキシアニリンを2,4-ジメトキシアニリンで置き換える以外は、実施例(1.1)の記載と同様である。

MS-LC: MH⁺ = 276.14 ; r.t. = 10.11分

【0143】

8.2) N-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-フルオロベンゼンカルボチオアミド:

11g (131mmol; 4当量)のNaHCO₃を、350mlの1,2-ジメトキシエタン中に溶解した9g (32.7mmol)のN-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-フルオロベンズアミドへ添加される。29g (65.2mmol; 2当量)の五硫化リン(P₂S₅)が次に反応溶媒へ分割して加えられ、をアルゴン不活性雰囲気下85℃で4時間継続攪拌される。250mlの飽和NaHCO₃溶液が次に媒体へ加えられ、次に生成物が3回200mlの酢酸エチルで抽出される。併せた有機相が200mlの飽和NaCl溶液で2回洗浄され、次に硫酸ナトリウムで乾燥される。溶媒は減圧下で留去され残渣はシリカカラムで精製され(溶出液: 酢酸エチル/ヘプタン混合物1:4)4.65g (収率 = 49%)

10

20

30

40

50

の目的生成物が得られる。

MS - LC : MH⁺ = 292 . 11 ; r.t. = 10 . 70 分

【0144】

8 . 3) 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール :

プロトコルは、N - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンカルボチオアミドを N - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - フルオロベンゼンカルボチオアミドで置き換える以外は、実施例 1 の段階 (1.3) の記載と同様である。

MS - LC : MH⁺ = 290 . 12 ; r.t. = 11 . 51 分

【0145】

8 . 4) 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

63 ml の新たに調製した 0 . 65 M 硝酸アンモニウムセリウム溶液が、3 . 8 g (13 . 1 mmol) の 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾールの 100 ml の酢酸エチル中の溶液へ滴下で添加される。反応混合物は室温で 3 時間継続攪拌され、次に水相が分離され、3 回 75 ml の酢酸エチルで洗浄される。有機相は併せて硫酸ナトリウムで乾燥され、溶媒が減圧下で留去される。残渣はシリカカラムを備えたクロマトグラフィーにより精製され (溶出液 : 酢酸エチル / ヘプタン混合物 1 : 3) 、0 . 6 g (16 % 収率) の目的生成物が得られる。

MS - LC : MH⁺ = 290 . 05 ; r.t. = 10 . 30 分

【0146】

8 . 5) 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

プロトコルは、2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオンを 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオンで置き換える以外は、実施例 1 の段階 (1.5) の記載と同様である。目的の化合物は赤色粉の形で得られる。

融点 : 246 - 247 。

NMR ¹H (DMSO-d₆ , 400 MHz ,) : 8 . 14 - 8 . 18 (m , 2 H , arom. H) ; 7 . 40 - 7 . 45 (m , 2 H , arom. H) ; 7 . 30 (t , 1 H , NH .) ; 5 . 50 (s , 1 H , CH) ; 3 . 26 (m , 2 H , CH₂) ; 2 . 50 (m , 2 H , CH₂) ; 2 . 20 (s , 6 H , 2 CH₃) 。

MS - LC : MH⁺ = 346 . 14 ; r.t. = 8 . 21 分

【0147】

実施例 9 ~ 12 の化合物は、第一段階で 4 - フルオロベンゾイルクロライドを適切なアシル塩素と置き換える以外は、実施例 8 記載と同様な方法で得られる。

実施例 9 : 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (1 - ナフチル) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

目的の化合物は茶色粉の形で得られる。融点 : 172 - 173 。

MS - LC : MH⁺ = 378 . 14 ; r.t. = 8 . 52 分

【0148】

実施例 10 : 2 - (1 , 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点 : 194 - 195 。

MS - LC : MH⁺ = 404 . 13 ; r.t. = 9 . 07 分

【0149】

実施例 11 : 2 - (4 - ブチルフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

目的の化合物は茶色粉の形で得られる。融点 : 126 - 127 。

MS - LC : MH⁺ = 384 . 19 ; r.t. = 9 . 35 分

【 0 1 5 0 】

実施例 1 2 : 2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。

MS - LC : MH⁺ = 3 8 0 . 0 6 ; r. t. = 7 . 8 9 分

【 0 1 5 1 】

実施例 1 3 : 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (2 - ナフチル) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

1 3 . 1) 2 - ブロモ - 6 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - アミン :

2 0 g (1 1 1 mmol) の 6 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - アミンが 4 0 0 ml のアセトニトリル中に溶解され、次に 1 3 . 2 ml (1 1 1 mmol ; 1 当量) の tert - 硝酸ブチル及び 2 9 g (1 3 0 mmol ; 1 . 2 当量) の C u B r₂ を反応溶媒へ添加し、次にそれを 8 0 ° で 2 時間継続撹拌した。溶媒は減圧下で留去され、次に残渣を 2 5 0 ml の酢酸エチル中に取り、2 回 2 0 0 ml の水で洗浄される。有機相が硫酸ナトリウムで乾燥され、次に溶媒は減圧下で留去されて 2 4 g (収率 = 8 9 %) の 2 - ブロモ - 6 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - アミンが得られ、他の精製をせずに下記段階で使用される。

