

(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2007-514639

(P2007-514639A)

(43) 公表日 平成19年6月7日(2007.6.7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 5 0
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 5 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 107 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-516322 (P2006-516322)	(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 ルシエル
(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/FR2004/001586		ティフィック (エス. セー. エール. アー
(87) 国際公開番号	W02005/000852		. 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	03/07649		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】 少なくとも1の他の抗癌剤と組み合わせた少なくとも1のCdc25ホスファターゼ阻害剤を含有する製品

(57) 【要約】

癌の治療で同時に、別々に又は時間的に分離された治療的使用のための少なくとも1の他の抗癌剤と組み合わせた少なくとも1のCdc25ホスファターゼ阻害剤を含有する製品に関する。上記他の抗癌剤の好ましい例は: DNA塩基のアナログ; タイプI及び/又はIIトポイソメラーゼ阻害剤; 細胞紡錘体との相互作用をする化合物; 細胞骨格に働く化合物; ヘテロ三量体性Gプロテインを経由するシグナル伝達の阻害剤; プレニルトランスフェラーゼ阻害剤; サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 阻害剤; アルキル化試薬; 葉酸のアンタゴニスト; 又はDNA合成及び細胞分裂の阻害剤である。更に、抗癌剤用の(1R)-1-[(2R)-2-アミノ-3-[(8S)-8-(シクロヘキシルメチル)-2-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル]-3-オキソプロピル}ジチオ)メチル]-2-[(8S)-8-(シクロヘキシルメチル)-2-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル]-2-オキソエチルアミンに関する。

【特許請求の範囲】

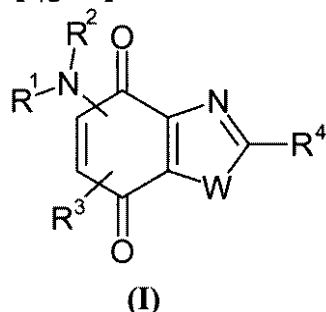
【請求項 1】

癌の治療で同時に、別々に又は時間的に分離された治療的使用のための少なくとも 1 の他の抗癌剤と組み合わせた少なくとも 1 の Cdc25 ホスファターゼ阻害剤を含有する製品。

【請求項 2】

上記他の抗癌剤と組み合わせる Cdc25 ホスファターゼ阻害剤は、一般式 (I) の化合物又はその医薬的に適用可能な塩である請求項 1 の製品。

【化 1】



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(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)；

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、

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 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)、

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、

40

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

50

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^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、

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)、

WはO又はSを表す。

【請求項3】

上記一般式(1)の化合物又はその医薬的に適用可能な塩は、下記化合物から選ばれる請求項2の製品:

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

10

20

30

40

50

2 - メチル - 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 - メチル - 5 - [(2 - ピペリジン - 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 ;

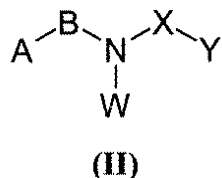
及びその医薬的に適用可能な塩。

【請求項 4】

上記他の抗癌剤と組み合わせる Cdc25 ホスファターゼ阻害剤は、下記一般式 (II) の化合物又はその医薬的に適用可能な塩である請求項 1 の製品。

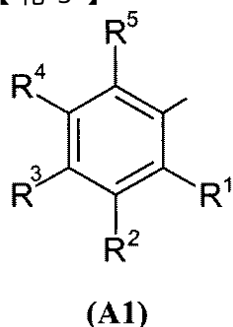
10

【化 2】



(ア) 但し、A は (A 1) 基を表す：

【化 3】



20

但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の群の 2 個は水素原子を表し、残りの 3 個は独立して水素原子、ハロゲン原子及びアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルチオ又は NR^6R^7 基から選ばれ、更に：

30

R^1 並びに R^2 及び R^4 の一個は独立してヒドロキシ、アルキルカルボニルオキシ及び NR^6R^7 基から選ばれるか、

R^2 及び R^3 及び R^5 の一個は独立してヒドロキシ、アルキルカルボニルオキシ及び NR^6R^7 基から選ばれるか、

R^4 及び R^3 及び R^5 の一個は独立してヒドロキシ、アルキルカルボニルオキシ及び NR^6R^7 基から選ばれるか、

R^1 、 R^3 及び R^5 の一個はヒドロキシ、アルキルカルボニルオキシ及び NR^6R^7 基から選ばれ、

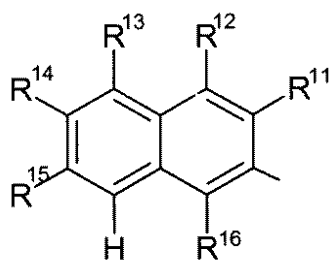
残りの $B - N(W) - X - Y$ は A 基へ窒素原子により結合され、

40

(上記 R^6 及び R^7 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、又は R^6 及び R^7 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 $-CR^8R^9-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR^{10}-$ 基から独立して選ばれ、上記 R^8 及び R^9 は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル、アルコキシ、ベンジロキシカルボニルアミノ又はジアルキルアミノ基を表し、 R^{10} は存在する場合独立して水素原子又はアルキル基を表す)、

(イ) 又は A は (A 2) 基を表す：

【化 4】



(A2)

10

但し、 R^{11} 並びに R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} の一つは水酸基を表し、かつ R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} の残り並びに R^{16} は水素原子を表すか、

R^{12} 及び R^{16} が水酸基を表す場合に R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は水素原子を表し；

Bは $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$ 又は $-(\text{CH}_2)_p-$ 基(n は0～3から選ばれる整数であり p は0～1から選ばれる整数である)を表し；

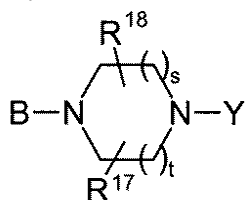
Wは水素原子又はアルキル基を表し；

Xは $-(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}-$ 又は $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_r-$ 基を表し(q は1～6から選ばれる整数であり r は0～6から選ばれる整数である)；

上記B-N(W)-X-Y基は下記基を表してもよく；

【化 5】

20

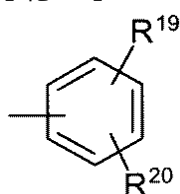


但し、Bは上記のとおりであり、 t は0～2から選ばれる整数であり s は0～1から選ばれる整数であり、 R^{17} 及び R^{18} は独立して水素原子及びアルキル基から選ばれる基を表し；

Xが $-(\text{CH}_2)_q-$ 又は $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_r-$ 基を表す場合、Yは下記基を表し

30

【化 6】



上記 R^{19} は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ、アルキル、アルキルチオ、 $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{25}$ 又は $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{26})(\text{OR}^{27})$ 基を表し、(上記 R^{21} 及び R^{22} は独立して水素原子又はアルキル基を表し、

40

R^{23} 及び R^{24} は独立して水素原子又はアルキル基を表すか、又は R^{23} 及び R^{24} はそれらを有する窒素原子と一緒に5～7員複素環を表し、上記複素環の追加的構成員は独立して $-\text{CHR}^{28}-$ 、 $-\text{NR}^{29}-$ 、 $-\text{O}-$ 及び $-\text{S}-$ から選ばれ、上記 R^{28} 及び R^{29} 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、

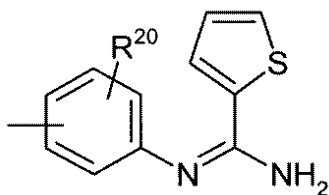
R^{25} はアルキル、ハロアルキル基又は、アリール、ヘテロアリール、アラルキル若しくはヘテロアラルキル基の一種を表し、そのアリール又はヘテロアリール核はハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ又はニトロ基から独立して選ばれる1以上の基により任意で置換され、但しその任意の置換基がアルキル基から選ばれるヘテロアリール核の任意の窒素原子を除く、

R^{26} 及び R^{27} はアルキル基から独立して選ばれる)、

50

R^{20} は水素原子、ハロゲン原子又はアルキル、アルコキシ若しくはアルキルチオ基を表し、
又は Y は下記で表される (T) 基を表し

【化 7】

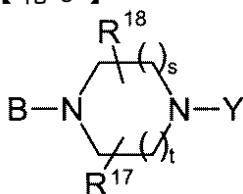


(T)

10

但し、 R^{20} は水素原子又はアルキル、アルコキシ若しくはアルキルチオ基を表し、
X が $-(CH_2)_q-NH-$ 基を表すか、 $B-N(W)-X-Y$ 基が下記基を表す場合、

【化 8】

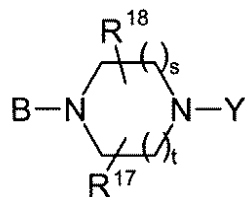


20

Y は $-SO_2-R^{30}$ 基のみを表し (上記 R^{30} はアルキル、ハロアルキル基又は、アリール、
ヘテロアリール、アラルキル若しくはヘテロアラルキル基の一つを表しそのアリール又は
ヘテロアリール核はハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ
又はニトロ基から独立して選ばれる 1 以上の基により任意で置換されるが、その任意の置
換基はアルキル基から選ばれるヘテロアリール核の任意の窒素原子を除く) ;

更に $B-N(W)-X-Y$ 基が下記基を表す場合、

【化 9】



30

B は $-CO-$ 又は $-(CH_2)-$ 基のみを表す。

【請求項 5】

上記他の抗癌剤と組み合わせる Cdc25 ホスファターゼ阻害剤はメナジオン及びそのアナ
ログから選ばれる請求項 1 の製品。

【請求項 6】

上記 Cdc25 ホスファターゼ阻害剤と組み合わせる抗癌剤は、DNA 塩基のアナログ、タイプ
I 及び / 又は II トポイソメラーゼ阻害剤、細胞紡錘体 (fuseau cellulaire) と相互作用する
化合物、細胞骨格に作用する化合物、ヘテロ三量体性 G プロテインを経由するシグナル伝
達の阻害剤、プレニルトランスフェラーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 阻害
剤、アルキル化試薬並びに DNA 合成及び細胞分裂の阻害剤から選ばれる請求項 1 ~ 5 い
ずれか 1 項記載の製品。

40

【請求項 7】

上記 Cdc25 ホスファターゼ阻害剤と組み合わせる抗癌剤はタイプ I 及び / 又は II トポイ
ソメラーゼ阻害剤である請求項 6 の製品。

【請求項 8】

タイプ I 及び / 又は II トポイソメラーゼ阻害剤はカンプトセシン又はそのアナログの一

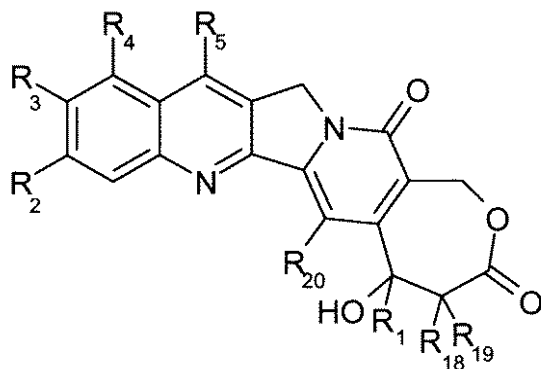
50

種である請求項 7 の製品。

【請求項 9】

タイプ I 及び / 又は II トポイソメラーゼ阻害剤は、ラセミ性、鏡像体又はこれらの形の全ての組み合わせでの一般式 (III) の化合物又はその医薬的に適用可能な塩である請求項 8 の製品。

【化 10】



(III)

但し、 R_1 は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ低級アルキル又は低級アルキルチオ低級アルキルを表し；

10

20

R_2 、 R_3 及び R_4 は、独立して下記を表し；

i) H、ハロ、低級ハロアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、シアノ、低級シアノアルキル、ニトロ、低級ニトロアルキル、アミド、低級アミドアルキル、ヒドラジノ、低級ヒドラジノアルキル、アジド、低級アジドアルキル、 $(CH_2)_m NR_6 R_7$ 、 $(CH_2)_m OR_6$ 、 $(CH_2)_m SR_6$ 、 $(CH_2)_m CO_2 R_6$ 、 $(CH_2)_m NR_6 C(O)R_8$ 、 $(CH_2)_m C(O)R_8$ 、 $(CH_2)_m OC(O)R_8$ 、 $O(CH_2)_m NR_6 R_7$ 、 $OC(O)NR_6 R_7$ 、 $OC(O)(CH_2)_m CO_2 R_6$ 、又は

ii) 下記置換(即ち、アリール基又は複素環上で 1 ~ 4 回置換された)又は非置換の基： $(CH_2)_n [N = X]$ 、 $OC(O) [N = X]$ 、 $(CH_2)_m OC(O) [N = X]$ (但し本発明で $[N = X]$ は、複素環基の構成員である窒素原子 N を有する 4 ~ 7 員複素環基を表し、X は O、S、 CH_2 、CH、N、 NR_9 及び COR_{10} の群から選ばれ、複素環基を構成する残りの必須構成員を表す)、アリール又は低級アリールアルキル(但し任意の置換基は低級アルキル、ハロ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級ハロアルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ、及び低級アルコキシ低級アルキルの群から選ばれる)；又は R_2 及び R_3 は一緒に 3 又は 4 員鎖を形成してもよく(但し鎖の構成要素は CH、 CH_2 、O、S、N 又は NR_9 の群から選ばれる)；

30

R_5 は下記を表し；

i) H、ハロ、低級ハロアルキル、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルキルチオ低級アルキル、シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、シアノ、シアノアルキル、低級アルキル低級スルホニルアルキル、低級ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $(CH_2)_m C(O)R_8$ 、 $(CH_2)_m NR_6 C(O)R_8$ 、 $(CH_2)_m NR_6 R_7$ 、 $(CH_2)_m N(CH_3)(CH_2)_n NR_6 R_7$ 、 $(CH_2)_m OC(O)R_8$ 、 $(CH_2)_m OC(O)NR_6 R_7$ 、 $(CH_2)_m S(O)_q R_{11}$ 、 $(CH_2)_m P(O)R_{12} R_{13}$ 、 $(CH_2)_2 P(S)R_{12} R_{13}$ 、又は

40

ii) 下記置換(即ちアリール若しくはヘテロアリール基上で 1 ~ 4 回)又は非置換の基の一種： $(CH_2)_n [N = X]$ 、 $OC(O) [N = X]$ 、 $(CH_2)_m OC(O) [N = X]$ 、アリール又は低級アリールアルキル(但し任意の置換基は低級アルキル、ハロ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級ハロアルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ及び低級アルコキシ低級アルキルの群から選ばれる)；

R_6 及び R_7 は、独立して下記を表し；

i) H、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級アルキル低級アミノアルキル、低

50

級アミノアルキル、シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ低級アルキル、低級ハロアルキル、又は

i i) 下記置換(即ちアリール基上で1~4回)又は非置換の基の一種: アリール又は低級アリールアルキル(但し任意の置換基は低級アルキル、ハロ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級ハロアルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ、及び低級アルコキシ低級アルキルの群から選ばれる);

R₈は下記を表し;

i) H、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキルアミノ低級アルキル、低級アミノアルキル、シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルキル、低級ハロアルキル、又は

i i) 下記置換(即ちアリール基上で1~4回)又は非置換の基の一種: アリール又は低級アリールアルキル(但し、任意の置換基は低級アルキル、ハロ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級ハロアルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ若しくは低級アルコキシ低級アルキルの群から選ばれる);

R₉はH、低級アルキル、低級ハロアルキル、アリール、又は、低級アルキル基、ハロ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級ハロアルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ若しくは低級アルコキシ低級アルキルから選ばれる1以上の基により置換されたアリールを表し;

R₁₀はH、低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ、アリール、又は、低級アルキル基、低級ハロアルキル、低級ヒドロキシアルキル若しくは低級アルコキシ低級アルキルから選ばれる1以上の基により置換されたアリール(即ち、アリール基上に1~4置換基を有する)を表し;

R₁₁は低級アルキル、アリール、(CH₂)_mOR₁₄、(CH₂)_mSR₁₄、(CH₂)₂NR₁₄R₁₅又は(CH₂)_m[N=X]を表し;

R₁₂及びR₁₃は独立して、低級アルキル、アリール、低級アルコキシ、アリールオキシ又はアミノを表し;

R₁₄及びR₁₅は独立して、H、低級アルキル又はアリールを表し、;

R₁₈及びR₁₉は独立して、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ又はヒドロキシを表し、;

R₂₀はH又はハロを表し;

mは0~6の全ての数であり;

nは1又は2であり;

qは0~2の全ての数を表し;並びに

[N=X]は4~7員複素環基を表し、XはO、S、CH₂、CH、N、NR₉及びCOR₁₀の群から選ばれ、上記複素環基を構成する必須鎖を表す。

【請求項10】

上記一般式(III)の化合物又はその医薬的に適用可能な塩は、ジフロモテカン(diflomotecan)及び(+)-9-クロロ-5-エチル-5-ヒドロキシ-10-メチル-12-(4-メチルピペリジノメチル)-4,5,13,15-テトラヒドロ-1H,3H-オキセピ
ノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2c]キノリン-3,15-ジオン並びに
その医薬的に適用可能な塩から選ばれる請求項9の製品。

【請求項11】

上記Cdc25ホスファターゼ阻害剤と組み合わせる抗癌剤は、ヘテロ三量体性Gプロテインを経由するシグナル伝達の阻害剤である請求項6の製品。

【請求項12】

上記ヘテロ三量体性Gプロテインを経由するシグナル伝達の阻害剤は、下記派生式(IVA)又は(IVB)にも対応する一般式(IV)の化合物及びその医薬的に適用可能な塩から選ばれる請求項11の製品;

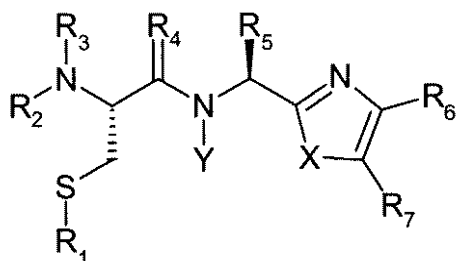
10

20

30

40

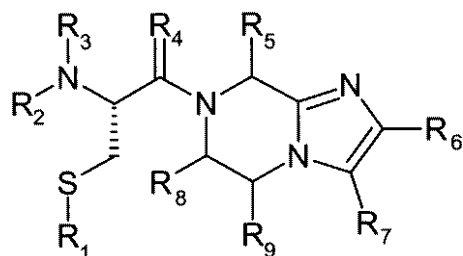
【化 1 1】



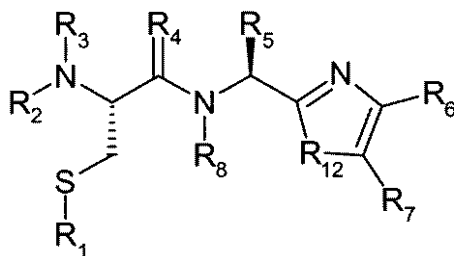
(IV)

10

【化 1 2】



(IVa)



(IVb)

20

但し、Xは R_{12} を表し、Yは R_8 を表し、又はX及びYは6員環を形成し、X-Y基は-CH(R_8)-CH(R_9)-基を表し；

R_1 はH、アルキル、アルキルチオ又はシクロアルキルチオ基を表し；

R_2 及び R_3 は独立してH又はアルキル若しくはシクロアルキル基を表し；

R_4 は H_2 又はOを表し；

R_5 はH、又はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アラルキル、複素環式若しくは複素環式アルキル基の一種を表し、これらの基はアルキル、-O- R_{10} 、-S(O) m R_{10} (m は0、1又は2を表す)、-N(R_{10})(R_{11})、-N-C(O)- R_{10} 、-NH- (SO_2) - R_{10} 、-CO $_2$ - R_{10} 、-C(O)-N(R_{10})(R_{11})、及び-(SO_2)-N(R_{10})(R_{11})基の群から選ばれる基により任意で置換され；

R_6 及び R_7 は独立して、H、-C(O)-NH-CH R_{13} -CO $_2$ R_{14} 基、又はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アラルキル、複素環式若しくは複素環式アルキル基の一種を表し、これらの基はOH、アルキル又はアルコキシ、N(R_{10})(R_{11})、COOH、CON(R_{10})(R_{11})、及びハロ基の群から選ばれる基により任意で置換され、

又は R_6 及び R_7 は一緒にアリール基又は複素環を形成してもよく；

R_8 及び R_9 は独立してH又は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アラルキル、複素環式若しくは複素環式アルキル基の一種を表し、これらの基はOH、アルキル又はアルコキシ、N(R_{10})(R_{11})、COOH、CON(R_{10})(R_{11})及びハロ基の群から選ばれる基により任意で置換され、

又は R_8 及び R_9 は一緒にアリール基又は複素環を形成してもよく；

R_{10} 及び R_{11} は独立してH、アリール基又は複素環式、又はアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環式若しくは複素環式アルキル基を表し；

R_{12} はN R_9 、S又はOを表し；

R_{13} は、アルキル、-OR $_{10}$ 、-S(O) m R_{10} (m は0、1又は2を表す)及び-N(R_{10})(R_{11})基から選ばれる基で任意で置換された、アルキル基を表し

50

R_{14} は H 又はアルキル基を表す。

【請求項 13】

上記一般式 (IV) の化合物又はその医薬的に適用可能な塩は下記から選ばれる請求項 12 の製品：

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン及びその二量体、ビス - 1, 1' - { 7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン } ジスルフィド又は (1 R) - 1 - [({ (2 R) - 2 - アミノ - 3 - [(8 S) - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル] - 3 - オキソプロピル } ジチオ) メチル] - 2 - [(8 S) - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル] - 2 - オキソエチルアミン、及びこれら化合物の医薬的に適用可能な塩。

【請求項 14】

上記 Cdc25 ホスファターゼ阻害剤と組み合わせる抗癌剤はプレニルトランスフェラーゼ阻害剤である請求項 6 の製品。

【請求項 15】

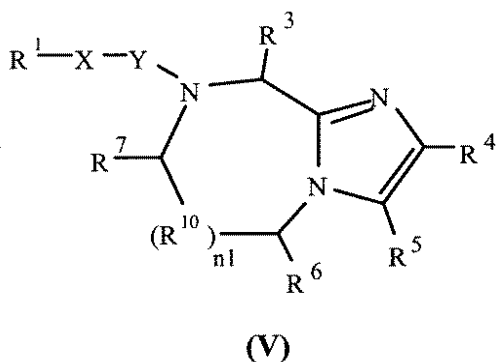
上記プレニルトランスフェラーゼ阻害剤はファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である請求項 14 の製品。

【請求項 16】

上記ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は下記 (ア) ~ (ウ) の群から選ばれる請求項 15 の製品：

(ア) 一般式 (V) の化合物：

【化 13】



但し、 n_1 は 0 又は 1 を表し；

X は独立して存在する場合、 $(CH R^{11})_{n_3} (CH_2)_{n_4} Z (CH_2)_{n_5}$ を表し；

Z は O、N (R^{12})、S 又は 1 の結合を表し；

n_3 は独立して存在する場合、0 又は 1 を表し；

それぞれの n_4 及び n_5 は存在する場合、独立して 0、1、2 又は 3 を表し；

Y は存在する場合、独立して CO、 CH_2 、CS、又は 1 の結合を表し；

R^1 は下記基の一種を表し

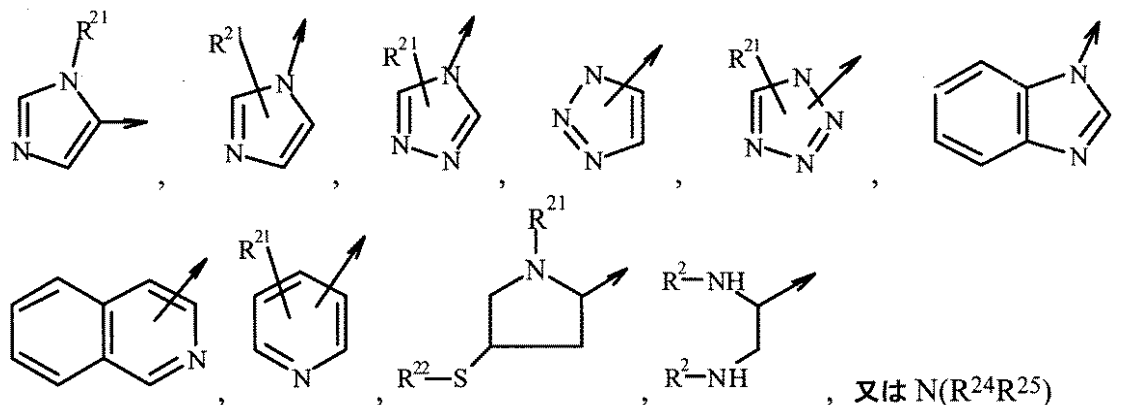
10

20

30

40

【化 1 4】



10

但し、それぞれの R^2 、 R^{11} 、及び R^{12} は独立して存在する場合、H 又は、 (C_{1-6}) アルキル基及びアリール基の群から選ばれる任意で置換された基を表し、上記任意で置換された基は R^8 及び R^{30} 基から選ばれる少なくとも 1 の基により任意で置換されており、それぞれの置換基はその他のものから独立して選ばれ；

R^3 は、独立して存在する場合、H 又は、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-6}) アルキニル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、複素環式、及び複素環式 (C_{1-6}) アルキル基の群から選ばれる任意で置換された基を表し、上記任意で置換された基は R^{30} 基から選ばれる少なくとも 1 の基により任意で置換されており、それぞれの置換基はその他のものから独立して選ばれ；

20

それぞれの R^4 及び R^5 は、独立して存在する場合、H 又は、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、アリール及び複素環式基の群から選ばれる任意で置換された基を表し、上記任意で置換された基は R^{30} 基から選ばれる少なくとも 1 の基により任意で置換されており、それぞれの置換基はその他のものから独立して選ばれ、又 R^4 及び R^5 はそれらが結合する炭素原子と一緒にアリール基を形成してもよく；

R^6 は、独立して存在する場合、H 又は、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、複素環式及び複素環式 (C_{1-6}) アルキル基の群から選ばれる任意で置換された基を表し、上記任意で置換された基は OH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ、 $-N(R^8R^9)$ 、 $-COOH$ 、 $-CON(R^8R^9)$ 及びハロ基から選ばれる少なくとも 1 の基により任意で置換されており、それぞれの置換基はその他のものから独立して選ばれ；

30

R^7 は、独立して存在する場合、H、 $=O$ 、 $=S$ 、H 又は、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、複素環式及び複素環式 (C_{1-6}) アルキル基の群から選ばれる任意で置換された基を表し、上記任意で置換された基は OH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ、 $-N(R^8R^9)$ 、 $-COOH$ 、 $-CON(R^8R^9)$ 及びハロ基から選ばれる少なくとも 1 の基により任意で置換されており、それぞれの置換基はその他のものから独立して選ばれ；

40

それぞれの R^8 及び R^9 は、独立して存在する場合、H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-6}) アルキニル、アリール、又はアリール (C_{1-6}) アルキルを表し；

R^{10} は C を表し；

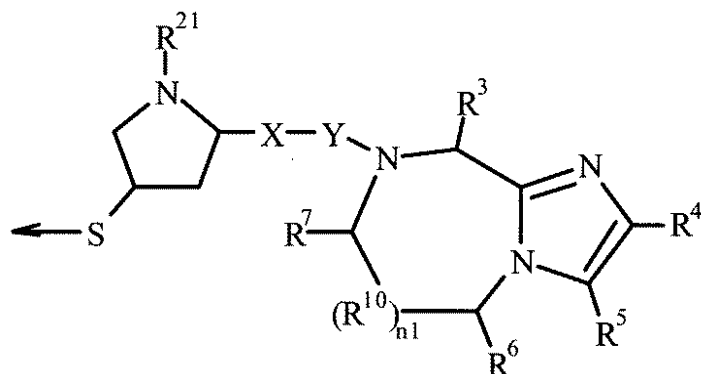
又は $n1 = 0$ の場合、 R^6 及び R^7 はその結合している炭素原子と一緒にアリール基又はシクロヘキシルを形成してもよく；

R^{21} は、独立して存在する場合、H 又は、 (C_{1-6}) アルキル及びアリール (C_{1-6}) アルキル基の群から選ばれる任意で置換された基を表し、上記任意で置換された基は R^8 及び R^{30} 基から選ばれる少なくとも 1 の基により任意で置換されてもよく、それぞれの置換基はその他のものから独立して選ばれ；

50

R^{22} は、H、 (C_{1-6}) アルキルチオ、 (C_{3-6}) シクロアルキルチオ、 $R^8 - CO -$ 、又は下記式の置換基を表し；

【化15】



10

それぞれの R^{24} 及び R^{25} は独立して存在する場合、H、 (C_{1-6}) アルキル又はアリール (C_{1-6}) アルキルを表し；

R^{30} は、独立して存在する場合、 (C_{1-6}) アルキル、 $-O-R^8$ 、 $-S(O)_{n6}R^8$ 、 $-S(O)_{n7}N(R^8R^9)$ 、 $-N(R^8R^9)$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-CON(R^8R^9)$ 、 $-NCO-R^8R^9$ 又はハロゲンを表し、

それぞれの $n6$ 及び $n7$ は、独立して存在する場合、0、1又は2を表し；

上記複素環式基はアゼピニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、シンノリニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、フリル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキサアゼピニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリジル、ピリジル-N-オキシド、キノオキサリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアゾリル、チアゾリニル、チエノフリル、チエノチエニル又はチエニルであり；

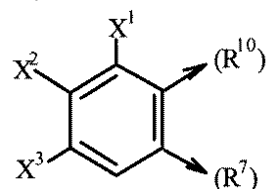
20

30

上記アリール基はフェニル又はナフチルであり；

$n1 = 1$ 、 R^{10} がCであり R^6 はHを表す場合、 R^{10} 及び R^7 は一緒に下記基を形成でき、

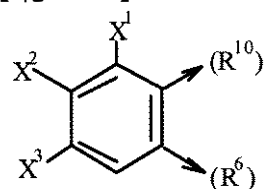
【化16】



40

$n1 = 1$ 、 R^{10} がCであり、 R^7 は $=O$ 、 $-H$ 、又は $=S$ の場合、 R^{10} 及び R^6 は一緒に下記基を形成でき、

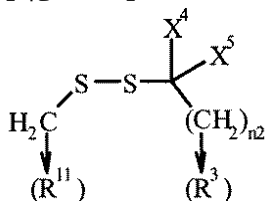
【化17】



50

但し、それぞれの X^1 、 X^2 及び X^3 は独立して、H、ハロゲン原子、 $-NO_2$ 、 $-NCO-R^8$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-CN$ 、又は $-CON(R^8R^9)$ を表し；並びに R^1 が $N(R^{24}R^{25})$ の場合、 n_3 は 1 を表し、それぞれの n_4 及び n_5 は 0 を表し、Z は 1 の結合であり、
 R^3 及び R^{11} は一緒に下記基を形成でき、

【化 18】

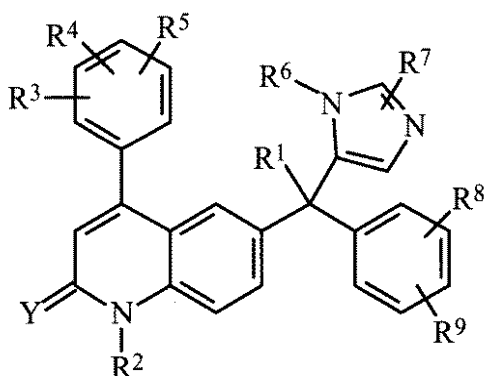


10

但し、 n_2 は 1 ~ 6 から選ばれる整数を表し、それぞれの X^4 及び X^5 は独立して、H、(C_{1-6})アルキル又はアリールを表し、又 X^4 及び X^5 は一緒に (C_{3-6})シクロアルキル基を形成してもよい；

(イ)一般式(VI)の化合物：

【化 19】



20

(VI)

但し、 R^1 は H 又はアルキル、 OR^{10} 、 SR^{10} 若しくは $NR^{11}R^{12}$ 基を表し；

30

R^2 は H 又はアルキル基を表し；

R^3 、 R^4 及び R^5 は独立して、H、ハロゲン原子又はアルキル、トリハロメチル、ヒドロキシ、シアノ若しくはアルコキシ基を表し；

R^6 は H 又はアルキル基を表し；

R^7 は H、ハロゲン原子又はアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、ヒドロキシカルボニル基を表し；

R^8 及び R^9 は独立して、H、ハロゲン原子又はシアノ、アルキル、トリハロメチル、アルコキシ、アルキルチオ若しくはジアルキルアミノ基を表し；

R^{10} は H 又はアルキル若しくはアルキルカルボニル基を表し；

R^{11} は H 又はアルキル基を表し；

40

R^{12} は H 又はアルキル若しくはアルキルカルボニル基を表し；

Y は O 又は S を表す。

(ウ)一般式(V)の化合物又は一般式(VI)の化合物の医薬的に適用可能な塩。

【請求項 17】

上記ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、1 - (2 - (1 - ((4 - シアノ)フェニルメチル)イミダゾール - 4 - イル) - 1 - オキソエチル - 2, 5 - ジヒドロ - 4 - (2 - メトキシフェニル)イミダゾ [1, 2c] [1, 4] ベンゾジアゼピン、4 - (2 - プロモフェニル) - 1 - (2 - (1 - ((4 - シアノ - 3 - メトキシ)フェニルメチル)イミダゾ - 5 - イル) - 1 - オキソエチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 8 - フルオロイミダゾール [1, 2a] [1, 4] - ベンゾジアゼピン、又はその医薬的に適用可能な塩の 1 種である請求項 1

