

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4272994号
(P4272994)

(45) 発行日 平成21年6月3日 (2009.6.3)

(24) 登録日 平成21年3月6日 (2009.3.6)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 285/135 (2006.01)

C O 7 D 285/12

F

A 6 1 K 31/433 (2006.01)

A 6 1 K 31/433

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 7 (全 87 頁)

(21) 出願番号 特願2003-552739 (P2003-552739)
 (86) (22) 出願日 平成14年12月11日 (2002.12.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2002/012961
 (87) 国際公開番号 W02003/051854
 (87) 国際公開日 平成15年6月26日 (2003.6.26)
 審査請求日 平成17年4月13日 (2005.4.13)
 (31) 優先権主張番号 特願2001-377456 (P2001-377456)
 (32) 優先日 平成13年12月11日 (2001.12.11)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2002-237399 (P2002-237399)
 (32) 優先日 平成14年8月16日 (2002.8.16)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000001029
 協和発酵キリン株式会社
 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
 (73) 特許権者 306037311
 富士フイルム株式会社
 東京都港区西麻布2丁目26番30号
 (74) 代理人 110000109
 特許業務法人特許事務所サイクス
 (72) 発明者 村形 力
 日本国静岡県駿東郡長泉町下土狩1188
 協和発酵工業株式会社 医薬総合研究所
 内

最終頁に続く

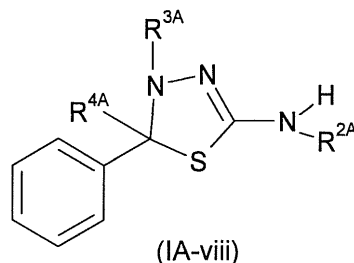
(54) 【発明の名称】 チアジアゾリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (IA-viii)

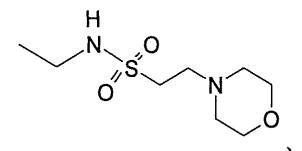
【化1】



(式中、

 R^{2A} は、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ 、または $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ を表し、 R^{3A} は、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ 、または $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ を表し、 R^{4A} は、 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、下記式で表される置換基：

【化 2】



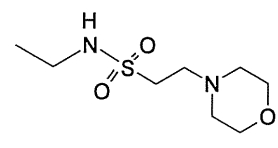
-CH₂NHSO₂(CH₂)₂NHCH₂CH₃、-CH₂NHSO₂(CH₂)₂N(CH₃)₂、-CH₂NHSO₂(CH₂)₂NH(CH₂)₂OH、または - (CH₂)₂ NHSO₂CH₃を表す) で表される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

10

R^{2A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{3A} が -COCH₃ であり、R^{4A} が -CH₂NHSO₂CH₃ であるか、
R^{2A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{3A} が -COCH₃ であり、R^{4A} が -CH₂NHSO₂CH₂Cl であるか、
R^{2A} が -COCH₃ であり、R^{3A} が -COCH₃ であり、R^{4A} が -CH₂NHSO₂CH₂Cl であるか、
R^{2A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{3A} が -COCH₃ であり、R^{4A} が -CH₂NHSO₂CH=CH₂ であるか、
R^{2A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{3A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{4A} が -CH₂NHSO₂CH=CH₂ であるか、
R^{2A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{3A} が -COCH₃ であり、R^{4A} が下記式で表される置換基：

【化 3】



20

であるか、

R^{2A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{3A} が -COCH₃ であり、R^{4A} が -CH₂NHSO₂(CH₂)₂NHCH₂CH₃ であるか、
R^{2A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{3A} が -COCH₃ であり、R^{4A} が -CH₂NHSO₂(CH₂)₂N(CH₃)₂ であるか、
R^{2A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{3A} が -COCH₃ であり、R^{4A} が -CH₂NHSO₂(CH₂)₂NH(CH₂)₂OH であるか

、

R^{2A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{3A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{4A} が -CH₂NHSO₂(CH₂)₂NHCH₂CH₃ である
か、

R^{2A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{3A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{4A} が -CH₂NHSO₂(CH₂)₂N(CH₃)₂ である
か、

30

R^{2A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{3A} が -COCH(CH₃)₂ であり、R^{4A} が - (CH₂)₂ NHSO₂CH₃ であるか、
R^{2A} が -COCH₂CH₃ であり、R^{3A} が -COCH₂CH₃ であり、R^{4A} が - (CH₂)₂ NHSO₂CH₃ であるか、ま
たは

R^{2A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{3A} が -COCH₂CH₃ であり、R^{4A} が - (CH₂)₂ NHSO₂CH₃ である請求項
1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^{2A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{3A} が -COCH₃ であり、R^{4A} が -CH₂NHSO₂CH=CH₂ であるか、
R^{2A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{3A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{4A} が -CH₂NHSO₂CH=CH₂ であるか、
R^{2A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{3A} が -COCH₃ であり、R^{4A} が -CH₂NHSO₂(CH₂)₂NHCH₂CH₃ であるか、
R^{2A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{3A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{4A} が -CH₂NHSO₂(CH₂)₂NHCH₂CH₃ であ
るか、または

40

R^{2A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{3A} が -COCH(CH₃)₂ であり、R^{4A} が - (CH₂)₂NHSO₂CH₃ である請求項
1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R^{2A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{3A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{4A} が -CH₂NHSO₂(CH₂)₂NHCH₂CH₃ である
請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R^{2A} が -COC(CH₃)₃ であり、R^{3A} が -COCH(CH₃)₂ であり、R^{4A} が - (CH₂)₂NHSO₂CH₃ である請求項
1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 6】

請求項 4 または 5 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬。

【請求項 7】

請求項 4 または 5 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明はチアジアゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤、および腫瘍の治療に有用なチアジアゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩に関する。

背景技術

癌の化学療法においてタキサン、ビンカアルカロイド等の微小管作用薬、トポイソメラーゼ阻害剤、アルキル化剤等種々の制癌剤が用いられている。これらは骨髄毒性や神経障害等の副作用や耐性出現の問題等を有していることより、これらを改善した新規制癌剤が常に求められている。

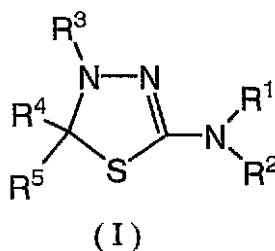
チアジアゾリン誘導体は転写因子スタット 6 (STAT6) 活性化阻害活性やインテグリンのアンタゴニスト作用、有害生物防除作用を有することが知られている (特開 2000-229959、WO01/56994、US6235762)。また、抗菌活性、ACE 阻害活性等を有することが知られている [ジャーナル・オブ・バングラディッシュ・ケミカル・ソサエティ (J. Bangladesh Chem. Soc.)、5 巻、127 頁 (1992 年)、WO93/22311、特開昭 62-53976]。

発明の開示

本発明の目的は、ヒト悪性腫瘍、例えば乳癌、胃癌、卵巣癌、大腸癌、肺癌、脳腫瘍、喉頭癌、血液系の癌、膀胱癌および前立腺癌を含む尿生殖管の癌、腎癌、皮膚癌、肝癌、膵癌、子宮癌等の治療等に有用なチアジアゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩を提供することにある。また別の目的は、チアジアゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤を提供することである。

本発明は、以下の (1) ~ (43) に関する。

(1) 一般式 (I)



<式中、

R¹ および R⁴ は同一または異なって、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリールを表し、

R² は

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、
-C(=W)R⁶ [式中、

Wは

酸素原子または硫黄原子
を表し、

R⁶ は

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非

置換の複素環基、

—N R⁷ R⁸ (式中、

R⁷ および R⁸ は同一または異なって、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基

を表すか、または

R⁷ と R⁸ が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、

—O R⁹ (式中、

R⁹ は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアリール

を表す) または

—S R¹⁰ (式中、

R¹⁰ は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のアリール

を表す)

を表す]、

—N R¹¹ R¹² {式中、

R¹¹ および R¹² は同一または異なって、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは

—C(=O) R¹³ [式中、

R¹³ は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、

—N R^{7A} R^{8A} (式中、R^{7A} および R^{8A} はそれぞれ前記 R⁷ および R⁸ と同義である) または

—O R^{9A} (式中、R^{9A} は前記 R⁹ と同義である)

を表す]

を表す} または

—S O₂ R¹⁴ (式中、

R¹⁴ は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基

を表す)

を表すか、または

R¹ と R² が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、R⁵ は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリール

を表すか、または

R⁴ と R⁵ が一緒にあって

—(C R^{28A} R^{29A})_{m1}—Q—(C R^{28A} R^{29A})_{m2}— {式中、

Qは

単結合、置換もしくは非置換のフェニレンまたはシクロアルキレン

を表し、

10

20

30

40

50

m_1 および m_2 は同一または異なって

0～4の整数を表すが、 m_1 と m_2 は同時に 0 とはならず、

$R^{2,8}$ 、 $R^{2,9}$ 、 $R^{2,8A}$ および $R^{2,9A}$ は同一または異なって、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、

— $OR^{3,0}$ [式中、

$R^{3,0}$ は

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、

— $CONR^{3,1}R^{3,2}$ (式中、

$R^{3,1}$ および $R^{3,2}$ は同一または異なって、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリール

10

を表す)、

— $SO_2NR^{3,3}R^{3,4}$ (式中、

$R^{3,3}$ および $R^{3,4}$ は同一または異なって、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリール

を表す) または

— $COR^{3,5}$ (式中、

$R^{3,5}$ は

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリール

20

を表す)

を表す]、

— $NR^{3,6}R^{3,7}$ [式中、

$R^{3,6}$ および $R^{3,7}$ は同一または異なって、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、

— $COR^{3,8}$ (式中、

$R^{3,8}$ は

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアリールアミノ

30

を表す) または

— $SO_2R^{3,9}$ (式中、

$R^{3,9}$ は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリール

を表す)

を表す] または

— $CO_2R^{4,0}$ (式中、

40

$R^{4,0}$ は

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリール

を表す)

を表し、

m_1 または m_2 が 2 以上の整数であるとき、それぞれの $R^{2,8}$ 、 $R^{2,9}$ 、 $R^{2,8A}$ および $R^{2,9A}$ は同一でも異なってもよく、隣接するふたつの炭素原子に結合する $R^{2,8}$ 、 $R^{2,9}$ 、 $R^{2,8A}$ および $R^{2,9A}$ はそれぞれ一緒になって結合を形成してもよい} を表し

、

R^3 は

水素原子または

50

—C (=W^A) R^{6 A} (式中、W^A および R^{6 A} はそれぞれ前記Wおよび R⁶ と同義である)

を表す>

で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

(2) R⁴ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリールであり、R⁵ が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリールであるか、またはR⁴ とR⁵ が一緒になって—(C R^{2 8} R^{2 9})_{m 1}—Q—(C R^{2 8 A} R^{2 9 A})_{m 2}—を表す上記(1)記載の抗腫瘍剤。 10

(3) R⁵ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである上記(1)記載の抗腫瘍剤。

(4) R⁵ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である上記(1)または(2)記載の抗腫瘍剤。

(5) R⁵ が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のチエニルである上記(1)または(2)記載の抗腫瘍剤。

(6) R⁴ が置換もしくは非置換の低級アルキルである上記(1)～(5)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。 20

(7) R⁴ とR⁵ が一緒になって—(C R^{2 8} R^{2 9})_{m 1}—Q—(C R^{2 8 A} R^{2 9 A})_{m 2}—を表す上記(1)記載の抗腫瘍剤。

(8) R⁴ とR⁵ が一緒になって—(C H₂)_{m 1}—Q—(C H₂)_{m 2}—を表す上記(1)記載の抗腫瘍剤。

(9) Qが置換もしくは非置換のフェニレンである上記(7)または(8)記載の抗腫瘍剤。

(10) R¹ が水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである上記(1)～(9)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(11) R¹ が水素原子である上記(1)～(9)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(12) R² が—C (=W) R⁶ である上記(1)～(11)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。 30

(13) R⁶ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである上記(12)記載の抗腫瘍剤。

(14) Wが酸素原子である上記(12)または(13)記載の抗腫瘍剤。

(15) R¹ とR² が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する上記(1)～(9)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

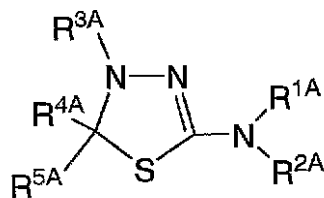
(16) R³ が—C (=W^A) R^{6 A} である上記(1)～(15)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(17) R^{6 A} が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである上記(16)記載の抗腫瘍剤。 40

(18) R^{6 A} が低級アルキルである上記(16)記載の抗腫瘍剤。

(19) W^A が酸素原子である上記(16)～(18)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(20) 一般式(I A)



(IA)

{式中、 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} および R^{5A} はそれぞれ前記 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 と同義であるが、

R^{2A} と R^{3A} が同一で $-\text{CONHR}^{8B}$ (式中、 R^{8B} は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す)であり、かつ

(i) R^{4A} が水素原子であるとき、または

(ii) R^{4A} または R^{5A} の一方が置換もしくは非置換の低級アルキルであるとき、 R^{4A} または R^{5A} の他方は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換の低級アルキニルのみを表す

[ただし

(a) R^{1A} 、 R^{2A} および R^{3A} が水素原子であり、かつ

R^{4A} または R^{5A} の一方がメチルであるとき、

R^{4A} または R^{5A} の他方はフェニル、4-ニトロフェニル、4-アミノフェニル、4-ブロモフェニル、3-ニトロフェニルまたは4-メトキシ-3-ニトロフェニルではなく

(b) R^{1A} および R^{2A} が水素原子であり、 R^{3A} がアセチルであり、

(i) かつ R^{4A} または R^{5A} の一方がメチルであるとき、 R^{4A} または R^{5A} の他方はメチル、エチル、フェニル、4-メトキシフェニル、2-ナフチルスルホニルメチル、4-ブロモフェニルスルホニルメチルまたは4-クロロフェニルスルホニルメチルではなく、

(ii) かつ R^{4A} が水素原子であるとき、 R^{5A} はフェニル、4-ニトロフェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、4-ジメチルアミノフェニルまたはピリジルではなく、

(c) R^{1A} が水素原子であり、 R^{2A} および R^{3A} がアセチルであり、

(i) かつ R^{4A} または R^{5A} の一方がメチルであるとき、 R^{4A} または R^{5A} の他方はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシル、ヘプチル、フェニル、ベンジル、アセチルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、4-ブロモフェニルスルホニルメチル、4-ブロモフェニルスルホニルエチル、4-クロロフェニルスルホニルメチル、3, 4-ジクロロフェニルスルホニルメチル、3, 4-ジクロロフェニルスルホニルエチル、3, 4-ジメチルフェニルスルホニルメチル、フェニルスルホニルメチル、4-メチルフェニルスルホニルメチル、4-メチルフェニルスルホニルエチル、4-(アセチルアミノ)フェニルスルホニルエチル、4-ブロモフェニルスルホニルエチル、2-(4-メチルフェニルスルホニル)-2-フェニルエチル、2-(4-メチルフェニルチオ)-2-フェニルエチル、2-ナフチルスルホニルエチル、2-ナフチルスルホニルメチル、フェネチル、3-ベンゾイルオキシフェニル、2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3-イル、2-フリル、5-ニトロ-2-フリル、5-メチル-2-フリル、2-チエニル、5-クロロ-2-チエニル、3-アセトキシフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、4-フルオロフェニル、3-アセチルアミノフェニル、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-エチルフェニル、4-メチルフェニル、4-ブロモフェニル、4-ノニルオキシフェニル、4-フェニルフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル、4-(ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ)フェニル、4-(1-メチルベンゾイミダゾール-2-イルアミノ)フェニル、3-ピリジル、2-ナフチル、2-アセチルアミノ-4-アセチル-1, 3, 4-チアジアゾリン-5-イルまたは4-アセチルアミノ

10

20

30

40

50

フェニルスルホニルメチルではなく、

(i i) かつ $R^4 A$ または $R^5 A$ の一方がフェニルであるとき、
 $R^4 A$ または $R^5 A$ の他方はフェニル、4-メトキシフェニル、
 3, 4-ジメトキシフェニル、4-ニトロフェニル、エトキシカルボニルメチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ブチルまたはアセチルアミノメチルではなく、

(i i i) かつ $R^4 A$ または $R^5 A$ の一方が2-アセトキシフェニルであるとき、
 $R^4 A$ または $R^5 A$ の他方は2-フェニルエテニルではなく、

(i v) かつ $R^4 A$ が水素原子または4-メトキシフェニルであるとき、
 $R^5 A$ は4-メトキシフェニルではなく、

(v) かつ $R^4 A$ が水素原子であるとき、
 $R^5 A$ はフェニル、4-ニトロフェニル、4-クロロフェニル、
 4-ジメチルアミノフェニルまたはピリジルではなく、