MS - LC : MH⁺ = 2 4 3 . 9 8 ; r. t. = 1 0 . 8 9 分

【 0 1 5 2 】

1 3 . 2) 2 - ブロモ - 6 - メトキシ - 7 - ニトロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール :

2 4 g (1 0 0 mmol) の 2 - ブロモ - 6 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - アミンを 3 0 ml の硫酸中に 0 ° で溶解し、次に 3 0 ml の硝酸 (密度 1 . 4 1) を滴下される。撹拌を 3 0 分 0 ° で、次に 1 時間室温で継続する。反応混合物は 3 5 % ソーダ溶液 (1 3 . 5 M) で中和後、形成された生成物が 3 回 1 0 0 ml のジクロロメタンで抽出される。有機相が硫酸ナトリウムで乾燥され、次に溶媒は減圧下で留去され、得られた固体はジクロロメタン中に溶解され、ろ過され、ジクロロメタン / ヘプタン混合物 1 : 1 で洗浄される。母液はシリカカラムを備えたクロマトグラフィーにより精製される (溶出液 : 酢酸エチル / ヘプタン混合物 1 : 1) 。 9 . 9 g (収率 = 3 5 %) の 2 - ブロモ - 6 - メトキシ - 7 - ニトロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾールをオレンジ色粉の形状で得られる。

MS - LC : MH⁺ = 2 8 8 . 7 5 ; r. t. = 1 0 . 7 0 分

【 0 1 5 3 】

1 3 . 3) 6 - メトキシ - 2 - (2 - ナフチル) - 7 - ニトロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール :

0 . 7 1 6 g (4 . 1 6 mmol ; 1 . 1 当量) の 2 - ナフタレンボロン酸、並びに、1 . 2 g (1 1 . 3 5 mmol ; 3 当量) の炭酸ナトリウムの 1 5 ml の水との溶液が、3 0 ml の 1 , 2 - ジメトキシエタン中の 1 . 0 9 g (3 . 7 8 mmol) の 2 - ブロモ - 6 - メトキシ - 7 - ニトロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール及び 1 3 1 mg (0 . 1 1 4 mmol ; 0 . 0 3 当量) のパラジウムテトラキス - トリフェニルホスフィンの懸濁液へ添加される。反応混合物は 8 5 . 5 ° で 1 8 時間継続撹拌され、次に減圧濃縮後、1 0 0 ml の酢酸エチルが媒体へ添加され、それは次に 2 回 7 5 ml の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄される。有機相が硫酸ナトリウムで乾燥され、次に溶媒は減圧下で留去され、残渣はシリカカラムを備えたクロマトグラフィーにより精製される (溶出液 : 酢酸エチル / ヘプタン混合物 1 : 2) 。 1 . 0 6 g (8 3 % 収率) の 6 - メトキシ - 2 - (2 - ナフチル) - 7 - ニトロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾールをベージュ色粉の形状で得られる。

MS - LC : MH⁺ = 3 3 7 . 1 4 ; r. t. = 1 2 . 5 4 分

【 0 1 5 4 】

1 3 . 4) 6 - メトキシ - 2 - (2 - ナフチル) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - アミン :

1 . 0 6 g (3 . 1 5 mmol) の 6 - メトキシ - 2 - (2 - ナフチル) - 7 - ニトロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾールが 5 0 ml のメタノール及び 5 ml の酢酸の懸濁液へ加えられる。1

0.5 mg (10%) の炭素に担持されたパラジウムが、反応混合物へ添加され、それは 2.5 bars 水素下で 24 時間継続攪拌される。触媒はろ過され、次に溶媒が減圧下で留去される。0.51 g (収率 = 53%) の 6 - メトキシ - 2 - (2 - ナフチル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - アミンが得られ、他の精製をせずに下記段階で使用される。

MS - LC: MH⁺ = 307.14; r.t. = 11.57 分

【0155】

13.5) 6 - メトキシ - 2 - (2 - ナフチル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン:

45 ml の 0.3 M のナトリウム水素フォスフェート溶液中に溶解された 0.8 g (3 mmol; 1.8 当量) のフレミーの塩が、0.51 g (1.67 mmol) の 6 - メトキシ - 2 - (2 - ナフチル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - アミンの 20 ml のアセトンとの溶液へ添加される。反応混合物は室温で 18 時間継続攪拌され、次に減圧下で濃縮される。形成された生成物が 3 回 50 ml のジクロロメタンで抽出され、水相を 50 ml の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄される。有機相は併せて硫酸ナトリウムで乾燥され、更に溶媒が減圧下で留去される。0.5 g (収率 = 93%) の 6 - メトキシ - 2 - (2 - ナフチル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオンが得られ、他の精製をせずに下記段階で使用される。

MS - LC: MH⁺ = 322.08; r.t. = 11.26 分

【0156】

13.6) 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ} - 2 - (2 - ナフチル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン:

プロトコルは、2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオンを 6 - メトキシ - 2 - (2 - ナフチル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオンで置き換える以外は、実施例 1 の段階 (1.5) の記載と同様である。目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点: 167 - 168。

NMR¹H (DMSO-d₆, 400 MHz,): 8.76 (s, 1 H, arom.H); 8.09 - 8.16 (m, 3 H, arom.H); 8.00 - 8.03 (m, 1 H, arom.H); 7.61 - 7.68 (m, 2 H, arom.H); 7.30 (t, 1 H, NH); 5.52 (s, 1 H, CH); 3.26 (m, 2 H, CH₂); 2.50 (m, 2 H, CH₂); 2.20 (s, 6 H, 2 CH₃)。