50

6 の製品。

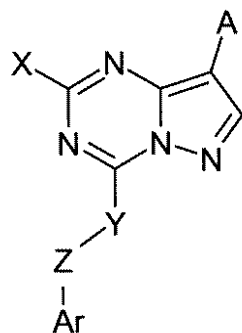
【請求項 18】

上記 Cdc25 ホスファターゼ阻害剤と組み合わせる抗癌剤はサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 阻害剤である請求項 6 の製品。

【請求項 19】

上記 CDK 阻害剤は、ラセミ性、鏡像体又はこれらの形の全ての組み合わせでの一般式 (VI) の化合物及びその医薬的に適用可能な塩から選ばれる請求項 18 の製品：

【化 20】



(VII)

但し、A は、水素原子、ハロゲン原子、ホルミル、シアノ、ニトロ、グアニジノアミノメチレニル、(1,3-ジヒドロ-2-オキソインドール)-3-イリデンメチル、アルキルカルボニル、アラルキルカルボニル若しくはヘテロアラルキルカルボニル基、又は -L-NR¹R² 基を表し(上記 L はアルキレン基を表し、R¹ 及び R² は独立して水素原子及びアルキル基から選ばれ、又は R¹ 及び R² はそれらを有する窒素原子と一緒に 5 ~ 7 員複素環を形成し、上記複素環の追加的構成員は -CH₂-、-NR³-、-S- 及び -O- の群から独立して選ばれ、R³ は存在する場合独立して水素原子又はアルキル基を表す)；
X は水素原子、アルキルチオ、アラルキルチオ、アルキルチオキソ又はアラルキルチオキソ基、又は NR⁴R⁵ 基を表し(上記 R⁴ は、アルキル、ヒドロキシ及びアミノ基から選ばれる 1 以上の基により任意で置換された、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、シクロアルキル基を表し、そのアラルキル基、アリール基はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基及びアルキル又はアルコキシ基から選ばれる 1 以上の基により任意で置換され、又は R⁴ はヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル基を表し、上記ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル基のヘテロアリール基は 1 以上のアルキル基により任意で置換されており、R⁵ は水素原子を表し、又は R⁴ 及び R⁵ はそれらを有する窒素原子と一緒に 5 ~ 7 員複素環を形成し、上記複素環の追加的構成員は -CH₂-、-NR⁶-、-S- 及び -O- の群から独立して選ばれ、R⁶ は存在する場合独立して、水素原子又はアルキル又はヒドロキシアルキル基を表す)；
Y は NH 又は酸素原子を表し；
Z は 1 の結合又はアルキル若しくはアルキルチオアルキル基を表し；並びに
Ar はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル又はアルコキシ基並びに NR⁷R⁸ 基から独立して選ばれる基により 1 ~ 3 回任意で置換された炭素環状アリール基を表し(上記 R⁷ 及び R⁸ は独立して水素原子又はアルキル基を表し、又は R⁷ 及び R⁸ はそれらを有する窒素原子と一緒に 5 ~ 7 員複素環を形成し、上記複素環の追加的構成員は -CH₂-、-NR⁹-、-S- 及び -O- の群から独立して選ばれ、R⁹ は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル基を表す)、
又 Ar は 5 又は 6 員複素環状アリール基を表し、その 1 又は複数のヘテロ原子は窒素、酸素又はイオウ原子から選ばれ、上記ヘテロ原子は任意で酸化され(Ar は例えばオキシドピリジル基を表してもよい)、上記複素環状アリール基はアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル及びジアルキルアミノアルキル基から独立して選ばれる 1 以上の基で任意で置換されてもよい。

【請求項 20】

上記CDK阻害剤はロスコピチン及びそのアナログから選ばれる請求項 18 の製品。

【請求項 21】

(1R)-1-[{(2R)-2-アミノ-3-[(8S)-8-(シクロヘキシルメチル)-2-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル]-3-オキソプロピル}ジチオ)メチル]-2-[(8S)-8-(シクロヘキシルメチル)-2-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル]-2-オキソエチルアミン、又はその医薬的に適用可能な塩である化合物。

【請求項 22】

(1R)-1-[{(2R)-2-アミノ-3-[(8S)-8-(シクロヘキシルメチル)-2-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル]-3-オキソプロピル}ジチオ)メチル]-2-[(8S)-8-(シクロヘキシルメチル)-2-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル]-2-オキソエチルアミンテトラ塩酸である請求項 21 の医薬的に適用可能な塩。

10

【請求項 23】

下記ステップを含むことを特徴とする請求項 22 の塩の製法：

- (1) 約 2 当量の (8S)-8-(シクロヘキシルメチル)-2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジンを約 1 当量の Boc-Cys-Cys-Boc と非プロトン性極性溶媒中で反応させるステップ；並びに
- (2) 低級アルコール中で、上記ステップ(1)後に得られるジスルフィド誘導体を低級アルコール溶液中の過剰の塩酸と反応させるステップ。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の目的は、癌の治療で同時に、別々に又は時間的に分離された治療的使用用の、少なくとも 1 の他の抗癌剤と組み合わせた少なくとも 1 の Cdc25 ホスファターゼ阻害剤を含有する製品である。

【背景技術】

【0002】

30

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。

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(Jessus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)。

40

【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、Cdc25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

50

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。

【 0 0 0 4 】

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。

【 0 0 0 5 】

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)。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 6 】

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。

【 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 】 Hoseら、AACR会報、要約3571、サンフランシスコ、2000

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

本発明は、癌の治療で同時に、別々に又は時間的に分離された治療的使用のための少なくとも1の他の抗癌剤と組み合わせた少なくとも1のCdc25ホスファターゼ阻害剤を含有する製品に関する。

好ましくは、本発明は、癌の治療で同時に、別々に又は時間的に分離された治療的使用のための少なくとも1の他の抗癌剤と組み合わせたCdc25ホスファターゼ阻害剤を含有する製品に関する。

【 0 0 0 8 】

「同時の治療的使用」とは、本出願書類では、同一経路で同時に数種の活性成分を投与することをいう。「別々の使用」とは特に、異なる経路でほとんど同時の数種の活性成分を投与をいう。「時間的に分離された治療的使用」とは異なる時の数種の活性成分の投与、特に他の1又は複数のものの投与開始前に、1の活性成分の一種の投与が完全に行われる投与方法をいう。この場合、活性成分の一種は1又は複数の他の活性成分投与の数ヶ月間以上前に投与可能である。この場合同時治療は存在しない。

【 0 0 0 9 】

本発明では、Cdc25ホスファターゼと組み合わせる抗癌剤は、好ましくはCdc25ホスファターゼ以外の経路により作用するものである。特に、上記組み合わせる抗癌剤は、Cdc25ホスファターゼに対し少なくとも50 μ Mの阻害濃度 IC_{50} を有するか、Cdc25ホスファ

10

20

30

40

50

ターゼのそれに対して少なくとも10倍弱いIC₅₀投与量の別の活性を有する。好ましくは、本発明で製造される組み合わせは相乗作用を示すものである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

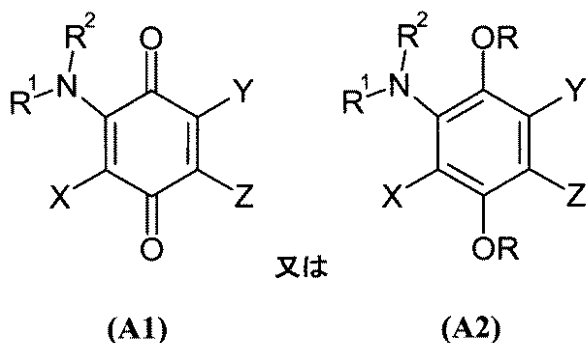
本発明では、Cdc25ホスファターゼ阻害剤は、好ましくは下記一般式(I)のベンゾチアゾール-4,7-ジオン及びベンゾオキサゾール-4,7-ジオンの誘導体から選ばれる。

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】



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；

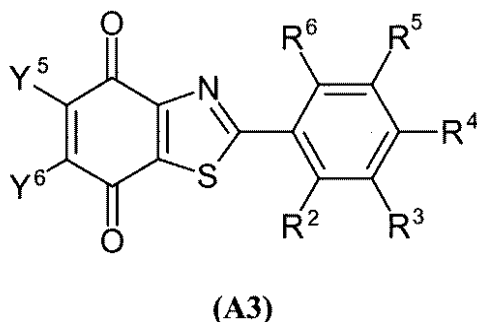
Y及びZは特にそれらを有する炭素原子と一緒にアルキル基で任意に置換されたチアゾール環を表すことができ；並びに

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】



但し、置換基R²~R⁶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；

Y⁵及びY⁶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。

【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、

10

20

30

40

50

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 -NH₂、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。

【0014】

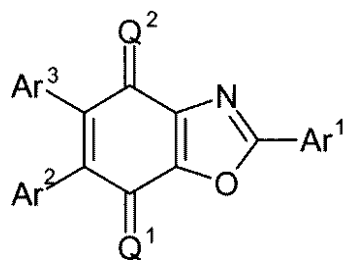
一般式(A3)の化合物は、リアノジンレセプターのモジュレーターとして示され、殺虫剤又は、例えばうつ血性心不全、偏頭痛、高血圧、パーキンソン病若しくはアルツハイマー病の治療又は流産の予防用治療薬として使用できる。

10

【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。

【化3】



20

(A4)

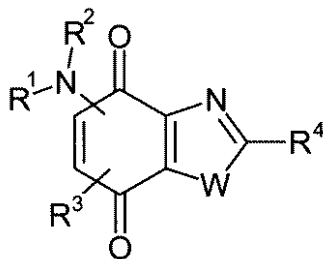
但し、Ar¹は任意で置換されたアリール基を表し、それぞれのAr²及びAr³は水素原子又は任意で置換されたアリール基を表し、それぞれのQ¹及びQ²は特にOを表す。

【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ホスファターゼ阻害剤、特にCdc25-Cホスファターゼ阻害剤、及び/又はCD45ホスファターゼ阻害剤として、本出願人は一般式(I)の化合物及びその医薬的に適用可能な塩を記載した。

30

【化4】



(I)

40

但し、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、-(CH₂)-X-Y、-(CH₂)-Z-NR⁵R⁶基若しくは-CH(R³⁵)(R³⁶)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

50

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、

【 0 0 1 7 】

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 C H 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 - C H R⁷ - 、 - C O - 、 - N R⁸ - 、 - 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、S O₂ N H R⁹ 及び N R¹⁰ R¹¹ 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、

【 0 0 1 8 】

R⁵ 及び R⁶ は水素原子、アルキル、アラルキル又は - (C H₂)_n - O H 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、- C R¹² R¹³ - 、 - O - 、 - S - 及び - N R¹⁴ - 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)、

【 0 0 1 9 】

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 - C R¹⁵ R¹⁶ - 、 - O - 、 - S - 及び - N R¹⁷ - 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；

R⁴ 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、- C H₂ - C O O R¹⁸、- C H₂ - C O - N R¹⁹ R²⁰ 又は - C H₂ - N R²¹ R²² 基を表し、又 R⁴ 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 N R³⁷ R³⁸ 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 R⁴ 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、

【 0 0 2 0 】

R¹⁸ は水素原子又はアルキル基を表し、

R¹⁹ 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、S O₂ N H R²³ 基及び N R²⁴ R²⁵ 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 R²³ は水素原子又はアルキル若しくはフェニル基を表し、R²⁴ 及び R²⁵ は独立してアルキル基を表す)、

【 0 0 2 1 】

10

20

30

40

50

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)、

10

【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)、

20

【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 CD 45 ホスファターゼ抑制薬を製造するために使用できる。

【0024】

30

「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。「低級アルキル」とは、特記しない限り 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る基により置換されていることを意味し；更に、特記しない限り「アリール」は炭素環状アリールのみを意味する。「ハロアルキル」とは、その少なくとも 1 の(任意で全ての)水素原子はハロゲン原子により置換されているアルキル基を意味する。

40

【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、それは好ましくは任意で 1 ~ 2 回置換され、更に好ましくは任意で 1 回置換されている。

50

【 0 0 2 6 】

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。複素環状アリール又はヘテロアリールは、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。

10

【 0 0 2 7 】

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。

20

【 0 0 2 8 】

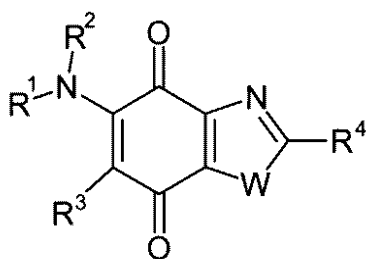
例えば一般式(I)の化合物は不斉炭素原子を含有してもよい。その場合、本発明の化合物は2個の可能な鏡像体、即ち「R」及び「S」配置を有する。本発明は2種の鏡像体及び、「RS」ラセミ混合物を含むそれら形の全ての組み合わせを含有する。簡略化するために、構造式中に特定の配置が記載されていない場合、2種の鏡像体及びそれらの混合物が表されているものとする。

【 0 0 2 9 】

本発明の製品は一般式(I)の化合物及び一般的な4種の変異体を含む：最初の変異体では、一般派生式(I)₁に対応する一般式(I)の化合物又はその医薬的に適用可能な塩は一般式(I)の化合物であり本発明の製品に含まれる；

30

【 化 5 】

(I)₁

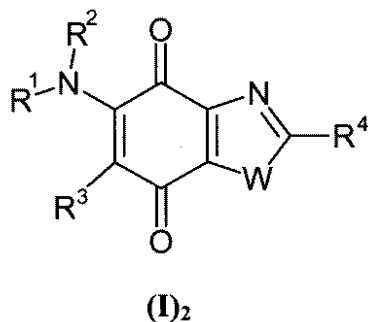
40

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；

【 0 0 3 0 】

第2変異体では、一般派生式(I)₂に対応する一般式(I)の化合物又はその医薬的に適用可能な塩は一般式(I)の化合物であり本発明の製品に含まれる

【化 6】



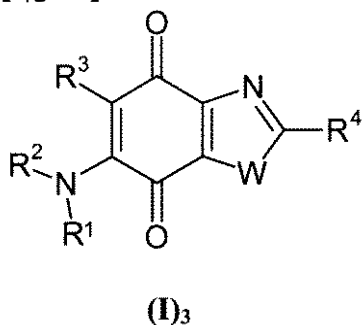
10

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。

【0031】

第3変異体では、一般派生式(I)₃に対応する一般式(I)の化合物又はその医薬的に適用可能な塩は一般式(I)の化合物であり本発明の製品に含まれる

【化 7】



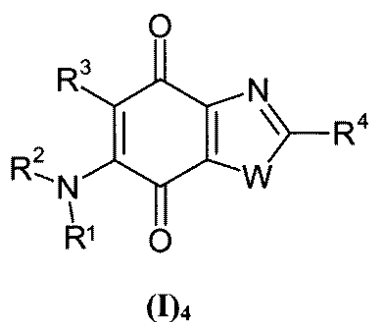
20

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。

【0032】

第4変異体では、一般派生式(I)₄に対応する一般式(I)の化合物又はその医薬的に適用可能な塩は一般式(I)の化合物であり本発明の製品に含まれる

【化 8】



30

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】

40

本発明は従って、好ましくは一般式(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から選ばれる少なくとも1の化合物を含有する上記記載の製品に関する。同様に、本発明は好ましくは一般式(I)₃若しくは(I)₄の化合物又はその医薬的に適用可能な塩から選ばれる少なくとも1の化合物を含有する上記記載の製品に関する。

【0034】

好ましくは、本発明の製品中の一般式(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：

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；

50

R^1 及び R^2 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 - CH_2 -、- O - 及び - NR^{17} 基 (好ましくは - CH_2 - 及び - NR^{17} - 基) から独立して選ばれ (上記 R^{17} はメチル又はベンジル基を表す) ;

【0035】

R^3 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 ;
 R^4 はアルキル、- CH_2 - $COOR^{18}$ 又は - CH_2 - $CO-NR^{19}R^{20}$ 若しくは - CH_2 - $NR^{21}R^{22}$ 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 NR^{37} R^{38} 基から独立して選ばれる置換基により任意で 1 ~ 4 回、好ましくは 1 ~ 3 回置換された炭素環状又は複素環状アリール基を表す。

10

【0036】

一般的に、本発明の製品には、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。別の有用な本発明の製品は、やはり一般式 (I) の化合物 (但し、W は酸素原子を表す。) を含む。

【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、 SO_2NHR^9 又は $NR^{10}R^{11}$ 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、 SO_2NHR^9 又は $NR^{10}R^{11}$ 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、アルコキシ、ハロアルコキシ、 SO_2NHR^9 又は $NR^{10}R^{11}$ 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 $NR^{10}R^{11}$ 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 - $(CH_2)_p$ - 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 (azetidinyI)、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。

20

30

40

【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

50

ましくは任意で 1 ~ 3 アルキル基により置換された(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。

10

【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。

20

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、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 $NR^{37}R^{38}$ 基から独立して選ばれる置換基により任意で 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)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 $NR^{37}R^{38}$ 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。

30

【0043】

更に好ましくは、本発明の製品中に含まれる一般式(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 $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$ 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、 $-CH_2-NR^{21}R^{22}$ 基、又は、ハロゲン原子及びアルキル若しくは $NR^{37}R^{38}$ 基から独立して選ばれる置換基により任意で 1 ~ 4 回(特に 1 ~ 3 回)置換された炭素環状又は複素環状アリール基を表す。

40

【0044】

更に好ましくは、本発明の製品中に含まれる一般式(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 $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$ 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

50

である) ;

R^4 はアルキル基又は、任意で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。

【0045】

更に好ましくは、本発明の製品中に含まれる一般式(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)。

10

【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。

【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)置換基により任意で1~4回、好ましくは1~3回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5~6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。

20

【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応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。)の使用に関する。

30

【0049】

本発明の製品として、一般式(I)の化合物の実施例1~138に記載された一般式(I)の化合物(適切であれば塩又は混合物の形状で)又はその医薬的に適用可能な塩が好ましい。一般式(I)の化合物の実施例1~138の化合物及びその医薬的に適用可能な塩中、実施例1~14、18~39、48~52、55、57、58及び60~138の化合物が、一般的に本発明の製品中に含まれるために使用される。

更に、一般式(I)の化合物の実施例2~5、16、19~26、32、34、38~40、43~47、55~58、60~77、79~98及び101~115に記載された一般式(I)の化合物(適切であれば塩又は混合物の形状で)又はその医薬的に適用可能な塩が、本発明の製品中に含まれるために好ましい。

40

更に、一般式(I)の化合物の実施例2、19、20、23、24、34、57、60、62、63、67~77、80~92、94、96~98、103、104、106及び110~113に記載された一般式(I)の化合物(適切であれば塩又は混合物の形状で)又はその医薬的に適用可能な塩が、本発明の製品中に含まれるために好ましい。

【0050】

好ましくは、一般式(I)の化合物を含有する本発明の製品は、下記化合物から選ばれる化合物を含む：

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

50

2 - メチル - 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 - メチル - 5 - [(2 - ピペリジン - 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 ;

及びその医薬的に適用可能な塩。

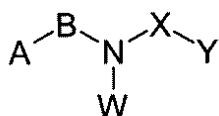
本発明で更に好ましくは、一般式 (I) の化合物を含有する本発明の製品は、5 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン又はその医薬的に適用可能な塩の 1 種を含む。

10

【 0 0 5 1 】

一方、Cdc25ホスファターゼ阻害剤は一般式 (II) の化合物又はその化合物の医薬的に適用可能な塩でもよい。

【 化 9 】



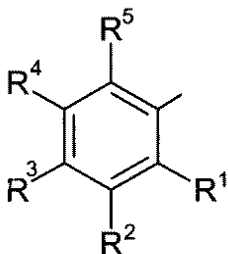
(II)

【 0 0 5 2 】

20

(ア)但し、A は (A 1) 基を表す :

【 化 1 0 】



(A1)

30

【 0 0 5 3 】

但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の群の 2 個は水素原子を表し、残りの 3 個は独立して水素原子、ハロゲン原子及びアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルチオ又は NR^6R^7 基から選ばれ、更に :

R^1 並びに R^2 及び R^4 の一個は独立してヒドロキシ、アルキルカルボニルオキシ及び NR^6R^7 基から選ばれるか、

R^2 及び R^3 及び R^5 の一個は独立してヒドロキシ、アルキルカルボニルオキシ及び NR^6R^7 基から選ばれるか、

R^4 及び R^3 及び R^5 の一個は独立してヒドロキシ、アルキルカルボニルオキシ及び NR^6R^7 基から選ばれるか、

40

R^1 、 R^3 及び R^5 の一個はヒドロキシ、アルキルカルボニルオキシ及び NR^6R^7 基から選ばれ、

残りの $\text{B} - \text{N}(\text{W}) - \text{X} - \text{Y}$ は A 基へ窒素原子により結合され、

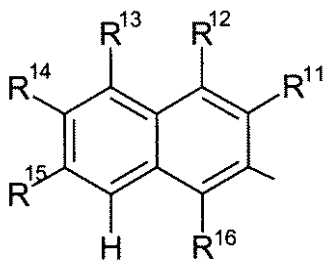
(上記 R^6 及び R^7 は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル基を表し、又は R^6 及び R^7 は窒素原子と一緒に 1 ~ 2 ヘテロ原子を含有する 4 ~ 7 員複素環を形成し、上記複素環を構成する必須構成員は $-\text{CR}^8\text{R}^9-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 及び $-\text{NR}^{10}-$ 基から独立して選ばれ、上記 R^8 及び R^9 は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル、アルコキシ、ベンジロキシカルボニルアミノ又はジアルキルアミノ基を表し、 R^{10} は存在する場合独立して水素原子又はアルキル基を表す)、

50

【 0 0 5 4 】

(イ)又はAは(A 2)基を表す：

【 化 1 1 】



(A2)

10

【 0 0 5 5 】

但し、 R^{11} 並びに R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} の一つは水酸基を表し、かつ R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} の残り並びに R^{16} は水素原子を表すか、

R^{12} 及び R^{16} が水酸基を表す場合に R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は水素原子を表し；

Bは $-CO-$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-$ 又は $-(CH_2)_p-$ 基(n は0～3から選ばれる整数であり p は0～1から選ばれる整数である)を表し；

Wは水素原子又はアルキル基を表し；

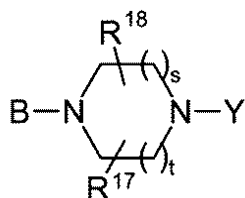
Xは $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_q-NH-$ 又は $-CO-(CH_2)_r-$ 基を表し(q は1～6から選ばれる整数であり r は0～6から選ばれる整数である)；

20

【 0 0 5 6 】

上記B-N(W)-X-Y基は下記基を表してもよく；

【 化 1 2 】



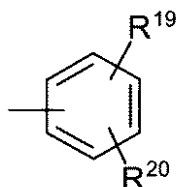
30

但し、Bは上記のとおりであり、 t は0～2から選ばれる整数であり s は0～1から選ばれる整数であり、 R^{17} 及び R^{18} は独立して水素原子及びアルキル基から選ばれる基を表し；

【 0 0 5 7 】

Xが $-(CH_2)_q-$ 又は $-CO-(CH_2)_r-$ 基を表す場合、Yは下記基を表し

【 化 1 3 】



40

【 0 0 5 8 】

上記 R^{19} は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ、アルキル、アルキルチオ、 $NR^{21}R^{22}$ 、 $-SO_2-NR^{23}R^{24}$ 、 $-NH-SO_2-R^{25}$ 又は $-O-P(O)(OR^{26})(OR^{27})$ 基を表し、(上記 R^{21} 及び R^{22} は独立して水素原子又はアルキル基を表し、

R^{23} 及び R^{24} は独立して水素原子又はアルキル基を表すか、又は R^{23} 及び R^{24} はそれらを有する窒素原子と一緒に5～7員複素環を表し、上記複素環の追加的構成員は独立して-

50

CHR^{28} -、 $-\text{NR}^{29}$ -、 $-\text{O}-$ 及び $-\text{S}-$ から選ばれ、上記 R^{28} 及び R^{29} 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^{25} はアルキル、ハロアルキル基又は、アリール、ヘテロアリール、アラルキル若しくはヘテロアラルキル基の一種を表し、そのアリール又はヘテロアリール核はハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ又はニトロ基から独立して選ばれる 1 以上の基により任意で置換され、但しその任意の置換基がアルキル基から選ばれるヘテロアリール核の任意の窒素原子を除く、

R^{26} 及び R^{27} はアルキル基から独立して選ばれる)、

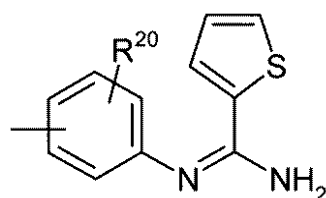
R^{20} は水素原子、ハロゲン原子又はアルキル、アルコキシ若しくはアルキルチオ基を表し、

10

【0059】

又は Y は下記で表される (T) 基を表し、

【化14】



(T)

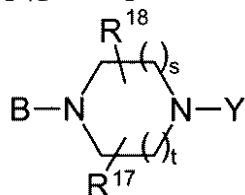
20

但し、 R^{20} は水素原子又はアルキル、アルコキシ若しくはアルキルチオ基を表し、

【0060】

X が $-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}-$ 基を表すか、 $\text{B}-\text{N}(\text{W})-\text{X}-\text{Y}$ 基が下記基を表す場合、

【化15】



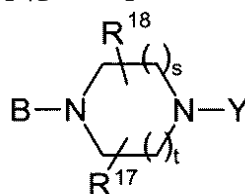
30

Y は $-\text{SO}_2-\text{R}^{30}$ 基のみを表し(上記 R^{30} はアルキル、ハロアルキル基又は、アリール、ヘテロアリール、アラルキル若しくはヘテロアラルキル基の一つを表しそのアリール又はヘテロアリール核はハロゲン原子及びアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ又はニトロ基から独立して選ばれる 1 以上の基により任意で置換されるが、その任意の置換基はアルキル基から選ばれるヘテロアリール核の任意の窒素原子を除く)；

【0061】

更に $\text{B}-\text{N}(\text{W})-\text{X}-\text{Y}$ 基が下記基を表す場合、

【化16】



40

B は $-\text{CO}-$ 又は $-(\text{CH}_2)-$ 基のみを表す。

【0062】

好ましくは、一般式(II)の化合物は下記化合物から選ばれる：

4 - (ジメチルアミノ) - 2 - メトキシ - 6 - ({ メチル [2 - (4 - ニトロフェニル) エチル] アミノ } メチル) - フェノール；

50

- 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ({ メチル [2 - (4 - ニトロフェニル) エチル] アミノ } メチル) フェノール ;
- 2 , 7 - ジヒドロキシ - N - { 2 - [4 - [(2 - チエニル (イミノ) メチル) アミノ] フェニル] エチル } - 2 - ナフタレンカルボキシアミド ;
- 3 - [(3 - { [アミノ (2 - チエニル) メチリデン] アミノ } - ベンジル) アミノ] - N - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] プロパンアミド ;
- 4 - (4 - アミノフェニル) - N - [4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] ブタンアミド ;
- 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - メトキシ - 6 - ({ [2 - (4 - ニトロフェニル) エチル] アミノ } メチル) フェノール ; 10
- 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ({ [2 - (4 - ニトロフェニル) エチル] アミノ } メチル) フェノール ;
- 2 - (ジメチルアミノ) - 6 - メトキシ - 4 - ({ メチル [2 - (4 - ニトロフェニル) エチル] アミノ } メチル) フェノール ;
- 2 - ({ メチル [2 - (4 - ニトロフェニル) エチル] アミノ } メチル) - 1 , 4 - ベンゼンジオール ;
- 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - メトキシ - 6 - ({ メチル [2 - (4 - ニトロフェニル) エチル] アミノ } メチル) フェニルアセテート ;
- 3 , 7 - ジヒドロキシ - N - [2 - (4 - ニトロフェニル) エチル] - 2 - ナフタミド ;
- N - [4 - (ジメチルアミノ) ベンジル] - 3 , 7 - ジヒドロキシ - 2 - ナフタミド ; 20
- ジエチル 4 - { 2 - [(3 , 7 - ジヒドロキシ - 2 - ナフトイル) アミノ] エチル } フェニルフォスフェート ;
- N - { 2 - [4 - (アミノスルホニル) フェニル] エチル } - 3 , 7 - ジヒドロキシ - 2 - ナフタミド ;
- 3 , 7 - ジヒドロキシ - N - [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] - 2 - ナフタミド ;
- 3 , 7 - ジヒドロキシ - N - (2 - { 4 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } エチル) - 2 - ナフタミド ;
- N - (2 - { 4 - [(ブチルスルホニル) アミノ] フェニル } エチル) - 3 , 7 - ジヒドロキシ - 2 - ナフタミド ;
- 3 , 7 - ジヒドロキシ - N - [2 - (4 - { [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } フェニル) エチル] - 2 - ナフタミド ; 30
- 3 , 7 - ジヒドロキシ - N - (2 - { 4 - [(1 - ナフチルスルホニル) アミノ] フェニル } エチル) - 2 - ナフタミド ;
- 3 , 7 - ジヒドロキシ - N - { 2 - [4 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } アミノ) フェニル] エチル } - 2 - ナフタミド ;
- N - (2 - { 4 - [(ベンジルスルホニル) アミノ] フェニル } エチル) - 3 , 7 - ジヒドロキシ - 2 - ナフタミド ;
- 3 , 7 - ジヒドロキシ - N - { 2 - [4 - ({ [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } アミノ) フェニル] エチル } - 2 - ナフタミド ;
- 3 , 7 - ジヒドロキシ - N - [2 - (4 - { [(4 - ニトロフェニル) スルホニル] アミノ } フェニル) エチル] - 2 - ナフタミド ; 40
- 3 , 7 - ジヒドロキシ - N - { 2 - [4 - ({ [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } アミノ) フェニル] エチル } - 2 - ナフタミド ;
- 3 , 7 - ジヒドロキシ - N - (2 - { 4 - [(チエン - 2 - イルスルホニル) アミノ] フェニル } エチル) - 2 - ナフタミド ;
- 3 , 7 - ジヒドロキシ - N - [2 - (4 - { [(4 - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ } フェニル) エチル] - 2 - ナフタミド ;
- 3 , 7 - ジヒドロキシ - N - [2 - (4 - { [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) スルホニル] アミノ } フェニル) エチル] - 2 - ナフタミド ;
- N - [2 - (4 - { [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] アミノ } フェニル) エチル] - 50

3, 7 - ジヒドロキシ - 2 - ナフタミド ;

3, 7 - ジヒドロキシ - N - { 3 - [(4 - メチル - 1 - ピペリジニル) スルホニル] ベンジル } - 2 - ナフタミド ;

5 - (4 - { [(1 E) - アミノ (2 - チエニル) メチリデン] アミノ } フェニル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) フェニル] ペンタンアミド ;

3 - ({ 4 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル } カルボニル) ナフタレン - 2, 6 - ジオール ;

3 - { [4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } ナフタレン - 2, 6 - ジオール ;

3 - { [4 - (ブチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } ナフタレン - 2, 6 - ジオール ; 10

及びその医薬的に適用可能な塩。

本発明の製品に含まれるCdc25ホスファターゼ阻害剤は、更に例えば2 - (2 - メルカプトエタノール) - 3 - メチル - 1, 4 - ナフトキノン (Markovitsら、Life Sci.(2003)、72 (24)、2769-84に記載)等のメナジオン(ビタミンK 3として知られる)又はそのアナログの一種でもよい。

【 0 0 6 3 】

Cdc25ホスファターゼ阻害剤に関係する抗癌剤は、下記から選ばれる抗癌剤でもよい：DNA塩基のアナログ、例えば5 - フルオロウラシル等；

タイプI及び/又はIIトポイソメラーゼ阻害剤、例えばカンプトセシン及びそのアナログ、ドキシソルピシン又はアムサクリン等； 20

細胞紡錘体との相互作用をする化合物、例えばパクリタキセル(タキソール(商標))又はドセタキセル(タキソテール(商標))等；

細胞骨格に働く化合物、例えばビンブラスチン等；

ヘテロ三量体性Gプロテインを経由するシグナル伝達の阻害剤；

プレニルトランスフェラーゼ阻害剤、特にファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；

サイクリン依存性キナーゼ(CDK)阻害剤；

アルキル化試薬、例えばシスプラチン等；

葉酸のアンタゴニスト、例えばメトトレキサート等；又は

DNA合成及び細胞分裂の阻害剤、例えばマイトマイシンC等。 30

【 0 0 6 4 】

Cdc25ホスファターゼの阻害剤と組み合わせ可能なカンプトセシンのアナログとして、ラクトン性E 6員環を含有するアナログ(例えば国際公開94/11376号に記載されている化合物)、ラクトン性E 7員環を含有するアナログ(例えば国際公開97/00876号に記載されているホモカンプトセシン化合物)又は開環テトラ環状アナログ(例えば国際公開99/33829号に記載されている化合物)が挙げられる。好ましくは、カンプトセシンのアナログはジフロモテカン、(+)-9-クロロ-5-エチル-5-ヒドロキシ-10-メチル-12-(4-メチルピペリジノメチル)-4, 5, 13, 15-テトラヒドロ-1H, 3H-オキセピノ[3', 4': 6, 7]インドリジノ[1, 2-c]キノリン-3, 15-ジオン及びその塩(特に商標BN-80927として公知のその塩酸塩)並びにコード番号SN-38として公知の化合物の群から選ばれる。 40