(v i) かつ $R^4 A$ と $R^5 A$ が一緒になって $-(CH_2)_{m1}-Q-(CH_2)_{m2}-$ (式中、 $m1$ 、 $m2$ および Q はそれぞれ前記と同義である) を表すとき、
 Q が単結合でありかつ $m1$ と $m2$ の合計が5であることはなく、

(v i i) かつ $R^4 A$ または $R^5 A$ の一方が1, 2, 3-トリアセトキシプロピルであるとき、
 $R^4 A$ または $R^5 A$ の他方は3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2-キノキサリニルではなく、

(v i i i) かつ $R^4 A$ または $R^5 A$ の一方がエチルであるとき、
 $R^4 A$ または $R^5 A$ の他方はエチルではなく、

(d) $R^1 A$ および $R^4 A$ が水素原子であり、かつ
 (i) $R^2 A$ および $R^3 A$ が同一でプロピオニルまたはベンゾイルであるとき、または
 (i i) $R^2 A$ がプロピオニルで $R^3 A$ がアセチルであるとき、
 $R^5 A$ はフェニルではなく、

(e) $R^1 A$ および $R^3 A$ が水素原子であり、
 $R^2 A$ がアセチルであり、かつ
 $R^4 A$ または $R^5 A$ の一方がメチルであるとき、
 $R^4 A$ または $R^5 A$ の他方はフェニルまたは3, 4-ジクロロフェニルスルホニルエチルではなく、

(f) $R^1 A$ がフェニルであり、 $R^2 A$ および $R^3 A$ がアセチルであり、
 (i) かつ $R^4 A$ または $R^5 A$ の一方がメチルであるとき、
 $R^4 A$ または $R^5 A$ の他方は4-アセトキシ-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-3-イルまたは2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3-イルではなく、
 (i i) かつ $R^4 A$ がフェニルであるとき、

$R^5 A$ はフェニルではなく、
 (g) $R^1 A$ がメチルであり、 $R^2 A$ および $R^3 A$ がアセチルであり、
 (i) かつ $R^4 A$ が水素原子であるとき、
 $R^5 A$ はフェニルではなく、

(i i) かつ $R^4 A$ または $R^5 A$ の一方がメチルであるとき、
 $R^4 A$ または $R^5 A$ の他方はエトキシカルボニルエチルまたはエトキシカルボニルプロピルではなく、

(h) $R^1 A$ 、 $R^2 A$ および $R^4 A$ がメチルであり、かつ
 $R^5 A$ がピリジルであるとき、
 $R^3 A$ は $-COR^C$ (式中、 R^C はメチル、クロロメチル、メトキシ、エトキシカルボニルメチルまたはエトキシカルボニルエテニルを表す) ではなく、

(j) $R^1 A$ または $R^2 A$ の一方が水素原子であり、
 $R^1 A$ または $R^2 A$ の他方がエチルであり、かつ
 $R^3 A$ が水素原子またはアセチルであるとき、
 $R^4 A$ および $R^5 A$ は同時にメチルではなく、

10

20

30

40

50

(k) $R^1 A$ が 4-クロロフェニルであり、
 $R^2 A$ が水素原子であり、かつ
 $R^4 A$ または $R^5 A$ の一方がメチルであるとき、
 $R^4 A$ または $R^5 A$ の他方は (1-メチルベンゾイミダゾール-2-イルアミノ) フェニルではなく、かつ

$R^3 A$ はアセチルではなく、

(m) $R^1 A$ がフェニル、4-クロロフェニル、4-メチルフェニルまたは4-メトキシフェニルであり、

$R^2 A$ が水素原子であり、かつ

$R^4 A$ および $R^5 A$ がメチルであるとき、

$R^3 A$ はアセチル、4-クロロフェノキシアセチル、2-クロロフェノキシアセチル、3-メチルフェノキシアセチルまたはフェニルアミノカルボニルではなく、

(n) $R^2 A$ および $R^3 A$ がアセチルであり、

$R^4 A$ または $R^5 A$ の一方がメチルであり、

(i) かつ $R^4 A$ または $R^5 A$ の他方が 1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメチルであるとき、

$R^1 A$ はシクロヘキシル、ベンジル、フェニル、2-メチルフェニルまたは4-メトキシフェニルではなく、

(i i) かつ $R^4 A$ または $R^5 A$ の他方が 2-メチルベンゾイミダゾール-1-イルメチルまたは2-エチルベンゾイミダゾール-1-イルメチルであるとき、

$R^1 A$ はシクロヘキシル、フェニルまたは4-ブロモフェニルではなく、

(o) $R^1 A$ が水素原子であり、

$R^2 A$ がアセチルであり、かつ

$R^4 A$ および $R^5 A$ がメチルであるとき、

$R^3 A$ はベンゾイルではなく、

(p) $R^1 A$ または $R^2 A$ の一方が水素原子であり、

$R^1 A$ または $R^2 A$ の他方がメチルであり、かつ

$R^4 A$ および $R^5 A$ がともにメチルまたはエチルであるとき、

$R^3 A$ はアセチル、ベンゾイル、ピバロイル、3-ニトロベンゾイル、2-フルオロベンゾイル、4-フルオロベンゾイル、2-トリフルオロメチルベンゾイルまたは3-トリフルオロメチルベンゾイルではなく、

(q) $R^1 A$ がメチルであり、

$R^2 A$ がメチルアミノカルボニルであり、かつ

$R^4 A$ および $R^5 A$ がともにメチルまたはエチルであるとき、

$R^3 A$ はアセチル、ベンゾイル、ピバロイル、2-フルオロベンゾイル、4-フルオロベンゾイル、2-トリフルオロメチルベンゾイル、3-トリフルオロメチルベンゾイルまたは4-トリフルオロメチルベンゾイルではない] } で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(21) $R^4 A$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換の低級アルケニルであり、 $R^5 A$ が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリールであるか、または $R^4 A$ と $R^5 A$ が一緒になって $-(CR^{2,8}R^{2,9})_{m1}-Q-(CR^{2,8A}R^{2,9A})_{m2}-$ (式中、 $R^{2,8}$ 、 $R^{2,9}$ 、 $R^{2,8A}$ 、 $R^{2,9A}$ 、 $m1$ 、 $m2$ および Q はそれぞれ前記と同義である) を表す上記 (20) 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(22) $R^5 A$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルである上記 (20) 記載の抗腫瘍剤。

(23) $R^5 A$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である上記 (20) または (21) 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理的に許容

10

20

30

40

50

される塩。

(24) $R^5 A$ が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のチエニルである上記(20)または(21)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(25) $R^4 A$ が置換もしくは非置換の低級アルキルである上記(20)～(24)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(26) $R^4 A$ が置換低級アルキルである上記(20)～(24)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(27) $R^4 A$ と $R^5 A$ が一緒になって $-(CR^{28}R^{29})_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2}-$ (式中、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{28A} 、 R^{29A} 、 $m1$ 、 $m2$ および Q はそれぞれ前記と同義である)を表す上記(20)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

10

(28) $R^4 A$ と $R^5 A$ が一緒になって $-(CH_2)_{m1}-Q-(CH_2)_{m2}-$ (式中、 $m1$ 、 $m2$ および Q はそれぞれ前記と同義である)を表す上記(20)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(29) Q が置換もしくは非置換のフェニレンである上記(27)または(28)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(30) $R^1 A$ が水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである上記(20)～(29)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

20

(31) $R^1 A$ が水素原子である上記(20)～(29)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(32) $R^2 A$ が $-C(=W)R^6$ (式中、 W および R^6 はそれぞれ前記と同義である)である上記(20)～(31)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(33) R^6 が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである上記(32)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(34) W が酸素原子である上記(32)または(33)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

30

(35) $R^1 A$ と $R^2 A$ が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する上記(20)～(29)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(36) $R^3 A$ が $-C(=W^A)R^6 A$ (式中、 W^A および $R^6 A$ はそれぞれ前記と同義である)である上記(20)～(35)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(37) $R^6 A$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである上記(36)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(38) $R^6 A$ が低級アルキルである上記(36)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

40

(39) W^A が酸素原子である上記(36)～(38)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(40) 上記(20)～(39)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(41) 上記(20)～(39)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

(42) 抗腫瘍剤の製造のための上記(20)～(39)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(43) 上記(20)～(39)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬

50

理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする悪性腫瘍の治療方法。

以下、一般式 (I) および一般式 (I A) で表される化合物をそれぞれ化合物 (I) および化合物 (I A) という。他の式番号の化合物についても同様である。

化合物 (I) および化合物 (I A) の各基の定義において、

(i) 低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 1～10 のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等があげられる。

ジ低級アルキルアミノの 2 つの低級アルキル部分は、同一でも異なってもよい。

10

(ii) シクロアルキルとしては、例えば炭素数 3～8 のシクロアルキル、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。

シクロアルキレンとしては、例えば炭素数 3～8 のシクロアルキレン、具体的にはシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン、シクロオクチレン等があげられる。

(iii) 低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2～8 のアルケニル、具体的にはビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル等があげられる。

(iv) 低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2～8 のアルキニル、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル等があげられる。

20

(v) アリール、アリールオキシおよびアリールアミノのアリール部分としては、例えばフェニル、ナフチル等があげられる。

(vi) 複素環基としては、例えば脂肪族複素環基、芳香族複素環基等があげられる。脂肪族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 5 員または 6 員の単環性脂肪族複素環基、3～8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性脂肪族複素環基等があげられ、具体的にはピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジノ、モルホリノ、オキサゾリニル、ジオキサソラニル、テトラヒドロピラニル等があげられる。芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 5 員または 6 員の単環性芳香族複素環基、3～8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等があげられ、具体的にはフリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピロリル、ピリジル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、ピラニル等があげられる。

30

(vii) 隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば少なくとも 1 個の窒素原子を含む脂肪族複素環基等があげられる。該少なくとも 1 個の窒素原子を含む脂肪族複素環基は、酸素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでもよく、例えばピロリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、アゾリジニル、ペルヒドロアゼピニル、ペルヒドロアゾシニル、スクシンイミジル、ピロリドニル、グルタルイミジル、ピペリドニル等があげられる。

40

(viii) 置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換シクロアルキル、置換低級アルキルアミノおよび置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1～3 の、

ハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、ニトロ、アジド、シクロアルキル、アリール、複素環基

50

、
置換アリール（該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）、
置換複素環基（該置換複素環基における置換基は後記の置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）、
—CONR^{1 5}R^{1 6}＜式中、
R^{1 5}およびR^{1 6}は同一または異なって、
水素原子、ヒドロキシ、シクロアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、複素環基、
置換アリール（該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）、
置換複素環基（該置換複素環基における置換基は後記の置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）または
置換低級アルキル〔該置換低級アルキルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、
ヒドロキシ、低級アルコキシ、オキソ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリール、複素環基、
—CONR^{1 5 A}R^{1 6 A}〔式中、
R^{1 5 A}およびR^{1 6 A}は同一または異なって、
水素原子、ヒドロキシ、低級アルキルまたは
置換低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基（a）としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ヒドロキシ、低級アルコキシ、オキソ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリール、複素環基、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ等があげられる）
を表すか、または
R^{1 5 A}とR^{1 6 A}が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基を形成する〕、
—NR^{4 1}R^{4 2}〔式中、
R^{4 1}およびR^{4 2}は同一または異なって、
水素原子、低級アルキル、低級アルカノイル、アロイル、アリール、複素環基、
置換低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（a）と同義である）、
置換低級アルカノイル（該置換低級アルカノイルにおける置換基（b）としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ヒドロキシ、低級アルコキシ、オキソ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ等があげられる）、
置換アロイル（該置換アロイルにおける置換基は前記置換低級アルカノイルにおける置換基（b）と同義である）、
置換アリール（該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）または
置換複素環基（該置換複素環基における置換基は後記の置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）
を表すか、または
R^{4 1}とR^{4 2}が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基もしくは置換複素環基（該隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基は後記の隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）
を形成する〕
等があげられる}
を表すか、または
R^{1 5}とR^{1 6}が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基もしくは置換複素環基（該隣

接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基は後記の隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)

を形成する>、

$-\text{CO}_2\text{R}^{26}$ {式中、

R^{26} は

水素原子、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、

置換アリール (該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である) または

置換低級アルキル [該置換低級アルキルにおける置換基 (c) としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、

ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、オキソ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリール、複素環基、

$-\text{CONR}^{15\text{B}}\text{R}^{16\text{B}}$ (式中、 $\text{R}^{15\text{B}}$ および $\text{R}^{16\text{B}}$ はそれぞれ前記 R^{15} および R^{16} と同義である)、

$-\text{NR}^{41\text{A}}\text{R}^{42\text{A}}$ (式中、 $\text{R}^{41\text{A}}$ および $\text{R}^{42\text{A}}$ はそれぞれ前記 R^{41} および R^{42} と同義である)

等があげられる]

を表す}、

$-\text{COR}^{26\text{A}}$ (式中、 $\text{R}^{26\text{A}}$ は前記 R^{26} と同義である)、

$-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ < 式中、

R^{17} および R^{18} は同一または異なって、

水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、アロイル、アリール、

複素環基、シクロアルキル、アラルキルオキシカルボニル、

置換低級アルキル {該置換低級アルキルにおける置換基 (d) としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、

ヒドロキシ、低級アルコキシ、オキソ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリール、複素環基、

置換アリール (該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、

置換複素環基 (該置換複素環基における置換基は後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)、

$-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^{19}$ (式中、 n は 1~15 の整数を表し、 R^{19} は低級アルキルを表す)、

$-\text{CONR}^{15\text{C}}\text{R}^{16\text{C}}$ (式中、 $\text{R}^{15\text{C}}$ および $\text{R}^{16\text{C}}$ はそれぞれ前記 R^{15} および R^{16} と同義である)、

$-\text{SO}_2\text{R}^{24}$ [式中、

R^{24} は

低級アルキル、アリールまたは

置換アリール (該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)

を表す]、

$-\text{NR}^{41\text{B}}\text{R}^{42\text{B}}$ (式中、 $\text{R}^{41\text{B}}$ および $\text{R}^{42\text{B}}$ はそれぞれ前記 R^{41} および R^{42} と同義である)

等があげられる}、

置換アリール (該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、

置換複素環基 (該置換複素環基における置換基は後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)、

10

20

30

40

50

—C O R^{2 6 B} {式中、

R^{2 6 B}は

低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、

置換低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換アリール（該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）、

—N R^{2 6 C} R^{2 6 D}（式中、R^{2 6 C}およびR^{2 6 D}は同一または異なって、それぞれ前記R^{2 6}と同義である）または

—O R^{2 7} [式中、

R^{2 7}は

低級アルキル、アリール、

置換低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）または

置換アリール（該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）

を表す]

を表す} または

—S O₂ R^{2 6 E}（式中、R^{2 6 E}は前記R^{2 6}と同義である）を表すか、または

R^{1 7}とR^{1 8}が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基もしくは置換複素環基（該隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基は後記の隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）

を形成する>、

—N⁺ R^{2 0} R^{2 1} R^{2 2} X[−]（式中、

R^{2 0}およびR^{2 1}は同一または異なって、低級アルキルを表すか、またはR^{2 0}とR^{2 1}が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基を形成し、

R^{2 2}は低級アルキルを表し、

Xは塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表す）、

—O R^{2 3} {式中、

R^{2 3}は

低級アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環基、

置換アリール（該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）、

置換複素環基（該置換複素環基における置換基は後記の置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）、

置換低級アルキル [該置換低級アルキルにおける置換基（e）としては、同一または異なって例えば置換数1〜3の、

ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、オキソ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリール、複素環基、

置換アリール（該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）、

置換複素環基（該置換複素環基における置換基は後記の置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）、

—O (C H₂ C H₂ O)_{n A} R^{1 9 A}（式中、n AおよびR^{1 9 A}はそれぞれ前記nおよびR^{1 9}と同義である）、

—C O N R^{1 5 D} R^{1 6 D}（式中、R^{1 5 D}およびR^{1 6 D}はそれぞれ前記R^{1 5}およびR^{1 6}と同義である）、

—N R^{4 1 C} R^{4 2 C}（式中、R^{4 1 C}およびR^{4 2 C}はそれぞれR^{4 1}およびR^{4 2}と同義である）

10

20

30

40

50

等があげられる]、

—COR^{2 6 F} (式中、R^{2 6 F}は前記R^{2 6}と同義である) または

—CONR^{1 5 E}R^{1 6 E} (式中、R^{1 5 E}およびR^{1 6 E}はそれぞれ前記R^{1 5}およびR^{1 6}と同義である)