MS - LC: MH⁺ = 378.19; r.t. = 8.34 分

【0157】

実施例 14 の化合物は第三段階で 2 - ナフタレンボロン酸を 2, 5 - ジフルオロフェニルボロン酸に置き換える以外は実施例 13 記載と同様な方法で得られる。

実施例 14: 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ} - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン:

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。

MS - LC: MH⁺ = 364.18; r.t. = 8.03 分

【0158】

実施例 15: 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ} - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン:

15.1) 2, 5 - ジフルオロベンゼンカルボチオアミド:

10 g (71.9 mmol) の 2, 5 - ジフルオロベンゾニトリル及び 16.2 g (215.7 mmol; 3 当量) のチオアセトアミドが、10% 塩酸を含有する 80 ml のジメチルホルムアミド中に溶解される。反応混合物は 100 で 48 時間継続攪拌される。室温へ戻された後、反応混合物は氷上へ注がれ、不溶物はろ過除去される。母液は 3 回 80 ml の酢酸エチルで抽出され、有機相が 2 回 50 ml の水で洗浄される。有機相は併せて硫酸ナトリウムで乾燥され、溶媒が減圧下で留去される。残渣はシリカカラムを備えたクロマトグラフィーにより精製される (溶出液: 酢酸エチル / ヘプタン混合物 1:2)、10.8 g (収率 = 87%) の 2, 5 - ジフルオロベンゼンカルボチオアミドが得られる。

MS - LC : MH⁺ = 174.04 ; r.t. = 8.94分

【0159】

15.2) メチル2,5-ジフルオロベンゼンカルビミドチオエート沃化水素酸:

5.9 ml (94.2 mmol; 1.5 当量) の沃化メチルが、10.8 g (62 mmol) の2,5-ジフルオロベンゼンカルボチオアミドの70 mlのアセトンとの溶液へ添加される。反応混合物は25で24時間継続攪拌され、次に溶媒が減圧下で留去される。エチルエーテルからの再結晶後、ベージュ色粉の形状でメチル2,5-ジフルオロベンゼンカルビミドチオエート沃化水素酸が得られる(18.4 g; 収率 = 93%)。

MS - LC : MH⁺ = 188.03 ; r.t. = 7.27分

【0160】

15.3) 2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-7-アミン:

7.1 g (33.3 mmol) の4-メトキシ-2,6-ジニトロフェノール(P.Cotelle及びJ.-P.Catteau, Synth.Comm., 26, (1996), 4105-4112により記載された方法により得られる)が100 mlのエタノール中に溶解される。710 mg (10%) の炭素に担持されたパラジウムが、反応混合物へ添加され、それは次に水素雰囲気下20時間攪拌される。次に水素はアルゴンフローを使用して除去され、7 g (22.2 mmol; 0.67 当量) のメチル2,5-ジフルオロベンゼンカルビミドチオエート沃化水素酸の60 mlのエタノールとの溶液が、上記混合物へ滴下される。反応混合物は25で24時間継続攪拌され、次にパラジウムがろ過除去され、溶媒は減圧下で留去され、残渣はシリカカラムを備えたクロマトグラフィーにより精製される(溶出液: 酢酸エチル/ヘプタン混合物1:2)。3.2 g (52% 収率) の2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-7-アミンがベージュ色粉の形状で得られる。

MS - LC : MH⁺ = 277.17 ; r.t. = 10.07分

【0161】

15.4) 2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオン:

130 mlのアセトニトリル/水混合物4/1中に溶解された7 g (16.2 mmol; 2.2 当量) のビス(トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼンが、2.04 g (7.38 mmol) の2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-7-アミンの75 mlのアセトニトリル/水混合物4:1との溶液へ5で滴下される。1時間-5で攪拌後、150 mlの水が反応溶媒へ添加され、形成された生成物が2回300 mlのジクロロメタンで抽出される。有機相は併せられ硫酸ナトリウムで乾燥され、次に溶媒が減圧下で留去される。残渣は次にシリカカラムを備えたクロマトグラフィーにより精製され(溶出液: ジクロロメタン/メタノール混合物98:2)、200 mg (10% 収率) の2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオンが黄色粉の形状で得られる。

MS - LC : MH⁺ = 292.07 ; r.t. = 9.98分

【0162】

15.5) 2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオン:

プロトコルは、2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-4,7-ジオンを2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオンで置き換える以外は、実施例(1.5)の記載と同様である。目的の化合物は黒色粉の形で得られる。融点: 181-182。

NMR ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz,): 7.87-7.91 (m, 1H, arom.H); 7.56-7.60 (m, 3H, NH, arom.H); 5.43 (s, 1H, CH); 3.26 (m, 2H, CH₂); 2.50 (m, 2H, CH₂); 2.18 (s, 6H, 2CH₃)。

MS - LC : MH⁺ = 348.24 ; r.t. = 7.80分

10

20

30

40

50

【 0 1 6 3 】

実施例 16 ~ 23 の化合物は、第三段階でメチル 2, 5 - ジフルオロベンゼンカルビミドチオエート沃化水素酸を適切なメチルカルビミドチオエートと置き換える以外は、実施例 15 記載と同様な方法で得られる。

