

(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2007-518798  
(P2007-518798A)

(43) 公表日 平成19年7月12日(2007.7.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 209/44</b> (2006.01)	C07D 209/44 C S P	4C034
<b>C07D 223/16</b> (2006.01)	C07D 223/16 Z	4C063
<b>A61P 11/08</b> (2006.01)	A61P 11/08	4C071
<b>A61P 11/00</b> (2006.01)	A61P 11/00	4C084
<b>A61P 11/06</b> (2006.01)	A61P 11/06	4C086

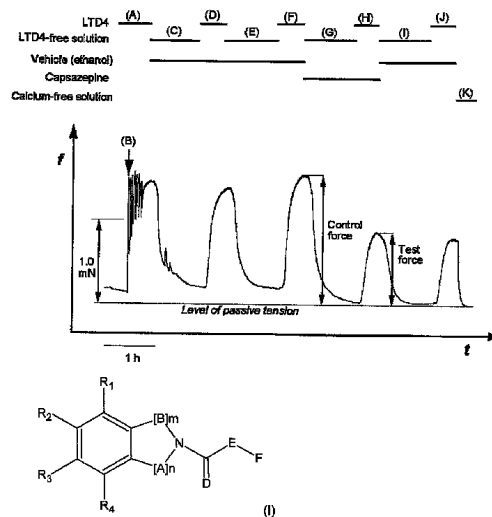
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 106 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-550993 (P2006-550993)	(71) 出願人 506226256 レスピラトリウス エービー スウェーデン国 22370 ルント イ デオ
(86) (22) 出願日 平成17年1月21日 (2005.1.21)	
(85) 翻訳文提出日 平成18年8月30日 (2006.8.30)	
(86) 国際出願番号 PCT/SE2005/000062	
(87) 国際公開番号 W02005/070887	(74) 代理人 100065651 弁理士 小沢 慶之輔
(87) 国際公開日 平成17年8月4日 (2005.8.4)	(74) 代理人 100066588 弁理士 小塚 勉
(31) 優先権主張番号 10/761,323	(72) 発明者 スコグバル, スタファン スウェーデン国 22472 ルント フ リゲルフェーゲン 33
(32) 優先日 平成16年1月22日 (2004.1.22)	(72) 発明者 ダレンス グーツマン, マリア スウェーデン国 22646 ルント ケ ムネルスフェーゲン 11 エヌ 316
(33) 優先権主張国 米国 (US)	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 気管支弛緩性化合物

(57) 【要約】

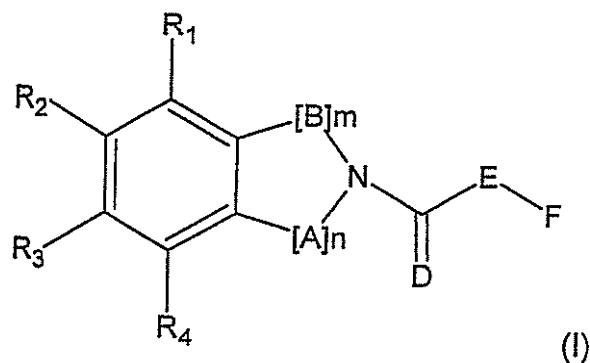
Aは、R<sub>9</sub>がH、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル；nは1～3であるCHR<sub>9</sub>であり；Bは、R<sub>10</sub>がH、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル；mは1または2であるCHR<sub>10</sub>であり；Dは、OまたはSであり；Eは、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>が互いに独立してHまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、R<sub>13</sub>がHまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであるCR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>またはNR<sub>13</sub>であり；Fは、モノ不飽和またはジ不飽和および/または置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキルまたはR<sub>4</sub>-R-シクロアルキルである一般式(I)の化合物は、その製薬的に許容できる酸付加塩を含めて、気管支狭窄を特徴とする肺疾患の治療および予防に有用である。また、式(I)の化合物、製薬的担体および任意に、抗喘息剤、その製造方法、ならびにそのような疾患を治療または予防する方法も開示される。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 (I)



10

の化合物であって、該化合物にはその製薬的に許容できる酸付加塩類も含まれ、式中、

$R_1$  および  $R_2$  が H である場合は、 $n$  は 2 であり、 $m$  は 1 であり、 $D$  は S であり、 $E$  は NH であり、 $F$  は 2 - (4 - クロロフェニル) エチルまたはオクチルであり、 $R_3$  および  $R_4$  は双方とも OH でないかまたは OH と  $OCH_3$  であり；

$R_1$  および  $R_4$  が H である場合は、 $n$  は 1 から 3 であり、 $m$  は 1 であり、 $D$  は S であり、 $E$  は NH であり、 $F$  は 2 - (4 - クロロフェニル) エチルまたはオクチルであり、 $R_2$  および  $R_3$  は双方とも OH でないかまたは OH と  $OCH_3$  であり；

20

$R_1$ 、 $R_3$  および  $R_4$  が H である場合は、 $n$  は 2 であり、 $m$  は 1 であり、 $D$  は O であり、 $E$  は 2 - フェニルエチル、 $R_2$  はジメチルアミノではなく；

$R_1$  および  $R_4$  が H である場合は、 $n$  は 2 または 3 であり、 $m$  は 1 であり、 $R_2$  および  $R_3$  は双方とも  $OCH_3$  ではなく；

$R_1 \sim R_4$  のうち 3 つ以下のものが H であり；

$n + m$  が 2 から 4 であり；

$p$  が 2 または 3 の場合、 $F$  は  $-(CH_2)_p-$  チエニルではなく；

$R_1$  および  $R_4$  が H の場合は、 $m$  は 2 であり、 $n$  は 1 であり、 $D$  は O であり、 $E$  は  $CH_2$  であり、 $F$  は  $CH_3$  であり、 $R_2$  および  $R_3$  は双方とも OH ではない

30

という条件で、

$R_1 \sim R_4$  は、互いに独立して H であり； $C_1 \sim C_6$  アルキル；ハロゲン； $R_5$  および  $R_6$  が互いに独立して H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アシルである  $NR_5 R_6$ ； $R_7$  が H、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_2 \sim C_6$  アシルである  $OR_7$ ；CN； $R_8$  が H、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシである  $COR_8$  であり；

$A$  は、 $R_9$  が H、 $C_1 \sim C_6$  アルキルである  $CHR_9$  であり；

$n$  は、1 ~ 3 であり；

$B$  は、 $R_{10}$  が H であり、 $C_1 \sim C_6$  アルキルである  $CHR_{10}$  であり；

$m$  は、1 または 2 であり；

$D$  は、O または S であり；

40

$E$  は、 $R_{11}$  および  $R_{12}$  が互いに独立して、H または  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、 $R_{13}$  が H または  $C_1 \sim C_6$  アルキルである  $CR_{11} R_{12}$  または  $NR_{13}$  であり；

$F$  は、 $C_1 \sim C_{18}$  アルキルまたは  $C_4 \sim C_7$  シクロアルキルであって、該アルキルまたはシクロアルキルがモノ不飽和またはジ不飽和であるか、およびノまたはアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールによって置換されており、互いに独立して、前記  $C_1 \sim C_{18}$  アルキル、前記  $C_4 \sim C_7$  シクロアルキルおよび前記アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール置換基 (1 つまたは複数) が、F、Cl、Br、から独立して選択される 1 つから 3 つの置換基によって任意にさらに置換されている

化合物。

50

## 【請求項 2】

R<sub>9</sub> および R<sub>10</sub> が H である請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

R<sub>9</sub> および R<sub>10</sub> が H であるかどうかとは独立して、R<sub>11</sub> が H である請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub> の 1 つ以上が H であるかどうかとは独立して、R<sub>12</sub> もまた H である請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub> の 1 つ以上が H であるかどうかとは独立して、R<sub>13</sub> が H である請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。 10

## 【請求項 6】

R<sub>11</sub> および R<sub>13</sub> が H である請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

R<sub>9</sub> および R<sub>10</sub> が H である請求項 6 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

R<sub>12</sub> が H である請求項 7 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

F が - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>) R<sub>14</sub> であり、R<sub>14</sub> が置換または非置換アリールまたはヘテロアリールである請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。 20

## 【請求項 10】

ジまたはトリ置換の場合、置換基は同一であるか、または異なっているという条件で、R<sub>14</sub> がモノ、ジまたはトリ置換アリールまたはモノ、ジまたはトリ置換ヘテロアリールであり、前記モノ、ジまたはトリ置換が C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル；アリール；ヘテロアリール；ハロゲン；ヒドロキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコキシ；メチレンジオキシ；ニトロ、シアノ；カルボキシ C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル；R<sub>15</sub> CO のうちのいずれかによるものであり、式中、R<sub>15</sub> は H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アリール；アミノ；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ；完全に、または部分的にフッ素化した C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである請求項 9 に記載の化合物。

## 【請求項 11】 30

前記モノ、ジまたはトリ置換の少なくとも 1 つの置換基が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アリール、F、Cl、Br、メチル、トリフルオロメチル、ニトロ、メトキシから選択される請求項 10 に記載の化合物。

## 【請求項 12】

前記モノ、ジまたはトリ置換の少なくとも 2 つの置換基が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アリール、F、Cl、Br、メチル、トリフルオロメチル、ニトロ、メトキシから選択される請求項 10 に記載の化合物。

## 【請求項 13】

R<sub>1</sub> ~ R<sub>4</sub> のうちの少なくとも 1 つがハロゲンである請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。 40

## 【請求項 14】

前記 R<sub>1</sub> ~ R<sub>4</sub> のうちの少なくとも 1 つが R<sub>1</sub> または R<sub>4</sub> である請求項 13 に記載の化合物。

## 【請求項 15】

前記ハロゲンがクロロまたはプロモである請求項 13 または 14 に記載の化合物。

## 【請求項 16】

前記ハロゲンがクロロである請求項 13 または 14 に記載の化合物。

## 【請求項 17】

前記少なくとも 1 つのハロゲンに加えて、残りの R<sub>1</sub> ~ R<sub>4</sub> のうちの少なくとも 1 つがヒドロキシまたはメトキシである請求項 13 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。 50

## 【請求項 18】

$R_1 \sim R_4$  のうちの少なくとも 2 つがハロゲンである請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 19】

前記ハロゲンがクロロおよび/またはブromoである請求項 18 に記載の化合物。

## 【請求項 20】

前記ハロゲンがクロロである請求項 19 に記載の化合物。

## 【請求項 21】

前記  $R_1 \sim R_4$  のうちの少なくとも 2 つが  $R_1$  および/または  $R_4$  を含んでなる請求項 18 から 20 のいずれか一項に記載の化合物。

10

## 【請求項 22】

前記少なくとも 2 つのハロゲンに加えて、残りの  $R_1 \sim R_4$  のうちの少なくとも 1 つがヒドロキシまたはメトキシである請求項 18 から 21 のいずれか一項に記載の化合物。  
請求項 18 ~ 21 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 23】

残りの  $R_1 \sim R_4$  のうちの 2 つが互いに独立して、ヒドロキシまたはメトキシまたはメチレンジオキシである請求項 22 に記載の化合物。

## 【請求項 24】

$R_1 \sim R_4$  のうちの少なくとも 1 つが互いに独立して、ヒドロキシまたはメトキシまたはメチレンジオキシである請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物。

20

## 【請求項 25】

$R_1 \sim R_4$  のうちの少なくとも 2 つがヒドロキシである請求項 24 に記載の化合物。

## 【請求項 26】

前記ヒドロキシがピロカテコール構造に含まれている請求項 25 に記載の化合物。

## 【請求項 27】

前記ピロカテコール構造がジメチル化されている請求項 26 に記載の化合物。

## 【請求項 28】

$R_1 \sim R_4$  のうちの 1 つがヒドロキシであり、もう 1 つがメトキシである請求項 25 に記載の化合物。

## 【請求項 29】

前記ヒドロキシとメトキシがオルト関係にある請求項 25 に記載の化合物。

30

## 【請求項 30】

$R_1$  から  $R_4$  のうちの少なくとも 1 つがヒドロキシまたはメトキシであり、 $R_1$  から  $R_4$  のうちの他の少なくとも 1 つがクロロまたはブromoである請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 31】

$R_1$  から  $R_4$  の前記他の少なくとも 1 つがクロロである請求項 30 に記載の化合物。

## 【請求項 32】

前記ヒドロキシまたはメトキシおよび前記クロロまたはブromoがオルト関係にある請求項 30 または請求項 31 に記載の化合物。

40

## 【請求項 33】

$R_1$  から  $R_4$  のうちの少なくとも 2 つがメトキシであるか、またはメチレンジオキシに含まれている請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 34】

D が O であることが好ましい請求項 1 から 33 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 35】

D が S であることが好ましい請求項 1 から 33 のいずれか一項に記載の化合物。

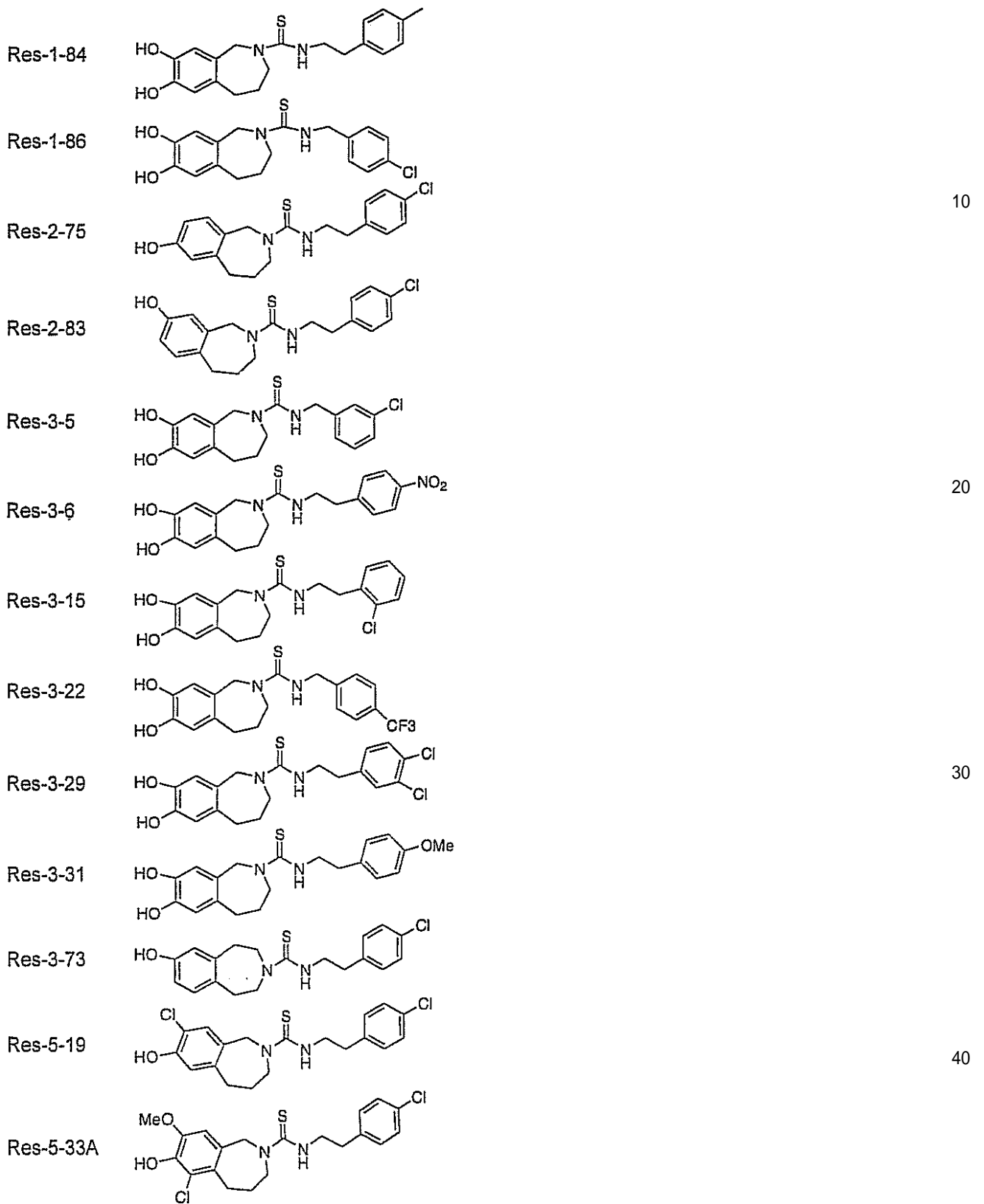
## 【請求項 36】

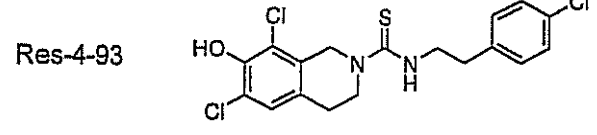
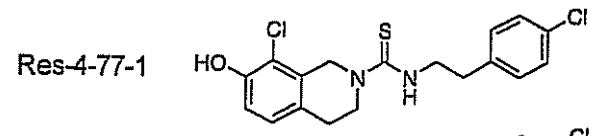
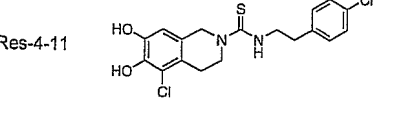
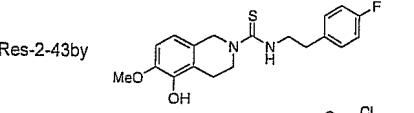
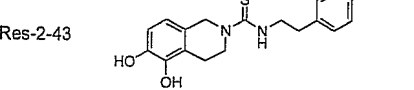
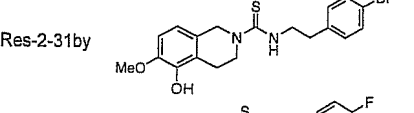
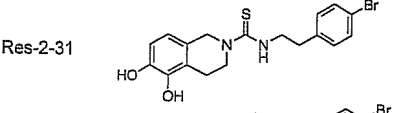
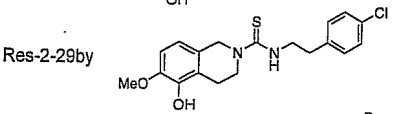
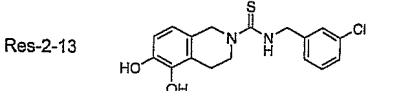
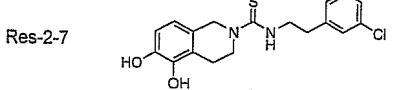
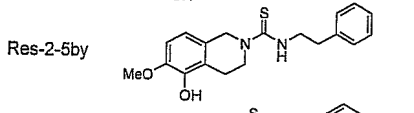
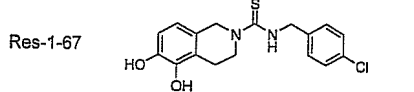
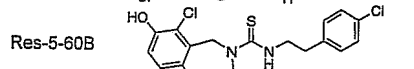
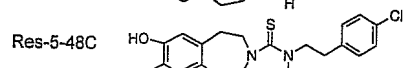
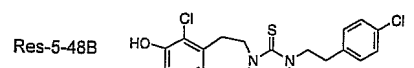
製薬的に許容できる酸付加塩の形態にある請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載の化合物。

50

## 【請求項 37】

以下の化合物：





10

20

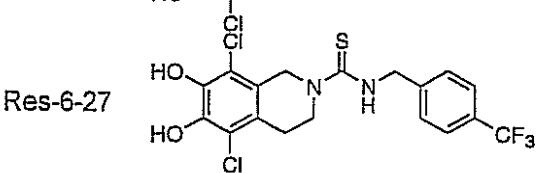
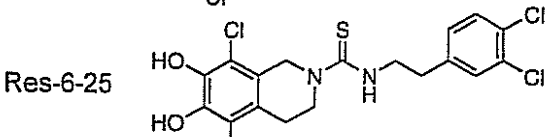
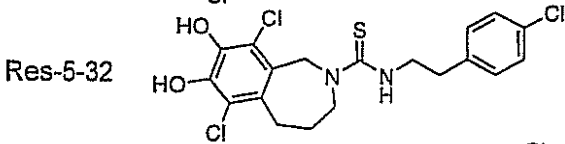
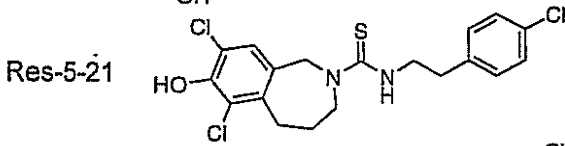
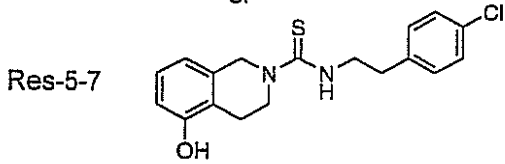
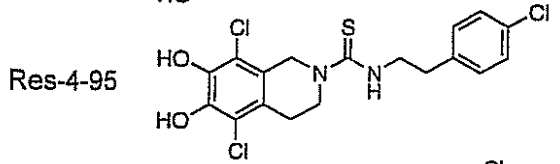
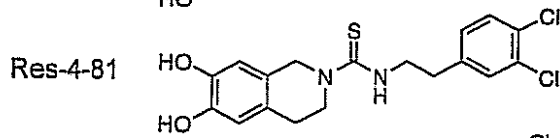
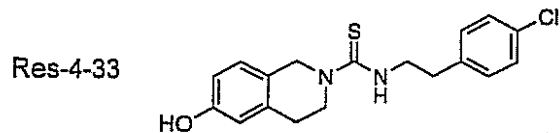
30

40

のうちのいずれかの化合物。

【請求項 38】

以下の化合物：



10

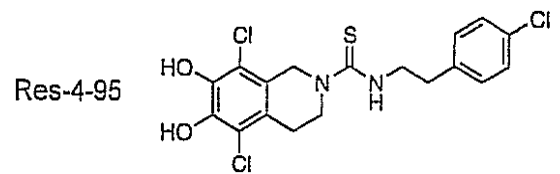
20

30

のうちのいずれかの化合物。

【請求項 39】

以下の化合物。

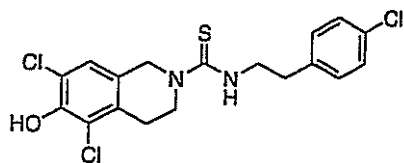


【請求項 40】

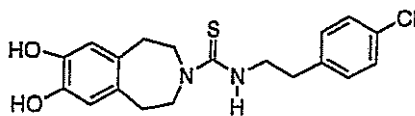
以下の化合物：

40

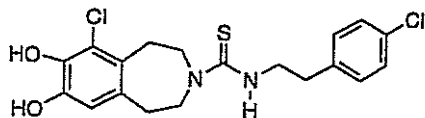
Res-6-91



Res-7-7

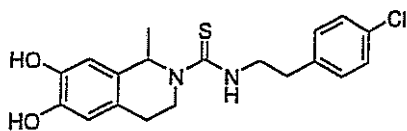


Res-7-10

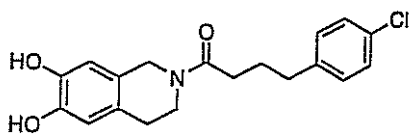


10

Res-7-43

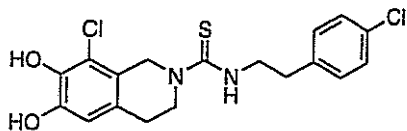


Res-7-55

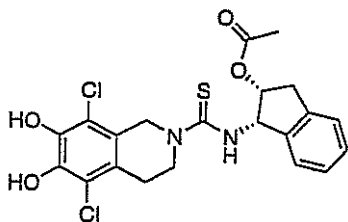


20

Res-8-13

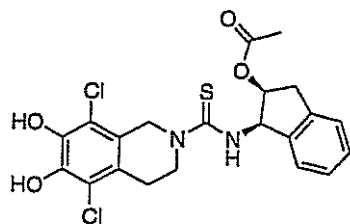


Res-9-55

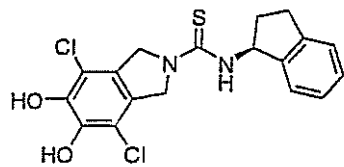


30

Res-9-57

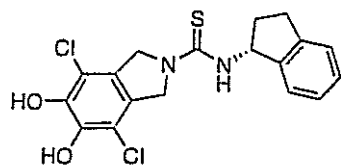


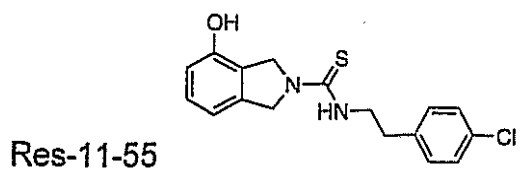
Res-9-93



40

Res-11-1

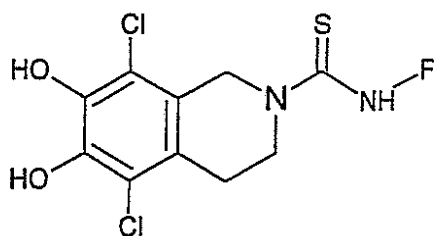




のうちのいずれかの化合物。

【請求項 4 1】

構造要素



10

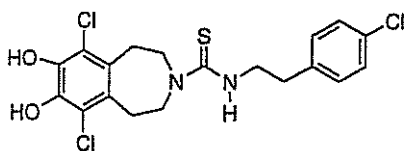
または m がゼロであり、n が 1 であるか、または m および n が 2 であり、および / または Cl の 1 つまたは 2 つが Br である対応する要素を含んでなる請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

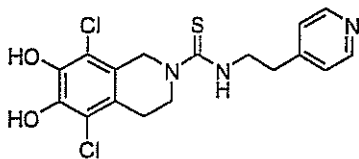
以下の化合物：

20

Res-7-5

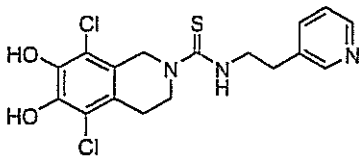


Res-7-31

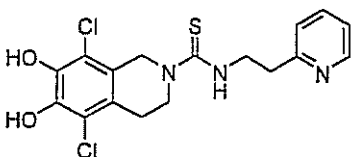


10

Res-7-35

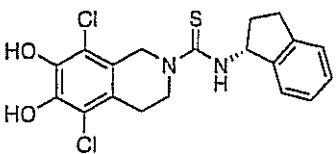


Res-7-39

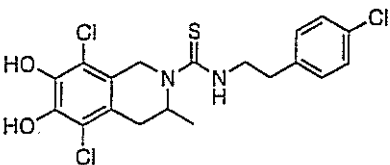


20

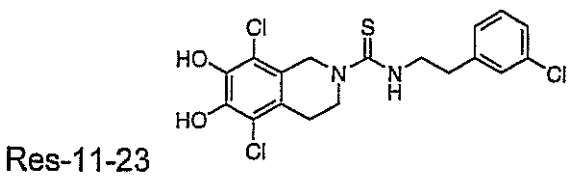
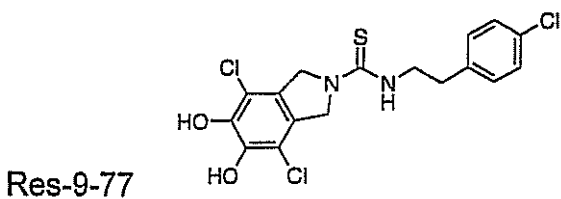
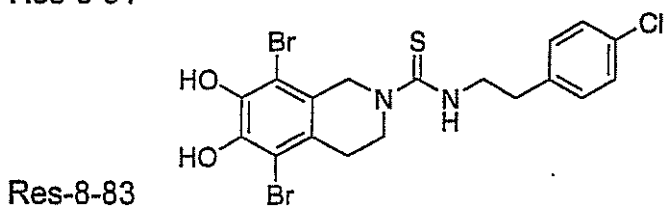
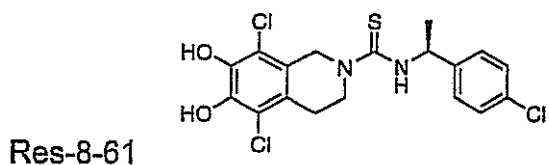
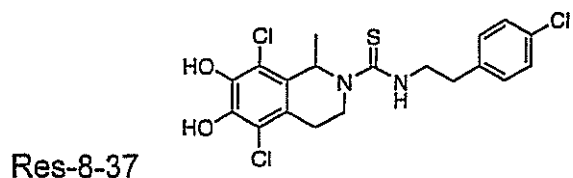
Res-7-65



Res-8-35



30



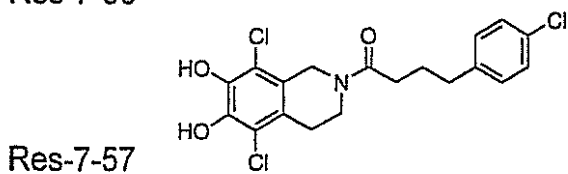
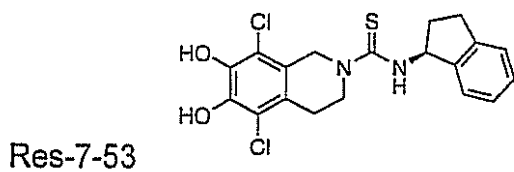
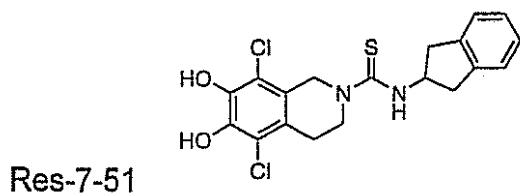
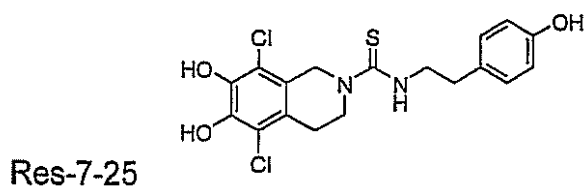
10

20

のうちのいずれかの化合物。

【請求項 4 3】

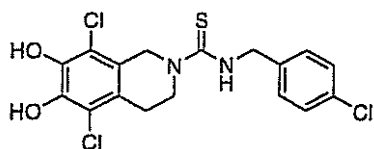
以下の化合物：



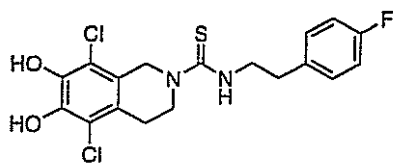
30

40

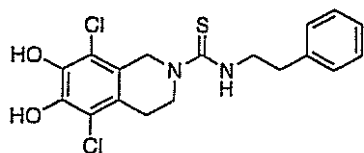
Res-7-79



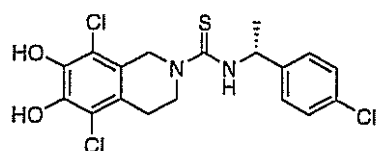
Res-7-81



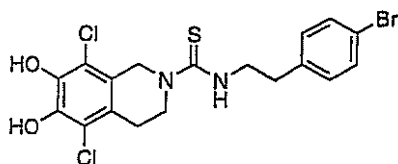
Res-7-85



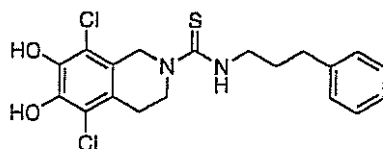
Res-8-63



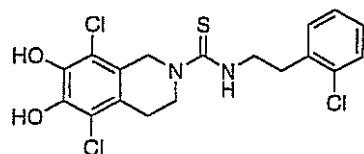
Res-9-1



Res-9-3



Res-11-21



10

20

30

のうちのいずれかの化合物。

【請求項 4 4】

製薬的に許容できる酸付加塩の形態にある請求項 3 6 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 5】

請求項 1 ~ 4 4 のうちのいずれか一項に記載の化合物の有効な気管支収縮弛緩用量および製薬的に許容できる担体を含んでなる製薬組成物。

40

【請求項 4 6】

療法における請求項 1 ~ 4 4 のうちのいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 4 7】

気管支収縮を特徴とする呼吸器疾患の予防または治療における請求項 1 ~ 4 4 のうちのいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 4 8】

前記疾患が喘息、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎および肺気腫を含む）、気管支拡張症、嚢胞性線維症、気管支梢炎または気管支肺異形成である請求項 4 7 に記載の使用。

【請求項 4 9】

50

気管支収縮を特徴とする呼吸器疾患の予防または治療用薬剤の製造のための請求項 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 5 0】

前記疾患が喘息、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎および肺気腫を含む）、気管支拡張症、嚢胞性線維症、気管支梢炎または気管支肺異形成である請求項 4 9 に記載の使用。

【請求項 5 1】

請求項 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物の気管支収縮弛緩用量を必要とする人に投与することを含んでなる、気管支収縮を特徴とする肺疾患を治療または予防する方法。

【請求項 5 2】

前記疾患が喘息、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎および肺気腫を含む）、気管支拡張症、嚢胞性線維症、気管支梢炎または気管支肺異形成である請求項 5 1 に記載の方法。 10

【請求項 5 3】

気管支収縮を特徴とする病態の治療のための、抗喘息薬、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物および製薬的担体を含んでなる製薬組成物。

【請求項 5 4】

請求項 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物の生理学的有効ドーズ ( d o e s ) および抗喘息薬の同時投与または連続的投与を含んでなる、気管支収縮を特徴とする病態を治療する方法。

【請求項 5 5】

抗喘息薬が  $\beta_2$  - アゴニスト、抗コリン薬、副腎皮質ステロイド、およびカルシウムアンタゴニストから選択される、請求項 5 3 の製薬組成物または請求項 5 4 の方法。 20

【請求項 5 6】

前記  $\beta_2$  - アゴニスト、抗コリン薬、副腎皮質ステロイド、およびカルシウムアンタゴニストの生理学的有効用量が、同じ病態の治療において、 $\beta_2$  - アゴニスト、抗コリン薬、副腎皮質ステロイド、またはカルシウムアンタゴニストが単独で投与される場合に治療的に有効である確立された用量の 0 . 1 から 1 . 0 に相当する請求項 5 5 に記載の製薬組成物または方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新規の気管支弛緩性化合物、そのような化合物を含んでなる製薬組成物、および気管支収縮に伴う病態を治療またはアリベートする ( a l l e v a t i n g ) 方法に関する。 30

【背景技術】

【0 0 0 2】

気管支平滑筋の収縮状態の増加に伴う気道閉塞は、多くの呼吸器疾患、特に、喘息、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎および肺気腫を含む）、気管支拡張症、嚢胞性線維症、気管支梢炎、気管支肺異形成において顕著である。気管支狭窄は、気管支および呼吸器の他の部分に、互いに独立して、または組み合わせあって影響する多数の要因によって引き起こされ得る。気管支狭窄を治療または予防するために利用できる手段は、多くの点で不十分である。したがって、狭窄した気管支に対して弛緩性効果を及ぼす新規な化合物がきわめて必要とされている。 40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 3】

気管支狭窄を治療または予防するための化合物、および気管支狭窄が顕著である喘息などの疾患の治療に使用される化合物を提供することが本発明の目的である。

【0 0 0 4】

前記化合物を含んでなる製薬組成物を提供することが、本発明の他の目的である。

【0 0 0 5】

そのような化合物を、必要としている人に投与することにより、気管支狭窄を治療または予防する方法を提供することが、本発明のさらに他の目的である。

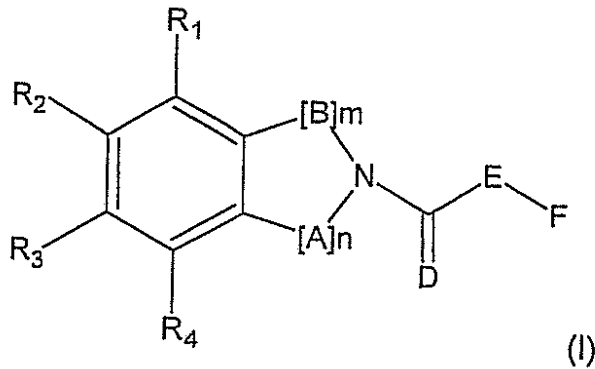
【0006】

本発明のさらなる目的は、以下の本発明の概要、本発明の好ましい実施形態の説明、および添付の請求項から明らかとなる。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明により、一般式(I)



10

の化合物であって、該化合物にはその製薬的に許容できる酸付加塩を含めて開示され、式中、

20

$R_1$  および  $R_2$  が H である場合は、 $n$  は 2 であり、 $m$  は 1 であり、 $D$  は S であり、 $E$  は NH であり、 $F$  は 2 - (4 - クロロフェニル) エチルまたはオクチルであり、 $R_3$  および  $R_4$  は双方とも OH でないかまたは OH と  $OCH_3$  であり；

$R_1$  および  $R_4$  が H である場合は、 $n$  は 1 から 3 であり、 $m$  は 1 であり、 $D$  は S であり、 $E$  は NH であり、 $F$  は 2 - (4 - クロロフェニル) エチルまたはオクチルであり、 $R_2$  および  $R_3$  は双方とも OH でないかまたは OH と  $OCH_3$  であり；

$R_1$ 、 $R_3$  および  $R_4$  が H である場合は、 $n$  は 2 であり、 $m$  は 1 であり、 $D$  は O であり、 $E$  は 2 - フェニルエチル、 $R_2$  はジメチルアミノではなく；

$R_1$  および  $R_4$  が H である場合は、 $n$  は 2 または 3 であり、 $m$  は 1 であり、 $R_2$  および  $R_3$  は双方とも  $OCH_3$  ではなく；

30

$R_1 \sim R_4$  のうち 3 つ以下のものが H であり；

$n + m$  が 2 から 4 であり；

$p$  が 2 または 3 の場合、 $F$  は  $-(CH_2)_p-$  チエニルではなく；

$R_1$  および  $R_4$  が H の場合は、 $m$  は 2 であり、 $n$  は 1 であり、 $D$  は O であり、 $E$  は  $CH_2$  であり、 $F$  は  $CH_3$  であり、 $R_2$  および  $R_3$  は双方とも OH ではない

という条件で、

$R_1 \sim R_4$  は、互いに独立して H であり； $C_1 \sim C_6$  アルキル；ハロゲン； $R_5$  および  $R_6$  が互いに独立して H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アシルである  $NR_5 R_6$ ； $R_7$  が H、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_2 \sim C_6$  アシルである  $OR_7$ ；CN； $R_8$  が H、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシである  $COR_8$  であり；