を表す}、

—SR^{2 3 A} (式中、R^{2 3 A}は前記R^{2 3}と同義である)、

—SO₂R^{2 5} [式中、

R^{2 5}は

低級アルキル、シクロアルキル、アリール、

置換低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、

置換アリール (該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である) または

—NR^{1 5 F}R^{1 6 F} (式中、R^{1 5 F}およびR^{1 6 F}はそれぞれ前記R^{1 5}およびR^{1 6}と同義である)

を表す]

—OSO₂R^{2 5 A} (式中、R^{2 5 A}は前記R^{2 5}と同義である)

等があげられる。

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコシカルボニル、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分、アリールおよびアロイルのアリール部分、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、複素環基ならびに隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基は、それぞれ前記低級アルキル (i)、アリール (v)、シクロアルキル (i i)、低級アルケニル (i i i)、低級アルキニル (i v)、複素環基 (v i) および隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基 (v i i) と同義である。また、ここで示した低級アルカノイルの低級アルキル部分は、前記低級アルキル (i) と同義であり、ハロゲン (i x) はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素の各原子を表し、アラルキルオシカルボニルのアラルキル部分 (x i) としては、例えば炭素数7~15のアラルキル、具体的にはベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル等があげられる。

(x i i) 置換アリール、置換アリールオキシ、置換アリールアミノおよび置換フェニレンにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、ハロゲン、低級アルキル、ニトロ、オキソ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ、低級アルカノイル、低級アルカノイルアミノ、低級アルカノイルオキシ、アリール、アリールスルホニル、複素環アミノ、アロイル、カルボキシ、低級アルコシカルボニル、シアノ、メチレンジオキシ、置換低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基 (f) としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、ハロゲン、オキソ、カルボキシ、低級アルコシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ等があげられる)、

置換アリールスルホニル (該置換アリールスルホニルにおける置換基は前記置換基 (f) と同義である)、

置換複素環アミノ (該置換複素環アミノにおける置換基は前記置換基 (f) と同義である)、

等があげられる。

ここで示した低級アルキル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ (該ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシの2つの低級アルキル部分は、同一でも異なってもよい)、低級アルコシカルボニルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分、複素環アミノの複素環基部分、アリール、アリールスルホニルおよびアロイルのアリール部分ならびにハロゲンは、それぞれ前記低級アルキル (i)、複素環基 (v i)、アリール (v) およびハロ

10

20

30

40

50

ゲン (ix) と同義である。また、ここで示した低級アルカノイル、低級アルカノイルアミノおよび低級アルカノイルオキシの低級アルカノイル部分 (x) としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2~9 のアルカノイル、具体的にはアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル等があげられる。

(xiii) 置換複素環基および隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基としては、前記置換アリールにおける置換基 (xi) の定義であげた基に加え、オキソ等があげられる。

化合物 (I) および化合物 (IA) の薬理学的に許容される塩は、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を含む。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、コハク酸塩等の有機酸塩等があげられ、金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、アンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、アミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

次に化合物 (I) および化合物 (IA) の製造法について説明する。

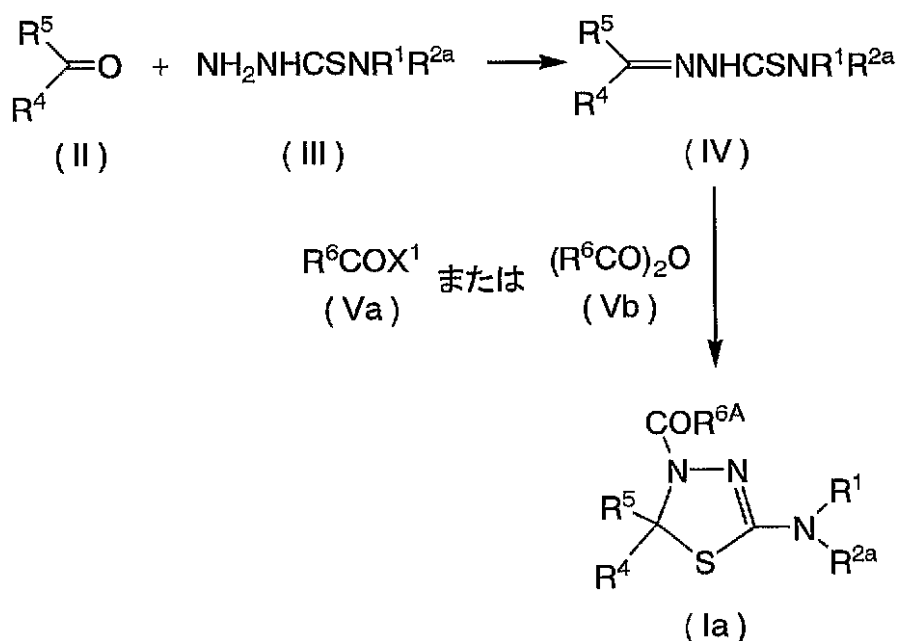
なお、以下に示す製造法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および脱離方法 [例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981年)] 等を用いることにより、目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

化合物 (I) は、以下の反応工程に従い製造することができる。

また、化合物 (IA) についても、以下に示す化合物 (I) の製造法と同様にして製造することができる。

製造法 1

化合物 (I) のうち、 R^2 が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルであるか、または R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と一緒に形成して置換もしくは非置換の複素環基を形成し、 R^3 が $-C(=O)R^6$ である化合物 (Ia) は、公知の方法 [例えばジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.)、21 巻、599 頁 (1984 年) 等] に準じて、化合物 (II) と化合物 (III) から、化合物 (IV) を経て合成することができる。



10

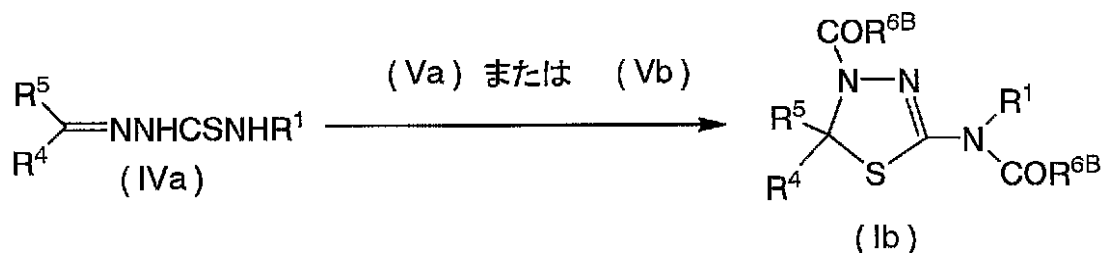
(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^{6A} はそれぞれ前記と同義であり、 X^1 は前記 X と同義であり、 R^{2a} は前記 R^2 の定義のうち水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルを表すか、または R^1 と R^{2a} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)

20

製造法 2

化合物 (I) のうち、 R^2 および R^3 が同一で、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6B}$ (式中、 R^{6B} は前記 R^6 と同義である) である化合物 (Ib) は、製造法 1 で得られる化合物 (IV) のうち R^{2a} が水素原子である化合物 (IVa) と化合物 (Va) または化合物 (Vb) から、公知の方法 [例えばジャーナル・オブ・バングラディシュ・ケミカル・ソサエティ (J. Bangladesh Chem. Soc.)、5 巻、127 頁 (1992 年)、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、45 巻、1473 頁 (1980 年)、東独特許 243930 等] に準じて合成することができる。

30

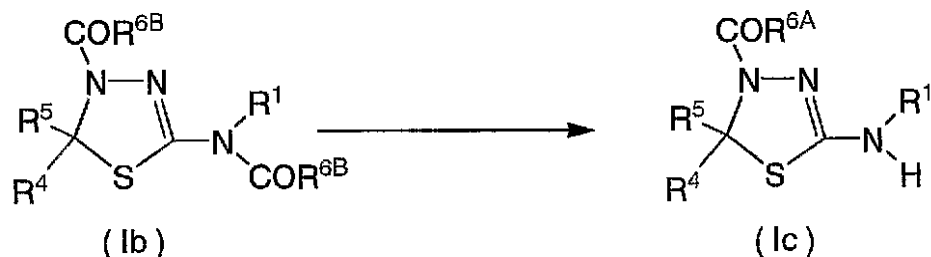


(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 および R^{6B} はそれぞれ前記と同義である)

製造法 3

化合物 (Ia) のうち、 R^2 が水素原子であり、 R^3 が $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6A}$ である化合物 (Ic) は、製造法 2 で得られる化合物 (Ib) から、次の工程により合成することができる。

40



(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^{6A} および R^{6B} はそれぞれ前記と同義である)

50

化合物 (I b) を、例えば N, N-ジメチルホルムアミド等の反応に不活性な溶媒中、適当な塩基、例えば水素化ナトリウム等の存在下、0℃～80℃の間の温度で、10分間～10時間処理することにより化合物 (I c) を得ることができる。塩基は化合物 (I b) に対し、好ましくは1～5当量用いられる。

また、化合物 (I c) は以下の方法によっても合成することができる。

化合物 (I b) を、例えば含水または無水エタノール、アセトニトリル、クロロホルム等の反応に不活性な溶媒中、適当な塩基、例えばヒドラジン一水和物、水酸化ナトリウム水溶液等の存在下、0℃～50℃の間の温度で、1～10時間処理することにより化合物 (I c) を得ることができる。塩基は化合物 (I b) に対し、好ましくは2～10当量用いられる。

10

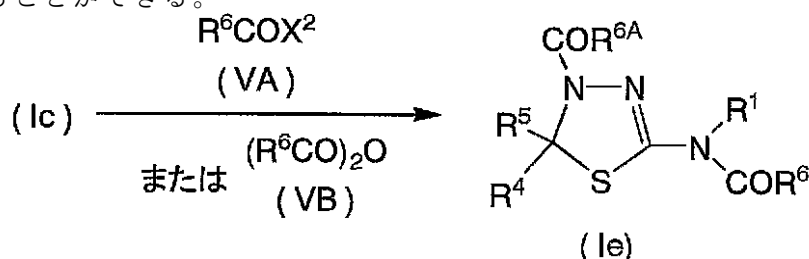
またさらに、化合物 (I c) は以下の方法によっても合成することができる。

化合物 (I b) を、例えばメタノール、tert-ブタノール等の溶媒中、還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム等の存在下、必要に応じて塩化セリウム七水和物等の存在下、-10℃～100℃の間の温度で、0.1～15時間処理することにより化合物 (I c) を得ることができる。還元剤は化合物 (I b) に対し、好ましくは1～200当量用いられる。

製造法 4

化合物 (I) のうち、R² が -C(=O)R⁶ であり、R³ が -C(=O)R^{6A} である化合物 (I e) は、製造法 1 または製造法 3 で得られる化合物 (I c) から、次の工程により合成することができる。

20



(式中、R¹、R⁴、R⁵、R⁶ および R^{6A} はそれぞれ前記と同義であり、X² は前記 X と同義である)

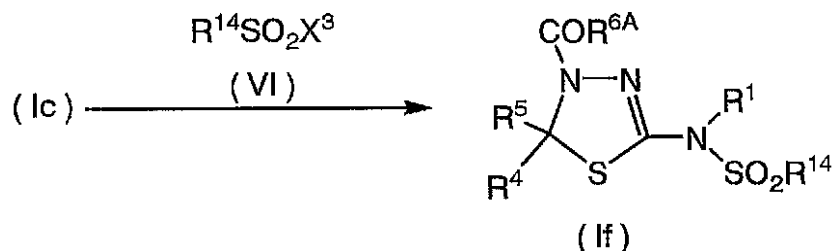
化合物 (I c) を、例えばアセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等の反応に不活性な溶媒中、適当な塩基、例えばピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMA P)、水素化ナトリウム等の存在下、化合物 (VA) または化合物 (VB) と、0℃～120℃の間の温度で、2～12時間反応させることにより化合物 (I e) を得ることができる。化合物 (I c) に対し、塩基および化合物 (VA) または化合物 (VB) は、好ましくはそれぞれ1～3当量用いられる。

30

製造法 5

化合物 (I) のうち、R² が -SO₂R¹⁴ であり、R³ が -C(=O)R^{6A} である化合物 (I f) は、製造法 1 または製造法 3 で得られる化合物 (I c) から、例えば新実験化学講座、14巻、1803頁 (丸善株式会社、1978年発行) 等に記載の方法に準じて合成することができる。

40

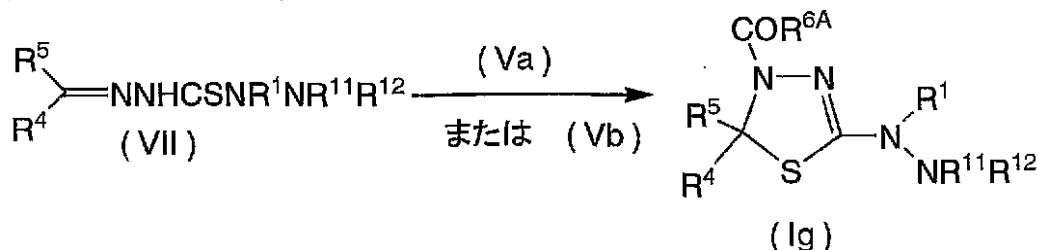


(式中、R¹、R⁴、R⁵、R^{6A} および R¹⁴ はそれぞれ前記と同義であり、X³ は前記 X と同義である)

製造法 6

50

化合物 (I) のうち、 R^2 が $-NR^{11}R^{12}$ であり、 R^3 が $-C(=O)R^{6A}$ である化合物 (Ig) は、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Indian J. Chem.)、セクション B、31 B (8) 巻、547 頁 (1992 年) に記載の方法に準じて得られる化合物 (VII) から、例えばインディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Indian J. Chem.)、セクション B、31 B (8) 巻、547 頁 (1992 年)、フォスフォラス・サルファー・アンド・シリコン・アンド・ザ・リレーテッド・エレメンツ (Phosphorus Sulfur & Silicon & Related Elements)、122 巻、307 頁 (1997 年) 等に記載の方法に準じて合成することができる。



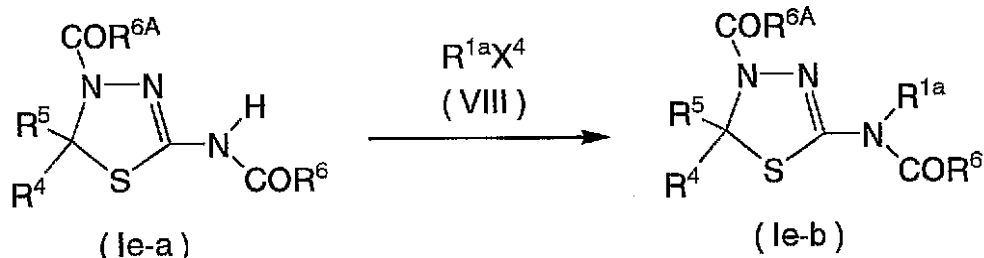
10

(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^{6A} 、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ前記と同義である)

製造法 7

化合物 (Ie) のうち、 R^1 が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである化合物 (Ie-b) は、製造法 4 で得られる化合物 (Ie) のうち R^1 が水素原子である化合物 (Ie-a) から、次の工程により合成することができる。

20



(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^{6A} はそれぞれ前記と同義であり、 X^4 は前記 X と同義であり、 R^{1a} は前記 R^1 の定義のうち置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルを表す) 化合物 (Ie-a) を、例えば N, N-ジメチルホルムアミド等の反応に不活性な溶媒中、適当な塩基、例えば水素化ナトリウム存在下、化合物 (VII I) と 0℃～室温の間の温度で、1～24 時間反応させることにより化合物 (Ie-b) を得ることができる。塩基および化合物 (VII I) は、化合物 (Ie-a) に対して、好ましくはそれぞれ 2～5 当量および 2～3 当量用いられる。

30

製造法 8

化合物 (I) のうち、 R^3 が水素原子である化合物 (Ih) は、例えばホスホラス、サルファ・アンド・シリコン・アンド・ザ・リレーテッド・エレメンツ (Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements)、122 巻、307 頁 (1997 年)、ヒミカ・ベリヒテ (Chem. Ber.)、123 巻、691 頁 (1990 年) 等に記載の方法またはそれらに準じて合成することができる。