実施例 16 : 2 - (2 - ブロモフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点 : 153 - 154 。

MS - LC : MH⁺ = 390 . 02 ; r.t. = 7 . 93 分

【 0 1 6 4 】

実施例 17 : 2 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン : 10

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点 : 187 - 188 。

MS - LC : MH⁺ = 390 . 06 ; r.t. = 8 . 03 分

【 0 1 6 5 】

実施例 18 : 5 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点 : 181 - 182 。

MS - LC : MH⁺ = 330 . 18 ; r.t. = 7 . 20 分

【 0 1 6 6 】

実施例 19 : 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン : 20

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点 : 187 - 188 。

MS - LC : MH⁺ = 348 . 14 ; r.t. = 7 . 86 分

【 0 1 6 7 】

実施例 20 : 2 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点 : 178 - 179 。

MS - LC : MH⁺ = 348 . 30 ; r.t. = 7 . 84 分

【 0 1 6 8 】

実施例 21 : 5 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン : 30

目的の化合物は黒色粉の形で得られる。融点 : 200 - 201 。

MS - LC : MH⁺ = 266 . 27 ; r.t. = 8 . 10 分

【 0 1 6 9 】

実施例 22 : 5 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - (4 - エチルフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点 : 169 - 170 。

MS - LC : MH⁺ = 340 . 23 ; r.t. = 8 . 20 分

【 0 1 7 0 】

実施例 23 : 2 - ベンジル - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン : 40

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点 : 135 - 136 。

MS - LC : MH⁺ = 326 . 22 ; r.t. = 7 . 82 分

【 0 1 7 1 】

実施例 24 ~ 26 の化合物は、第三段階でメチル 2, 5 - ジフルオロベンゼンカルビミドチオエート沃化水素酸を適切なメチルカルビミドチオエートと置き換え、最終段階で N, N - ジメチルエチレンジアミンを N - (2 - アミノエチル) ピロリジンと置き換える以外は、実施例 15 記載と同様な方法で得られる。

実施例 24 : 2 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

目的の化合物は黒色粉の形で得られる。融点：169 - 170。

MS - LC：MH⁺ = 416.05；r.t. = 8.61分

【0172】

実施例25：2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン：

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点：182 - 183。

MS - LC：MH⁺ = 374.12；r.t. = 8.03分

【0173】

実施例26：5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 2 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン：

10

目的の化合物は黒色粉の形で得られる。融点：193 - 194。

MS - LC：MH⁺ = 392.27；r.t. = 8.21分

【0174】

実施例27：2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - {[2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ} - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン：

27.1) 2 - アミノ - 5 - メトキシベンゼン - 1, 3 - ジオール：

3.36 g (18.1 mmol) の5 - メトキシ - 2 - ニトロベンゼン - 1, 3 - ジオール (J.F.Groveら、J.Chem.Soc.(1956)、1956-1963に記載されたプロトコルにより得られる) が、50 mlのエタノール中に溶解される。336 mgの炭素に担持されたパラジウム (10%) が反応混合物へ添加され、それは次に水素雰囲気下で20時間攪拌される。パラジウムがろ過除去され、更に溶媒が減圧下で留去される。2 - アミノ - 5 - メトキシベンゼン - 1, 3 - ジオールは他の精製をせずに下記段階で使用される。

20

【0175】

27.2) 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4 - オール：

2.8 g (9.02 mmol；1当量) のメチル2, 5 - ジフルオロベンゼンカルビミドチオエート沃化水素酸の20 mlのエタノールとの溶液が、1.4 g (9.02 mmol) の2 - アミノ - 5 - メトキシベンゼン - 1, 3 - ジオールの80 mlのエタノールとの溶液へ添加される。反応混合物は78℃で5時間継続攪拌され、次に溶媒が減圧下で留去される。残渣はシリカカラムを備えたクロマトグラフィーにより精製される (溶出液：ジクロロメタン/メタノール混合物98：2)、860 mg (34%収率) の2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4 - オールが得られる。

30

MS - LC：MH⁺ = 278.15；r.t. = 10.49分

【0176】

27.3) 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン：

75 mlのアセトニトリル/水混合物4：1を中に溶解された2.9 g (6.81 mmol；2.2当量) のビス(トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼンが、0.86 g (3.10 mmol) の2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 7 - アミンの30 mlのアセトニトリル/水混合物4：1との溶液へ5℃で滴下される。30分 - 5℃で攪拌後、70 mlの水が反応溶媒へ添加され、形成された生成物が2回100 mlのジクロロメタンで抽出される。有機相は併せられ硫酸ナトリウムで乾燥され、次に溶媒が減圧下で留去される。残渣は次にシリカカラムを備えたクロマトグラフィーにより精製され (溶出液：ジクロロメタン/メタノール混合物99：1)、475 mg (収率 = 53%) の2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオンが黄色粉の形状で得られる。

40

MS - LC：MH⁺ = 292.10；r.t. = 9.97分

【0177】

27.4) 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - {[2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ} - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン：

50

プロトコルは、2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオンを2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオンで置き換える以外は、実施例1の段階(1.5)の記載と同様である。目的の化合物は黒色粉の形で得られる。融点：162 - 163。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆, 400 MHz,) : 7.91 - 7.95 (m, 1H, arom.H) ; 7.58 - 7.62 (m, 2H, arom.H) ; 7.38 (t, 1H, NH) ; 5.40 (s, 1H, CH) ; 3.23 (m, 2H, CH₂) ; 2.49 (m, 2H, CH₂) ; 2.18 (s, 6H, 2CH₃)。