40

A は、 $R_9$  が H、 $C_1 \sim C_6$  アルキルである  $CHR_9$  であり；

$n$  は、1 ~ 3 であり；

B は、 $R_{10}$  が H であり、 $C_1 \sim C_6$  アルキルである  $CHR_{10}$  であり；

$m$  は、1 または 2 であり；

D は、O または S であり；

E は、 $R_{11}$  および  $R_{12}$  が互いに独立して、H または  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、 $R_{13}$  が H または  $C_1 \sim C_6$  アルキルである  $CR_{11} R_{12}$  または  $NR_{13}$  であり；

F は、 $C_1 \sim C_{18}$  アルキルまたは  $C_4 \sim C_7$  シクロアルキルであって、該アルキルまたはシクロアルキルがモノ不飽和またはジ不飽和であるか、および/またはアルキル、ア

50

リール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールによって置換されており、互いに独立して、前記  $C_1 \sim C_{18}$  アルキル、前記  $C_4 \sim C_7$  シクロアルキルおよび前記アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール置換基（1つまたは複数）が、F、Cl、Br、から独立して選択される1つから3つの置換基によって任意にさらに置換されている

化合物である。

【0008】

一般式 (I) の化合物において、 $R_9$  および  $R_{10}$  は H であることが好ましい。 $R_{11}$  もまた、 $R_9$  および  $R_{10}$  が H であるかどうかとは独立して、H であることが好ましい。 $R_{12}$  もまた、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$  のうちの1つ以上が H であるかどうかとは独立して、H であることが好ましい。

10

【0009】

一般式 (I) の化合物において、 $R_{11}$  が H であることが特に好ましく、特に、 $R_9$  および  $R_{10}$  が H である場合はそうであり；そのような場合、 $R_{12}$  が H であることがまた好ましい。

【0010】

本明細書上記の製薬的に許容できる付加塩は、一般式 (I) の化合物が形成できる治療的に有効な非毒性の付加塩形態を含んでなる。それらは、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの適切な無機酸、または例えば、酢酸、プロピオン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸などの適切な有機酸により、塩基形態を処理することによって便利に得ることができる。用語の酸付加塩には、一般式 (I) の化合物が形成することのできる水和体およびアルコラートなどの水和体および溶媒付加体も含まれる。

20

【0011】

本発明の第1の好ましい態様によれば、一般式 (I) の化合物において、F は、 $R_{14}$  が置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールである - ( $C_1 \sim C_3$ )  $R_{14}$  である。 $R_{14}$  は、ジまたはトリ置換の場合、置換基は同一であるかまたは異なっているという条件で、モノ、ジまたはトリ置換が  $C_1 \sim C_6$  アルキル；アリール；ヘテロアリール；ハロゲン；ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ；メチレンジオキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ  $C_1 \sim C_6$  アルキル； $R_{15}$  が H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アリールである  $R_{15}CO$ ；アミノ；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ；完全に、または部分的にフッ素化した  $C_1 \sim C_6$  アルキルのいずれかによるモノ、ジまたはトリ置換アリールまたはモノ、ジまたはトリ置換ヘテロアリールであることが好ましい。 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アリール、F、Cl、Br、メチル、トリフルオロメチル、ニトロ、メトキシから少なくとも1つの置換基が選択されることがさらに好ましい。 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アリール、F、Cl、Br、メチル、トリフルオロメチル、ニトロ、メトキシから少なくとも2つの置換基が選択されることがまた好ましい。

30

【0012】

本発明の第2の好ましい態様によれば、一般式 (I) の化合物において、 $R_1 \sim R_4$  の少なくとも1つはハロゲンであり；前記  $R_1 \sim R_4$  の最後は  $R_1$  または  $R_4$  であることが好ましい。好ましいハロゲンはクロロである。

40

【0013】

本発明の第3の好ましい態様によれば、一般式 (I) の化合物において、 $R_1 \sim R_4$  の少なくとも1つはハロゲンであり、好ましくは、前記  $R_1 \sim R_4$  の少なくとも1つは  $R_1$  または  $R_4$  であり、一方、好ましいハロゲンはクロロまたはブromo、好ましくはクロロであり、また、前記少なくとも1つのハロゲンに加えて、残りの  $R_1 \sim R_4$  の少なくとも1つはヒドロキシまたはメトキシである。

【0014】

本発明の第4の好ましい態様によれば、一般式 (I) の化合物において、 $R_1 \sim R_4$  の少なくとも2つはハロゲンであり、特に、クロロまたはブromoであり、より好ましくはク

50

口口であり、好ましくは、 $R_1$  および / または  $R_4$  であり ; 前記少なくとも 2 つのハロゲンに加えて、残りの  $R_1 \sim R_4$  の少なくとも 1 つ、好ましくは 2 つは互いに独立して、ヒドロキシまたはメトキシまたはメチレンジオキシヒドロキシまたはメトキシまたはメチレンジオキシである。

【0015】

本発明の第 5 の好ましい態様によれば、一般式 ( I ) の化合物において、 $R_1$  から  $R_4$  の少なくとも 1 つ、好ましくは、少なくとも 2 つは、互いに独立して、ヒドロキシまたはメトキシまたはメチレンジオキシ、より好ましくはヒドドキシ、さらに好ましくはジメチル化されていてもよいピロカテコール構造に関するヒドロキシである。 $R_1$  から  $R_4$  の 1 つがヒドロキシであり、他方がメトキシであり、好ましくはオルト関係のメトキシであることが好ましい。

10

【0016】

本発明の第 6 の好ましい態様によれば、一般式 ( I ) の化合物において、 $R_1$  から  $R_4$  の少なくとも 1 つはヒドロキシまたはメトキシであり、 $R_1$  から  $R_4$  の少なくとも他の 1 つはクロロまたはプロモ、好ましくはクロロであり、前記ヒドロキシまたはメトキシおよび前記クロロまたはプロモはオルト関係にある。

【0017】

本発明の第 7 の好ましい態様によれば、一般式 ( I ) の化合物において、 $R_1 \sim R_4$  の少なくとも 2 つはメトキシか、またはメチレンジオキシよりなる。

【0018】

本発明の第 8 の好ましい態様によれば、一般式 ( I ) の化合物において、D は S または O であることが好ましく、最も好ましくは、S である。

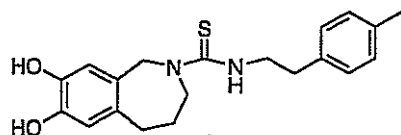
20

【0019】

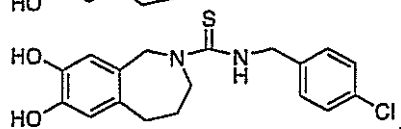
本発明の第 9 の好ましい態様によれば、一般式 ( I ) よりなる以下の化合物が好ましい :

89

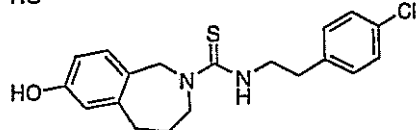
Res-1-84



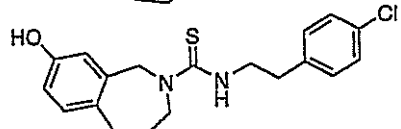
Res-1-86



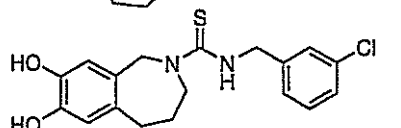
Res-2-75



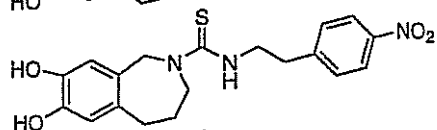
Res-2-83



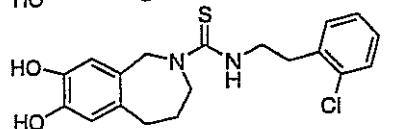
Res-3-5



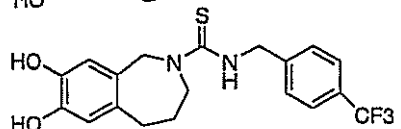
Res-3-6



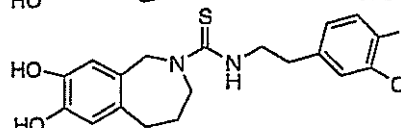
Res-3-15



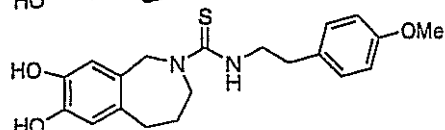
Res-3-22



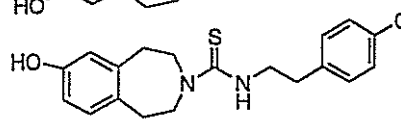
Res-3-29



Res-3-31



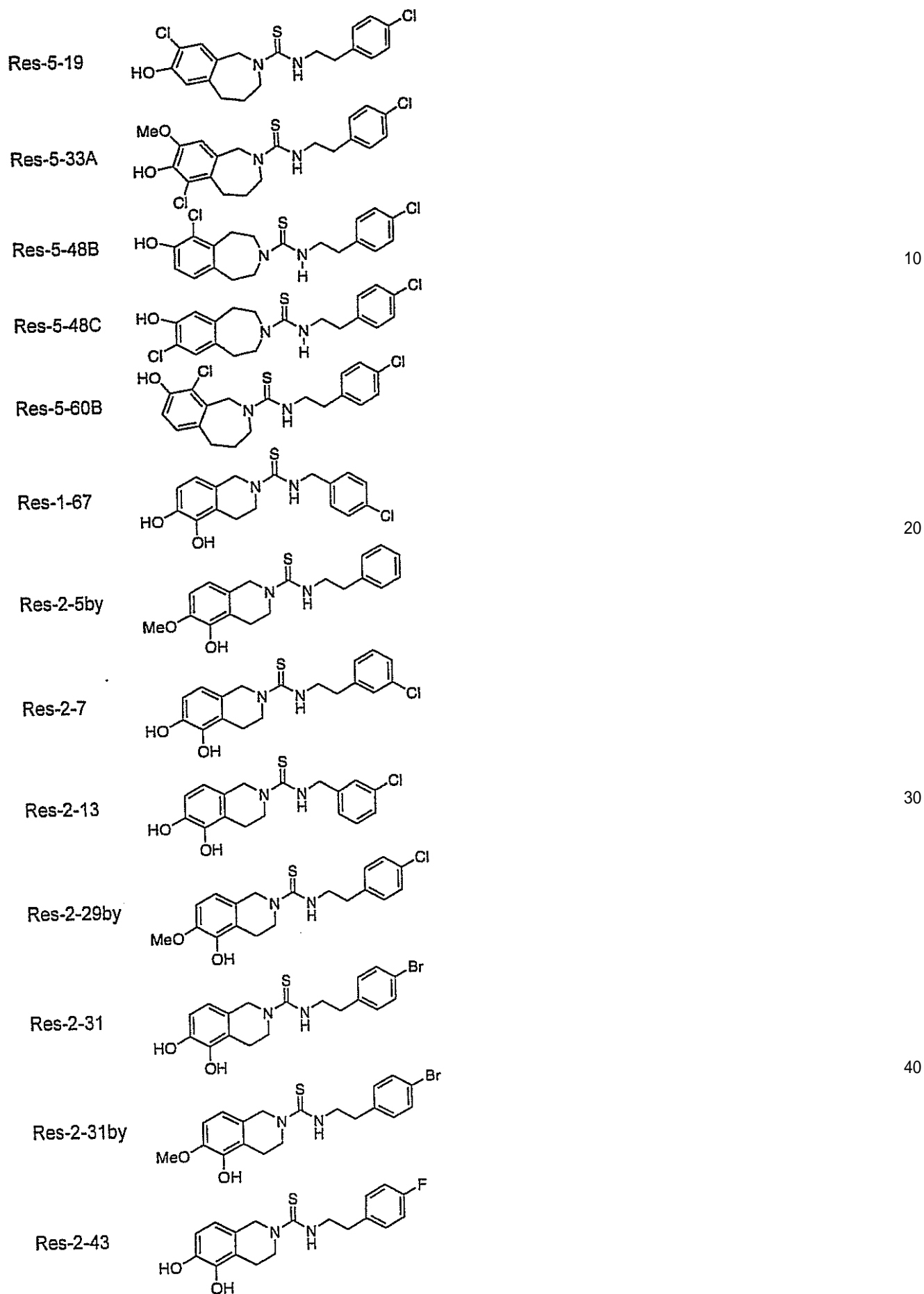
Res-3-73

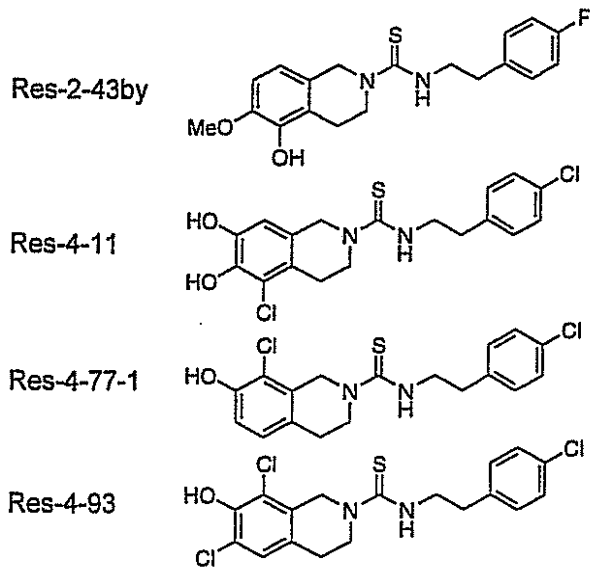


10

20

30

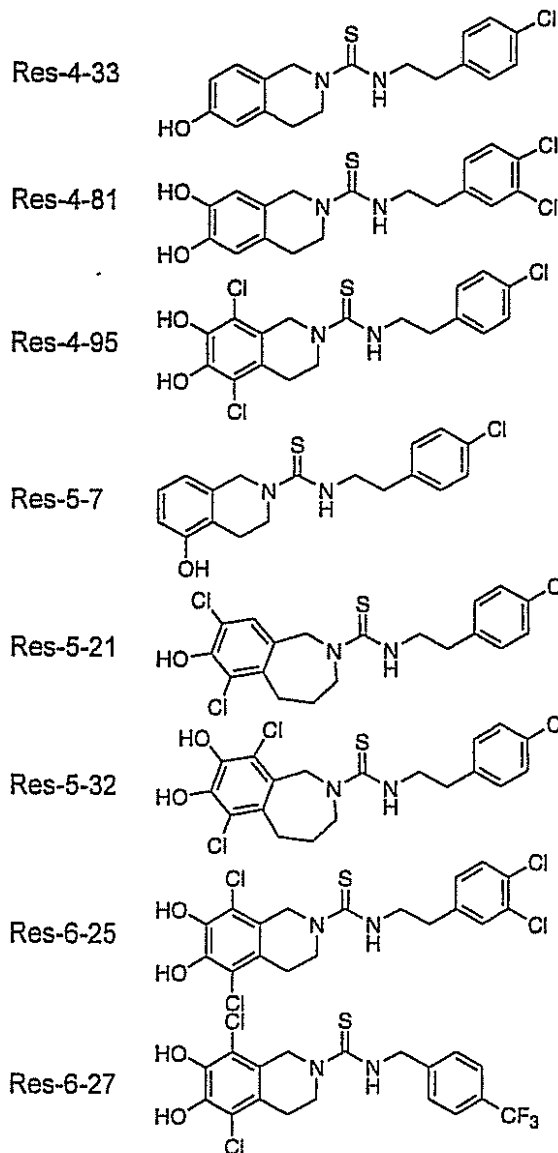




10

## 【 0 0 2 0 】

本発明の第10の好ましい態様によれば、一般式(I)よりなる以下の化合物がさらに好ましい：



20

30

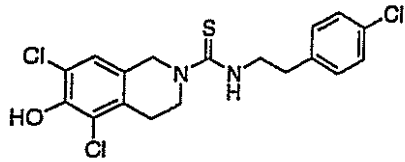
40

50

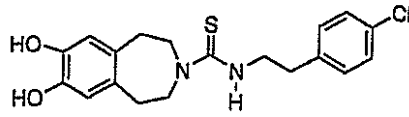
## 【 0 0 2 1 】

本発明の第 1 1 の好ましい態様によれば、一般式 ( I ) よりなる以下の化合物が特に好ましい：

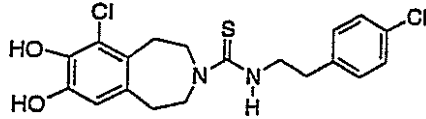
Res-6-91



Res-7-7

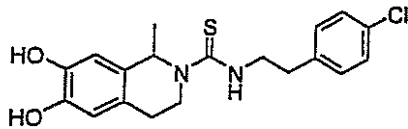


Res-7-10

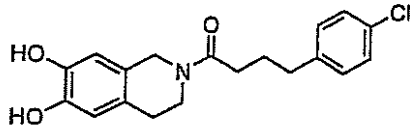


10

Res-7-43

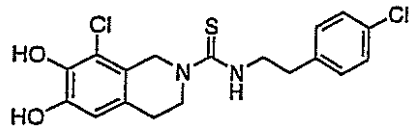


Res-7-55

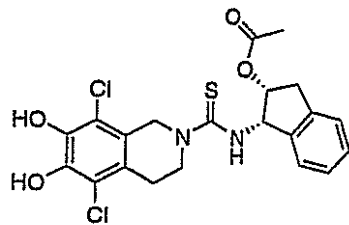


20

Res-8-13

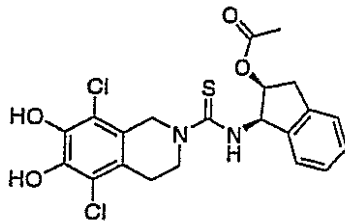


Res-9-55

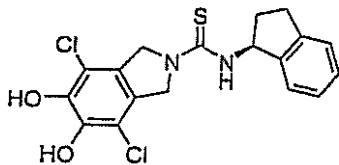


30

Res-9-57

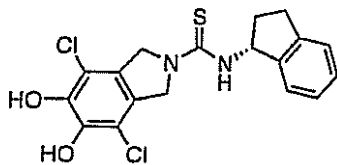


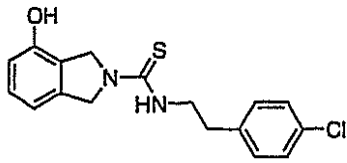
Res-9-93



40

Res-11-1

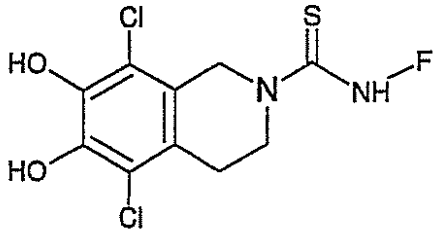




Res-11-55

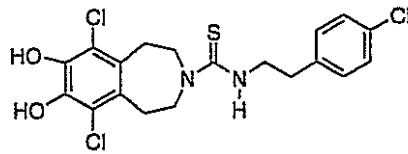
【 0 0 2 2 】

本発明の第 1 2 の好ましい態様によれば、以下の構造要素、



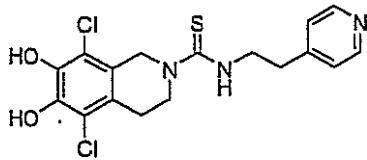
10

または

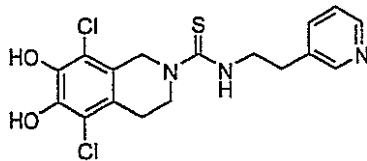


20

Res-7-5

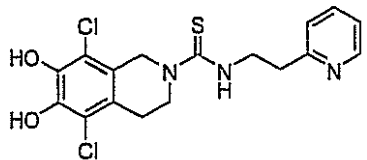


Res-7-31

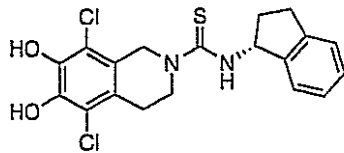


Res-7-35

30

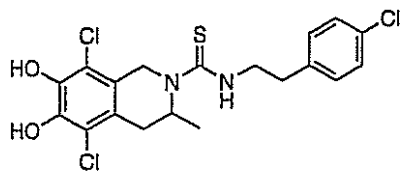


Res-7-39



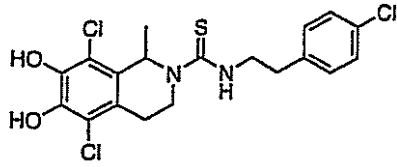
Res-7-65

40

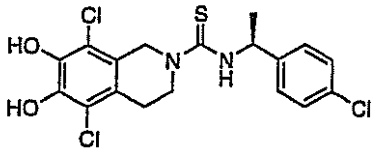


Res-8-35

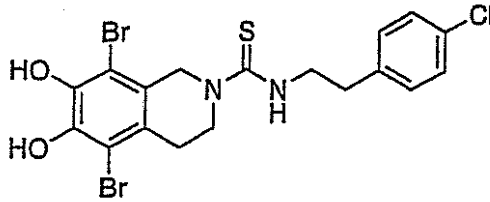
Res-8-37



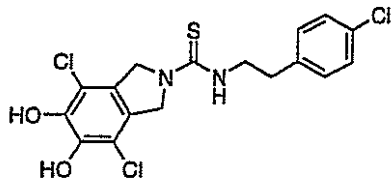
Res-8-61



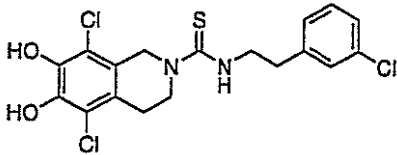
Res-8-83



Res-9-77

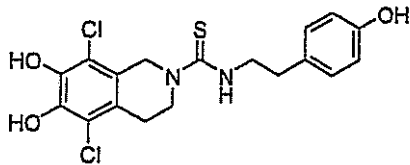


Res-11-23

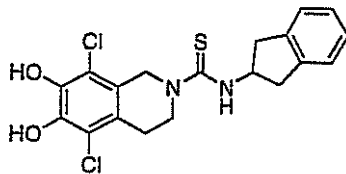


から選択される化合物などの、 $m$ がゼロで $n$ が1であるかまたは、 $m$ および $n$ が2であり、および/またはC1の1つまたは2つがBrである相当する要素を含んでなる一般式(I)の化合物が、特にきわめて好ましく、さらに

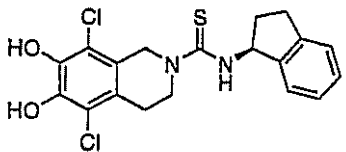
Res-7-25



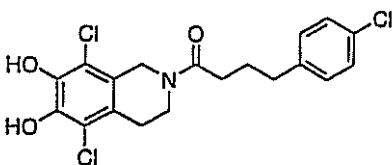
Res-7-51



Res-7-53



Res-7-57



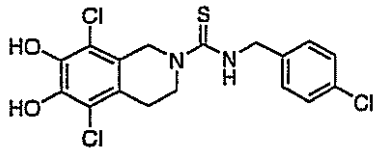
10

20

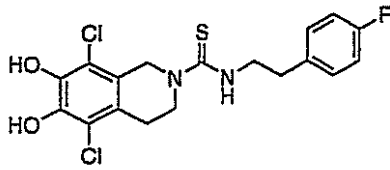
30

40

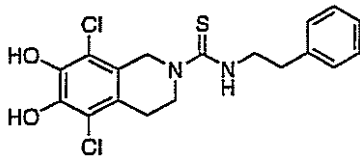
Res-7-79



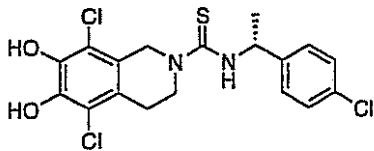
Res-7-81



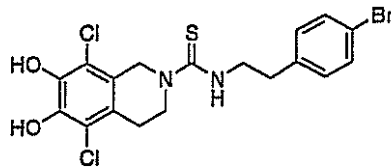
Res-7-85



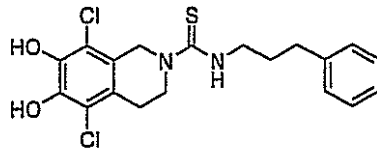
Res-8-63



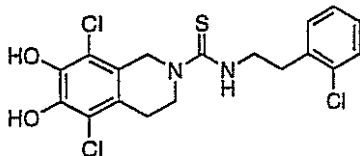
Res-9-1



Res-9-3



Res-11-21



から選択される化合物は、よりいっそう好ましい。

【0023】

用語の「 $C_1 \sim C_6$  アルキル」には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、2-メチルブチル、ヘキシル、2-メチルペンチルなどの直鎖および分枝鎖アルキルが含まれる。

【0024】

用語の「 $C \sim C_6$  アシル」には、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなどの直鎖および分枝鎖アシルが含まれる。

【0025】

用語の「ハロゲン」には、F、Cl、Br、Iが含まれる。

【0026】

本発明の化合物を、それらの気管支狭窄抑制効果または気管支弛緩性効果に関して、ヒト気管支調製物を含んでなるモデルで試験した。該モデルは、好ましい実施形態の節に詳細に記載されている。本発明による特に好ましい化合物は、このモデルにおいて、重量/重量基準で、カプサゼピン(capsazepine)の気管支弛緩効果とほぼ同じか、またはさらに良好な該効果を示すものである。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 7 】

本発明による最も好ましい化合物は、このモデルにおいて、重量 / 重量基準で、カプサゼピンの気管支弛緩効果よりも優れた該効果を示すものである。

## 【 0 0 2 8 】

本発明の化合物およびそれらの製薬的に許容できる酸付加塩は、喘息など、気管支の狭窄が重要である疾患の治療に使用することができる。当該化合物は、気管支組織の気管支狭窄アゴニスト誘導の収縮を遮断し得る。

## 【 0 0 2 9 】

したがって、本発明の化合物は、上記の疾患に対する、またはそれらの予防における薬剤として使用することができる。薬剤としての前記使用または治療方法は、患者に対する、気管支狭窄と戦う上で有効な量の全身的投与を含んでなる。

10

## 【 0 0 3 0 】

本発明の化合物は、投与を目的として、種々の製薬形態に製剤化できる。前記製薬形態または組成物は、新規なものと考えられ、したがって、本発明の他の態様を構成する。前記組成物の調製もまた、本発明のさらなる態様を構成する。本発明の製薬組成物を調製するために、有効成分として、酸付加塩形態を含めて、特定の化合物の有効量が、製薬的に許容できる担体と混和させて組み合わせられるが、該担体は、投与に望まれる調製形態によって、多種多様な形態をとり得る。これらの製薬組成物は、好ましくは、経口、経直腸、経皮、または非経口注入による投与に好適な単位用量剤形であることが望ましい。吸入による投与が特に好ましい。

20

## 【 0 0 3 1 】

例えば、経口投与形態における組成物の調製において、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤および液剤などの経口液体製剤の場合は、例えば、水、グリコール類、油類、アルコール類などの通常の製薬媒体のいずれか；または散剤、丸剤、カプセル剤および錠剤の場合は、澱粉類、糖類、カオリン、滑剤、結合剤、崩壊剤などの固体担体を使用できる。錠剤およびカプセル剤が、それらの投与における容易さのため、最も有利な経口用量単位剤形となるが、この場合、固体の製薬担体が用いられることは明らかである。非経口組成物では、担体は通常、少なくとも大部分は滅菌水を含んでなるが、他の成分を、例えば、溶解を補助するために含めることができる。例えば、担体が生理食塩水、グルコース溶液、または生理食塩水とグルコース溶液の混合物である注射液を調製できる。注射用懸濁液もまた調製でき、この場合、適切な液体担体、懸濁化剤などを使用できる。経皮投与に好適な組成物においては、担体は、皮膚に有意に有害な作用を生ぜしめない任意の性質の好適な添加物を少ない割合で任意に組み合わせ、浸透増強剤および / または好適な湿潤剤を任意に含んでなる。前記添加物は、皮膚への投与を助けることができ、および / または所望の組成物を調製するために有用であり得る。これらの組成物は種々の方法で、例えば、経皮パッチとして、スポットオンとして、または軟膏として投与できる。一般式 ( I ) の化合物の酸付加塩は、対応する塩基形態に関してそれらの水溶性が増大するため、水性組成物の調製において、さらに好適であることは明らかである。投与の容易さ、および用量の均一性のため、前述の製薬組成物を単位用量剤形において製剤化することは特に有利である。本明細書および請求項に用いられる単位用量剤形とは、必要な製薬担体と関連させて所望の治療効果を生じさせるために算出された予め決められた量の有効成分を各単位が含有する、単位用量として好適な物理的に個別の単位を言う。このような単位用量剤形の例は、錠剤 ( 刻み入り錠剤またはコーティング錠剤を含む )、カプセル剤、丸剤、散剤パッケージ、カシエ剤、注射用液剤または懸濁液剤、ティースプーンフル、ティブルスプーンフルなど、およびそれらの分離倍数物である。吸入による投与は、作用部位、一般には気管支および肺へ、送達用量を高い割合で到達させることを可能にする。吸入は経口または経鼻経路によって行われ得る。エアロゾルのためには、好適な噴射剤を含有する加圧スプレー容器、ならびに微粉末剤形の製剤のためには、粉末スプレー装置など、従来の肺用アプリケーションを使用できる。吸入経路による投与のために好適な製薬組成物は当業界に公知である。該化合物は好適な媒体中に溶解させるか、または約 2  $\mu$ m から約 20  $\mu$ m の粒

30

40

50

形のミクロン化粉末などの微粉末として用いられる。吸入による投与のために指示された1日の用量は、経口用量よりも10倍以上低い。計量できる装置を用いて好ましくは計量された、または予め決められたサイズの単一用量による十分な用量は、実験により容易に決定することができる。

【0032】

気管支狭窄が顕著である疾患の治療における本発明の化合物の有用性の点で、明らかに、本発明はそのような疾患に罹っている温血動物を治療する方法を提供し、前記方法は、製薬用担体と混合させた式(I)の化合物または製薬的に許容できるその酸付加塩の薬剤的有効量を全身投与することを含んでなる。気管支狭窄が重要な要因である疾患の治療において、当業者はその有効量を容易に決定できると考えられる。一般に、有効量は、0.01 mg/kg体重から4 mg/kg体重、好ましくは、0.04 mg/kg体重から2 mg/kg体重であると考えられる。

10

【0033】

正確な投与量および投与回数は、当業者に周知であるように、使用される式(I)の特定の化合物、治療される特定の病態、治療される病態の重症度、特定の患者の年齢、体重および全身状態ならびに個人が服用していると考えられる他の薬物に依る。さらに、前記1日の有効量は、治療されている対象の反応に依りおよび/または本発明の化合物を処方している医師の評価に依って減少または増加できることは明らかである。したがって、本明細書上に記載された1日の有効量範囲は、単に指針であって、本発明の範囲および使用法を限定する意図はない。

20

【0034】

本発明の好ましい態様によれば、本発明の化合物は、喘息および関連病態の治療のための抗喘息薬、特に、 $\beta_2$ -アゴニスト、抗コリン薬、副腎皮質ステロイド、およびカルシウムアンタゴニストから選択される抗喘息薬と組み合わせることができる。また、薬理的に気道に有効な量の $\beta_2$ -アゴニスト、抗コリン薬、副腎皮質ステロイド、カルシウムチャンネル遮断剤またはそれらの混合物、および製薬的に許容できる担体を含んでなる製薬組成物、ならびに気管支狭窄を特徴とする喘息または関連病態に罹っている患者へのその投与が開示される。

【0035】

$\beta_2$ -アゴニストは以下のものから選択されることが好ましい：アドレナリン；アルブテロール；アミテロール；バンブテロール；ビトルテロール；ブフェニン；プロキサテロール；カルブテロール；クロルプレナリン；コルテロール；デノパミン；ジオキセテドリン；ジオキシフェドリン；ドベキサミン；ドキサミノール；ドブタミン；エタンテロール；エフェドリン；エピネフリン；アドレナリン；エプロジノール；エタフェドリン；エチルノルエピネフリン；フェノテロール；ペロテック；ドスペロテック；パルツシステン；フレロブテロール；フォルモテロール；エフォルモテロール；r, r'-フォルモテロール；ヘキソプレナリン；イボパミン；イソエハリン；イブテロール；イモキシテロール；イソクスプリン；イブテロール；イソプレノロール；イソプロテレノール；レバルブテロール；アルブテロールのr体；レボサルブタモール；レブイソプレナリン；イソプレナリンのl体；マブテロール；メルアドリン；メスプリン；メタテロール；メタプロテレノール；メトキシフェナミン；ナルデテロール；オキシフェドリン；オルシプレナリン；ピクメテロール；ピルブテロール；プレナルテロール；プロカテロール；プロトキロール；キンプレナリン；レプロテロール；リミテロール；リトドリン；サルブタモール；アルブテロール；サルメテロール；ソテレノール；スルホンテロール；ta-2005；テルブタリン；トレトキノール；ツロブテロール；キサモテロール；ジルパテロール；ar-c68397aa；塩酸4-ヒドロキシ-7-〔2-〔2-〔3-フェニルエトキシプロパン-1-スルホニル〕エチルアミノ〕エチル〕-3h-ベンゾチアゾール-2-オン；chf-1035；塩酸rac-5,6-ジイソ-ブチリルオキシ-2-メチルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン；hoku-81；1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-tert-ブチルアミノエタノール；イソブテロール；1-(3,5-

30

40

50

ジヒドロキシフェニル) - 2 - (tert - ブチルアミノ)エタノールジイソブチレートエステル; メルアドリン; 4 - (2 - tert - ブチルアミノ - 1 - ヒドロキシエチル) - 3 - クロロフェノール; ta - 2005; 塩酸 8 - ヒドロキシ - 5 - [(1r) - 1 - ヒドロキシ - 2 - [n - [(1r) - 2 - (p - メトキシフェニル) - 1 - メチルエチル]アミノ]エチル]カルボスチリル; チアラミド; 5 - クロロ - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニル]カルボニル - メチル - 2 - ベンゾ - チアゾリノン; トリメトキノール; (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ((3, 4, 5 - トリメトキシフェニル)メチル) - 6, 7 - イソキノリンジオール); デスフォルモテロール; ((r, r)または(s, s) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - アルファ - ((2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 - メチルエチル)アミノ)メチル) - ベンゼンメタノール; 4 - ヒドロキシ - 7 - [2 - {2 - {3 - (2 - フェニルエトキシ)プロピル}スルホニル} - エチル} - アミノ} - エチル] - 2 (3h) - ベンゾチアゾロン; 1 - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - [4 - (1 - ベンズイミダゾリル) - 2 - メチル - 2 - ブチルアミノ] - エタノール; 1 - [3 - (4 - メトキシベンジル - アミノ) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 2 - [4 - (1 - ベンズイミダゾリル) - 2 - メチル - 2 - ブチルアミノ]エタノール; 1 - [2h - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4h - 1, 4 - ベンズオキサジン - 8 - イル] - 2 - [3 - (4 - n, n - ジメチル - アミノフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ]エタノール; 1 - [2h - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4h - 1, 4 - ベンズオキサジン - 8 - イル] - 2 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ]エタノール; 1 - [2h - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4h - 1, 4 - ベンズオキサジン - 8 - イル] - 2 - [3 - (4 - ブチルオキシフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ]エタノール; 1 - [2h - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4h - 1, 4 - ベンズオキサジン - 8 - イル] - 2 - {4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] - 2 - メチル - 2 - ブチルアミノ}エタノール; 5 - ヒドロキシ - 8 - (1 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピルアミノ - ブチル) - 2h - 1, 4 - ベンズオキサジン - 3 - (4h) - オン; 1 - (4 - アミノ - 3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - tert - ブチルアミノ)エタノール; 1 - (4 - エトキシカルボニルアミノ - 3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (tert - ブチルアミノ)エタノール。

10

20

## 【0036】

抗コリン薬は以下のものから選択されることが好ましい: アジフェニン; アルペリン、アンブトニウム、プロミド、アミノペンタミド、アミキセトリン、リン酸アンプロトロピン、臭化メチルアニソトロピン、アポアトロピン、アトロピン、アトロピン、n - オキシド、ベナクチジン、ベナブリジン、ベンゼチミド、臭化ベンジルオニウム、ベンズトロピンメシレート、ベボニウムメチル、サルフェート、ピペリデン、臭化ブトロピウム、ブゼピド、カミロフィン、カラミフェン、クロルベンゾキサミン、クロルフェノキサミン、臭化シメトロピウム、臭化クリジニウム、サイクロドリン、サイクロニウム、サイクロペントレート、サイクリミン、ダリフェナシン、デプトロピン、デキセチミド、硫酸ジブトリン、ジサイクロミン、ジエタジン、ジフェメリン、ジヘキシベリン、メチル硫酸ジフェマニル、ジピプロベリン、ジボニウム、臭化エメプロニウム、エンドベンジリン、エトプロバジン、エチベンズトロピン、エチルベンズヒドラミン、エトミドリン、ユーカトロピン、臭化フェンピベリニウム、フェントニウム、臭化フェントニウム、フラボキセート、フルトロピウム、臭化フルトロピウム、グリコピロレート、ヘテロニウム、メチル硫酸ヘキソサイクリウム、ホマトロピン、ホマトロピン、メチル、プロミド、ヒオサイアミン、ヒオスサイアミン、イプラトロピウム、臭化イプラトロピウム、イソプロバミド、ヨウ化イソプロバミド、レボメベート、メクロキサミン、メベンゾレート、臭化メベンゾレート、メトカラフェン、メタンテリン、臭化メタンテリン、メチキセン、臭化メトスコポラミン、n - (1, 2 - ジフェニルエチル)ニコチンアミド、臭化n - ブチルスコポルアンモニウム、オクタミルアミン、臭化オキシトロピウム、オキシブチニン、オキシフェンサイクリミン、オキシフェノニウム、臭化オキシフェノニウム、ペンタピペリド、ペンチエネート、臭化ペンチエネート、フェンカルバミド、フェングルタールイミド、ピベンゾレート、

30

40

50

臭化ピペンゾレート、ピペルドレート、ピペリドレート、ピペリレート、メチル硫酸ポルジン、ピリジノル、プリフィニウム、プロサイクリジン、臭化プロフィニウム、プロパンテリン、臭化プロパンテリン、プロペンゾレート、プロピペリン、プロピロマジン、スコポラミン、スコポラミン n - オキシド、スチロニウム、ストラモニウム、サルトロポニウム、テレンゼピン、チヘキシノル、チフェナミル、チエモニウム、ヨウ化チエモニウム、チメピジウム、臭化チメピジウム、臭化チオトロピウム、チクイジウム、臭化チクイジウム、トルテロジン、ヨウ化トリジヘキセチル、塩酸トリヘキシフェニジル、トロパシン、トロペンジル、トロピカミド、トロスピウム、塩化トロスピウム、バレタメート、臭化バレタメート、キセニトロピウム。