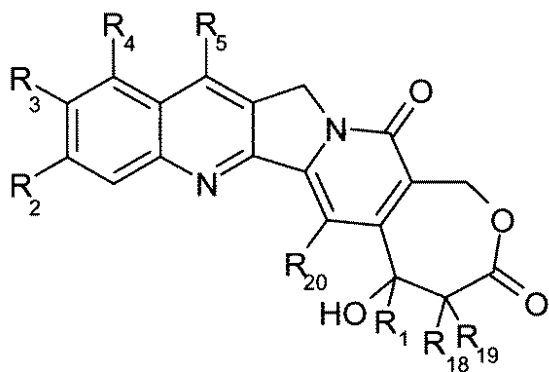
【 0 0 6 5 】

「ホモカンプトセシン」は本出願書類では、E環中で、天然カンプトセシンペンタ環状パターンが、カンプトセシンの天然 - ヒドロキシラクトンを - ヒドロキシラクトンと交換することにより改質されているカンプトセシンのアナログを意味する。

【 0 0 6 6 】

本発明の別の態様として、Cdc25ホスファターゼの阻害剤と組み合わされるカンプトセシンのアナログは、ラクトン性E 7員環を含有するアナログである。ラセミ性、鏡像体又はこれらの形の全ての組み合わせでの(III)の化合物から選ばれる、好ましくはホモカンプトセシン、特にホモカンプトセシン又はそれらの医薬的に適用可能な塩が挙げられる。 50

【化 17】



(III)

但し、 R_1 は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ低級アルキル又は低級アルキルチオ低級アルキルを表し；

【0067】

R_2 、 R_3 及び R_4 は、独立して下記を表し；

i) H、ハロ、低級ハロアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、シアノ、低級シアノアルキル、ニトロ、低級ニトロアルキル、アミド、低級アミドアルキル、ヒドラジノ、低級ヒドラジノアルキル、アジド、低級アジドアルキル、 $(CH_2)_m NR_6 R_7$ 、 $(CH_2)_m OR_6$ 、 $(CH_2)_m SR_6$ 、 $(CH_2)_m CO_2 R_6$ 、 $(CH_2)_m NR_6 C(O)R_8$ 、 $(CH_2)_m C(O)R_8$ 、 $(CH_2)_m OC(O)R_8$ 、 $O(CH_2)_m NR_6 R_7$ 、 $OC(O)NR_6 R_7$ 、 $OC(O)(CH_2)_m CO_2 R_6$ 、又は

ii) 下記置換(即ち、アリール基又は複素環上で1～4回置換された)又は非置換の基： $(CH_2)_n [N=X]$ 、 $OC(O)[N=X]$ 、 $(CH_2)_m OC(O)[N=X]$ (但し本発明で $[N=X]$ は、複素環基の構成員である窒素原子Nを有する4～7員複素環基を表し、XはO、S、 CH_2 、CH、N、 NR_9 及び COR_{10} の群から選ばれ、複素環基を構成する残りの必須構成員を表す)、アリール又は低級アリールアルキル(但し任意の置換基は低級アルキル、ハロ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級ハロアルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ、及び低級アルコキシ低級アルキルの群から選ばれる)；又は
 R_2 及び R_3 は一緒に3又は4員鎖を形成してもよく(但し鎖の構成要素はCH、 CH_2 、O、S、N又は NR_9 の群から選ばれる)；

【0068】

R_5 は下記を表し；

i) H、ハロ、低級ハロアルキル、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルキルチオ低級アルキル、シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、シアノ、シアノアルキル、低級アルキル低級スルホニルアルキル、低級ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $(CH_2)_m C(O)R_8$ 、 $(CH_2)_m NR_6 C(O)R_8$ 、 $(CH_2)_m NR_6 R_7$ 、 $(CH_2)_m N(CH_3)(CH_2)_n NR_6 R_7$ 、 $(CH_2)_m OC(O)R_8$ 、 $(CH_2)_m OC(O)NR_6 R_7$ 、 $(CH_2)_m S(O)_q R_{11}$ 、 $(CH_2)_m P(O)R_{12} R_{13}$ 、 $(CH_2)_2 P(S)R_{12} R_{13}$ 、又は

ii) 下記置換(即ちアリール若しくはヘテロアリール基上で1～4回)又は非置換の基の一種： $(CH_2)_n [N=X]$ 、 $OC(O)[N=X]$ 、 $(CH_2)_m OC(O)[N=X]$ 、アリール又は低級アリールアルキル(但し任意の置換基は低級アルキル、ハロ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級ハロアルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ及び低級アルコキシ低級アルキルの群から選ばれる)；

【0069】

R_6 及び R_7 は、独立して下記を表し；

i) H、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級アルキル低級アミノアルキル、低級アミノアルキル、シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ低級アルキル、低級ハロアルキル、又は

10

20

30

40

50

i i) 下記置換 (即ちアリール基上で 1 ~ 4 回) 又は非置換の基の一種: アリール又は低級アリールアルキル (但し任意の置換基は低級アルキル、ハロ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級ハロアルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ、及び低級アルコキシ低級アルキルの群から選ばれる);

【0070】

R₈ は下記を表し;

i) H、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキルアミノ低級アルキル、低級アミノアルキル、シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルキル、低級ハロアルキル、又は

10

i i) 下記置換 (即ちアリール基上で 1 ~ 4 回) 又は非置換の基の一種: アリール又は低級アリールアルキル (但し、任意の置換基は低級アルキル、ハロ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級ハロアルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ若しくは低級アルコキシ低級アルキルの群から選ばれる);

【0071】

R₉ は H、低級アルキル、低級ハロアルキル、アリール、又は、低級アルキル基、ハロ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級ハロアルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ若しくは低級アルコキシ低級アルキルから選ばれる 1 以上の基により置換されたアリールを表し;

R₁₀ は H、低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ、アリール、又は、低級アルキル基、低級ハロアルキル、低級ヒドロキシアルキル若しくは低級アルコキシ低級アルキルから選ばれる 1 以上の基により置換されたアリール (即ち、アリール基上に 1 ~ 4 置換基を有する) を表し;

20

R₁₁ は低級アルキル、アリール、(CH₂)_mOR₁₄、(CH₂)_mSR₁₄、(CH₂)₂NR₁₄R₁₅ 又は (CH₂)_m[N = X] を表し;

【0072】

R₁₂ 及び R₁₃ は独立して、低級アルキル、アリール、低級アルコキシ、アリールオキシ又はアミノを表し;

R₁₄ 及び R₁₅ は独立して、H、低級アルキル又はアリールを表し、;

R₁₈ 及び R₁₉ は独立して、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ又はヒドロキシを表し、;

30

R₂₀ は H 又はハロを表し;

m は 0 ~ 6 の全ての数であり;

n は 1 又は 2 であり;

q は 0 ~ 2 の全ての数を表し; 並びに

[N = X] は 4 ~ 7 員複素環基を表し、X は O、S、CH₂、CH、N、NR₉ 及び COR₁₀ の群から選ばれ、上記複素環基を構成する必須鎖を表す。

【0073】

好ましくは一般式 (III) の化合物は、R₂ は H 又はハロを表し; R₃ は H、低級アルキル又はハロを表し; R₄ は H 又はハロを表し; R₅ は H、低級アルキル又は置換又は非置換の (CH₂)_n[N = X] 基 (但し、任意の置換基は低級アルキルである) を表すもの又はその医薬的に適用可能な塩である。

40

【0074】

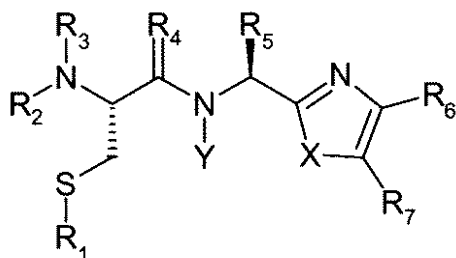
一般式 (III) の化合物又はその医薬的に適用可能な塩は更に好ましくは、ジフロモテカン及び (+) - 9 - クロロ - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 10 - メチル - 12 - (4 - メチルピペリジノメチル) - 4, 5, 13, 15 - テトラヒドロ - 1H, 3H - オキサピノ [3', 4': 6, 7] インドリジノ [1, 2c] キノリン - 3, 15 - ジオン及びその医薬的に適用可能な塩 (特に商標 BN - 80927 として公知のその塩酸塩) から選ばれる。

【0075】

50

Cdc25ホスファターゼの阻害剤と組み合わせることのできるヘテロ三量体性Gプロテインを経由するシグナル伝達の阻害剤として、下記派生式(IVA)又は(IVB)にも対応する一般式(IV)の化合物及びその医薬的に適用可能な塩が挙げられる：

【化18】

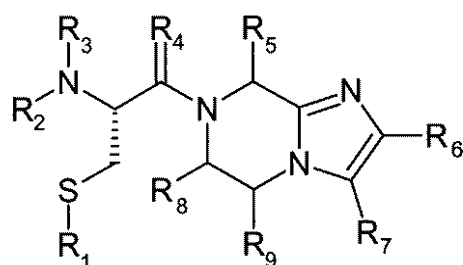


(IV)

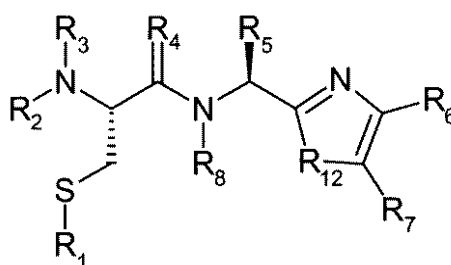
10

【0076】

【化19】



(IVA)



(IVB)

20

但し、XはR₁₂を表し、YはR₈を表し、又はX及びYは6員環を形成し、X-Y基は-CH(R₈)-CH(R₉)-基を表し；

R₁はH、アルキル、アルキルチオ又はシクロアルキルチオ基を表し；

R₂及びR₃は独立してH又はアルキル若しくはシクロアルキル基を表し；

R₄はH₂又はOを表し；

R₅はH、又はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アラルキル、複素環式若しくは複素環式アルキル基の一種を表し、これらの基はアルキル、-O-R₁₀、-S(O)_mR₁₀(mは0、1又は2を表す)、-N(R₁₀)(R₁₁)、-N-C(O)-R₁₀、-NH-(SO₂)-R₁₀、-CO₂-R₁₀、-C(O)-N(R₁₀)(R₁₁)、及び-(SO₂)-N(R₁₀)(R₁₁)基の群から選ばれる基により任意で置換され；

30

【0077】

R₆及びR₇は独立して、H、-C(O)-NH-CHR₁₃-CO₂R₁₄基、又はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アラルキル、複素環式若しくは複素環式アルキル基の一種を表し、これらの基はOH、アルキル又はアルコキシ、N(R₁₀)(R₁₁)、COOH、CON(R₁₀)(R₁₁)、及びハロ基の群から選ばれる基により任意で置換され、

40

又はR₆及びR₇は一緒にアリール基又は複素環を形成してもよく；

【0078】

R₈及びR₉は独立してH又は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アラルキル、複素環式若しくは複素環式アルキル基の一種を表し、これらの基はOH、アルキル又はアルコキシ、N(R₁₀)(R₁₁)、COOH、CON(R₁₀)(R₁₁)及びハロ基の群から選ばれる基により任意で置換され、

又はR₈及びR₉は一緒にアリール基又は複素環を形成してもよく；

R₁₀及びR₁₁は独立してH、アリール基又は複素環式、又はアルキル、アリール、アラル

50

キル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環式若しくは複素環式アルキル基を表し；

R_{12} は $N R_9$ 、 S 又は O を表し；

R_{13} は、アルキル、 $-O R_{10}$ 、 $-S(O)_m R_{10}$ (m は 0、1 又は 2 を表す) 及び $-N(R_{10})(R_{11})$ 基から選ばれる基で任意で置換された、アルキル基を表し

R_{14} は H 又はアルキル基を表す。

【0079】

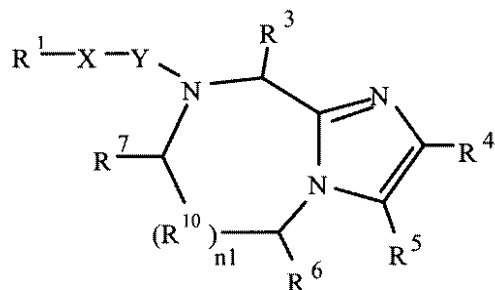
一般式 (IV) の化合物及びその医薬的に適用可能な塩中で、特に 7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン及びその二量体、ビス - 1, 1' - { 7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン } ジスルフィド若しくは (1 R) - 1 - [((2 R) - 2 - アミノ - 3 - [(8 S) - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル] - 3 - オキソプロピル } ジチオ) メチル] - 2 - [(8 S) - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル] - 2 - オキソエチルアミン又はそれらの医薬的に適用可能な塩から選ばれる化合物が好ましい。

【0080】

ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤として、下記 (ア) ~ (ウ) の群から選ばれるものが挙げられる：

(ア) 一般式 (V) の化合物：

【化20】



(V)

但し、 n_1 は 0 又は 1 を表し；

X は独立して存在する場合、 $(CH R^{11})_{n_3} (CH_2)_{n_4} Z (CH_2)_{n_5}$ を表し；

Z は O 、 $N(R^{12})$ 、 S 又は 1 の結合を表し；

n_3 は独立して存在する場合、0 又は 1 を表し；

それぞれの n_4 及び n_5 は存在する場合、独立して 0、1、2 又は 3 を表し；

Y は存在する場合、独立して CO 、 CH_2 、 CS 、又は 1 の結合を表し；

【0081】

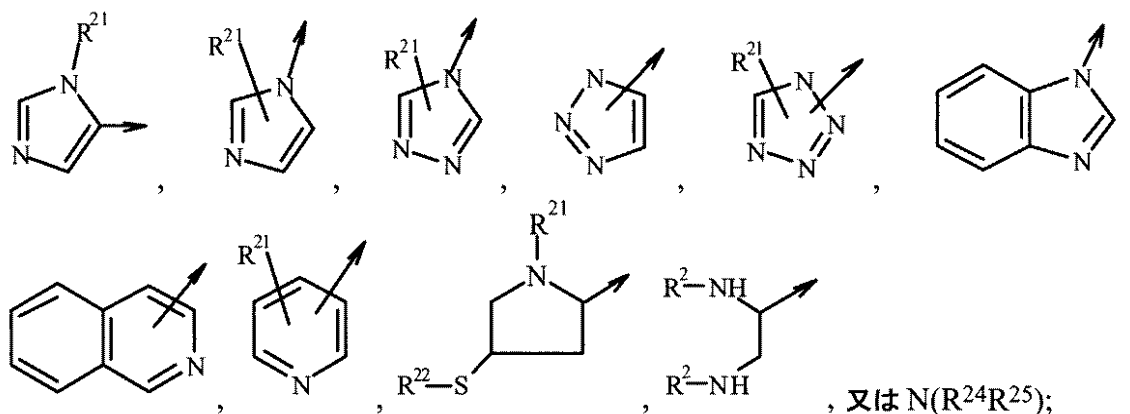
R^1 は下記基の一種を表し

10

30

40

【化 2 1】



10

但し、それぞれの R^2 、 R^{11} 、及び R^{12} は独立して存在する場合、H 又は、 (C_{1-6}) アルキル基及びアリール基の群から選ばれる任意で置換された基を表し、上記任意で置換された基は R^8 及び R^{30} 基から選ばれる少なくとも 1 の基により任意で置換されており、それぞれの置換基はその他のものから独立して選られ；

【0082】

R^3 は、独立して存在する場合、H 又は、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-6}) アルキニル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、複素環式、及び複素環式 (C_{1-6}) アルキル基の群から選ばれる任意で置換された基を表し、上記任意で置換された基は R^{30} 基から選ばれる少なくとも 1 の基により任意で置換されており、それぞれの置換基はその他のものから独立して選られ；

20

【0083】

それぞれの R^4 及び R^5 は、独立して存在する場合、H 又は、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、アリール及び複素環式基の群から選ばれる任意で置換された基を表し、上記任意で置換された基は R^{30} 基から選ばれる少なくとも 1 の基により任意で置換されており、それぞれの置換基はその他のものから独立して選られ、又 R^4 及び R^5 はそれらが結合する炭素原子と一緒にアリール基を形成してもよく；

30

R^6 は、独立して存在する場合、H 又は、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、複素環式及び複素環式 (C_{1-6}) アルキル基の群から選ばれる任意で置換された基を表し、上記任意で置換された基は OH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ、 $-N(R^8 R^9)$ 、 $-COOH$ 、 $-CON(R^8 R^9)$ 及びハロ基から選ばれる少なくとも 1 の基により任意で置換されており、それぞれの置換基はその他のものから独立して選られ；

【0084】

R^7 は、独立して存在する場合、H、 $=O$ 、 $=S$ 、H 又は、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、複素環式及び複素環式 (C_{1-6}) アルキル基の群から選ばれる任意で置換された基を表し、上記任意で置換された基は OH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ、 $-N(R^8 R^9)$ 、 $-COOH$ 、 $-CON(R^8 R^9)$ 及びハロ基から選ばれる少なくとも 1 の基により任意で置換されており、それぞれの置換基はその他のものから独立して選られ；

40

それぞれの R^8 及び R^9 は、独立して存在する場合、H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-6}) アルキニル、アリール、又はアリール (C_{1-6}) アルキルを表し；

R^{10} は C を表し；

【0085】

又は $n = 0$ の場合、 R^6 及び R^7 はその結合している炭素原子と一緒にアリール基又はシ

50

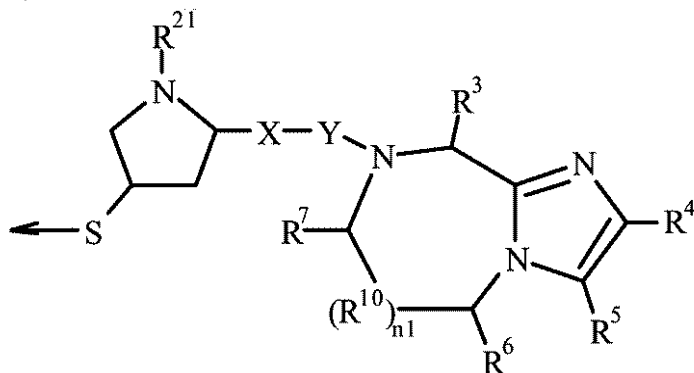
クロヘキシルを形成してもよく；

R^{21} は、独立して存在する場合、H又は、 (C_{1-6}) アルキル及びアリール (C_{1-6}) アルキル基の群から選ばれる任意で置換された基を表し、上記任意で置換された基は R^8 及び R^{30} 基から選ばれる少なくとも1の基により任意で置換されてもよく、それぞれの置換基はその他のものから独立して選ばれ；

【0086】

R^{22} は、H、 (C_{1-6}) アルキルチオ、 (C_{3-6}) シクロアルキルチオ、 $R^8 - CO -$ 、又は下記式の置換基を表し；

【化22】



10

それぞれの R^{24} 及び R^{25} は独立して存在する場合、H、 (C_{1-6}) アルキル又はアリール (C_{1-6}) アルキルを表し；

20

R^{30} は、独立して存在する場合、 (C_{1-6}) アルキル、 $-O-R^8$ 、 $-S(O)_{n6}R^8$ 、 $-S(O)_{n7}N(R^8R^9)$ 、 $-N(R^8R^9)$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-CON(R^8R^9)$ 、 $-NCO-R^8$ 又はハロゲンを表し、

それぞれの $n6$ 及び $n7$ は、独立して存在する場合、0、1又は2を表し；

【0087】

上記複素環式基はアゼピニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、シンノリニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオ - ピラニルスルホン、フリル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2 - オキサアゼピニル、2 - オキソピペラジニル、2 - オキソピペリジニル、2 - オキソピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリジル、ピリジル - N - オキシド、キノオキサリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアゾリル、チアゾリニル、チエノフリル、チエノチエニル又はチエニルであり；

30

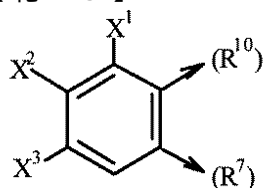
上記アリール基はフェニル又はナフチルであり；

【0088】

40

$n1 = 1$ 、 R^{10} がCであり R^6 はHを表す場合、 R^{10} 及び R^7 は一緒に下記基を形成でき、

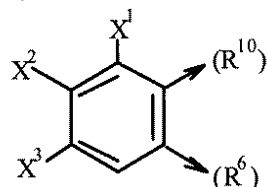
【化23】



$n1 = 1$ 、 R^{10} がCであり、 R^7 は $=O$ 、 $-H$ 、又は $=S$ の場合、 R^{10} 及び R^6 は一緒に下記基を形成でき、

50

【化 2 4】



但し、それぞれの X^1 、 X^2 及び X^3 は独立して、H、ハロゲン原子、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NCO}-$ 、 R^8 、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、又は $-\text{CON}(\text{R}^8\text{R}^9)$ を表し；並びに

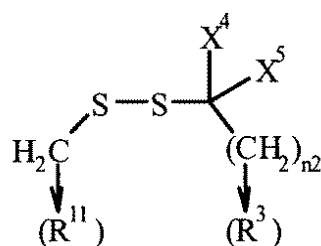
【0089】

10

R^1 が $\text{N}(\text{R}^{24}\text{R}^{25})$ の場合、 n_3 は 1 を表し、それぞれの n_4 及び n_5 は 0 を表し、Z は 1 の結合であり、

R^3 及び R^{11} は一緒に下記基を形成でき、

【化 2 5】



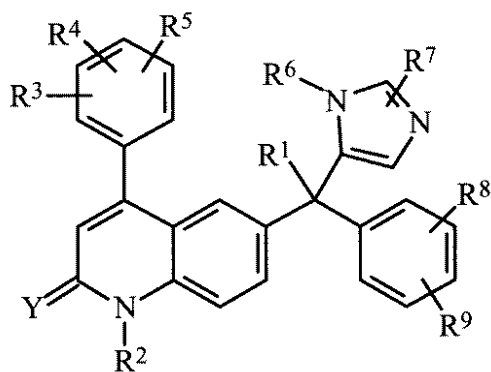
20

但し、 n_2 は 1 ~ 6 から選ばれる整数を表し、それぞれの X^4 及び X^5 は独立して、H、 (C_{1-6}) アルキル又はアリールを表し、又 X^4 及び X^5 は一緒に (C_{3-6}) シクロアルキル基を形成してもよい；

【0090】

(イ)一般式(VI)の化合物：

【化 2 6】



30

(VI)

40

但し、 R^1 は H 又はアルキル、 OR^{10} 、 SR^{10} 若しくは $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 基を表し；

R^2 は H 又はアルキル基を表し；

R^3 、 R^4 及び R^5 は独立して、H、ハロゲン原子又はアルキル、トリハロメチル、ヒドロキシ、シアノ若しくはアルコキシ基を表し；

R^6 は H 又はアルキル基を表し；

R^7 は H、ハロゲン原子又はアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、ヒドロキシカルボニル基を表し；

R^8 及び R^9 は独立して、H、ハロゲン原子又はシアノ、アルキル、トリハロメチル、アルコキシ、アルキルチオ若しくはジアルキルアミノ基を表し；

R^{10} は H 又はアルキル若しくはアルキルカルボニル基を表し；

50

R^{11} は H 又はアルキル基を表し；

R^{12} は H 又はアルキル若しくはアルキルカルボニル基を表し；

Y は O 又は S を表す。

(ウ)一般式(V)の化合物又は一般式(VI)の化合物の医薬的に適用可能な塩。

【0091】

ここで使用される化学構造がそれから開始される矢印を有する場合、その矢印は結合点を表す。例えば、下記構造はペンチル基である。

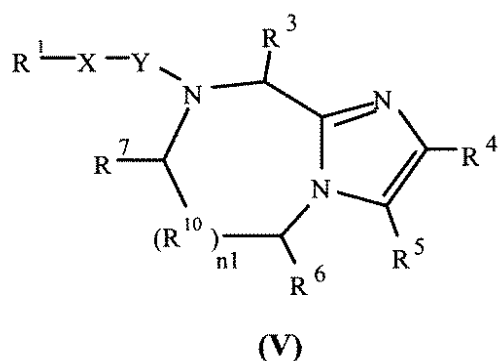
【化27】



10

矢印近くに括弧内の値が記載される場合、その値は(結合される)化合物中の結合点の部位を示す。例えば、上記一般式(V)中、

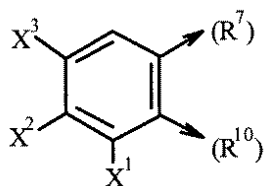
【化28】



20

R^{10} 及び R^7 が一緒に下記基を形成する場合、

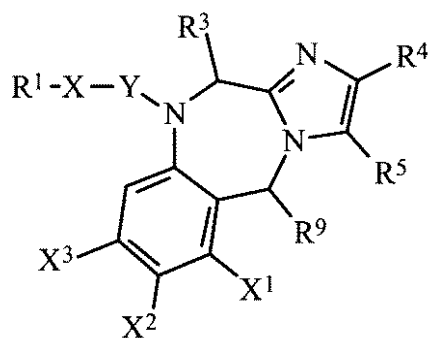
【化29】



30

下記構造が生じる。

【化30】



40

【0092】

一般式(V)の化合物中、特に 1 - (2 - (1 - ((4 - シアノ)フェニルメチル)イミダゾール - 4 - イル) - 1 - オキシエチル - 2, 5 - ジヒドロ - 4 - (2メトキシフェニル)イミダゾ[1, 2c][1, 4]ベンゾジアゼピン、4 - (2 - ブロモフェニル) - 1 - (2 - (1 - ((4 - シアノ - 3 - メトキシ)フェニルメチル)イミダゾ - 5 - イル) - 1 - オキシエチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 8 - フルオロイミダゾ[1, 2a][1, 4] - ベンゾジア

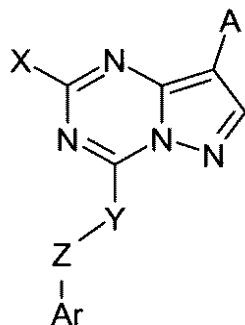
50

ゼピン、又はその医薬的に適用可能な塩の 1 種 (非常に好ましくは 4 - (2 - ブロモフェニル) - 1 - (2 - (1 - ((4 - シアノ - 3 メトキシ)フェニルメチル)イミダゾ - 5 - イル) - 1 - オキシエチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 8 - フルオロイミダゾ [1, 2 a] [1, 4] - ベンゾジアゼピン又はその医薬的に適用可能な塩の 1 種)が挙げられる。

【0093】

CDK阻害剤に関して、好ましくはラセミ性、鏡像体又はこれらの形の全ての組み合わせでの一般式(VII)の化合物又はその医薬的に適用可能な塩から選ばれる。

【化31】



(VII)

10

【0094】

但し、Aは、水素原子、ハロゲン原子、ホルミル、シアノ、ニトロ、グアニジノアミノメチレニル、(1, 3 - ジヒドロ - 2 - オキシインドール) - 3 - イリデンメチル、アルキルカルボニル、アラルキルカルボニル若しくはヘテロアラルキルカルボニル基、又は - L - NR¹R²基を表し(上記Lはアルキレン基を表し、R¹及びR²は独立して水素原子及びアルキル基から選ばれ、又はR¹及びR²はそれらを有する窒素原子と一緒に5～7員複素環を形成し、上記複素環の追加的構成員は - CH₂ - 、 - NR³ - 、 - S - 及び - O - の群から独立して選ばれ、R³は存在する場合独立して水素原子又はアルキル基を表す)；

20

【0095】

Xは水素原子、アルキルチオ、アラルキルチオ、アルキルチオキソ又はアラルキルチオキソ基、又はNR⁴R⁵基を表し(上記R⁴は、アルキル、ヒドロキシ及びアミノ基から選ばれる1以上の基により任意で置換された、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、シクロアルキル基を表し、そのアラルキル基、アリール基はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基及びアルキル又はアルコキシ基から選ばれる1以上の基により任意で置換され、又はR⁴はヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル基を表し、上記ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル基のヘテロアリール基は1以上のアルキル基により任意で置換されており、R⁵は水素原子を表し、又はR⁴及びR⁵はそれらを有する窒素原子と一緒に5～7員複素環を形成し、上記複素環の追加的構成員は - CH₂ - 、 - NR⁶ - 、 - S - 及び - O - の群から独立して選ばれ、R⁶は存在する場合独立して、水素原子又はアルキル又はヒドロキシアルキル基を表す)；

30

YはNH又は酸素原子を表し；

40

Zは1の結合又はアルキル若しくはアルキルチオアルキル基を表し；並びに

【0096】

Arはハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル又はアルコキシ基並びにNR⁷R⁸基から独立して選ばれる基により1～3回任意で置換された炭素環状アリール基を表し(上記R⁷及びR⁸は独立して水素原子又はアルキル基を表し、又はR⁷及びR⁸はそれらを有する窒素原子と一緒に5～7員複素環を形成し、上記複素環の追加的構成員は - CH₂ - 、 - NR⁹ - 、 - S - 及び - O - の群から独立して選ばれ、R⁹は存在する場合、独立して水素原子又はアルキル基を表す)；

又Arは5又は6員複素環状アリール基を表し、そのヘテロ原子は窒素、酸素又はイオウ原子から選ばれ、上記ヘテロ原子は任意で酸化され(Arは例えばオキシドピリジル基を

50

表してもよい)、上記複素環状アリール基はアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル及びジアルキルアミノアルキル基から独立して選ばれる1以上の基で任意で置換されてもよい。

【0097】

本発明では、一般式(VII)の化合物(及びその医薬的に適用可能な塩)は少なくとも1の下記性質を有することが好ましい：

Aは、ハロゲン原子、ホルミル、グアニジノアミノメチレニル、(1,3-ジヒドロ-2-オキソインドール)-3-イリデンメチル又はアルキルカルボニル基、又は-L-NR¹R²基を表し(上記Lはメチレン基を表し、R¹及びR²は独立して水素原子及びアルキル基から選ばれ、又はR¹及びR²はそれらを有する窒素原子と一緒に5~7員複素環を形成し、上記複素環の追加的構成員は-CH₂-、-NR³-及び-O-の群から独立して選ばれ、R³は存在する場合独立して水素原子又はアルキル基を表す)；

10

【0098】

Xはアルキルチオ(好ましくはメチルチオ)又はアルキルチオキソ基(好ましくはメチルチオキソ)、又はNR⁴R⁵基を表し(上記R⁴は、1以上のアミノ基により任意で置換された、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、シクロアルキル基(好ましくはシクロヘキシル)を表し、又はR⁴はヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル基を表し、上記ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル基のヘテロアリール基は1以上のアルキル基により任意で置換されており、R⁵は水素原子を表し、又はR⁴及びR⁵はそれらを有する窒素原子と一緒に5~7員複素環を形成し、上記複素環の追加的構成員は-CH₂-及び-NR⁶-から独立して選ばれ、R⁶は存在する場合独立して、水素原子又はアルキル又はヒドロキシアルキル基を表す)

20

YはNHを表し；

Zは1の結合又は-CH₂-基を表し；並びに

【0099】

Arはハロゲン原子及びNR⁷R⁸基から独立して選ばれる基により1~3回任意で置換された炭素環状アリール基(上記炭素環状アリール基は好ましくはフェニル基である)を表し(上記R⁷及びR⁸は独立して水素原子又はアルキル基を表し、又はR⁷及びR⁸はそれらを有する窒素原子と一緒に5~7員複素環を形成し、上記複素環の追加的構成員は-CH₂-及び-NR⁹-の群から独立して選ばれ、R⁹は存在する場合、独立してアルキル基を表す)

30

又Arは5又は6員複素環状アリール基を表し、その1又は複数のヘテロ原子は窒素及び酸素から選ばれ(上記複素環状アリール基は好ましくはピリジル基である)、上記ヘテロ原子は任意で酸化され、上記複素環状アリール基はアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル及びジアルキルアミノアルキル基から独立して選ばれる1以上の基で任意で置換されてもよい。