MS - LC : MH⁺ = 348.26 ; r.t. = 7.80分

【0178】

実施例28 ~ 44の化合物は、第三段階でメチル2, 5 - ジフルオロベンゼンカルビミドチオエート沃化水素酸を適切なメチルカルビミドチオエートと置き換える以外は、実施例27記載と同様な方法で得られる。

実施例28 : 2 - (2 - プロモフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

目的の化合物はピンク色の粉の形で得られる。融点：147 - 148。

MS - LC : MH⁺ = 390.12 ; r.t. = 7.94分

【0179】

実施例29 : 2 - (3 - プロモフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点：174 - 175。

MS - LC : MH⁺ = 390.21 ; r.t. = 8.10分

【0180】

実施例30 : 2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点：174 - 175。

MS - LC : MH⁺ = 346.21 ; r.t. = 8.20分

【0181】

実施例31 : 2 - (4 - プロモフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点：181 - 182。

MS - LC : MH⁺ = 390.13 ; r.t. = 8.37分

【0182】

実施例32 : 2 - (3, 5 - ジプロモフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点：206 - 207。

MS - LC : MH⁺ = 468.03 ; r.t. = 8.74分

【0183】

実施例33 : 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点：169 - 170。

MS - LC : MH⁺ = 330.26 ; r.t. = 7.79分

【0184】

実施例34 : 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点：176 - 177。

MS - LC : MH⁺ = 348.19 ; r.t. = 7.91分

【0185】

実施例35 : 2 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点：178 - 179。

MS - LC : MH⁺ = 348 . 25 ; r.t. = 7 . 84分

【0186】

実施例36 : 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点：188 - 189。

MS - LC : MH⁺ = 366 . 17 ; r.t. = 8 . 06分

【0187】

実施例37 : 2 - (4 - ブロモ - 3 - メチルフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

10

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点：165 - 166。

MS - LC : MH⁺ = 404 . 13 ; r.t. = 8 . 67分

【0188】

実施例38 : 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (4 - エチルフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点：151 - 152。

MS - LC : MH⁺ = 340 . 20 ; r.t. = 8 . 19分

【0189】

実施例39 : 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

20

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点：163 - 164。

MS - LC : MH⁺ = 424 . 12 ; r.t. = 8 . 36分

【0190】

実施例40 : 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

目的の化合物は茶色粉の形で得られる。

MS - LC : MH⁺ = 402 . 26 ; r.t. = 7 . 78分

【0191】

実施例41 : 2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

30

目的の化合物は黒色粉の形で得られる。融点：181 - 182。

MS - LC : MH⁺ = 372 . 27 ; r.t. = 7 . 70分

【0192】

実施例42 : 2 - (2, 6 - ジクロロベンジル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点：172 - 173。

MS - LC : MH⁺ = 394 . 08 ; r.t. = 8 . 19分

【0193】

実施例43 : 2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

40

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点：178 - 179。

MS - LC : MH⁺ = 378 . 17 ; r.t. = 8 . 21分

【0194】

実施例44 : 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ } - 2 - (1 - ナフチルメチル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点：153 - 154。

MS - LC : MH⁺ = 376 . 24 ; r.t. = 8 . 42分

【0195】

実施例45 ~ 59の化合物は、第三段階でメチル2, 5 - ジフルオロベンゼンカルビミドチオエート沃化水素酸を適切なメチルカルビミドチオエートと置き換え、最終段階でN

50

、N - ジメチルエチレンジアミンをN - (2 - アミノエチル) ピロリジンと置き換える以外は、実施例 27 記載と同様な方法で得られる。

【 0 1 9 6 】

実施例 45 : 2 - (2 - ブロモフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点 : 123 - 124 。

MS - LC : MH+ = 416 . 13 ; r.t. = 8 . 04 分

【 0 1 9 7 】

実施例 46 : 2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点 : 163 - 164 。

MS - LC : MH+ = 416 . 22 ; r.t. = 8 . 21 分

【 0 1 9 8 】

実施例 47 : 2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点 : 161 - 162 。

MS - LC : MH+ = 372 . 14 ; r.t. = 8 . 27 分

【 0 1 9 9 】

実施例 48 : 2 - (4 - ブロモフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点 : 165 - 166 。

MS - LC : MH+ = 416 . 16 ; r.t. = 8 . 50 分

【 0 2 0 0 】

実施例 49 : 2 - (3 , 5 - ジブロモフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点 : 202 - 203 。

MS - LC : MH+ = 494 . 04 ; r.t. = 8 . 90 分

【 0 2 0 1 】

実施例 50 : 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点 : 170 - 171 。

MS - LC : MH+ = 356 . 24 ; r.t. = 7 . 92 分

【 0 2 0 2 】

実施例 51 : 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点 : 163 - 164 。

MS - LC : MH+ = 374 . 20 ; r.t. = 8 . 02 分

【 0 2 0 3 】

実施例 52 : 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 2 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン :

目的の化合物は黒色粉の形で得られる。融点 : 171 - 172 。

MS - LC : MH+ = 392 . 17 ; r.t. = 8 . 20 分

【 0 2 0 4 】

実施例 53 : 2 - (4 - ブロモ - 3 - メチルフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点 : 171 - 172 。