40

製造法 9

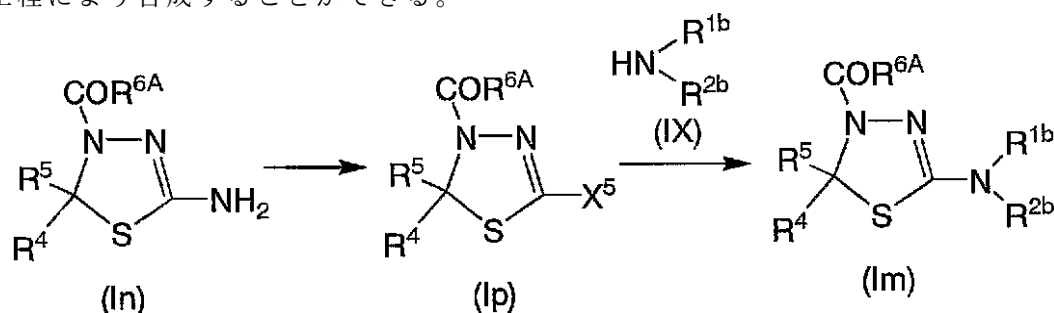
化合物 (I) のうち、 R^2 および／または R^3 がそれぞれ $-C(=S)R^6$ および／または $-C(=S)R^{6A}$ である化合物 (Ij) は、上記製造法 1～7 で得られる化合物 (Ia)～化合物 (Ih) のうち、それぞれ対応する R^2 および／または R^3 がそれぞれ $-C(=O)R^6$ および／または $-C(=O)R^{6A}$ である化合物 (Ik) をチオン化することにより合成することができる。

50

例えば化合物 (I k) を、トルエン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、適当なチオン化剤、例えば 2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3-ジチア-2, 4-ジホスホエタン-2, 4-ジスルフィド (ローソンズ試薬; Lawesson's reagent)、五硫化リン等で、室温～溶媒の沸点の間の温度で、1～24 時間処理することにより化合物 (I j) を得ることができる。チオン化剤は、化合物 (I k) に対して、好ましくは 2～10 当量用いられる。

製造法 10

化合物 (I) のうち、 R^3 が $-C(=O)R^{6A}$ であり、 R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する化合物 (I m) は、製造法 1 で得られる化合物 (I a) のうち R^1 および R^{2a} が水素原子である化合物 (I n) または製造法 3 で得られる化合物 (I c) のうち R^1 が水素原子である化合物 (I n) から、次の工程により合成することができる。



(式中、 R^4 、 R^5 および R^{6A} はそれぞれ前記と同義であり、 X^5 は前記 X と同義であり、 R^{1b} および R^{2b} は隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を表し、該隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基は前記隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基 (v i i) と同義であり、隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基における置換基は前記複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)

化合物 (I p) は、化合物 (I n) から、例えばケミカル・コミュニケーション (Chem. Commun.)、8 巻、873 頁 (1998 年) 等に記載の方法でまたはそれらに準じて得ることができる。

化合物 (I p) を、例えばジクロロメタン等の反応に不活性な溶媒中、化合物 (I X) と 0°C ～ 60°C の間の温度で、10 分間～24 時間反応させることにより化合物 (I m) を得ることができる。化合物 (I X) は、化合物 (I p) に対して、好ましくは 2～50 当量用いられる。

また、化合物 (I m) は製造法 4 で得られる化合物 (I e) のうち、 R^1 が水素原子であり、 R^6 がカルボキシル基で置換されたアルキル基である化合物 (I e-c) から、例えばシンセシス・スツツガルト (Synthesis-Stuttgart)、5 巻、420 頁 (1991 年) に記載の方法でまたはそれらに準じて合成することもできる。

また、化合物 (I m) は化合物 (I e) のうち、 R^1 が水素原子であり、 R^6 がハロゲンで置換されたアルキル基である化合物 (I e-d) から、例えば新実験化学講座、14 巻、1174 頁 (丸善株式会社、1978 年発行) 等に記載の方法でまたはそれらに準じて合成することもできる。

さらに、化合物 (I) のうち、 R^3 が $-C(=S)R^{6A}$ であり、 R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する化合物 (I j-a) は、化合物 (I m) から上記製造法 9 と同様にして得ることができる。

化合物 (I) における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 または R^5 に含まれる官能基の変換は、上記工程以外にも公知の他の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック (Larock) 著 (1989 年) 等] によっても行うことができる。

上記の方法を適宜組み合わせることで、所望の位置に所望の官能基を有する

化合物（I）を得ることができる。

上記製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、シリカゲルクロマトグラフィー等の各種クロマトグラフィー等に付して精製単離することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物（I）の中には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体、互変異性体等が存在するものもあるが、これらを含め、すべての可能な異性体およびそれらの混合物が本発明の抗腫瘍剤に用いられる。

化合物（I）の塩を取得したいとき、化合物（I）が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、化合物（I）を適当な溶媒に溶解または懸濁させて、適当な酸または塩基を加えることにより塩を形成させて単離すればよい。

10

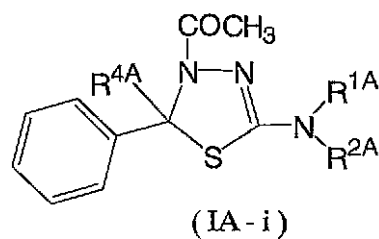
また、化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の抗腫瘍剤に用いられる。

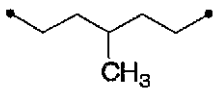
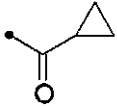
本発明によって得られる化合物（I A）の具体例を第1表～第10表に示す。ただし、本発明の化合物はこれらに限定されることはない。

また、本発明の抗腫瘍剤には第1表～第10表にあげた化合物も使用されるが、それら他に本発明で使用される化合物の具体例を第11表～第13表に示す。ただし、本発明に使用される化合物はこれらに限定されることはない。

20

第1表



実施例 番号	化合物 番号	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{4A}
2	2	·H	·COCH ₃	·CH ₂ CH ₃
4	4	·H	·COCH ₃	·CH(CH ₃) ₂
5	5	·H	·COCH ₃	
7	7	·CH ₃	·COCH ₃	·CH ₃
8	8	·CH ₂ CH ₃	·CH ₂ CH ₃	·CH ₃
8	9	·CH ₂ CH ₃	·COCH ₃	·CH ₃
9	10	·(CH ₂) ₂ CH ₃	·(CH ₂) ₂ CH ₃	·CH ₃
9	11	·(CH ₂) ₂ CH ₃	·COCH ₃	·CH ₃
129	136	·H	·CO ₂ C(CH ₃) ₃	·CH ₃
130	137	·H	·CON(CH ₃) ₂	·CH ₃
131	138			·CH ₃
132	139			·CH ₃
133	140	·H	·CO(CH ₂) ₄ CH ₃	·CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
134	141	·H	·COCH=CHCH ₃	·CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
135	142	·H		·CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
136	143	·H	·COC(CH ₃) ₂ OCOCH ₃	·CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
137	144	·H	·COC(CH ₃) ₂ OH	·CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
138	145	·H	·COCH ₂ OCH ₃	·CH ₂ NHSO ₂ CH ₃

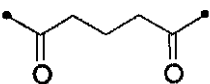
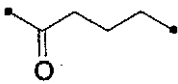
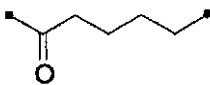
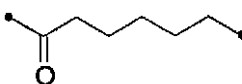
10

20

30

40

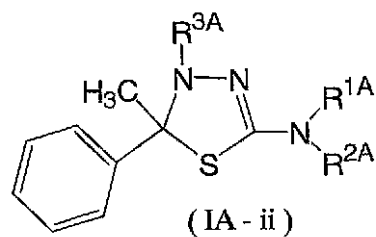
第1表 (続き)

実施例 番号	化合物 番号	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{4A}
139	146	·H	·COCH ₂ Cl	·CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
140	147	·H	·COCH ₂ N(CH ₃) ₂	·CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
141	148	·H	·CO(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃	·CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
142	149	·H	·CO(CH ₂) ₃ CO ₂ H	·CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
143	150			·CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
144	151	·H	·CO(CH ₂) ₃ Br	·CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
145	152			·CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
146	153	·H	·CO(CH ₂) ₄ Br	·CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
147	154			·CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
148	155	·H	·CO(CH ₂) ₅ Br	·CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
149	156			·CH ₂ NHSO ₂ CH ₃

10

20

第2表



実施例 番号	化合物 番号	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}
10	12	-CH ₂ Ph	-CH ₂ Ph	-COCH ₃
10	13	-CH ₂ Ph	-COCH ₃	-COCH ₃
12	15	-CH ₃	-H	-COCH ₃
13	16	-CH ₃	-CH ₃	-COCH ₃
14	17	-CH ₃	-H	-COCH ₂ CH ₃
15	18	-CH ₃	-COCH ₃	-COCH ₂ CH ₃
16	19	-CH ₃	-COCH ₂ CH ₃	-COCH ₂ CH ₃
17	20	-CH ₃	-CO(CH ₂) ₂ CH ₃	-CO(CH ₂) ₂ CH ₃
18	21	-CH ₃	-COCH(CH ₃) ₂	-COCH(CH ₃) ₂
76	79	-CH ₂ CH=CH ₂	-COCH ₃	-COCH ₃
77	80	-CH ₂ CH=CH ₂	-H	-COCH(CH ₃) ₂
77	81	-CH ₂ CH=CH ₂	-COCH ₃	-COCH(CH ₃) ₂
78	82	-H	-COC(CH ₃) ₃	-COC(CH ₃) ₃
79	83	-CH ₃	-H	-COCH(CH ₃) ₂
79	84	-CH ₃	-COCH ₃	-COCH(CH ₃) ₂
80	85	-H	-COCH(CH ₃) ₂	-COCH(CH ₃) ₂
81	86	-H	-H	-COCH(CH ₃) ₂
81	87	-H	-COCH ₃	-COCH(CH ₃) ₂

*Ph : フェニル

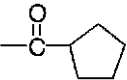
10

20

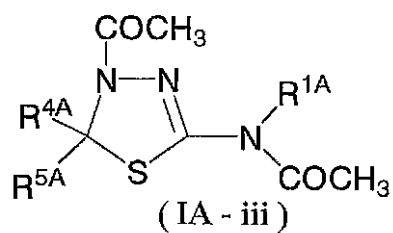
30

40

第2表 (続き)

実施例 番号	化合物 番号	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}
82	88	-H	-COCH(CH ₃) ₂	-COCH ₃
83	89	-H		-COCH ₃
84	90	-H	-H	-COCH ₂ CH(CH ₃) ₂
84	91	-H	-COCH(CH ₃) ₂	-COCH ₂ CH(CH ₃) ₂
85	92	-H	-COCH ₃	-COC(CH ₃) ₃
86	93	-H	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₃

第3表



実施例 番号	化合物 番号	R ^{1A}	R ^{4A}	R ^{5A}
22	25	・H	・CH ₃	・CH=CHPh
23	26	・H	・(CH ₂) ₃ CH ₃	・(CH ₂) ₃ CH ₃
24	27	・H		
25	28	・H		
26	29	・H		
28	31	・H		
29	32	・H	・CH ₃	
30	33	・H	・CH ₃	
31	34	・H	・CH ₃	
32	35	・H	・CH ₃	
33	36	・H	・CH ₃	
34	37	・H	・CH ₃	
35	38	・H	・CH ₃	

*Ph : フェニル

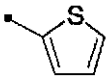
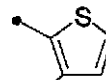
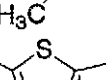
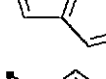
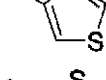
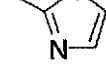
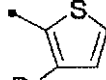
10

20

30

40

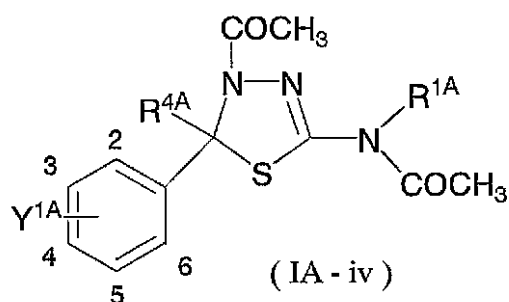
第3表 (続き)

実施例 番号	化合物 番号	R ^{1A}	R ^{4A}	R ^{5A}
38	41	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	
39	42	-H	-CH ₃	
40	43	-H	-CH ₃	
41	44	-H	-CH ₃	
42	45	-H	-CH ₃	
125	132	-H	-CH ₃	
126	133	-H	-CH ₃	
127	134	-H	-CH ₃	

10

20

第4表



実施例 番号	化合物 番号	R ^{1A}	R ^{4A}	Y ^{1A} (置換位置)
43	46	・H	・CH ₃	・CH ₃ (2)
44	47	・H	・CH ₃	・CH ₃ (3)
45	48	・H	・CH ₃	・CH ₃ (4)
46	49	・H	・CH ₂ CH ₃	・CH ₂ CH ₃ (2)
47	50	・H	・CH ₃	・OCH ₃ (2)
48	51	・H	・CH ₃	・OCH ₃ (3)
50	53	・H	・CH ₃	・F (2)
51	54	・H	・CH ₃	・F (3)
52	55	・H	・CH ₃	・F (4)
53	56	・H	・CH ₃	・Cl (2)
54	57	・CH ₂ CH ₃	・CH ₃	・Cl (2)
55	58	・H	・CH ₃	・Cl (3)
56	59	・H	・CH ₃	・Cl (4)
57	60	・H	・CH ₃	・Br (2)
58	61	・H	・CH ₃	・OCOCH ₃ (2)
60	63	・H	・H	・OCOCH ₃ (3)
61	64	・H	・CH ₃	・OCOCH ₃ (4)
62	65	・H	・CH ₃	・NO ₂ (2)

10

20

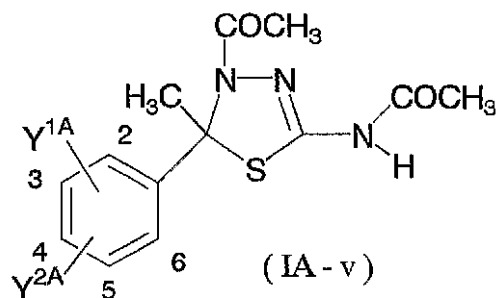
30

40

第4表 (続き)

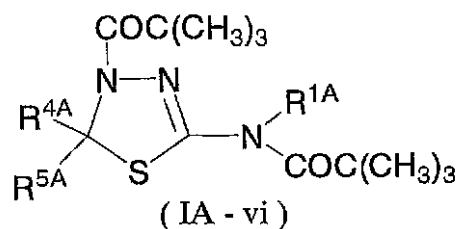
実施例 番号	化合物 番号	R ^{1A}	R ^{4A}	Y ^{1A} (置換位置)
65	68	-H	-CH ₃	-OH (2)
66	69	-H	-CH ₃	-OH (3)
67	70	-H	-CH ₃	-OH (4)
68	71	-H	-CH ₃	-CN (3)
69	72	-H	-CH ₃	-CN (4)
70	73	-H	-CH ₃	-CF ₃ (3)
71	74	-H	-CH ₃	-COOH (2)
118	125	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-OCOCH ₃ (3)
119	126	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-OH (3)
120	127	-H	-CH ₃	-OCONHCH ₂ CH ₃ (3)

第5表



実施例 番号	化合物 番号	Y ^{1A} (置換位置)	Y ^{2A} (置換位置)
72	75	-OCH ₃ (2)	-OCH ₃ (6)
73	76	-OH (3)	-OH (5)
74	77	-OH (3)	-OH (4)
75	78	-CH ₃ (2)	-CH ₃ (4)

第6表



実施例 番号	化合物番 号	R ^{1A}	R ^{4A}	R ^{5A}
87	94	-H	-CH ₂ CH ₃	-Ph
88	95	-H	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-Ph
89	96	-CH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-Ph
90	97	-H	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₂ CH ₃	-Ph
91	98	-H	-CH ₂ OCH ₃	-Ph
92	99	-H	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-Ph
94	101	-H	-CH ₂ NHCOCF ₃	-Ph
97	104	-H	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	-Ph
98	105	-H	-(CH ₂) ₂ COOCH ₃	-Ph
99	106	-H	-(CH ₂) ₂ COOH	-Ph
100	107	-H	-(CH ₂) ₂ CONH ₂	-Ph
101	108	-H	-(CH ₂) ₂ CONHOH	-Ph
102	109	-H	-(CH ₂) ₂ CONHCH ₃	-Ph
103	110	-H	-(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) ₂	-Ph
104	111	-H	-(CH ₂) ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH	-Ph