【0100】

一般式(VII)の化合物中、特に下記化合物の群から選ばれる化合物が好ましい：

8-プロモ-4-[(3-ピリジル)メチルアミノ]-2-メチルチオ-ピラゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン；

40

8-プロモ-2-(1R-イソプロピル-2-ヒドロキシエチルアミノ)-4-(3-フルオロフェニルメチルアミノ)-ピラゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン；

8-プロモ-2-(1R-イソプロピル-2-ヒドロキシエチルアミノ)-4-(3-ピリジルメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン；

及び医薬的に適用可能な塩。

【0101】

一方CDK阻害剤は、ロスコピチン及びそのアナログ、又はオロモウシン、purvalanol、C VT-313として公知の化合物、フラボピリドール、-ブチロラクトン、インジルピン、pallones及びスタウロスポリンから選ばれてもよい(Grayら、Curr.Med.Chem.(1999)、6(9)、859-75及び記載された資料参照)。

50

更に本発明の目的は、好ましくは有用な一般式(IV)の化合物、即ち(1R)-1-[(2R)-2-アミノ-3-[(8S)-8-(シクロヘキシルメチル)-2-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル]-3-オキソプロピル}ジチオ)メチル]-2-[(8S)-8-(シクロヘキシルメチル)-2-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル]-2-オキソエチルアミン、又はその医薬的に適用可能な塩にある。

この化合物及びその塩は好ましくは安定な粉の形状で示される。

【0102】

この化合物の主な利点は又、(単独又は他の抗癌剤と組み合わせての)優れたin vivo毒性データを伴うその有効な抗-癌活性である。一方、この化合物は又、有効な鎮痛剤でありそれは抗癌剤に求められる特性である。 10

【0103】

この化合物の更に好ましい塩は、(1R)-1-[(2R)-2-アミノ-3-[(8S)-8-(シクロヘキシルメチル)-2-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル]-3-オキソプロピル}ジチオ)メチル]-2-[(8S)-8-(シクロヘキシルメチル)-2-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル]-2-オキソエチルアミンテトラ塩酸である。

【0104】

本発明は又、上記テトラ塩酸塩の非常に便利で経済的な製法を提供する。上記製法は下記ステップを含むことを特徴とする： 20

(1)約2当量の(8S)-8-(シクロヘキシルメチル)-2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジンを約1当量のBoc-Cys-Cys-Bocと非プロトン性極性溶媒中で反応させるステップ；並びに

(2)低級アルコール中で、上記ステップ(1)後に得られるジスルフィド誘導体を低級アルコール溶液中の過剰の塩酸と反応させるステップ。

【0105】

上記製法中の非プロトン性極性溶媒として、ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフラン、好ましくはジメチルホルムアミドが挙げられる。

上記製法中の過剰の塩酸とは、少なくとも4当量の塩酸(例えば4~5当量の塩酸)を意味する。 30

低級アルコールとして、1~4炭素原子含有アルコール、特にメタノール、エタノール又はイソプロパノールが挙げられる。上記製法ステップ(2)中の好ましい低級アルコールはイソプロパノールである。

好ましくは、ステップ(2)の塩酸溶液添加は25℃を超えない温度(更に好ましくは5℃を超えない温度)で行われる。

任意で、反応溶媒は冷却される(例えば、結晶化により目的のテトラ塩酸塩を単離できる約0℃の温度まで)。

【0106】

本発明の製品での治療の目的となる癌として、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が挙げられる。 40

本発明の目的は又、癌治療方法にあり、上記方法は本発明の製品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。

【0107】

本発明の製品を含有する医薬的組成物は、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。

【0108】

本発明の化合物を含有する医薬的組成物は又、液体形状、例えば溶液、エマルジョン、 50

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。

【0109】

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。

本発明の医薬品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。

【0110】

本発明の製品を含む化合物は下記のプロセスにより製造できる。

本発明の製品を含む化合物の調製

10

一般式(I)の化合物；

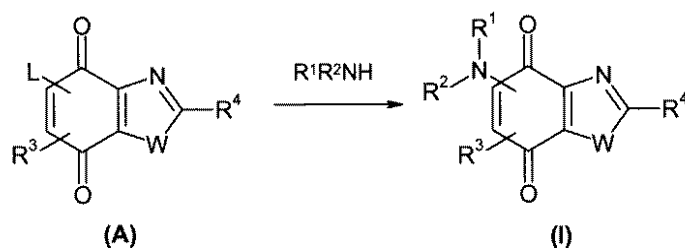
下記製法は例示のためであり、当業者は試薬並びに反応条件及び技術の両方に関して、それらに使用可能と考える変形を加えることができる。

【0111】

一般的方法

一般的に、一般式(I)の化合物は下記反応図1に概略された方法により製造できる。

【化32】



20

反応図 1

【0112】

本発明の方法では、一般式(I)の化合物(但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及びWは上記で特定されるとおりである)は、一般式(A)の化合物(但し、Lはメトキシ基、ハロゲン原子又は水素原子を表し、 R^3 、 R^4 及びWは一般式(I)における意味と同じである)を一般式N R^1R^2H 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、0 ~ 50の温度で、任意でジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で処理して得られる(Yasuyuki Kitaら、J.Org.Chem.(1996)、61、223-227)。

30

一般式(A)の化合物においてL及び R^3 それぞれがハロゲン原子を表す場合、一般式(I)の化合物は2の位置異性体の混合物として得られるが、次にシリカカラムを備えたクロマトグラフィーにより適切な溶出液中でそれらを分離できる。

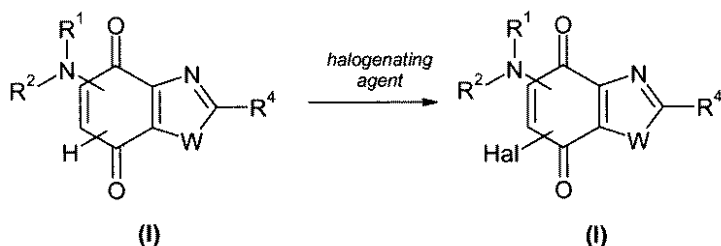
【0113】

一方、 R^3 はハロゲン原子(Hal)を表す一般式(I)の化合物は、反応図1aのように、 R^3 は水素原子を表す一般式(I)の化合物から；例えばジクロロメタン又はテトラヒドロフラン等の非プロトン性溶媒中N-クロロスクシンイミド又はN-ブロモスクシンイミドの作用により(Paquette及びFarley、J.Org.Chem.(1967)、32、2725-2731)、酢酸等の溶媒中で次亜塩素酸ナトリウム(漂白剤)水溶液の作用により(Jagadeeshら、Synth Commun.(1998)、28、3827-3833)、触媒量の沃素の存在下で温酢酸Cu(II)の作用により(CuCl₂/HgCl₂混合物中)(Thapliyal、Synth.Commun.(1998)、28、1123-1126)、NaHCO₃の存在下でジクロロメタン/メタノール混合物等の溶媒中ベンジルトリメチルアンモニウムジクロロ沃素酸塩等の試薬の作用により(Kordik及びReitz、J.Org.Chem.(1996)、61、5644-5645)、又はジクロロメタン等の溶媒中で塩素、臭素又は沃素を使用して(J.Renault、S.Giorgi-Renaultら、J.Med.Chem.(1983)、26、1715-1719)得られる。

40

【0114】

【化 3 3】



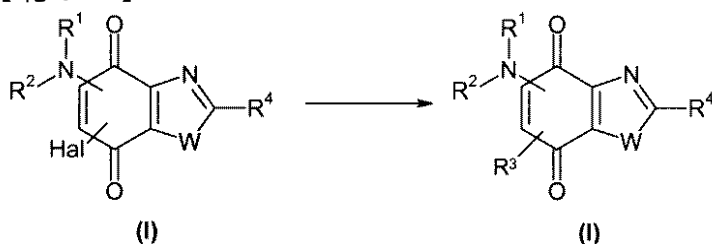
反応図 1a

10

【0 1 1 5】

一方、 R^3 はアルコキシ又はアルキルチオ基を表す一般式(I)の化合物は、反応図 1 b のように、 R^3 はハロゲン原子を表す一般式(I)の化合物から；例えば一般式 $R^{3'} - OH$ のアルコール又は一般式 $R^{3'} - SH$ のチオール(R^3 は $R^3 = R^{3'} - O$ 又は $R^3 = R^{3'} - S$ に該当する)の作用により、無水エタノール等の溶媒中、例えばジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で得られる。

【化 3 4】



反応図 1b

20

【0 1 1 6】

一般式(A)の中間体の製造

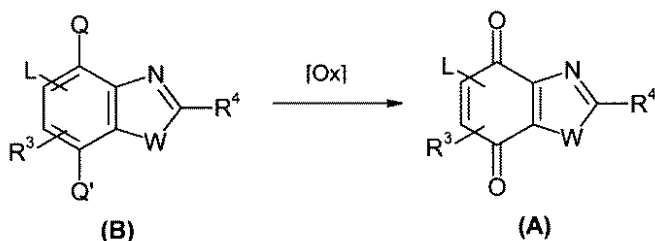
L 、 R^3 、 R^4 及び W は上記特定と同様である一般式(A)の化合物は、反応図 2 のように、 L 、 R^3 、 R^4 及び W は上記特定と同様である一般式(B)の化合物から得られ：

Q 及び Q' の一方はアミノ又はヒドロキシル基を表し、残りは水素原子を表し；又は
 Q 及び Q' それぞれはアミノ基を表し；又は
 Q 及び Q' それぞれはヒドロキシル基を表し；又は
 Q 及び Q' それぞれはメトキシ基を表す。

30

【0 1 1 7】

【化 3 5】



反応図 2

40

【0 1 1 8】

一般式(B)の化合物で Q 及び Q' はメトキシ基を表す場合、一般式(A)の化合物はセリウム(IV)及び硝酸アンモニウムの処理により得られる(Beneteauら、Eur.J.Med.Chem.(1999)、34(12)、1053-1060)。又、一般式(A)の化合物は一般式(B)の化合物の酸化、例えば酸性媒体中の $FeCl_3$ (Antoniniら、Heterocycles(1982)、19(12)、2313-2317)又はフレミー塩(カリウムニトロソジスルホン酸)(Ryuら、Bioorg.Med.Chem.Lett.(2000)、10、461

50

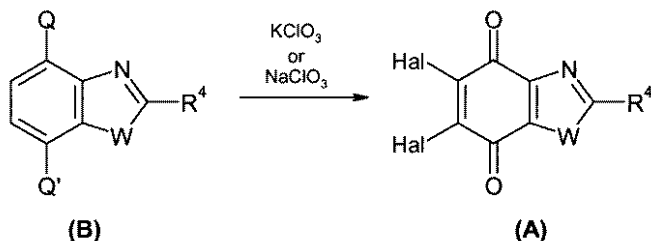
-464)の使用、又は[ビス(アセトキシ)ヨード]ベンゼン又は[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン等の超原子価沃素を含有する試薬の水性アセトニトリル中、好ましくは - 20 ~ 室温(即ち約 25)の温度、好ましくは約 - 5 (Kinugawaら、Synthesis、(1996)、5、633-636)での使用によっても得られる。

【0119】

L 及び R³ はハロゲン原子を表す場合、一般式(A)の化合物は、反応図3のように、L 及び R³ は水素原子を表し、Q 及び / 又は Q' はアミノ基及び水酸基から選ばれる一般式(B)の化合物のハロゲン酸化により、例えば酸性媒体中でカリウム又はナトリウム過塩素酸塩の作用により得られる(Ryuら、Bioorg.Med.Chem.Lett.(1999)、9、1075-1080)。

【0120】

【化36】



反応図 3

【0121】

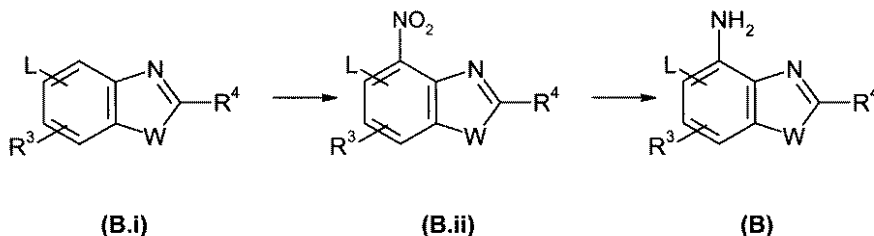
一般式(B)の中間体の製造

L、R³、R⁴、Q、Q' 及び W は上記特定と同様である一般式(B)の化合物は、通常の供給者から入手できる公知の工業製品である。

それらが市販されておらず Q 又は Q' はアミノ基を表す場合、一般式(B)の化合物は特に、式(B.ii)のニトロ誘導体(但し、Q 又は Q' はニトロ基を表す。)から、例えばパラジウム触媒の存在下での水素化又は塩酸中での塩化スズ処理等による当業者に公知の還元方法により得ることが出来る。それらが市販されていない場合、式(B.ii)の化合物は、Q 及び Q' 基に対応する位置は水素原子により置換されている一般式(B.i)の化合物から当業者に公知のニトロ化法、例えば硝酸及び硫酸混合物との処理により得られる(一般式(B)の化合物は Q = NH₂ 及び Q' = H である場合のみが記載されている反応図4参照)。

【0122】

【化37】



反応図 4

【0123】

一方、Q はアミノ基、Q' は水素原子及び W は酸素原子を表す一般式(B)の化合物は市販されておらず、一般式(B.vi)のテトラヒドロベンゾキサゾールをヒドロキシルアミン塩酸と処理して、一般式(B.v)のオキシムを生成し、それを温ポリリン酸処理して(Young Kook Kohら、J.Heterocyclic Chem.(2001)、38、89-92参照)一般式(B)の化合物を得ることができる。一般式(B.vi)の化合物自体は一般式(B.viii)の環状1,3-ジケトンから得ることができ、最初に、それはジアゾ転移反応により一般式(B.vii)のジアゾジケトンへ変換され、そのジアゾ転移反応は例えばトリエチルアミンの存在下で無水ジクロロメタ

10

20

30

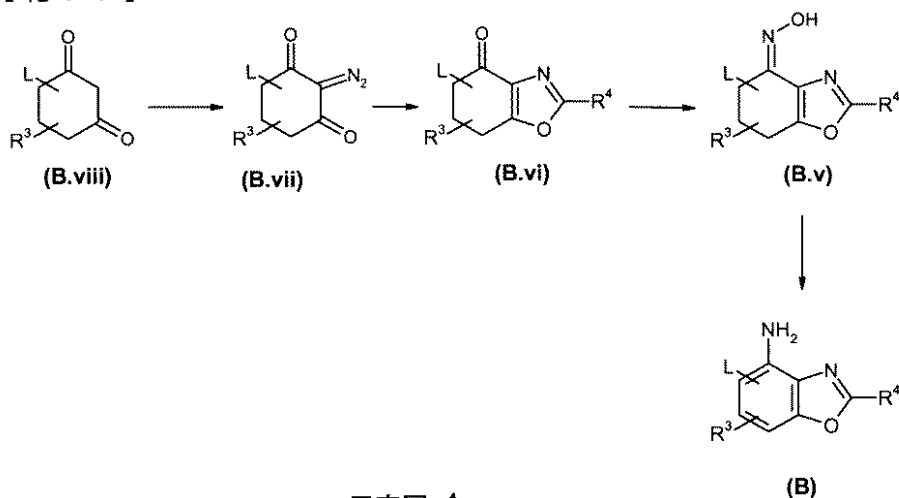
40

50

ン又はクロロホルム等の溶媒中、トシルアジド又は4-アセトアミドベンゼンスルホニルアジドの作用による(V.V.Popicら、Synthesis(1991)、3,195-198)。次にその一般式(B.vii)のジアゾジケトンへ一般式 R^4 -CNのニトリルを使用してロジウム(II)型触媒の存在下で付加環化反応が行われる(Y.R.Lee、Heterocycles(1998)、48、875-883)(反応図4a参照)。

【0124】

【化38】



反応図 4a

10

20

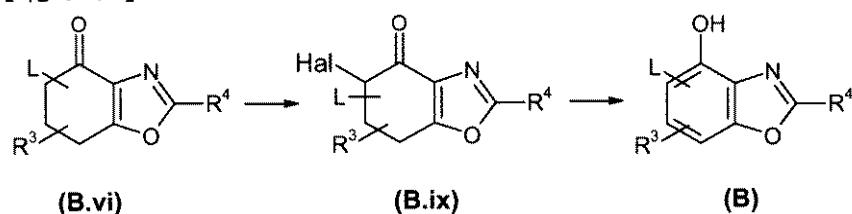
【0125】

それらが市販されておらずQはヒドロキシルを表し、Q'は水素原子及びWは酸素原子を表す場合、一般式(B)の化合物は一般式(B.vi)のオキサアゾロシクロヘキサノンの芳香族化により得ることが出来る。これら芳香族化は反応図4bのように2段階で行うことができ、最初にカルボニルの位のハロゲン化(Halはハロゲン原子である一般式(B.ix)の中間体が得られる)、次に塩基との処理によりハロゲンの脱離を行う。ハロゲン化は、例えば室温酢酸中の臭素、50℃酢酸中のピリジニウムトリプロマイド、還流下酢酸エチル若しくはアセトニトリル中の臭化銅(II)、又は室温酢酸エチル中のフェニルセレン塩素を使用することが出来る。得られたハライドの脱離は、ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)とテトラヒドロフラン中室温で、又は炭酸リチウムとジメチルホルムアミド中で行うことができる。これら反応例は、下記文献参照：M.Tanyら、Chem.Pharm.Bull.(1996)、44,55-61;M.A.Ciufoliniら、J.Am.Chem.Soc.(1995)、117、12460-12469;並びにM.E.Jung及びL.S.Starkey、Tetrahedron(1997)、53,8815-8824。

30

【0126】

【化39】



反応図 4b

40

【0127】

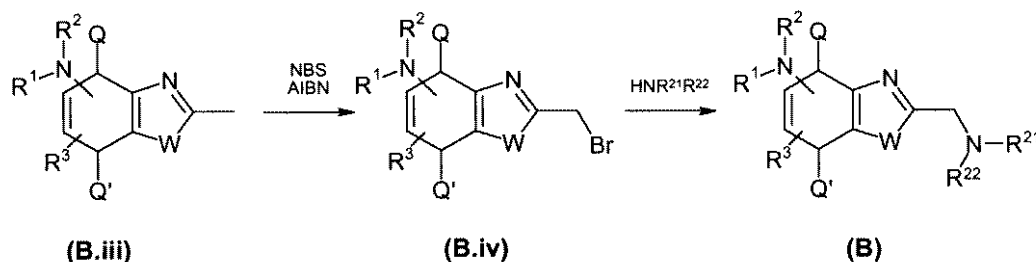
それらが市販されておらず R^4 は $-CH_2-NR^{21}R^{22}$ 基を表す場合、一般式(B)の化合物は反応図5のように、 R^4 はメチル基を表す一般式(B.iii)の化合物から得ることができ、それは最初にN-ブロモスクシンイミドを使用して、2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)又はジベンゾイルパーオキシド等の開始剤の存在下で、四塩化炭素(CCl_4)等の非プロトン性溶媒中、好ましくは室温(即ち約25℃)~80℃の温度でUV

50

ランプ照射下で、ラジカル臭素化反応を受け (Mylariら、J. Med. Chem. (1991)、34, 108-122)、次に一般式 (B. iv) の中間体は式 $\text{HNR}^{21}\text{R}^{22}$ のアミン (但し、 R^{21} 及び R^{22} は上記で特定される) により置換反応を受ける。

【0128】

【化40】



10

反応図 5

【0129】

一方、市販されておらず R^4 は $-\text{CH}_2-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 基を表す一般式 (B) の化合物は、上記反応図 4 で表される方法により、一般式 (B. i) の化合物 (但し R^4 は $-\text{CH}_2-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 基を表す) から得ることができ、それら自身は R^4 は $-\text{CH}_2-\text{Br}$ 基を表す一般式 (B. i) の化合物から式 $\text{HNR}^{21}\text{R}^{22}$ (但し、 R^{21} 及び R^{22} は上記で特定される) のアミンによる置換で得ることができる。 R^4 は $-\text{CH}_2-\text{Br}$ 基を表す一般式 (B. i) の化合物は、上記のように R^4 はメチル基を表す一般式 (B. i) の化合物からラジカル臭素化反応により得ることが出来る。

20

【0130】

それらが市販されておらず R^4 は $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 基を表す場合、一般式 (B) の化合物は、 R^4 は $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 基を表す一般式 (B) の化合物から、ペプチド合成の標準的方法により (M. Bodansky、The Practice of Peptide Synthesis、145 (Springer-Verlag、1984))、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン又はジメチルホルムアミド中で、シクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) (J. Med. Chem. (1992)、35 (23)、4464-4472) 又はベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロフォスフェート (PyBOP) (Costeら、Tetrahedron Lett. (1990)、31、205) 等のカップリング試薬の存在下で得ることが出来る。

30

【0131】

R^4 は $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ を表す一般式 (B) の化合物は、 R^4 は $-\text{CH}_2-\text{COOR}^{18}$ 基 (R^{18} はアルキル基を表す) を表す一般式 (B) の化合物から、当業者に公知の条件下でのエステル基の加水分解により得ることが出来る。

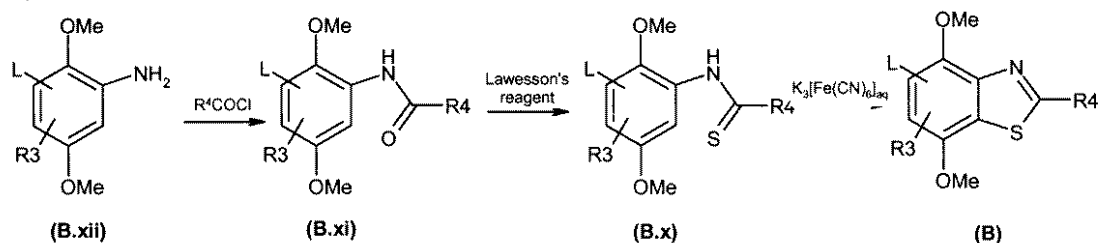
【0132】

W は S を表し、Q 及び Q' それぞれはメトキシ基を表し、L はハロゲン原子又は水素原子を表す一般式 (B) の化合物は、反応図 6 のように一般式 (B.x) の N-(2, 5-ジメトキシフェニル)チオアミドをフェリシアン化カリウム水溶液とソーダ性溶媒中室温で処理して得ることができる (Lyonら、J. Chem. Soc.、Perkin Trans. 1 (1999)、437-442)。一般式 (B.x) の化合物自体は、対応する一般式 (B.xii) のアシル化された 2, 5-ジメトキシアニリンから出発して得られ、例えば一般式 R^4COCl の酸クロライド又は当業者に公知の方法で活性化された一般式 R^4COOH のカルボン酸の作用により、一般式 (B.xi) の N-(2, 5-ジメトキシフェニル)アミドを生成し、それは Lawesson 試薬の作用によりトルエン還流下で一般式 (B.x) のチオアミドへ変換される。

40

【0133】

【化 4 1】



反応図 6

【 0 1 3 4】

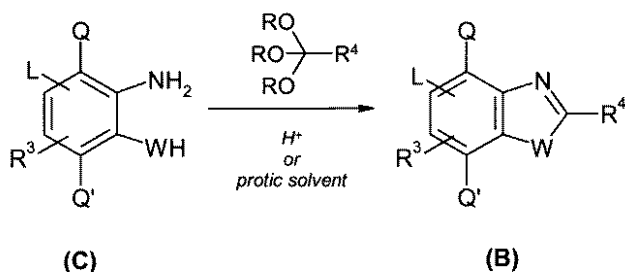
10

又、一般式 (B) の化合物は、反応図 6 a のように、L、R³ 及び W は上記特定と同様であり、Q 又は Q' は NO₂ 基を表す一般式 (C) の化合物から、一般式 R⁴C(OR)₃ のオルソエステル(但し、R はアルキル基である。)との縮合で、例えばパラトルエンスルホン酸等の酸の触媒量存在下で、室温 ~ 200、好ましくは約 110 の温度で(Jenkinsら、J.Org.Chem.(1961)、26、274)又はエタノール等のプロトン性溶媒中、室温(即ち約 25) ~ 80 の温度、好ましくは約 60 で(Scottら、Synth.Comm.(1989)、19、2921)得ることが出来る。通常の供給者から入手できる幾つかのオルソエステルは公知の工業製品である。種々のニトリル化合物を塩酸ガスでアルコール中処理するオルソエステルの製造法は、当業者に公知である。

【 0 1 3 5】

20

【化 4 2】



反応図 6a

30

【 0 1 3 6】

L、R³、R⁴ 及び W は上記特定と同様であり、Q 又は Q' は NO₂ 基を表す一般式 (B) の化合物も又、一般式 (C) の化合物(但し、L、R³、R⁴ 及び W は上記特定と同様であり、Q 及び Q' の一方は NO₂ 基を表し残りは水素原子を表す。)から、上記化合物と式 R⁴-COCl の酸クロライドとの、不活性雰囲気下 N-メチル-2-ピロリジノン等の極性で僅かに塩基性の溶媒中での縮合により(Brembillaら、Synth.Comm.(1990)、20、3379-3384)、又は上記化合物と一般式 R⁴-COOH のカルボン酸とのポリリン酸の存在下で高温での縮合により(Ying-Hung Soら、Synth.Comm.(1998)、28、4123-4135)、又はホウ酸の存在下でキシレン等の溶媒中、還流下で(M.Terashima、Synthesis(1982)、6、484-485)得られる。

40

【 0 1 3 7】

L、R³、R⁴ 及び W は上記特定と同様であり、Q 又は Q' は NO₂ 基を表す一般式 (B) の化合物も又、一般式 (C) の化合物(但し、L、R³、R⁴ 及び W は上記特定と同様であり、Q 及び Q' の一方は NO₂ 基を表し残りは水素原子を表す。)から、一般式 R⁴-CHO のアルデヒドと縮合し、次に得られた Schiff 塩基を[ビス(アセトキシ)ヨード]ベンゼン等の酸化剤、塩化第二鉄又はジメチルスルホキシドと処理して(Racaneら、Monatsh.Chem.(1995)、126(12)、1375-1381)、又は室温(即ち約 25) ~ 100 の温度で氷酢酸で脱水して(Katritzky及びFan、J.Heterocyclic Chem.(1988)、25、901-906)得られる。

【 0 1 3 8】

L、R³、R⁴ 及び W は上記特定と同様であり、Q 及び Q' の一方は NO₂ 基を表し残り

50

は水素原子を表す一般式(B)の化合物も又、一般式(C)の化合物から、メタノール/氷酢酸型の混合溶媒中、室温(即ち約25)~100の温度で、一般式 R^4-CN のニトリルとの縮合により(Nawwar及びShafik、Collect.Czech Chem.Comm. (1995)、60(12)、2200-2208)得られる。

【0139】

一般式(C)の中間体の製造

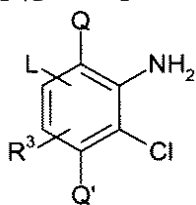
L、 R^3 、Q、Q'及びWは上記特定と同様である一般式(C)の化合物は、通常の供給者から入手できる公知の工業製品である。

Q及びQ'の一方は NO_2 基を表し残りは水素原子を表す一般式(C)の化合物は、WはSを表す場合一般式(D)の化合物(但し、L、 R^3 、Q及びQ'は上記特定と同様である。)

10

【0140】

【化43】



(D)

20

室温(即ち約25)~100の温度で水和硫化ナトリウムとの反応により得られる(Katritzky及びFan、J.Heterocyclic Chem. (1988)、25、901-906)。

【0141】

最後に、WはOを表す一般式(C)の化合物は、通常の供給者から入手できる公知の工業製品であるか、現在当業者に公知の方法でこれら製品から合成できる。

【0142】

レジオ異性体の混合物の分離：

時によると、上記方法により調製された一般式(I)の化合物はレジオ異性体の混合物の形で得られる。

30

このような場合、混合物はカラム又はプリパラティブ薄層を備えた標準的液体クロマトグラフィー技術で(シリカ又は、三次元架橋を形成する架橋ポリデキストランゲル、Sephadex(商標) LH-20型ゲル、等のゲルの充填材を使用して)分離できる。当業者は混合物の分離に最も適した溶出液を選べる；溶出液は例えば、イソプロパノール/酢酸エチル/水(1/1/1)の三元混合物でもよい。

【0143】

一般式(II)の化合物の製造：

一般式(II)の化合物は国際公開02/09686号に記載されている。

一般式(III)の化合物の製造：

一般式(III)の化合物は特に国際公開97/00876号に記載されている。

40

一般式(IV)の化合物の製造：

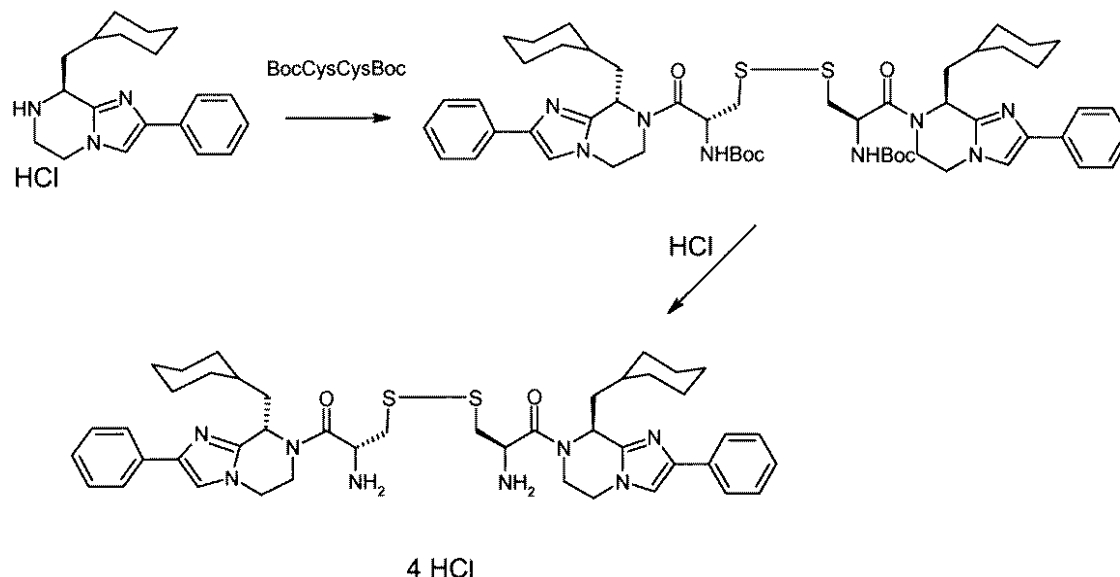
一般式(IV)の化合物は国際公開97/30053号に記載されている。

【0144】

最も好ましい化合物、ビス-1,1'-{7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-8-(シクロヘキシルメチル)-2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン}ジスルフィド、は又下記反応図7に示される二段階プロセスに従って、調製できる。

【0145】

【化 4 4】



反応図 7

10

【0146】

本発明の方法では、(8S)-8-(シクロヘキシルメチル)-2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン(塩酸塩の形も可能である；国際公開97/30053号に記載されているプロトコルに従い得られる生成物)を、最初に1当量のBoc-Cys-Cys-Bocとペプチド性カップリング剤(例えばHTBU)及び塩基(例えばジソプロピルエチルアミン)の存在下で反応させる。中間体化合物は次に、例えば、低級アルコール(例えばイソプロパノール)中でHCl溶液の添加により一段階で脱保護され、目的のテトラ塩酸塩へ変換され、この反応は好ましくは同一の低級アルコール中で行われる。

20

【0147】

一般式(V)の化合物の製造：

一般式(V)の化合物は国際公開00/39130号に記載されている。

一般式(VI)の化合物の製造：

一般式(VI)の化合物は国際公開97/21701号に記載されている。

一般式(VII)の化合物の製造：

一般式(VII)の化合物は国際公開02/50073号に記載されている。

30

【0148】

本書類で記載される温度に関して、用語「約XX」は、温度XX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。

本書類で記載される他の数値に関して、用語「約YY」は、YYとして特定された値の上下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。

40

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】

【0149】

一般式(I)の化合物の実施例

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

50

(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。下記実施例 1 ~ 138 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。

【0150】

実施例 1：2 - メチル - 5 - { [2 - (4 - モルホリニル)エチル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン：

51.2 μ l (0.39 mmol ; 3 当量) の 4 - (2 - アミノエチル)モルホリンが、27 mg (0.129 mmol) の 5 - メトキシ - 2 - メチル - 4, 7 - ジオキソベンゾチアゾールの 2 ml 無水エタノール溶液へ添加される。反応混合物は還流下 18 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る(溶出液：ジクロロメタン中 5% メタノール)。目的化合物は赤色粉の形で得られる。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz,) : 7.45 (t, 1H, NH); 5.49 (s, 1H, CH); 3.58 - 3.55 (m, 4H, 2CH₂); 3.26 (t, 2H, CH₂); 2.75 (s, 3H, CH₃); 2.54 (t, 2H, CH₂); 2.42 - 2.40 (m, 4H, 2CH₂)。

MS - LC : MH⁺ = 308.25 ; r.t. = 6.89 分

【0151】

実施例 2：5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン塩酸：

2.1) 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン：

この化合物は実施例 1 の化合物で記載されたのと同様な操作で得られる。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz,) : 7.34 (t, 1H, NH); 5.48 (s, 1H, CH); 3.24 - 3.20 (m, H, CH₂); 2.77 (s, 3H, CH₃); 2.47 (m, 2H, CH₂); 2.18 (s, 6H, 2CH₃)。

MS - LC : MH⁺ = 266.27 ; r.t. = 6.83 分

【0152】

2.2) 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン塩酸：

0.166 g の中間体 2.1 が 1.88 ml (1.88 mmol ; 3 当量) の 1 モルの溶液のエーテル中の塩酸中に溶解され、反応混合物は 3 時間室温で攪拌される。得られる沈殿物はろ過で採取され、次にエチルエーテルで洗浄され減圧下で乾燥され暗赤色の固体が生成される。融点：138 - 140 。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz,) : 10.00 (s, 1H, NH⁺); 7.78 (t, 1H, NH); 5.68 (s, 1H, CH); 3.59 - 3.55 (m, 2H, CH₂); 3.32 - 3.27 (m, 2H, CH₂); 2.85 - 2.80 (s, 6H, 2CH₃); 2.76 (s, 3H, CH₃)。

MS - LC : MH⁺ = 266.12 ; r.t. = 6.92 分

【0153】

実施例 3 ~ 14 の化合物は実施例 1 で記載されたのと同様な操作で得られる。

実施例 3：5 - { [6 - (ジメチルアミノ)ヘキシル] アミノ } - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン：

MS - LC : MH⁺ = 322.33 ; r.t. = 7.36 分

【0154】

実施例 4：5 - { [3 - (ジメチルアミノ) - 2, 2 - ジメチルプロピル] アミノ } - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン：

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz,) : 8.62 (t, 1H, NH); 5.45 (s, 1H, CH); 3.07 - 3.06 (m, 2H, CH₂); 2.74 (s, 3H, CH₃); 2.29 - 2.30 (m, 2H, CH₂); 2.27 (s, 6H, 2CH₃); 0.93 (s, 6H, 2CH₃)。

LC - MS : MH⁺ = 308.32 ; r.t. = 7.16 分

【0155】

実施例 5 : 2 - メチル - 5 - { [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,) : 8.14 (t, 1H, NH); 5.46 (s, 1H, CH); 3.25 - 3.26 (m, 2H, CH₂); 3.21 - 3.19 (m, 2H, CH₂); 2.74 (s, 3H, CH₃); 2.49 - 2.48 (m, 2H, CH₂); 2.37 - 2.32 (m, 6H, 3CH₂); 2.16 (s, 3H, CH₃); 1.72 (t, 2H, CH₂).