MS - LC : MH+ = 430 . 14 ; r.t. = 8 . 78 分

【 0 2 0 5 】

実施例 54 : 2 - (4 - エチルフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン :

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点：176 - 177。

MS - LC：MH⁺ = 266.24；r.t. = 8.36分

【0206】

実施例55：2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン：

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点：153 - 154。

MS - LC：MH⁺ = 450.14；r.t. = 8.49分

【0207】

実施例56：6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン：

目的の化合物は茶色粉の形で得られる。

MS - LC：MH⁺ = 428.27；r.t. = 7.90分

【0208】

実施例57：2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン：

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点：198.5 - 199.5。

MS - LC：MH⁺ = 398.26；r.t. = 7.93分

【0209】

実施例58：2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン：

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。融点：173 - 174。

MS - LC：MH⁺ = 404.16；r.t. = 8.33分

【0210】

実施例59：2 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン：

目的の化合物は茶色粉の形で得られる。融点：171 - 172。

MS - LC：MH⁺ = 382.15；r.t. = 7.95分

【0211】

実施例60の化合物は、第三段階で2 - ナフタレンボロン酸をn - ヘキシルボロン酸と置き換える以外は、実施例13記載と同様な方法で得られる。

実施例60：6 - {[2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ} - 2 - ヘキシル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン：

目的の化合物は赤色粉の形で得られる。

MS - LC：MH⁺ = 336.17；r.t. = 8.29分

【0212】

本発明の化合物の薬理試験：

試験プロトコル：

i) 精製されたCdc25C組み換え型酵素のホスファターゼ活性の測定

MBP - Cdc25C蛋白質のホスファターゼ活性は、3 - O - メチルフルオレセイン - フォスフェート (OMFP) の3 - O - メチルフルオレセイン (OMF) への脱リン酸化反応による475nmでの反応生成物の蛍光発光を測定して評価される。この試験はCdc25組み換え型酵素の阻害剤の特定を可能とする。融合蛋白質MBP - Cdc25Cの製造は国際公開01/44467号に記載されている。

【0213】

反応は最終体積の50μlの384ウェルプレート形式で行われる。MBP - Cdc25C蛋白質 (上記の通り調製される) は下記溶出バッファ中に保存される：20mMトリス - HCl (pH7.4)；250mM NaCl；1mM EDTA；1mMのジチオトレイトール (DTT)；10mMマルトース。それは下記反応バッファ中に濃度60μMまで希釈される：50mMトリス - HCl (pH8.2)；50mM NaCl；1mM DTT；20%グリセロール。バックグラウンドノイズの測定は、酵素の添加なしのバッ

10

20

30

40

50

ファで行われる。生成物は $40 \mu\text{M}$ から開始する濃度減少で測定される。反応は $500 \mu\text{M}$ 最終で OMF P 溶液の添加により開始される (100% DMSO の 12.5 mM ストック溶液 (シグマ社製、番号 M2629) から即時的に調製される)。使い捨て 384 ウェルプレート中で 4 時間 30 後、蛍光発光測定は 475 nm で Victor² (商標) プレートリーダー (EGG-Wallac 社製) を使用して記録される。酵素反応の 50% 阻害濃度の決定値は、 3 回の独立した実験から計算される。S 字状の直線部分に含まれる値のみが直線回帰分析用に用いられる。

【0214】

i i) CD45 酵素のチロシンホスファターゼ活性の測定 :

CD45 のチロシンホスファターゼ活性の測定は、CD45 による ペプチド p p 60^{C-Src} の脱リン酸化反応に基づく。酵母発現系中で発現する精製されたヒト CD45 酵素の細胞質性ドメイン (アミノ酸 $584 \sim 1281$ 、分子量 = 95 kDa) のみが測定に使用される。基質は、p p 60^{C-Src} の抑制性転写 (negative regulatory) ドメインの配列をベースとする合成的ペプチドである。放出されたフォスフェートはマラカイトグリーン型試薬により測定される。

【0215】

反応は 384 ウェルプレート形式で最終体積 $20 \mu\text{l}$ で行われる。基質 p p 60^{C-Src} (商標 P-301、BIOMOL 社製、プリムスミーティング、PA、USA) を下記反応バッファ中、濃度 $925 \mu\text{M}$ まで希釈される : 50 mM の H e p e s (pH 7.2) ; 1 mM の E D T A ; ジチオトレイトール (D T T) の 1 mM ; 0.05% N P - 40 (商標) 界面活性剤。最終基質濃度は $185 \mu\text{M}$ である。候補生成物を、 $160 \mu\text{M}$ から開始して濃度減少範囲内で試験する。反応を、反応バッファ中に希釈した $15 \text{ U} / \mu\text{l}$ ($1 \text{ U} = 1 \text{ pmol} / \text{min}$) の CD45 (商標 S E - 135、BIOMOL 社製、プリムスミーティング、PA、USA) を添加して開始する。最終酵素濃度は $1.75 \text{ U} / \mu\text{l}$ である。 1 時間 30 でインキュベーション後、BIOMOL 社製 グリーン試薬 (商標 A K - 111、BIOMOL 社製、プリムスミーティング、PA、USA) を体積 $50 \mu\text{l} / \text{ウェル}$ で添加される。発色期の $20 \sim 30$ 分後、 620 nm での吸収が Victor² (商標) プレートリーダー (EGG-Wallac 社製) を使用して測定される。酵素反応の 50% 阻害濃度の決定値が 3 回の独立した試験から計算される。