*Ph : フェニル

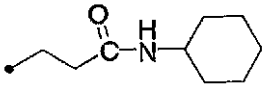
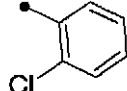
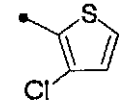
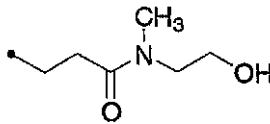
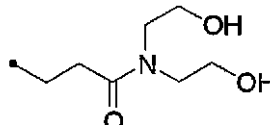
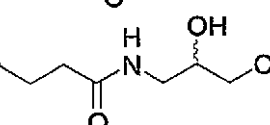
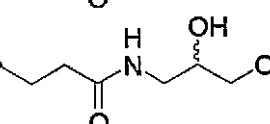
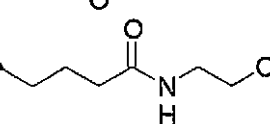
10

20

30

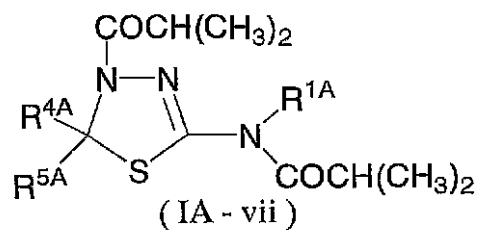
40

第6表 (続き)

実施例 番号	化合物番 号	R ^{1A}	R ^{4A}	R ^{5A}
105	112	-H	$-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	-Ph
106	113	-H		-Ph
107	114	-H	$-(\text{CH}_2)_3\text{COOCH}_3$	-Ph
108	115	-H	$-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	-Ph
109	116	-H	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONHCH}_3$	-Ph
110	117	-H	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}_2$	-Ph
123	130	-H	-CH ₃	
128	135	-H	-CH ₃	
154	161	-H		-Ph
155	162	-H		-Ph
156	163	-H		-Ph
156	164	-H		-Ph
157	165	-H		-Ph
158	166	-H	$-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	-Ph
159	167	-H	$-(\text{CH}_2)_3\text{OSO}_2\text{NH}_2$	-Ph

*Ph : フェニル、化合物 1 6 4 : 化合物 1 6 3 の異性体

第7表



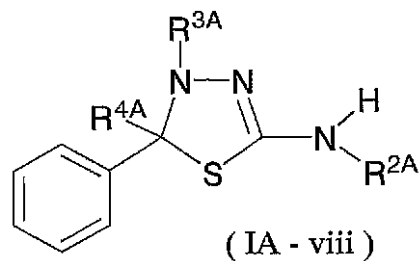
実施例番号	化合物番号	R ^{1A}	R ^{4A}	R ^{5A}
93	100	・H	・(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	・Ph
95	102	・COCH(CH ₃) ₂	・CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	・Ph
96	103	・H	・CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	・Ph
121	128	・H	・CH ₃	
122	129	・H	・CH ₃	
124	131	・H	・CH ₃	

*Ph : フェニル

10

20

第8表



実施例番 号	化合物 番号	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}
111	118	-H	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
112	119	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
113	120	-H	-COC(CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
114	121	-CO(CH ₂) ₅ Br	-COC(CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
115	122	-CO(CH ₂) ₅ N ₃	-COC(CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
116	123	-CO(CH ₂) ₅ NH ₂	-COC(CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
117	124	-CO(CH ₂) ₅ NHCOCH ₃	-COC(CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
150	157	-H	-COC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
151	158	-CO(CH ₂) ₃ Br	-COC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
153	160	-COC(CH ₃) ₃	-CSCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
160	168	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₂ Cl
160	169	-COCH ₃	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₂ Cl
161	170	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH=CH ₂
161	171	-COC(CH ₃) ₃	-COC(CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH=CH ₂

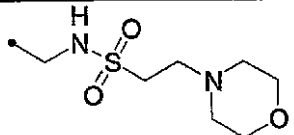
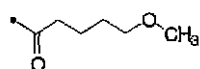
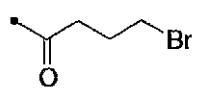
10

20

30

40

第8表 (続き)

実施例 番号	化合物 番号	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}
162	172	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₃	
163	173	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ NHCH ₂ CH ₃
164	174	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
165	175	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ OH
166	176	-COC(CH ₃) ₃	-COC(CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ NHCH ₂ CH ₃
167	177	-COC(CH ₃) ₃	-COC(CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
168	178	-H	-COCH ₃	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃
169	179	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₃	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃
170	180	-H	-COCH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
171	181	-COC(CH ₃) ₃	-COCH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
174	184		-COCH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
175	185	-COCH ₂ CH ₃	-COCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
176	186	-H	-COCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
177	187	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
180	190	-H	-COC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ COOCH ₃
181	191		-COC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ COOCH ₃

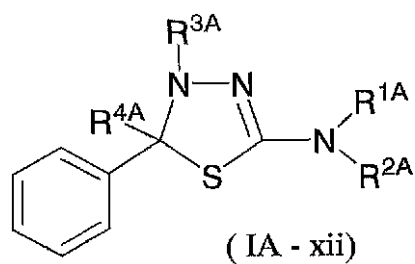
10

20

30

40

第9表



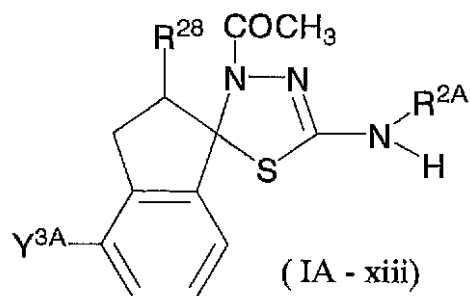
実施例番号	化合物番号	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}
152	159			-COC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
172	182			-COCH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
173	183			-COCH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
178	188			-COCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
179	189			-COCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
182	192			-COC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ COOCH ₃
183	193			-COC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ COOH
184	194			-COC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH

10

20

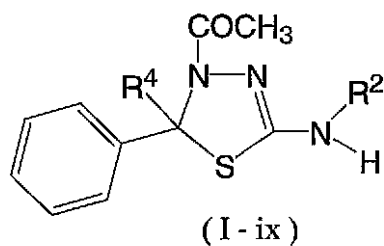
30

第10表



実施例番号	化合物番号	R ^{2A}	R ²⁸	Y ^{3A}
185	195	-COC(CH ₃) ₃	-OCOCH ₃	-H
186	196	-COC(CH ₃) ₃	-OH	-H
187	197	-H	-H	-OCOCH ₃
188	198	-COC(CH ₃) ₃	-H	-OCOCH ₃
189	199	-COC(CH ₃) ₃	-H	-OH

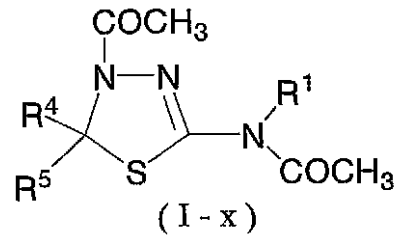
第11表



実施例番号	化合物番号	R ²	R ⁴
1	1	-COCH ₃	-CH ₃
3	3	-COCH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
6	6	-COCH ₃	-Ph
11	14	-H	-CH ₃

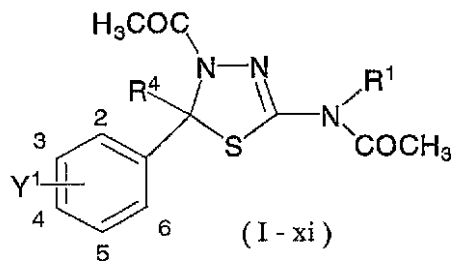
*Ph : フェニル

第12表



実施例番号	化合物番号	R ¹	R ⁴	R ⁵
19	22	-H	-CH ₃	-CH ₃
20	23	-H	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
21	24	-H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ Ph
27	30	-H		
36	39	-H	-CH ₃	
37	40	-H	-CH ₃	

*Ph : フェニル
第13表



実施例番号	化合物番号	R ¹	R ⁴	Y ¹ (置換位置)
49	52	-H	-CH ₃	-OCH ₃ (4)
59	62	-H	-CH ₃	-OCOCH ₃ (3)
63	66	-H	-CH ₃	-NO ₂ (3)
64	67	-H	-CH ₃	-NO ₂ (4)

次に、代表的な化合物 (I) の薬理活性について試験例で説明する。

試験例 1 : ヒト大腸癌細胞 HCT 116 に対する増殖阻害活性

HCT 116 細胞 (ATCC 番号 : CCL-247) を 1×10^3 個/ウェルの割合で 96 ウェルマイクロタイタープレート (ヌンク社製、167008) に分注した。該プレートを 5 % 炭酸ガスインキュベーター内で 37 °C、24 時間培養した後、これに段階的に希釈した試験化合物を加えて合計 100 mL/ウェルとし、さらに 5 % 炭酸ガスインキュベーター内で 37 °C、72 時間培養した。この培養培地中に、XTT [3'-[1-(フェ

10

20

30

40

50

ニルアミノカルボニル) - 3, 4-テトラゾリウム] - ビス (4-メトキシ-6-ニトロ) ベンゼンスルホン酸ナトリウム水和物 (sodium 3'-[1-(phenylaminocarbonyl) - 3, 4-tetrazolium] - bis (4-methoxy-6-nitro) benzenesulfonic acid hydrate)] 標識混合液 (ロシュ・ダイアグノスティックス社製、1465015) を 50 mL / ウェルずつ分注した後、5 % 炭酸ガスインキュベーター内で 37 °C、1 時間培養し、マイクロプレート分光光度計 (バイオラッド社製、Model 550) を用い、490 nm と 655 nm での吸光度を測定した。細胞増殖抑制活性は 50 % 増殖阻害濃度 GI_{50} で示した。

GI_{50} 算出方法：各ウェルの 490 nm での吸光度から 655 nm での吸光度を減じた値 (差吸光度) を算出した。試験化合物未処理の細胞で得られた差吸光度を 100 % とし、既知濃度の化合物で処理した細胞で得られた差吸光度と比較することにより、細胞の増殖を 50 % 阻害する化合物の濃度を算出し、それを GI_{50} とした。

試験例 1 で得られた代表的な化合物の結果を第 14 表に示す。また、化合物 138、152、165、170、173 および 199 も 10 $\mu\text{mol/L}$ 未満の GI_{50} 値を示した。

第 14 表

化合物番号	GI_{50} ($\mu\text{mol/L}$)
1	1.0
7	0.48
18	0.62
41	0.60
46	0.57
57	0.53
69	0.23
82	0.18
99	0.063
104	0.074
107	0.061
134	0.40

化合物 (I) もしくは化合物 (IA) またはそれらの薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物 (I) もしくは化合物 (IA) またはそれらの薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤等があげられる。

使用される製剤用担体としては、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン酸エステル、ポリビニルアルコール、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノール等があげられる。また、本発明に係わる医薬製剤は、その他の各種の賦形剤、潤沢剤、結合剤、崩壊剤、等張化剤、乳化剤等を含有していてもよい。

化合物 (I) もしくは化合物 (I A) またはそれらの薬理学的に許容される塩は、上記の目的で用いる場合、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常、成人 1 人あたり、1 回につき 0.1 ~ 1000 mg/kg、好ましくは 0.5 ~ 500 mg/kg の範囲で、1 日 1 回ないし数回経口もしくは非経口投与されるか、または 1 日 1 ~ 24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件等により変動する。

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例により本発明を詳細に説明する。

実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル (^1H NMR) は、270 または 300 MHz で測定されたものであり、化合物および測定条件によって交換性水素が明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の標記としては通常用いられるものを用いるが、br とは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。

実施例 1 (化合物 1)

工程 1: アセトフェノン (4.00 g, 33.3 mmol) とチオセミカルバジド (3.15 g, 34.6 mmol) をメタノール (30 mL) に溶解した。この溶液に塩酸 (0.1 mL) を加え、室温で 15 時間激しく攪拌した。反応液に水 (30 mL) を加え、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を水、ジイソプロピルエーテルで洗浄した後、乾燥してアセトフェノン=チオセミカルバゾン (5.64 g, 88%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.91-7.94 (m, 3H), 8.27 (br s, 1H), 10.21 (br s, 1H)

工程 2: 上記で得られたアセトフェノン=チオセミカルバゾン (300 mg, 0.889 mmol) を無水酢酸 (1.0 mL, 11 mmol) に溶解し、1 時間加熱還流した後、激しく攪拌しながら室温まで冷却した。反応液にジイソプロピルエーテル (3 mL) を加え、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶をジイソプロピルエーテルに懸濁させ、3 時間攪拌した後、結晶を濾取し、乾燥して化合物 1 (195 mg, 72%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.01 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.24-7.36 (br s, 5H), 11.63 (br s, 1H)

実施例 2 (化合物 2)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、プロピオフェノン (541 mg, 3.92 mmol) およびチオセミカルバジド (382 mg, 4.18 mmol) から、プロピオフェノン=チオセミカルバゾン (759 mg, 88%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.01 (t, J=7.4 Hz, 3H), 2.85 (br q, J=7.4 Hz, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.89 (m, 3H), 8.24 (br s, 1H), 10.30 (br s, 1H)

工程 2: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたプロピオフェノン=チオセミカルバゾン (559 mg, 2.70 mmol) から、化合物 2 (601 mg, 76%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.02 (t, J=7.

10

20

30

40

50

1 Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.38 (dt, J = 7.1, 7.3 Hz, 1H), 2.85 (dt, J = 7.1, 7.3 Hz, 1H), 7.23–7.38 (m, 5H), 11.59 (br s, 1H)

実施例3 (化合物3)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、n-ブチル(フェニル)メタノン(649mg, 4.00mmol)およびチオセミカルバジド(367mg, 4.03mmol)から、n-ブチル(フェニル)メタノン=チオセミカルバゾン(589mg, 63%)を得た。

^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.38–1.49 (m, 4H), 2.96–2.99 (m, 2H), 7.37–7.39 (m, 3H), 7.87–7.91 (m, 3H), 8.26 (br s, 1H), 10.36 (br s, 1H)

10

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られたn-ブチル(フェニル)メタノン=チオセミカルバゾン(200mg, 0.850mmol)から、化合物3(168mg, 62%)を得た。

^1H NMR (270MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.25–1.34 (m, 1H), 1.36–1.54 (m, 2H), 1.68–1.80 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.20–2.26 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.99–3.10 (m, 1H), 7.22–7.40 (m, 5H), 8.22 (br s, 1H)

20

実施例4 (化合物4)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、イソプロピル(フェニル)メタノン(608mg, 4.10mmol)およびチオセミカルバジド(364mg, 3.99mmol)から、イソプロピル(フェニル)メタノン=チオセミカルバゾン(613mg, 68%)を得た。

^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.82 (m, 1H), 7.28 (br d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.51–7.60 (m, 3H), 7.78 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H)

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られたイソプロピル(フェニル)メタノン=チオセミカルバゾン(300mg, 1.36mmol)から、化合物4(217mg, 52%)を得た。

30

^1H NMR (270MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 7.25–7.36 (m, 3H), 7.75 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 8.08 (br s, 1H)

実施例5 (化合物5)

実施例1の工程1および工程2と同様にして、シクロプロピル(フェニル)メタノン(649mg, 4.00mmol)およびチオセミカルバジド(367mg, 4.03mmol)から、化合物5(130mg, 10%)を得た。

40

^1H NMR (270MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.60–0.98 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 7.20–7.35 (m, 3H), 7.54 (br d, J = 8.7 Hz, 2H), 9.40 (br s, 1H)

実施例6 (化合物6)

実施例1の工程1および工程2と同様にして、ベンゾフェノン(0.20g, 2.19mmol)およびチオセミカルバジド(400mg, 2.20mmol)から、化合物6(150mg, 29%)を得た。

^1H NMR (270MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.89 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.25–7.52 (m, 10H), 9.13 (br s, 1H)

50

実施例 7 (化合物 7)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、4-メチルチオセミカルバジド (1.00 g, 9.51 mmol) およびアセトフェノン (1.33 mL, 11.4 mmol) から、アセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン (1.51 g, 77%) を得た。

工程 2: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたアセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン (1.00 g, 9.51 mmol) から、化合物 7 (1.03 g, 47%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.21 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 7.28–7.36 (m, 5H)

10

実施例 8 (化合物 8 および化合物 9)

60%水素化ナトリウム (110 mg, 2.70 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10.0 mL) 溶液に、実施例 1 で得られた化合物 1 (50.0 mg, 1.80 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液にヨウ化エチル (0.22 mL, 2.70 mmol) を加え、さらに室温で 12 時間攪拌した。反応液に 5% 塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1) にて精製し、化合物 8 (120 mg, 22%) および化合物 9 (330 mg, 60%) を得た。

化合物 8

20

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.19 (t, J=7.0 Hz, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.26 (q, J=7.0 Hz, 4H), 7.21–7.45 (m, 5H)

化合物 9

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.91 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.22–7.41 (m, 5H)

実施例 9 (化合物 10 および化合物 11)