MS - LC : MH⁺ = 335.34 ; r.t. = 6.87 分

【0156】

実施例 6 : 5 - [(1 - エチルヘキシル) アミノ] - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

MS - LC : MH⁺ = 307.32 ; r.t. = 11.45 分

実施例 7 : 5 - [(1 - アダマンチルメチル) アミノ] - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

MS - LC : MH⁺ = 343.31 ; r.t. = 11.73 分

実施例 8 : 2 - メチル - 5 - [(2 - チエニルメチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

MS - LC : MH⁺ = 291.16 ; r.t. = 9.24 分

実施例 9 : 5 - [(3 - クロロベンジル) アミノ] - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

MS - LC : MH⁺ = 319.24 ; r.t. = 9.95 分

実施例 10 : 2 - メチル - 5 - [(4 - ピリジニルメチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

MS - LC : MH⁺ = 286.13 ; r.t. = 6.97 分

【0157】

実施例 11 : 2 - メチル - 5 - (プロピルアミノ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

MS - LC : MH⁺ = 237.16 ; r.t. = 8.74 分

実施例 12 : 5 - { [3 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] アミノ } - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

MS - LC : MH⁺ = 303.17 ; r.t. = 7.07 分

実施例 13 : 4 - { 2 - [(2 - メチル - 4 , 7 - ジオキソ - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 5 - イル) アミノ] エチル } ベンゼンスルホンアミド :

MS - LC : MH⁺ = 378.10 ; r.t. = 8.31 分

実施例 14 : 5 - (4 - ベンジル - 1 - ピペラジニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

MS - LC : MH⁺ = 354.19 ; r.t. = 7.53 分

【0158】

実施例 15 : 5 - アニリノ - 2 - エチル - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン又は 6 - アニリノ - 2 - エチル - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン :

15.1) 2 - エチル - 4 - ニトロ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール :

2 - アミノ - 3 - ニトロフェノール (1 当量)、トリエチルオルソプロピオネート (2 当量) 及び p - トルエンスルホン酸 (触媒量) の混合物が、110 でアミノフェノールの消滅が薄層クロマトグラフィーで確認されるまで (2 時間) 攪拌される。冷却後、反応混合物をトルエン中に取り、真空下留去され、次にイソプロパノール処理される。得られる沈殿物はろ過で採取され、次にイソプロパノール及びイソペンタンで洗浄され、次に減圧下乾燥され紫色 - 茶色固体が生成される。

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,) : 8.15 (dd, 2H); 7.58 (t, 1H); 3.06 (q, 2H); 1.38 (t, 3H).

10

20

30

40

50

MS - LC : MH⁺ = 193.02 ; r.t. = 9.23 分

【0159】

15.2) 2 - エチル - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 4 - アミン :

2 - エチル - 4 - ニトロ - 1, 3 - ベンゾキサゾールは、炭素に担持された 10 % パラジウム (0.01 当量) の存在下で、メタノールを溶媒として圧力 8 bar で水素化される。

触媒をろ過で分離し、メタノールは減圧下で除去される。残渣はエチルエーテル中に取り込まれ、薄紫色固体が生成され、それはろ過で採取され乾燥される。融点 : 46 。

NMR¹H (DMSO-d₆, 400MHz,) : 6.97 (t, 1H) ; 6.72 (d, 1H) ; 6.47, d, 1H) ; 5.45 (s, 2H) ; 2.87 (q, 2H) ; 1.32 (t, 3H)。

MS - LC : MH⁺ = 162.99 ; r.t. = 8.72 分

10

【0160】

15.3) 2 - エチル - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

アセトニトリル及び水混合物 (80 / 20) 中の [ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード] ベンゼン (2.2 当量) の溶液が、2 - エチル - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 4 - アミン (1 当量) の同一のアセトニトリル / 水混合物の溶液へ - 5 を保って滴下される。反応溶媒は次に水で希釈され、次にジクロロメタンで抽出される。得られた有機相は水で洗浄され、次に硫酸ナトリウムで乾燥され濃縮されて茶色ペーストが生成される。シリカを備えた溶媒圧力式クロマトグラフィーによる精製は、ジイソプロピルエーテル中に取り込まれた後、黄色結晶固体を生じる。融点 : 99 。

NMR¹H (CDCl₃, 400 MHz,) : 6.75 (dd, 2H) ; 2.99 (q, 2H) ; 1.45 (t, 3H)。

20

MS - LC : MH⁺ = 177.83 ; r.t. = 8.29 分

【0161】

15.4) 5 - アニリノ - 2 - エチル - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン又は 6 - アニリノ - 2 - エチル - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

2 - エチル - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン (1 当量) 及びアニリン (1.1 当量) の混合物のエタノール溶液が 1 時間攪拌される。反応溶媒は暗紫色へ変色する。濃縮後、残渣はシリカを備えた溶媒圧力式クロマトグラフィーにより精製され、紫色粉が生成される。融点 : 200 。

NMR¹H (DMSO-d₆, 400MHz,) : 9.38 (s, 1H) ; 7.44 (t, 2H) ; 7.36 (d, 2H) ; 7.22 (t, 1H) ; 5.69 (s ; 1H) ; 2.94 (q, 2H) ; 1.29 (t, 3H)。

30

MS - LC : MH⁺ = 269.11 ; r.t. = 9.76 分

【0162】

実施例 16 : 5 - アニリノ - 6 - クロロ - 2 - エチル - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン又は 6 - アニリノ - 5 - クロロ - 2 - エチル - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

5 - アニリノ - 2 - エチル - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン (1 当量) の酢酸溶液が、N - クロロスクシンイミド (1.1 当量) と室温で処理される。反応溶媒は 2 時間継続攪拌され、濃縮され、次にエタノール中に取り込まれ、更に濃縮される。残渣はシリカを備えた溶媒圧力式クロマトグラフィーにより精製され、紫色粉が生成される。融点 : 159 。

40

NMR¹H (DMSO-d₆, 400MHz,) : 9.39 (s, 1H) ; 7.30 (t, 2H) ; 7.11 (m, 3H) ; 2.96 (q, 2H) ; 1.30 (t, 3H)。

MS - LC : MH⁺ = 303.01 ; r.t. = 10.28 分

【0163】

実施例 17 : 2 - エチル - 5 - [(4 - フルオロフェニル)アミノ] - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン又は 2 - エチル - 6 - [(4 - フルオロフェニル)アミノ] - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン :

使用される実験プロトコルは、最初と最後の段階で 4 - フルオロアニリン酸がアニリン

50

と置き換わる以外は、実施例 15 の記載と同様である。融点：232。

NMR^1H (DMSO- d_6 、400MHz、): 9.38 (s、1H); 7.37 (t、2H); 7.26 (t、2H); 5.57 (s、1H); 2.93 (q、2H); 1.30 (t、3H)。

MS - LC: MH+ = 287.09; r.t. = 9.88 分

【0164】

実施例 18 ~ 31 の化合物は実施例 1 記載と同様な方法で得られる。

実施例 18: 5 - [(2 - メトキシエチル)アミノ] - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン:

MS - LC: MH+ = 253.20; r.t. = 8.00 分

実施例 19: 2 - メチル - 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: 10

NMR^1H (DMSO- d_6 、400MHz、): 7.45 (m、1H、NH); 5.47 (s、1H、CH); 3.28 - 3.23 (m、2H、CH₂); 2.75 (s、3H、CH₃); 2.66 - 2.63 (m、2H、CH₂); 2.48 - 2.49 (m、4H、2CH₂); 1.68 - 1.67 (m、4H、2CH₂)。

MS - LC: MH+ = 292.13; r.t. = 7.11 分

実施例 20: 2 - メチル - 5 - [(2 - ピペリジン - 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+ = 306.24; r.t. = 7.22 分。

実施例 21: 5 - {[2 - (ジイソプロピルアミノ)エチル]アミノ} - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン: 20

MS - LC: MH+ = 322.33; r.t. = 7.37 分

【0165】

実施例 22: 5 - [(1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル)アミノ] - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン:

MS - LC: MH+ = 354.28; r.t. = 7.70 分

実施例 23: 5 - {[3 - (ジメチルアミノ)プロピル]アミノ} - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン:

MS - LC: MH+ = 280.15; r.t. = 7.01 分

実施例 24: 2 - メチル - 5 - {[2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル)エチル]アミノ} - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン: 30

MS - LC: MH+ = 306.30; r.t. = 7.23 分

実施例 25: 2 - メチル - 5 - {[3 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル)プロピル]アミノ} - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン:

MS - LC: MH+ = 334.29; r.t. = 7.38 分

実施例 26: 5 - {[4 - (ジメチルアミノ)ブチル]アミノ} - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン:

MS - LC: MH+ = 294.16; r.t. = 7.11 分

【0166】

実施例 27: 5 - {[5 - (ジメチルアミノ)ペンチル]アミノ} - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン: 40

MS - LC: MH+ = 308.16; r.t. = 7.22 分

実施例 28: 5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ) - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン:

MS - LC: MH+ = 311.26; r.t. = 10.16 分

実施例 29: 5 - {ベンジル[2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ} - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン:

NMR^1H (DMSO- d_6 、400MHz、): 7.37 - 7.28 (m、5H、arom.H); 5.61 (s、1H、CH); 4.57 (s、2H、CH₂); 3.71 - 3.68 (m、2H、CH₂); 2.75 (s、3H、CH₃); 2.39 - 2.37 (m、2H、CH₂); 1.95 (s、6H 50

、 2CH_3)。

MS - LC : MH⁺ = 365.10 ; r.t. = 7.70 分

【0167】

実施例 30 : tert-ブチルメチル { 3 - [(2 - メチル - 4 , 7 - ジオキソ - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 5 - イル) アミノ] プロピル } カルバマート :

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz、) : 7.75 (m、1 H、NH) ; 5.45 (s、1 H、CH) ; 3.22 - 3.18 (m、2 H、CH₂) ; 3.15 - 3.12 (m、2 H、CH₂) ; 2.76 (m、3 H、CH₃) ; 2.75 (s、3 H、CH₃) ; 1.78 - 1.75 (m、2 H、CH₂) ; 1.35 (m、9 H、3 CH₃)。

MS - LC : MH⁺ = 366.15 ; r.t. = 9.61 分

実施例 31 : tert-ブチル 3 - [(2 - メチル - 4 , 7 - ジオキソ - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 5 - イル) アミノ] プロピルカルバマート :

MS - LC : MH⁺ = 352.22 ; r.t. = 9.09 分

【0168】

実施例 32 : 2 - メチル - 5 - { [3 - (メチルアミノ)プロピル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン塩酸 :

25 mg (68.5 μmol) の実施例 30 の化合物が 10 ml のジエチルエーテル中で懸濁される。4 ml の 1 モルの塩酸のエーテル溶液が添加され、次に反応混合物は室温で 2 時間攪拌される。得られる沈殿物はろ過で採取され、次にエーテルで洗浄され更に減圧下乾燥され赤茶色固体が生成される。

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz、) : 8.61 (m、2 H、NH₂⁺) ; 7.84 - 7.81 (m、1 H、NH) ; 5.55 (s、1 H、CH) ; 3.29 - 3.24 (m、2 H、CH₂) ; 2.91 - 2.88 (m、2 H、CH₂) ; 2.75 (s、3 H、CH₃) ; 2.53 - 2.52 (m、3 H、CH₃) ; 1.89 - 1.86 (m、2 H、CH₂)。

MS - LC : MH⁺ = 266.06 ; r.t. = 7.04 分

【0169】

実施例 33 : 5 - [(3 - アミノプロピル) アミノ] - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

20 mg (57 μmol) の実施例 30 の化合物が 10 ml のジエチルエーテル中で懸濁される。840 μl の 1 モルの塩酸のエーテル溶液が添加され、次に反応混合物は室温で 2 時間攪拌される。得られる沈殿物はろ過で採取され、次にエーテルで洗浄され更に減圧下乾燥され赤茶色固体が生成される。

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz、) : 7.84 - 7.78 (m、3 H、NH、NH₂) ; 5.56 (s、1 H、CH) ; 3.28 - 3.23 (m、2 H、CH₂) ; 2.86 - 2.81 (m、2 H、CH₂) ; 2.75 (s、3 H、CH₃) ; 1.85 - 1.82 (m、2 H、CH₂)。

MS - LC : MH⁺ = 280.15 ; r.t. = 7.01 分

【0170】

実施例 34 : 6 - クロロ - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

58.6 mg (0.22 mmol) の中間体 2.1 を 5 ml の酢酸中に溶解される。32.5 mg (0.24 mmol ; 1.1 当量) の N - クロロスクシンイミドが添加され、反応混合物は 3 時間室温で攪拌される。濃縮後、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 : 90 / 10)、目的生成物がエチルエーテル中に取り込まれた後、紫色粉の形状で得られる。

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz、) : 7.31 (m、1 H、NH) ; 3.79 - 3.74 (m、2 H、CH₂) ; 2.75 (s、3 H、CH₃) ; 2.47 - 2.44 (m、2 H、CH₂) ; 2.13 (s、6 H、2 CH₃)。

MS - LC : MH⁺ = 300.09 ; r.t. = 7.17 分

【0171】

実施例 35 : 6 - ブロモ - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - メチル

10

20

30

40

50

- 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン :

102 mg (0.38 mmol) の中間体 2.1 が 10 ml の酢酸中に溶解される。77.3 mg (0.43 mmol ; 1.1 当量) の N - プロモスクシンイミドが添加され、反応混合物は 3 時間室温で攪拌される。減圧下で濃縮後、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 : 90 / 10)、目的生成物がエチルエーテル中に取り込まれた後、紫色粉の形状で得られる。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz,) : 7.24 (m, 1H, NH) ; 3.78 - 3.74 (m, 2H, CH_2) ; 2.75 (s, 3H, CH_3) ; 2.45 - 2.42 (m, 2H, CH_2) ; 2.11 (s, 6H, 2 CH_3)。

MS - LC : $\text{MH}^+ = 343.97$; r.t. = 7.22 分

10

【0172】

実施例 36 : 6 - (ブチルチオ) - 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン :

20 μl (0.115 mmol ; 1.2 当量) のジイソプロピルエチルアミン及び 16 μl (0.154 mmol ; 1.6 当量) のブタンチオールが、33 mg (96 μmol) の実施例 35 の化合物の 4 ml 無水エタノール溶液中へ添加される。反応混合物は 24 時間 60 で継続攪拌され、次に減圧下で濃縮後、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 : 95 / 5)、目的生成物がエチルエーテル中に取り込まれた後、紫色粉の形状で得られる。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz,) : 7.56 (m, 1H, NH) ; 3.84 - 3.83 (m, 2H, CH_2) ; 2.75 (s, 3H, CH_3) ; 2.64 - 2.60 (t, 2H, CH_2) ; 2.45 - 2.42 (m, 2H, CH_2) ; 2.20 (s, 6H, 2 CH_3) ; 1.44 - 1.46 (m, 2H, CH_2) ; 1.37 - 1.33 (m, 2H, CH_2) ; 0.85 - 0.82 (t, 3H, CH_3)。

20

【0173】

実施例 37 : 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン :

37.1) 2 - (プロモメチル) - 5 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾチアゾール :

2.58 g (14.5 mmol ; 1.3 当量) の N - プロモスクシンイミド及びスパチュラ端量のアザ - ビスイソブチロニトリルが、2 g (11.16 mmol) の 2 - メチル - 5 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾチアゾールの 25 ml 無水四塩化炭素溶液へ添加される。反応混合物は還流下かつ照射下で 6 時間、スパチュラ端量のアザ - ビスイソブチロニトリルを 2 時間ごとに添加されて加熱される。室温へ戻された後、生成した不溶分はろ過され、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 : 1 / 4)。目的生成物が白色固体の形状で得られる。

30

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz,) : 7.98 - 7.96 (m, 1H, arom.H) ; 7.54 - 7.53 (m, 1H, arom.H) ; 7.13 - 7.10 (m, 1H, arom.H) ; 5.09 (s, 2H, CH_2) ; 3.84 (s, 3H, CH_3)。

MS - LC : $\text{MH}^+ = 258.38$; r.t. = 10.36 分

40

【0174】

37.2) 5 - メトキシ - 2 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール :

678 μl のジイソプロピルエチルアミン (3.9 mmol ; 2 当量) を、0.5 g の中間体 37.1 の 20 ml 無水トルエン溶液へ添加される。187 μl (2.14 mmol ; 1.1 当量) のモルホリン及びスパチュラ端量の沃化ナトリウムが、上記溶液へ添加され、次に反応混合物は 80 で 3 時間継続攪拌される。冷却後、反応溶媒は水で洗浄され (3 回 20 ml)、次に有機相は硫酸マグネシウムで乾燥され濃縮される。シリカカラムを備えたクロマトグラフィーによる精製(溶出液 : 酢酸エチル / ヘプタン : 1 / 1)により目的生成物がベージュ色の固体の形状で得られる。

50

$\text{NMR}^1\text{H}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$: 7.91 - 7.89 (m, 1 H, arom. H); 7.47 - 7.46 (m, 1 H, arom. H); 7.05 - 7.02 (m, 1 H, arom. H); 3.92 (s, 2 H, CH_2); 3.82 (s, 3 H, CH_3); 3.63 - 3.61 (m, 4 H, 2 CH_2); 2.56 - 2.53 (m, 4 H, 2 CH_2).

MS - LC: $\text{MH}^+ = 265.10$; r.t. = 7.55 分

【0175】

37.3) 5 - メトキシ - 2 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 4 - ニトロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール:

84 mg (0.83 mmol; 1.2 当量)の硝酸カリウムが、0 で、0.2 g (0.76 mmol)の中間体 37.2 と 0.7 ml 濃硫酸溶液へ分離して添加される。室温へ戻された後、反応混合物は 18 時間攪拌され、10 M 水溶液のソーダ添加で中和され、次に 3 回 50 ml ジクロロメタンで抽出される。得られた有機相は硫酸マグネシウムで乾燥され、次に濃縮され、シリカカラムを備えたクロマトグラフィーにより(溶出液: 酢酸エチル/ヘプタン: 1/1)精製される。目的生成物は黄色オイルの形で得られる。

$\text{NMR}^1\text{H}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$: 8.26 - 8.24 (m, 1 H, arom. H); 7.48 - 7.46 (m, 1 H, arom. H); 3.98 - 3.96 (2 s, 5 H, CH_3 , CH_2); 3.63 - 3.61 (m, 4 H, 2 CH_2); 2.59 - 2.56 (m, 4 H, 2 CH_2).

MS - LC: $\text{MH}^+ = 310.11$; r.t. = 8.03 分

【0176】

37.4) 5 - メトキシ - 2 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4 - アミン:

0.93 g (4.11 mmol; 5 当量)の塩化スズが、0.254 g (0.822 mmol)の中間体 37.3 の 7 ml 濃塩酸溶液へ添加される。反応混合物は 3 時間 70 で継続攪拌される。室温へ戻された後、媒体は 20 ml の酢酸エチルを添加して希釈され、次に飽和 NaHCO_3 溶液で中和され、最後に 3 回 20 ml の水で洗浄される。有機相は併合されて、次に硫酸マグネシウムで乾燥され濃縮され、目的生成物がベージュ色粉の形状で得られる。

$\text{NMR}^1\text{H}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$: 7.12 - 7.10 (m, 1 H, arom. H); 7.02 - 7.00 (m, 1 H, arom. H); 5.04 (s, 2 H, NH_2); 3.88 (s, 2 H, CH_2); 3.81 (s, 3 H, CH_3); 3.63 - 3.60 (m, 4 H, 2 CH_2); 2.55 - 2.52 (m, 4 H, 2 CH_2).

MS - LC: $\text{MH}^+ = 280.11$; r.t. = 7.29 分

【0177】

37.5) 5 - メトキシ - 2 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン:

14 ml のリン酸水素ナトリウムバッファ溶液 (0.3 M) 中に溶解された 84 mg (0.31 mmol; 1.8 当量)のフレイマー塩の溶液が、0.0483 mg (0.17 mmol)の中間体 37.4 の 10 ml アセトン溶液へ添加される。反応混合物は 18 時間室温で攪拌され、次に 3 回 30 ml のジクロロメタンで抽出され、有機相は次に 2 回 20 ml の水で洗浄される。有機相は次に併合され、硫酸マグネシウムで乾燥され次に減圧下濃縮される。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(溶出液: 酢酸エチル/ヘプタン: 1/1)、目的生成物は黄色オイルの形で得られる。

MS - LC: $\text{MH}^+ = 295.06$; r.t. = 7.11 分

【0178】

37.6) 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン:

使用される実験プロトコルは、中間体 37.5 が 5 - メトキシ - 2 - メチル - 4, 7 - ジオキソベンゾチアゾールと置き換わる以外は、実施例 1 の記載と同様である。

MS - LC: $\text{MH}^+ = 351.38$; r.t. = 3.07 分

【0179】

10

20

30

40

50

実施例 38 : 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル)メチル] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

使用される実験プロトコルは、第二段階で N - フェニルピペラジンがモルホリンと置き換わる以外は、実施例 37 の記載と同様である。

MS - LC : MH⁺ = 426 . 18 ; r.t. = 7 . 39 分

【 0180 】

実施例 39 : 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

使用される実験プロトコルは、第二段階でピペリジンがモルホリンと置き換わる以外は、実施例 37 の記載と同様である。

MS - LC : MH⁺ = 349 . 13 ; r.t. = 2 . 82 分

【 0181 】

実施例 40 ~ 52 の化合物は、最初と最後の段階で適切な一級又は二級アミンがアニリンと置き換わる以外は、実施例 15 の記載と同様である。

実施例 40 : 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - エチル - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン又は 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - エチル - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン :

融点 : 123 .

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,) : 7 . 39 (t, 1H, NH) ; 5 . 30 (s, 1H, CH) ; 3 . 30 - 3 . 31 (m, 2H, CH₂) ; 3 . 24 - 3 . 20 (m, 2H, CH₂) ; 2 . 95 - 2 . 88 (q, 2H, CH₂) ; 2 . 17 (s, 6H, 2CH₃) ; 1 . 30 (t, 3H, CH₃).

MS - LC : MH⁺ = 264 . 13 ; r.t. = 7 . 02 分

【 0182 】

実施例 41 : tert-ブチル 2 - [(2 - エチル - 4 , 7 - ジオキソ - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル)(メチル)アミノ] エチルカルバマート又は tert-ブチル 2 - [(2 - エチル - 4 , 7 - ジオキソ - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル)(メチル)アミノ] エチルカルバマート :

融点 : 135 .

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,) : 7 . 82 (t, 1H, NH) ; 5 . 36 (s, 1H, CH) ; 3 . 38 - 3 . 36 (m, 2H, CH₂) ; 3 . 30 - 3 . 27 (m, 2H, CH₂) ; 2 . 93 - 2 . 88 (q, 2H, CH₂) ; 2 . 79 (s, 3H, CH₃) ; 1 . 37 - 1 . 26 (m, 12H, 4CH₃).

MS - LC : MH⁺ = 350 . 14 ; r.t. = 9 . 72 分

【 0183 】

実施例 42 : tert-ブチル 2 - [(2 - エチル - 4 , 7 - ジオキソ - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル)アミノ] エチルカルバマート又は tert-ブチル 2 - [(2 - エチル - 4 , 7 - ジオキソ - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル)アミノ] エチルカルバマート :

融点 : 173 .

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,) : 7 . 73 (t, 1H, NH) ; 6 . 97 (t, 1H, NH) ; 5 . 36 (s, 1H, CH) ; 3 . 20 - 3 . 17 (m, 2H, CH₂) ; 3 . 15 - 3 . 12 (m, 2H, CH₂) ; 2 . 93 - 2 . 88 (q, 2H, CH₂) ; 1 . 36 (s, 9H, 3CH₃) ; 1 . 28 (t, 3H, CH₃).

MS - LC : MH⁺ = 336 . 23 ; r.t. = 9 . 24 分

【 0184 】

実施例 43 : 5 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] アミノ } - 2 - エチル - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン又は 6 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] アミノ } - 2 - エチル - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン :

融点 : 101 .

10

20

30

40

50

$\text{NMR}^1\text{H}(\text{DMSO-d}_6, 400\text{MHz})$: 8.09 (t, 1H, NH); 5.28 (s, 1H, CH); 3.21 - 3.16 (m, 2H, CH₂); 2.93 - 2.88 (q, 2H, CH₂); 2.28 - 2.25 (m, 2H, CH₂); 2.13 (s, 6H, 2CH₃); 1.71 - 1.67 (m, 2H, CH₂); 1.28 (t, 3H, CH₃)。

MS - LC: MH⁺ = 278.19; r.t. = 7.09 分

【0185】

実施例 44: 2 - エチル - 5 - { [2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル)エチル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン又は 2 - エチル - 6 - { [2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル)エチル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン:

融点: 121 。

$\text{NMR}^1\text{H}(\text{DMSO-d}_6, 400\text{MHz})$: 8.11 (t, 1H, NH); 5.24 (s, 1H, CH); 3.19 - 3.17 (m, 2H, CH₂); 2.95 - 2.93 (m, 1H, CH); 2.92 - 2.87 (q, 2H, CH₂); 2.21 (s, 3H, CH₃); 2.16 - 2.05 (m, 2H, CH₂); 1.88 - 1.84 (m, 2H, CH₂); 1.63 - 1.57 (m, 4H, 2CH₂); 1.28 (t, 3H, CH₃)。

MS - LC: MH⁺ = 304.20; r.t. = 7.20 分

【0186】

実施例 45: 5 - { [4 - (ジメチルアミノ)ブチル] アミノ } - 2 - エチル - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン又は 6 - { [4 - (ジメチルアミノ)ブチル] アミノ } - 2 - エチル - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン:

$\text{NMR}^1\text{H}(\text{DMSO-d}_6, 400\text{MHz})$: 8.06 (t, 1H, NH); 5.28 (s, 1H, CH); 3.17 - 3.12 (m, 2H, CH₂); 2.93 - 2.88 (q, 2H, CH₂); 2.22 - 2.19 (m, 2H, CH₂); 2.11 (s, 6H, 2CH₃); 1.61 - 1.56 (m, 2H, CH₂); 1.46 - 1.42 (m, 2H, CH₂); 1.28 (t, 3H, CH₃)。

MS - LC: MH⁺ = 292.20; r.t. = 7.10 分

【0187】

実施例 46: 2 - エチル - 5 - [(4 - ピロリジン - 1 - イル)ブチル] アミノ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン又は 2 - エチル - 6 - [(4 - ピロリジン - 1 - イル)ブチル] アミノ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン:

融点: 102 。

$\text{NMR}^1\text{H}(\text{DMSO-d}_6, 400\text{MHz})$: 7.95 (t, 1H, NH); 5.28 (s, 1H, CH); 3.17 - 3.13 (m, 2H, CH₂); 2.93 - 2.87 (q, 2H, CH₂); 2.41 - 2.37 (m, 6H, 3CH₂); 1.63 - 1.58 (m, 2H, CH₂); 1.49 - 1.45 (m, 2H, CH₂); 1.28 (t, 3H, CH₃)。

MS - LC: MH⁺ = 318.20; r.t. = 7.30 分

【0188】

実施例 47: 5 - { [5 - (ジメチルアミノ)ペンチル] アミノ } - 2 - エチル - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン又は 6 - { [5 - (ジメチルアミノ)ペンチル] アミノ } - 2 - エチル - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン:

$\text{NMR}^1\text{H}(\text{DMSO-d}_6, 400\text{MHz})$: 7.83 (t, 1H, NH); 5.27 (s, 1H, CH); 3.17 - 3.13 (m, 2H, CH₂); 2.93 - 2.87 (q, 2H, CH₂); 2.18 - 2.14 (m, 2H, CH₂); 2.09 (s, 6H, 2CH₃); 1.58 - 1.54 (m, 2H, CH₂); 1.41 - 1.38 (m, 2H, CH₂); 1.28 (t, 3H, CH₃)。

MS - LC: MH⁺ = 306.20; r.t. = 7.30 分

【0189】

実施例 48: 5 - { [6 - (ジメチルアミノ)ヘキシル] アミノ } - 2 - エチル - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン及び 6 - { [6 - (ジメチルアミノ)ヘキシル] アミノ

10

20

30

40

50

}-2-エチル-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオンの混合物:

MS-LC: MH⁺ = 320.20; r.t. = 7.50分

実施例49: 2-エチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオン及び2-エチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオンの混合物:

MS-LC: MH⁺ = 276.10; r.t. = 7.10分

実施例50: 2-エチル-5-[(1-エチルヘキシル)アミノ]-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオン及び2-エチル-6-[(1-エチルヘキシル)アミノ]-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオンの混合物:

MS-LC: MH⁺ = 305.20; r.t. = 11.50分

実施例51: 5-アゾカン-1-イル-2-エチル-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオン及び6-アゾカン-1-イル-2-エチル-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオンの混合物:

MS-LC: MH⁺ = 289.20; r.t. = 10.40分

実施例52: 2-エチル-5-モルホリン-4-イル-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオン及び2-エチル-6-モルホリン-4-イル-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオンの混合物:

MS-LC: MH⁺ = 263.10; r.t. = 8.60分

【0190】

実施例53: 6-クロロ-5-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-2-エチル-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオン又は5-クロロ-6-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-2-エチル-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオン:

使用される実験プロトコルは、実施例40の化合物が中間体2.1と置き換わる以外は、実施例34の記載と同様である。融点: 110。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz,): 7.35(t, 1H, NH); 3.78-3.74(m, 2H, CH₂); 2.94-2.89(q, 2H, CH₂); 2.48-2.45(m, 2H, CH₂); 2.15(s, 6H, 2CH₃); 1.28(t, 3H, CH₃)。

MS-LC: MH⁺ = 298.10; r.t. = 7.20分

【0191】

実施例54: 6-ブromo-5-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-2-エチル-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオン又は5-ブromo-6-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-2-エチル-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオン:

使用される実験プロトコルは、実施例40の化合物が中間体2.1と置き換わる以外は実施例35の記載と同様である。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz,): 7.27(t, 1H, NH); 3.78-3.74(m, 2H, CH₂); 2.94-2.89(q, 2H, CH₂); 2.46-2.43(m, 2H, CH₂); 2.13(s, 6H, 2CH₃); 1.26(t, 3H, CH₃)。