## 【 0 0 3 7 】

副腎皮質ステロイドは以下のものから選択されることが好ましい： 2 1 - アセトキシ - プレグネノロン；アルクロメタゾン；アルゲストン；アムシノニド；ベクロメタゾン；ベタメタゾン；吉草酸ベタメタゾン；ブデソニド；クロロプレドニゾン；シクレソニド；クロベタゾル；プロピオン酸クロベタゾル；クロベタゾン；酪酸クロベタゾン；クロコルトロン；クロプレドノル；コルチコステロン；コルチゾン；コルチバゾル；デフラザコート；デソニド；デソキシメタゾン；デキサメタゾン；ジフロラゾン；ジフルコルトロン；ジフルブレドネート；エノキソロン；フルアザコート；フルクロロニド；フルメタゾン；ピバル酸フルメタゾン；フルニソリド；フルオシノロンアセトニド；フルオロシノロンアセトニド；ヘキサ酸フルオロコルトロン；吉草酸ジフルコルトロン；フルオシノニド；フルオコルチン；ブチルフルオコルトロン；フルオロメタロン；酢酸フルペロロン；酢酸フルブレドニデン；フルブレドニソノール；フルランドレノリド；プロピオン酸フルチカゾン；ホルモコルタル；ハルシノニド；プロピオン酸ハロベタゾル；ハロメタゾン；酢酸ハロブレドン；ヒドロコルタメート；ヒドロコルチゾン；酢酸ヒドロコルチゾン；酪酸ヒドロコルチゾン；リン酸ヒドロコルチゾン；ヒドロコルチゾン 2 1 - ナトリウムスクシネート；ヒドロコルチゾンテブテート；ロテプレドノルエタボネート；マジプレドン；メドリゾン；メブレドニゾン；メチルブレドニゾロン；モメタゾンプレート；パラメタゾン；ブレドニカルベート；ブレドニゾロン；ブレドニゾロン；2 1 - ジエチルアミノアセテート；リン酸ブレドニゾロンナトリウム；コハク酸ブレドニゾロンナトリウム；ブレドニゾロンナトリウム 2 1 - m - スルホベンゾエート；ブレドニゾロンナトリウム 2 1 - ステアロイルグリコレート；ブレドニゾロンテブテート；ブレドニゾロン 2 1 - トリメチルアセテート；ブレドニゾン；ブレドニバル；ブレドニリデン；ブレドニリデン 2 1 - ジエチルアミノアセテート；リメキソロン；チキソコルトル；トリアムシノロン；トリアムシノロンアセトニド；トリアムシノロンベネトニド；トリアムシノロンヘキサセトニド。

## 【 0 0 3 8 】

カルシウム遮断剤は以下のものから選択されることが好ましい： ( S ) - エモパミル； 8 3 6 3 - S ；アミロライド；アムロジピン；アムロジピン；アニパミル；アジドピン；ベニジピン；ベプリジル；カロベリン；C D 3 4 9 ；C E R M - 1 1 9 5 6 ；シンナリジン；C V 4 0 9 3 ；D - 6 0 0 ；D - 8 8 8 ；D H P - 2 1 8 ；ジクロフリム；ジルフィアジン；ジルチアゼム；ジプロペルピン；エモパミル；フェロジピン；フェンジリン；フロリジン；フルナリジン；ガロパミル；G X 1 0 4 8 ；イオジピン；イスラジピン；K W 3 0 4 9 ；ラシジピン；レルカニジピン；リドフラジン；M D L 7 2 5 6 7 ；メスジピン；ミベフラジル；ミオフラジン；ニカルジピン；ニフェジピン；ニガルジピン；ニルジピン；ニルバジピン；ニモジピン；ニソルジピン；ニトレンジピン；ニバルジピン；オキソジピン；ペルヘキシリン；フェニトイン；ピモジド；イスラジピン；プラニジピン；プレニルアミン；ダロジピン；R - 5 6 8 6 5 ；R - 5 8 7 3 5 ；ラノルジン；R o 1 8 - 3 9 8 1 ；リオシジン；スミスクライン 9 5 1 2 ；T C 8 1 ；テロジリン；チオリダジン；チアパミル；バタニジピン；ベラパミル；Y M - 0 9 7 3 0 - 5 ；( 4 S ) D H P 。

## 【 0 0 3 9 】

2 - アゴニストは、ヒトの小気管支の急速だが弱い弛緩作用を提供する。これらの物質を、強力だが緩徐に発現する弛緩作用を提供する本発明の化合物と一緒に投与すると、

10

20

30

40

50

結果は、迅速に発現し、強力で長時間持続する弛緩作用となる。例えば、 $\beta_2$ -アゴニストのテルブタリンを、本発明の化合物と組み合わせる場合、前者は2 mg から 10 mg、好ましくは約 5 mg の量で、1日3回までの吸入により投与される。

【0040】

副腎皮質ステロイドは喘息における最も重要な療法の1つである。それらは気道の炎症を軽減し、気管支の過敏性を軽減し、したがってさらなる気管支拡張剤の必要性を減少させる。ステロイドと本発明のコンパウンド (compound) との併用投与により、炎症過程との闘いが行われ、気道の自発的収縮傾向が低下する。例えば、副腎皮質ステロイドのブデソニドを、400 ~ 1600  $\mu$ g / 日の量で、本発明の化合物と併用して、吸入により投与できる。

10

【0041】

抗コリン薬は、COPD (慢性閉塞性肺疾患) に罹っている患者において好ましい気管支拡張剤であるが、その弛緩作用は弱い。抗コリン剤を、本発明の化合物と併用投与すれば、弛緩作用は著しく改善される。本発明の化合物は、COPD に誘導された病理学的変化の場所であるヒト小気管支に対し、顕著な弛緩作用を有する。例えば、抗コリン薬の臭化イプラトロピウムは、本発明の化合物と併用して、1日当たり 40  $\mu$ g、4回で投与される。

【0042】

電位作動型カルシウムチャネル (VOC) のアンタゴニストは、喘息における気管支拡張剤として試験されてきた。それらはヒト小気管支の弛緩作用をいくらか提供するが、この弛緩作用は、例えば小動脈に対する弛緩作用よりもはるかに弱い。ヒト小気管支に対する VOC アンタゴニストによる気管支弛緩作用は、かなり迅速に発現するが、VOC 阻害剤の継続的存在に関わらず、徐々に低下する。しかし、VOC アンタゴニストを本発明の化合物と併用して患者に投与すると、弛緩作用は迅速、強力で長時間持続する。例えば、カルシウムチャネル遮断剤のニフェジピンは、本発明の化合物と併用して、1日当たり 40 mg、2回で投与される。

20

【0043】

一般に、 $\beta_2$ -アゴニスト、抗コリン薬、副腎皮質ステロイド、およびカルシウムアンタゴニストから選択される抗喘息薬は、 $\beta_2$ -アゴニスト、抗コリン薬、副腎皮質ステロイドまたはカルシウムアンタゴニストが単独で投与される場合に治療的に有効である 0.1 から 1.0 の確立された用量に相当する治療的な量で、本発明の化合物と併用して患者に投与される。

30

【0044】

また、本発明により、 $\beta_2$ -アゴニスト、抗コリン薬、副腎皮質ステロイド、およびカルシウムアンタゴニストから選択される、喘息および関連病態の治療のための経口投与用製薬組成物および製薬的に許容できる担体、 $\beta_2$ -アゴニスト、抗コリン薬、副腎皮質ステロイドまたはカルシウムアンタゴニストが単独で投与される場合に治療的に有効である 0.1 から 1.0 の確立された用量に相当する  $\beta_2$ -アゴニスト、抗コリン薬、副腎皮質ステロイドまたはカルシウムアンタゴニストの単回投与におけるそれらの治療的な量が開示される。

40

【0045】

別に明記しない限り、本明細書における全ての部は重量によるものである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0046】

A. 本発明の置換チオ尿素化合物 (D = S) の合成

【0047】

[実施例 1]

1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド類および 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボチオアミド類の合成

50

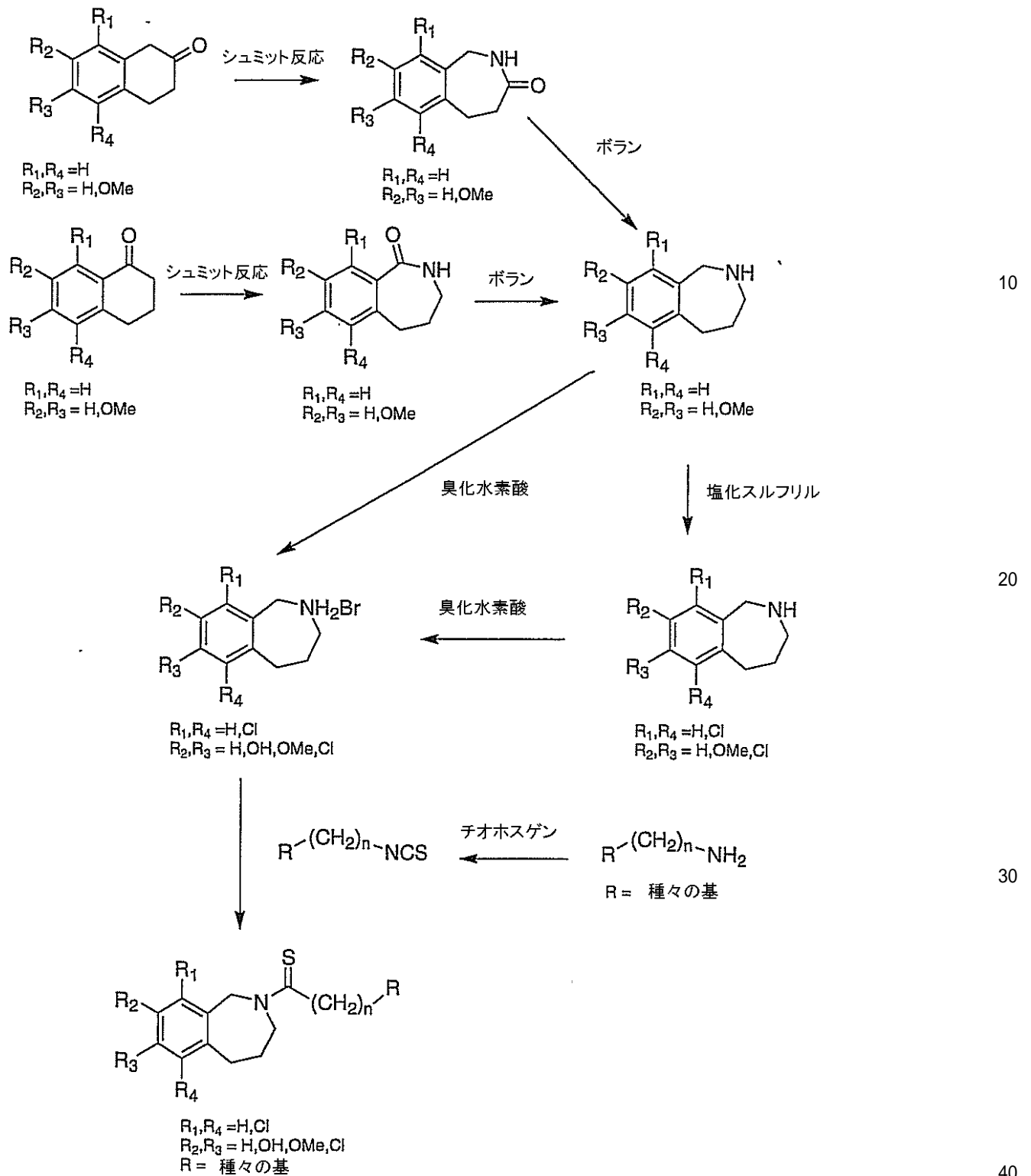
## 【0048】

本発明の1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド類および1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボチオアミド類は、市販されている1 - または2 - テトラロン類から出発して合成された。テトラロン類は、シュミット反応により、対応するベンズアゼピノン類へと変換された。次いで、ベンズアゼピノン類をボランにより対応するベンズアゼピン類へ還元した。いくつかの場合、ベンズアゼピン類の芳香環を、塩化スルフリルを用いて塩素化した。メトキシアリールエーテル類を、濃臭化水素酸中、還流下で開裂させた。チオホスゲンを用いた反応により、対応するアミン類から合成したイソチオシアネート類とプロトン化ベンズアゼピン類とを結合させ、1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド類または1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボチオアミド類を得た。これらの反応経路は、反応スキーム A および B に図示してある。

10

## 【0049】

反応経路 A . 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド類の合成



10

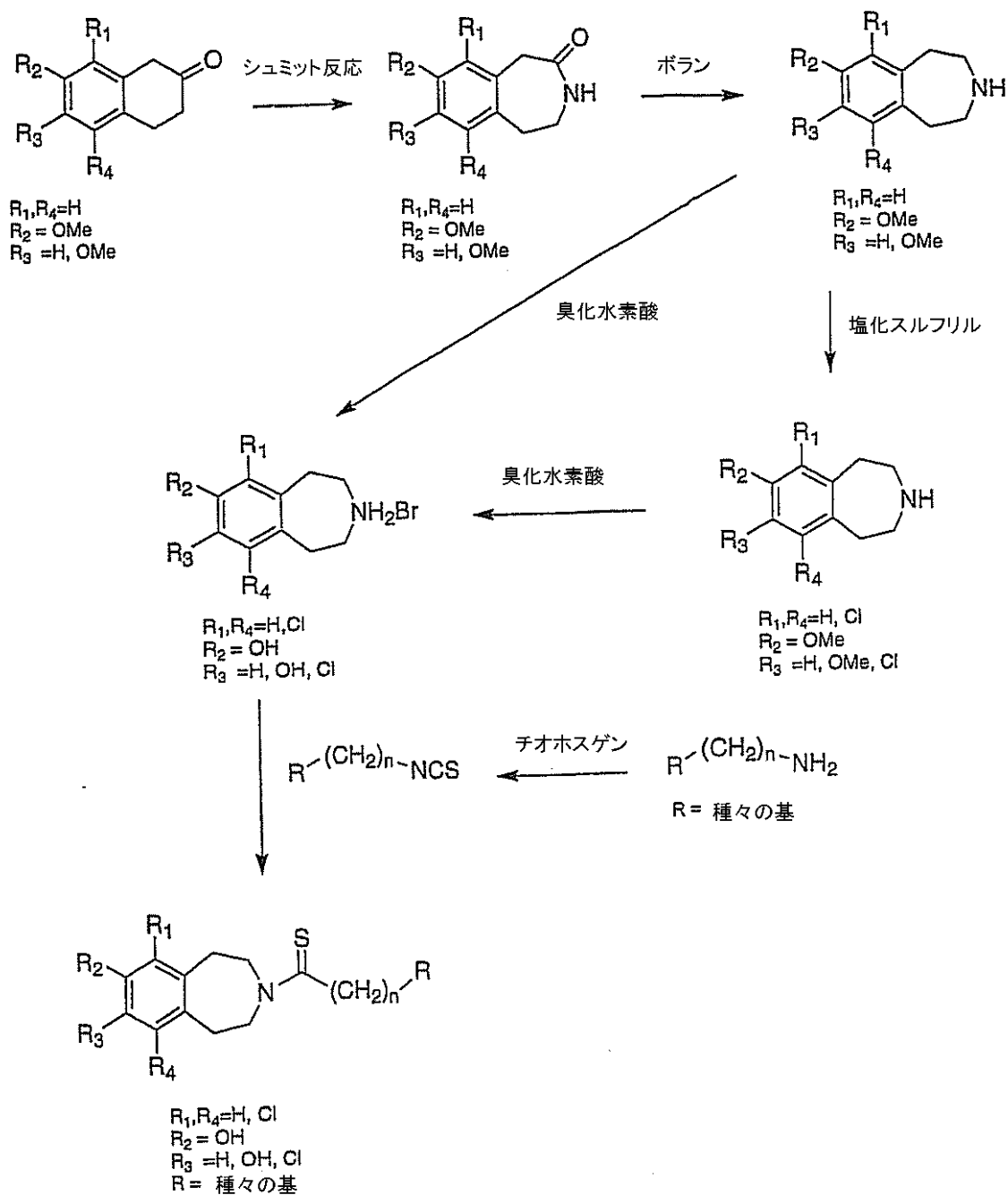
20

30

40

【 0 0 5 0 】

反応経路 B . 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボチ  
 オアミド類の合成



10

20

30

【0051】

[実施例2]

3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボチオアミド類の合成

【0052】

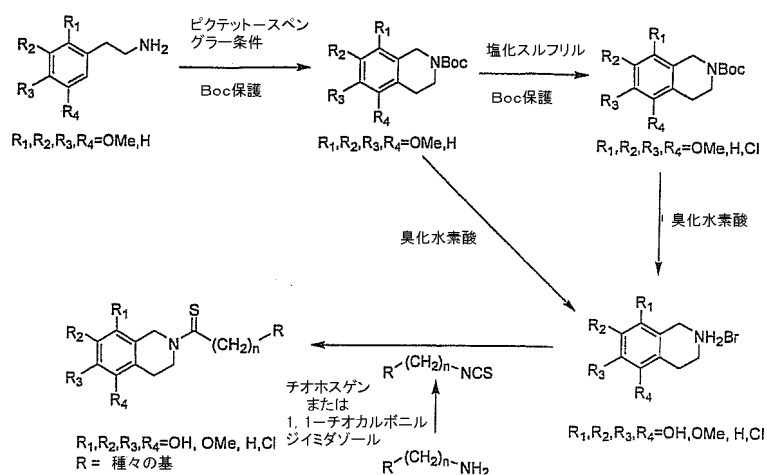
40

本発明の3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボチオアミド類は、2-(メトキシフェニル)-エチルアミン類から出発して合成された。アミン類を修正ピクテット-スベングレー条件により環化し、精製を簡便化するためにBoc保護した。いくつかの場合、該環化アミン類を塩化スルフリルを用いて塩素化し、精製を簡便化するためにBoc保護した。メトキシアリアルエーテル類を、濃臭化水素酸中、還流下で開裂させると、Boc基も開裂した。チオホスゲンまたは1,1-チオカルボニルジイミダゾールを用いた反応により、対応するアミン類から合成したイソチオシアネート類とプロトン化アミン類とを結合させ、3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボチオアミド類を得た。これらの反応経路は、反応スキームCに図示してある。

【0053】

50

反応スキーム C . 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド類の合成



10

## 【 0 0 5 4 】

## [ 実施例 2 A ]

アミノ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド類アミノ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド類の合成

20

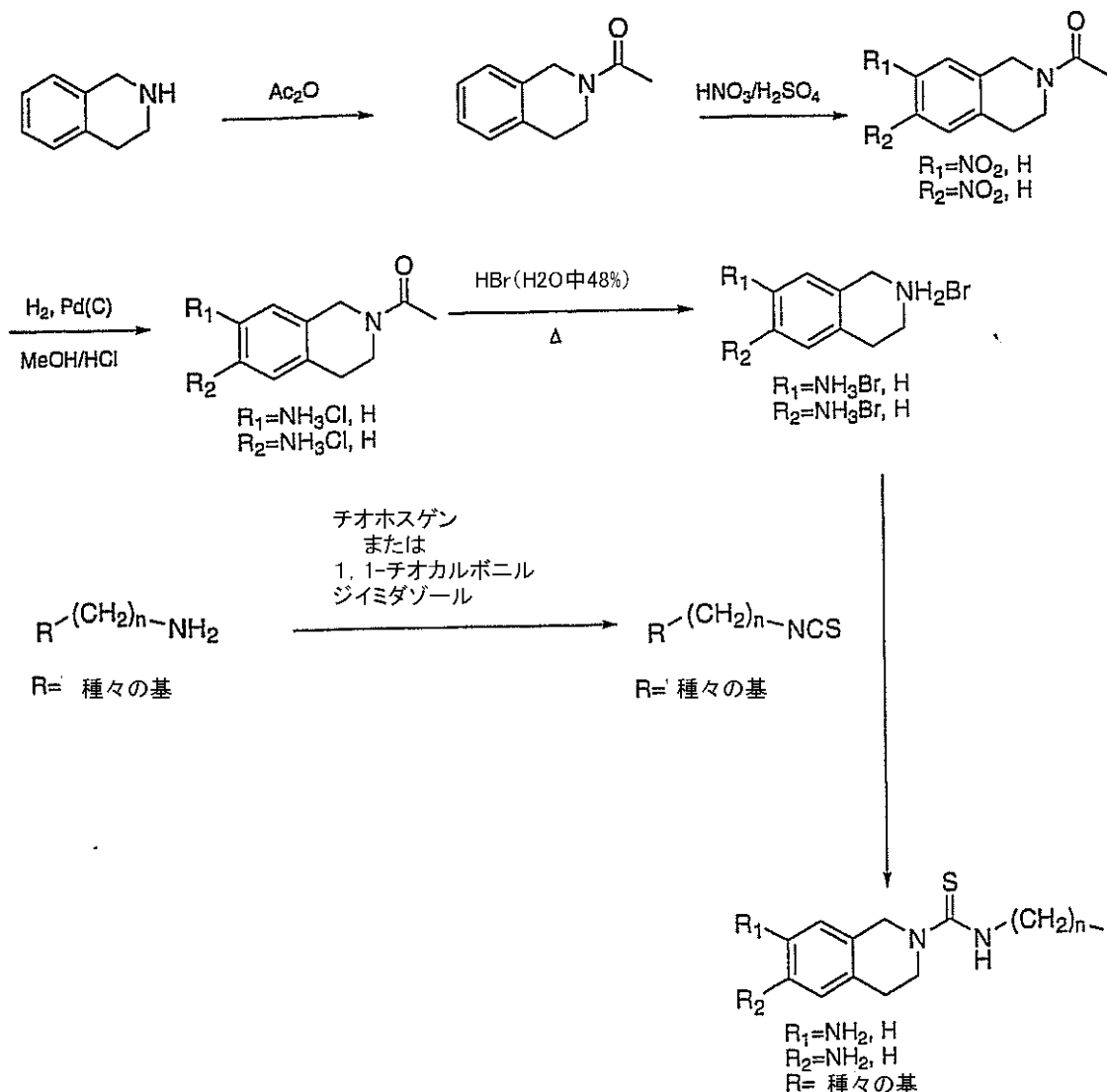
## 【 0 0 5 5 】

本発明のアミノ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド類は、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンから、無水酢酸によるアセチル化の後、硝酸と硫酸の混合液による芳香環のニトロ化により合成した。ニトロ基は触媒的に水素化し、アミド類は臭化水素酸により加水分解した。得られたアミン類と、チオホスゲンまたは 1, 1 - チオカルボニルジイミダゾールを用いた反応により対応するアミン類から得られたイソチオシアネート類とを結合させた。この反応経路は、反応スキーム C 1 に図示してある。

## 【 0 0 5 6 】

反応スキーム C 1 . アミノ - N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド類の合成

30



10

20

30

40

50

【 0 0 5 7 】

[ 実施例 2 B ]

1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボチオアミド類の合成

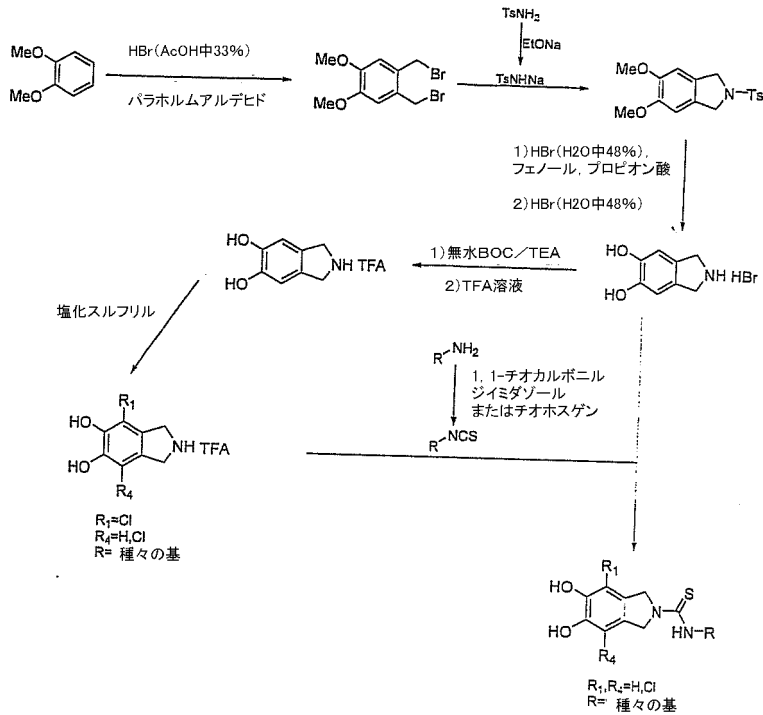
【 0 0 5 8 】

1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボチオアミド類は、1, 2 - ジメトキシベンゼンから、これを H B r ( A c O H 中 3 3 % ) 中、パラホルムアルデヒドを用いた反応により、1, 2 - ビス ( プロモメチル ) - 4, 5 - ジメトキシベンゼンに変換させて合成された。このジハライドを、ナトリウムエトキシドを用いた反応によりトシルアミドから合成されたトシルアミドのナトリウム塩 ( T s N H N a ) を用いた反応により環化して、N - トシルジヒドロイソインドリン環系を得た。メトキシアリールエーテル類を、H B r ( H 2 O 中 4 8 % )、フェノールおよびプロピオン酸の混合物中、還流下で開裂させた。ジヒドロイソインドリンの臭化水素塩を B o c 保護してから、対イオンを変化させるため脱保護した。トリフルオロ酢酸ジヒドロイソインドリンを、塩化スルフルルを用いて塩素化し、チオホスゲンまたは 1, 1 - チオカルボニルジイミダゾールを用いた反応により対応するアミン類から合成した種々のイソチオシアネート類と結合させた。塩素化により、それぞれの 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボチオアミドが得られた。塩素化が必要ない場合は、ジヒドロイソインドリンの臭化水素塩を直接結合させた。これらの反応経路は、反応スキーム C 2 に図示してある。

【 0 0 5 9 】

反応スキーム C 2 . 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボチオアミド類

## の合成



10

20

【0060】

[ 実施例 3 ]

## テトラヒドロ - ベンズアゼピオン類の合成

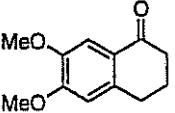
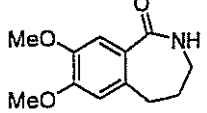
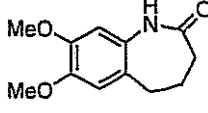
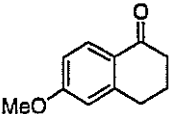
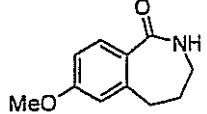
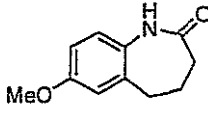
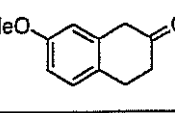
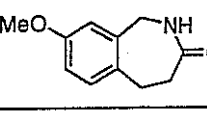
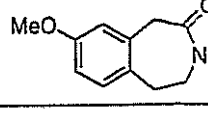
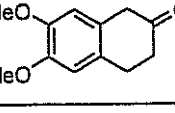
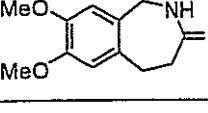
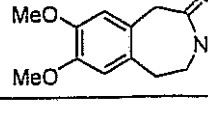
【0061】

テトラロン ( 1 当量 ) をメタンスルホン酸に溶解させた。前記溶液を氷浴上で冷却し、30分かけて  $\text{NaN}_3$  ( 1.3 当量 ) を加えた。前記混合物を室温で 18 時間攪拌した。次いでこれを氷浴上で冷却し、 $\text{NaHCO}_3$  の飽和溶液をわずかに塩基性になるまで加えた。水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。有機相を乾燥し (  $\text{MgSO}_4$  )、濃縮した。残渣をシリカゲル上クロマトグラフィー ( 勾配溶離、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 40 ~ 100 %  $\text{EtOAc}$  ) 分離した。テトラロン出発物資および対応するベンズアゼピオン類は表 1 に載せてある。

30

【0062】

## 表 1 テトラヒドロ - ベンズアゼピオン類の合成

テトラロン	ベンズアゼピノン		収率/ 異性体比
			65% 4:1
			60% 6:1
			63% 1:2
			65% 1:7

10

20

30

40

50

【 0 0 6 3 】

[ 実施例 4 ]

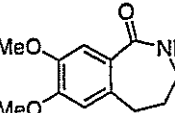
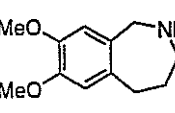
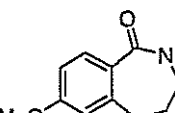
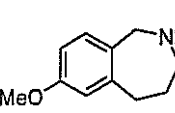
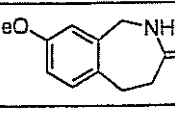
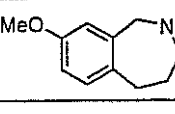
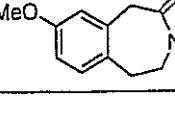
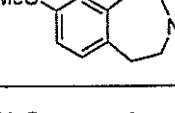
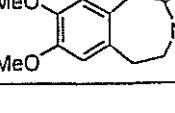
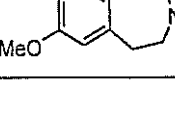
テトラヒドロ - ベンズアゼピン類の合成

【 0 0 6 4 】

テトラヒドロ - ベンズアゼピノン ( 1 当量 ) を T H F ( 乾燥 ) 中に懸濁させ、この懸濁液を、窒素下、氷浴上で冷却した。次いで、T H F 中ボラン溶液 ( 3 当量 ) を滴下して加えた。次に、反応混合物を一晩還流 ( 7 0 ) させた後、該混合物を氷浴上で冷却し、過剰の M e O H および 5 N H C l 溶液 ( 等量 ) を加えた。該溶液を 2 時間、9 0 に加熱した。次いで、溶媒を蒸発させた。精製は、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> および M e O H の混合物から、塩酸塩の再結晶によって行った。ベンズアゼピノンの出発物質および対応するベンズアゼピン類は表 2 に載せてある。

【 0 0 6 5 】

表 2 ベンズアゼピン類の合成

ベンズアゼピノン	塩酸ベンズアゼピン	収率
		85 %
		94%
		定量的
		定量的
		44%

【 0 0 6 6 】

## [ 実施例 5 ]

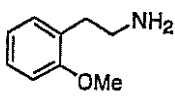
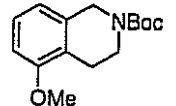
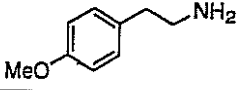
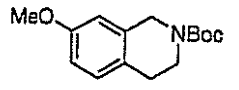
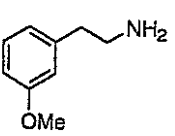
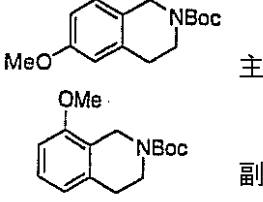
メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン類の合成

## 【 0 0 6 7 】

2 - (メトキシフェニル)エチルアミン(1当量)、パラホルムアルデヒド(5当量)および  $MgSO_4$  (3当量)を  $CH_2Cl_2$  (乾燥)中懸濁させた。2時間攪拌後、固体をろ過して除いた。ろ液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸(乾燥)に溶解させ、窒素下、一晚還流させた。前記混合物を氷と水の混合物中に注いだ。水相を  $NaOH$  (6M)によって塩基性にし、 $CH_2Cl_2$ で抽出した。有機相を乾燥させ( $MgSO_4$ )、濃縮した。残留油を  $THF$ に溶解させた。この溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボネート(1.2当量)およびトリエチルアミン(3当量)を加えた。前記混合物を3時間攪拌してから濃縮した。残渣を  $EtOAc$ に溶解させ、 $Na_2CO_3$ (飽和)で洗浄した。有機相を乾燥させ( $MgSO_4$ )、濃縮した。残渣をシリカゲル上クロマトグラフィー(6:1ヘプタン: $EtOAc$ )分離した。2-フェニルエチルアミン出発物質および対応するテトラヒドロイソキノロン類は、表3に載せてある。

## 【 0 0 6 8 】

表3 メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン類の合成

出発物質	1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン類	収率 (3工程を通じて)
		26%
		47%
		47% 異性体比 5:1

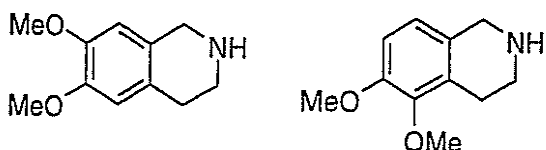
## 【 0 0 6 9 】

## [ 実施例 6 ]

ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン類の合成

## 【 0 0 7 0 】

6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンおよび5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを先に記載したとおり合成した(J. Med. Chem.、1994年、(37)、1942-1954頁)。この方法により、6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンおよび5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンが合成された：



## 【 0 0 7 1 】

## [ 実施例 6 A ]

商品として入手できる1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン類

## 【 0 0 7 2 】

10

20

30

40

50

塩酸 6,7-ジメトキシ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (CAS: 63283-42-1)、塩酸 6,7-ジメトキシ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (CAS: 6266-97-3) および塩酸 1-ベンジル-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (CAS: 81165-23-3) は商品として入手でき、Labora AB (スウェーデン国、アップランズヴェスビー) を介して、Acros Organics から購入した。1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンもまた商品として入手でき、KB Chemtronica を介して、EMKA-Chemie から購入した。

【0073】

[実施例7]

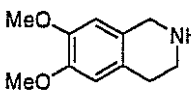
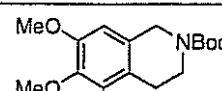
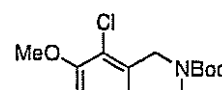
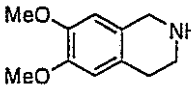
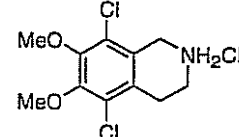
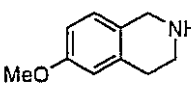
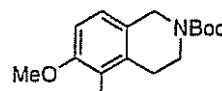
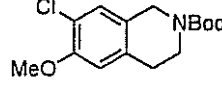
1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン類またはベンズアゼピン類における芳香環の塩素化

【0074】

出発物質 (1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンまたはベンズアゼピン: 1当量) を氷酢酸中に懸濁し、 $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (場合に依って、1.2当量、2.2当量、または3.0当量) を滴下により加えた。2.5時間攪拌後、混合物を濃縮した。トルエンを加え、混合物を再度濃縮した。精製をより容易にする必要がある場合は、アミンを脱保護したが、これは残渣をTHFまたはDMFに懸濁させることによって行われた。ジ-tert-ブチルジカルボネート (1.2当量) およびトリエチルアミン (3当量) をスラリーに加えた。前記混合物を3時間攪拌してから濃縮した。残渣をEtOAcに溶解させ、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (飽和) で洗浄した。有機相を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濃縮した。残渣をシリカゲル上クロマトグラフィー (ヘプタン: EtOAc) で分離した。テトラヒドロイソキノリンまたはベンズアゼピン出発物質およびそれらの塩素化産物は、表4に載せてある。

【0075】

表4 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン類またはベンズアゼピン類の塩素化

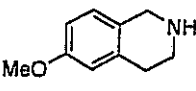
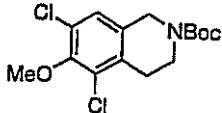
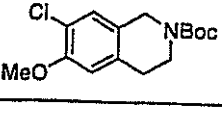
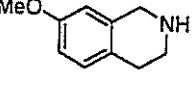
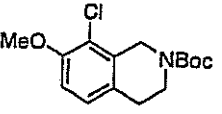
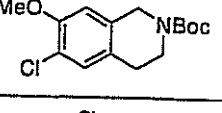
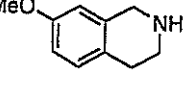
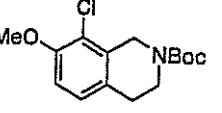
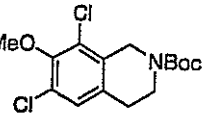
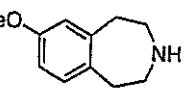
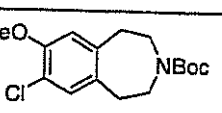
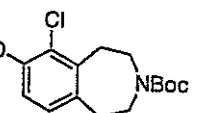
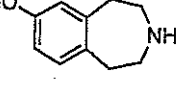
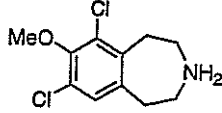
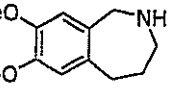
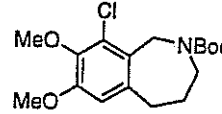
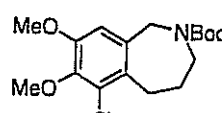
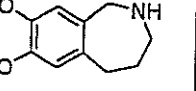
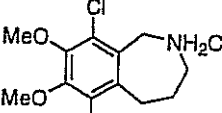
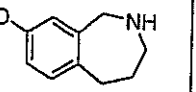
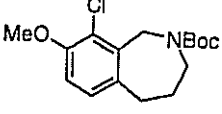
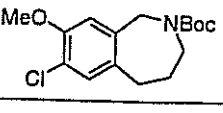
出発物質	当量 $\text{SO}_2\text{Cl}_2$	産物	収率 /異性体比
	1.2	 主  副	51% 1.7:1
	2.2		79% (Boc無し)
	1.2	 主  副	35% 5.5:1