実施例 8 と同様にして、実施例 1 で得られた化合物 1 (0.50 g, 1.80 mmol) およびヨウ化 n-プロピル (0.26 mL, 2.70 mmol) から、化合物 10 (0.15 g, 26%) および化合物 11 (0.27 g, 48%) を得た。

30

化合物 10

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.89 (t, J=7.6 Hz, 6H), 1.61 (br q, J=7.6 Hz, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.14 (br t, J=7.3 Hz, 4H), 7.21–7.47 (m, 5H)

化合物 11

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.00 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.74–1.82 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.75–3.86 (m, 2H), 7.21–7.44 (m, 5H)

40

実施例 10 (化合物 12 および化合物 13)

実施例 8 と同様にして、実施例 1 で得られた化合物 1 (500 mg, 1.80 mmol) および臭化ベンジル (0.32 mL, 2.70 mmol) から、化合物 12 (120 mg, 16%) および化合物 13 (0.22 g, 33%) を得た。

化合物 12

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.24 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.43 (s, 4H), 7.14–7.49 (m, 15H)

化合物 13 ^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.16 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 5.11 (br s, 2H), 7.22–7.38 (m, 10H)

50

実施例 11 (化合物 14)

実施例 1 の工程 1 で得られたアセトフェノン=チオセミカルバゾン (10.0 g, 51.8 mmol) に無水酢酸 (4.90 mL, 51.9 mmol)、ピリジン (8.40 mL, 104 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1) にて精製し、化合物 14 (9.22 g, 76%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.12 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 6.49 (br s, 2H), 7.21–7.41 (m, 5H)

10

実施例 12 (化合物 15)

実施例 7 で得られた化合物 7 (550 mg, 1.89 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10.0 mL) に溶解し、60% 水素化ナトリウム (0.23 g, 5.75 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1) にて精製し、化合物 15 (0.31 g, 66%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.17 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.91 (br d, J=5.0 Hz, 3H), 3.92 (br s, 1H), 7.25–7.47 (m, 5H)

20

実施例 13 (化合物 16)

60% 水素化ナトリウム (50.0 mg, 1.20 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に、実施例 11 で得られた化合物 14 (100 mg, 0.41 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル (0.08 mL, 1.24 mmol) を加え、さらに室温で 12 時間攪拌した。反応液に 5% 塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1) にて精製し、化合物 16 (70.0 mg, 67%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.26 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.91 (s, 6H), 7.23–7.48 (m, 5H)

30

実施例 14 (化合物 17)

実施例 12 と同様にして、後述の実施例 16 で得られた化合物 19 (1.00 g, 3.13 mmol) から、化合物 17 (580 mg, 71%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.13 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.61 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.88 (d, J=6.3 Hz, 3H), 4.02 (br d, J=6.3 Hz, 1H), 7.22–7.38 (m, 5H)

実施例 15 (化合物 18)

実施例 14 で得られた化合物 17 (100 mg, 0.38 mmol) をアセトン (2.0 mL) に溶解し、塩化アセチル (0.15 mL, 2.11 mmol)、ピリジン (0.15 mL, 1.85 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) にて精製し、化合物 18 (0.07 g, 59%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.12 (t, J=7.6 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.65 (q, J=7.6 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 7.23–7.42 (m, 5H)

40

実施例 16 (化合物 19)

50

実施例 7 の工程 1 で得られたアセトフェノン＝4－メチルチオセミカルバゾン（2.00 g, 9.66 mmol）に無水プロピオン酸（8.67 mL, 67.6 mmol）を加え、100℃で3時間加熱攪拌した。反応液に酢酸エチル、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で30分間攪拌した後、分液した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／n－ヘキサン＝1／2）にて精製し、化合物 19（1.39 g, 45%）を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.12 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.54 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.66 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 7.21–7.42 (m, 5H)

10

実施例 17（化合物 20）

実施例 16 と同様にして、実施例 7 の工程 1 で得られたアセトフェノン＝4－メチルチオセミカルバゾン（2.00 g, 9.66 mmol）および無水酪酸（11.1 mL, 67.8 mmol）から、化合物 20（1.55 g, 46%）を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.95 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.15–1.78 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.49 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 7.21–7.42 (m, 5H)

20

実施例 18（化合物 21）

実施例 16 と同様にして、実施例 7 の工程 1 で得られたアセトフェノン＝4－メチルチオセミカルバゾン（2.00 g, 9.66 mmol）および無水イソ酪酸（11.2 mL, 67.5 mmol）から、化合物 21（1.43 g, 43%）を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.05–1.25 (m, 12H), 2.34 (s, 3H), 2.99 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.25 (q, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 7.21–7.45 (m, 5H)

実施例 19（化合物 22）

工程 1：実施例 1 の工程 1 と同様にして、アセトン（4.8 g, 40 mmol）およびチオセミカルバジド（364 mg, 3.99 mmol）から、アセトン＝チオセミカルバゾン（215 mg, 41%）を得た。

30

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.89 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 7.51 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 9.90 (br s, 1H)

工程 2：実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたアセトン＝チオセミカルバゾン（150 mg, 1.14 mmol）から、化合物 22（151 mg, 61%）を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.98 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 9.06 (br s, 1H)

実施例 20（化合物 23）

工程 1：実施例 1 の工程 1 と同様にして、2－ヘキサノン（401 mg, 4.00 mmol）およびチオセミカルバジド（364 mg, 3.99 mmol）から、2－ヘキサノン＝チオセミカルバゾン（671 mg, 97%）を得た。

40

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.23–1.31 (m, 2H), 1.41–1.50 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 2.17–2.23 (m, 2H), 7.44 (br s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 9.88 (br s, 1H)

工程 2：実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2－ヘキサノン＝チオセミカルバゾン（300 mg, 1.73 mmol）から、化合物 23（255 mg, 57%）を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.90 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.23–1.38 (m, 3H), 1.52–1.56 (m, 1H), 1.

50

8.4-2.18 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.44-2.55 (m, 1H), 8.68 (br s, 1H)

実施例 21 (化合物 24)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、ベンジルアセトン (593 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (367 mg, 4.03 mmol) から、ベンジルアセトン=チオセミカルバゾン (788 mg, 89%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.92 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 7.14-7.30 (m, 5H), 7.43 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 9.94 (br s, 1H)

工程 2: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたベンジルアセトン=チオセミカルバゾン (300 mg, 1.36 mmol) から、化合物 24 (382 mg, 92%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.00 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (dd, J=2.3, 10.2 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.59 (dd, J=2.2, 10.2 Hz, 1H), 2.87 (br d, J=12.2 Hz, 1H), 2.95 (br s, J=11.8 Hz, 1H), 7.14-7.29 (m, 5H), 8.39 (br s, 1H)

実施例 22 (化合物 25)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、ベンジリデンアセトン (610 mg, 4.17 mmol) およびチオセミカルバジド (371 mg, 4.07 mmol) から、ベンジリデンアセトン=チオセミカルバゾン (730 mg, 80%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.13 (s, 3H), 6.89 (d, J=16.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J=16.8 Hz, 1H), 7.27-7.41 (m, 3H), 7.43-7.56 (m, 2H), 7.78 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 10.27 (br s, 1H)

工程 2: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたベンジリデンアセトン=チオセミカルバゾン (300 mg, 0.889 mmol) から、化合物 25 (195 mg, 72%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.13 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 6.62 (d, J=12.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J=12.2 Hz, 1H), 7.20-7.39 (m, 5H), 8.57 (br s, 1H)

実施例 23 (化合物 26)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、5-ノナノン (569 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (364 mg, 3.99 mmol) から、5-ノナノン=チオセミカルバゾン (553 mg, 64%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.87 (t, J=6.9 Hz, 6H), 1.20-1.53 (m, 8H), 2.17-2.22 (m, 2H), 2.31-2.37 (m, 2H), 7.40 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 10.03 (br s, 1H)

工程 2: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 5-ノナノン=チオセミカルバゾン (300 mg, 1.39 mmol) から、化合物 26 (245 mg, 59%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.90 (t, J=6.9 Hz, 6H), 1.18-1.37 (m, 6H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.45-2.56 (m, 2H), 8.90 (br s, 1H)

実施例 24 (化合物 27)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、 α -テトラロン (604 mg, 4.13 mmol) およびチオセミカルバジド (368 mg, 4.04 mmol) から、 α -テトラロン

=チオセミカルバゾン (797 mg, 88%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.78–1.82 (m, 2H), 2.65–2.75 (m, 4H), 7.15–7.27 (m, 3H), 7.97 (br s, 1H), 8.20–8.40 (m, 2H), 10.10 (br s, 1H)

工程2：実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた α -テトラロン=チオセミカルバゾン (300 mg, 1.37 mmol) から、化合物27 (324 mg, 78%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl $_3$) δ (ppm) : 1.89 (s, 3H), 2.09–2.22 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.36–2.41 (m, 1H), 2.80–2.86 (m, 2H), 2.97–3.08 (m, 1H), 7.01 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.08–7.18 (m, 2H), 7.40 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 9.24 (br s, 1H)

10

実施例25 (化合物28)

工程1：実施例1の工程1と同様にして、 β -テトラロン (607 mg, 4.15 mmol) およびチオセミカルバジド (379 mg, 4.16 mmol) から、 β -テトラロン=チオセミカルバゾン (684 mg, 75%) を得た。

工程2：実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた β -テトラロン=チオセミカルバゾン (334 mg, 1.53 mmol) から、化合物28 (301 mg, 65%) を得た。

20

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.12 (s, 3H), 2.15–2.30 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.05–3.09 (m, 2H), 3.14 (br d, $J=15.8$ Hz, 1H), 3.23–3.41 (m, 1H), 4.38 (br d, $J=15.8$ Hz, 1H), 6.99–7.00 (m, 1H), 7.02–7.25 (m, 3H), 8.42 (br s, 1H)

実施例26 (化合物29)

工程1：実施例1の工程1と同様にして、1-インダノン (1.06 g, 8.00 mmol) およびチオセミカルバジド (740 mg, 8.12 mmol) から、1-インダノン=チオセミカルバゾン (1.54 g, 94%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.85–2.89 (m, 2H), 3.03–3.08 (m, 2H), 7.28–7.38 (m, 3H), 7.87 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 10.2 (br s, 1H)

30

工程2：実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-インダノン=チオセミカルバゾン (300 mg, 1.46 mmol) から、化合物29 (184 mg, 44%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl $_3$) δ (ppm) : 2.17 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.58–2.65 (m, 1H), 2.96–3.07 (m, 1H), 3.13–3.21 (m, 2H), 7.15–7.27 (m, 3H), 7.32–7.37 (m, 1H), 9.60 (br s, 1H)

40

実施例27 (化合物30)

工程1：実施例1の工程1と同様にして、シクロヘキサノン (393 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (364 mg, 3.99 mmol) から、シクロヘキサノン=チオセミカルバゾン (479 mg, 70%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.55 (br s, 6H), 2.19–2.23 (m, 2H), 2.38 (br s, 2H), 7.50 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 10.13 (br s, 1H)

工程2：実施例1の工程2と同様にして、上記で得られたシクロヘキサノン=チオセミカルバゾン (200 mg, 1.17 mmol) から、化合物30 (214 mg, 72%) を得た。

50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.25–1.53 (m, 3H), 1.58–1.68 (m, 1H), 1.81–1.86 (m, 2H), 2.03–2.08 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.90–3.01 (m, 2H), 7.95 (br s, 1H)

実施例 28 (化合物 31)

実施例 1 の工程 1 および工程 2 と同様にして、2-ノルボルナノン (452 mg, 4.10 mmol) およびチオセミカルバジド (377 mg, 4.14 mmol) から、化合物 31 (214 mg, 20%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.32–1.67 (m, 5H), 1.76–1.89 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.19 (br s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.26 (br s, 1H), 3.60 (br d, $J=13.9\text{ Hz}$, 1H), 8.20 (br s, 1H)

10

実施例 29 (化合物 32)

実施例 1 の工程 1 および工程 2 と同様にして、1'-アセトナフトン (344 mg, 2.02 mmol) およびチオセミカルバジド (190 mg, 2.08 mmol) から、化合物 32 (214 mg, 32%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 7.45–7.65 (m, 4H), 7.89–7.99 (m, 3H), 11.50 (br s, 1H)

実施例 30 (化合物 33)

20

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2'-アセトナフトン (342 mg, 2.10 mmol) およびチオセミカルバジド (189 mg, 2.07 mmol) から、2'-アセトナフトン=チオセミカルバゾン (448 mg, 92%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.42 (s, 3H), 7.53 (m, 2H), 7.86–8.05 (m, 4H), 8.28–8.34 (m, 3H), 10.28 (br s, 1H)

工程 2: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-アセトナフトン=チオセミカルバゾン (250 mg, 1.03 mmol) から、化合物 33 (302 mg, 90%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.51–7.55 (m, 3H), 7.85–7.95 (m, 4H), 11.68 (br s, 1H)

30

実施例 31 (化合物 34)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2-アセチルピリジン (485 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (369 mg, 4.05 mmol) から、1-(2-ピリジル)エタノン=チオセミカルバゾン (694 mg, 88%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.38 (s, 3H), 7.37 (br t, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 7.78 (br t, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.41 (br d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 8.56 (br d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 10.31 (br s, 1H)

40

工程 2: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(2-ピリジル)エタノン=チオセミカルバゾン (304 mg, 1.56 mmol) から、化合物 34 (160 mg, 37%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.09 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 7.17 (br t, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 7.38 (br d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (br t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.58 (br d, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H)

実施例 32 (化合物 35)

50

工程1：実施例1の工程1と同様にして、3-アセチルピリジン（484mg，4.00mmol）およびチオセミカルバジド（388mg，4.00mmol）から、1-（3-ピリジル）エタノン=チオセミカルバゾン（722mg，93%）を得た。

^1H NMR（270MHz，DMSO- d_6 ） δ （ppm）：2.32（s，3H），7.32-7.42（m，1H），8.07（br s，1H），8.29-8.34（m，2H），8.54-8.57（m，1H），9.09（br s，1H），10.32（br s，1H）

工程2：実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-（3-ピリジル）エタノン=チオセミカルバゾン（205mg，1.05mmol）から、化合物35（213mg，72%）を得た。

^1H NMR（270MHz，CDCl₃） δ （ppm）：2.14（s，3H），2.21（s，3H），2.39（s，3H），7.31（br dd，J=5.4，7.9Hz，1H），7.75（br d，J=7.9Hz，1H），8.52（br d，J=5.4Hz，1H），8.72（br s，1H），9.08（br s，1H）

実施例33（化合物36）

工程1：実施例1の工程1と同様にして、4-アセチルピリジン（507mg，4.19mmol）およびチオセミカルバジド（408mg，4.46mmol）から、1-（4-ピリジル）エタノン=チオセミカルバゾン（722mg，95%）を得た。

工程2：実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-（4-ピリジル）エタノン=チオセミカルバゾン（318mg，1.64mmol）から、化合物36（389mg，85%）を得た。

^1H NMR（270MHz，CDCl₃） δ （ppm）：2.16（s，3H），2.25（s，3H），2.35（s，3H），7.30（d，J=6.3Hz，2H），8.46（br s，1H），8.60（d，J=6.3Hz，2H）

実施例34（化合物37）

工程1：実施例1の工程1と同様にして、アセチルピラジン（489mg，4.00mmol）およびチオセミカルバジド（366mg，4.00mmol）から、1-ピラジニルエタノン=チオセミカルバゾン（714mg，92%）を得た。

工程2：実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-ピラジニルエタノン=チオセミカルバゾン（400mg，2.05mmol）から、化合物37（489mg，85%）を得た。

^1H NMR（270MHz，CDCl₃） δ （ppm）：2.16（s，3H），2.26（s，3H），2.42（s，3H），8.06（br s，1H），8.46（d，J=2.7Hz，1H），8.52（dd，J=1.7，2.7Hz，1H），8.71（d，J=1.7Hz，1H）

実施例35（化合物38）

工程1：実施例1の工程1と同様にして、2-アセチルピロール（437mg，4.00mmol）およびチオセミカルバジド（374mg，4.09mmol）から、1-（2-ピロリル）エタノン=チオセミカルバゾン（408mg，55%）を得た。

工程2：実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-（2-ピロリル）エタノン=チオセミカルバゾン（314mg，1.72mmol）から、化合物38（504mg，95%）を得た。

^1H NMR（270MHz，CDCl₃） δ （ppm）：2.12（s，3H），2.21（s，3H），2.38（s，3H），2.55（s，3H），6.17-6.22（m，2H），7.11（br s，1H），8.13（br s，1H）

実施例36（化合物39）

工程1：実施例1の工程1と同様にして、2-アセチルフラン（444mg，4.00mmol）およびチオセミカルバジド（368mg，4.03mmol）から、1-（2-フリル）エタノン=チオセミカルバゾン（441mg，60%）を得た。