MS-LC: MH⁺ = 342.00; r.t. = 7.30分

【0192】

実施例55: 5-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-2-エチル-6-メチル-1,3-ベンゾキサゾール-4,7-ジオン:

55.1) 2-ジアゾ-5-メチルシクロヘキサン-1,3-ジオン:

12.25 ml (87.2 mmol; 2.2当量)のトリエチルアミン及び8.57 g (35.67 mmol; 0.9当量)の4-アセトアミドベンゼンスルホニルアジドが、5 g (39.6 mmol)の5-メチルシクロヘキサン-1,3-ジオンの100 mlジクロロメタン溶液へ添加される。反応混合物は75分室温で攪拌され、次に0℃まで冷却され、シリカベッドでろ過される。減圧下で濃縮後、溶液は3回50 mlの水で洗浄される。有機相は併合されて、硫酸ナトリウムで乾燥され濃縮される。得られた固体をエチルエーテル中に取り、次にろ過され、減圧下で乾燥される。これは更に精製せずに下記で使用される。

10

20

30

40

50

MS - LC : MH⁺ = 153.49 ; r.t. = 7.21 分

【0193】

55.2) 2 - エチル - 6 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 4 (5 H) - オン :

285 mg (0.644 mmol ; 0.02 当量) の酢酸ロジウムが、4.9 g (32.2 mmol) の中間体 55.1 の 50 ml プロピオニトリル溶液へ添加される。反応混合物は不活性アルゴン雰囲気下で 60 2 時間で継続撹拌される。次に溶媒は留去され、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 : 1 / 1)。目的生成物は黄色オイルの形で得られる。

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,) : 3.02 - 2.97 (m, 1 H, CH) ; 2.80 - 2.74 (q, 2 H, CH₂) ; 2.68 - 2.61 (m, 1 H, CH₂) ; 2.44 - 2.39 (m, 2 H, CH₂) ; 2.34 - 2.30 (m, 1 H, CH₂) ; 1.23 (t, 3 H, CH₃) ; 1.08 (s, 3 H, CH₃)。 10

MS - LC : MH⁺ = 180.25 ; r.t. = 8.55 分

【0194】

55.3) (4 E) - 2 - エチル - 6 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 4 (5 H) - オンオキシム :

647 mg (9.31 mmol ; 1.2 当量) のヒドロキシルアミン塩酸及び 764 mg (9.31 mmol ; 1.2 当量) の酢酸アンモニウムが、1.39 g (7.76 mmol) の中間体 55.2 の 200 ml メタノール溶液へ添加される。反応混合物は 90 分メタノール還流下で撹拌され、次に溶媒は留去され、残渣は 50 ml の水中に溶解され、次に飽和 NaHCO₃ 溶液を使用して中和される。目的生成物は 2 回 50 ml の酢酸エチルで抽出され、次に 2 回 30 ml の水で洗浄される。有機相は併合されて、硫酸ナトリウムで乾燥され、減圧下で濃縮される。目的の生成物が暗黄色固体の形状で得られ、更に精製せずに下記段階で使用される。 20

MS - LC : MH⁺ = 195.09 ; r.t. = 8.73 分

【0195】

55.4) 2 - エチル - 6 - メチル - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 4 - アミン :

1.45 g (7.46 mmol) の中間体 55.3 が 25 g のポリリン酸中に溶解される。1 時間 140 で撹拌後、溶液は氷水の添加で加水分解され、次に 50 % ソーダ水溶液で中和される。得られた生成物はジクロロメタンで抽出され、有機相は 3 回 25 ml の水で洗浄され、硫酸ナトリウムで乾燥され減圧下で濃縮される。目的の生成物はシリカカラムを備えたクロマトグラフィーによる精製 (溶出液 : ジクロロメタン / エタノール 98 / 2) 後に得られる。 30

MS - LC : MH⁺ = 177.21 ; r.t. = 9.12 分

【0196】

55.5) 2 - エチル - 6 - メチル - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン :

使用される実験プロトコルは、中間体 55.4 が中間体 15.2 と置き換わる以外は、実施例 15 の段階 15.3 の記載と同様である。

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,) : 6.72 (s, 1 H, CH) ; 2.98 - 2.93 (q, 2 H, CH₂) ; 2.04 (s, 3 H, CH₃) ; 1.30 (t, 3 H, CH₃)。 40

MS - LC : MH⁺ = 192.06 ; r.t. = 8.93 分

【0197】

55.6) 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - エチル - 6 - メチル - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン :

使用される実験プロトコルは、中間体 55.5 が中間体 15.3 と、N, N - ジメチルエチレンジアミンがアニリンと置き換わる以外は、実施例 15 の段階 15.4 の記載と同様である。融点 : 135 。

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,) : 6.63 (t, 1 H, NH) ; 3.62 - 3.58 (m, 2 H, CH₂) ; 2.92 - 2.86 (q, 2 H, CH₂) ; 2.44 - 2.41 (m, 2 H, C 50

H₂); 2.14 (s, 6H, 2CH₃); 1.97 (s, 3H, CH₃); 1.27 (t, 3H, CH₃)。

MS - LC: MH⁺ = 278.12; r.t. = 7.27 分

【0198】

実施例 56: 2 - シクロプロピル - 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 - ジオン又は 2 - シクロプロピル - 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:

使用される実験プロトコルは、第一段階でシクロヘキサン - 1, 3 - ジオンが 5 - メチルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオンと置き換わり、第二段階でシクロプロパンカルボニトリルがプロピオニトリルと置き換わる以外は、実施例 55 の記載と同様である。融点: 155。

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,): 7.35 (t, 1H, NH); 5.27 (s, 1H, CH); 3.30 - 3.18 (m, 2H, CH₂); 2.49 - 2.46 (m, 2H, CH₂); 2.28 - 2.25 (m, 1H, CH); 2.17 (s, 6H, 2CH₃); 1.18 - 1.07 (m, 4H, 2CH₂)。

MS - LC: MH⁺ = 276.10; r.t. = 7.10 分

【0199】

実施例 57: 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - フェニル - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン及び 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - フェニル - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオンの混合物:

使用される実験プロトコルは、第一段階でトリメチルオルソベンゾエートがトリエチルオルソプロピオネートと置き換わり、最初と最後の段階で N, N - ジメチルエチレンジアミンがアニリンと置き換わる以外は、実施例 15 の記載と同様である。融点: 147。

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,): 8.15 - 8.08 (m, 2H, arom.H); 7.70 - 7.61 (m, 3H, arom.H); 7.33 (t, 1H, NH); 5.38 (s, 1H, CH); 3.26 - 3.21 (m, 4H, 2CH₂); 2.19 (s, 6H, 2CH₃)。

混合物の二成分は 5.38 及び 5.39 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC: MH⁺ = 312.20; r.t. = 7.70 分

【0200】

実施例 58: 5 - { [6 - (ジメチルアミノ)ヘキシル] アミノ } - 2 - フェニル - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン及び 6 - { [6 - (ジメチルアミノ)ヘキシル] アミノ } - 2 - フェニル - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオンの混合物:

使用される実験プロトコルは、第一段階でトリメチルオルソベンゾエートがトリエチルオルソプロピオネートと置き換わり、最初と最後の段階で 6 - (ジメチルアミノ)ヘキシルアミンがアニリンと置き換わる以外は、実施例 15 の記載と同様である。

混合物の二成分は 5.34 及び 5.35 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC: MH⁺ = 368.20; r.t. = 8.10 分

【0201】

実施例 59: 5 - [(1 - エチルヘキシル)アミノ] - 2 - フェニル - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン又は 6 - [(1 - エチルヘキシル)アミノ] - 2 - フェニル - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン:

使用される実験プロトコルは、第一段階でトリメチルオルソベンゾエートがトリエチルオルソプロピオネートと置き換わり、第二段階で 2 - エチルヘキシルアミンがアニリンと置き換わる以外は、実施例 15 の記載と同様である。

MS - LC: MH⁺ = 353.20; r.t. = 12.50 分

【0202】

実施例 60: 2 - (2, 6 - 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 - ジオン及び 2 - (2, 6 - ジフルオ

10

20

30

40

50

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 - ジオンの混合物:

60.1) 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - ニトロ - 1, 3 - ベンゾキサゾール
:

2 g (32.4 mmol; 1 当量) のホウ酸が、5 g (32.4 mmol) の 2 - アミノ -
3 - ニトロフェノール及び 5.12 g (32.4 mmol; 1 当量) の 2, 6 - ジフルオロ
安息香酸の 50 ml キシレン溶液へ添加される。混合物はキシレン還流下 8 時間加熱され
、生成した水が Dean-Stark 装置により除去される。室温へ戻された後、反応溶媒は 100
ml の酢酸エチルにより希釈され、10% ソーダ水溶液で中和される。有機相は 3 回 50
ml の水で、次に飽和 NaCl 溶液で洗浄され、次に硫酸ナトリウムで乾燥され、ろ過さ
れ減圧下で濃縮される。2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - ニトロ - 1, 3 - ベン
ゾキサゾールは更に精製せずに下記段階で使用される。

10

MS - LC: MH⁺ = 277.00; r.t. = 10.45 分

【0203】

60.2) 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 4 - アミ
ン:

14.3 g (63.5 mmol; 5 当量) の塩化スズが、3.5 g (12.7 mmol) の
2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - ニトロ - 1, 3 - ベンゾキサゾールの 60 ml
濃塩酸溶液へ添加される。混合物は 2 時間 60℃ で攪拌され、次に室温へ戻して 100 ml
の水の添加後、50% ソーダ水溶液で中和される。生成した沈殿物は商標「Celite(商
標)ベッド」でろ過され、エタノールで洗浄される。得られた溶液は減圧下で濃縮され、
次に目的の生成物は 3 回 50 ml の酢酸エチルで抽出される。有機相は併合されて、2 回
30 ml の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄され、硫酸ナトリウムで乾燥され減圧下で濃縮
される。2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 4 - アミン
は更に精製せずに下記段階で使用される。

20

MS - LC: MH⁺ = 247.08; r.t. = 10.02 分

【0204】

60.3) 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジ
オン:

使用される実験プロトコルは、中間体 60.2 が中間体 15.2 と置き換わる以外は、
実施例 15 の段階 15.3 の記載と同様である。目的生成物が黄色結晶の形状で得られる
。

30

MS - LC: MH⁺ = 261.93; r.t. = 9.62 分

【0205】

60.4) 2 - (2, 6 - 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 - ジオン及び 2 - (2, 6 - 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 - ジオンの混合物:

使用される実験プロトコルは、中間体 60.3 が中間体 15.3 と置き換わり、(2 -
アミノエチル)ピロリジンがアニリンと置き換わる以外は、実施例 15 の段階 15.4 の
記載と同様である。融点: 150℃。

40

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,): 7.78 - 7.76 (m, 1 H, arom.H); 7.43 - 7.
.37 (m, 2 H, arom.H); 5.41 (s, 1 H, CH); 3.38 - 3.36 (m, 2 H
、CH₂); 3.28 - 3.26 (m, 4 H, 2 CH₂); 2.68 - 2.64 (m, 2 H, C
H₂); 1.70 - 1.67 (m, 4 H, 2 CH₂)。

混合物の二成分は 5.40 及び 5.42 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシン
グルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC: MH⁺ = 373.99; r.t. = 7.76 分

【0206】

実施例 61 ~ 65 の化合物は実施例 60 で記載されたのと同様な操作で得られる。

50

実施例 6 1 : 2 - [4 - (ジエチルアミノ)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 - ジオン及び 2 - [4 - (ジエチルアミノ)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 - ジオンの混合物 :

$\text{NMR}^1\text{H}(\text{DMSO-d6}, 400\text{MHz})$: 7 . 9 1 - 7 . 8 9 (d、2 H、arom.H); 6 . 8 3 - 6 . 8 1 (d、2 H、arom.H); 5 . 2 9 (s、1 H、CH); 3 . 4 7 - 3 . 4 2 (m、4 H、2 CH₂); 3 . 4 1 - 3 . 3 8 (m、2 H、CH₂); 3 . 2 5 - 3 . 2 1 (m、2 H、CH₂); 2 . 1 9 (s、6 H、2 CH₃); 1 . 1 2 (t、6 H、2 CH₃)。

混合物の二成分は 5 . 2 9 及び 5 . 3 0 p p m であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

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

【 0 2 0 7 】

実施例 6 2 : 2 - [4 - (ジエチルアミノ)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 - ジオン及び 2 - [4 - (ジエチルアミノ)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 - ジオンの混合物 :

$\text{NMR}^1\text{H}(\text{DMSO-d6}, 400\text{MHz})$: 7 . 9 1 - 7 . 8 8 (d、2 H、arom.H); 6 . 8 3 - 6 . 8 1 (d、2 H、arom.H); 5 . 2 9 (s、1 H、CH); 3 . 4 7 - 3 . 4 2 (m、4 H、2 CH₂); 3 . 3 7 - 3 . 3 5 (m、2 H、CH₂); 3 . 2 6 - 3 . 2 3 (m、4 H、2 CH₂); 2 . 6 6 (t、2 H、CH₂); 1 . 7 0 - 1 . 6 8 (m、4 H、2 CH₂); 1 . 1 4 (t、6 H、2 CH₃)。

混合物の二成分は 5 . 2 8 及び 5 . 2 9 p p m であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

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

【 0 2 0 8 】

実施例 6 3 : 2 - (4 - クロロフェニル) - 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 - ジオン及び 2 - (4 - 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 - ジオンの混合物 :

融点 : 1 6 9 。

混合物の二成分は 5 . 3 9 及び 5 . 4 1 p p m であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 3 4 6 . 2 0 ; r.t. = 8 . 1 0 分

【 0 2 0 9 】

実施例 6 4 : 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン及び 2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオンの混合物 :

MS - LC : MH⁺ = 3 6 0 . 1 0 ; r.t. = 8 . 1 0 分

実施例 6 5 : 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - { [4 - (ジメチルアミノ)ブチル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン及び 2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - { [4 - (ジメチルアミノ)ブチル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオンの混合物 :

$\text{NMR}^1\text{H}(\text{DMSO-d6}, 400\text{MHz})$: 8 . 1 3 - 8 . 0 9 (m、2 H、arom.H); 7 . 7 0 - 7 . 6 7 (m、2 H、arom.H); 5 . 3 6 (s、1 H、CH); 3 . 1 8 - 3 . 1 5 (m、2 H、CH₂); 2 . 2 5 - 2 . 2 1 (m、2 H、CH₂); 2 . 1 3 (s、6 H、2 CH₃); 1 . 6 2 - 1 . 5 8 (m、2 H、CH₂); 1 . 4 8 - 1 . 4 4 (m、2 H、CH₂)。

混合物の二成分は 5 . 3 5 及び 5 . 3 7 p p m であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 3 7 4 . 1 0 ; r.t. = 8 . 2 0 分

10

20

30

40

50

【0210】

実施例66: 2-(2-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-ジオン及び2-(2-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-ジオンの混合物:

66.1) 2-ジアゾシクロヘキサン-1,3-ジオン:

外部冷却により30以下の温度を保ったジクロロメタン中の4-アセトアミドベンゼンスルホニルアジド(25g、104mmol)及びトリエチルアミン(36ml、250mmol)の混合物へ、シクロヘキサン-1,3-ジオン(13g、115mmol)の200mlジクロロメタン溶液が滴下される。反応混合物は75分室温で攪拌され、次にCelite(商標)でろ過される。約300mlへの濃縮後、ろ液は水で洗浄され次に硫酸ナトリウムで乾燥される。溶媒減圧下の留去により得られた茶色-黄色固体(14g; 88%)は実施例55.1で得られたものと同様であり、そのまま下記段階で使用される。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 1.93(m, 2H); 2.50(t, 4H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6): 18.20; 36.68; 190.96。

【0211】

66.2) 2-(2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-4(5H)-オン:

パーフルオロベンゼン(5ml)中の酢酸クロジウム(32mg、72 μ mol)及び2-フルオロベンゾニトリル(2.31ml; 22mmol)の混合物へ、60でジアゾシクロヘキサジオン(段階66.1で得られる; 1g; 7.24mmol)の5mlパーフルオロベンゼン溶液が滴下される。反応溶媒は窒素放出が終了するまで(1時間; SiO_2 でのTLC: 2% MeOH / CH_2Cl_2)60で保持される。室温への冷却及びろ過後、ろ液の溶媒は留去される。残渣はクロマトグラフィーにより精製され(SiO_2 : AcOEt / ヘプタン: 1/1)、明黄色粉が生成される。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.31(m, 2H); 2.66(m, 2H); 3.09(t, 2H); 7.19-7.28(m, 2H); 7.48-7.50(m, 1H); 8.15-8.19(m, 1H)。

MS-LC: $\text{MH}^+ = 232.08$; r.t. = 9.28分

【0212】

66.3) 5-ブロモ-2-(2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-4(5H)-オン:

中間体66.2(470mg、2mmol)の酢酸(5ml)中の溶液を、酢酸中の臭素(0.2M; 10ml; 2mmol)と4日間室温で処理する(SiO_2 でのTLC: AcOEt / ヘプタン: 1/1)。反応溶媒は次に水で希釈され、ジクロロメタンを使用して抽出される。有機相は併合されて、重炭酸塩飽和溶液、次に5%二亜硫酸ナトリウム溶液で洗浄される。硫酸ナトリウムでの乾燥及び減圧下の揮発成分留去後、黄色オイルが得られ、クロマトグラフィーにより精製され(SiO_2 : AcOEt / ヘプタン: 1/1)、白色粉が生成される。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 2.49(m, 2H); 2.73(m, 1H); 3.15(m, 2H); 4.95(t, 1H); 7.39-7.48(m, 2H); 7.63-7.67(m, 1H); 8.03-8.08(t, 1H)。

MS-LC: $\text{MH}^+ = 309.93$; r.t. = 10.08分

【0213】

66.4) 2-(2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,3-ベンゾキサゾール:

テトラヒドロフラン(100ml)中の中間体66.3(6.52g; 21mmol)溶液へジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(4.7ml; 31mmol)が滴下される。反応完了後に(1.5時間; SiO_2 でのTLC: AcOEt / ヘプタン: 1/1)、反応混合物は酢酸エチルで希釈され、次に1N塩酸その後飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄される。併合された有機相は乾燥され、濃縮されて茶色残渣が生成され、クロマトグ

ラフィーにより精製されて(SiO_2 : AcOEt / ヘプタン: 1 / 1)、ベージュ色粉が生成される。

$\text{NMR}^1\text{H}(\text{DMSO-d}_6, \quad)$: 6.80 (d、1H); 7.19 - 7.26 (m、2H); 7.41 - 7.49 (m、2H); 7.65 (m、1H); 8.18 (t、1H); 10.43 (s、1H)。

MS - LC: MH⁺ = 230.07; r.t. = 10.03 分

【0214】

66.5) 2 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン: 使用される実験プロトコルは、中間体 66.4 が中間体 15.2 と置き換わる以外は、実施例 15 の段階 15.3 の記載と同様である。黄色粉が得られる。

$\text{NMR}^1\text{H}(\text{DMSO-d}_6, \quad)$: 6.94 (ブロード、2H); 7.45 - 7.54 (m、2H); 7.74 (m、2H); 8.18 (t、1H)。

MS - LC: MH⁺ = 244.04; r.t. = 9.73 分 (61%) 及び MH₃⁺ = 246.06; r.t. = 8.70 分

【0215】

66.6) 2 - (2 - 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 - ジオン及び 2 - (2 - 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 - ジオンの混合物:

使用される実験プロトコルは、中間体 66.5 が中間体 15.3 と置き換わり、N, N - ジメチルエチレンジアミンがアニリンと置き換わる以外は、実施例 15 の段階 15.4 の記載と同様である。赤色の粉が得られる。融点: 191。

$\text{NMR}^1\text{H}(\text{DMSO-d}_6, \quad)$: 2.19 (s、6H); 2.5 (m、2H); 3.27 (m、2H); 5.41 (s、1H); 7.42 - 7.52 (m、3H); 7.70 (m、2H); 8.13 (m、1H)。

混合物の二成分は 5.40 及び 5.41 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC: MH⁺ = 330.14; r.t. = 7.69 分

【0216】

実施例 67: 2 - (2 - 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 - ジオン及び 2 - (2 - 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 - ジオンの混合物:

使用される実験プロトコルは、N - (2 - アミノエチル)ピロリジンが N, N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は、実施例 66 の記載と同様である。融点: 152。

混合物の二成分は 5.39 及び 5.41 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC: MH⁺ = 356.1; r.t. = 7.8 分

【0217】

実施例 68: 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 - ジオン及び 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 - ジオンの混合物:

68.1) 2 - (2 - ブロモフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 4 (5H) - オン:

使用される実験プロトコルは、2 - ブロモベンゾニトリルが 2 - フルオロベンゾニトリルと置き換わる以外は、段階 66.2 の記載と同様である。黄色固体が得られる。

MS - LC: MH⁺ = 292.0; r.t. = 9.8 分

【0218】

10

20

30

40

50

68.2) 5 - ブロモ - 2 - (2 - ブロモフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 (5 H) - オン :

酢酸エチル (250 ml) 中の中間体 68.1 (6.6 g、22 mmol) 及び CuBr_2 (10 g; 45 mmol) の混合物へ、約 1 ml の酢酸が添加され、3.5 時間還流される (SiO_2 での TLC : AcOEt / ヘプタン : 1 / 1)。反応溶媒は次に Celite (商標) でろ過され、ろ液は減圧下で留去され残渣はカラムで精製され (SiO_2 : AcOEt / ヘプタン : 1 / 1)、明黄色粉が生成される。

MS - LC : $\text{MH}^+ = 371.8$; r.t. = 10.5 分

【0219】

68.3) 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 : 10

この化合物は、中間体 68.2 から段階 66.4、66.5 及び 66.6 で記載された操作方法で得られる。融点 : 138。

混合物の二成分は 5.41 及び 5.43 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400 MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : $\text{MH}^+ = 390.0$; r.t. = 7.9 分

【0220】

実施例 69 : 2 - (2 - 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 及び 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 - ジオンの混合物 : 20

使用される実験プロトコルは、N - (2 - アミノエチル) ピロリジンが N , N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は、実施例 68 の記載と同様である。融点 : 122。

混合物の二成分は 5.40 及び 5.42 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400 MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : $\text{MH}^+ = 416.0$; r.t. = 8.0 分

【0221】

実施例 70 : 2 - (2 - ブロモフェニル) - 5 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン 及び 2 - (2 - ブロモフェニル) - 6 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオンの混合物 : 30

使用される実験プロトコルは、N , N - ジメチルプロピレンジアミンが N , N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は、実施例 68 の記載と同様である。融点 : 119。

混合物の二成分は 5.38 及び 5.40 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400 MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : $\text{MH}^+ = 404.0$; r.t. = 8.0 分

【0222】

実施例 71 : 2 - (2 - クロロフェニル) - 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 及び 2 - (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 - ジオンの混合物 : 40

使用される実験プロトコルは、2 - クロロベンゾニトリルが 2 - フルオロベンゾニトリルと置き換わる以外は、実施例 66 の記載と同様である。融点 : 137。

混合物の二成分は 5.39 及び 5.41 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400 MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : $\text{MH}^+ = 346.1$; r.t. = 7.8 分

【0223】

実施例 72 : 2 - (2 - クロロフェニル) - 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミ 50

ノ] - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン及び 2 - (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 - ジオンの混合物:

使用される実験プロトコルは、N - (2 - アミノエチル)ピロリジンが N, N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は、実施例 7 1 の記載と同様である。融点: 85。

混合物の二成分は 5.40 及び 5.41 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC: MH⁺ = 372.1; r.t. = 8.0 分

【0224】

実施例 7 3: 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 - ジオン及び 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 - ジオンの混合物:

使用される実験プロトコルは、3 - ブロモベンゾニトリルが 2 - ブロモベンゾニトリルと置き換わる以外は、実施例 6 8 の記載と同様である。融点: 133。

混合物の二成分は 5.39 及び 5.41 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC: MH⁺ = 390.0; r.t. = 8.1 分

【0225】

実施例 7 4: 2 - (4 - 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 - ジオン及び 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 - ジオンの混合物:

使用される実験プロトコルは、4 - ブロモベンゾニトリルが 2 - ブロモベンゾニトリルと置き換わり、N - (2 - アミノエチル)ピロリジンが N, N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は、実施例 6 8 の記載と同様である。融点: 181。

混合物の二成分は 5.37 及び 5.39 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC: MH⁺ = 415.0; r.t. = 8.3 分

【0226】

実施例 7 5: 2 - (4 - 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 - ジオン及び 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 - ジオンの混合物:

使用される実験プロトコルは、N, N - ジメチルエチレンジアミンが N - (2 - アミノエチル)ピロリジンと置き換わる以外は、実施例 7 4 の記載と同様である。融点: 184。

混合物の二成分は 5.38 及び 5.40 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC: MH⁺ = 390.1; r.t. = 8.2 分

【0227】

実施例 7 6: 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 - ジオンの混合物:

7 6.1) 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4 (5H) - オン:

使用した実験プロトコルは、4 - フルオロベンゾニトリルで 2 - フルオロベンゾニトリルを置き換えた以外は、段階 6 6.2 の記載と同様である。黄色固体が得られる。

MS - LC: MH⁺ = 232.1; r.t. = 9.4 分

10

20

30

40

50

【0228】

76.2) 5 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 (5H) - オン :

三臭化ピリジニウム (996 mg ; 3.11 mmol) が等量 3 部分に分割されて、2 ~ 3 分の間隔で、50 にされた中間体 76.1 (600 mg ; 2.59 mmol) の氷酢酸 (25 ml) 溶液へ添加される。反応混合物は 50 で 4 時間維持される (SiO₂ での TLC : AcOEt / ヘプタン : 1 / 1)。揮発性成分が減圧下で留去され、次に残渣は水中に溶解されジクロロメタンで抽出される。反応溶媒は次に Celite (商標) でろ過され、ろ液は減圧下で留去され、残渣はカラムで精製され (SiO₂ : AcOEt / ヘプタン : 1 / 1)、明黄色粉が生成される。有機相は併合されて 10 % 重炭酸塩溶液、次に飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄される。硫酸ナトリウムで乾燥、揮発成分の減圧下留去後、残渣はカラムを備えたクロマトグラフィーにより精製され (SiO₂ : AcOEt / ヘプタン : 1 / 1)、ページュ色粉が生成される。

MS - LC : MH⁺ = 312.0 ; r.t. = 10.3 分

【0229】

76.3) 2 - (4 - 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 - ジオン及び 2 - (4 - 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 - ジオンの混合物 :

この化合物は、中間体 76.2 から段階 66.4、66.5 及び 66.6 で記載された操作方法で得られる。融点 : 162 。

混合物の二成分は 5.37 及び 5.39 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 356.1 ; r.t. = 8.0 分

【0230】

実施例 77 : 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 - ジオン及び 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 - ジオンの混合物 :

使用される実験プロトコルは、N - (2 - アミノエチル)ピロリジンが N , N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は、実施例 76 の記載と同様である。融点 : 170 。

混合物の二成分は 5.38 及び 5.39 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 330.1 ; r.t. = 7.8 分

【0231】

実施例 78 : 5 - [(1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル)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 - ジオン及び 6 - [(1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル)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 - ジオンの混合物 :

使用される実験プロトコルは、(1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) - アミンが N , N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は、実施例 76 の記載と同様である。融点 : 180 。

混合物の二成分は 5.37 及び 5.39 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 418.1 ; r.t. = 8.5 分

【0232】

実施例 79 : 5 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] 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 - ジオン及び 6 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] アミノ } - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 ,

10

20

30

40

50

7 - ジオンの混合物：

使用される実験プロトコルは、N，N - ジメチルプロピレンジアミンがN，N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は、実施例 7 6 の記載と同様である。融点：149

混合物の二成分は 5 . 3 5 及び 5 . 3 7 p p m であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 344 . 2 ; r.t. = 7 . 9 分

【0233】

実施例 80 : 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 - ジオン及び 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 - ジオンの混合物： 10

使用される実験プロトコルは、3 , 5 - ジフルオロベンゾニトリルが 2 - ブロモベンゾニトリルと置き換わり、N - (2 - アミノエチル)ピロリジンが N , N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は、実施例 6 8 の記載と同様である。融点：158 。

混合物の二成分は 5 . 4 1 及び 5 . 4 3 p p m であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 374 . 0 ; r.t. = 8 . 0 分

【0234】

実施例 81 : 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 - ジオン及び 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 - ジオンの混合物： 20

使用される実験プロトコルは、3 , 5 - ジフルオロベンゾニトリルが 2 - ブロモベンゾニトリルと置き換わる以外は、実施例 6 8 の記載と同様である。融点：175 。

混合物の二成分は 5 . 3 3 及び 5 . 4 1 p p m であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 348 . 0 ; r.t. = 7 . 9 分

【0235】

実施例 82 : 2 - (2 , 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 - ジオン及び 2 - (2 , 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 - ジオンの混合物： 30

使用される実験プロトコルは、2 , 5 - ジフルオロベンゾニトリルが 2 - ブロモベンゾニトリルと置き換わり、N - (2 - アミノエチル)ピロリジンが N , N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は、実施例 6 8 の記載と同様である。融点：163 。

混合物の二成分は 5 . 4 0 及び 5 . 4 2 p p m であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 374 . 0 ; r.t. = 7 . 9 分

【0236】

実施例 83 : 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 - ジオン及び 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 - ジオンの混合物： 40

使用される実験プロトコルは、2 , 5 - ジフルオロベンゾニトリルが 2 - ブロモベンゾニトリルと置き換わる以外は、実施例 6 8 の記載と同様である。

混合物の二成分は 5 . 4 1 及び 5 . 4 3 p p m であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 348 . 0 ; r.t. = 7 . 7 分

【0237】

実施例 84 : 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 - ジオン及び 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 - ジオンの混合物 :

使用される実験プロトコルは、2, 3 - ジフルオロベンゾニトリルが 2 - ブロモベンゾニトリルと置き換わる以外は、実施例 68 の記載と同様である。融点 : 167 。

混合物の二成分は 5 . 41 及び 5 . 43 p p m であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : MH+ = 348 . 1 ; r.t. = 7 . 8 分

【 0238 】

10

実施例 85 : 2 - (2, 3 - 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 - ジオン及び 2 - (2, 3 - 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 - ジオンの混合物 :

使用される実験プロトコルは、2, 3 - ジフルオロベンゾニトリルが 2 - ブロモベンゾニトリルと置き換わり、N - (2 - アミノエチル)ピロリジンが N, N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は、実施例 68 の記載と同様である。融点 : 150 。

混合物の二成分は 5 . 40 及び 5 . 42 p p m であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : MH+ = 374 . 1 ; r.t. = 7 . 9 分

20

【 0239 】

実施例 86 : 2 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 5 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン及び 2 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 6 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオンの混合物 :

使用される実験プロトコルは、2, 3 - ジフルオロベンゾニトリルが 2 - ブロモベンゾニトリルと置き換わり、N, N - ジメチルプロピレンジアミンが N, N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は、実施例 68 の記載と同様である。融点 : 169 。

混合物の二成分は 5 . 38 及び 5 . 41 p p m であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

30

MS - LC : MH+ = 362 . 1 ; r.t. = 7 . 8 分

【 0240 】

実施例 87 : 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 - ジオン及び 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 - ジオンの混合物 :

使用される実験プロトコルは、3, 4, 5 - トリフルオロベンゾニトリルが 2 - ブロモベンゾニトリルと置き換わり、N - (2 - アミノエチル)ピロリジンが N, N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は、実施例 68 の記載と同様である。

混合物の二成分は 5 . 39 及び 5 . 41 p p m であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

40

MS - LC : MH+ = 392 . 0 ; r.t. = 8 . 2 分

【 0241 】

実施例 88 : 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 - ジオン及び 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 - ジオンの混合物 :

使用される実験プロトコルは、3, 4, 5 - トリフルオロベンゾニトリルが 2 - ブロモベンゾニトリルと置き換わる以外は、実施例 68 の記載と同様である。

混合物の二成分は 5 . 40 及び 5 . 42 p p m であるベンゾキサゾールジオン環のシン

50

グルプロトンのNMRシフト(400MHz)により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 366.1 ; r.t. = 8.1 分

【0242】

実施例 89 : 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 2 - (2, 3, 4, 5 - テトラフルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン及び 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 2 - (2, 3, 4, 5 - テトラフルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオンの混合物 :

使用される実験プロトコルは、2, 3, 4, 5 - テトラフルオロベンゾニトリルが 2 - プロモベンゾニトリルと置き換わり、N - (2 - アミノエチル)ピロリジンが N, N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は、実施例 68 の記載と同様である。

10

混合物の二成分は 5.42 及び 5.44 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンのNMRシフト(400MHz)により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 410.0 ; r.t. = 8.2 分

【0243】

実施例 90 : 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - (2, 3, 4, 5 - テトラフルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン及び 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - (2, 3, 4, 5 - テトラフルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオンの混合物 :

使用される実験プロトコルは、2, 3, 4, 5 - テトラフルオロベンゾニトリルが 2 - プロモベンゾニトリルと置き換わる以外は、実施例 68 の記載と同様である。融点 : 160。

20

混合物の二成分は 5.42 及び 5.45 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンのNMRシフト(400MHz)により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 384.0 ; r.t. = 8.1 分

【0244】

実施例 91 : 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - [2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン及び 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - [2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオンの混合物 :

使用される実験プロトコルは、2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) - ベンゾニトリルが 2 - プロモベンゾニトリルと置き換わる以外は、実施例 68 の記載と同様である。

30

混合物の二成分は 5.44 及び 5.46 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンのNMRシフト(400MHz)により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 398.0 ; r.t. = 8.0 分

【0245】

実施例 92 : 2 - [2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル)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 - ジオン及び 2 - [2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル)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 - ジオンの混合物 :

使用される実験プロトコルは、2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) - ベンゾニトリルが 2 - プロモベンゾニトリルと置き換わり、N - (2 - アミノエチル)ピロリジンが N, N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は、実施例 68 の記載と同様である。

40

融点 : 166。

混合物の二成分は 5.43 及び 5.45 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンのNMRシフト(400MHz)により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 424.1 ; r.t. = 8.1 分

【0246】

実施例 93 : 5 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] アミノ } - 2 - [2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン及び 6 - { [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] アミノ } - 2 - [2 - フルオロ - 6 - (トリフ

50

ルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオンの混合物:

使用される実験プロトコルは、2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) - ベンゾニトリルが2 - プロモベンゾニトリルと置き換わり、N, N - ジメチルプロピレンジアミンがN, N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は実施例 68 の記載と同様である。

融点: 128。

混合物の二成分は 5.42 及び 5.43 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシグナルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC: MH⁺ = 412.0; r.t. = 8.0 分

【0247】

実施例 94: 2 - [2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)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 - ジオン及び 2 - [2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)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 - ジオンの混合物: 10

使用される実験プロトコルは、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) - ベンゾニトリルが2 - プロモベンゾニトリルと置き換わる以外は実施例 68 の記載と同様である。融点: 182。

混合物の二成分は 5.43 及び 5.46 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシグナルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC: MH⁺ = 414.0; r.t. = 8.3 分

【0248】

実施例 95: 2 - [2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)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 - ジオン及び 2 - [2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)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 - ジオンの混合物: 20

使用される実験プロトコルは、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) - ベンゾニトリルが2 - プロモベンゾニトリルと置き換わり、N - (2 - アミノエチル)ピロリジンがN, N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は、実施例 68 の記載と同様である。融点: 152。

混合物の二成分は 5.43 及び 5.45 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシグナルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。 30

MS - LC: MH⁺ = 440.0; r.t. = 8.5 分

【0249】

実施例 96: 2 - [2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - {[3 - (ジメチルアミノ)プロピル]アミノ} - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン及び 2 - [2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 6 - {[3 - (ジメチルアミノ)プロピル]アミノ} - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオンの混合物:

使用される実験プロトコルは、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) - ベンゾニトリルが2 - プロモベンゾニトリルと置き換わり、N, N - ジメチルプロピレンジアミンがN, N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は実施例 68 の記載と同様である。融点: 121。 40

混合物の二成分は 5.41 及び 5.43 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシグナルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC: MH⁺ = 428.0; r.t. = 8.4 分

【0250】

実施例 97: 2 - [2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル] - 5 - {[3 - (ジメチルアミノ)プロピル]アミノ} - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン及び 2 - [2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル] - 6 - {[3 - (ジメチルアミノ)プロピル]アミノ} - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオンの混合物:

使用される実験プロトコルは、2 - クロロ - 6 - フルオロベンゾニトリルが2 - プロモベンゾニトリルと置き換わる以外は実施例 68 の記載と同様である。 50

混合物の二成分は 5 . 4 3 及び 5 . 4 5 p p m であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 3 6 4 . 1 ; r.t. = 7 . 8 分

【 0 2 5 1 】

実施例 9 8 : 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 - ベンゾキサゾール - 4 , 7 - ジオン及び 2 - [2 - クロロ - 6 - 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 - ジオンの混合物 :

使用される実験プロトコルは、2 - クロロ - 6 - フルオロベンゾニトリルが 2 - ブロモベンゾニトリルと置き換わり、N - (2 - アミノエチル) ピロリジンが N , N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は実施例 6 8 の記載と同様である。融点 : 1 2 4 .