10

20

30

40

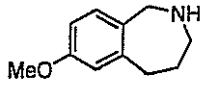
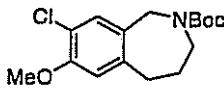
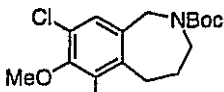
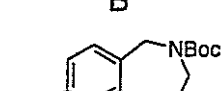
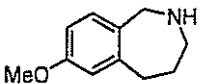
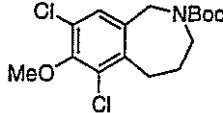
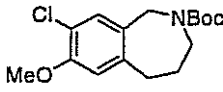
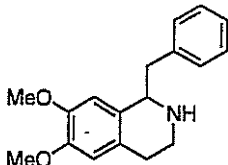
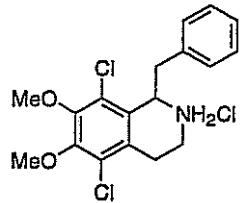
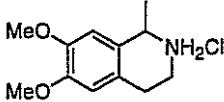
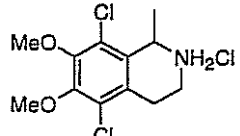
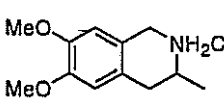
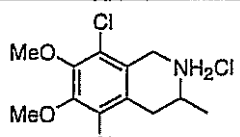
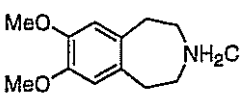
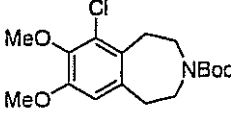
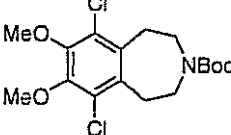
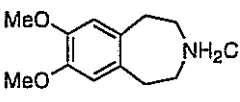
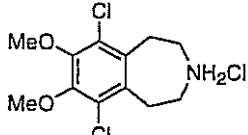
	3.0	 主  副	29% 1.5:1
	1.1	 主  副	45% 3:1
	2.2	 主  副	57% 2.2:1
	1.2	 主  副	42% 2:1
	3.0		定量的 (Boc無し)
	1.2	 主  副	45% 1:1
	2.2		定量的 (Boc無し)
	1.2	 主  副	50% 1:1

10

20

30

40

	1.2	 <p>A</p>  <p>B</p>  <p>C</p>	70% 4.5:2.2:1 A:B:C	10
	2.2	 <p>主</p>  <p>副</p>	58% 11:1	20
	3.0		66%	30
	2.5		定量的 (Boc無し)	40
	2.5		定量的 (Boc無し)	50
	1.2	 <p>主</p>  <p>副</p>	26%	50
	3.0		67% (Boc無し)	50

## [ 実施例 7 A ]

1 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) エタノンの合成

## 【 0 0 7 7 】

1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン ( 1 当量 ) を氷上で冷却し、無水酢酸 ( 1 . 5 当量 ) を滴下して加えた。前記混合物を 2 時間攪拌してから、E t O A c で希釈した。有機相を N a H C O <sub>3</sub> ( 飽和 ) で洗浄し、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> )、濃縮して、1 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) エタノンを得た ( 5 8 % )。

## 【 0 0 7 8 】

## [ 実施例 7 B ]

1 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - モノニトロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) エタノンの合成 10

## 【 0 0 7 9 】

1 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) エタノンを氷上で冷却し、濃硝酸と濃硫酸の 1 : 1 混合液を滴下して加えた。前記混合物を氷上で 4 時間攪拌してから氷と水の混合物中に注いだ。水相を E t O A c で抽出した。有機相を合わせて N a H C O <sub>3</sub> ( 飽和 ) で洗浄し、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> )、濃縮して、1 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - モノニトロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) エタノンを位置異性体の粗製混合物として得た ( 8 4 % )。純粋な異性体は H P L C によって得られた ( M i c r o s o r b、シリカ 5 μ m、2 5 0 欠ける 2 1 . 4 m m、1 0 0 % E t O A c の 2 0 m l / 分、3 0 0 n m にて検出) : 1 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 7 - ニトロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) エタノン ( 2 1 % ) および 1 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 6 - ニトロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) エタノン ( 1 3 % )。 20

## 【 0 0 8 0 】

## [ 実施例 7 C ]

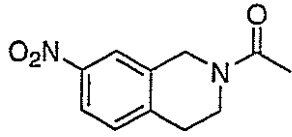
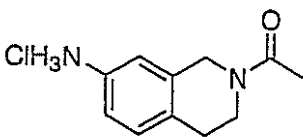
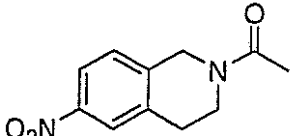
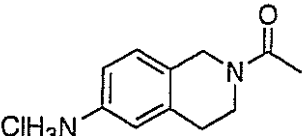
塩酸 1 - ( アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) エタノンの合成

## 【 0 0 8 1 】

1 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - ニトロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) エタノンを M e O H 中に溶解させ、いくらかの H C l ( 水中 1 0 % ) およびパラジウム炭素 ( 5 % ) を加えた。前記混合物を水素下、1 時間攪拌し、セライトを通してろ過し、濃縮して、塩酸 1 - ( アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) エタノンを得た。この方法で得られた種々の 1 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - ニトロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) エタノン類は、表 4 A に示してある。 30

## 【 0 0 8 2 】

表 4 A 1 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - ニトロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) エタノン類の触媒的水素化

出発物質	産物	収率
		89%
		定量的

40

## 【 0 0 8 3 】

## [ 実施例 7 D ]

二臭化水素酸 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンアミンの合成

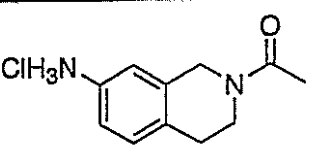
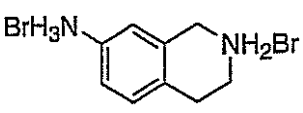
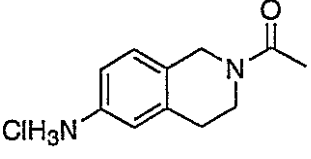
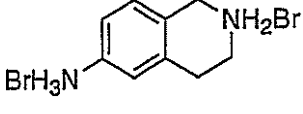
50

## 【0084】

1 - (アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - イソキノリン - 2 (1H) - イル) エタノン類の塩酸塩を濃 HBr (H<sub>2</sub>O 中 48%) に溶解させ、4 時間、加熱還流した。次いで、前記混合物を濃縮して、二臭化水素酸 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンアミンを得た。この方法によって得られた 2 種の 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンアミンを、表 4 B に示してある。

## 【0085】

表 4 B 1 - (アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - イソキノリン - 2 (1H) - イル) エタノン類の加水分解

出発物質	産物	収率
		91%
		80%

10

20

## 【0086】

## [実施例 7 E]

臭化水素酸 5, 8 - ジブromo - 6, 7 - ジヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンの合成

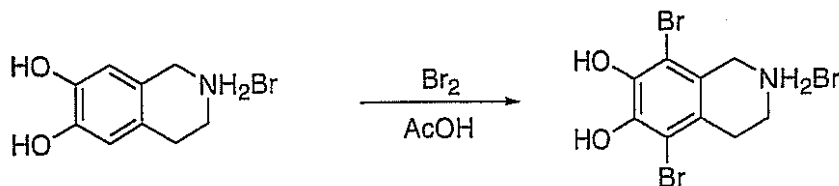
## 【0087】

表題化合物を、反応スキーム C 3 にしたがって合成した。臭化水素酸 6, 7 - ジヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (1 当量) を氷酢酸に懸濁させ、臭素 (3 当量) を加えた。室温で 9 時間攪拌後、シクロペンテンを加えた。生じたスラリーを濃縮して、臭化水素酸 5, 8 - ジブromo - 6, 7 - ジヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンを得、これをさらに精製することなく使用した。

30

## 【0088】

反応スキーム C 3 . 臭化水素酸 6, 7 - ジヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンから臭化水素酸 5, 8 - ジブromo - 6, 7 - ジヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンの合成



40

## 【0089】

## [実施例 8]

メチル - アリールエーテル類のジメチル化

## 【0090】

メチル - アリールエーテル (アミン Boc 保護をした、またはしていない) を濃臭化水素酸に溶解させた。前記混合物を 3 時間、105 に加熱してから濃縮した。残渣を EtOAc に懸濁させ、濃縮して、対応するフェノールを灰色固体として得た。収率は定量的であった。脱保護したアミン類は、さらに精製することなく、イソチオシアネート類と結合させた。

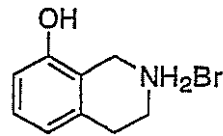
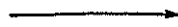
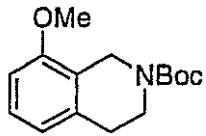
50

## 【 0 0 9 1 】

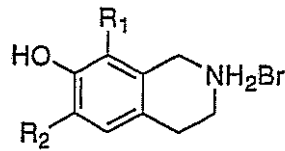
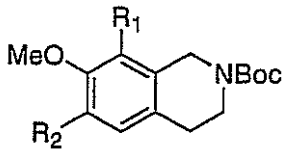
メトキシ - およびジメトキシイソキノリン類ならびにメトキシ - およびジメトキシ - テトラヒドロ - ベンズアゼピン類の脱メチル化は、それぞれ反応スキーム D および E に図示してある。

## 【 0 0 9 2 】

反応スキーム D . メトキシ - およびジメトキシイソキノリン類の脱メチル化

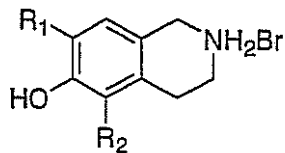
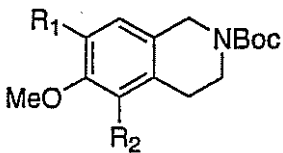


10

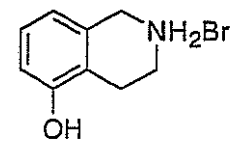
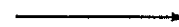
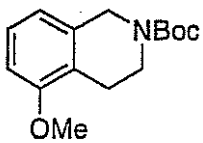


R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H  
R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Cl  
R<sub>1</sub>=Cl 及び R<sub>2</sub>=H  
R<sub>1</sub>=H 及び R<sub>2</sub>=Cl

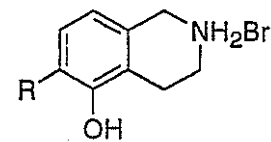
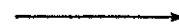
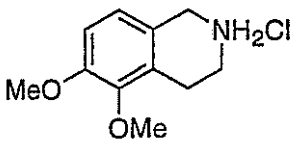
20



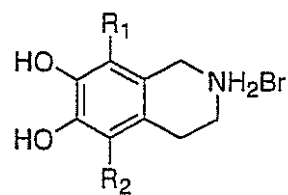
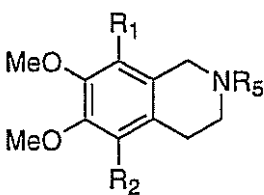
R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H  
R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Cl  
R<sub>1</sub>=Cl 及び R<sub>2</sub>=H  
R<sub>1</sub>=H 及び R<sub>2</sub>=Cl



30



R=OH or OMe



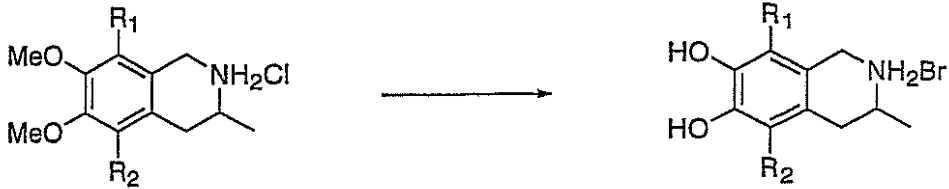
40

R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>5</sub>=H<sub>2</sub>Cl  
R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Cl, R<sub>5</sub>=H<sub>2</sub>Cl  
R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Cl, R<sub>5</sub>=Boc  
R<sub>1</sub>=Cl, R<sub>2</sub>=H, R<sub>5</sub>=Boc

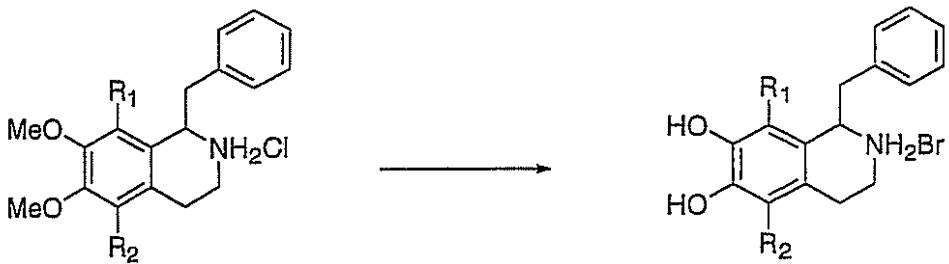
50



$R_1=R_2=H$   
 $R_1=R_2=Cl$



$R_1=R_2=H$   
 $R_1=R_2=Cl$



$R_1=R_2=H$   
 $R_1=R_2=Cl$

10

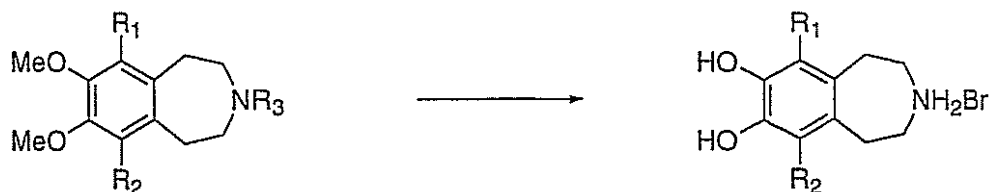
20

## 【 0 0 9 3 】

反応スキーム E . メトキシ - およびジメトキシ - テトラヒドロ - ベンズアゼピン類の脱メチル化



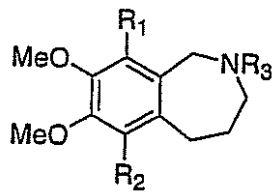
$R_1=R_2=H, R_3=H_2Cl$   
 $R_1=R_2=Cl, R_3=H_2Cl$   
 $R_1=Cl, R_2=H, R_3=Boc$   
 $R_1=H, R_2=Cl, R_3=Boc$



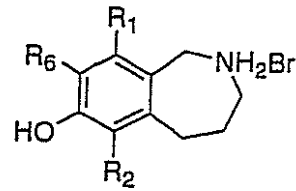
$R_1=R_2=H, R_3=H_2Cl$   
 $R_1=R_2=Cl, R_3=Boc$   
 $R_1=Cl, R_2=H, R_3=Boc$

30

40

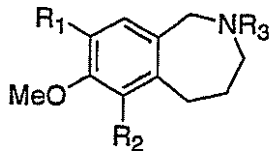


$R_1=R_2=H, R_3=H_2Cl$   
 $R_1=R_2=Cl, R_3=H_2Cl$   
 $R_1=Cl, R_2=H, R_3=Boc$   
 $R_1=H, R_2=Cl, R_3=Boc$

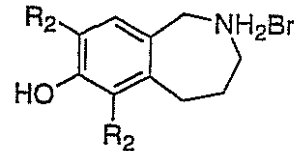


$R_6=OMe$  or  $OH$  if  $R_1=H$   
 and  $R_2=Cl$  あるいは  
 $R_6=OH$

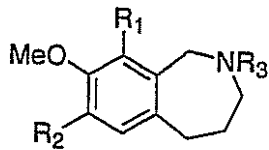
10



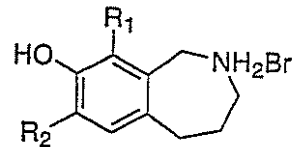
$R_1=R_2=H, R_3=H_2Cl$   
 $R_1=R_2=Cl, R_3=Boc$   
 $R_1=Cl, R_2=H, R_3=Boc$   
 $R_1=H, R_2=Cl, R_3=Boc$



20



$R_1=R_2=H, R_3=H_2Cl$   
 $R_1=Cl, R_2=H, R_3=Boc$   
 $R_1=H, R_2=Cl, R_3=Boc$



【 0 0 9 4 】

[ 実施例 8 A ]

1, 2 - ビス ( プロモメチル ) - 4 , 5 - ジメトキシベンゼンの合成

【 0 0 9 5 】

1, 2 - ビス ( プロモメチル ) - 4 , 5 - ジメトキシベンゼンを、先に記載したとおり合成した ( *Helvetica Chimica Acta*、1993年、( 76 )、2445 - 2453頁 )。

【 0 0 9 6 】

[ 実施例 8 B ]

N - トシルジヒドロイソインドール N - トシルジヒドロイソインドールの合成

【 0 0 9 7 】

トシルアミドナトリウム塩 (  $TsNHNa$  )。無水  $EtOH$  中、新鮮調製した  $NaOEt$  ( 1 当量 ) の攪拌還流溶液に、トシルアミド ( 1 当量 ) を加えた。前記混合物を 2 時間還流させてから冷却した。不溶性の  $TsNHNa$  をろ過により回収し、無水エタノールで洗浄し、減圧乾燥した。

40

【 0 0 9 8 】

N - トシルジヒドロイソインドール。80 で  $DMF$  ( 乾燥 ) 中  $TsNHNa$  ( 1 当量 ) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、 $DMF$  中 1, 2 - ビス ( プロモメチル ) - 4 , 5 - ジメトキシベンゼン ( 1 当量 ) 溶液を滴下して加えた。1時間後、さらに  $TsNHNa$  ( 1 当量 ) を加え、混合物を 80 で 4 時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、固体残渣をクロロホルムで抽出した。有機相を  $1M NaOH$  で洗浄し、乾燥し (  $MgSO_4$  ) 濃縮した。固体残渣を  $MeOH$  で洗浄し、減圧下乾燥して、N - トシルジヒドロイソインドールを得た ( 84% )。

【 0 0 9 9 】

50

## [ 実施例 8 C ]

臭化水素酸 5, 6 - ジヒドロキシイソインドリンの合成

## 【 0 1 0 0 】

臭化水素酸 5, 6 - ジヒドロキシイソインドリンは、先に記載したとおり、N - トシルジヒドロイソインドールから合成された（欧州特許出願公開第 0 2 2 7 9 8 6 号）。

## 【 0 1 0 1 】

## [ 実施例 8 D ]

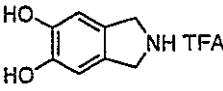
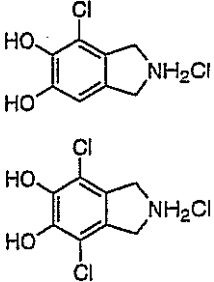
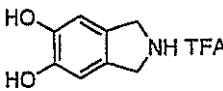
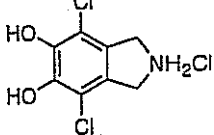
5, 6 - ジヒドロキシイソインドリン系の芳香環の塩素化

## 【 0 1 0 2 】

DMF（乾燥）中に溶解させた臭化水素酸 5, 6 - ジヒドロキシイソインドリンに、ジ - tert - ブチルジカルボネート（1.2 当量）およびトリエチルアミン（2 当量）を加えた。前記混合物を 1 時間攪拌してから濃縮した。残渣を EtOAc に溶解させ、水で洗浄した。有機相を乾燥し（MgSO<sub>4</sub>）、濃縮した。残渣を、80% トリフルオロ酢酸、19% ジクロロメタンおよび 1% アニソールの混合物に溶解させ、1 時間攪拌した。蒸発後、5, 6 - ジヒドロキシイソインドリンのトリフルオロ酢酸塩の灰色固体が残留した。この塩を氷酢酸に懸濁させ、SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（2.0 当量または 3.0 当量）を滴下して加えた。2.5 時間攪拌後、前記混合物を濃縮した。トルエンを加え、混合物を再度濃縮した。出発物質および産物は、表 4 に示してある。

## 【 0 1 0 3 】

表 4 C 5, 6 - ジヒドロキシイソインドリン系の芳香環の塩素化

出発物質	当量 SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	産物	収率/異性対比
	2		30% 1:1
	3		定量的

## 【 0 1 0 4 】

## [ 実施例 9 ]

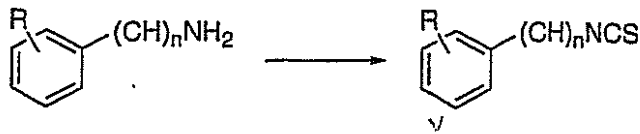
チオホスゲンを用いたアミン類からのイソチオシアネート類の合成

## 【 0 1 0 5 】

チオホスゲン（CSCl<sub>2</sub>、1.1 当量）を EtOAc に溶解させ、氷上で攪拌した。EtOAc 中、アミン（1 当量）およびトリエチルアミンの溶液を、前記冷溶液に、滴下して加えた。前記混合物を室温になるまで放置した。2.5 時間後、前記混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機相を乾燥し（MgSO<sub>4</sub>）、濃縮した。残留した赤褐色の液体をシリカゲル上クロマトグラフィー分離した（ヘプタン：EtOAc）。この合成は、反応スキーム F に図示してある。

## 【 0 1 0 6 】

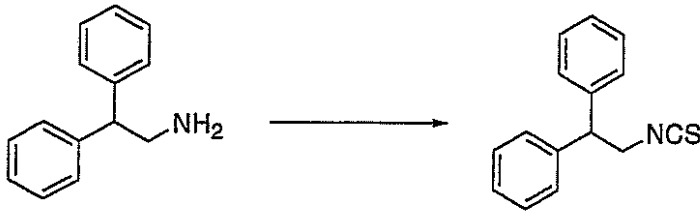
反応スキーム F . アミン類からのイソチオシアネート類の合成



n=1ならば R= *p*-Cl, *p*-CF<sub>3</sub>, *p*-*tert*-Bu, *m*-Cl  
 n=2ならば R=H, *p*-F, *o*-Cl, *m*-Cl, *p*-Cl, *m,p*-diCl, *p*-Br,  
*p*-Me, *p*-OMe, *p*-NO<sub>2</sub>, *p*-Phenyl, *p*-*tert*-Bu,  
 n=3ならば R=H



10



【0107】

[ 実施例 9 A ]

20

1, 1 - チオカルボニル - ジイミダゾールを用いたアミン類からのイソチオシアネート類の合成

【0108】

1, 1 - チオカルボニル - ジイミダゾール ( 1 . 2 当量 ) を 5 0 で DMF に溶解させた。この溶液に、アミン ( 1 当量 ) およびトリエチルアミン ( 1 当量 ) の DMF 溶液を滴下して加えた。あるいは、商品として入手できるアミンの塩化物または臭化物を、3 当量のトリエチルアミンと共に用いた。前記混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで該混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機相を合わせて水で洗浄し、乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> )、濃縮した。残渣をシリカゲル上クロマトグラフィー分離した ( ヘプタン : EtOAc )。この合成は、反応スキーム F 1 に図示してある。

30

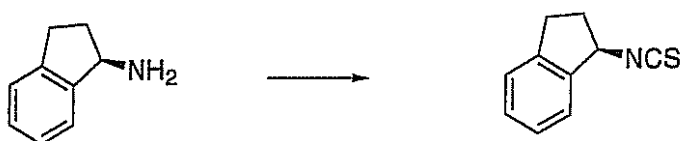
【0109】

反応スキーム F 1 . 1, 1 - チオカルボニル - ジイミダゾールを用いたアミン類からのイソチオシアネート類の合成



40





10

20

30

【0110】

[実施例9B]

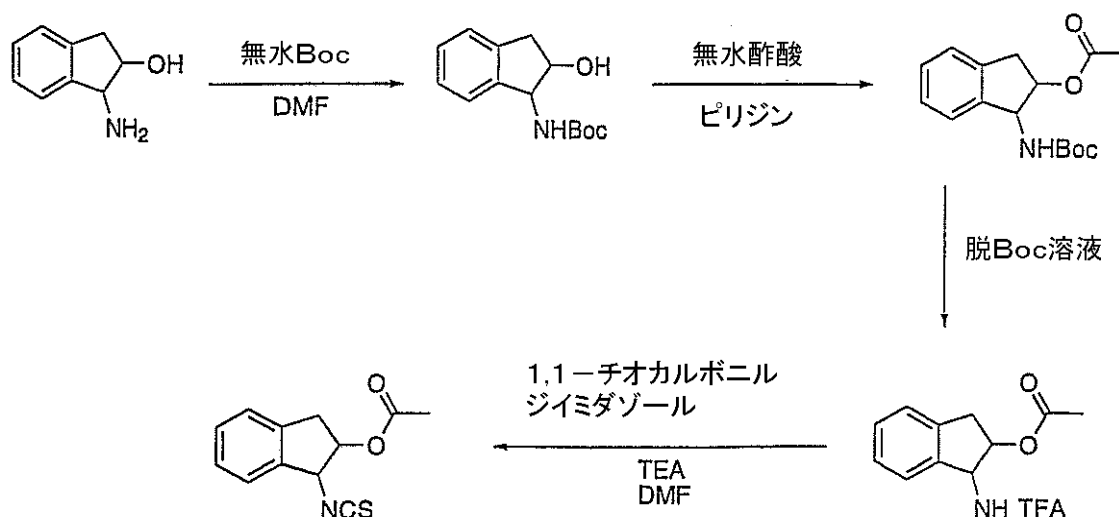
(1R, 1S) - 1 - イソチオシアネート - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 2 - イル - アセテートおよび (1S, 2R) - 1 - イソチオシアネート - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 2 - イル - アセテートの合成

【0111】

標題化合物を、反応スキームF2にしたがって合成した。

【0112】

反応スキームF2 . (1R, 1S) - 1 - イソチオシアネート - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 2 - イル - アセテートおよび (1S, 2R) - 1 - イソチオシアネート - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 2 - イル - アセテートの合成



10

20

30

40

50

## 【0113】

対応するシス-1-アミノ-2-インダノール、表4、(1当量)を乾燥DMFに懸濁させた。この懸濁液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート(1.2当量)のDMF溶液を加えた。前記混合物を室温で1時間攪拌し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機相を水で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣を無水酢酸に溶解させ、数滴のピリジンを添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌してからEtOHを加え、混合物を濃縮した。残渣を、80%トリフルオロ酢酸、19%ジクロロメタンおよび1%アンソールの混合物に溶解させた。反応混合物を30分間攪拌し、混合物を濃縮した。残渣およびトリエチルアミン(1当量)をDMF(乾燥)に溶解させ、1,1-チオカルボニル-ジイミダゾール(1.2当量)のDMF溶液に50で加えた。前記混合物を室温で2時間攪拌した。次いでこれを水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機相を合わせて水で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣をシリカゲル上クロマトグラフィー分離した(ヘプタン:EtOAc)。

## 【0114】

表4D 1-イソチオシアネート-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル-アセ

アミン	イソチオシアネート	収率 (4工程を通じて)
		51%
		60%

## 【0115】

## [実施例10]

アミン/イソチオシアネート結合による本発明の置換チオ尿素化合物の合成

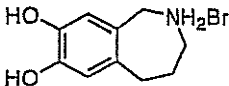
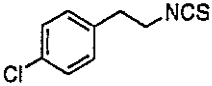
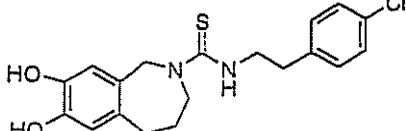
## 【0116】

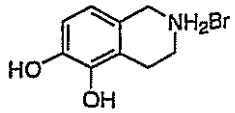
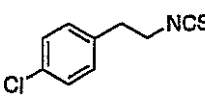
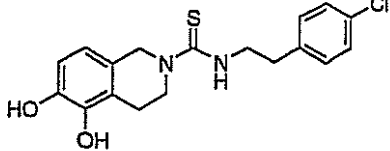
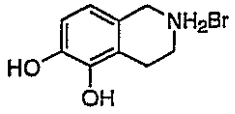

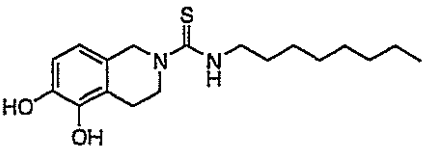
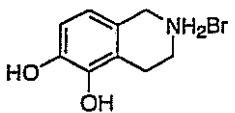
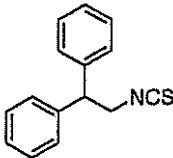
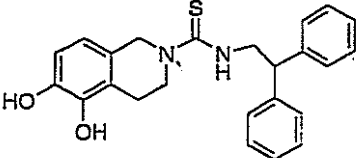
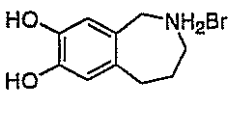
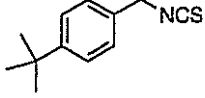
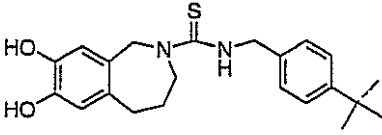
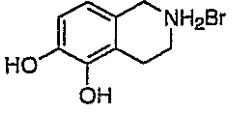
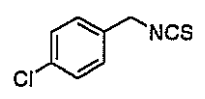
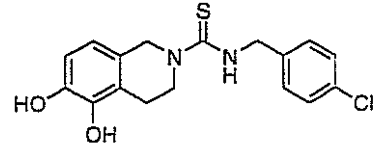
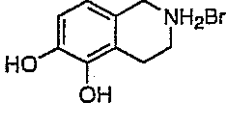
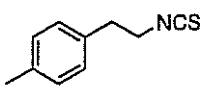
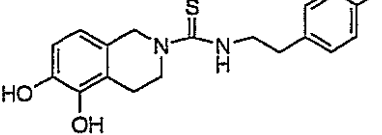
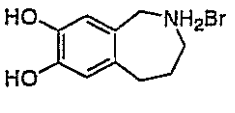
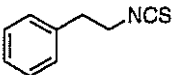
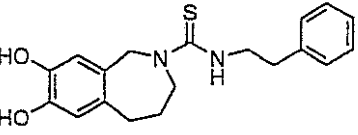
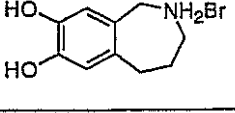
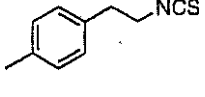
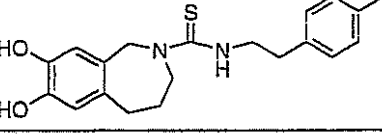
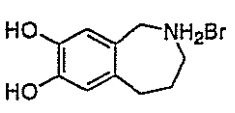
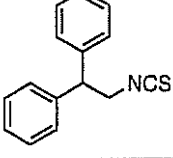
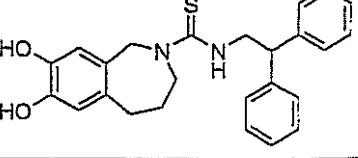
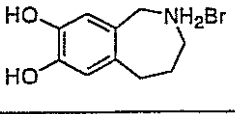
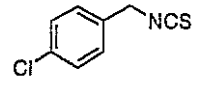
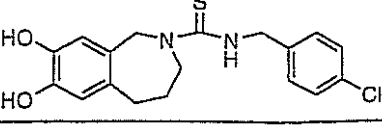
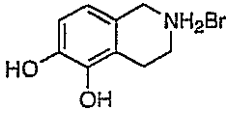
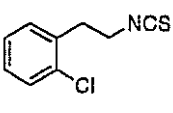
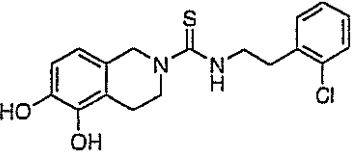
二環式アミン(1当量)の臭化水素酸塩をDMFに溶解させ、トリエチルアミン(3当量)を加えた。この混合物を15~30分間攪拌してからイソチオシアネート(1.2当量)を加えた。この混合物をさらに65時間攪拌してから濃縮した。残渣をEtOAcに

溶解させ、水で洗浄した。有機相を乾燥し (  $MgSO_4$  )、濃縮すると、典型的には黄色油として粗製物が得られた。該チオ尿素をシリカゲル上クロマトグラフィー分離した (ヘプタン : EtOAc)。このように調製された置換チオ尿素を表 5 に記載してある。

【 0 1 1 7 】

表 5 アミン / イソチオシアネート 結合により得られた一般式 ( I ) の置換チオ尿素

名称 / コード	アミン	イソチオシアネート	置換チオ尿素
カプサゼピン (先行技術)			

Res-1-45 (先行技術)			
Res-1-53 (先行技術)			
Res-1-59			
Res-1-63			
Res-1-67			
Res-1-79			
Res-1-83			
Res-1-84			
Res-1-85			
Res-1-86			
Res-2-1			

10

20

30

40

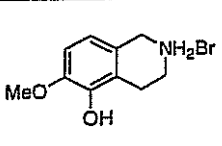
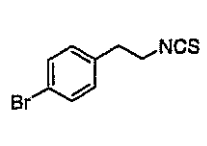
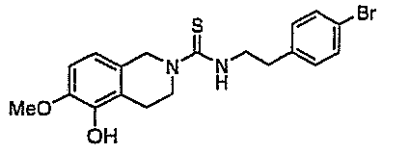
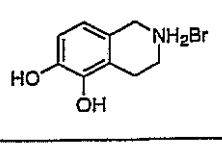
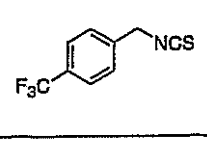
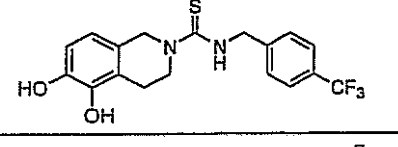
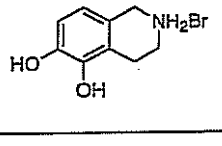
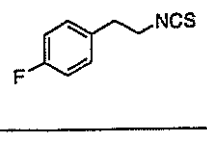
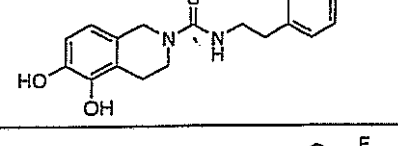
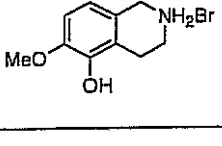
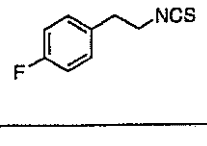
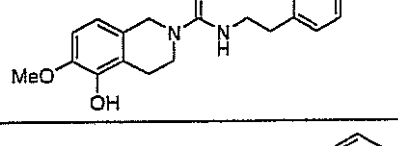
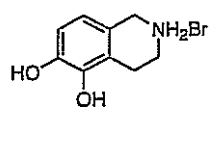
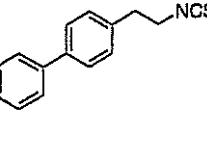
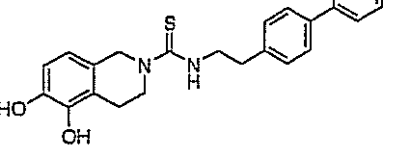
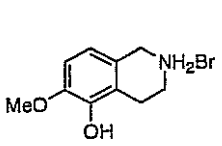
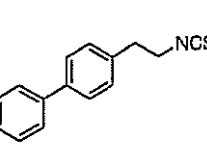
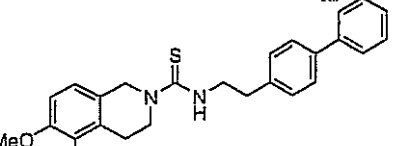
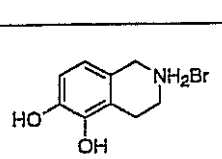
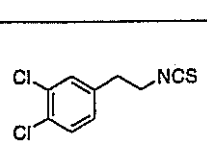
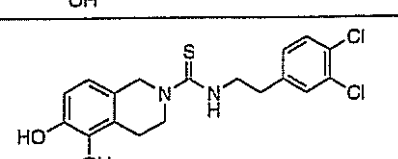
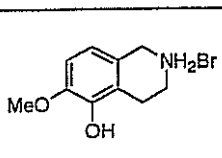
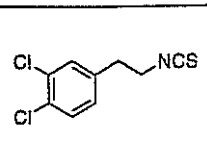
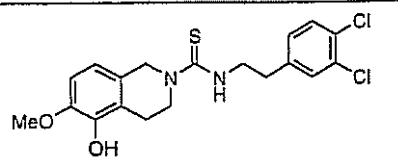
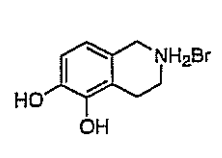
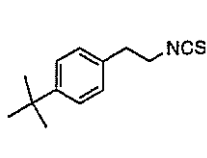
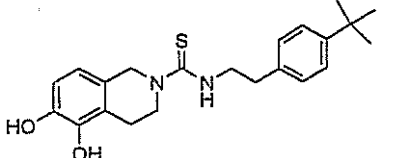
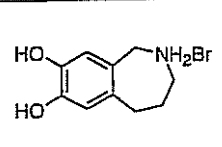
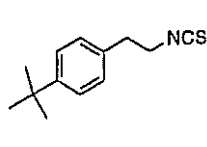
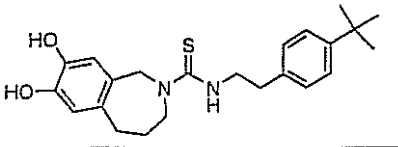
Res-2-3			
Res2-5			
Res-2-5by			
Res-2-7			
Res-2-13			
Res-2-15			
Res-2-17			
Res-2-19			
Res-2-29by			
Res-2-31			

10

20

30

40

Res-2-31by			
Res-2-41			
Res-2-43			
Res-2-43by			
Res-2-47			
Res-2-47by			
Res-2-49			
Res-2-49by			
Res-2-57			
Res-2-59			