工程2：実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-（2-フリル）エタノン=

10

20

30

40

50

チオセミカルバゾン (180 mg, 0.982 mmol) から、化合物 39 (217 mg, 83%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.13 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 6.31 (m, 2H), 7.36 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H)

実施例 37 (化合物 40)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2-アセチルチオフェン (521 mg, 4.13 mmol) およびチオセミカルバジド (376 mg, 4.11 mmol) から、1-(2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン (636 mg, 78%) を得た。

工程 2: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン (498 mg, 2.50 mmol) から、化合物 40 (549 mg, 78%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.07 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 6.89 (br t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=6.9, 7.2$ Hz, 1H), 7.24 (br d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.81 (br s, 1H)

実施例 38 (化合物 41)

実施例 8 と同様にして、実施例 37 で得られた化合物 40 (260 mg, 0.918 mmol) から、化合物 41 (148 mg, 52%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.36 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.92 (br q, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.91 (br t, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.06 (br d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.24 (br d, $J=5.2$ Hz, 1H)

実施例 39 (化合物 42)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2-アセチル-3-メチルチオフェン (561 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (374 mg, 4.09 mmol) から、1-(3-メチル-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン (410 mg, 48%) を得た。

工程 2: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(3-メチル-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン (260 mg, 1.22 mmol) から、化合物 42 (335 mg, 93%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.02 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 6.78 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 9.37 (br s, 1H)

実施例 40 (化合物 43)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、1-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)エタノン (705 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (370 mg, 4.05 mmol) から、1-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)エタノン=チオセミカルバゾン (990 mg, 99%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.40 (s, 3H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.45 (br s, 1H), 7.81-7.90 (m, 3H), 8.42 (br s, 1H), 10.56 (br s, 1H)

工程 2: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)エタノン=チオセミカルバゾン (500 mg, 2.01 mmol) から、化合物 43 (599 mg, 90%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.04 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.79 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.89 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H)

10

20

30

40

50

), 11.75 (br s, 1H)

実施例41 (化合物44)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、3-アセチルチオフェン (520mg, 4.12mmol) およびチオセミカルバジド (366mg, 4.00mmol) から、1-(3-チエニル) エタノン=チオセミカルバゾン (839mg, 98%) を得た。

^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.27 (s, 3H), 7.52 (br d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.83 (br d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.95 (br s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 10.08 (br s, 1H)

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-(3-チエニル) エタノン=チオセミカルバゾン (458mg, 2.30mmol) から、化合物44 (540mg, 83%) を得た。

^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.02 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 7.05 (br d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.47 (br d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H)

実施例42 (化合物45)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、2-アセチルチアゾール (379mg, 4.15mmol) およびチオセミカルバジド (366mg, 4.00mmol) から、1-(2-チアゾリル) エタノン=チオセミカルバゾン (711mg, 90%) を得た。

^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.42 (s, 3H), 7.67 (br s, 1H), 7.79 (br d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 7.87 (br d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 8.51 (br s, 1H), 10.65 (br s, 1H)

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-(2-チアゾリル) エタノン=チオセミカルバゾン (374mg, 1.87mmol) から、化合物45 (374mg, 45%) を得た。

^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.03 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 7.74-7.79 (m, 2H), 11.70 (br s, 1H)

実施例43 (化合物46)

実施例1の工程1および工程2と同様にして、2'-メチルアセトフェノン (627mg, 4.67mmol) およびチオセミカルバジド (374mg, 4.09mmol) から、化合物46 (141mg, 10%) を得た。

^1H NMR (270MHz, CDCl $_3$) δ (ppm): 1.99 (br s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 8.90 (br s, 1H)

実施例44 (化合物47)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、3'-メチルアセトフェノン (540mg, 4.02mmol) およびチオセミカルバジド (369mg, 4.04mmol) から、3'-メチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン (791mg, 89%) を得た。

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた3'-メチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン (300mg, 1.36mmol) から、化合物47 (316mg, 79%) を得た。

^1H NMR (270MHz, CDCl $_3$) δ (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.90 (br s, 1H)

実施例45 (化合物48)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、4'-メチルアセトフェノン (536mg, 3.99mmol) およびチオセミカルバジド (382mg, 4.19mmol) から、4'-メチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン (767mg, 93%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.27 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.18 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.88 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 10.15 (br s, 1H)

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた4'-メチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン (200 mg, 0.965 mmol) から、化合物48 (224 mg, 80%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.06 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 7.13 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.40 (br s, 1H)

10

実施例46 (化合物49)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、2'-エチルプロピオフェノン (649 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (378 mg, 4.14 mmol) から、2'-エチルプロピオフェノン=チオセミカルバゾン (672 mg, 71%) を得た。

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた2'-エチルプロピオフェノン=チオセミカルバゾン (300 mg, 1.27 mmol) から、化合物49 (759 mg, 88%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.13 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 7.13 (br t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.51 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.87 (br s, 1H)

20

実施例47 (化合物50)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、2'-メトキシアセトフェノン (601 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (366 mg, 4.00 mmol) から、2'-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (891 mg, 92%) を得た。

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた2'-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (50.0 mg, 0.224 mmol) から、化合物50 (64.0 mg, 93%) を得た。

30

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.08 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.90 (br t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.91 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.06 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.27 (br t, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H)

実施例48 (化合物51)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、3'-メトキシアセトフェノン (601 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (377 mg, 4.12 mmol) から、3'-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (713 mg, 58%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.96 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.30 (br t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.46 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 10.18 (br s, 1H)

40

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた3'-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (500 mg, 2.24 mmol) から、化合物51 (419 mg, 71%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.10 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.78 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 7.01 (br d, $J=7$

50

. 9 Hz, 1H), 7.25 (br t, J=7.9 Hz, 1H), 9.48 (br s, 1H)

実施例 49 (化合物 52)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、4'-メトキシアセトフェノン (362 mg, 2.41 mmol) およびチオセミカルバジド (225 mg, 2.46 mmol) から、4'-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (448 mg, 83%) を得た。

工程 2: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (200 mg, 0.896 mmol) から、化合物 52 (248 mg, 90%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.06 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.84 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.56 (br s, 1H) 10

実施例 50 (化合物 53)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2'-フルオロアセトフェノン (558 mg, 4.04 mmol) およびチオセミカルバジド (385 mg, 4.12 mmol) から、2'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (704 mg, 83%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 8.30 (br s, 1H), 10.34 (br s, 1H) 20

工程 2: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (200 mg, 0.948 mmol) から、化合物 53 (199 mg, 71%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.05 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.01-7.12 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 2H), 8.68 (br s, 1H)

実施例 51 (化合物 54)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、3'-フルオロアセトフェノン (553 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (372 mg, 4.07 mmol) から、3'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (772 mg, 92%) を得た。 30

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.69 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.88 (br d, J=11.2 Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 10.24 (br s, 1H)

工程 2: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (233 mg, 1.10 mmol) から、化合物 54 (242 mg, 74%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.08 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.92-6.99 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 8.54 (br s, 1H) 40

実施例 52 (化合物 55)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、4'-フルオロアセトフェノン (553 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (376 mg, 4.11 mmol) から、4'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (769 mg, 91%) を得た。

工程 2: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (208 mg, 0.986 mmol) から、化合物 55 (251 mg, 86%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.14 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.38 50

－7.44 (m, 2H), 8.09 (br s, 1H)

実施例53 (化合物56)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、2'-クロロアセトフェノン (344mg, 2.23mmol) およびチオセミカルバジド (194mg, 2.12mmol) から、2'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (362mg, 58%) を得た。

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた2'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (200mg, 1.14mmol) から、化合物56 (347mg, 97%) を得た。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.98 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 9.05 (br s, 1H)

10

実施例54 (化合物57)

実施例8と同様にして、実施例53で得られた化合物56 (200mg, 1.14mmol) から、化合物57 (347mg, 97%) を得た。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.35 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.91-3.93 (br s, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H)

実施例55 (化合物58)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、3'-クロロアセトフェノン (319mg, 2.06mmol) およびチオセミカルバジド (188mg, 2.06mmol) から、3'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (211mg, 45%) を得た。

20

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた3'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (200mg, 1.14mmol) から、化合物58 (347mg, 97%) を得た。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.01 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 7.29-7.41 (m, 4H), 11.68 (br s, 1H)

実施例56 (化合物59)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、4'-クロロアセトフェノン (344mg, 2.23mmol) およびチオセミカルバジド (194mg, 2.06mmol) から、4'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (362mg, 58%) を得た。

30

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた4'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (164mg, 0.720mmol) から、化合物59 (193mg, 86%) を得た。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.11 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.30 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.36 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.34 (br s, 1H)

実施例57 (化合物60)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、2'-ブロモアセトフェノン (415mg, 2.08mmol) およびチオセミカルバジド (190mg, 2.08mmol) から、2'-ブロモアセトフェノン=チオセミカルバゾン (392mg, 69%) を得た。

40

^1H NMR (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.28 (s, 3H), 7.29-7.76 (m, 5H), 8.25 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H)

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた2'-ブロモアセトフェノン=チオセミカルバゾン (254mg, 0.933mmol) から、化合物60 (328mg, 99%) を得た。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.01 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.13 (br t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H

50

), 7.30 (br t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (br d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.62 (br s, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 8.86 (br s, 1H)

実施例 58 (化合物 61)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2'-ヒドロキシアセトフェノン (544 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (377 mg, 4.12 mmol) から、2'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (649 mg, 78%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 6.85 (br t, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 6.88 (br d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.25 (br t, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.53 (br d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H)

10

工程 2: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (233 mg, 1.10 mmol) から、化合物 61 (322 mg, 70%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.12 (br d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (br t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (br t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (br d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 10.20 (br s, 1H)

20

実施例 59 (化合物 62)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、3'-ヒドロキシアセトフェノン (546 mg, 4.01 mmol) およびチオセミカルバジド (379 mg, 4.15 mmol) から、3'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (654 mg, 78%) を得た。

工程 2: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (262 mg, 1.25 mmol) から、化合物 62 (351 mg, 84%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.96 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 7.07 (br d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (br s, 1H), 7.32 (br d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.33 (br t, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 9.24 (br s, 1H)

30

実施例 60 (化合物 63)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、3'-ヒドロキシベンズアルデヒド (488 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (378 mg, 4.15 mmol) から、3'-ヒドロキシベンズアルデヒド=チオセミカルバゾン (732 mg, 88%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6.80 (m, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.87 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 9.56 (br s, 1H), 11.35 (br s, 1H)

40

工程 2: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-ヒドロキシベンズアルデヒド=チオセミカルバゾン (300 mg, 1.43 mmol) から、化合物 63 (322 mg, 70%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.18 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 7.04 (br d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.19 (br d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (br t, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 8.16 (br s, 1H)

50

1 H)

実施例 6 1 (化合物 6 4)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、4'-ヒドロキシアセトフェノン (544 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (387 mg, 4.25 mmol) から、4'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (830 mg, 99%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.23 (s, 3H), 6.75 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.78 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 9.75 (s, 1H), 10.05 (s, 1H)

10

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (202 mg, 0.965 mmol) から、化合物 6 4 (199 mg, 61%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.15 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 7.07 (br d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.43 (br d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.99 (br s, 1H)

実施例 6 2 (化合物 6 5)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2'-ニトロアセトフェノン (673 mg, 4.08 mmol) およびチオセミカルバジド (365 mg, 3.99 mmol) から、2'-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (785 mg, 81%) を得た。

20

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.27 (s, 3H), 7.32 (br s, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 2H), 7.96 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 10.52 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (431 mg, 1.81 mmol) から、化合物 6 5 (548 mg, 94%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.04 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 7.49-7.71 (m, 4H), 11.73 (br s, 1H)

30

実施例 6 3 (化合物 6 6)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、3'-ニトロアセトフェノン (661 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (370 mg, 4.05 mmol) から、3'-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (910 mg, 75%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.37 (s, 3H), 7.67 (br t, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.23 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.43 (br s, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.61 (br s, 1H), 10.40 (br s, 1H)

40

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (506 mg, 2.12 mmol) から、化合物 6 6 (409 mg, 60%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.53 (br t, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.73 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.15 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.30 (br s, 2H)

実施例 6 4 (化合物 6 7)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、4'-ニトロアセトフェノン (350 mg, 2.12 mmol) およびチオセミカルバジド (195 mg, 2.13 mmol) から、4

50

’-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (475 mg, 94%) を得た。

工程2：実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた4’-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (397 mg, 1.67 mmol) から、化合物67 (216 mg, 40%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.15 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.59 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.20 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.30 (br s, 1H)

実施例65 (化合物68)

実施例58で得られた化合物61 (118 mg, 0.352 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (200 mg, 1.48 mmol) を加え、室温で10分間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させた後、水および1 mol/L 塩酸を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた黄色油状物をメタノール (3 mL) に溶解し、ジイソプロピルエーテル (10 mL) を加え、生じた結晶を濾取し、乾燥して化合物68 (96.9 mg, 94%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 1.98 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.72 (br t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.83 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.88 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.10 (br t, $J=7.6$ Hz, 1H), 9.95 (br s, 1H), 11.45 (br s, 1H)

実施例66 (化合物69)

実施例65と同様にして、実施例59で得られた化合物62 (140 mg, 0.417 mmol) から、化合物69 (101 mg, 82%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 6.66 (br t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.69 (br s, 1H), 6.76 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.13 (br t, $J=7.9$ Hz, 1H), 9.46 (br s, 1H), 11.60 (br s, 1H)

実施例67 (化合物70)

実施例65と同様にして、実施例61で得られた化合物64 (110 mg, 0.328 mmol) から、化合物70 (88 mg, 91%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.00 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 6.71 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 9.48 (br s, 1H), 11.6 (br s, 1H)

実施例68 (化合物71)

工程1：実施例1の工程1と同様にして、3-アセチルベンゾニトリル (581 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (370 mg, 4.05 mmol) から、3’-シアノアセトフェノン=チオセミカルバゾン (863 mg, 99%) を得た。

工程2：実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた3’-シアノアセトフェノン=チオセミカルバゾン (300 mg, 1.34 mmol) から、化合物71 (274 mg, 68%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.08 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.71 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H)

実施例69 (化合物72)

工程1：実施例1の工程1と同様にして、4-アセチルベンゾニトリル (290 mg, 2.0 mmol) およびチオセミカルバジド (185 mg, 2.02 mmol) から、4’-シアノアセトフェノン=チオセミカルバゾン (430 mg, 98%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.30 (s, 3H),

7.82 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 8.12 (br s, 1H), 8.14 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 8.40 (br s, 1H), 10.51 (br s, 1H)
工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた4'-シアノアセトフェノン=チオセミカルバゾン (380mg, 1.74mmol) から、化合物72 (494mg, 94%) を得た。

^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 7.54 (d, $J=11.7\text{ Hz}$, 2H), 7.81 (d, $J=11.7\text{ Hz}$, 2H), 11.73 (br s, 1H)

実施例70 (化合物73)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、3'-トリフルオロメチルアセトフェノン (765mg, 4.07mmol) およびチオセミカルバジド (370mg, 4.05mmol) から、3'-トリフルオロメチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン (888mg, 63%) を得た。

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた3'-トリフルオロメチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン (300mg, 1.15mmol) から、化合物73 (270mg, 68%) を得た。

^1H NMR (270MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.01 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 7.43 (br t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (br d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (br d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.65 (br s, 1H), 8.89 (br s, 1H)

実施例71 (化合物74)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、2-アセチル安息香酸 (381mg, 4.17mmol) およびチオセミカルバジド (381mg, 4.17mmol) から、2'-カルボキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (489mg, 52%) を得た。

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた2'-カルボキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (363mg, 1.53mmol) から、化合物74 (313mg, 64%) を得た。

^1H NMR (270MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.04 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.20-3.30 (br s, 1H), 7.88-8.15 (m, 3H), 8.32-8.33 (br m, 1H)

実施例72 (化合物75)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、2', 6'-ジメトキシアセトフェノン (606mg, 3.98mmol) およびチオセミカルバジド (374mg, 4.09mmol) から、2', 6'-ジメトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (747mg, 83%) を得た。

^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.09 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 6.80 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 7.44 (t, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.83 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H)

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた2', 6'-ジメトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (363mg, 1.61mmol) から、化合物75 (441mg, 89%) を得た。

^1H NMR (270MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.02 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 6.53 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.15 (t, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 8.70 (br s, 1H)

実施例73 (化合物76)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、3', 5'-ジヒドロキシアセトフェノン (613mg, 4.03mmol) およびチオセミカルバジド (376mg, 4.11mmol) から、3', 5'-ジヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (707mg, 50%) を得た。