【0216】

i i i) 抗増殖性活性の特定 :

一例として、上記実施例の化合物による 2 個のヒトセルライン M i a - P a c a 2 及び D U 1 4 5 の治療効果を試験する。セルライン D U 1 4 5 (ヒト前立腺癌細胞)、M i a - P a c a 2 (ヒトすい臓癌細胞) を米国組織培養コレクション (ロックビル、メリーランド、USA) から得た。加熱不活性化した 10% ウシ胎児血清 (Gibco-Brl 社製、セルジーポントワーズ、フランス)、 50000 ユニット / 1 のペニシリン及び $50 \text{ mg} / 1$ のストレプトマイシン (Gibco-Brl 社製、セルジーポントワーズ、フランス)、並びに 2 mM のグルタミン (Gibco-Brl 社製、セルジーポントワーズ、フランス) を含む $80 \mu\text{l}$ のダルベッコ変法イーグル培地 (商標、Gibco-Brl 社製、セルジーポントワーズ、フランス) 中に配置された細胞を、第 0 日に 96 ウェルプレートに接種した。細胞を、第 1 日に、 96 時間それぞれの試験用化合物の濃度を $10 \mu\text{M}$ まで増加させて処理した。この期間の最後に、細胞増殖の定量化は、生存細胞中のミトコンドリア性デヒドロゲナーゼによる、ホルマザンの形成へ至るテトラゾリウム塩 W S T 1 の開裂に基づいた比色分析測定により評価される (Boehringer Mannheim 社製、メラン、フランス)。これらの試験は試験された濃度当たり 8 個の複製物の測定で行われる。測定される化合物それぞれについて、S 字状の直線部分に含まれる値が直線回帰分析用に用いられ、阻害濃度 IC_{50} を計算するために使用される。生成物はジメチルスルホキシド (DMSO) 中に 10^{-2} M で溶解され、最後に 0.1% DMSO の培地中で使用される。

【0217】

試験結果 ;

a) 実施例 $1 \sim 60$ の化合物は、精製された Cdc25 - C 組み換え型酵素のホスファターゼ

活性に対して $10 \mu\text{M}$ 以下の IC_{50} を有する。

b) 実施例 1 ~ 60 の化合物は、Mia-Paca 2 ラインの細胞増殖に対して $10 \mu\text{M}$ 以下の IC_{50} を有する。

c) 実施例 1 ~ 60 の化合物は、DU-145 ラインの細胞増殖に対して $10 \mu\text{M}$ 以下の IC_{50} 以下を有する。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FR2004/001578

| | | | | | |
|---|---|------------|--|------------|-----------------------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | | | | |
| IPC 7 | C07D277/66 | A61K31/423 | A61P35/00 | C07D417/04 | C07D263/57 |
| | C07D263/56 | C07D413/04 | C07D277/64 | A61K31/428 | |
| 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) | | | | | |
| IPC 7 | C07D | A61K | A61P | | |
| 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 practical, search terms used) | | | | | |
| EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS | | | | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | | | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | | | | Relevant to claim No. |
| X | WO 02/096348 A (COULOMB HELENE ;TENG BENG-POON (FR); LANCO CHRISTOPHE (FR); LAVERG) 5 December 2002 (2002-12-05) Revendications 12-13; Formules (III) et (A); Schéma C.1; p. 17, l. 23-p. 23, l. 9; p. 38, l. 10-p. 44, l. 10; Exemples 53 à 66 | | | | 1-12 |
| X | RYU C-K C-K ET AL: "5-Arylamino-2-methyl-4,7-dioxobenzothiazoles as inhibitors of cyclin-dependent kinase 4 and cytotoxic agents" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 10, no. 5, March 2000 (2000-03), pages 461-464, XP004202438 ISSN: 0960-894X Schéma 1; Tableau 1; Composé 9 | | | | 1-12 |
| -/-- | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | | | | |
| * Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family | | | | | |
| Date of the actual completion of the international search | | | Date of mailing of the international search report | | |
| 9 December 2004 | | | 28/01/2005 | | |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | | Authorized officer Kirsch, C | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FR2004/001578

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| P, X | <p>WO 03/055868 A (GALCERA CONTOUR MARIE-ODILE ;BREZAK PANNETIER MARIE-CHRISTI (FR);) 10 July 2003 (2003-07-10) cited in the application Revendications 1-15; Formules (I), (I)', (I)'', (I)1-4, (I)M, (I)M', (II), (II)', (II)'', (A); Schéma 1; Exemples 1-14, 18-31, 37-39, 104-105, 110-111, 113 -----</p> | 1-12 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/001578

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 02096348 A | 05-12-2002 | FR 2825278 A1 | 06-12-2002 |
| | | CA 2448528 A1 | 05-12-2002 |
| | | CZ 20033549 A3 | 13-10-2004 |
| | | EP 1438039 A2 | 21-07-2004 |
| | | WO 02096348 A2 | 05-12-2002 |
| | | JP 2004533456 T | 04-11-2004 |
| | | US 2004138245 A1 | 15-07-2004 |
| WO 03055868 A | 10-07-2003 | FR 2834289 A1 | 04-07-2003 |
| | | BR 0215336 A | 16-11-2004 |
| | | CA 2471713 A1 | 10-07-2003 |
| | | EP 1461326 A1 | 29-09-2004 |
| | | WO 03055868 A1 | 10-07-2003 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR2004/001578