10

20

30

40

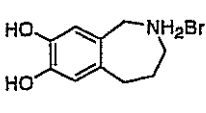
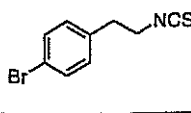
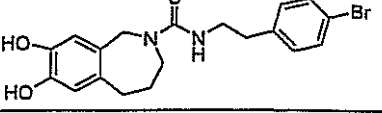
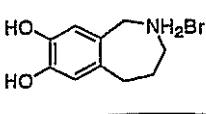
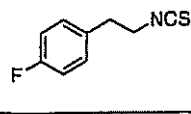
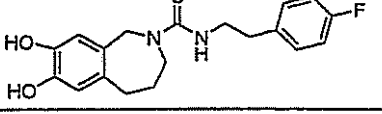
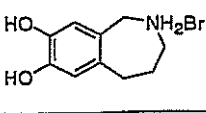
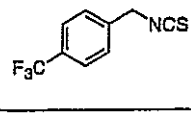
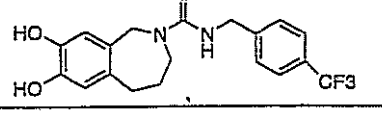
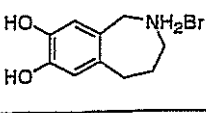
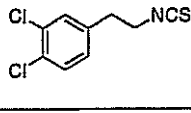
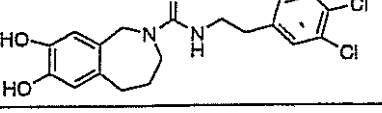
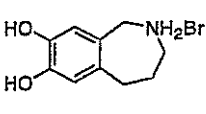
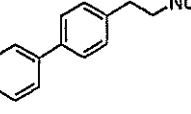
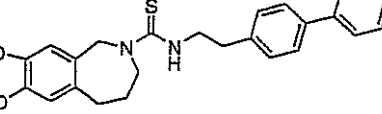
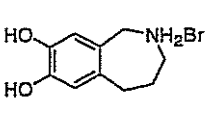
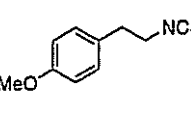
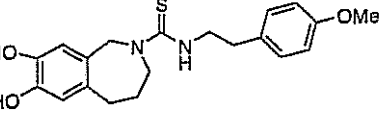
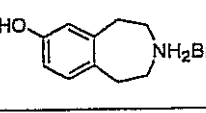
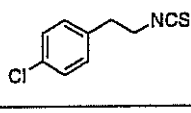
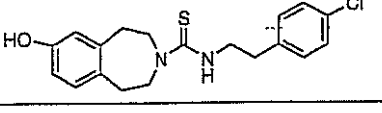
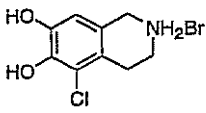
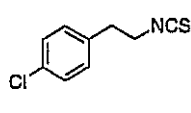
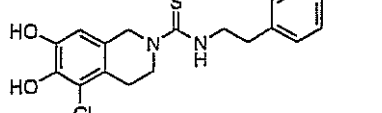
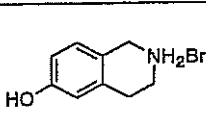
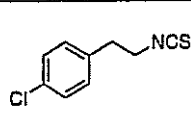
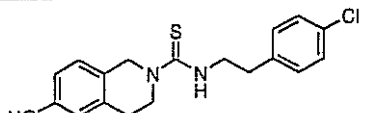
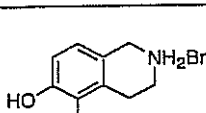
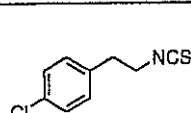
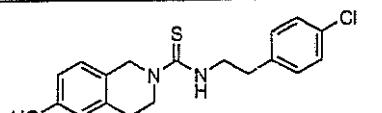
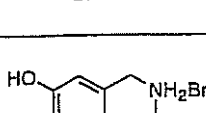
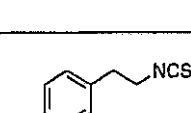
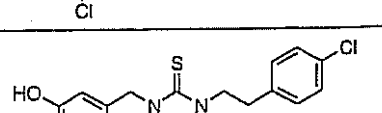
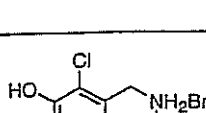
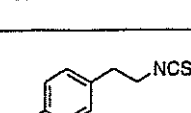
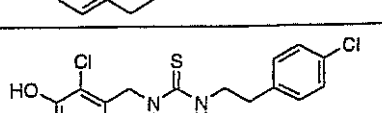
Res-2-69 (先行技術)			
Res-2-73			
Res-2-75			
Res-2-77			
Res-2-79 (先行技術)			
Res-2-83			
Res-2-85			
Res-3-5			
Res-3-6			
Res-3-8			
Res-3-14			
Res-3-15			

10

20

30

40

Res-3-16			
Res-3-21			
Res-3-22			
Res-3-29			
Res-3-30			
Res-3-31			
Res-3-73			
Res-4-11			
Res-4-33			
Res-4-47			
Res-4-61			
Res-4-77-1			

10

20

30

40

Res-4-77-2			
Res-4-79			
Res-4-81			
Res-4-93			
Res-4-95			
Res-5-7			
Res-5-19			
Res-5-21			
Res-5-32			
Res-5-33A			
Res-5-33B			

10

20

30

40

Res-5-34			
Res-5-48B			
Res-5-48C			
Res-5-60B			
Res-5-60C			
Res-5-61			
Res-5-89			
Res-6-23			
Res-6-25			
Res-6-27			
Res-6-91			
Res-7-5			

10

20

30

40

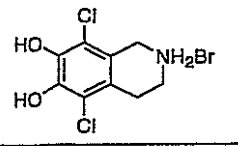
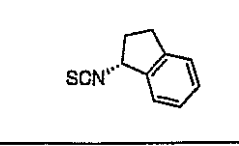
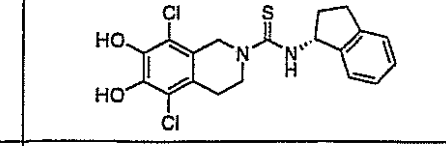
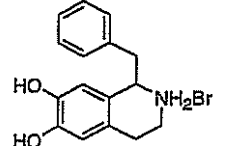
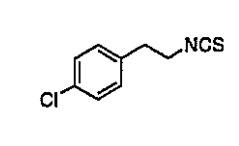
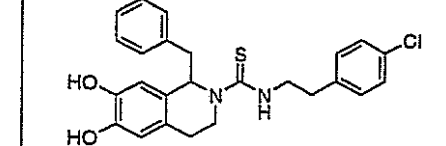
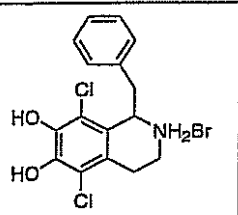
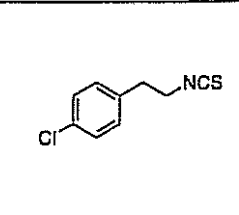
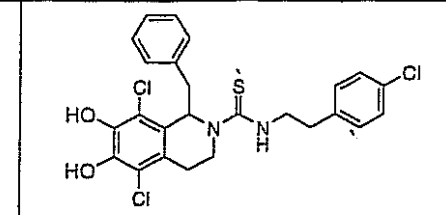
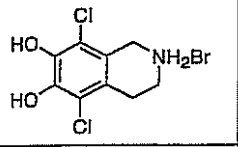
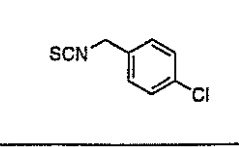
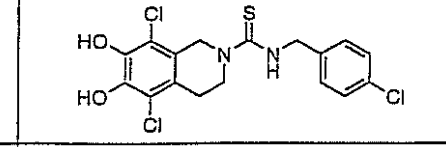
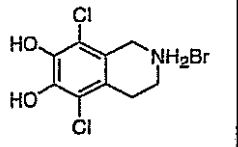
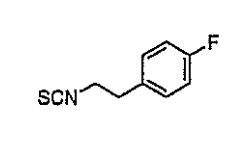
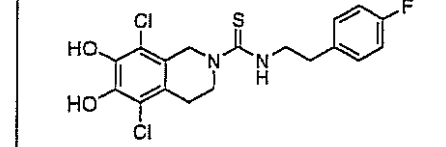
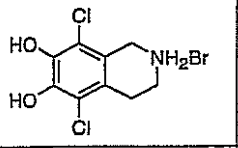
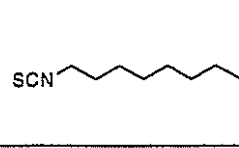
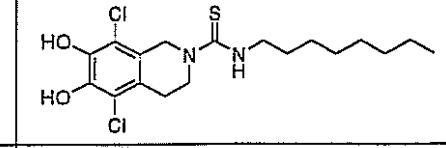
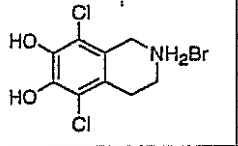
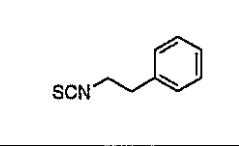
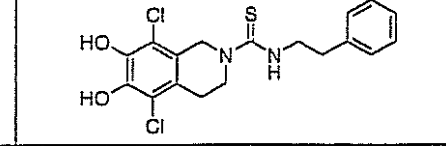
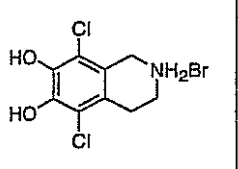
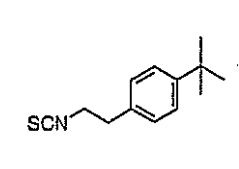
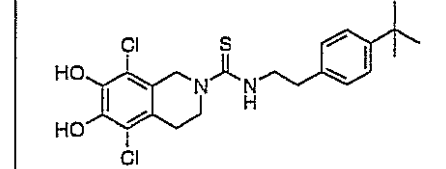
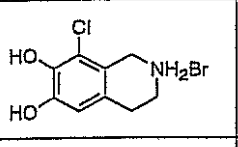
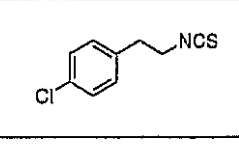
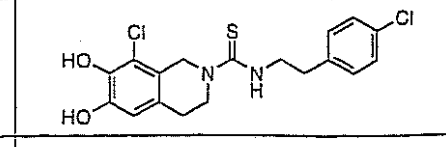
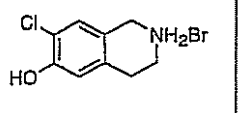
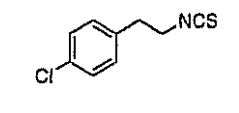
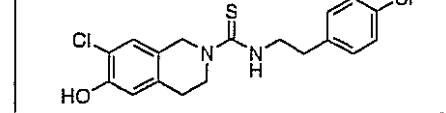
Res-7-7			
Res-7-10			
Res7-25			
Res-7-31			
Res-7-33			
Res-7-35			
Res-7-39			
Res7-43			
Res-7-51			
Res-7-53			

10

20

30

40

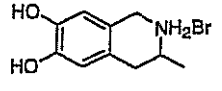
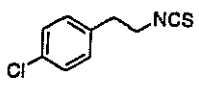
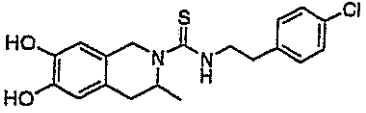
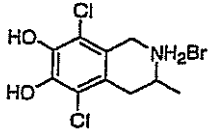
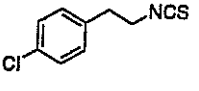
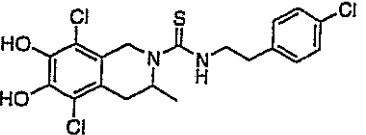
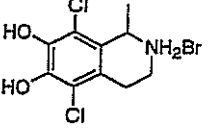
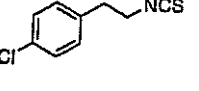
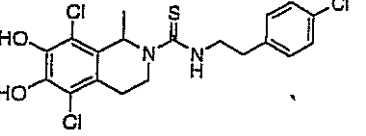
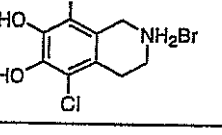
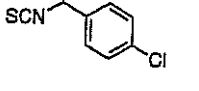
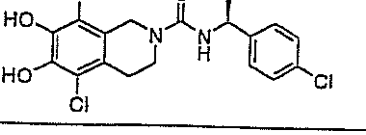
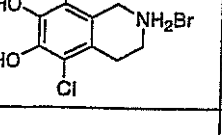
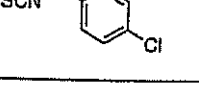
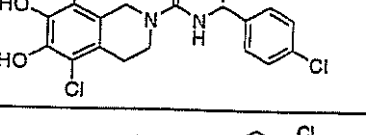
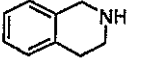
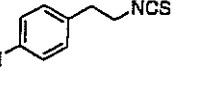
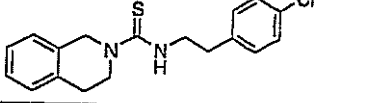
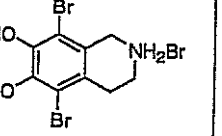
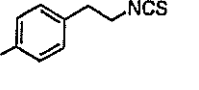
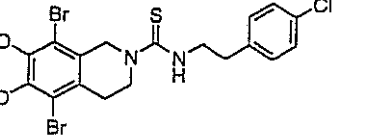
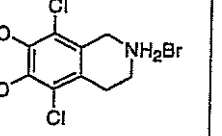
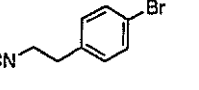
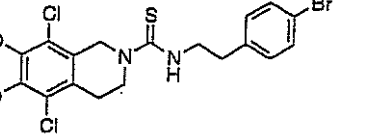
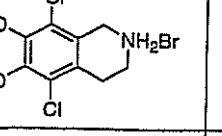
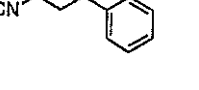
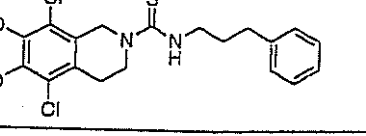
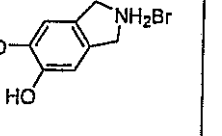
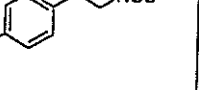
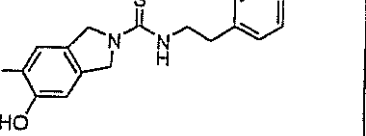
Res-7-65			
Res-7-73			
Res-7-77			
Res-7-79			
Res-7-81			
Res-7-83			
Res-7-85			
Res-7-93			
Res-8-13			
Res-8-23			

10

20

30

40

Res-8-29			
Res-8-35			
Res-8-37			
Res-8-61			
Res-8-63			
Res-8-71			
Res-8-83			
Res-9-1			
Res-9-3			
Res-9-51 (先行技術)			

10

20

30

40

Res-9-55			
Res-9-57			
Res-9-77			
Res-9-93			
Res-10-17			
Res-10-25			
Res-11-1			
Res-11-21			
Res-11-23			
Res-11-35			

10

20

30

40

Res-11-39			
-----------	--	--	--

50

【 0 1 1 8 】

[ 実施例 1 0 A ]

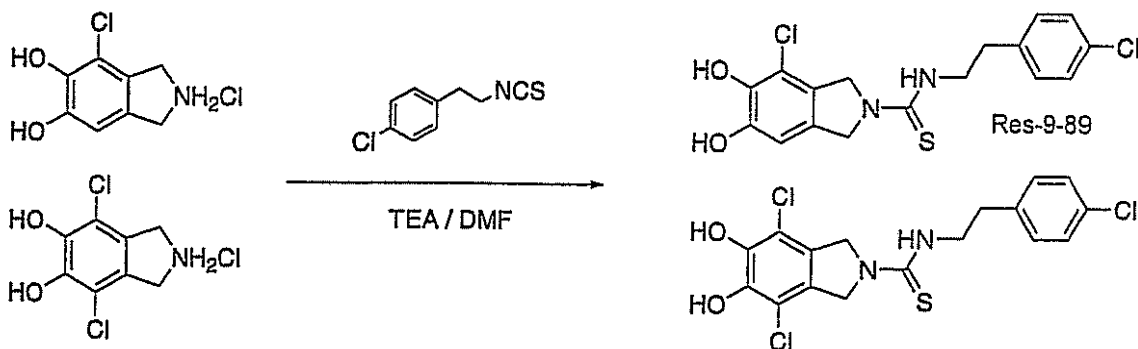
4 - クロロ - N - { 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル } - 5 , 6 - ジヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボチオアミド ( 登録 9 - 8 9 )

【 0 1 1 9 】

標題化合物を、反応スキーム F 3 にしたがって合成した。

【 0 1 2 0 】

反応スキーム F 3 . 4 - クロロ - N - { 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル } - 5 , 6 - ジヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボチオアミド ( 登録 9 - 8 9 ) の合成



10

20

【 0 1 2 1 】

4 - クロロ - 5 , 6 - ジヒドロキシイソインドリン・HCl と 4 , 7 - ジクロロ - 5 , 6 - ジヒドロキシイソインドリン・HCl の混合物を実施例 1 0 と同じ方法で処理し、4 - クロロ - N - { 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル } - 5 , 6 - ジヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボチオアミドと 4 , 7 - ジクロロ - N - { 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル } - 5 , 6 - ジヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボチオアミドの混合物を得た。この混合物を HPLC により精製した ( Microsorb、シリカ 5 μm、250 × 10 mm、ヘプタン : EtOAc の 4 ml / 分、300 nm で検出 )。

【 0 1 2 2 】

[ 実施例 1 0 B ]

N - { 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル } - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボチオアミド ( 登録 1 1 - 5 5 ) の合成

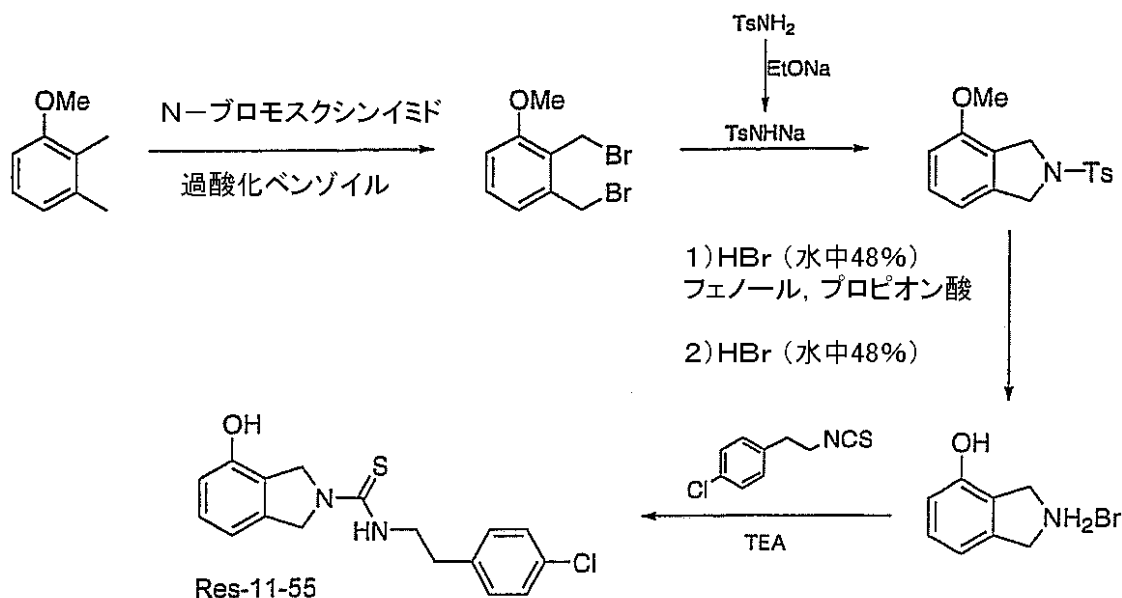
【 0 1 2 3 】

標題化合物を、反応スキーム F 4 にしたがって合成した。

【 0 1 2 4 】

反応スキーム F 4 . N - { 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル } - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボチオアミド ( 登録 1 1 - 5 5 ) の合成

30



10

## 【0125】

2,3-ジメチルアニソール(1当量)、N-ブロモスクシンイミド(2当量)および過酸化ベンゾイル(触媒)の混合物を、四塩化炭素中20時間還流させた。冷却後、不溶性物質をろ過して除き、少量の四塩化炭素で抽出した。抽出に用いたる液と四塩化炭素を混合し濃縮して、2,3-ビス-(プロモメチル)アニソールを含有する油状残渣を得た。2,3-ビス-(プロモメチル)アニソール(1当量)およびTsNHNa(4当量)を、実施例8Bと同じ方法で処理して、4-メトキシ-2-トリルスルホニルイソインドリンを得た。

20

## 【0126】

4-メトキシ-2-トリルスルホニルイソインドリン(1当量)、HBr(水中48%)、フェノール(2.5当量)およびプロピオン酸(0.5当量)の激しく攪拌した混合物を、窒素下4時間還流させた。前記溶液を濃縮し、残渣にHBr(水中48%)を加えた。前記混合物を再び窒素下3時間還流させた。前記溶液を冷却し、H<sub>2</sub>OおよびCHCl<sub>3</sub>を加えた。水相を分離し、活性炭素で処理し、濃縮し、結晶性残渣をジエチルエーテルで洗浄して、4-ヒドロキシ-イソインドリンの臭化水素酸塩を得た。

30

## 【0127】

臭化水素酸4-ヒドロキシイソインドリン(1当量)を、実施例10のとおり処理して、N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-4-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボチオアミド(登録11-55)を得た。

## 【0128】

B. 本発明の置換尿素化合物の合成(D=O)

## 【0129】

[実施例11]

N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-7,8-ジヒドロキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンズアゼピン-2-カルボキサミド(登録3-77)の合成

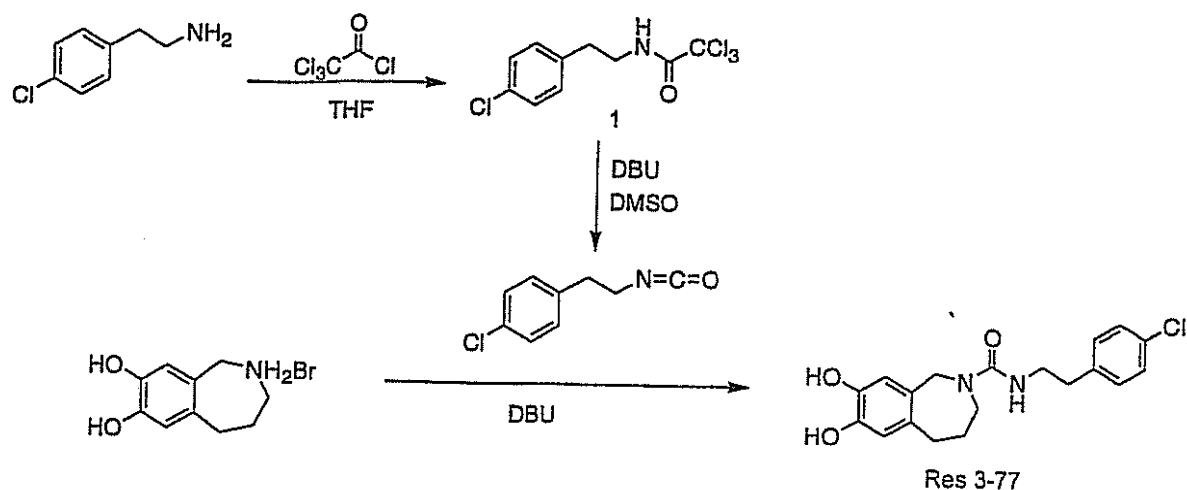
40

## 【0130】

標題化合物を、反応スキームGにしたがって合成した。

## 【0131】

反応スキームG. N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-7,8-ジヒドロキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンズアゼピン-2-カルボキサミドの合成



10

20

30

## 【0132】

2, 2, 2 - トリクロロ - N - [ 2 - ( 2 - クロロフェニル ) エチル ] アセトアミド。塩化トリクロロアセチル ( 1 当量 ) を窒素下 THF ( 乾燥 ) 中に溶解させ、この溶液に 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチルアミン ( 1 当量 ) を滴下して加えた。該反応混合物を室温で 3 . 5 時間攪拌した。該混合物を濃縮し、残渣をシリカゲル上クロマトグラフィー分離し ( 石油エーテル : EtOAc、3 : 1 )、白色結晶として 2, 2, 2 - トリクロロ -

## 【0133】

臭化 7, 8 - ジヒドロキシ - 2, 3, 4, 5 - テ트라ヒドロ - 1 H - ベンズアゼピニウムを DMSO ( 乾燥 ) に溶解させ、DBU ( 1 当量 ) を加え、この溶液を 15 分間攪拌した。次いで、2, 2, 2 - トリクロロ - N - [ 2 - ( 2 - クロロフェニル ) エチル ] アセトアミドおよび DBU ( 1 当量 ) を加えた。中間体の 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチルイソシアネートは単離されなかった。該反応混合物を 80 で 48 時間攪拌した。該溶液に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加え、有機相を HCl ( H<sub>2</sub>O 中 3 % ) および NaHCO<sub>3</sub> ( 飽和 ) で洗浄した。該有機相を乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> )、濃縮した。残渣をシリカゲル上クロマトグラフィー分離した ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 2 % MeOH )

## 【0134】

## [ 実施例 12 ]

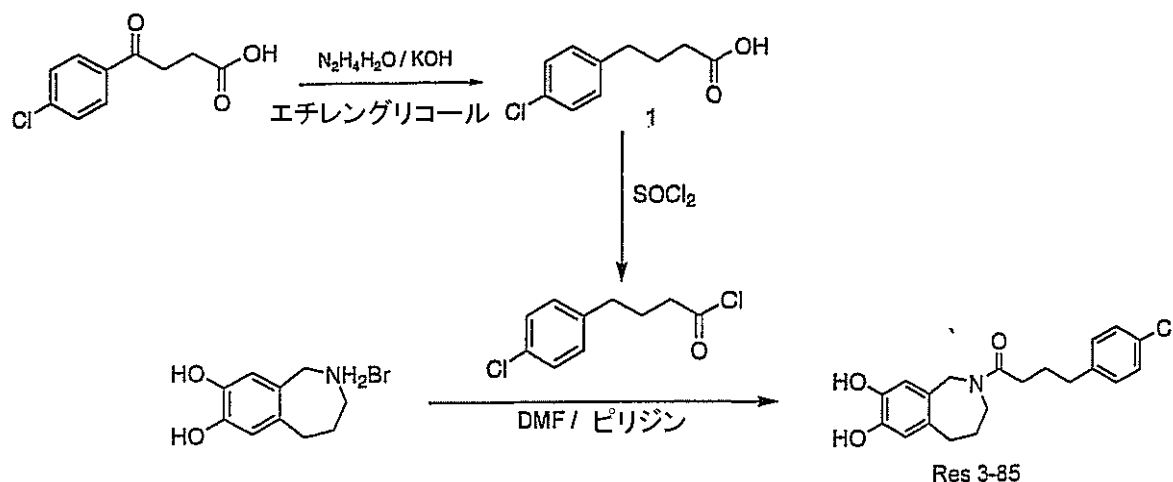
2 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ブタノイル ] - 2, 3, 4, 5 - テ트라ヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 7, 8 - ジオール ( 登録 3 - 85 )

## 【0135】

標題化合物を、反応スキーム H にしたがって合成した。

## 【0136】

反応スキーム H . 2 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ブタノイル ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 7, 8 - ジオールの合成



10

20

30

40

## 【0137】

エチレングリコール中、4-(4-クロロフェニル)ブタン酸。(1) 4-(4-クロロフェニル)-4-オキソブタン酸(1当量)、KOH(3当量)およびヒドラジン水化物(2.2当量)の混合物を、120~130で5時間、共沸還流させてから、温度を徐々に180まで上昇させた。190での加熱還流を3時間続けた。該反応混合物を25まで冷却し、水で希釈し、2.5N塩酸中に注いで、4-(4-クロロフェニル)ブタン酸の白色結晶を得た(89%)。

## 【0138】

溶液A. 4-(4-クロロフェニル)ブタン酸(1.6当量)をSOCl<sub>2</sub>に溶解させ、窒素下4時間還流させた。次いで、残留したSOCl<sub>2</sub>を蒸発させ、残渣をDMF(乾燥)に溶解させた。

## 【0139】

溶液B. 臭化7,8-ジヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピニウム(1当量)をDMF(乾燥)に溶解させ、ピリジン(1当量)を加え、該溶液を室温で30分間攪拌した。

## 【0140】

次いで、溶液Aを溶液Bに注ぎ入れ、ピリジン(9当量)を加えた。該反応混合物を窒素下、室温で24時間攪拌した。次いで、該混合物を濃縮し、残渣をシリカゲル上クロマトグラフィー分離した(勾配溶離、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中0~5% MeOH)。

## 【0141】

## [実施例12A]

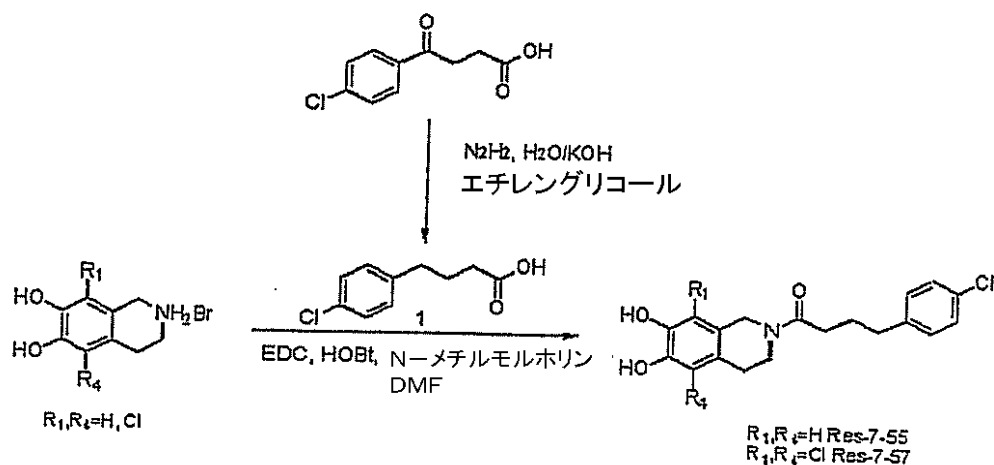
2-[4-(4-クロロフェニル)ブタノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6,7-ジオール(登録7-55)および5,8-ジクロロ-2-[4-(4-クロロフェニル)ブタノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6,7-ジオール(登録7-57)の合成

## 【0142】

標題化合物を、反応スキームH1にしたがって合成した。

## 【0143】

反応スキームH1. 2-[4-(4-クロロフェニル)ブタノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6,7-ジオール(登録7-55)および5,8-ジクロロ-2-[4-(4-クロロフェニル)ブタノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6,7-ジオール(登録7-57)の合成



10

## 【0144】

4-(4-クロロフェニル)ブタン酸(1)(1当量)および適切な1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(1当量)、スキームH1をDMF(乾燥)中に溶解させてから、1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール、HOBT(1当量)、塩酸N'-(3-ジメチル-アミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド、EDC(1.05当量)およびN-メチルモルホリン(3当量)を加えた。該反応混合物を室温で18時間攪拌した。次いで、該反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲル上クロマトグラフィー分離した(ヘプタン:EtOAc)。

20

## 【0145】

## [実施例13]

本発明の化合物の収率および物理的データ

## 【0146】

全般。 $^1\text{H}$ -NMRスペクトルおよび $^{13}\text{C}$ -NMRスペクトルは、以下の分光計のうちの一つによって記録された: Bruker 300-DRX(300/75MHzで)、Bruker DRX-400(400/100MHzで)またはBruker ARX-500(500/125MHz)NMR用溶媒として、 $\text{CD}_3\text{OD}$ (3.31/49.0ppm)、 $\text{CDCl}_3$ (7.26/77.2ppm)および $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (2.50/39.5ppm)を用いた(検量値は括弧内に示されている)。ESI-MSスペクトルはMicroMass Q-TOF Micro分光器で記録された。別に指示されない限り、各化合物は油として得た。

30

## 【0147】

登録-1-45.N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-5,6-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボチオアミド。収率:44%、物理的データは先に報告されたとおり(J.Med.Chem、1994年、37、1942~1954頁)。

## 【0148】

登録-1-53.5,6-ジヒドロキシ-N-オクチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボチオアミド。収率:44%、物理的データは先に報告されたとおり(J.Med.Chem、1994年、37、1942~1954頁)。

40

## 【0149】

登録-2-69.N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6,7-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボチオアミド。収率:73%、物理的データは先に報告されたとおり(J.Med.Chem、1994年、37、1942~1954頁)。

## 【0150】

登録-1-59.N-(2,2-ジフェニルエチル)-5,6-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボチオアミド。収率:47%。 $^1\text{H}$ -NMR

50

( $\text{CD}_3\text{OD}$  400 MHz) 2.75 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H)、3.78 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H)、4.22 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H)、4.62 (s, 2H)、4.69 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H)、6.40 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H)、6.63 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H)、7.19 (m, 2H)、7.28 (m, 2H)。 $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$  100 MHz) 23.6、46.5、50.3、50.8、51.1、114.2、118.0、123.6、126.6、127.5、127.5、129.4、129.4、129.4、129.5、129.5、129.5、129.5、143.4、143.8、143.8、144.6、181.8。 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ のESI-MS (M+H): 理論値 405.1656、実測値 405.1636。

10

## 【0151】

登録 - 1 - 63. N - (4 - t - ブチルベンジル) - 7, 8 - ジヒドロキシ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率: 42%。 $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$  400 MHz) 1.28 (s, 9H)、1.82 (m, 2H)、2.80 (m, 2H)、4.12 (bs, 2H)、4.72 (s, 2H)、4.79 (s, 2H)、6.62 (s, 1H)、6.80 (s, 1H)、7.09 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H)、7.29 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H)。 $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$  100 MHz) 28.9、31.8、31.8、31.8、34.8、35.2、50.0、54.9、54.9、118.2、118.4、126.2、126.2、126.4、128.0、128.0、134.2、137.3、143.8、145.3、150.8、181.6。 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ のESI-MS (M+H): 理論値 385.1949、実測値 385.1972。

20

## 【0152】

登録 - 1 - 67. N - (4 - クロロベンジル) - 5, 6 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率: 36%。 $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$  400 MHz) 2.87 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H)、3.98 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H)、4.85 (s, 2H)、4.90 (s, 2H)、6.52 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H)、6.67 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H)、7.29 (m, 2H)。 $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$  100 MHz) 23.8、46.9、49.2、50.5、114.3、118.1、123.7、126.3、129.3、129.3、130.0、130.0、133.5、139.7、143.5、144.7、181.9。 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ のESI-MS (M+H): 理論値 349.0777、実測値 349.0808。

30

## 【0153】

登録 - 1 - 79. 5, 6 - ジヒドロキシ - N - [2 - (4 - メチルフェニル) エチル] - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率: 33%。 $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$  300 MHz) 2.28 (s, 3H)、2.83 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H)、2.89 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H)、3.81 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H)、3.91 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H)、4.75 (s, 2H)、6.49 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H)、6.66 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H)、7.08 (m, 4H)。 $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$  75 MHz) 21.1、23.7、36.0、46.6、48.3、50.2、114.2、118.0、123.7、126.3、129.8、129.8、130.0、130.0、136.7、139.7、137.6、143.5、144.7、181.6。 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ のESI-MS (M+H): 理論値 343.1480、実測値 343.1471。

40

## 【0154】

登録 - 1 - 83. 7, 8 - ジヒドロキシ - N - (2 - フェニルエチル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率: 58%。 $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$  400 MHz) 1.76 (m, 2H)、2.77 (m, 2H)、2.87 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H)、3.76 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H)

50

、4.03 (bs, 2H)、4.67 (s, 2H)、6.59 (s, 1H)、6.78 (s, 1H)、7.15 (m, 3H)、7.24 (m, 2H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 28.8、34.7、36.4、48.2、54.2、58.3、118.2、118.3、127.2、128.8、129.4、129.4、129.9、129.9、134.1、140.7、143.8、145.4、181.2。C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H) : 理論値343.1480、実測値343.1493。

【0155】

登録 - 1 - 84.7, 8 - ジヒドロキシ - N - [ 2 - ( 4 - メチルフェニル ) エチル ] - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率 : 50%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 1.75 (m, 2H)、2.28 (s, 3H)、2.76 (m, 2H)、2.81 (t, J = 7.5 Hz, 2H)、3.73 (t, J = 7.5 Hz, 2H)、4.03 (bs, 2H)、4.66 (s, 2H)、6.59 (s, 1H)、6.76 (s, 1H)、7.04 (d, J = 1.9 Hz, 4H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 21.1、28.8、34.7、35.9、48.3、54.9、55.2、118.2、118.3、129.4、129.1、129.8、129.8、130.1、130.1、134.1、136.8、137.5、143.8、145.4、181.1。C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H) : 理論値357.1636、実測値385.1641。

10

【0156】

登録 - 1 - 85. N - ( 2, 2 - ジフェニルエチル ) - 7, 8 - ジヒドロキシ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率 : 88%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 1.61 (m, 2H)、2.63 (m, 2H)、3.84 (bs, 2H)、4.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、4.51 (bs, 2H)、4.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.54 (s, 1H)、6.57 (s, 1H)、7.22 (m, 10H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 28.6、34.5、50.9、51.1、53.7、55.5、117.9、118.2、127.6、127.7、129.2、129.3、129.3、129.3、129.3、129.5、129.5、129.5、129.5、129.6、134.2、133.8、143.7、143.8、145.3、181.3。C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H) : 理論値419.1793、実測値419.1789。

20

30

【0157】

登録 - 1 - 86. N - ( 4 - クロロベンジル ) - 7, 8 - ジヒドロキシ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率 : 63%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 1.82 (m, 2H)、2.80 (m, 2H)、4.12 (bs, 2H)、4.73 (s, 2H)、4.80 (s, 2H)、6.61 (s, 1H)、6.81 (s, 1H)、7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 28.8、34.9、49.3、49.8、55.0、118.3、118.5、128.7、129.3、129.3、129.8、129.8、133.4、134.3、139.4、143.7、145.3、181.9。C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H) : 理論値363.0934、実測値363.0906。

40

【0158】

登録 - 2 - 1. N - [ 2 - ( 2 - クロロフェニル ) エチル ] - 5, 6 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - カルボチオアミド。収率 : 32%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 300MHz) 2.84 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、3.11 (t, J = 6.5 Hz, 2H)、3.88 (t, J = 6.5 Hz, 2H)、3.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、4.76 (s, 2H)、6.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.18 (m, 2H)、7.27 (m

50

、2 H)、7.35 (m、2 H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 75 MHz) 23.8、34.0、46.2、46.7、50.3、114.3、118.0、123.7、126.3、128.0、129.0、130.4、132.4、135.1、138.4、143.5、144.7、181.8。C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H): 理論値363.0934、実測値363.0946。

## 【0159】

登録-2-3-N-(4-t-ブチルベンジル)-5,6-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボチオアミド。収率:19%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 300 MHz) 1.30 (s、9H)、2.87 (t、J=6.0 Hz、2H)、3.98 (t、J=6.0 Hz、2H)、4.84 (s、2H)、4.88 (s、2H)、6.51 (d、J=8.1 Hz、1H)、6.66 (d、J=8.1 Hz、1H)、7.25 (d、J=8.2 Hz、2H)、7.34 (d、J=8.2 Hz、2H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 75 MHz) 23.8、31.8、31.8、31.8、35.3、46.9、49.9、50.5、114.3、118.1、123.8、126.2、126.2、126.3、128.3、128.3、137.6、143.5、144.7、150.9、182.2。C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>SのESI-MS (M+Na): 理論値393.1613、実測値393.1638。

10

## 【0160】

登録-2-5.5,6-ジヒドロキシ-N-(2-フェニルエチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボチオアミド。収率:25%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 300 MHz) 2.84 (t、J=6.0 Hz、2H)、2.95 (t、J=7.5 Hz、2H)、3.84 (t、J=7.5 Hz、2H)、3.92 (t、J=6.0 Hz、2H)、4.77 (s、2H)、6.50 (d、J=8.1 Hz、1H)、6.67 (d、J=8.1 Hz、1H)、7.24 (m、5H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 75 MHz) 23.8、36.5、46.6、48.3、50.3、114.3、118.0、123.7、126.3、127.2、129.4、129.4、130.0、130.0、140.9、143.5、144.7、181.7。C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H): 理論値329.1323、実測値329.1304。