10

混合物の二成分は 5 . 4 2 及び 5 . 4 4 p p m であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 3 9 0 . 1 ; r.t. = 7 . 9 分

【 0 2 5 2 】

実施例 9 9 : 2 - [3 , 4 - ジメトキシフェニル] - 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 - ジオン及び 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 - ジオンの混合物 :

9 9 . 1) 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 (5 H) - オン :

20

使用される実験プロトコルは、3 , 4 - ジメトキシベンゾニトリルが 2 - フルオロベンゾニトリルと置き換わる以外は、段階 6 6 . 2 の記載と同様である。黄色固体が得られる。

MS - LC : MH⁺ = 2 7 4 . 0 ; r.t. = 8 . 9 分

【 0 2 5 3 】

9 9 . 2) 5 - ヨード - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 4 (5 H) - オン :

中間体 9 9 . 1 (5 0 0 m g 、 1 . 8 3 m m o l) の酢酸 (3 0 m l) 溶液は、9 6 時間室温でポリ [スチレン - c o - (4 - ビニルピリジニウムジクロロアイオデート (1 -))] (2 . 6 g ; 8 . 2 5 m 当量 ; B Sket ら、Bull.Chem.Soc.Jpn(1989)、62,3406-3408 に従い調製) (S i O₂ による T L C で確認 : 2 % M e O H / C H₂ C l₂) と処理される。ポリマーはろ過により除去され、揮発性成分が減圧下で留去される。残渣はカラムで精製され (S i O₂ : 1 % M e O H / C H₂ C l₂) 、黄色オイルが生成される。

30

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

【 0 2 5 4 】

9 9 . 3) 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 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 - ジオン及び 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 - ジオンの混合物 :

40

この化合物は、中間体 9 9 . 2 から段階 6 6 . 4 , 6 6 . 5 及び 6 6 . 6 で記載された操作方法で得られる。融点 : 1 8 1 .

混合物の二成分は 5 . 3 5 及び 5 . 3 6 p p m であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 3 7 2 . 1 ; r.t. = 7 . 6 分

【 0 2 5 5 】

実施例 1 0 0 : 2 - [2 - ブロモ - 3 - ピリジル] - 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 - ジオン及び 2 - [2 - ブロモ - 3 - ピリジル] - 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 - ジオンの混合物 :

50

使用される実験プロトコルは、2 - ブロモニコチノニトリルが2 - ブロモベンゾニトリルと置き換わる以外は実施例68の記載と同様である。融点：133℃。

混合物の二成分は5.43及び5.45 ppmであるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンのNMRシフト(400MHz)により特徴付けできる。

MS - LC: MH⁺ = 391.0; r.t. = 7.4分

【0256】

実施例101: 2 - シクロヘキシル - 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 - ジオン及び2 - シクロヘキシル - 6 - [(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 - ジオンの混合物:

101.1) N - (2, 5 - ジメトキシフェニル)シクロヘキサノカルボキサミド:

1 ml (7.62 mmol, 1.1当量)のシクロヘキサン酸クロライドが、1.05 g (6.89 mmol)の2, 5 - ジメトキシアニリンの10 mlトルエン/メタノール(1/1)混合溶液へ添加される。反応混合物は70℃で1.5時間継続撹拌され、室温へ戻された後、50 mlの水の中へ注がれる。目的生成物は2回50 mlのトルエンで抽出され、次に2回50 mlの水で洗浄される。有機相は併合されて、硫酸マグネシウムで乾燥され、溶媒が減圧下留去される。1.46 g (収率 = 67%)のN - (2, 5 - ジメトキシフェニル)シクロヘキサノカルボキサミドが得られ、更に精製せずに下記段階で使用される。

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,): 8.84(s, 1H, NH); 7.72 - 7.71(m, 1H, arom.H); 6.93 - 6.91(d, 1H, arom.H); 6.60 - 6.57(m, 1H, arom.H); 3.76(s, 3H, CH₃); 3.66(s, 3H, CH₃); 1.78 - 1.70(m, 6H, CH₂, CH); 1.38 - 1.24(m, 5H, CH₂)。 20

MS - LC: MH⁺ = 264.14; r.t. = 10.76分

【0257】

101.2) N - (2, 5 - ジメトキシフェニル)シクロヘキサノカルボチオアミド:

1.46 g (5.54 mmol)のN - (2, 5 - ジメトキシフェニル)シクロヘキサノカルボキサミドを、40 mlの無水トルエン溶液中へ配置する。溶液を100℃とし、3.34 g (8.26 mmol; 1.5当量)のLawesson試薬が、反応溶媒へ添加され、次に100℃で4時間継続撹拌される。室温へ戻された後、溶液は50 mlの氷水中へ注がれ、トルエンを使用して抽出される。有機相は硫酸マグネシウムで乾燥され、溶媒が留去される。N - (2, 5 - ジメトキシフェニル)シクロヘキサノカルボチオアミド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る(溶出液: ジクロロメタン/ヘプタン: 1/1次に3/2)。1.26 g (収率 = 81%)の生成物が黄色オイルの形状で得られる。 30

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,): 10.76(s, 1H, NH); 7.28 - 7.27(m, 1H, arom.H); 7.02 - 6.99(d, 1H, arom.H); 6.82 - 6.80(m, 1H, arom.H); 3.73(s, 3H, CH₃); 3.68(s, 3H, CH₃); 1.77 - 1.75(m, 4H, CH₂); 1.67 - 1.58(m, 3H, CH₂, CH); 1.31 - 1.15(m, 4H, 2CH₂)。 40

MS - LC: MH⁺ = 280.12; r.t. = 11.38分

【0258】

101.3) 2 - シクロヘキシル - 4, 7 - ジメトキシ - 1, 3 - ベンゾチアゾール:

1.26 g (4.50 mmol)のN - (2, 5 - ジメトキシフェニル)シクロヘキサノカルボチオアミドが、100 mlの1.5 M水酸化ナトリウム溶液(100 ml)中に溶解され、反応溶媒は0℃まで冷却され、次に25 mlの新たに調製した20%フェリシアン化カリウム水溶液(5.05 gのK₃[Fe(CN)₆]; 3.4当量)が添加される。反応混合物は室温で24時間継続撹拌される。次に1.1 g (収率 = 88%)の目的のベンゾチアゾール誘導体がろ過、冷水洗浄及び減圧下、P₂O₅の存在下で乾燥されて得られる。

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,): 6.95 - 6.85(dd, 2H, arom.H); 3.88(s 50

、6 H、2 C H₃) ; 3 . 1 0 - 3 . 0 4 (m、1 H、C H) ; 2 . 1 0 - 2 . 0 7 (m、2 H、C H₂) ; 1 . 8 1 - 1 . 7 7 (m、2 H、C H₂) ; 1 . 7 0 - 1 . 6 7 (m、1 H、C H) ; 1 . 5 7 - 1 . 5 1 (m、2 H、C H₂) ; 1 . 4 2 - 1 . 3 9 (m、2 H、C H₂) ; 1 . 2 6 - 1 . 2 8 (m、1 H、C H)。

MS - LC : MH⁺ = 2 7 8 . 0 9 ; r.t. = 1 1 . 9 1 分

【 0 2 5 9 】

1 0 1 . 4) 2 - シクロヘキシル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン :

1 g (3 . 6 1 m m o l) の 2 - シクロヘキシル - 4 , 7 - ジメトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾールが、アセトニトリル / 水混合物 (3 / 1) 中に 0 で懸濁され、次に 4 . 3 6 g (7 . 9 6 m m o l ; 2 . 2 当量) のセリウム (IV) 及び硝酸アンモニウムが懸濁液へ添加される。反応混合物は 1 . 5 時間室温で攪拌継続され、次に 0 . 7 8 g (収率 = 8 8 %) の 2 - シクロヘキシル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオンが、ろ過、冷水洗浄、減圧下乾燥により得られる。

NMR¹ H (DMSO - d₆、400MHz、) : 6 . 9 0 (s、2 H) ; 3 . 1 5 - 3 . 1 0 (m、1 H、C H) ; 2 . 1 0 - 2 . 0 7 (m、2 H、C H₂) ; 1 . 8 1 - 1 . 7 7 (m、2 H、C H₂) ; 1 . 6 5 - 1 . 7 0 (m、1 H、C H) ; 1 . 5 5 - 1 . 3 9 (m、5 H、C H、C H₂)。

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

【 0 2 6 0 】

1 0 1 . 5) N - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) シクロヘキサカルボキシアミド :

使用される実験プロトコルは、中間体 1 0 1 . 4 が中間体 1 5 . 3 と置き換わり、N , N - ジメチルエチレンジアミンがアニリンと置き換わる以外は、実施例 1 5 の段階 1 5 . 4 の記載と同様である。8 0 % 及び 9 % の 2 - シクロヘキシル - 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 - シクロヘキシル - 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 - ジオンの混合物が得られる。

NMR¹ H (DMSO - d₆、400MHz、) : 7 . 2 0 (t、1 H、N H) ; 5 . 4 9 及び 5 . 4 3 (2 s、H) ; 3 . 2 4 - 3 . 2 1 (m、2 H、C H₂) ; 3 . 0 9 - 3 . 1 2 (m、3 H、C H、C H₂) ; 2 . 1 9 (s、6 H、2 C H₃) ; 2 . 0 9 - 2 . 0 6 (m、2 H、C H₂) ; 1 . 8 0 - 1 . 7 7 (m、3 H、C H、C H₂) ; 1 . 5 3 - 1 . 4 9 (m、4 H、2 C H₂) ; 1 . 4 1 - 1 . 3 8 (m、1 H、C H)。

MS - LC : MH⁺ = 3 3 4 . 1 7 ; r.t. = 7 . 9 9 及び 8 . 0 6 分

【 0 2 6 1 】

実施例 1 0 2 ~ 1 1 3 の化合物は実施例 1 0 1 記載と同様な方法で得られる。

実施例 1 0 2 : 2 - シクロヘキシル - 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 - ジオン及び 2 - シクロヘキシル - 6 - [(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 - ジオンの混合物 :

MS - LC : MH⁺ = 3 6 0 . 1 6 ; r.t. = 8 . 1 4 及び 8 . 1 9 分

実施例 1 0 3 : 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 2 - チエン - 2 - イル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン及び 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 2 - チエン - 2 - イル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオンの混合物 :

MS - LC : MH⁺ = 3 6 0 . 0 1 ; r.t. = 7 . 7 8 及び 7 . 8 6 分

実施例 1 0 4 : 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 - ジオン及び 2 - (2 , 5 - ジクロロチエン - 3 - 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 - ジオンの混合物 :

MS - LC : MH⁺ = 4 0 1 . 8 6 ; r.t. = 8 . 4 4 及び 8 . 5 9 分

【 0 2 6 2 】

実施例 1 0 5 : 2 - (2 , 5 - ジクロロチエン - 3 - イル) - 5 - [(2 - ピロリジン - 1

10

20

30

40

50

- イルエチル)アミノ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン及び 2 - (2, 5 - ジクロロチエン - 3 - イル) - 6 - [(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 - ジオンの混合物:

MS - LC: MH⁺ = 427.87; r.t. = 8.63 及び 8.80 分

実施例 106: 2 - (2 - フリル) - 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 - ジオン及び 2 - (2 - フリル) - 6 - [(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 - ジオンの混合物:

MS - LC: MH⁺ = 344.04; r.t. = 7.57 及び 7.64 分

実施例 107: 5 - {[2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ} - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン及び 6 - {[2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ} - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオンの混合物:

MS - LC: MH⁺ = 358.18; r.t. = 7.88 及び 7.97 分

【0263】

実施例 108: 5 - {[2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ} - 2 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン及び 6 - {[2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ} - 2 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオンの混合物:

MS - LC: MH⁺ = 346.14; r.t. = 7.85 及び 7.94 分

実施例 109: 2 - (2 - 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 - ジオン及び 2 - (2 - 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 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオンの混合物:

MS - LC: MH⁺ = 372.14; r.t. = 7.97 及び 8.06 分

実施例 110: 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 - ジオン及び 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 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオンの混合物:

MS - LC: MH⁺ = 372.05; r.t. = 7.98 及び 8.07 分

【0264】

実施例 111: 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 - ジオン及び 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 - ジオンの混合物:

MS - LC: MH⁺ = 346.05; r.t. = 7.87 及び 7.95 分

実施例 112: 2 - (2, 6 - 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 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン及び 2 - (2, 6 - 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 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオンの混合物:

MS - LC: MH⁺ = 390.04; r.t. = 7.89 及び 7.95 分

実施例 113: 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 - ジオン及び 2 - (2, 6 - 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 - ジオンの混合物:

MS - LC: MH⁺ = 364.05; r.t. = 7.78 及び 7.83 分

【0265】

実施例 114: 5 - [[2 - (ジメチルアミノ)エチル](エチル)アミノ] - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン:

この化合物は、N, N, N' - トリメチルエチレンジアミンが 4 - (2 - アミノエチル)

10

20

30

40

50

モルホリンと置き換わる以外は実施例 1 記載と同様な方法で得られる。

$\text{NMR}^1\text{H}(\text{DMSO-d}_6, 400\text{MHz})$: 5.53 (s, 1H, CH); 3.73 - 3.70 (t, 2H, CH₂); 2.93 (s, 3H, CH₃); 2.74 (s, 3H, CH₃); 2.32 - 2.30 (t, 2H, CH₂); 1.92 (s, 6H, 2CH₃)。

MS - LC: MH⁺ = 280.11; r.t. = 7.03 分

【0266】

実施例 115: 5 - [[2 - (ジメチルアミノ)エチル] (メチル)アミノ] - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオン:

この化合物は、N, N - ジメチル - N' - エチレンジアミンが 4 - (2 - アミノエチル)モルホリンと置き換わる以外は実施例 1 記載と同様な方法で得られる。

MS - LC: MH⁺ = 294.07; r.t. = 7.20 分

【0267】

実施例 116: 2 - [2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロ - 3 - ピリジル] - 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 - ジオン及び 2 - [2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロ - 3 - ピリジル] - 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 - ジオンの混合物:

使用される実験プロトコルは、2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチノニトリルが 2 - プロモベンゾニトリルと置き換わる以外は実施例 68 の記載と同様である。

MS - LC: MH⁺ = 399.1; r.t. = 8.1 分

【0268】

実施例 117: 2 - [2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロ - 3 - ピリジル] - 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 - ジオン及び 2 - [2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロ - 3 - ピリジル] - 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 - ジオンの混合物:

使用される実験プロトコルは、2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチノニトリルが 2 - プロモベンゾニトリルと置き換わり、N - (2 - アミノエチル)ピロリジンが N, N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は実施例 68 の記載と同様である。

MS - LC: MH⁺ = 399.1; r.t. = 8.1 分

【0269】

実施例 118: 2 - (2, 4 - 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 - ジオン及び 2 - (2, 4 - 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 - ジオンの混合物:

使用される実験プロトコルは、2, 4 - ジフルオロベンゾニトリルが 2 - プロモベンゾニトリルと置き換わる以外は実施例 68 の記載と同様である。

MS - LC: MH⁺ = 348.1; r.t. = 7.8 分

【0270】

実施例 119: 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン及び 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオンの混合物:

使用される実験プロトコルは、2, 3, 4 - トリフルオロベンゾニトリルが 2 - プロモベンゾニトリルと置き換わる以外は実施例 68 の記載と同様である。融点: 156。

MS - LC: MH⁺ = 366.1; r.t. = 8.0 分

【0271】

実施例 120: 5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン及び 6 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオンの混合物:

使用される実験プロトコルは、2, 3, 4 - トリフルオロベンゾニトリルが 2 - プロモ

ベンゾニトリルと置き換わり、N - (2 - アミノエチル)ピロリジンがN , N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は実施例 6 8 の記載と同様である。

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

【 0 2 7 2 】

実施例 1 2 1 : 2 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 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 - ジオン及び 2 - (3 - フルオロ - 4 - 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 - ジオンの混合物 :

使用される実験プロトコルは、3 - フルオロ - 4 - メチルベンゾニトリルが2 - ブロモベンゾニトリルと置き換わる以外は実施例 6 8 の記載と同様である。融点 : 1 7 9 。

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

【 0 2 7 3 】

実施例 1 2 2 : 2 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 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 - ジオン及び 2 - (3 - フルオロ - 4 - 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 - ジオンの混合物 :

使用される実験プロトコルは、3 - フルオロ - 4 - メチルベンゾニトリルが2 - ブロモベンゾニトリルと置き換わり、N - (2 - アミノエチル)ピロリジンがN , N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は実施例 6 8 の記載と同様である。

MS - LC : MH⁺ = 3 7 0 . 1 ; r.t. = 8 . 2 分

【 0 2 7 4 】

実施例 1 2 3 ~ 1 2 7 の化合物は実施例 1 0 1 記載と同様な方法で得られる。

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

MS - LC : MH⁺ = 3 6 2 . 0 7 ; r.t. = 8 . 1 1 及び 8 . 2 0 分

実施例 1 2 4 : 2 - (4 - クロロフェニル) - 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 - ジオン及び 2 - (4 - 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 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオンの混合物 :

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

【 0 2 7 5 】

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

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

実施例 1 2 6 : 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 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン及び 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 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオンの混合物 :

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

【 0 2 7 6 】

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

MS - LC : MH⁺ = 4 0 8 . 0 2 ; r.t. = 7 . 9 7 及び 8 . 0 5 分

【 0 2 7 7 】

10

20

30

40

50

実施例 128 ~ 131 の化合物は実施例 66 記載と同様な方法で得られる。

実施例 128 : 2 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 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 - ジオン及び 2 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 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 - ジオンの混合物 :

混合物の二成分は 5.35 及び 5.37 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 356.07 ; r.t. = 7.72 分

【0278】

実施例 129 : 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 - ジオン及び 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 - ジオンの混合物 :

10

混合物の二成分は 5.36 及び 5.38 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 340.18 ; r.t. = 8.24 分

【0279】

実施例 130 : 2 - (4 - エチルフェニル) - 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 - ジオン及び 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 - ジオンの混合物 :

20

混合物の二成分は 5.35 及び 5.36 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

MS - LC : MH⁺ = 366.15 ; r.t. = 8.34 分

【0280】

実施例 131 : 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオン及び 6 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 4, 7 - ジオンの混合物 :

混合物の二成分は 5.39 及び 5.40 ppm であるベンゾキサゾールジオン環のシングルプロトンの NMR シフト (400MHz) により特徴付けできる。

30

MS - LC : MH⁺ = 360.09 ; r.t. = 7.67 分

【0281】

実施例 132 : 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 :

132.1) 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が、5 g (32.6 mmol) の 3, 5 - ジメトキシアニリンの 100 ml 無水トルエン溶液中へ添加される。反応溶媒は 70 °C 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。目的生成物は白色粉の形で得られ (8.75 g ; 収率 97%)、更に精製せずに下記段階で使用される。

40

MS - LC : MH⁺ = 294.11 ; r.t. = 9.93 分

【0282】

132.2) 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アミド :

20.3 g (50 mmol ; 1.5 当量) の Lawesson 試薬が、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が 150 ml の無水トルエンに溶解された溶液中へ添加される。反応溶媒は 120 °C 8 時間で継続攪

50

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

【0283】

132.3) 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のソーダ溶液中に1.5 Mで溶解された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、次に生成し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、次に有機相は飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄される。減圧下で濃縮後、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)、追加的に2 gの目的生成物(全収率 = 86%)が得られる。融点: 136 - 138。

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,): 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)。 10

MS - LC: MH⁺ = 308.12; r.t. = 11.48分

【0284】

132.4) 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:

132.4.1) 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水溶液が、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-ベンゾチアゾールの75 ml酢酸エチ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。有機相は硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され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種の成分が分離される: 30

0.3 g (収率 = 10%)の2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-メトキシ-1,3-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(収率45%)が、オレンジ色粉の形状で得られる。

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,): 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)。 40

MS - LC: MH⁺ = 353.05; r.t. = 11.30分

【0285】

132.4.2) 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:

230 mg (0.65 mmol)の中間体132.4.1の15 mlの濃塩酸溶液と、5 mlの水中の0.5 g (2.2 mmol; 3.4当量)の塩化スズ二水和物とが反応させられる。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、有機相は併合されて、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 50

れ、ろ過されて、減圧下で濃縮後、目的生成物が黄色オイルの形で得られる。これは更に精製せずに下記で使用される。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz,): 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, CH_3); 3.90 (s, 3 H, CH_3).

MS - LC: $\text{MH}^+ = 323.10$; r.t. = 9.86 分

【0286】

132.4.3) 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 水溶液が、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 酢酸エチル溶液へ添加される。反応混合物は室温で 1 時間 30 分激しく継続攪拌され、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 (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。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz,): 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, CH_3).

MS - LC: $\text{MH}^+ = 308.05$; r.t. = 9.99 分

【0287】

132.5) 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:

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 無水エタノール溶液へ添加される。反応混合物は 70 で 2 時間で攪拌され、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る (溶出液: ジクロロメタン中 5% メタノール)。130 mg (収率 = 57%) の目的化合物は赤色粉の形で得られる。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz,): 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, CH_2); 2.53 (m, 2 H, CH_2); 2.20 (s, 6 H, 2 CH_3).

MS - LC: $\text{MH}^+ = 364.14$; r.t. = 7.85 分

【0288】

実施例 133 ~ 138 の化合物は、第一段階で適切なアシル塩素が、2, 6 - ジフルオロベンゾイルクロライドと置き換わり、実施例 134, 136 及び 138 の最終段階で N - (2 - アミノエチル)ピロリジンが N, N - ジメチルエチレンジアミンと置き換わる以外は実施例 132 記載と同様な方法で得られる。

【0289】

実施例 133: 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:

133.1) 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:

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz,): 10.20 (s, 1 H, NH); 7.47 (s, 1 H, arom. H); 6.95 (s, 1 H, arom. H); 6.27 (s, 1 H, arom. H); 3.72 (s, 6 H, 2 CH_3).

MS - LC: $\text{MH}^+ = 332.01$; r.t. = 11.08 分

133.2) 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:

10

20

30

40

50

NMR^1H (DMSO-d₆, 400MHz、): 1 1 . 9 6 (s、 1 H、 NH); 7 . 3 0 (s、 1 H、 arom. H); 7 . 2 5 (s、 1 H、 arom. H); 6 . 4 4 (s、 1 H、 arom. H); 3 . 7 4 (s、 6 H、 2 C H₃).

MS - LC: MH⁺ = 3 4 8 . 0 0 ; r.t. = 1 1 . 5 5 分

【 0 2 9 0 】

1 3 3 . 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 :

NMR^1H (DMSO-d₆, 400MHz、): 7 . 7 2 (s、 1 H、 arom. H); 7 . 2 2 (s、 1 H、 arom. H); 6 . 7 3 (s、 1 H、 arom. H); 3 . 9 6 (s、 3 H、 C H₃); 3 . 8 6 (s、 3 H、 C H₃).

10

MS - LC: MH⁺ = 3 4 5 . 9 4 ; r.t. = 1 2 . 7 7 分

1 3 3 . 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 :

NMR^1H (DMSO-d₆, 400MHz、): 7 . 7 5 (s、 1 H、 arom. H); 6 . 3 1 (s、 1 H、 C H); 3 . 8 8 (s、 3 H、 C H₃).

MS - LC: MH⁺ = 3 4 5 . 9 8 ; r.t. = 1 1 . 5 2 分

【 0 2 9 1 】

1 3 3 . 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 :

NMR^1H (DMSO-d₆, 400MHz、): 7 . 7 2 (s、 1 H、 arom. H); 7 . 5 1 (m、 1 H、 NH.); 5 . 5 8 (s、 1 H、 C H); 3 . 3 6 (m、 2 H、 C H₂); 2 . 5 4 (m、 2 H、 C H₂); 2 . 2 0 (s、 6 H、 2 C H₃).

20

MS - LC: MH⁺ = 4 0 2 . 0 6 ; r.t. = 8 . 4 2 分

【 0 2 9 2 】

実施例 1 3 4 : 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⁺ = 4 2 7 . 9 7 ; r.t. = 8 . 7 0 分

【 0 2 9 3 】

実施例 1 3 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 :

30

1 3 5 . 1) N - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - フルオロベンズアミド :

NMR^1H (DMSO-d₆, 400MHz、): 1 0 . 1 5 (s、 1 H、 NH); 8 . 0 1 (m、 2 H、 arom. H); 7 . 3 6 (m、 2 H、 arom. H); 7 . 0 5 (m、 2 H、 arom. H); 6 . 2 6 (s、 1 H、 arom. H); 3 . 7 3 (s、 6 H、 2 C H₃).

MS - LC: MH⁺ = 2 7 6 . 1 7 ; r.t. = 1 0 . 0 7 分

【 0 2 9 4 】

1 3 5 . 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⁺ = 2 9 2 . 1 7 ; r.t. = 1 0 . 7 2 分

1 3 5 . 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 :

40

NMR^1H (DMSO-d₆, 400MHz、): 8 . 1 1 (m、 2 H、 arom. H); 7 . 4 0 (m、 2 H、 arom. H); 7 . 2 2 (s、 1 H、 arom. H); 6 . 6 9 (s、 1 H、 arom. H); 3 . 9 5 (s、 3 H、 C H₃); 3 . 8 6 (s、 3 H、 C H₃).

MS - LC: MH⁺ = 2 9 0 . 0 7 ; r.t. = 1 1 . 9 3 分

【 0 2 9 5 】

1 3 5 . 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 :

NMR^1H (DMSO-d₆, 400MHz、): 8 . 1 5 (m、 2 H、 arom. H); 7 . 4 2 (m、 2 H、 arom. H); 6 . 2 8 (s、 1 H、 C H); 3 . 8 7 (s、 3 H、 C H₃).