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 CIB 7 C07D277/66 A61K31/423 A61P35/00 C07D417/04 C07D263/57
 C07D263/56 C07D413/04 C07D277/64 A61K31/428

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| X | WO 02/096348 A (COULOMB HELENE ;TENG BENG-POON (FR); LANCO CHRISTOPHE (FR); LAVERG) 5 décembre 2002 (2002-12-05) Revendications 12-13; Formules (III) et (A); Schéma C.1; p. 17, l. 23-p. 23, l. 9; p. 38, l. 10-p. 44, l. 10; Exemples 53 à 66 | 1-12 |
| X | RYU C-K C-K ET AL: "5-Arylamino-2-methyl-4,7-dioxobenzothiazoles as inhibitors of cyclin-dependent kinase 4 and cytotoxic agents" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 10, no. 5, mars 2000 (2000-03), pages 461-464, XP004202438 ISSN: 0960-894X Schéma 1; Tableau 1; Composé 9 | 1-12 |

-/-

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
 E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
 L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
 O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
 P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
 X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
 Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
 Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 décembre 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/01/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kirsch, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. de Internationale No
PCT/FR2004/001578

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
|---|--|-------------------------------|
| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| P, X | <p>WO 03/055868 A (GALCERA CONTOUR MARIE-ODILE ;BREZAK PANNETIER MARIE-CHRISTI (FR);) 10 juillet 2003 (2003-07-10) cité dans la demande Revendications 1-15; Formules (I), (I)', (I)''', (I)1-4, (I)M, (I)M', (II), (II)', (II)'', (A); Schéma 1; Exemples 1-14, 18-31, 37-39, 104-105, 110-111, 113</p> | 1-12 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 Demande Internationale No
 PCT/FR2004/001578

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| WO 02096348 A | 05-12-2002 | FR 2825278 A1 | 06-12-2002 |
| | | CA 2448528 A1 | 05-12-2002 |
| | | CZ 20033549 A3 | 13-10-2004 |
| | | EP 1438039 A2 | 21-07-2004 |
| | | WO 02096348 A2 | 05-12-2002 |
| | | JP 2004533456 T | 04-11-2004 |
| | | US 2004138245 A1 | 15-07-2004 |
| WO 03055868 A | 10-07-2003 | FR 2834289 A1 | 04-07-2003 |
| | | BR 0215336 A | 16-11-2004 |
| | | CA 2471713 A1 | 10-07-2003 |
| | | EP 1461326 A1 | 29-09-2004 |
| | | WO 03055868 A1 | 10-07-2003 |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | | F I | テーマコード(参考) | | |
|-------------|-------|-----------|---------|------------|-------|--|
| A 6 1 P | 1/04 | (2006.01) | A 6 1 P | 1/04 | | |
| A 6 1 P | 1/16 | (2006.01) | A 6 1 P | 1/16 | | |
| A 6 1 P | 3/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 3/02 | 1 0 9 | |
| A 6 1 P | 3/10 | (2006.01) | A 6 1 P | 3/10 | | |
| A 6 1 P | 9/14 | (2006.01) | A 6 1 P | 9/14 | | |
| A 6 1 P | 15/16 | (2006.01) | A 6 1 P | 15/16 | | |
| A 6 1 P | 15/18 | (2006.01) | A 6 1 P | 15/18 | | |
| A 6 1 P | 17/04 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/04 | | |
| A 6 1 P | 17/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/06 | | |
| A 6 1 P | 17/14 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/14 | | |
| A 6 1 P | 19/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 19/02 | | |
| A 6 1 P | 21/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 21/00 | | |
| A 6 1 P | 25/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/00 | | |
| A 6 1 P | 25/28 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/28 | | |
| A 6 1 P | 27/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 27/02 | | |
| A 6 1 P | 29/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00 | | |
| A 6 1 P | 31/12 | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00 | 1 0 1 | |
| A 6 1 P | 33/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 31/12 | | |
| A 6 1 P | 35/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 33/00 | | |
| A 6 1 P | 37/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 35/00 | | |
| A 6 1 P | 37/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 37/00 | | |
| A 6 1 P | 37/08 | (2006.01) | A 6 1 P | 37/06 | | |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 37/08 | | |
| | | | A 6 1 P | 43/00 | 1 0 5 | |
| | | | A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 | |

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100129333

弁理士 中島 拓

(72)発明者 マリーオディル ガルセラ コントゥール

フランス国 エフ 9 1 0 7 0 ボンドゥフル、アレ ジャック アンクティール、2

(72)発明者 オリヴィエ ラヴェルニ

フランス国 エフ 9 1 1 2 0 パレオ、アレ ド ラ ビュト ド ランズ、9

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD03 AE03 AF01 AF05 CA05 CC01 CD06
CD08

4C063 AA01 BB01 CC92 DD62 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC70 BC84 GA04 GA09 GA10 GA12

MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA33 ZA36 ZA68 ZA75 ZA86

ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21

ZB26 ZB33 ZB37 ZC20 ZC41