20

## 【0161】

登録-2-5 by .5-ヒドロキシ-6-メトキシ-N-(2-フェニルエチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボチオアミド。収率:23%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 2.85 (t、J=6.0 Hz、2H)、2.95 (t、J=7.5 Hz、2H)、3.85 (m、2H)、3.85 (s、3H)、3.93 (t、J=6.0 Hz、2H)、4.81 (s、2H)、6.61 (d、J=8.3 Hz、1H)、6.81 (d、J=8.3 Hz、1H)、7.24 (m、5H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 23.7、36.5、46.6、48.3、50.3、56.5、110.6、117.6、123.3、127.2、129.4、127.8、129.4、129.9、129.9、138.5、140.9、147.4、181.6。C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H): 理論値343.1480、実測値343.1461。

30

40

## 【0162】

登録-2-7-N-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-5,6-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボチオアミド。収率:61%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 300 MHz) 2.84 (t、J=6.0 Hz、2H)、2.94 (t、J=7.3 Hz、2H)、3.83 (t、J=7.3 Hz、2H)、3.91 (t、J=6.0 Hz、2H)、4.76 (s、2H)、6.49 (d、J=8.1 Hz、1H)、6.66 (d、J=8.1 Hz、1H)、7.20 (m、4H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 75 MHz) 23.7、36.0、46.7、47.8、50.3、114.3、118.0、123.7、126.3、127.3、128.4、130.0、130.9、135.1、143.2、143.5、144.7、181.7。C<sub>1</sub>

50

$C_{17}H_{18}ClNO_2S$  の ESI-MS (M+H) : 理論値 363.0934、実測値 363.0936。

【0163】

登録 - 2 - 13 . N - ( 3 - クロロベンジル ) - 5 , 6 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - カルボチオアミド。収率 : 33%。 $^1H$ -NMR (  $CD_3OD$  300MHz ) 2.87 ( t、J = 6.0 Hz、2H )、3.98 ( t、J = 6.0 Hz、2H )、4.84 ( s、2H )、4.90 ( s、2H )、6.51 ( d、J = 8.1 Hz、1H )、6.67 ( d、J = 8.1 Hz、1H )、7.24 ( m、4H )。 $^{13}C$ -NMR (  $CD_3OD$  75MHz ) 23.8、36.0、47.0、49.3、50.6、114.3、118.1、123.7、126.2、126.8、127.8、128.9、130.8、135.1、143.3、143.5、144.7、182.4。 $C_{17}H_{18}ClNO_2S$  の ESI-MS (M+H) : 理論値 349.0777、実測値 349.0787。

10

【0164】

登録 - 2 - 15 . 5 , 6 - ジヒドロキシ - N - ( 3 - フェニルプロピル ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - カルボチオアミド。収率 : 16%。 $^1H$ -NMR (  $CD_3OD$  300MHz ) 1.98 ( m、2H )、2.65 ( t、J = 7.4 Hz、2H )、2.84 ( t、J = 6.0 Hz、2H )、3.68 ( t、J = 7.4 Hz、2H )、3.88 ( t、J = 6.0 Hz、2H )、4.74 ( s、2H )、6.50 ( d、J = 8.1 Hz、1H )、6.66 ( d、J = 8.1 Hz、1H )、7.20 ( m、5H )。 $^{13}C$ -NMR (  $CD_3OD$  75MHz ) 23.8、32.2、34.4、46.6、46.7、50.2、114.3、118.0、123.7、126.3、126.8、129.3、129.3、129.4、129.4、143.3、144.7、181.6。 $C_{19}H_{23}N_2O_2S$  の ESI-MS (M+H) : 理論値 343.1480、実測値 343.1489。

20

【0165】

登録 - 2 - 17 . 5 , 6 - ジヒドロキシ - N - [ 2 - ( 4 - ニトロフェニル ) エチル ] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - カルボチオアミド。収率 : 17%。 $^1H$ -NMR (  $CD_3OD$  300MHz ) 2.84 ( t、J = 6.0 Hz、2H )、3.09 ( t、J = 7.3 Hz、2H )、3.90 ( m、4H )、4.75 ( s、2H )、6.47 ( d、J = 8.1 Hz、1H )、6.66 ( d、J = 8.1 Hz、1H )、7.45 ( d、J = 8.8 Hz、2H )、8.12 ( d、J = 8.8 Hz、2H )。 $^{13}C$ -NMR (  $CD_3OD$  75MHz ) 23.7、36.2、46.7、47.3、50.3、114.2、118.0、123.7、124.5、124.5、126.2、131.1、143.5、144.7、147.9、149.0、181.8。 $C_{18}H_{20}N_3O_4S$  の ESI-MS (M+H) : 理論値 374.1174、実測値 374.1175。

30

【0166】

登録 - 2 - 19 . 5 , 6 - ジヒドロキシ - N - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) エチル ] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - カルボチオアミド。収率 : 19%。 $^1H$ -NMR (  $CD_3OD$  300MHz ) 2.86 ( m、4H )、3.75 ( s、3H )、3.91 ( t、J = 6.0 Hz、2H )、4.76 ( s、2H )、6.49 ( d、J = 8.1 Hz、1H )、6.66 ( d、J = 8.1 Hz、1H )、6.81 ( d、J = 8.7 Hz、2H )、7.13 ( d、J = 8.7 Hz、2H )。 $^{13}C$ -NMR (  $CD_3OD$  75MHz ) 23.7、35.5、46.6、48.4、50.2、55.6、114.2、114.8、114.8、118.0、123.7、125.0、126.3、130.8、130.8、132.8、144.7、145.5、181.6。 $C_{19}H_{23}N_2O_3S$  の ESI-MS (M+H) : 理論値 359.1429、実測値 359.1431。

40

【0167】

50

登録 - 2 - 29 by . N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 17 % 。  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  300 MHz ) 2 . 85 ( t ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 2 . 94 ( t ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 80 ( m , 2 H ) , 3 . 85 ( s , 3 H ) , 3 . 93 ( t ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 4 . 80 ( s , 2 H ) , 6 . 60 ( d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 81 ( d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 22 ( m , 4 H ) 。  $^{13}\text{C}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  75 MHz ) 23 . 6 , 35 . 7 , 46 . 6 , 47 . 9 , 50 . 3 , 56 . 5 , 110 . 6 , 117 . 7 , 123 . 2 , 127 . 7 , 129 . 4 , 129 . 4 , 131 . 6 , 131 . 6 , 133 . 3 , 139 . 7 , 144 . 6 , 147 . 3 , 181 . 9 。  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$  の ESI - MS (  $M + H$  ) : 理論値 377 . 1090 、実測値 377 . 1076 。

10

## 【 0168 】

登録 - 2 - 31 . N - [ 2 - ( 4 - ブロモフェニル ) エチル ] - 5 , 6 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 34 % 。  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  300 MHz ) 2 . 84 ( t ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 2 . 91 ( t ,  $J = 7 . 4 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 82 ( t ,  $J = 7 . 4 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 91 ( t ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 4 . 75 ( s , 2 H ) , 6 . 48 ( d ,  $J = 8 . 1 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 67 ( d ,  $J = 8 . 1 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 13 ( d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 7 . 38 ( d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  , 2 H ) 。  $^{13}\text{C}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  75 MHz ) 23 . 7 , 35 . 7 , 46 . 6 , 47 . 8 , 50 . 3 , 114 . 2 , 118 . 0 , 120 . 9 , 123 . 7 , 126 . 3 , 131 . 9 , 131 . 9 , 132 . 4 , 132 . 4 , 140 . 1 , 143 . 5 , 144 . 7 , 181 . 6 。  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$  の ESI - MS (  $M + H$  ) : 理論値 407 . 0429 、実測値 407 . 0435 。

20

## 【 0169 】

登録 - 2 - 31 by . N - [ 2 - ( 4 - ブロモフェニル ) エチル ] - 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 15 % 。  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  400 MHz ) 2 . 88 ( t ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 2 . 92 ( t ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 83 ( t ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 85 ( s , 3 H ) , 3 . 91 ( t ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 4 . 79 ( s , 2 H ) , 6 . 62 ( d ,  $J = 8 . 2 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 78 ( d ,  $J = 8 . 2 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 13 ( d ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 7 . 38 ( d ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  , 2 H ) 。  $^{13}\text{C}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  100 MHz ) 23 . 3 , 35 . 5 , 46 . 2 , 47 . 5 , 49 . 9 , 56 . 4 , 110 . 3 , 117 . 5 , 120 . 6 , 122 . 9 , 127 . 3 , 131 . 5 , 131 . 5 , 132 . 1 , 132 . 1 , 139 . 4 , 144 . 0 , 146 . 9 , 181 . 3 。  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{NaO}_2\text{S}$  の ESI - MS (  $M + \text{Na}$  ) : 理論値 443 . 0405 、実測値 443 . 0436 。

30

## 【 0170 】

登録 - 2 - 41 . 5 , 6 - ジヒドロキシ - N - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 22 % 。  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  400 MHz ) 2 . 89 ( t ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 4 . 00 ( t ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 4 . 87 ( s , 2 H ) , 4 . 99 ( s , 2 H ) , 6 . 52 ( d ,  $J = 8 . 1 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 67 ( d ,  $J = 8 . 1 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 49 ( d ,  $J = 8 . 1 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 7 . 58 ( d ,  $J = 8 . 1 \text{ Hz}$  , 2 H ) 。  $^{13}\text{C}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  100 MHz ) 23 . 8 , 47 . 0 , 49 . 4 , 50 . 6 , 114 . 3 , 118 . 1 , 123 . 7 , 125 . 8 ( q ,  $J_{\text{F}} = 202 \text{ Hz}$  ) , 126 . 1 ( q ,  $J_{\text{F}} = 4 \text{ Hz}$  ) , 126 . 1 ( q ,  $J_{\text{F}} = 4 \text{ Hz}$  ) , 126 . 3 , 128 . 8 , 128 . 8 , 129 . 9 ( q ,  $J_{\text{F}} = 24 \text{ Hz}$  ) , 143 . 5 , 144 . 8 , 145 . 6 , 182 . 6 。  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  の ESI - MS (  $M + H$  ) : 理論値 383 . 1072 、実測値 383 . 1041 。

40

## 【 0171 】

50

登録 - 2 - 43 . N - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 5 , 6 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 22 % 。  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  300 MHz ) 2 . 84 ( t ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 2 . 92 ( t ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 81 ( t ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 91 ( t ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 4 . 76 ( s , 2 H ) , 6 . 49 ( d ,  $J = 8 . 1 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 67 ( d ,  $J = 8 . 1 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 97 ( m , 2 H ) , 7 . 21 ( m , 2 H ) 。  $^{13}\text{C}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  75 MHz ) 23 . 7 , 35 . 6 , 46 . 6 , 48 . 2 , 50 . 3 , 114 . 2 , 115 . 9 ( d ,  $J_{\text{F}} = 21 \text{ Hz}$  ) , 115 . 9 ( d ,  $J_{\text{F}} = 21 \text{ Hz}$  ) , 118 . 0 , 123 . 7 , 126 . 3 , 131 . 5 ( d ,  $J_{\text{F}} = 10 \text{ Hz}$  ) , 131 . 5 ( d ,  $J_{\text{F}} = 10 \text{ Hz}$  ) , 136 . 7 ( d ,  $J_{\text{F}} = 3 \text{ Hz}$  ) , 143 . 5 , 144 . 7 , 162 . 9 ( d ,  $J_{\text{F}} = 241 \text{ Hz}$  ) , 181 . 6 。  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$  の ESI - MS ( M + H ) : 理論値 347 . 1229 , 実測値 347 . 1221 。

10

## 【 0172 】

登録 - 2 - 43 by . N - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 9 % 。  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  400 MHz ) 2 . 86 ( t ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 2 . 94 ( t ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 82 ( t ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 86 ( s , 3 H ) , 3 . 94 ( t ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 4 . 81 ( s , 2 H ) , 6 . 62 ( d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 82 ( d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 99 ( m , 2 H ) , 7 . 23 ( m , 2 H ) 。  $^{13}\text{C}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  100 MHz ) 23 . 7 , 35 . 6 , 46 . 6 , 48 . 2 , 50 . 3 , 56 . 5 , 110 . 7 , 115 . 9 ( d ,  $J_{\text{F}} = 21 \text{ Hz}$  ) , 115 . 9 ( d ,  $J_{\text{F}} = 21 \text{ Hz}$  ) , 117 . 7 , 123 . 3 , 127 . 8 , 131 . 6 ( d ,  $J_{\text{F}} = 8 \text{ Hz}$  ) , 131 . 6 ( d ,  $J_{\text{F}} = 8 \text{ Hz}$  ) , 136 . 8 , 144 . 7 , 147 . 4 , 162 . 8 ( d ,  $J_{\text{F}} = 241 \text{ Hz}$  ) , 181 . 9 。  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$  の ESI - MS ( M + H ) : 理論値 361 . 1386 , 実測値 361 . 1379 。

20

## 【 0173 】

登録 - 2 - 47 . N - [ 2 - ( 1 , 1' - ビフェニル - 4 - イル ) エチル ] - 5 , 6 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 18 % 。  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  300 MHz ) 2 . 87 ( t ,  $J = 5 . 9 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 2 . 99 ( t ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 90 ( m , 4 H ) , 4 . 77 ( s , 2 H ) , 6 . 59 ( d ,  $J = 8 . 1 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 67 ( d ,  $J = 8 . 1 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 30 ( m , 3 H ) , 7 . 40 ( m , 3 H ) , 7 . 53 ( m , 4 H ) 。  $^{13}\text{C}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  75 MHz ) 23 . 4 , 35 . 8 , 46 . 6 , 47 . 8 , 49 . 9 , 56 . 5 , 114 . 0 , 117 . 9 , 123 . 4 , 125 . 9 , 127 . 5 , 127 . 5 , 127 . 7 , 127 . 7 , 129 . 4 , 129 . 4 , 130 . 1 , 130 . 1 , 139 . 4 , 140 . 0 , 140 . 3 , 141 . 8 , 144 . 2 , 154 . 0 , 181 . 1 。  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  の ESI - MS ( M + H ) : 理論値 405 . 1636 , 実測値 405 . 1645 。

30

40

## 【 0174 】

登録 - 2 - 47 by . N - [ 2 - ( 1 , 1' - ビフェニル - 4 - イル ) エチル ] - 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 14 % 。  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  400 MHz ) 2 . 87 ( t ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 00 ( t ,  $J = 7 . 4 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 85 ( s , 3 H ) , 3 . 88 ( t ,  $J = 7 . 4 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 96 ( t ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 4 . 81 ( s , 2 H ) , 6 . 61 ( d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 6 . 80 ( d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 32 ( m , 3 H ) , 7 . 42 ( t ,  $J = 7 . 8 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 7 . 52 ( d ,  $J = 8 . 2 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 7 . 58 ( d ,  $J = 7 . 8 \text{ Hz}$  , 2 H ) 。  $^{13}\text{C}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  100 MHz ) 23 . 7 , 36 . 0 , 46 . 6 , 48 . 1 , 50 .

50

3、56.5、110.7、117.7、123.3、127.8、127.9、128.0、128.0、128.1、129.8、129.8、130.5、130.5、140.1、140.5、142.4、144.6、147.4、181.9。C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>SのESI-MS(M+Na)：理論値441.1613、実測値441.1619。

【0175】

登録-2-49.N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-5,6-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボチオアミド。収率：21%。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 2.84(t, J=6.0Hz, 2H)、2.94(t, J=7.4Hz, 2H)、3.83(t, J=7.4Hz, 2H)、3.99(t, J=6.0Hz, 2H)、4.76(s, 2H)、6.49(d, J=8.1Hz, 1H)、6.66(d, J=8.1Hz, 1H)、7.13(dd, J=8.2、1.9Hz, 1H)、7.38(d, J=8.2Hz, 1H)、7.40(d, J=1.9Hz, 1H)。<sup>13</sup>C-NMR(CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 23.8、35.5、46.7、47.5、50.3、114.3、118.0、123.3、126.3、130.0、131.0、131.4、132.0、133.0、141.8、143.5、144.7、181.8。C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS(M+H)：理論値397.0544、実測値397.0579。

【0176】

登録-2-49by.N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-5-ヒドロキシ6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボチオアミド。収率：30%。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 2.85(t, J=6.0Hz, 2H)、2.97(t, J=7.0Hz, 2H)、3.83(t, J=7.0Hz, 2H)、3.85(s, 3H)、3.92(t, J=6.0Hz, 2H)、4.80(s, 2H)、6.60(d, J=8.3Hz, 1H)、6.80(d, J=8.3Hz, 1H)、7.14(d, J=8.2Hz, 1H)、7.38(d, J=8.2Hz, 1H)、7.40(s, 1H)。<sup>13</sup>C-NMR(CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 23.7、35.4、46.6、47.5、50.3、110.7、117.7、123.2、127.7、130.0、131.0、131.4、132.0、133.1、141.8、144.6、147.4、181.9。C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS(M+H)：理論値411.0701、実測値411.0718。

【0177】

登録-2-57.N-[2-(4-t-ブチルフェニル)エチル]-5,6-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボチオアミド。収率：12%。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD 300MHz) 1.29(s, 9H)、2.84(t, J=6.0Hz, 2H)、2.91(t, J=7.5Hz, 2H)、3.82(t, J=7.5Hz, 2H)、3.93(t, J=6.0Hz, 2H)、4.75(s, 2H)、6.49(d, J=8.1Hz, 1H)、6.67(d, J=8.1Hz, 1H)、7.14(d, J=8.3Hz, 2H)、7.30(d, J=8.3Hz, 2H)。<sup>13</sup>C-NMR(CD<sub>3</sub>OD 75MHz) 23.7、31.8、31.8、31.8、35.2、35.9、46.6、48.3、50.2、114.2、118.0、123.7、126.2、126.3、126.3、129.6、129.6、137.8、143.5、144.7、150.1、181.6。C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS(M+H)：理論値385.1949、実測値385.1905。

【0178】

登録-2-59.N-[2-(4-t-ブチルフェニル)エチル]-7,8-ジヒドロキシ-1,3,4,5-テトラヒドロイソキノリン-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボチオアミド。収率：72%。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 1.28(s, 9H)、1.72(m, 2H)、2.74(m, 2H)、2.83(t, J=7.5Hz, 2H)、3.74(t, J=7.5Hz, 2H)、4.00(bs, 2H)、4

. 66 (s, 2H)、6.60 (s, 1H)、6.79 (s, 1H)、7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 28.8、31.8、31.8、31.8、34.7、35.2、35.8、48.2、54.5、55.3、118.2、118.4、126.3、126.31、128.5、129.6、129.6、134.1、137.6、143.7、145.3、150.1、181.1。C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H) : 理論値 399.2107、実測値 399.2108。

## 【0179】

登録 - 2 - 73 . N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 83 %。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 3.31 ppm) 2.83 (t, J = 5.8 Hz, 2H)、2.95 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.82 (s, 3H)、3.82 (s, 3H)、3.84 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.96 (t, J = 5.8 Hz, 2H)、4.79 (s, 2H)、6.73 (s, 1H)、6.79 (s, 1H)、7.23 (m, 4H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 29.1、35.7、47.0、47.9、50.3、56.5、56.6、111.0、112.8、126.6、128.7、129.4、129.4、131.6、131.6、133.0、139.7、149.2、149.5、182.1。C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H) : 理論値 391.1247、実測値 391.1251。

10

## 【0180】

登録 - 2 - 75 . N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 7 - ヒドロキシ - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率 : 63 %。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 1.77 (m, 2H)、2.85 (m, 2H)、2.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H)、3.75 (t, J = 7.0 Hz, 2H)、4.07 (bs, 2H)、6.50 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H)、6.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 28.6、35.6、36.7、47.8、49.6、54.5、113.1、117.8、128.5、129.4、129.4、131.5、131.5、131.6、132.9、139.5、144.3、158.1、181.2。C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H) : 理論値 361.1141、実測値 361.1118。

20

30

## 【0181】

登録 - 2 - 77 . N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 7 - メトキシ - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率 : 87 %。<sup>1</sup>H-NMR ( (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>DSO 400 MHz) 1.70 (m, 2H)、2.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H)、2.89 (m, 2H)、3.61 (m, 2H)、3.72 (s, 3H)、4.04 (bs, 2H)、4.77 (s, 2H)、6.63 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H)、6.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.45 (t, J = 5.1 Hz, 1H)。<sup>13</sup>C-NMR ( (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>DSO 100 MHz) 27.3、34.0、34.4、46.5、52.2、53.4、54.9、109.9、115.5、128.21、128.21、129.2、130.5、130.5、130.6、130.7、138.5、143.2、158.4、179.4。C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H) : 理論値 375.1298、実測値 375.1323。

40

## 【0182】

登録 - 2 - 79 . N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率 : 26 %。<sup>1</sup>H-NMR ( (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>DSO 400 MHz) 1.69 (m, 2H

50

)、2.78 (t、J = 7.6 Hz、2H)、2.85 (m、2H)、3.61 (m、2H)、3.70 (s、3H)、3.72 (s、3H)、4.07 (bs、2H)、4.74 (s、2H)、6.80 (s、1H)、7.13 (s、1H)、7.14 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.29 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.51 (t、J = 5.1 Hz、1H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub> DSO 100 MHz) 27.3、33.7、34.2、46.6、53.7、54.6、55.5、55.7、113.9、114.4、125.0、128.2、128.2、129.2、130.4、130.4、130.6、134.0、138.5、145.9、162.3、179.7。C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H) : 理論値 405.1403、実測値 405.1426。

10

## 【0183】

登録 - 2 - 83 . N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 8 - ヒドロキシ - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率 : 62%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 1.74 (m、2H)、2.83 (m、2H)、2.85 (t、J = 7.4 Hz、2H)、3.75 (t、J = 7.4 Hz、2H)、4.02 (bs、2H)、4.78 (s、2H)、6.60 (dd、J = 8.1、2.6 Hz、1H)、6.82 (d、J = 2.6 Hz、1H)、6.96 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.10 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.19 (d、J = 8.4 Hz、2H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 28.7、34.6、35.6、47.9、54.5、55.7、115.0、118.0、129.4、129.4、131.5、131.5、131.7、132.9、133.4、138.6、139.5、156.5、181.4。C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H) : 理論値 361.1141、実測値 361.1155。

20

## 【0184】

登録 - 2 - 85 . N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 8 - メトキシ - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率 : 49%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 1.77 (m、2H)、2.87 (m、2H)、2.87 (t、J = 7.2 Hz、2H)、3.74 (s、3H)、3.75 (t、J = 7.2 Hz、2H)、4.08 (bs、2H)、4.80 (s、2H)、6.72 (dd、J = 8.3、2.7 Hz、1H)、6.92 (d、J = 2.7 Hz、1H)、7.07 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.08 (d、J = 8.5 Hz、2H)、7.18 (d、J = 8.5 Hz)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 27.5、33.5、34.4、46.6、53.7、54.4、54.5、112.1、115.7、128.2、128.2、130.3、130.3、130.5、131.7、133.5、137.5、138.3、158.1、180.3。C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H) : 理論値 375.1298、実測値 375.1334。

30

## 【0185】

登録 - 3 - 5 . N - ( 3 - クロロベンジル ) - 7 , 8 - ジヒドロキシ - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率 : 40%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 1.83 (m、2H)、2.81 (m、2H)、4.13 (bs、2H)、4.76 (s、2H)、4.83 (s、2H)、6.62 (s、1H)、6.83 (s、1H)、7.06 (d、J = 7.0 Hz、1H)、7.16 (d、J = 7.0 Hz、1H)、7.19 (m、2H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 28.9、34.8、49.2、49.4、55.0、118.2、118.5、126.5、127.7、128.1、128.7、130.7、134.2、135.1、143.2、143.8、145.4、182.0。C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H) : 理論値 363.0934、実測値 363.0952。

40

## 【0186】

登録 - 3 - 6 . 7 , 8 - ジヒドロキシ - N - [ 2 - ( 4 - ニトロフェニル ) エチル ] -

50

1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率：45%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 1.72 (m, 2H)、2.76 (m, 2H)、3.00 (t, J = 7.0 Hz, 2H)、3.83 (t, J = 7.0 Hz, 2H)、4.03 (bs, 2H)、4.66 (s, 2H)、6.59 (s, 1H)、6.77 (s, 1H)、7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、8.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 28.8、34.9、36.2、47.2、54.7、55.0、118.2、118.3、124.4、124.4、128.8、131.0、131.0、134.2、143.7、145.3、147.9、148.9、181.3。C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S の ESI - MS (M + H) : 理論値 388.1331、実測値 388.1337。

10

## 【0187】

登録 - 3 - 8.7, 8 - ジヒドロキシ - N - (3 - フェニルプロピル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率：37%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 1.79 (m, 2H)、1.88 (dd, J = 7.0 Hz, 7.0 Hz, 2H)、2.55 (t, J = 7.0 Hz, 2H)、2.79 (m, 2H)、3.60 (t, J = 7.0 Hz, 2H)、4.08 (bs, 2H)、4.65 (s, 2H)、6.60 (s, 1H)、6.84 (s, 1H)、7.13 (m, 3H)、7.24 (m, 2H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 28.9、32.3、34.2、34.8、46.6、54.7、54.7、118.3、118.3、126.7、128.8、129.3、129.3、129.4、129.4、134.2、143.3、143.8、145.4、181.1。C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S の ESI - MS (M + H) : 理論値 357.1636、実測値 357.1641。

20

## 【0188】

登録 - 3 - 14. N - [2 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 7, 8 - ジヒドロキシ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率：66%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 1.76 (m, 2H)、2.76 (m, 2H)、2.87 (t, J = 7.3 Hz, 2H)、3.75 (t, J = 7.3 Hz, 2H)、4.01 (bs, 2H)、4.68 (s, 2H)、6.59 (s, 1H)、6.79 (s, 1H)、7.05 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H)、7.18 (m, 3H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 28.8、34.7、36.0、47.8、54.3、55.5、118.2、118.3、127.3、128.4、128.6、129.9、130.9、134.1、135.1、143.1、143.7、145.3、181.2。C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S の ESI - MS (M + H) : 理論値 377.1090、実測値 377.1063。

30

## 【0189】

登録 - 3 - 15. N - [2 - (2 - クロロフェニル) エチル] - 7, 8 - ジヒドロキシ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率：22%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 1.75 (m, 2H)、2.77 (m, 2H)、3.15 (t, J = 7.0 Hz, 2H)、3.80 (t, J = 7.0 Hz, 2H)、4.02 (bs, 2H)、4.70 (s, 2H)、6.60 (s, 1H)、6.78 (s, 1H)、7.15 (m, 3H)、7.3 (m, 1H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 28.8、33.9、34.7、46.2、54.1、55.2、118.2、118.3、128.4、128.1、129.0、130.0、130.3、132.5、132.7、134.1、138.3、143.8、145.3、181.4。C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S の ESI - MS (M + H) : 理論値 377.1090、実測値 377.1046。

40

## 【0190】

登録 - 3 - 16. N - [2 - (4 - ブロモフェニル) エチル] - 7, 8 - ジヒドロキシ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率：32%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 1.74 (m, 2H)、2

50

. 76 (m, 2H)、2.84 (t, J = 7.3 Hz, 2H)、3.75 (t, J = 7.3 Hz, 2H)、4.02 (bs, 2H)、4.69 (s, 2H)、6.60 (s, 1H)、6.81 (s, 1H)、7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 28.8、34.8、35.8、47.8、54.5、55.6、118.2、118.4、120.9、128.8、131.9、131.9、132.4、132.4、134.1、140.1、143.7、145.3、181.2。C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H) : 理論値 421.0585、実測値 421.0535。

## 【0191】

登録 - 3 - 21 . N - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 7 , 8 - ジヒドロキシ - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率 : 26.4%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 1.75 (m, 2H)、2.77 (m, 2H)、2.85 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.75 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、4.03 (bs, 2H)、4.68 (s, 2H)、6.60 (s, 1H)、6.80 (s, 1H)、6.95 (m, 2H)、7.13 (m, 2H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 28.8、34.8、35.5、48.1、54.3、55.2、116.0 (d, J<sub>F</sub> = 21 Hz)、116.0 (d, J<sub>F</sub> = 21 Hz)、118.2、118.4、128.8、131.5 (d, J<sub>F</sub> = 8 Hz)、131.5 (d, J<sub>F</sub> = 8 Hz)、134.1、136.6 (d, J<sub>F</sub> = 3 Hz)、143.8、154.4、163.0 (d, J<sub>F</sub> = 25.1 Hz)、181.2。C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H) : 理論値 361.1386、実測値 361.1373。

## 【0192】

登録 - 3 - 22 . 7 , 8 - ジヒドロキシ - N - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率 : 24%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 1.84 (m, 2H)、2.83 (m, 2H)、4.15 (bs, 2H)、4.76 (s, 2H)、4.92 (s, 2H)、6.63 (s, 1H)、6.84 (s, 1H)、7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 28.9、34.9、49.49、55.01、55.01、118.3、118.6、125.9 (q, J<sub>F</sub> = 27.5 Hz)、126.06 (q, J<sub>F</sub> = 4 Hz)、126.06 (q, J<sub>F</sub> = 4 Hz)、128.6、128.6、128.7、130.3 (q, J<sub>F</sub> = 12.0 Hz)、134.3、143.8、145.4、145.4、182.2。C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H) : 理論値 397.1197、実測値 397.1193。

## 【0193】

登録 - 3 - 29 . N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 7 , 8 - ジヒドロキシ - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率 : 21%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 1.75 (m, 2H)、2.77 (m, 2H)、2.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、3.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、4.01 (bs, 2H)、4.70 (s, 2H)、6.60 (s, 1H)、6.82 (s, 1H)、7.02 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 2H)、7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 28.8、34.7、35.4、47.5、54.1、55.5、118.2、118.4、128.8、130.0、130.9、131.4、132.0、133.0、134.1、141.7、143.7、145.3、181.3。C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SNaのESI-MS (M+Na) : 理論値 433.0521、実測値 433.0545。

## 【0194】

登録 - 3 - 30 . N - [ 2 - ( 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ) エチル ] - 7 , 8 -

ジヒドロキシ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率：44%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 1.76 (m、2H)、2.76 (m、2H)、2.91 (t、J = 7.3 Hz、2H)、3.80 (t、J = 7.3 Hz、2H)、4.03 (bs、2H)、4.70 (s、2H)、6.60 (s、2H)、6.82 (s、2H)、7.23 (d、J = 8.2 Hz、2H)、7.29 (tt、J = 7.3、1.2 Hz、1H)、7.42 (1、J = 7.3 Hz、2H)、7.50 (d、J = 8.2 Hz、2H)、7.58 (dt、J = 7.3、1.2 Hz、2H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 28.8、34.7、36.0、48.2、54.2、55.1、118.2、118.4、127.9、127.9、128.0、128.0、128.1、128.8、129.8、129.8、130.4、130.4、134.1、139.9、140.4、142.3、143.8、145.4、181.2。C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI - MS (M + H)：理論値419.1793、実測値419.1818。

10

## 【0195】

登録 - 3 - 31.7, 8 - ジヒドロキシ - N - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率：48%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 1.75 (m、2H)、2.77 (m、2H)、2.79 (t、J = 7.5 Hz、2H)、3.72 (t、J = 7.5 Hz、2H)、3.75 (s、3H)、4.03 (bs、2H)、4.66 (s、2H)、6.59 (s、1H)、6.77 (s、1H)、6.79 (d、J = 8.3 Hz、2H)、7.05 (d、J = 8.3 Hz、2H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 28.8、34.8、35.5、54.3、55.1、55.7、58.3、114.9、114.9、118.2、118.3、128.8、130.8、130.8、132.7、134.1、143.8、145.4、159.6、181.1。C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SのESI - MS (M + H)：理論値373.1586、実測値373.1554。

20

## 【0196】

登録 - 3 - 73. N - [2 - (4 - クロロフェニル) エチル] - 7 - ヒドロキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボチオアミド。収率：72%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 2.83 (m、2H)、2.92 (t、J = 7.4 Hz、2H)、3.81 (t、J = 7.4 Hz、2H)、3.89 (t、J = 4.6 Hz、2H)、3.95 (t、J = 4.6 Hz、2H)、6.54 (dd、J = 8.1、2.5 Hz、1H)、6.57 (d、J = 2.5 Hz、1H)、6.91 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.18 (d、J = 8.5 Hz、2H)、7.24 (d、J = 8.5 Hz、2H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 35.7、36.3、37.4、48.0、51.5、51.9、113.9、117.9、129.4、129.4、131.6、131.6、132.0、132.0、133.0、139.7、142.4、156.8、181.6。C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SのESI - MS (M + H)：理論値361.1141、実測値361.1148。

30

## 【0197】

登録 - 3 - 77. N - [2 - (4 - クロロフェニル) エチル] - 7, 8 - ジヒドロキシ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボチオアミド。収率：29%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 3.31 ppm)：1.46 (m、2H)、2.50 (t、J = 7.3 Hz、2H)、2.60 (m、2H)、3.12 (t、J = 7.3 Hz、2H)、3.40 (m、2H)、4.11 (s、2H)、6.43 (s、1H)、6.54 (s、1H)、6.83 (d、J = 8.4 Hz、2H)、6.99 (d、J = 8.4 Hz、2H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 49.0 ppm) 24.4、34.3、35.6、41.9、49.9、51.2、116.8、117.1、128.2、128.4、130.3、130.3、131.7、133.3、138.5、142.5、143.8、158.3。C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SのHRMS (ES+) (M

40

50

+ ) : 理論値 360.1241、実測値 360.1241。

【0198】

登録 - 3 - 85.2 - [4 - (4 - クロロフェニル)ブタノイル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 7, 8 - ジオール 収率 : 19%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub> 7.27 ppm) 1.74 (m, 2H)、1.91 (m, 2H)、2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、2.59 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、2.90 (m, 2H)、3.69 (bs, 2H)、4.48 (s, 2H)、6.71 (s, 1H)、7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.17 (s, 1H)、7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub> 77.0 ppm) 26.3、29.6、32.2、34.4、34.5、51.0、52.5、116.0、117.0、128.4、128.4、129.1、129.7、129.7、132.5、132.8、139.8、142.0、143.6、172.5。C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の ESI - MS (M + H) : 理論値 360.1366、実測値 360.1375。

【0199】

登録 - 4 - 11.5 - クロロ - N - [2 - (4 - クロロフェニル)エチル] - 6, 7 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率 : 24%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 2.81 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、2.93 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、4.77 (s, 2H)、6.55 (s, 1H)、7.23 (m, 4H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 26.9、35.6、46.5、47.9、50.3、112.2、121.2、125.0、126.4、129.4、129.4、131.5、131.5、133.0、139.6、142.1、146.0、182.0。C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S の ESI - MS (M + H) : 理論値 397.0544、実測値 397.0585。

【0200】

登録 - 4 - 33.N - [2 - (4 - クロロフェニル)エチル] - 6 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率 : 74%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 300 MHz) 2.82 (t, J = 5.9 Hz, 2H)、2.92 (t, J = 7.5 Hz, 2H)、3.83 (t, J = 7.5 Hz, 2H)、3.89 (t, J = 5.9 Hz, 2H)、4.73 (s, 2H)、6.64 (m, 2H)、6.95 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.19 (m, 4H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 75 MHz) 29.5、35.3、46.3、47.4、49.4、114.3、114.9、124.7、127.9、129.0、129.0、130.8、130.8、132.5、137.2、138.6、156.5、181.0。C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>OS の ESI - MS (M + H) : 理論値 347.0985、実測値 347.0988。

【0201】

登録 - 4 - 47.5 - クロロ - N - [2 - (4 - クロロフェニル)エチル] - 6 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率 : 80%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 300 MHz) 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、3.99 (t, J = 5.9 Hz, 2H)、4.81 (s, 2H)、6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.23 (m, 4H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 75 MHz) 27.6、35.6、46.2、47.9、50.2、115.5、121.7、126.3、127.1、129.4、129.4、131.6、131.6、133.0、135.2、139.6、153.2、182.2。C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS の ESI - MS (M + H) : 理論値 381.0595、実測値 381.0626。

【0202】

登録 - 4 - 61.N - [2 - (4 - クロロフェニル)エチル] - 7 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率 : 22%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 300 MHz) 2.80 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、2.93

(t、J = 7.6 Hz、2H)、3.84 (t、J = 7.6 Hz、2H)、3.89 (t、J = 6.0 Hz、2H)、4.80 (s、2H)、6.61 (d、J = 2.4 Hz、1H)、6.66 (dd、J = 8.2、2.4 Hz、1H)、6.99 (d、J = 8.2 Hz、1H)、7.21 (m、4H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 75 MHz) 28.5、35.3、46.6、47.5、50.2、114.3、114.8、126.7、129.0、129.0、129.5、130.9、130.9、132.6、134.8、138.6、156.1、181.1。C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>OSのESI-MS (M+H) : 理論値 347.0985、実測値 347.1000。

【0203】

登録 - 4 - 77 - 1.8 - クロロ - N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 7 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - カルボチオアミド。収率 : 53%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 300 MHz) 2.74 (t、J = 5.7 Hz、2H)、2.89 (t、J = 7.1 Hz、2H)、3.11 (bs、2H)、3.85 (t、J = 7.1 Hz、2H)、3.93 (t、J = 5.7 Hz、2H)、4.66 (s、2H)、6.76 (d、J = 8.3 Hz、1H)、6.86 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.11 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.20 (d、J = 8.4 Hz、2H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 75 MHz) 27.9、34.5、45.7、46.7、47.4、114.1、117.9、127.2、127.5、128.6、128.6、130.1、130.1、130.6、132.2、137.5、150.8、181.2。C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OSのESI-MS (M+H) : 理論値 381.0595、実測値 381.0612。

【0204】

登録 - 4 - 77 - 2.6 - クロロ - N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 7 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - カルボチオアミド。収率 : 55%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 300 MHz) 2.77 (t、J = 5.9 Hz、2H)、2.84 (bs、2H)、2.92 (t、J = 7.2 Hz、2H)、3.77 (t、J = 7.2 Hz、2H)、3.87 (t、J = 5.9 Hz、2H)、4.76 (s、2H)、6.71 (s、1H)、7.14 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.24 (d、J = 8.4 Hz、2H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 75 MHz) 27.6、34.6、45.3、46.7、49.0、114.0、118.9、127.3、128.6、128.6、130.1、130.1、132.2、132.8、137.5、150.8、180.9。C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OSのESI-MS (M+H) : 理論値 381.0595、実測値 381.0616。

【0205】

登録 - 4 - 79.6 , 7 - ジヒドロキシ - N - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - カルボチオアミド。収率 : 54%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 2.79 (t、J = 5.8 Hz、2H)、4.00 (t、J = 5.8 Hz、2H)、4.82 (s、2H)、5.01 (s、2H)、6.60 (s、1H)、6.63 (s、1H)、7.51 (d、J = 8.2 Hz、2H)、7.61 (d、J = 8.2 Hz、2H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 29.1、47.5、49.4、50.4、114.0、115.7、125.4、126.0 (q、J<sub>F</sub> = 269 Hz)、126.1 (q、J<sub>F</sub> = 4 Hz)、126.1 (q、J<sub>F</sub> = 4 Hz)、127.6、128.8、128.8、129.9 (q、J<sub>F</sub> = 32 Hz)、145.1、145.5、145.6、182.7。C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H) : 理論値 383.1041、実測値 383.1076。

【0206】

登録 - 4 - 81. N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - カルボチオアミド。収率 : 37%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 300 MHz) 2.74 (t、J = 5.9 Hz、2H)、2.95 (t、J = 7.4 Hz、2H)、3.83 (t、J = 7.4 Hz、2H)、3

. 90 (t, J = 5.9 Hz, 2H)、4.71 (s, 2H)、6.57 (s, 1H)、6.60 (s, 1H)、7.16 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H)、7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 75 MHz) 27.8、34.3、46.0、46.4、49.0、112.7、114.5、124.2、126.3、128.8、129.8、130.2、130.8、131.9、140.6、143.9、144.2、180.7。C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H) : 理論値 397.0544、実測値 397.0533。

## 【0207】

登録 - 4 - 93.6, 8 - ジクロロ - N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 7 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - カルボチオアミド。収率 : 56%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 2.78 (t, J = 5.7 Hz, 2H)、2.94 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.84 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.93 (t, J = 5.7 Hz, 2H)、4.89 (s, 2H)、7.12 (s, 1H)、7.22 (m, 4H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 28.6、35.6、46.1、48.0、49.5、121.1、121.5、128.7、129.3、129.4、129.4、131.5、131.5、132.0、133.0、139.5、139.6、148.9、182.8。C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H) : 理論値 415.0205、実測値 415.0214。

## 【0208】

登録 - 4 - 95.5, 8 - ジクロロ - N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 6, 7 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - カルボチオアミド。収率 : 51%。淡黄色固体 mp : 83 ~ 86、<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 2.77 (t, J = 5.8 Hz, 2H)、2.93 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.95 (t, J = 5.8 Hz, 2H)、4.85 (s, 2H)、7.20 (m, 4H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 27.1、35.5、45.8、47.9、49.3、118.4、120.2、124.2、125.8、129.4、129.4、131.5、131.5、133.0、139.5、142.6、142.9、182.5。C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H) : 理論値 431.0154、実測値 431.0210。

## 【0209】

登録 - 5 - 7. N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 5 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - カルボチオアミド。収率 : 65%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 2.81 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、2.94 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.83 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、4.84 (s, 2H)、6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、6.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.01 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.23 (m, 4H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 23.6、35.7、46.6、47.9、50.7、113.8、118.3、123.1、128.0、129.4、129.4、131.5、131.5、133.0、135.8、139.6、155.8、182.0。C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H) : 理論値 347.0985、実測値 347.1006。

## 【0210】

登録 - 5 - 19.8 - クロロ - N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 7 - ヒドロキシ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - カルボチオアミド。収率 : 38%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 1.75 (m, 2H)、2.84 (m, 4H)、3.75 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、4.02 (bs, 2H)、4.73 (s, 2H)、6.73 (s, 1H)、7.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.19 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.29 (s, 1H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 28.5、35.3、35.6、47.8、49.