50

MS - LC : MH⁺ = 290.14 ; r.t. = 11.95 分

135.5) 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 :

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,) : 8.11 (m, 2 H, arom.H) ; 7.48 (m, 1 H, NH) ; 7.41 (m, 2 H, arom.H) ; 5.57 (s, 1 H, CH) ; 3.26 (m, 2 H, CH₂) ; 2.55 (m, 2 H, CH₂) ; 2.22 (s, 6 H, 2 CH₃)。

MS - LC : MH⁺ = 346.18 ; r.t. = 8.01 分

【 0296 】

実施例 136 : 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 :

10

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,) : 8.12 (m, 2 H, arom.H) ; 7.58 (m, 1 H, NH) ; 7.41 (m, 2 H, arom.H) ; 5.55 (s, 1 H, CH) ; 3.41 (m, 2 H, CH₂) ; 2.69 (m, 2 H, CH₂) ; 2.51 (m, 2 H, CH₂) ; 2.44 (m, 2 H, CH₂) ; 1.70 (m, 4 H, 2 CH₂)。

MS - LC : MH⁺ = 372.19 ; r.t. = 8.12 分

【 0297 】

実施例 137 : 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 :

137.1) 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 :

20

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,) : 10.69 (s, 1 H, NH) ; 7.53 (m, 1 H, arom.H) ; 7.43 (m, 1 H, arom.H) ; 7.37 (m, 1 H, arom.H) ; 6.93 (m, 2 H, arom.H) ; 6.29 (s, 1 H, arom.H) ; 3.72 (s, 6 H, 2 CH₃)。

MS - LC : MH⁺ = 310.15 ; r.t. = 10.11 分

【 0298 】

137.2) 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 :

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,) : 7.41 (m, 2 H, arom.H) ; 7.27 (m, 3 H, arom.H) ; 6.46 (s, 1 H, arom.H) ; 3.75 (s, 6 H, 2 CH₃)。

MS - LC : MH⁺ = 326.09 ; r.t. = 10.73 分

30

137.3) 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 :

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,) : 7.66 (m, 1 H, arom.H) ; 7.56 (m, 1 H, arom.H) ; 7.47 (m, 1 H, arom.H) ; 7.30 (s, 1 H, arom.H) ; 6.77 (s, 1 H, arom.H) ; 3.96 (s, 3 H, CH₃) ; 3.88 (s, 3 H, CH₃)。

MS - LC : MH⁺ = 324.03 ; r.t. = 11.60 分

【 0299 】

137.4) 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 :

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,) : 7.69 (m, 1 H, arom.H) ; 7.61 (m, 1 H, arom.H) ; 7.52 (m, 1 H, arom.H) ; 6.32 (s, 1 H, CH) ; 3.88 (s, 3 H, CH₃)。

40

MS - LC : MH⁺ = 324.03 ; r.t. = 9.23 分

137.5) 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 :

NMR¹H(DMSO-d₆, 400MHz,) : 7.67 (s, 1 H, arom.H) ; 7.59 (m, 1 H, arom.H) ; 7.55 (m, 1 H, NH) ; 7.49 (m, 1 H, arom.H) ; 5.61 (s, 1 H, CH) ; 3.36 (m, 2 H, CH₂) ; 2.54 (m, 2 H, CH₂) ; 2.19 (s, 6 H, 2 CH₃)。

MS - LC : MH⁺ = 380.10 ; r.t. = 7.88 分

50

【0300】

実施例138：2-(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

【0301】

実施例1～131の一般式(I)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。

【0302】

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、酵素添加なしのバッファで行われる。生成物は40μMから開始する濃度減少で測定される。反応は500μM最終でOMFP溶液の添加により開始される(100%DMSOの12.5mM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304時間後、蛍光発光測定はOD475nm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。

【0303】

ii) 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Mia-Paca2及びDU145の治療効果を試験する。セルラインDU145(ヒト前立腺癌細胞)、Mia-Paca2(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/lのペニシリン及び50mg/l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2mM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80μl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10μM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、ホルマザンの形成に至るテトラゾリウム塩WST1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IC₅₀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10⁻²Mで溶解され、最後に0.1%DMSOの培地中で使用される。

【0304】

試験結果；

a) 実施例1～98、101～104及び107～115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10μM以下のIC₅₀を有する。

b) 実施例 1 ~ 9、11、14 ~ 34、36 ~ 53、55 ~ 58、60 ~ 98 及び 101 ~ 115 の化合物は、Mia-Paca2 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 ~ 9、11、14 ~ 34、36 ~ 53、55 ~ 58、60 ~ 98 及び 101 ~ 115 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。

【0305】

一般式 (IV) の化合物の実施例：

[7 - (2 - (R) - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - (S) - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ - [1, 2a] - ピラジン] 二量体テトラ塩酸の製造：

ステージ 1：[7 - (2 - (R) - t - ブチルオキシカルボニルアミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - (S) - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ - [1, 2a] - ピラジン] 二量体：

2 当量の (S) - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ - [1, 2a] - ピラジン (国際公開 97/30053 号に記載されているプロトコルにより得られる) と、1 当量の Boc - L - シスチンとの縮合が、ジメチルホルムアミド中 HBTU 及びジイソプロピルエチルアミンの存在下で行われる。反応完了後、反応溶媒は水で希釈され、生成物がろ過で得られる。シリカでのクロマトグラフィーによる精製により、生成物が収率 60% で単離される。

【0306】

ステージ 2：[7 - (2 - (R) - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - (S) - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ - [1, 2a] - ピラジン] 二量体テトラ塩酸：

段階 1 の生成物がイソプロパノール中に溶解される。0 で冷却後、過剰の HCl のイソプロパノール溶液が、Boc 脱保護により生成するガスの放出速度を検出しながら滴下される。一晚室温で攪拌後、反応完了によりテトラ塩酸の in situ 結晶化が生じる。反応溶媒は次に 0 で冷却され、結晶化が完了する。結晶のろ過、イソプロパノールでの洗浄、及び真空乾燥により、目的生成物が収率 75% で単離される。

【0307】

本発明の組み合わせの実施例

A) HT - 29 細胞での細胞増殖試験

本発明の組み合わせの実施例として示された組み合わせは、その生物学的活性に関して試験され、組み合わせの結果は、使用された組み合わせの化合物それぞれから別々に得られた結果と比較される。結果を得るために使用された試験プロトコルを下記に示す。

【0308】

セルライン；

HT - 29 セルライン (ヒト結腸癌細胞) 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。

in vitro 細胞増殖の測定；

HT - 29 細胞 (2000 細胞 / ウェル) が 96 ウェルプレートで培養される。

第 0 日に、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 / l のペニシリン及び 50 mg / l 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 90 μl 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、これらの細胞を接種した。

細胞を第 1 日に、別々に又は組み合わせた 2 個の生成物の複数の濃度を 120 時間同時並行して処理した。

この期間の最後に (D6、第 6 日)、細胞増殖の定量化は、生存細胞中のミトコンドリア

10

20

30

40

50

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それぞれ個々の生成物及びそれぞれの組み合わせ当たり 4 個の複製物の測定で行われる。これはそれぞれの処理の最後の生存細胞の数の決定を可能にする。

【 0 3 0 9 】

B) 本発明の組み合わせ

組み合わせ 1 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン塩酸 (A1)

10

組み合わせた抗癌剤 = 5 - フルオロウラシル (B1)

【 0 3 1 0 】

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果 (生存細胞 % で表す。) を下記表に示す。

【 0 3 1 1 】

【 表 1 】

化合物 A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物 A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物 B1 ($2.5 \times 10^{-6} \text{M}$)	化合物 B1 ($2.5 \times 10^{-6} \text{M}$) 単独
3 5	1 3	4 2

20

【 0 3 1 2 】

組み合わせ 2 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン塩酸 (A1)

組み合わせた抗癌剤 = マイトマイシン C (B2)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果 (生存細胞 % で表す。) を下記表に示す。

30

【 0 3 1 3 】

【 表 2 】

化合物 A1 ($2.5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物 A1 ($2.5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物 B2 (10^{-7}M)	化合物 B2 (10^{-7}M) 単独
9 1	3 6	4 9

【 0 3 1 4 】

組み合わせ 3 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン塩酸 (A1)

組み合わせた抗癌剤 = タキソール (B3)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果 (生存細胞 % で表す。) を下記表に示す。

40

【 0 3 1 5 】

【表 3】

化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B3 ($5 \times 10^{-9} \text{M}$)	化合物B3 ($5 \times 10^{-9} \text{M}$) 単独
1 8	9	7 4

【0316】

組み合わせ 4 :

10

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 -
メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン塩酸 (A1)

組み合わせた抗癌剤 = シスプラチン (B4)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果 (生存細胞 % で表す。) を
下記表に示す。

【0317】

【表 4】

化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B4 (10^{-5}M)	化合物B4 (10^{-5}M) 単独
3 1	1 1	3 3

20

【0318】

組み合わせ 5 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 -
メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン塩酸 (A1)

組み合わせた抗癌剤 = メトトレキサート (B5)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果 (生存細胞 % で表す。) を
下記表に示す。

30

【0319】

【表 5】

化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B5 ($5 \times 10^{-9} \text{M}$)	化合物B5 ($5 \times 10^{-9} \text{M}$) 単独
2 7	1 7	8 3

40

【0320】

組み合わせ 6 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 -
メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン塩酸 (A1)

組み合わせた抗癌剤 = ドキソルビシン (B6)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果 (生存細胞 % で表す。) を
下記表に示す。

【0321】

【表 6】

化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B6 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$)	化合物B6 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独
2 5	9	3 8

【0322】

組み合わせ 7 :

10

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 -
メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン塩酸 (A1)

組み合わせた抗癌剤 = 4 - (2 - プロモフェニル) - 1 - (2 - (1 - ((4 - シアノ - 3 -
メトキシ)フェニルメチル)イミダゾ - 5 - イル) - 1 - オキシエチル) - 1 , 2 - ジヒドロ
- 8 - フルオロイミダゾ [1 , 2 a] [1 , 4] - ベンゾジアゼピン (B7)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果(生存細胞%で表す。)を
下記表に示す。

【0323】

【表 7】

化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B7 (10^{-5}M)	化合物B7 (10^{-5}M) 単独
5 1	1 4	9 2

20

【0324】

組み合わせ 8 :

30

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 -
メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン塩酸 (A1)

組み合わせた抗癌剤 = 8 - プロモ - 2 - (1 R - イソプロピル - 2 - ヒドロキシエチル
アミノ) - 4 - (3 - フルオロフェニルメチルアミノ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] - 1 , 3
, 5 - トリアジン (B8)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果(生存細胞%で表す。)を
下記表に示す。

【0325】

【表 8】

化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B8 (10^{-6}M)	化合物B8 (10^{-6}M) 単独
4 7	6	6 9

40

【0326】

組み合わせ 9 :

50

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 -
メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン塩酸 (A1)

組み合わせた抗癌剤 = (1 R) - 1 - [({ (2 R) - 2 - アミノ - 3 - [(8 S) - 8 - (シ
クロヘキシルメチル) - 2 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジ

ン - 7 (8 H) - イル] - 3 - オキソプロピル}ジチオ)メチル] - 2 - [(8 S) - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ[1 , 2 - a]ピラジ
ン - 7 (8 H) - イル] - 2 - オキソエチルアミンテトラ塩酸 (B9)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果(生存細胞%で表す。)を下記表に示す。

【0327】

【表9】

化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B9 (10^{-5}M)	化合物B9 (10^{-5}M) 単独
36	9	38

10

【0328】

組み合わせ10:

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 -
メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン塩酸 (A1)

組み合わせた抗癌剤 = アムサクリン (B10)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果(生存細胞%で表す。)を
下記表に示す。

20

【0329】

【表10】

化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B10 (10^{-7}M)	化合物B10 (10^{-7}M) 単独
42	39	89

30

【0330】

組み合わせ11:

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 -
メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン塩酸 (A1)

組み合わせた抗癌剤 = SN - 38 (B11)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果(生存細胞%で表す。)を
下記表に示す。

【0331】

【表11】

化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B11 ($5 \times 10^{-9} \text{M}$)	化合物B11 ($5 \times 10^{-9} \text{M}$) 単独
44	7	98

40

【0332】

組み合わせ12:

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 -
メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン塩酸 (A1)

50

組み合わせた抗癌剤 = ジフロモテカン (B12)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果(生存細胞%で表す。)を下記表に示す。

【 0 3 3 3 】

【表 1 2】

化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B12 (10^{-9}M)	化合物B12 (10^{-9}M) 単独
3 3	2 2	8 3

10

【 0 3 3 4 】

組み合わせ 1 3 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン塩酸 (A1)

組み合わせた抗癌剤 = BN - 80927又は(+)-9-クロロ-5-エチル-5-ヒドロキシ-10-メチル-12-(4-メチルピペリジノメチル)-4,5,13,15-テトラヒドロ-1H,3H-オキセピノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2c]キノリン-3,15-ジオン塩酸 (B13)

20

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果(生存細胞%で表す。)を下記表に示す。

【 0 3 3 5 】

【表 1 3】

化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A1 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B13 (10^{-9}M)	化合物B13 (10^{-9}M) 単独
4 3	3 2	9 1

30

【 0 3 3 6 】

組み合わせ 1 4 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 5 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ } - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオン塩酸 (A1)

組み合わせた抗癌剤 = ロスコビチン (B14)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果(生存細胞%で表す。)を下記表に示す。

【 0 3 3 7 】

【表 1 4】

化合物A1 (10^{-6}M) 単独	化合物A1 (10^{-6}M) + 化合物B14 ($5 \times 10^{-5} \text{M}$)	化合物B14 ($5 \times 10^{-5} \text{M}$) 単独
3 6	0	4 4

40

【 0 3 3 8 】

組み合わせ 1 5 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = メナジオン (A2)

50

組み合わせた抗癌剤 = ロスコビチン (B14)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果(生存細胞%で表す。)を下記表に示す。

【0339】

【表15】

化合物A2($4 \times 10^{-5}M$) 単独	化合物A2($4 \times 10^{-5}M$) + 化合物B14 ($5 \times 10^{-5}M$)	化合物B14 ($5 \times 10^{-5}M$) 単独
7	0	47

10

【0340】

組み合わせ16:

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = メナジオン (A2)

組み合わせた抗癌剤 = 8 - プロモ - 2 - (1 R - イソプロピル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) - 4 - (3 - フルオロフェニルメチルアミノ) - ピラゾロ[1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン (B8)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果(生存細胞%で表す。)を下記表に示す。

20

【0341】

【表16】

化合物A2($4 \times 10^{-5}M$) 単独	化合物A2($4 \times 10^{-5}M$) + 化合物B8 ($10^{-6}M$)	化合物B8 ($10^{-6}M$) 単独
33	4	17

【0342】

組み合わせ17 ~ 19で得られる結果は、組み合わせ11 ~ 13で観察されるものと同様である。

30

組み合わせ17:

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 2 - メチル - 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 - ジオンベンゾエート (A3)

組み合わせた抗癌剤 = ジフロモテカン (B12)

組み合わせ18:

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 2 - メチル - 5 - [(2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオンベンゾエート (A4)

組み合わせた抗癌剤 = BN - 80927又は(+)-9 - クロロ - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 10 - メチル - 12 - (4 - メチルピペリジノメチル) - 4, 5, 13, 15 - テトラヒドロ - 1H, 3H - オキセピノ[3', 4': 6, 7]インドリジノ[1, 2c]キノリン - 3, 15 - ジオン塩酸 (B13)

40

組み合わせ19:

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 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 (A5)

組み合わせた抗癌剤 = ジフロモテカン (B12)

【0343】

組み合わせ20 ~ 22で得られる結果は、組み合わせ8で観察されるものと同様である。

50

組み合わせ 2 0 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 2 - メチル - 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 - ジオンベンゾエート (A3)

組み合わせた抗癌剤 = 8 - プロモ - 4 - [(3 - ピリジル) メチルアミノ] - 2 - メチル
チオ - ピラゾロ [1 , 5 - a] - 1 , 3 , 5 - トリアジン (B15)

組み合わせ 2 1 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 2 - メチル - 5 - [(2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)
アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオンベンゾエート (A4)

組み合わせた抗癌剤 = 8 - プロモ - 2 - (1 R - イソプロピル - 2 - ヒドロキシエチル
アミノ) - 4 - (3 - フルオロフェニルメチルアミノ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] - 1 , 3
, 5 - トリアジン (B8)

組み合わせ 2 2 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 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 (A5)

組み合わせた抗癌剤 = 8 - プロモ - 2 - (1 R - イソプロピル - 2 - ヒドロキシエチル
アミノ) - 4 - (3 - ピリジルメチルアミノ) ピラゾロ [1 , 5 - a] - 1 , 3 , 5 - トリ
アジン (B16)

【 0 3 4 4 】

組み合わせ 2 3 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 2 - メチル - 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 - ジオンベンゾエート (A3)

組み合わせた抗癌剤 = タキソール (B3)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果 (生存細胞 % で表す。) を下
記表に示す。

【 0 3 4 5 】

【 表 1 7 】

化合物A3 ($1.25 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A3 ($1.25 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B3 ($5 \times 10^{-9} \text{M}$)	化合物B3 ($5 \times 10^{-9} \text{M}$) 単独
9 1	3 2	5 4

【 0 3 4 6 】

組み合わせ 2 4 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 2 - メチル - 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 - ジオンベンゾエート (A3)

組み合わせた抗癌剤 = S N - 3 8 (B11)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果 (生存細胞 % で表す。) を
下記表に示す。

【 0 3 4 7 】

【 表 1 8 】

化合物A3 ($2.5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A3 ($2.5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B11 (10^{-8}M)	化合物B11 (10^{-8}M) 単独
7 5	4 0	7 3

【 0 3 4 8 】

組み合わせ 2 5 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 2 - メチル - 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 - ジオンベンゾエート (A3)

組み合わせた抗癌剤 = マイトマイシン C (B2)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果 (生存細胞 % で表す。) を
下記表に示す。

【 0 3 4 9 】

【 表 1 9 】

化合物A3 ($2.5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A3 ($2.5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B2 ($5 \times 10^{-8} \text{M}$)	化合物B2 ($5 \times 10^{-8} \text{M}$) 単独
8 4	5 5	8 2

10

【 0 3 5 0 】

組み合わせ 2 6 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 2 - メチル - 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 - ジオンベンゾエート (A3)

組み合わせた抗癌剤 = ドキソルビシン (B6)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果 (生存細胞 % で表す。) を
下記表に示す。

【 0 3 5 1 】

【 表 2 0 】

化合物A3 ($2.5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A3 ($2.5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B6 (10^{-7}M)	化合物B6 (10^{-7}M) 単独
7 3	5 8	7 5

20

30

【 0 3 5 2 】

組み合わせ 2 7 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 2 - メチル - 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 - ジオンベンゾエート (A3)

組み合わせた抗癌剤 = 8 - プロモ - 2 - (1 R - イソプロピル - 2 - ヒドロキシエチル
アミノ) - 4 - (3 - フルオロフェニルメチルアミノ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] - 1 , 3
, 5 - トリアジン (B8)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果 (生存細胞 % で表す。) を
下記表に示す。

【 0 3 5 3 】

【 表 2 1 】

化合物A3 ($1.25 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A3 ($1.25 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B8 (10^{-6}M)	化合物B8 (10^{-6}M) 単独
8 9	1 2	2 1

40

【 0 3 5 4 】

50

組み合わせ 28 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 2 - メチル - 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 - ジオンベンゾエート (A3)

組み合わせた抗癌剤 = シスプラチン (B4)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果 (生存細胞 % で表す。) を
下記表に示す。

【 0 3 5 5 】

【表 2 2】

化合物A3 ($2.5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A3 ($2.5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B4 (10^{-5}M)	化合物B4 (10^{-5}M) 単独
7 8	3 6	7 5

10

【 0 3 5 6 】

組み合わせ 29 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 2 - メチル - 5 - [(2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)
アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオンベンゾエート (A4)

組み合わせた抗癌剤 = タキソール (B3)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果 (生存細胞 % で表す。) を
下記表に示す。

【 0 3 5 7 】

【表 2 3】

化合物A4 ($2.5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A4 ($2.5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B3 ($5 \times 10^{-9} \text{M}$)	化合物B3 ($5 \times 10^{-9} \text{M}$) 単独
9 4	3 3	5 1

20

30

【 0 3 5 8 】

組み合わせ 30 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 2 - メチル - 5 - [(2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)
アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオンベンゾエート (A4)

組み合わせた抗癌剤 = SN - 38 (B11)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果 (生存細胞 % で表す。) を
下記表に示す。

【 0 3 5 9 】

【表 2 4】

化合物A4 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A4 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B11 (10^{-8}M)	化合物B11 (10^{-8}M) 単独
7 8	4 2	6 7

40

【 0 3 6 0 】

組み合わせ 31 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 2 - メチル - 5 - [(2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)

50

アミノ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオンベンゾエート (A4)

組み合わせた抗癌剤 = ジフロモテカン (B12)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果 (生存細胞 % で表す。) を下記表に示す。

【 0 3 6 1 】

【 表 2 5 】

化合物A4 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A4 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B12 (10^{-9}M)	化合物B12 (10^{-9}M) 単独
7 9	5 8	8 9

10

【 0 3 6 2 】

組み合わせ 3 2 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 2 - メチル - 5 - [(2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)

アミノ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオンベンゾエート (A4)

組み合わせた抗癌剤 = マイトマイシン C (B2)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果 (生存細胞 % で表す。) を下記表に示す。

20

【 0 3 6 3 】

【 表 2 6 】

化合物A4 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A4 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B2 ($5 \times 10^{-8} \text{M}$)	化合物B2 ($5 \times 10^{-8} \text{M}$) 単独
7 4	8 3	8 8

【 0 3 6 4 】

組み合わせ 3 3 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 2 - メチル - 5 - [(2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)

アミノ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオンベンゾエート (A4)

組み合わせた抗癌剤 = マイトマイシン C (B2)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果 (生存細胞 % で表す。) を下記表に示す。

30

【 0 3 6 5 】

【 表 2 7 】

化合物A4 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) 単独	化合物A4 ($5 \times 10^{-7} \text{M}$) + 化合物B2 ($5 \times 10^{-8} \text{M}$)	化合物B2 ($5 \times 10^{-8} \text{M}$) 単独
7 4	8 3	8 8

40

【 0 3 6 6 】

組み合わせ 3 4 :

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 2 - メチル - 5 - [(2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)

アミノ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4, 7 - ジオンベンゾエート (A4)

組み合わせた抗癌剤 = 5 - フルオロウラシル (B1)

50

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果(生存細胞%で表す。)を下記表に示す。

【0367】

【表28】

化合物A4(5×10^{-7} M) 単独	化合物A4(5×10^{-7} M) + 化合物B1(2.5×10^{-6} M)	化合物B1(2.5×10^{-6} M) 単独
75	34	51

10

【0368】

組み合わせ35：

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 2 - メチル - 5 - [(2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオンベンゾエート (A4)

組み合わせた抗癌剤 = シスプラチン (B4)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果(生存細胞%で表す。)を下記表に示す。

【0369】

【表29】

化合物A4(5×10^{-7} M) 単独	化合物A4(5×10^{-7} M) + 化合物B4(10^{-5} M)	化合物B4(10^{-5} M) 単独
71	43	85

20

【0370】

組み合わせ36：

Cdc25ホスファターゼ阻害剤 = 2 - メチル - 5 - [(2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 , 7 - ジオンベンゾエート (A4)

組み合わせた抗癌剤 = (1 R) - 1 - [({ (2 R) - 2 - アミノ - 3 - [(8 S) - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル] - 3 - オキソプロピル } ジチオ) メチル] - 2 - [(8 S) - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル] - 2 - オキソエチルアミンテトラ塩酸 (B9)

上記化合物単独又はその組み合わせの上記細胞増殖試験の結果(生存細胞%で表す。)を下記表に示す。

【0371】

【表30】

化合物A4(5×10^{-7} M) 単独	化合物A4(5×10^{-7} M) + 化合物B9(5×10^{-6} M)	化合物B9(5×10^{-6} M) 単独
78	51	80

40

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/001586

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/425 A61K31/42 A61P35/00 C07D277/66 C07D277/64 C07D417/04 C07D263/56 C07D417/12 C07D413/12 C07D413/04 C07D519/00		
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 A61K C07D 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, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
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); LAVERGNE) 5 December 2002 (2002-12-05)	1-3,6-23
X	Revendications 12-13; p. 17, l. 23-p. 23, l. 9; tableau VI	1-3,6-20
Y	Revendications 10, 24-25; Formule (II)1; composé B2	21-23
Y	WO 03/050098 A (MAXIA PHARMACEUTICALS INC) 19 June 2003 (2003-06-19) p. 2, l. 21-24 et p. 66, l. 2-p.67, l. 8	1,6,14, 15
Y	US 5 523 430 A (PATEL DINESH V ET AL) 4 June 1996 (1996-06-04) Colonne 6, l. 3-11	1,6,14, 15
	-/--	
<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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
28 April 2005		12.05.2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6818 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/FR2004/001586

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/30053 A (BIOMEASURE INCORPORATED) 21 August 1997 (1997-08-21) cited in the application Revendications 1-2, 4-6, 26-30; Formule (1); composés 10,12,16,19,20,23,28,30, 33,35,38-41, 43,45,48,50,64 -----	21-23
Y	WO 01/34203 A (LONCHAMPT MARIE ODILE ; PREVOST GREGOIRE (FR); SOD CONSEILS RECH APPLI) 17 May 2001 (2001-05-17) cited in the application Revendications 4-7; Formule (IA); p. 6, 1. 22-27 -----	21-23
Y	TALAGA, P. ET AL.: "Synthesis of Boc-Cys-Ala-OMe and its Stereoselective Addition to alpha-Methylene-gamma-Butyrolactones" TETRAHEDRON, vol. 45, no. 16, 1989, pages 5029-5038, XP002326456 Schéma I, étape a -----	23
Y	ZHU, X. ET AL.: "Synthesis of S-Linked Glycopeptides in Aqueous Solution" J. ORG. CHEM., vol. 68, no. 14, 6 June 2003 (2003-06-06), pages 5641-5651, XP002326455 Schéma 1 -----	23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR2004/001586**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1 (partie), 2-3, 6-20 (partie), 21-23

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ FR2004/ 001586

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1 (partie), 2-3, 6-20 (toutes en partie)

Association d'un inhibiteur de phosphatase Cdc25 de formule (I) avec un autre agent anticancéreux pour le traitement du cancer

2. claims: 1 (partie), 4, 6-20 (toutes en partie)

Association d'un inhibiteur de phosphatase Cdc25 de formule (II) avec un autre agent anticancéreux pour le traitement du cancer

3. claims: 1 (partie), 5, 6-20 (toutes en partie)

Association d'un inhibiteur de phosphatase Cdc25 du type ménadione ou un de ses analogues avec un autre agent anticancéreux pour le traitement du cancer

4. claims: 21-23

(1R)-1-[[{(2R)-2-amino-3-[(8S)-8-cyclohexylméthyl]-2-phényl-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl]-3-oxopropyl}dithio)méthyl]-2-[(8S)-8-cyclohexylméthyl]-2-phényl-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl]-2-oxoéthylamine et ses sels pharmaceutiquement acceptables et procédé de préparation des sels

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/001586

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02096348	A	05-12-2002	FR 2825278 A1 CA 2448528 A1 CZ 20033549 A3 EP 1438039 A2 WO 02096348 A2 JP 2004533456 T US 2004138245 A1	06-12-2002 05-12-2002 13-10-2004 21-07-2004 05-12-2002 04-11-2004 15-07-2004
WO 03050098	A	19-06-2003	AU 2002357098 A1 CA 2469342 A1 EP 1463718 A1 WO 03050098 A1 US 2004097566 A1	23-06-2003 19-06-2003 06-10-2004 19-06-2003 20-05-2004
US 5523430	A	04-06-1996	NONE	
WO 9730053	A	21-08-1997	US 2002013319 A1 AU 716636 B2 AU 1964597 A CA 2245823 A1 CN 1216545 A EP 0904274 A1 JP 2001500838 T PL 328513 A1 TW 432066 B WO 9730053 A1 ZA 9701254 A RU 2201931 C2 US 2003119864 A1	31-01-2002 02-03-2000 02-09-1997 21-08-1997 12-05-1999 31-03-1999 23-01-2001 01-02-1999 01-05-2001 21-08-1997 14-07-1998 10-04-2003 26-06-2003
WO 0134203	A	17-05-2001	FR 2800616 A1 FR 2803524 A1 AT 284224 T AU 1400401 A CA 2390317 A1 CZ 20021550 A3 DE 60016625 D1 EP 1233787 A1 EP 1430934 A1 WO 0134203 A1 HU 0203241 A2 JP 2003513940 T PL 356028 A1	11-05-2001 13-07-2001 15-12-2004 06-06-2001 17-05-2001 12-02-2003 13-01-2005 28-08-2002 23-06-2004 17-05-2001 28-02-2003 15-04-2003 14-06-2004

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2004/001586

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE					
CIB 7	A61K31/425	A61K31/42	A61P35/00	C07D277/66	C07D277/64
	C07D417/04	C07D263/56	C07D417/12	C07D413/12	C07D413/04
	C07D519/00				
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 A61K C07D 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, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data					
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); LAVERGNE) 5 décembre 2002 (2002-12-05)				1-3,6-23
X	Revendications 12-13; p. 17, l. 23-p. 23, l. 9; tableau VI				1-3,6-20
Y	Revendications 10, 24-25; Formule (II)1; composé B2				21-23
Y	WO 03/050098 A (MAXIA PHARMACEUTICALS INC) 19 juin 2003 (2003-06-19)				1,6,14, 15
	p. 2, l. 21-24 et p. 66, l. 2-p.67, l. 8				
Y	US 5 523 430 A (PATEL DINESH V ET AL) 4 juin 1996 (1996-06-04)				1,6,14, 15
	Colonne 6, l. 3-11				
	----- -/-				
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> 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			"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		
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date			"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		
"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)			"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		
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens			"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée					
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée			Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale		
28 avril 2005			17. 05. 2005		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale			Fonctionnaire autorisé		
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Kirsch, C		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2004/001586

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 97/30053 A (BIOMEASURE INCORPORATED) 21 août 1997 (1997-08-21) cité dans la demande Revendications 1-2, 4-6, 26-30; Formule (i); composés 10,12,16,19,20,23,28,30, 33,35,38-41, 43,45,48,50,64 -----	21-23
Y	WO 01/34203 A (LONCHAMPT MARIE ODILE ; PREVOST GREGOIRE (FR); SOD CONSEILS RECH APPLI) 17 mai 2001 (2001-05-17) cité dans la demande Revendications 4-7; Formule (IA); p. 6, 1. 22-27 -----	21-23
Y	TALAGA, P. ET AL.: "Synthesis of Boc-Cys-Ala-OMe and its Stereoselective Addition to alpha-Methylene-gamma-Butyrolactones" TETRAHEDRON, vol. 45, no. 16, 1989, pages 5029-5038, XP002326456 Schéma I, étape a -----	23
Y	ZHU, X. ET AL.: "Synthesis of S-Linked Glycopeptides in Aqueous Solution" J. ORG. CHEM., vol. 68, no. 14, 6 juin 2003 (2003-06-06), pages 5641-5651, XP002326455 Schéma 1 -----	23

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2004/001586**Cadre II Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 5.4.a).

Cadre III Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☒ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir
1 (partie), 2-3, 6-20 (partie), 21-23
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☒ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

Demande Internationale No. PCT/ FR2004/ 001586

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1 (partie), 2-3, 6-20 (toutes en partie)

Association d'un inhibiteur de phosphatase Cdc25 de formule (I) avec un autre agent anticancéreux pour le traitement du cancer

2. revendications: 1 (partie), 4, 6-20 (toutes en partie)

Association d'un inhibiteur de phosphatase Cdc25 de formule (II) avec un autre agent anticancéreux pour le traitement du cancer

3. revendications: 1 (partie), 5, 6-20 (toutes en partie)

Association d'un inhibiteur de phosphatase Cdc25 du type ménadione ou un de ses analogues avec un autre agent anticancéreux pour le traitement du cancer

4. revendications: 21-23

(1R)-1-[(2R)-2-amino-3-[(8S)-8-cyclohexylméthyl]-2-phényl-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl]-3-oxopropyl}dithio)méthyl]-2-[(8S)-8-cyclohexylméthyl]-2-phényl-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl]-2-oxoéthylamine et ses sels pharmaceutiquement acceptables et procédé de préparation des sels

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2004/001586

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 03050098	A	19-06-2003	AU 2002357098 A1	23-06-2003			
			CA 2469342 A1	19-06-2003			
			EP 1463718 A1	06-10-2004			
			WO 03050098 A1	19-06-2003			
			US 2004097566 A1	20-05-2004			

US 5523430	A	04-06-1996	AUCUN				

WO 9730053	A	21-08-1997	US 2002013319 A1	31-01-2002			
			AU 716636 B2	02-03-2000			
			AU 1964597 A	02-09-1997			
			CA 2245823 A1	21-08-1997			
			CN 1216545 A	12-05-1999			
			EP 0904274 A1	31-03-1999			
			JP 2001500838 T	23-01-2001			
			PL 328513 A1	01-02-1999			
			TW 432066 B	01-05-2001			
			WO 9730053 A1	21-08-1997			
			ZA 9701254 A	14-07-1998			
			RU 2201931 C2	10-04-2003			
			US 2003119864 A1	26-06-2003			

WO 0134203	A	17-05-2001	FR 2800616 A1	11-05-2001			
			FR 2803524 A1	13-07-2001			
			AT 284224 T	15-12-2004			
			AU 1400401 A	06-06-2001			
			CA 2390317 A1	17-05-2001			
			CZ 20021550 A3	12-02-2003			
			DE 60016625 D1	13-01-2005			
			EP 1233787 A1	28-08-2002			
			EP 1430934 A1	23-06-2004			
			WO 0134203 A1	17-05-2001			
			HU 0203241 A2	28-02-2003			
			JP 2003513940 T	15-04-2003			
			PL 356028 A1	14-06-2004			

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 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/5355 (2006.01)	A 6 1 K 31/5355	
A 6 1 K 31/122 (2006.01)	A 6 1 K 31/122	
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/5517 (2006.01)	A 6 1 K 31/5517	
C 0 7 D 277/64 (2006.01)	C 0 7 D 277/64	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 263/56 (2006.01)	C 0 7 D 263/56	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 491/22 (2006.01)	C 0 7 D 491/22	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 4
	C 0 7 D 487/04	1 5 4

(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 グレグワール プレヴォー

フランス国 エフ 9 2 1 6 0 アントニー、アヴニユ ド ラ プロヴィダンス、1 2

(72)発明者 マリークリスティヌ プレザク パヌティエ

フランス国 エフ 9 2 1 6 0 アントニー、リュデュコト、2 1

(72)発明者 クリスチャン ディオレ

フランス国 エフ 9 1 1 2 0 パレオ、ブルヴァール、ド ロゼール、1 2 1

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB04 BB05 CC07 CC08 DD02 DD10 EE02 EE03
FF01 FF05 GG03 HH01
4C056 AA01 AB01 AC02 AD03 AE03 AF01 CA02 CC01 CD06 CD08
4C063 AA01 BB01 BB09 CC52 CC62 CC75 CC81 CC92 DD12 DD20
DD25 DD52 DD62 EE01
4C084 AA20 MA02 NA05 NA14 ZB261 ZB262 ZC202
4C086 AA01 AA02 BC70 BC84 CB05 CB12 CB22 GA02 GA04 GA07
GA08 GA09 GA10 GA12 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZC20
4C206 AA01 AA02 CB28 MA02 MA04 MA14 MA17 NA05 ZB26