7、54.5、118.1、119.0、129.4、129.4、130.1、131.5、131.5、132.0、132.9、139.4、142.0、153.4、181.3。C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>のESI-MS(M+H)：理論値395.0751、実測値395.0804。

【0211】

登録-5-21.6, 8-ジクロロ-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-7-ヒドロキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボチオアミド。収率：71%。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 1.78(m、2H)、2.85(t、J=7.3Hz、2H) 3.13(m、2H)、3.75(t、J=7.3Hz、2H)、3.97(bs、2H)、4.83(s、2H)、7.09(d、J=8.5Hz、2H)、7.21(d、J=8.5Hz、2H)、7.33(s、1H)。<sup>13</sup>C-NMR(CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 27.2、30.6、35.5、47.8、53.12、65.68、119.5、123.5、129.4、129.4、130.3、131.0、131.5、131.5、133.0、139.5、139.9、150.0、181.7。C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>NaのESI-MS(M+Na)：理論値451.0182、実測値451.0182。

10

【0212】

登録-5-32.6, 9-ジクロロ-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-7,8-ジヒドロキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボチオアミド。収率：44%。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 1.82(m、2H)、2.88(t、J=7.2Hz、2H)、3.06(m、2H)、3.82(t、J=7.2Hz、2H)、4.07(bs、2H)、4.92(s、2H)、7.14(d、J=8.4Hz、2H)、7.23(d、J=8.4Hz、2H)。<sup>13</sup>C-NMR(CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 27.2、29.9、35.5、47.9、51.1、53.1、120.2、121.3、126.3、129.5、129.5、131.5、131.5、131.8、133.1、139.4、142.1、143.7、181.7。C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>のESI-MS(M+H)：理論値445.0311、実測値445.0313。

20

【0213】

登録-5-33A.6-クロロ-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-7-ヒドロキシ-8-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボチオアミド。収率：31%。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD 500MHz) 1.77(m、2H)、2.87(t、J=7.3Hz、2H)、3.09(m、2H)、3.77(t、J=7.3Hz、2H)、3.83(s、3H)、3.98(bs、2H)、4.83(s、2H)、6.97(s、1H)、7.06(d、J=8.4Hz、2H)、7.20(d、J=8.4Hz、2H)。<sup>13</sup>C-NMR(CD<sub>3</sub>OD 125MHz) 26.3、28.5、34.4、46.6、52.1、54.3、55.6、112.0、120.5、128.2、128.2、128.2、130.3、130.3、131.2、131.8、138.4、142.3、145.7、180.3。C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>のESI-MS(M+H)：理論値425.0857、実測値425.0874。

30

40

【0214】

登録-5-33B.6-クロロ-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-7,8-ジヒドロキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボチオアミド。収率：31%。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD 500MHz) 1.75(m、2H)、2.87(t、J=7.3Hz、2H)、3.03(m、2H)、3.75(t、J=7.3Hz、2H)、4.93(bs、2H)、4.77(s、2H)、6.82(s、1H)、7.01(d、J=8.4Hz、2H)、7.21(d、J=8.4Hz、2H)。<sup>13</sup>C-NMR(CD<sub>3</sub>OD 125MHz) 27.6、29.6、35.6、47.8、52.8、55.5、116.8、122.1、129.4、129

50

. 4、129.6、130.7、131.6、131.6、133.0、139.6、142.3、144.7、181.4。C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS(M-H)：理論値409.0545、実測値409.0557。

【0215】

登録-5-34.9-クロロ-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-7,8-ジヒドロキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボチオアミド。収率：48%。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 1.80(m、2H)、2.80(m、2H)、2.87(t、J=7.0Hz、2H)、3.82(t、J=7.0Hz、2H)、4.21(bs、2H)、4.80(s、2H)、6.60(s、1H)、7.13(d、J=8.4Hz、2H)、7.23(d、J=8.4Hz、2H)。<sup>13</sup>C-NMR(CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 28.7、35.5、35.5、47.9、50.7、55.4、116.8、121.1、125.4、129.5、129.5、131.5、131.5、133.1、135.2、139.4、141.0、146.6、181.3。C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS(M+H)：理論値411.0701、実測値411.0674。

【0216】

登録-5-48B.6-クロロ-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-7-ヒドロキシ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボチオアミド。収率：12%。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 2.90(t、J=7.3Hz、2H)、2.96(t、J=5.5Hz、2H)、3.20(t、J=5.5Hz、2H)、3.89(t、J=5.5Hz、2H)、4.04(t、J=5.5Hz、2H)、6.70(d、J=8.2Hz、2H)、6.89(d、J=8.2Hz、2H)、7.16(d、J=8.4Hz、2H)、7.24(d、J=8.4Hz、2H)。<sup>13</sup>C-NMR(CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 32.6、35.6、35.8、48.0、49.7、51.1、114.8、114.8、129.5、129.5、129.9、131.6、131.6、133.0、133.1、139.1、139.7、153.1、182.2。C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS(M+H)：理論値395.0751、実測値395.0769。

【0217】

登録-5-48C.7-クロロ-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-8-ヒドロキシ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボチオアミド。収率：28%。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 2.82(m、4H)、2.92(t、J=7.3Hz、2H)、3.80(t、J=7.3Hz、2H)、3.89(bs、2H)、3.96(bs、2H)、6.69(s、1H)、7.04(s、1H)、7.16(d、J=8.5Hz、2H)、7.24(d、J=8.5Hz、2H)。<sup>13</sup>C-NMR(CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 35.6、36.0、36.8、48.0、51.3、51.6、118.7、119.3、129.4、129.4、131.6、132.0、133.0、133.4、139.7、141.3、152.4、181.8。C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS(M+H)：理論値395.0751、実測値395.0755。

【0218】

登録-5-60B.9-クロロ-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-8-ヒドロキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボチオアミド。収率：23%。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 2.82(m、2H)、2.86(m、4H)、3.81(t、J=7.1Hz、2H)、4.19(bs、2H)、4.94(s、2H)、6.75(d、J=8.2Hz、2H)、6.94(d、J=8.2Hz、2H)、7.12(d、J=8.4Hz、2H)、7.21(d、J=8.4Hz、2H)。<sup>13</sup>C-NMR(CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 28.5、35.0、35.4、47.9、51.4、54.9、116.1、120.8、129.5、129.5、130.3、131.5、131.5、133.1、135.1、13

5.6、139.3、152.8、181.6。C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>のESI-MS (M+H) : 理論値395.0751、実測値395.0757。

【0219】

登録-5-60C.7-クロロ-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-8-ヒドロキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボチオアミド。収率:23%。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 1.74(m,2H)、2.82(m,2H)、3.86(t,J=7.4Hz,2H)、3.74(t,J=7.4Hz,2H)、3.95(bs,2H)、4.83(s,2H)、6.98(s,1H)、7.08(s,1H)、7.10(d,J=8.4Hz,2H)、7.20(d,J=8.4Hz,2H)。<sup>13</sup>C-NMR(CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 28.6、34.5、35.5、47.8、53.9、55.6、119.7、119.9、129.4、129.4、131.5、131.6、131.6、132.9、134.9、137.9、139.5、151.9、181.6。C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>のESI-MS (M+H) : 理論値395.0751、実測値395.0765。

【0220】

登録-5-61.7,9-ジクロロ-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-8-ヒドロキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボチオアミド。収率:42%。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 2.89(t,J=7.5Hz,2H)、2.95(t,J=5.6Hz,2H)、3.17(t,J=5.6Hz,2H)、3.77(t,J=7.5Hz,2H)、3.86(t,J=5.6Hz,2H)、4.40(t,J=5.6Hz,2H)、7.06(s,1H)、7.16(d,J=8.4Hz,2H)、7.23(d,J=8.4Hz,2H)。<sup>13</sup>C-NMR(CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 32.2、35.6、48.0、49.7、50.7、120.8、123.8、129.4、129.4、130.1、131.5、131.5、133.0、133.7、137.9、139.7、149.1、182.3。C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>NaのESI-MS (M+Na) : 理論値451.0182、実測値451.0228。

【0221】

登録-5-89.6-クロロ-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-7-ヒドロキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボチオアミド。収率:36%。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD 300MHz) 1.78(bs,2H)、2.86(t,J=7.3Hz,2H)、3.12(bs,2H)、3.75(t,J=7.3Hz,2H)、3.97(bs,2H)、4.77(s,2H)、6.66(d,J=8.2Hz,1H)、7.08(m,3H)、7.21(d,J=7.4Hz,2H)。<sup>13</sup>C-NMR(CD<sub>3</sub>OD 75MHz) 27.2、30.2、35.5、47.7、53.0、55.0、114.0、121.9、129.4、129.4、129.6、129.9、131.5、131.5、133.0、139.5、140.9、154.0、181.3。C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>のESI-MS (M+H) : 理論値395.0752、実測値395.0749。

【0222】

登録-6-23.N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボチオアミド。収率:55%。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 2.74(t,J=5.7Hz,2H)、2.85(t,J=7.4Hz,2H)、3.75(t,J=7.4Hz,2H)、3.94(t,J=5.7Hz,2H)、4.63(s,2H)、6.55(d,J=7.8Hz,1H)、6.56(d,J=7.8Hz,1H)、6.92(t,J=7.8Hz,1H)、7.14(m,4H)。<sup>13</sup>C-NMR(CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 29.7、35.8、46.1、47.0、48.0、113.2、120.2、120.9、128.3、129.4、129.4、131.6、131.6、133.0、137.6、139.7、154.9、182.3。C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>のESI-MS (M+H)

: 理論値 347.0985、実測値 347.0993。

【0223】

登録 - 6 - 27.5, 8 - ジクロロ - 6, 7 - ジヒドロキシ - N - [ 4 - (トリフルオロメチル)ベンジル ] - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率: 50%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 2.78 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、3.97 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、4.89 (s, 2H)、4.91 (s, 2H)、7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 27.3、46.1、49.6、49.9、118.5、120.3、125.8 (q, J<sub>F</sub> = 269 Hz)、125.9、126.1 (q, J<sub>F</sub> = 4 Hz)、126.1 (q, J<sub>F</sub> = 4 Hz)、128.8、128.8、130.0 (q, J<sub>F</sub> = 32 Hz)、140.8、142.7、143.0、145.5、183.5。C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S の ESI - MS (M + H): 理論値 451.0261、実測値 451.0365。

【0224】

登録 - 6 - 91.5, 7 - ジクロロ - N - [ 2 - (4 - クロロフェニル)エチル ] - 6 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率: 58%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 300 MHz) 2.84 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、2.92 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.81 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、4.79 (s, 2H)、7.05 (s, 1H)、7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 75 MHz) 27.5、35.6、46.0、47.9、49.8、121.1、122.8、126.6、127.7、129.4、129.4、131.5、131.5、133.0、133.9、139.、149.2、182.2。C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S の ESI - MS (M + H): 理論値 415.0205、実測値 415.0195。

【0225】

登録 - 7 - 5.6, 9 - クロロ - N - [ 2 - (4 - クロロフェニル)エチル ] - 7, 8 - ジヒドロキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボチオアミド。収率: 24%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 2.85 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.21 (t, J = 5.8 Hz, 4H)、3.74 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.95 (t, J = 5.8 Hz, 4H)、7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 31.5、31.5、35.6、48.0、49.0、49.0、121.0、121.0、129.5、129.5、129.7、129.7、131.5、131.5、133.0、139.7、142.4、142.4、182.6。C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S の ESI - MS (M + H): 理論値 445.0311、実測値 445.0282。

【0226】

登録 - 7 - 7. N - [ 2 - (4 - クロロフェニル)エチル ] - 7, 8 - ジヒドロキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボチオアミド。収率: 60%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 2.76 (bs, 4H)、2.93 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.92 (bs, 4H)、6.55 (s, 2H)、7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 35.7、36.6、36.6、48.0、51.9、51.9、118.5、118.5、129.4、129.4、131.6、131.6、132.4、132.4、133.0、139.8、144.2、144.2、181.5。C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S の ESI - MS (M + H): 理論値 475.0934、実測値 475.0931。

【0227】

登録 - 7 - 10.6 - クロロ - N - [ 2 - (4 - クロロフェニル)エチル ] - 7, 8 - 50

ジヒドロキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボチオアミド。収率：20%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 2.90 (m、4H)、3.10 (bs、2H)、3.79 (t、J = 7.3 Hz、2H)、3.90 (bs、2H)、3.98 (bs、2H)、6.55 (s、1H)、7.17 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.24 (d、J = 8.4 Hz、2H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 31.9、35.6、36.3、48.0、49.8、51.2、116.6、122.4、129.0、129.4、129.4、131.6、131.6、132.7、133.0、139.7、141.4、145.2、182.0。C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI - MS (M + H)：理論値411.0701、実測値411.0694。

10

## 【0228】

登録 - 7 - 25.5, 8 - ジクロロ - 6, 7 - ジヒドロキシ - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル)エチル] - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率：20%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 2.80 (t、J = 5.9 Hz、2H)、2.84 (t、J = 7.3 Hz、2H)、3.78 (t、J = 7.3 Hz、2H)、3.96 (t、J = 5.9 Hz、2H)、4.87 (s、2H)、6.69 (dd、J = 6.5、2.0 Hz、2H)、7.03 (dd、J = 6.5、2.0 Hz、2H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 27.2、35.4、45.8、47.9、49.3、116.2、116.2、118.5、120.3、124.3、125.9、130.8、131.6、142.7、142.9、156.8、182.5。C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SのESI - MS (M + H)：理論値413.0493、実測値431.0503。

20

## 【0229】

登録 - 7 - 31.5, 8 - ジクロロ - 6, 7 - ジヒドロキシ - N - (2 - ピリジン - 4 - イルエチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率：13%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 2.79 (t、J = 5.8 Hz、2H)、3.03 (t、J = 7.0 Hz、2H)、3.90 (t、J = 7.0 Hz、2H)、3.97 (t、J = 5.8 Hz、2H)、4.85 (s、2H)、7.30 (d、J = 6.0 Hz、2H)、8.38 (d、J = 6.0 Hz、2H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 27.1、35.6、45.9、46.9、49.3、118.5、120.3、124.2、125.9、126.2、126.2、142.7、143.03、149.8、149.8、151.7、182.8。C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SのESI - MS (M + H)：理論値498.0497、実測値498.0514。

30

## 【0230】

登録 - 7 - 33.5, 8 - ジクロロ - N - (3', 6' - ジヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 H - スピロ [2 - ベンゾフラン - 1, 9' - キサンテン] - 5 - イル) - 6, 7 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率：51%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 2.96 (t、J = 5.6 Hz、2H)、4.19 (t、J = 5.6 Hz、2H)、5.04 (s、2H)、6.54 (dd、J = 8.7、3.4 Hz、2H)、6.67 (d、J = 3.4 Hz、2H)、6.69 (d、J = 8.7 Hz、2H)、7.13 (d、J = 8.2 Hz、1H)、7.74 (dd、J = 8.2、1.7 Hz、1H)、7.74 (d、J = 1.7 Hz、1H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 27.3、47.0、50.2、103.5、103.5、111.7、111.7、113.9、113.9、118.4、120.4、121.8、123.9、125.4、125.8、129.3、130.4、130.4、133.6、142.9、143.2、144.1、149.2、154.4、154.4、161.9、161.9、171.3、183.6。C<sub>30</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>SのESI - MS (M + H)：理論値623.0447、実測値623.0457。

40

## 【0231】

50

登録 - 7 - 35.5, 8 - ジクロロ - 6, 7 - ジヒドロキシ - N - (2 - ピリジン - 3 - イルエチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率 : 39%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 2.77 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.31 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 2H), 7.70 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.6 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 27.1, 33.3, 45.8, 47.4, 49.3, 118.4, 120.2, 124.2, 125.1, 125.8, 137.4, 138.9, 142.6, 142.9, 147.7, 150.3, 182.7。C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SのESI - MS (M + H) : 理論値 398.0497、実測値 398.0460。

10

## 【0232】

登録 - 7 - 39.5, 8 - ジクロロ - 6, 7 - ジヒドロキシ - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率 : 14%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 2.69 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.91 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.68 (dt, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.2 Hz, 1H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 25.8, 36.8, 43.8, 45.2, 48.2, 117.5, 119.4, 121.5, 123.2, 123.4, 124.4, 136.5, 141.5, 141.8, 149.0, 159.3, 180.1。C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SのESI - MS (M + H) : 理論値 398.0497、実測値 398.0478。

20

## 【0233】

登録 - 7 - 43.5, 8 - ジクロロ - N - [2 - (4 - クロロフェニル)エチル] - 6, 7 - ジヒドロキシ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率 : 87%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 1.40 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.69 (m, 2H), 2.91 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.81 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.40 (bs, 1H), 5.64 (bs, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 21.5, 28.7, 35.7, 43.0, 47.9, 55.4, 114.2, 115.9, 126.4, 129.4, 129.4, 130.7, 131.5, 131.5, 132.9, 139.6, 145.0, 145.1, 175.3。C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI - MS (M + H) : 理論値 377.1091、実測値 377.1085。

30

## 【0234】

登録 - 7 - 51.5, 8 - ジクロロ - N - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 2 - イル - 6, 7 - ジヒドロキシ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率 : 24%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 2.81 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.95 (dd, J = 15.7, 7.6 Hz, 2H), 3.34 (dd, J = 15.7, 7.9 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.27 (m, 1H), 7.14 (m, 4H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 27.3, 40.0, 40.0, 46.0, 49.7, 58.3, 118.5, 120.2, 124.3, 125.4, 125.4, 125.9, 127.6, 127.6, 142.4, 142.6, 142.9, 182.7。C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI - MS (M + H) : 理論値 409.0544、実測値 409.0529。

40

## 【0235】

50

登録 - 7 - 53.5, 8 - ジクロロ - N - [ ( 1 S ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 6, 7 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 28%。<sup>1</sup>H - NMR ( CD<sub>3</sub>OD 400 MHz ) 1.95 ( m, 1 H ), 2.63 ( m, 1 H ), 2.84 ( m, 3 H ), 3.00 ( m, 1 H ), 4.01 ( m, 2 H ), 4.95 ( ABq, J = 24 Hz, 1 H ), 4.99 ( ABq, J = 24 Hz, 1 H ), 6.21 ( t, J = 8.0 Hz, 1 H ), 7.22 ( m, 4 H )。<sup>13</sup>C - NMR ( CD<sub>3</sub>OD 100 MHz ) 27.3, 30.9, 34.4, 46.2, 50.0, 62.6, 118.5, 120.2, 124.4, 125.0, 125.6, 126.0, 127.5, 128.6, 142.7, 143.0, 144.4, 144.9, 182.9。C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S の ESI - MS ( M + H ) : 理論値 409.0544、実測値 409.0538。[ ]<sub>D</sub><sup>2 2</sup> + 19 ( c = 0.052, MeOH )。

10

## 【 0236 】

登録 - 7 - 55.2 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ブタノイル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6, 7 - ジオール。ラセミ混合物。収率 : 48%。<sup>1</sup>H - NMR ( CD<sub>3</sub>OD 400 MHz ) 1.92 ( m, 2 H ), 2.45 ( t, J = 7.1 Hz, 2 H ), 2.67 ( m, 4 H ), 2.62 ( ma ) ( t, J = 6.0 Hz, 2 H ), 3.71 ( mi ) ( t, J = 6.0 Hz, 2 H ), 4.45 ( mi ) ( s, 2 H ), 4.50 ( ma ) ( s, 2 H ), 6.55 ( m, 2 H ), 7.20 ( m, 4 H )。<sup>13</sup>C - NMR ( CD<sub>3</sub>OD 100 MHz ) 28.0, 28.7 ( mi ), 29.6 ( ma ), 33.5, 35.5, 41.7 ( mi ), 45.0 ( ma ), 45.0 ( ma ), 48.0 ( mi ), 113.7 ( mi ), 113.9 ( ma ), 115.9 ( mi ), 116.1 ( ma ), 124.9, 126.3, 129.4, 129.5, 131.1, 131.1, 132.3, 141.9, 145.0, 174.0。C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClNO<sub>3</sub> の ESI - MS ( M + H ) : 理論値 346.1210、実測値 346.1212。

20

## 【 0237 】

登録 - 7 - 57.5, 8 - ジクロロ - 2 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ブタノイル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6, 7 - ジオール。ラセミ混合物。収率 : 21%。<sup>1</sup>H - NMR ( CD<sub>3</sub>OD 400 MHz ) 1.93 ( m, 2 H ), 2.48 ( m, 2 H ), 2.66 ( m, 2 H ), 2.73 ( mi ) ( t, J = 6.0 Hz, 2 H ), 2.79 ( ma ) ( t, J = 6.0 Hz, 2 H ), 3.69 ( ma ) ( t, J = 6.0 Hz, 2 H ), 3.78 ( mi ) ( t, J = 6.0 Hz, 2 H ), 4.51 ( mi ) ( s, 2 H ), 4.60 ( ma ) ( s, 2 H ), 7.19 ( m, 4 H )。<sup>13</sup>C - NMR ( CD<sub>3</sub>OD 100 MHz ) 27.0 ( mi ), 27.9, 28.1 ( ma ), 33.1 ( ma ), 33.6 ( mi ), 35.4 ( mi ), 35.5 ( ma ), 40.4 ( mi ), 43.6 ( ma ), 43.9 ( ma ), 46.9 ( mi ), 118.7, 124.0, 125.17, 129.4, 131.0, 131.1, 131.1, 132.8, 141.6, 141.9, 142.8, 173.9。C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> の ESI - MS ( M + H ) : 理論値 414.0431、実測値 414.0417。

30

## 【 0238 】

登録 - 7 - 65.5, 8 - ジクロロ - N - [ ( 1 R ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 6, 7 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 40%。<sup>1</sup>H - NMR ( CD<sub>3</sub>OD 400 MHz ) 1.95 ( m, 1 H ), 2.63 ( m, 1 H ), 2.84 ( m, 3 H ), 3.00 ( m, 1 H ), 4.01 ( m, 2 H ), 4.95 ( ABq, J = 24 Hz, 1 H ), 4.99 ( ABq, J = 24 Hz, 1 H ), 6.21 ( t, J = 8.0 Hz, 1 H ), 7.22 ( m, 4 H )。<sup>13</sup>C - NMR ( CD<sub>3</sub>OD 100 MHz ) 27.3, 30.9, 34.4, 46.2, 50.0, 62.6, 118.5, 120.2, 124.4, 125.0, 125.6, 126.0, 127.5, 128.6, 142.7, 143.0, 144.4, 144.9, 182.9。C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S の ESI - MS ( M + H ) :

40

50

理論値 409.0544、実測値 409.0543。[ ]<sub>D</sub><sup>2 2</sup> - 19 (c = 0.085、MeOH)。

## 【0239】

登録 - 7 - 73.1 - ベンジル - N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 97%。<sup>1</sup>H - NMR ( CD<sub>3</sub>OD 400 MHz ) 2.75 ( bs、4 H )、2.97 ( m、1 H )、3.26 ( bs、1 H )、3.49 ( m、1 H )、3.87 ( bs、3 H )、5.90 ( bs、1 H )、6.22 ( bs、1 H )、6.58 ( s、1 H )、7.15 ( m、9 H )。<sup>13</sup>C - NMR ( CD<sub>3</sub>OD 100 MHz ) 28.1、35.6、43.0、44.4、47.8、62.1、115.5、115.6、126.9、127.4、128.8、129.2、129.2、129.4、129.4、130.8、130.8、131.4、131.4、132.9、139.5、139.7、144.4、145.4、181.6。C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S の ESI - MS ( M + H ) : 理論値 453.1404、実測値 453.1394。

10

## 【0240】

登録 - 7 - 77.1 - ベンジル - 5.8 - ジクロロ - N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 75%。<sup>1</sup>H - NMR ( CD<sub>3</sub>OD 400 MHz ) 2.60 ( m、1 H )、2.81 ( m、3 H )、3.08 ( m、1 H )、3.32 ( m、1 H )、3.67 ( m、3 H )、4.17 ( bs、1 H )、6.48 ( bs、1 H )、7.20 ( m、9 H )。<sup>13</sup>C - NMR ( CD<sub>3</sub>OD 100 MHz ) 26.0、35.4、40.4、42.3、47.8、59.1、119.0、125.8、127.6、129.3、129.3、129.5、129.5、130.7、130.7、131.5、131.5、133.0、139.3、139.6、142.7、143.3、152.5、153.8、182.9。C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S の ESI - MS ( M + H ) : 理論値 521.0624、実測値 521.0619。

20

## 【0241】

登録 - 7 - 79.5, 8 - ジクロロ - N - ( 4 - クロロベンジル ) - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 65%。<sup>1</sup>H - NMR ( CD<sub>3</sub>OD 400 MHz ) 2.82 ( t、J = 5.8 Hz、2 H )、4.01 ( t、J = 5.8 Hz、2 H )、4.88 ( s、2 H )、4.91 ( s、2 H )、7.25 ( d、J = 8.6 Hz、2 H )、7.3 ( d、J = 8.6 Hz、2 H )。<sup>13</sup>C - NMR ( CD<sub>3</sub>OD 100 MHz ) 27.3、46.1、49.6、49.8、118.4、120.2、124.2、125.9、129.3、129.3、130.1、130.1、133.5、139.5、142.6、142.9、183.6。C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S の ESI - MS ( M + H ) : 理論値 416.9998、実測値 417.0017。

30

## 【0242】

登録 - 7 - 81. N - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 5 , 8 - ジクロロ - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 75%。<sup>1</sup>H - NMR ( CD<sub>3</sub>OD 400 MHz ) 2.76 ( t、J = 5.8 Hz、2 H )、2.91 ( t、J = 7.4 Hz、2 H )、3.80 ( t、J = 7.4 Hz、2 H )、3.94 ( t、J = 5.8 Hz、2 H )、4.84 ( s、2 H )、6.93 ( m、2 H )、7.19 ( m、2 H )。<sup>13</sup>C - NMR ( CD<sub>3</sub>OD 100 MHz ) 27.1、35.4、45.8、48.2、49.3、115.9 ( d、J = 21 Hz )、115.9 ( d、J = 21 Hz )、118.4、120.2、124.2、125.8、131.5 ( d、J<sub>F</sub> = 8 Hz )、131.5 ( d、J<sub>F</sub> = 8 Hz )、136.6 ( d、J<sub>F</sub> = 3 Hz )、142.5、142.8、162.9 ( d、J<sub>F</sub> = 241 Hz )、182.4。C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S の ESI - MS ( M + H ) : 理論値 415.0450、実測値 405.0446。

40

50

## 【0243】

登録 - 7 - 83.5, 8 - ジクロロ - 6, 7 - ジヒドロキシ - N - オクチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率: 59%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.30 (m, 10H), 1.62 (bs, 2H), 2.81 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 14.4, 23.7, 27.2, 28.0, 30.3, 30.4, 30.5, 33.0, 45.8, 47.1, 49.4, 118.4, 120.2, 124.3, 125.9, 142.6, 142.9, 182.2.4。C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI - MS (M + H): 理論値 405.1170、実測値 405.1162。 10

## 【0244】

登録 - 7 - 85.5, 8 - ジクロロ - 6, 7 - ジヒドロキシ - N - (2 - フェニルエチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率: 66%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.20 (m, 5H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 27.1, 36.45.3, 48.3, 49.3, 118.4, 120.2, 124.2, 125.9, 127.2, 129.4, 129.4, 129.9, 129.9, 140.7, 142.6, 142.9, 182.4。C<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI - MS (M + H): 理論値 397.0544、実測値 397.0532。 20

## 【0245】

登録 - 7 - 93. N - [2 - (4 - t - ブチルフェニル)エチル] - 5, 8 - ジクロロ - 6, 7 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率: 25%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 1.27 (s, 9H), 2.77 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 100 MHz) 27.1, 31.8, 31.8, 31.8, 35.2, 35.7, 45.9, 48.3, 49.3, 118.4, 120.3, 124.3, 125.9, 126.3, 126.3, 129.7, 129.7, 137.7, 142.7, 142.9, 150.1, 182.5。C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI - MS (M + H): 理論値 453.1170、実測値 453.1161。 30

## 【0246】

登録 - 8 - 13.8 - クロロ - N - [2 - (4 - クロロフェニル)エチル] - 6, 7 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率: 53%。<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD 300 MHz) 2.72 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。<sup>13</sup>C - NMR (CD<sub>3</sub>OD 75 MHz) 29.1, 35.6, 46.6, 47.9, 48.9, 114.3, 119.5, 122.9, 128.1, 129.4, 129.4, 131.5, 131.5, 133.0, 139.6, 141.7, 146.2, 182.3。C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI - MS (M + H): 理論値 397.0544、実測値 397.0531。 40

## 【0247】

登録 - 8 - 23.7 - クロロ - N - [2 - (4 - クロロフェニル)エチル] - 6 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率: 53% 50

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ : $\text{CD}_3\text{OD}$ , 5:1, 300 MHz) 2.68 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.89 (bs, 1H), 4.60 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.3 Hz, 2H)。  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ : $\text{CD}_3\text{OD}$ , 5:1, 75 MHz) 28.3, 34.6, 45.3, 46.7, 48.2, 115.5, 118.5, 125.1, 127.3, 128.5, 130.1, 130.1, 132.0, 135.0, 137.6, 151.3, 180.6。  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ のESI-MS (M+H): 理論値 381.0595、実測値 381.0588。

## 【0248】

登録 - 8 - 29 . N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 91%。  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$  400 MHz) 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.50 (dd, J = 15.6, 2.2 Hz, 1H), 2.95 (m, 3H), 3.85 (m, 2H), 4.32 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.39 (bs, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.5 Hz, 2H)。  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$  100 MHz) 17.5, 35.1, 35.7, 47.1, 47.9, 51.1, 113.7, 116.6, 123.8, 125.2, 129.4, 129.4, 131.6, 131.6, 133.0, 145.1, 145.6, 181.4。  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ のESI-MS (M+H): 理論値 377.1091、実測値 377.1084。

## 【0249】

登録 - 8 - 35 . 5 , 8 - ジクロロ - N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 52%。  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$  300 MHz) 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.85 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 2.96 (dt, J = 1.8, 7.5 Hz, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.29 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.46 (bs, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$  75 MHz) 17.0, 32.7, 35.6, 45.2, 47.9, 49.8, 119.6, 120.8, 122.6, 123.6, 129.4, 129.4, 131.5, 131.5, 133.0, 139.6, 143.0, 143.2, 182。  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ のESI-MS (M+H): 理論値 445.0311、実測値 445.0296。

## 【0250】

登録 - 8 - 37 . 5 , 8 - ジクロロ - N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 58%。  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$  300 MHz) 1.48 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.94 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 4.23 (bs, 1H), 6.29 (bs, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 8.6 Hz, 2H)。  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$  75 MHz) 19.4, 26.6, 35.6, 41.5, 47.9, 53.8, 118.4, 120.2, 122.3, 125.1, 129.4, 129.4, 131.5, 131.5, 133.0, 139.6, 142.8, 143.1, 181.7。  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ のESI-MS (M+H): 理論値 445.0311、実測値 445.0302。

## 【0251】

登録 - 8 - 61 . 5 , 8 - ジクロロ - N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H

10

20

30

40

50

) - カルボチオアミド。収率：54%。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> 300 MHz) 1.60 (d, J = 6.9 Hz, 3H)、2.88 (t, J = 5.9 Hz, 2H)、4.03 (t, J = 5.9 Hz, 2H)、4.83 (s, 2H)、5.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H)、5.82 (dq, J = 7.4, 6.9 Hz, 1H)、7.31 (s, 4H)。<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub> 75 MHz) 21.9、26.1、45.1、47.6、54.2、116.7、118.5、123.1、125.5、128.0、128.0、128.9、128.9、133.2、139.5、139.6、141.7、181.3。C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H)：理論値431.0155、実測値431.0148。[ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 38 (c = 0.21, CHCl<sub>3</sub>)。

## 【0252】

登録 - 8 - 63.5, 8 - ジクロロ - N - [(1R) - 1 - (4 - クロロフェニル)エチル] - 6, 7 - ジヒドロキシ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率：53%。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> 300 MHz) 1.60 (d, J = 6.9 Hz, 3H)、2.90 (t, J = 5.9 Hz, 2H)、4.04 (t, J = 5.9 Hz, 2H)、4.83 (s, 2H)、5.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H)、5.82 (dq, J = 7.4, 6.9 Hz, 1H)、7.31 (s, 4H)。<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub> 75 MHz) 21.9、26.2、45.1、47.5、54.2、116.7、118.5、123.2、125.7、128.0、128.0、129.0、129.0、133.3、139.4、139.6、141.7、181.3。C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H)：理論値431.0155、実測値431.0135。[ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 32 (c = 0.21, CHCl<sub>3</sub>)。

## 【0253】

登録 - 8 - 71. N - [2 - (4 - クロロフェニル)エチル] - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率：96%。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> 300 MHz) 2.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、2.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、3.86 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、3.96 (dt, J = 5.8, 6.8 Hz, 2H)、4.85 (s, 2H)、5.42 (bs, 1H)、7.22 (m, 8H)。<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub> 75 MHz) 29.0、34.8、45.5、46.8、49.4、126.6、126.9、127.4、127.9、128.9、128.9、130.3、130.3、132.5、133.0、135.3、137.6、181.5。C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>SのESI-MS (M+H)：理論値331.1036、実測値331.1022。

## 【0254】

登録 - 8 - 83.5, 8 - ジブromo - N - [2 - (4 - クロロフェニル)エチル] - 6, 7 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率：70%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 300 MHz) 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H)、2.95 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.84 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.93 (t, J = 5.9 Hz, 2H)、4.88 (s, 2H)、7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD 75 MHz) 28.9、34.6、45.3、46.9、49.7、108.5、111.0、124.8、127.8、129.1、129.1、130.3、130.3、132.7、137.4、140.1、140.3、181.8。C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS (M-H)：理論値516.8988、実測値516.8996。

## 【0255】

登録 - 9 - 1. N - [2 - (4 - ブromoフェニル)エチル] - 5, 8 - ジクロロ - 6, 7 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率：40%。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz) 2.77 (t, J = 5.8 Hz, 2H)、2.90 (t, J = 7.3 Hz, 2H)、3.81 (t, J = 7.3 Hz, 2H)、3.94 (t, J = 5.8 Hz, 2H)、4.84 (s, 2H)、7.11 (d

10

20

30

40

50

、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ 、 $2 \text{ H}$ ）、 $7.36$  ( $d$ 、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ 、 $2 \text{ H}$ )。  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$   $100 \text{ MHz}$ )  $27.1$ 、 $35.6$ 、 $45.8$ 、 $47.8$ 、 $49.3$ 、 $118.4$ 、 $120.3$ 、 $120.9$ 、 $124.2$ 、 $125.8$ 、 $131.9$ 、 $131.9$ 、 $132.4$ 、 $132.4$ 、 $140.0$ 、 $142.6$ 、 $142.9$ 、 $182.5$ 。  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$  の ESI-MS (M-H) : 理論値  $474.9649$ 、実測値  $474.9658$ 。

## 【0256】

登録 - 9 - 3.5, 8 - ジクロロ - 6, 7 - ジヒドロキシ - N - (3 - フェニルプロピル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率 : 50%。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$   $400 \text{ MHz}$ )  $1.96$  ( $m$ 、 $2 \text{ H}$ )、 $2.64$  ( $t$ 、 $J = 5.8 \text{ Hz}$ 、 $2 \text{ H}$ )、 $2.79$  ( $t$ 、 $J = 7.4 \text{ Hz}$ 、 $2 \text{ H}$ )、 $3.67$  ( $t$ 、 $J = 7.4 \text{ Hz}$ 、 $2 \text{ H}$ )、 $3.93$  ( $t$ 、 $J = 5.8 \text{ Hz}$ 、 $2 \text{ H}$ )、 $4.83$  ( $s$ 、 $2 \text{ H}$ )、 $7.10$  ( $m$ 、 $1 \text{ H}$ )、 $7.21$  ( $m$ 、 $4 \text{ H}$ )。  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$   $100 \text{ MHz}$ )  $27.2$ 、 $32.0$ 、 $34.4$ 、 $45.8$ 、 $46.8$ 、 $49.3$ 、 $118.5$ 、 $120.2$ 、 $124.3$ 、 $125.9$ 、 $126.8$ 、 $129.3$ 、 $129.4$ 、 $129.4$ 、 $142.6$ 、 $142.9$ 、 $143.2$ 、 $182.4$ 。  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  の ESI-MS (M+H) : 理論値  $411.0701$ 、実測値  $411.0692$ 。

## 【0257】

登録 - 9 - 51. N - [2 - (4 - クロロフェニル)エチル] - 5, 6 - ジヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - イソインドール - 2 - カルボチオアミド。収率 : 86%。物理データは以前に報告されている (J. Med. Chem. 1994年、37、1942 - 1954頁)。

## 【0258】

登録 - 9 - 55. (1R, 2S) - 1 - { [(5, 8 - ジクロロ - 6, 7 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル)カルボノチオイル]アミノ} 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 2 - イルアセテート。収率 : 46%。  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$   $400 \text{ MHz}$ )  $1.95$  ( $s$ 、 $3 \text{ H}$ )、 $2.87$  ( $m$ 、 $2 \text{ H}$ )、 $3.02$  ( $d$ 、 $J = 17.1 \text{ Hz}$ 、 $1 \text{ H}$ )、 $3.25$  ( $dd$ 、 $J = 5.4$ 、 $17.1 \text{ Hz}$ 、 $1 \text{ H}$ )、 $3.94$  ( $m$ 、 $1 \text{ H}$ )、 $4.19$  ( $m$ 、 $1 \text{ H}$ )、 $4.95$  ( $ABq$ 、 $J = 16.8 \text{ Hz}$ 、 $1 \text{ H}$ )、 $5.00$  ( $ABq$ 、 $J = 16.8 \text{ Hz}$ 、 $1 \text{ H}$ )、 $5.69$  ( $t$ 、 $J = 5.4 \text{ Hz}$ 、 $1 \text{ H}$ )、 $6.46$  ( $d$ 、 $J = 5.4 \text{ Hz}$ 、 $1 \text{ H}$ )、 $7.23$  ( $m$ 、 $3 \text{ H}$ )、 $7.33$  ( $m$ 、 $1 \text{ H}$ )。  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$   $100 \text{ MHz}$ )  $21.0$ 、 $27.2$ 、 $38.3$ 、 $46.5$ 、 $50.1$ 、 $63.6$ 、 $76.9$ 、 $118.4$ 、 $120.3$ 、 $124.2$ 、 $125.1$ 、 $125.8$ 、 $125.9$ 、 $128.0$ 、 $129.1$ 、 $140.8$ 、 $141.9$ 、 $142.6$ 、 $142.9$ 、 $172.2$ 、 $183.9$ 。  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  の ESI-MS (M+H) : 理論値  $467.0599$ 、実測値  $467.0609$ 。 [ $^2\text{D}$ ]  $+36$  ( $c = 0.542$ 、 $\text{MeOH}$ )。

## 【0259】

登録 - 9 - 57. (1S, 2R) - 1 - { [(5, 8 - ジクロロ - 6, 7 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル)カルボノチオイル]アミノ} 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 2 - イルアセテート。収率 : 29%。  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$   $400 \text{ MHz}$ )  $1.95$  ( $s$ 、 $3 \text{ H}$ )、 $2.87$  ( $m$ 、 $2 \text{ H}$ )、 $3.02$  ( $d$ 、 $J = 17.1 \text{ Hz}$ 、 $1 \text{ H}$ )、 $3.25$  ( $dd$ 、 $J = 5.4$ 、 $17.1 \text{ Hz}$ 、 $1 \text{ H}$ )、 $3.94$  ( $m$ 、 $1 \text{ H}$ )、 $4.19$  ( $m$ 、 $1 \text{ H}$ )、 $4.95$  ( $ABq$ 、 $J = 16.8 \text{ Hz}$ 、 $1 \text{ H}$ )、 $5.00$  ( $ABq$ 、 $J = 16.8 \text{ Hz}$ 、 $1 \text{ H}$ )、 $5.69$  ( $t$ 、 $J = 5.4 \text{ Hz}$ 、 $1 \text{ H}$ )、 $6.46$  ( $d$ 、 $J = 5.4 \text{ Hz}$ 、 $1 \text{ H}$ )、 $7.23$  ( $m$ 、 $3 \text{ H}$ )、 $7.33$  ( $m$ 、 $1 \text{ H}$ )。  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$   $100 \text{ MHz}$ )  $21.0$ 、 $27.2$ 、 $38.3$ 、 $46.5$ 、 $50.1$ 、 $63.6$ 、 $76.9$ 、 $118.4$ 、 $120.3$ 、 $124.2$ 、 $125.1$ 、 $125.8$ 、 $125.9$ 、 $128.0$ 、 $129.1$ 、 $140.8$ 、 $141.9$ 、 $142.6$ 、 $142.9$ 、 $172.2$ 、 $183.9$ 。  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$

4 SのESI-MS(M+H):理論値467.0599、実測値467.0587。[ ]<sub>D</sub><sup>2 2</sup>-37(c=0.542、MeOH)。

【0260】

登録-9-77.4,7-ジクロロ-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-5,6-ジヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボチオアミド。収率:78%。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 2.93(t、J=7.6Hz、2H)、3.78(t、J=7.6Hz、2H)、3.78(t、J=7.6Hz、2H)、4.76(bs、4H)、7.22(d、J=8.6Hz、2H)、7.27(d、J=8.6Hz、2H)。<sup>13</sup>C-NMR(CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 35.8、45.3、47.8、54.0、58.5、115.0、115.0、126.8、126.8、129.5、129.5、131.5、131.5、133.0、139.5、144.2、144.2、180.0。C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS(M-H):理論値416.9998、実測値416.9994。

10

【0261】

登録-9-89.4-クロロ-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-5,6-ジヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボチオアミド。収率:27%。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 2.92(t、J=7.6Hz、2H)、3.78(t、J=7.6Hz、2H)、4.68(bs、4H)、6.64(s、1H)、7.21(d、J=8.5Hz、2H)、7.26(d、J=8.5Hz、2H)。<sup>13</sup>C-NMR(CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 35.9、47.7、53.5、58.8、108.5、116.1、126.5、128.2、129.4、129.4、131.5、131.5、133.0、139.5、144.8、147.9、179.8。C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS(M-H):理論値383.0388、実測値383.0360。

20

【0262】

登録-9-93.4,7-ジクロロ-N-[(1S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-5,6-ジヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボチオアミド。収率:13%。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 1.99(m、1H)、2.64(m、1H)、2.86(m、1H)、3.02(m、1H)、4.87(bs、4H)、6.19(t、J=8.1Hz、1H)、7.20(m、3H)、7.34(m、1H)。<sup>13</sup>C-NMR(CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 30.9、34.3、54.5、58.0、62.3、115.0、115.0、125.0、125.6、126.9、127.5、127.5、128.6、128.6、144.3、144.4、144.9、180.2。C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SのESI-MS(M+H):理論値395.0388、実測値395.0386。[ ]<sub>D</sub><sup>2 2</sup>+13(c=0.205、MeOH)。

30

【0263】

登録-10-17.6-アミノ-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボチオアミド。収率:72%。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD 400MHz) 2.77(t、J=6.0Hz、2H)、2.93(t、J=7.5Hz、2H)、3.82(t、J=7.5Hz、2H)、3.89(t、J=6.0Hz、2H)、4.71(s、2H)、6.57(d、J=2.3Hz、1H)、6.60(dd、J=8.0、2.3Hz、1H)、6.87(d、J=8.0Hz、1H)、7.20(d、J=8.6Hz、2H)、7.25(d、J=8.6Hz、2H)。<sup>13</sup>C-NMR(CD<sub>3</sub>OD 100MHz) 29.9、35.8、47.1、47.9、50.1、115.2、115.7、124.1、128.0、129.4、129.4、131.5、131.5、133.0、137.4、139.7、147.6、181.8。C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>3</sub>SのESI-MS(M+H):理論値346.1145、実測値346.1140。

40

【0264】

50

登録 - 10 - 25 . 7 - アミノ - N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 80 % 。  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  400 MHz ) 2 . 67 ( t , J = 5 . 7 Hz , 2 H ) , 2 . 86 ( t , J = 7 . 4 Hz , 2 H ) , 3 . 69 ( m , 2 H ) , 3 . 85 ( t , J = 5 . 7 Hz , 2 H ) , 4 . 73 ( s , 2 H ) , 4 . 93 ( s , 2 H ) , 6 . 34 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 6 . 42 ( dd , J = 8 . 0 , 2 . 0 Hz , 1 H ) , 6 . 83 ( d , J = 8 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 24 ( d , J = 8 . 3 Hz , 2 H ) , 7 . 34 ( d , J = 8 . 3 Hz , 2 H ) , 7 . 72 ( t , J = 5 . 0 Hz , 1 H ) 。  $^{13}\text{C}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  100 MHz ) 27 . 2 , 34 . 2 , 45 . 7 , 46 . 5 , 49 . 3 , 111 . 0 , 112 . 9 , 121 . 2 , 128 . 3 , 128 . 3 , 128 . 5 , 130 . 5 , 130 . 5 , 130 . 7 , 133 . 9 , 138 . 6 , 146 . 9 , 180 . 6 。  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{S}$  の ESI - MS ( M + H ) : 理論値 346 . 1145 、実測値 346 . 1135 。

10

## 【 0265 】

登録 - 11 - 1 . 4 , 7 - ジクロロ - N - [ ( 1 R ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 5 , 6 - ジヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボチオアミド。収率 : 38 % 。  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  400 MHz ) 1 . 99 ( m , 1 H ) , 2 . 64 ( m , 1 H ) , 2 . 86 ( m , 1 H ) , 3 . 02 ( m , 1 H ) , 4 . 87 ( bs , 4 H ) , 6 . 19 ( t , J = 8 . 1 Hz , 1 H ) , 7 . 20 ( m , 3 H ) , 7 . 34 ( m , 1 H ) 。  $^{13}\text{C}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  100 MHz ) 30 . 9 , 34 . 3 , 54 . 5 , 58 . 0 , 62 . 3 , 115 . 0 , 115 . 0 , 125 . 0 , 125 . 6 , 126 . 9 , 127 . 5 , 127 . 5 , 128 . 6 , 128 . 6 , 144 . 3 , 144 . 4 , 144 . 9 , 180 . 2 。  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  の ESI - MS ( M + H ) : 理論値 395 . 0388 、実測値 395 . 0399 。 [ ]  $\text{D}^{22}$  - 11 ( c = 0 . 205 , MeOH ) 。

20

## 【 0266 】

登録 - 11 - 21 . 5 , 8 - ジクロロ - N - [ 2 - ( 2 - クロロフェニル ) エチル ] - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 67 % 。  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  400 MHz ) 2 . 76 ( t , J = 5 . 8 Hz , 2 H ) , 3 . 10 ( t , J = 7 . 2 Hz , 2 H ) , 3 . 87 ( t , J = 7 . 2 Hz , 2 H ) , 3 . 95 ( t , J = 5 . 8 Hz , 2 H ) , 4 . 83 ( s , 2 H ) , 7 . 13 ( m , 2 H ) , 7 . 23 ( m , 1 H ) , 7 . 31 ( m , 1 H ) 。  $^{13}\text{C}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  100 MHz ) 27 . 1 , 33 . 8 , 45 . 8 , 46 . 3 , 49 . 3 , 118 . 4 , 120 . 2 , 124 . 2 , 125 . 9 , 128 . 0 , 129 . 0 , 130 . 4 , 132 . 4 , 135 . 1 , 138 . 4 , 142 . 5 , 142 . 8 , 182 . 6 。  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  の ESI - MS ( M + H ) : 理論値 431 . 0155 、実測値 431 . 0149 。

30

## 【 0267 】

登録 - 11 - 23 . 5 , 8 - ジクロロ - N - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 65 % 。  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  400 MHz ) 2 . 79 ( t , J = 5 . 8 Hz , 2 H ) , 2 . 95 ( t , J = 7 . 3 Hz , 2 H ) , 3 . 83 ( t , J = 7 . 3 Hz , 2 H ) , 3 . 96 ( t , J = 5 . 8 Hz , 2 H ) , 4 . 85 ( s , 2 H ) , 7 . 18 ( m , 4 H ) 。  $^{13}\text{C}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  100 MHz ) 27 . 1 , 35 . 8 , 45 . 8 , 47 . 8 , 49 . 3 , 118 . 5 , 120 . 3 , 124 . 3 , 125 . 9 , 127 . 3 , 128 . 4 , 130 . 0 , 130 . 9 , 135 . 2 , 142 . 7 , 142 . 9 , 143 . 2 , 182 . 7 。  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  の ESI - MS ( M + H ) : 理論値 431 . 0155 、実測値 431 . 0152 。

40

## 【 0268 】

登録 - 11 - 35 . N - ベンジル - 5 , 8 - ジクロロ - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボチオアミド。収率 : 24 % 。  $^1\text{H}$  - NMR

50

( $CD_3OD$  400 MHz) 2.81 (t、 $J = 5.8$  Hz、2H)、4.00 (t、 $J = 5.8$  Hz、2H)、4.90 (s、2H)、7.18 (m、1H)、7.28 (m、4H)。 $^{13}C$ -NMR ( $CD_3OD$  100 MHz) 27.3、46.0、49.6、50.2、118.5、120.2、124.3、125.9、127.9、128.4、128.4、129.3、129.3、140.5、142.6、142.9、183.1。 $C_{17}H_{17}Cl_2N_2O_2S$ のESI-MS (M+H)：理論値383.0388、実測値383.0379。

#### 【0269】

登録 - 11 - 39 . N - ベンジル - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボチオアミド。収率：51%。 $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$  400 MHz) 2.72 (t、 $J = 5.9$  Hz、2H)、3.93 (t、 $J = 5.9$  Hz、2H)、4.76 (s、2H)、4.88 (bs、2H)、6.57 (s、1H)、6.60 (s、1H)、7.18 (m、1H)、7.28 (m、4H)。 $^{13}C$ -NMR ( $CD_3OD$  100 MHz) 29.0、47.4、50.0、50.3、114.0、115.7、125.4、127.6、127.8、128.4、128.4、129.3、129.3、140.6、145.0、145.3、182.2。 $C_{17}H_{19}N_2O_2S$ のESI-MS (M+H)：理論値315.1167、実測値315.1149。

#### 【0270】

登録 - 11 - 55 . N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボチオアミド。収率%。 $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$  400 MHz) 2.94 (t、 $J = 7.5$  Hz、2H)、3.80 (t、 $J = 7.5$  Hz、2H)、4.63 (bs、4H)、6.73 (m、2H)、7.10 (d、 $J = 8.2$  Hz、1H)、7.25 (m、4H)。 $^{13}C$ -NMR ( $CD_3OD$  100 MHz) 35.9、47.7、54.5、57.9、110.1、116.2、124.4、127.6、129.5、129.5、131.5、131.5、133.0、138.5、139.6、158.6、179.9。 $C_{17}H_{18}ClN_2OS$ のESI-MS (M+H)：理論値333.0828、実測値333.0837。

#### 【0271】

##### [ 実施例 14 ]

気管支弛緩試験

#### 【0272】

装置および材料

肺組織調製物の切開および固定。肺組織は、肺癌により葉切除術または肺切除術を受けている患者から得た。該組織を、室温で10 ml / 分の生理食塩水 ( P S S ) を連続的に灌流させた切開用チャンパーに置いた。該葉の切断部分における気道を確認し、長さ10 ~ 20 mm、直径1 ~ 2 mmの気管支を得た。該気管支を幅2 ~ 3 mmの環に切断した。各気管支環を開き、ほぼ角形長楕円形調製物を得、その一端を、フォーストランスジューサーに接続された小スチールフックに結び、該調製物の他端を固定フックに取り付けた。この後、以下に記載したとおり調整期間を設けた。該調製物を12%の酸素および6%の $CO_2$ を含有する大気中に定置した。

#### 【0273】

実験チャンパー。実験チャンパーは5 ml の体積を有する。これに、3 ml / 分の速度でPSSを灌流させる。2つの調製物を該チャンパー内に定置し、それらの測定を並行させて行う。機械的張力のため、各フォーストランスジューサー ( A M E 8 0 1 、 S e n s o N o r A / S 、 ノルウェー国、H o r t e n ) を微動ねじに接続する。調製物 ( 1 つまたは複数 ) の上流に、被験物質、参照物質 ( カプサゼピン ) 、および伝達物質 ( L T D 4 ) を注入する。

#### 【0274】

材料。PSS ( 生理食塩水、mMで ) : NaCl、117 ; KCl、4.87 ;  $MgSO_4$ 、0.60 ;  $NaHCO_3$ 、25.0 ;  $CaCl_2$ 、1.60 ; グルコース、5.2

3. 該溶液を94%の酸素と6%の二酸化炭素の混合物により飽和させ、実験チャンバー内のpHを $7.40 \pm 0.05$ とする。全ての物質は媒体のエタノールまたはDMSO中に溶解させた保存溶液として調製される。ロイコトリエンD4 (LTD4; Cayman社) :  $100 \mu\text{M}$ エタノール保存溶液の $10 \mu\text{l}$ 。被験物質 :  $0.01 \sim 0.1 \text{M}$ エタノールまたはDMSO保存溶液の $10 \sim 100 \mu\text{l}$ 。受動張力レベル確証用溶液 : 無カルシウムPSS +  $2 \text{mM}$  EGTA +  $20 \text{mM}$  カフェイン。被験物質媒体による作用を除外するために、被験物質の存在時以外は、全ての実験時に、エタノールまたはDMSOをそれぞれ加えた。

【0275】

#### 試験方法

試験例を図7に示してあるが、ここで大文字は試験システムによる干渉を示している。調製用材料は、時折喫煙するが上皮に損傷のない男性(41歳)から得られた気管支(内径約 $1 \text{mm}$ )であった。

【0276】

調整および伸張。実験室チャンバー内に調製物を上記のとおり定置後、低受動トーンに適合させる。気体の組成を94%(v/v)の酸素に変える。短時間の適合後、 $10 \text{nM}$ のLTD4と共にPSSを、調製物の上流の実験室チャンバーに加える(A)。調製物を、およそ $150 \text{mg}$ の収縮力が出るまで繰り返し伸長させる(B)。収縮が横ばいになったら、ロイコトリエン無しの溶液を1時間かけて投与し(C)、弛緩を生じさせる。 $10 \text{nM}$  LTD4の2回目の注入(D)により、調製物は張力状態に戻される。張力のピーク時に、ロイコトリエン無しの溶液を再び投与する(E)。 $10 \text{nM}$  LTD4の3回目の注入後(F)、調製物は張力状態に戻る。ピーク時に $10 \text{nM}$ のカプサゼピンと共にPSS(G)を加えると弛緩が生じる。カプサゼピンに1時間曝露後、LTD4を加えると収縮が生じる(H)。対照のLTD4収縮(F)と比較して、今度はかなり弱い収縮が見られる(H)。試験物質の気管支弛緩効果の測定値を得るために、実験において記録された試験および対照の力を比較する。本実験において、対照力によって生じた残留収縮の約55%の残留収縮(試験力)が記録された。1時間かけてベースライン状態に戻し(I)、VR1受容体障害の可逆性を判定するために、 $10 \text{nM}$  LTD4を再び注入する(J)。C~FおよびI~Jのステップ時、 $100 \text{ml}$ のPSS当たり $10 \mu\text{l}$ のエタノールが存在して、存在する可能性のある媒体効果を補償する。 $2 \text{mM}$  EGTAおよび $20 \text{mM}$  カフェインを添加したカルシウム無しの溶液を20分かけて加え受動張力レベルを確立すること(K)で実験を完結させる。気管支組織調製物は安定であり、したがって、Dの収縮とFの収縮との間の収縮の違いが15パーセント未満の場合は試験物質の評価に適していると考えられる。

【0277】

本発明による気管支弛緩性化合物およびいくつかの先行技術の化合物を、試験系においてカプサゼピンに換えることにより気管支弛緩作用に関して試験した。結果は図1~6に示してある。候補物質の気管支弛緩能力の測定値は、その結果(LTD4による収縮の遮断%)をカプサゼピンによって得られた結果と比較することによって得られる。試験物質に曝露した後の残留収縮がカプサゼピンに曝露した後のものよりも大きいならば、該試験物質は気管支弛緩特性に関してカプサゼピンよりも効果が低いことになる。他方、試験物質に曝露した後の残留収縮がカプサゼピンに曝露した後のものよりも小さいならば、該試験物質は気管支弛緩特性に関してカプサゼピンよりも効果が高いことになる。

【図面の簡単な説明】

【0278】

【図1】本発明の化合物の気管支弛緩効果をカプサゼピンの気管支弛緩効果と比較したグラフであり、他のいくつかの先行技術の化合物の気管支弛緩効果もまた示している。

【図2】本発明の化合物の気管支弛緩効果をカプサゼピンの気管支弛緩効果と比較したグラフであり、他のいくつかの先行技術の化合物の気管支弛緩効果もまた示している。

【図3】本発明の化合物の気管支弛緩効果をカプサゼピンの気管支弛緩効果と比較したグ

10

20

30

40

50

ラフであり、他のいくつかの先行技術の化合物の気管支弛緩効果もまた示している。

【図4】本発明の化合物の気管支弛緩効果をカプサゼピンの気管支弛緩効果と比較したグラフであり、他のいくつかの先行技術の化合物の気管支弛緩効果もまた示している。

【図5】本発明の化合物の気管支弛緩効果をカプサゼピンの気管支弛緩効果と比較したグラフであり、他のいくつかの先行技術の化合物の気管支弛緩効果もまた示している。

【図6】本発明の化合物の気管支弛緩効果をカプサゼピンの気管支弛緩効果と比較したグラフであり、他のいくつかの先行技術の化合物の気管支弛緩効果もまた示している。

【図7】例示的試験化合物としてのカプサゼピンの気管支弛緩効果判定の時間対力の図である。(B)点で、該調製物は選択された力により機械的張力を受ける。

【図1】

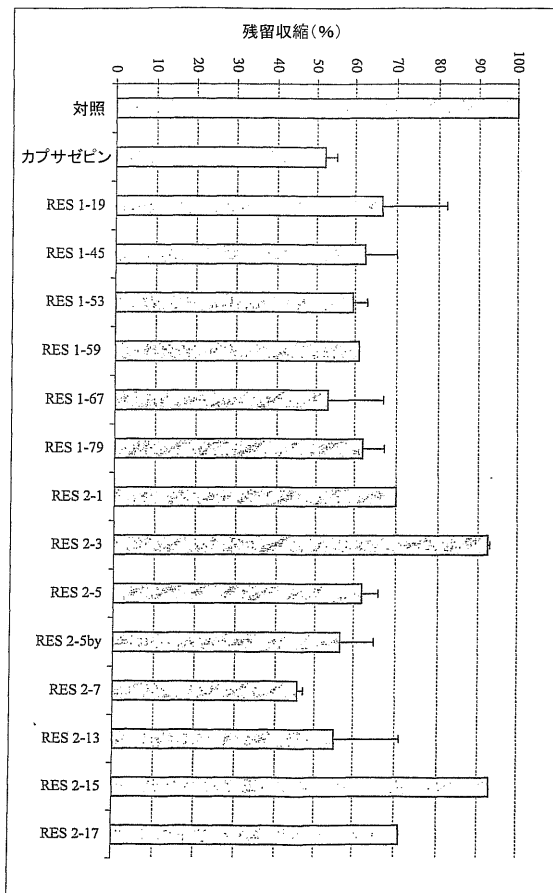


図1

【図2】

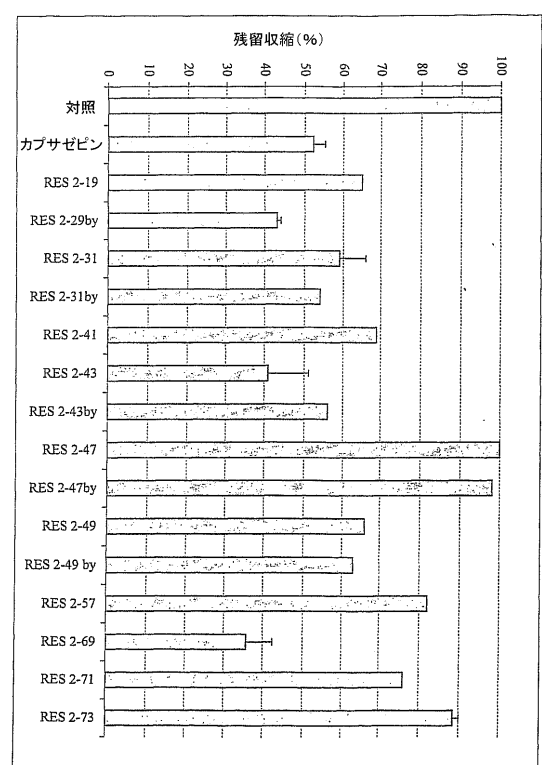


図2

【 図 3 】

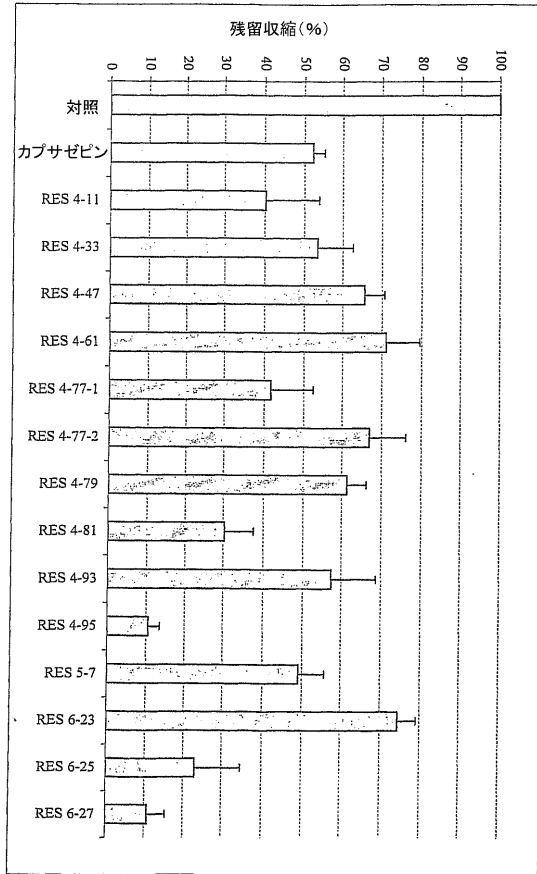


図 3

【 図 4 】

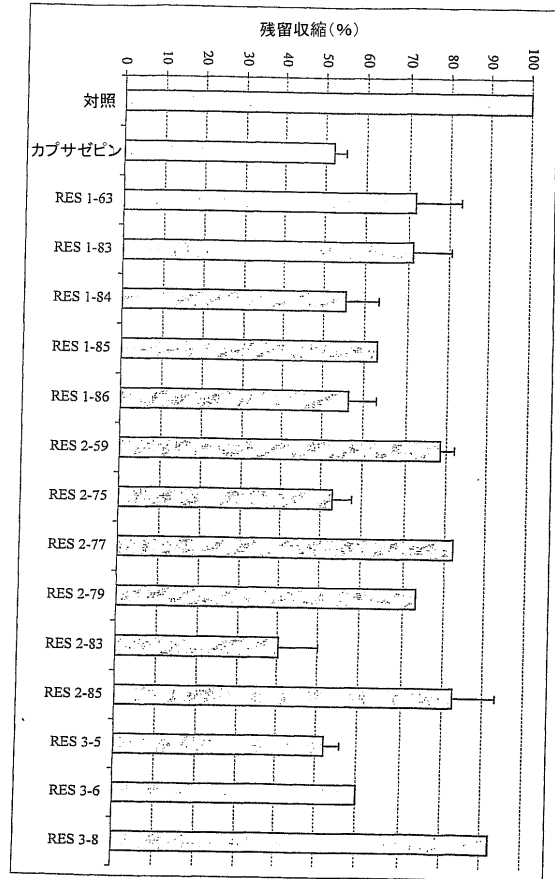


図 4

【 図 5 】

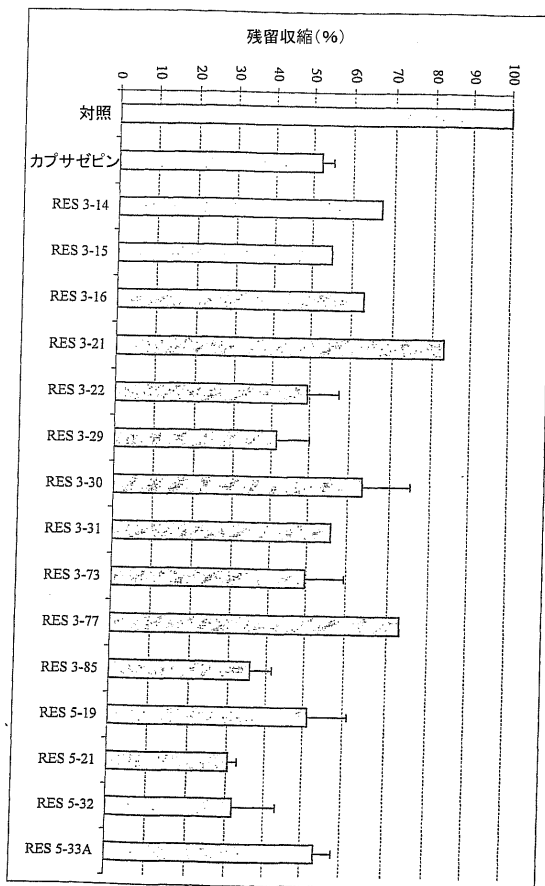


図 5

【 図 6 】

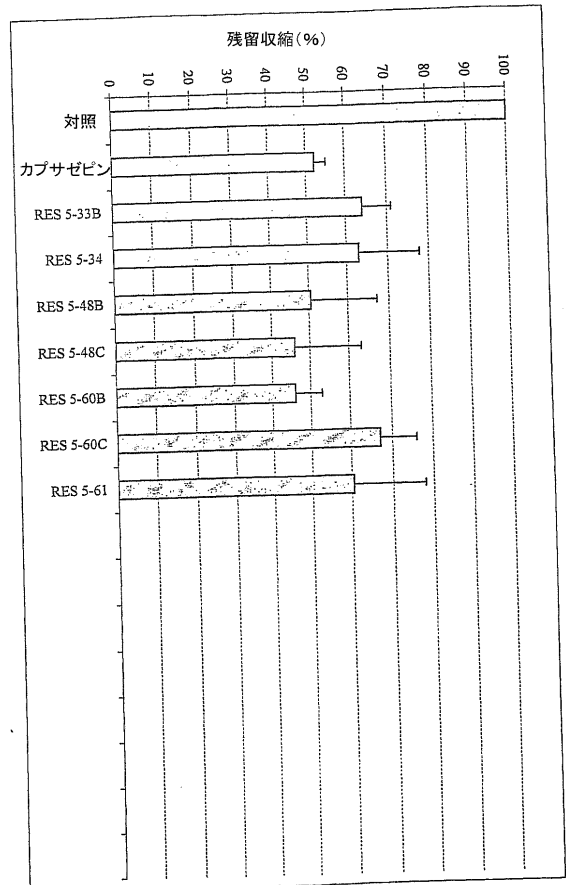


図 6

【図7】

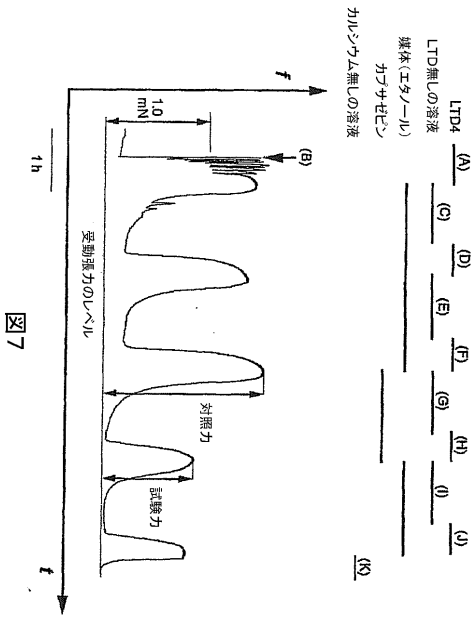


図7

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2005/000062
--

**Box No. 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.: 46-48, 51-52, 54, and partly 55-56  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 46-48, 51-52, 54, and partly 55-56 relate to a method  
of treatment of the human or animal body by surgery or by  
.../...
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 No. 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:

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.:
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 SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2005/000062
--

## Box II.1

therapy, as well as diagnostic methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.  
**PCT/SE 2005/000062**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC7: C07D 209/44, C07D 217/06, C07D 223/16, A61K 31/4035, A61K 31/472, A61K 31/55, A61P 11/06 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
<b>IPC7: C07D</b>		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
<b>SE,DK,FI,NO classes as above</b>		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA</b>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005005392 A1 (IONIX PHARMACEUTICALS LIMITED), 20 January 2005 (20.01.2005), see example 49 (page 63), example 54 (page 65), example 55 (page 66), example 143 (page 88) --	1-2,5-7,24, 35
P,X	Tafesse, Laykea et al, "An Efficient Parallel Synthesis of Capsazepine and Capsazepine Analogs", Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, 2004, vol. 7, page 153 - page 161, see example 8b, 8c and 8l (page 159) ---	1-3,5-7,9, 24,35
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
13 April 2005		04 -05- 2005
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer  Eva Johansson/EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2005/000062

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Satoh, Hiroyuki et al, "Inhibitory effects of capsazepine and SR 48968 on citric acid-induced bronchoconstriction in guinea-pigs", European Journal of Pharmacology, 1993, vol. 236, page 367 - page 372 --	1-45,49-50, 53,55-56
X	WO 0216318 A1 (FACIFIC CORPORATION), 28 February 2002 (28.02.2002) --	1-45,49-50, 53,55-56
X	WO 03000694 A1 (ALMIRALL PRODEFARMA S.A.), 3 January 2003 (03.01.2003) --	1-45,49-50, 53,55-56
P,A	EP 1489071 A1 (4SC AG), 22 December 2004 (22.12.2004) --	1-56
A	Walpole, Christopher S. J. et al, "The Discovery of Capsazepine, the First Competitive Antagonist of the Sensory Neuron Excitants Capsaicin and Resiniferatoxin", 1994, vol. 37, page 1942 - page 1954 --	1-56
A	Laloo, Umesh G. et al, "Capsazepine inhibits cough induced by capsaicin and citric acid but not by hypertonic saline in guinea pigs", J. Appl. Physiol., 1995, vol. 79, no. 4, page 1082 - page 1087 -- -----	1-56

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

PCT/SE 2005/000062

WO	2005005392	A1	20/01/2005	GB	0315872 D	00/00/0000
WO	0216318	A1	28/02/2002	AU	8022901 A	04/03/2002
				AU	8023001 A	04/03/2002
				CA	2417507 A	28/02/2002
				CN	1418191 A,T	14/05/2003
				EP	1303483 A	23/04/2003
				EP	1311478 A	21/05/2003
				JP	2004506713 T	04/03/2004
				JP	2004506714 T	04/03/2004
				KR	2002030009 A	22/04/2002
				KR	2002039226 A	25/05/2002
				NZ	523882 A	26/11/2004
				US	20030153596 A	14/08/2003
				US	20030212140 A	13/11/2003
				WO	0216319 A	28/02/2002
WO	03000694	A1	03/01/2003	EP	1409489 A	21/04/2004
				ES	1049274 U,Y	16/11/2001
				ES	2193839 A	01/11/2003
				JP	2004534828 T	18/11/2004
EP	1489071	A1	22/12/2004	WO	2004113302 A	29/12/2004

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 2 0 4
<b>A 6 1 K 31/55 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/55	
<b>C 0 7 D 217/26 (2006.01)</b>	C 0 7 D 217/26	
<b>A 6 1 K 31/472 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/472	
<b>A 6 1 K 31/4035 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4035	
<b>C 0 7 D 401/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 401/12	
<b>A 6 1 K 31/4725 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4725	
<b>C 0 7 D 493/10 (2006.01)</b>	C 0 7 D 493/10	E

(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, IS, IT, LT, 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

(72) 発明者 ビョルク, ヘンリク

スウェーデン国 2 2 6 5 7 ルント ヨルダバルクスフェーゲン 3 6

(72) 発明者 ベルグルント, マグヌス

スウェーデン国 2 2 4 5 7 ルント ラビフェーゲン 1 5 エイチ 2 4

(72) 発明者 シュテルナー, オロフ

スウェーデン国 2 1 2 4 2 マルメ ギッガタン 2 4

Fターム(参考) 4C034 DQ05

4C063 AA01 BB09 CC15 DD12 EE01

4C071 AA04 BB01 BB07 CC12 EE05 FF17 HH17 JJ05 LL01

4C084 AA19 MA02 NA14 ZA59

4C086 AA01 AA02 AA03 BC10 BC30 BC32 CA01 GA01 GA07 GA08

MA01 MA02 MA04 NA14 ZA59

4C204 BB01 CB04 DB01 EB01 FB16 GB26