78%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.20 (s, 3H), 6.25 (br s, 1H), 6.69 (br s, 2H), 7.64 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 9.29 (br s, 2H), 10.19 (br s, 1H)

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた3', 5'-ジヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (622 mg, 2.76 mmol) から、化合物76 (591 mg, 69%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.01 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 6.10 (br s, 1H), 6.16 (br s, 2H), 9.27 (br s, 2H), 11.59 (br s, 1H)

10

実施例74 (化合物77)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、3', 4'-ジヒドロキシアセトフェノン (606 mg, 3.98 mmol) およびチオセミカルバジド (374 mg, 4.09 mmol) から、3', 4'-ジヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (747 mg, 83%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.20 (s, 3H), 6.72 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.18 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 8.18 (br s, 2H), 9.09 (br s, 2H), 10.09 (br s, 1H)

20

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた3', 4'-ジヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (363 mg, 1.61 mmol) から、化合物77 (441 mg, 89%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.01 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 6.62 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 6.66 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 11.56 (br s, 1H)

実施例75 (化合物78)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、2', 4'-ジメチルアセトフェノン (598 mg, 4.04 mmol) およびチオセミカルバジド (366 mg, 4.00 mmol) から、2', 4'-ジメチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン (110 mg, 12%)を得た。

30

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた2', 4'-ジメチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン (100 mg, 0.452 mmol) から、化合物78 (107 mg, 77%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.16 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H)

実施例76 (化合物79)

工程1: ヒドラジン-水和物 (1.00 mL, 20.6 mmol) のアセトニトリル (5.00 mL) 溶液にアリルイソチオシアネート (2.00 mL, 20.4 mmol) を加え、60℃で30分間攪拌した。反応液にジエチルエーテル (50 mL) を加え、析出した固体を濾取した。濾取した固体を乾燥して4-アリルチオセミカルバジド (1.22 g, 46%)を得た。

40

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4.11 (t, J=5.3 Hz, 2H), 4.47 (br s, 2H), 5.03 (d, J=12.3 Hz, 1H), 5.08 (d, J=19.1 Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 7.88 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H)

工程2: 実施例1の工程1と同様にして、アセトフェノン (1.09 mL, 9.34 mmol) および上記で得られた4-アリルチオセミカルバジド (1.22 g, 9.31 mmol)

50

o 1) から、アセトフェノン=4-アリルチオセミカルバゾン (1.74 g, 80%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 4.25 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 5.10 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 7.37–7.42 (m, 3H), 7.91–7.94 (m, 2H), 8.61 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 10.3 (br s, 1H)

工程3: 上記で得られたアセトフェノン=4-アリルチオセミカルバゾン (30 mg, 0.11 mmol) をクロロホルム (0.5 mL) に溶解し、塩化アセチル (0.17 mL, 2.32 mmol)、ピリジン (0.190 mL, 2.31 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/2) にて精製し、化合物79 (25 mg, 89%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.26 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.47–4.53 (m, 2H), 5.24 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 7.20–7.45 (m, 5H)

FAB-MS (m/z): 318 ($M^+ + 1$)

実施例77 (化合物80および81)

工程1: 実施例76の工程3と同様にして、実施例76の工程2で得られたアセトフェノン=4-アリルチオセミカルバゾン (694 mg, 2.97 mmol)、塩化イソブチリル (0.63 mL, 5.97 mmol) およびピリジン (0.43 mL, 5.26 mmol) から、化合物80 (42 mg, 5%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.10 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.25 (quin., $J=7.0$ Hz, 1H), 3.84–4.00 (m, 3H), 5.19 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 7.20–7.49 (m, 5H)

工程2: 実施例15と同様にして、上記で得られた化合物80 (623 mg, 2.05 mmol) と塩化アセチル (0.59 mL, 8.30 mmol) およびピリジン (0.77 mL, 8.28 mmol) から、化合物81 (527 mg, 74%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.21 (quin., $J=6.9$ Hz, 1H), 4.51 (br s, 2H), 5.25 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 7.20–7.42 (m, 5H)

AP-MS (m/z): 346 ($M^+ + 1$)

実施例78 (化合物82)

実施例76の工程3と同様にして、実施例1の工程1で得られたアセトフェノン=チオセミカルバゾン (306 mg, 1.59 mmol)、ピバロイルクロリド (0.40 mL, 3.21 mmol) およびピリジン (0.26 mL, 3.22 mmol) から、化合物82 (269 mg, 47%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 7.20–7.46 (m, 5H), 7.90 (m, 1H)

AP-MS (m/z): 360 ($M^+ - 1$)

実施例79 (化合物83および84)

工程1: 実施例12と同様にして、実施例18で得られた化合物21 (1.00 g, 2.

10

20

30

40

50

88 mmol) から、化合物 83 (537 mg, 67%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.12 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.91 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.90 (br, 1H), 7.20–7.43 (m, 5H)

工程 2: 実施例 15 と同様にして、上記で得られた化合物 83 (536 mg, 1.93 mmol)、塩化アセチル (0.28 mL, 3.87 mmol) およびピリジン (0.32 mL, 3.90 mmol) から、化合物 84 (233 mg, 38%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.12 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.28 (quin., $J=6.9$ Hz, 1H), 3.46 (br s, 3H), 7.20–7.43 (m, 5H)

FAB-MS (m/z): 320 ($M^+ + 1$)

元素分析 ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$): 実測値 (%) C; 60.16, H; 6.63, N; 13.15、計算値 (%) C; 60.27, H; 6.73, N; 13.20

実施例 80 (化合物 85)

実施例 1 の工程 2 と同様にして、実施例 1 の工程 1 で得られたアセトフェノン=チオセミカルバゾン (517 mg, 2.68 mmol) および無水イソ酪酸 (2.22 mL, 13.4 mmol) から、化合物 85 (176 mg, 20%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.09 (d, $J=2.6$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J=2.6$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J=2.6$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J=2.6$ Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.50 (quin., $J=6.9$ Hz, 1H), 3.20 (quin., $J=6.9$ Hz, 1H), 7.20–7.48 (m, 5H), 7.98 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 334 ($M^+ + 1$)

元素分析 ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$): 実測値 (%) C; 61.23, H; 6.95, N; 12.60、計算値 (%) C; 61.22, H; 6.93, N; 12.63

実施例 81 (化合物 86 および 87)

工程 1: 実施例 11 と同様にして、実施例 1 の工程 1 で得られたアセトフェノン=チオセミカルバゾン (1.01 g, 5.22 mmol)、無水イソ酪酸 (1.73 mL, 10.4 mmol) およびピリジン (0.84 mL, 10.4 mmol) から、化合物 86 (588 mg, 43%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.09 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.21 (quin., $J=6.9$ Hz, 1H), 4.12 (br s, 2H), 7.20–7.40 (m, 5H)

工程 2: 実施例 15 と同様にして、上記で得られた化合物 86 (256 mg, 0.97 mmol) および無水酢酸 (0.46 mL, 4.88 mmol) から、化合物 87 (47 mg, 16%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.19 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.47 (quin., $J=6.9$ Hz, 1H), 7.20–7.50 (m, 5H)

実施例 82 (化合物 88)

実施例 15 と同様にして、実施例 11 で得られた化合物 14 (502 mg, 2.14 mmol) および無水イソ酪酸 (1.77 mL, 10.7 mmol) から、化合物 88 (53 mg, 8%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.20 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.48 (quin., $J=6.9$ Hz, 1H), 7.20–7.46 (

m, 5H), 8.08 (br s, 1H)
 AP-MS (m/z): 306 ($M^+ + 1$)

実施例 83 (化合物 89)

実施例 15 と同様にして、実施例 11 で得られた化合物 14 (303 mg, 1.29 mmol)、シクロペンタンカルボニルクロリド (0.32 mL, 2.59 mmol) およびピリジン (0.21 mL, 2.60 mmol) から、化合物 89 (274 mg, 64%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.95 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.65 (quin., $J=7.9$ Hz, 1H), 7.20–7.45 (m, 5H), 8.04 (br s, 1H)

10

AP-MS (m/z): 330 ($M^+ - 1$)

元素分析 ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$): 実測値 (%) C; 60.30, H; 6.49, N; 12.41、計算値 (%) C; 60.45, H; 6.49, N; 12.05

実施例 84 (化合物 90 および 91)

工程 1: 実施例 11 と同様にして、実施例 1 の工程 1 で得られたアセトフェノン=チオセミカルバゾン (507 mg, 2.63 mmol)、無水イソ吉草酸 (1.05 mL, 5.30 mmol) およびピリジン (0.43 mL, 5.26 mmol) から、化合物 90 (123 mg, 13%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.82–1.00 (m, 6H), 2.12 (quin., $J=6.6$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.45 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 4.34 (br, 2H), 7.20–7.48 (m, 5H)

20

工程 2: 実施例 15 と同様にして、上記で得られた化合物 91 (105 mg, 0.38 mmol)、塩化イソブチリル (0.08 mL, 0.76 mmol) およびピリジン (0.06 mL, 0.80 mmol) から、化合物 91 (128 mg, 98%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.92 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 0.93 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 2.13 (quin., $J=6.6$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.39–2.56 (m, 4H), 7.20–7.48 (m, 5H), 8.15 (br s, 1H)

30

実施例 85 (化合物 92)

工程 1: アセトフェノン (4.00 mL, 34.3 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に、ヒドラジン=水和物 (6.67 mL, 138 mmol) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/2) にて精製し、アセトフェノン=ヒドラゾン (5.39 g, ~100%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.00 (s, 3H), 5.34 (br s, 2H), 7.22–7.60 (m, 5H)

40

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.3, 125.1, 127.7, 127.9, 139.1, 146.7

工程 2: チオシアン酸アンモニウム (3.40 g, 44.6 mmol) のアセトン (20 mL) 溶液に、塩化アセチル (2.80 mL, 37.1 mmol) を加え、70℃で10分間攪拌した。反応液に上記で得られたアセトフェノン=ヒドラゾン (5.36 g, 40.0 mmol) を加え、20分間加熱還流した。反応液を冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/2) にて精製し、アセトフェノン=4-アセチルチオセミカルバゾン (148 mg, 2%) を得た。

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.47–7.51 (m, 3H), 7.56–7.59 (m, 2H), 11.6 (br s, 1H), 13.6 (br s, 1H)

工程3: 実施例76の工程3と同様にして、上記で得られたアセトフェノン=4-アセチルチオセミカルバゾン (30 mg, 0.13 mmol)、ピバロイルクロリド (32 μL , 0.26 mmol) およびピリジン (20 μL , 0.26 mmol) から化合物92 (36 mg, 88%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.27 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.23–7.46 (m, 5H), 8.13 (br s, 1H)

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 24.0, 27.2, 39.4, 80.5, 125.1, 128.0, 128.6, 143.0, 143.1, 169.0, 176.7

AP-MS (m/z): 318 ($M^+ + 1$)

実施例86 (化合物93)

実施例1の工程2と同様にして、実施例11で得られた化合物14 (201 mg, 0.853 mmol) およびピバロイルクロリド (0.21 mL, 1.71 mmol) から、化合物93 (123 mg, 45%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.26 (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.20–7.51 (m, 5H), 8.10 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 319 ($M^+ + 1$)

実施例87 (化合物94)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、プロピオフェノン (382 mg, 4.18 mmol) およびチオセミカルバジド (541 mg, 3.92 mmol) から、プロピオフェノン=チオセミカルバゾン (759 mg, 88%) を得た。

工程2: 実施例76の工程3と同様にして、上記で得られたプロピオフェノン=チオセミカルバゾン (256 mg, 1.24 mmol)、ピバロイルクロリド (597 μL , 4.84 mmol) およびピリジン (391 μL , 4.84 mmol) から、化合物94 (270 mg, 58%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.15 (dd, $J=7.1$, 7.3 Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.29 (qd, $J=7.3$, 14.6 Hz, 1H), 3.10 (qd, $J=7.1$, 14.6 Hz, 1H), 7.21–7.40 (m, 5H), 8.31 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 377 ($M^+ + 1$)

実施例88 (化合物95)

工程1: 2-アミノアセトフェノン塩酸塩 (6.10 g, 35.5 mmol) をジクロロメタン (60 mL) に溶解し、トリエチルアミン (7.56 g, 74.9 mmol) を加えた。この溶液を0℃に冷却し、メタンスルホニルクロリド (2.84 mL, 36.5 mmol) を加え、同温度で5分間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。反応液に水、1 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム (5 mL) に懸濁させ、攪拌した後、結晶を濾取し、2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン (4.58 g, 57%) を得た。

工程2: 実施例1の工程1と同様にして、上記で得られた2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン (4.58 g, 20.2 mmol) およびチオセミカルバジド (1.84 g, 20.2 mmol) から、2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン (3.08 g, 51%) を得た。

工程3: 実施例76の工程3と同様にして、上記で得られた2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン (1.31 g, 4.36 mmol)、ピバロイ

10

20

30

40

50

ルクロリド (2.10 g, 17.4 mmol) およびピリジン (1.38 g, 17.4 mmol) から、化合物 95 (1.81 g, 91%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.30 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 2.97 (s, 3H), 3.98 (dd, $J=5.3, 13.8$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J=8.5, 13.8$ Hz, 1H), 5.10 (br dd, $J=5.3, 8.5$ Hz, 1H), 7.25–7.39 (m, 5H), 7.93 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 453 ($M^+ - 1$)

実施例 89 (化合物 96)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、実施例 88 の工程 1 で得られた 2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン (209 mg, 0.98 mmol) および 4-メチルチオセミカルバジド (106 mg, 1.00 mmol) から、2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン (122 mg) を得た。

工程 2: 実施例 76 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン (122 mg, 0.41 mmol)、ピバロイルクロリド (128 μL , 1.04 mmol) およびピリジン (80 μL , 1.04 mmol) から、化合物 96 (68 mg, 15%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.27 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.94 (dd, $J=13.9, 6.4$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J=13.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.21–7.38 (m, 5H)

AP-MS (m/z): 467 ($M^+ - 1$)

実施例 90 (化合物 97)

工程 1: 実施例 88 の工程 1 と同様にして、2-アミノアセトフェノン塩酸塩 (714 mg, 4.16 mmol)、トリエチルアミン (1.45 mL, 10.4 mmol) およびエタンサルホニルクロリド (0.434 mL, 4.58 mmol) から、2-(エチルスルホニルアミノ)アセトフェノン (367 mg, 39%) を得た。

工程 2: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 2-(エチルスルホニルアミノ)アセトフェノン (367 mg, 1.61 mmol) およびチオセミカルバジド (147 mg, 1.61 mmol) から、2-(エチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン (327 mg, 43%) を得た。

工程 3: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、2-(エチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン (99 mg, 0.330 mmol)、ピバロイルクロリド (162 μL , 1.32 mmol) およびピリジン (130 μL , 1.58 mmol) から、化合物 97 (39 mg, 25%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.26 (s, 9H), 1.28 (t, $J=7.8$ Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 3.09 (m, 2H), 3.97 (dd, $J=5.1, 13.5$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J=8.1, 13.5$ Hz, 1H), 4.99 (br dd, $J=5.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.25–7.38 (br s, 5H), 7.93 (br s, 1H)

実施例 91 (化合物 98)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2-メトキシアセトフェノン (288 mg, 1.92 mmol) およびチオセミカルバジド (179 mg, 1.96 mmol) から、2-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (367 mg, 62%) を得た。

工程 2: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (128 mg, 0.573 mmol)、ピバロイルクロリド (211 μL , 1.72 mmol) およびピリジン (152 μL , 1.88 mmol) から、化合物 98 (132 mg, 59%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.28 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 3.51 (s, 3H), 4.36 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4

10

20

30

40

50

. 48 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.24–7.38 (m, 5H), 7.88 (s, 1H)

AP-MS (m/z): 392 ($M^+ + 1$)

実施例 92 (化合物 99)

工程 1: メタンスルホンアミド (0.476 g, 5.00 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、60% 水素化ナトリウム (0.275 g, 5.00 mmol) を加え、水冷下で 20 分間攪拌した。反応液に 3-クロロプロピオフェノン (843 mg, 5.00 mmol) を加え、水冷下で 1 時間攪拌し、さらに室温で 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて精製し、3-(メチルスルホニルアミノ)プロピオフェノン (240 mg, 21%) を得た。

工程 2: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 3-(メチルスルホニルアミノ)プロピオフェノン (388 mg, 1.71 mmol) およびチオセミカルバジド (156 mg, 1.71 mmol) から、3-(メチルスルホニルアミノ)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン (219 mg, 45%) を得た。

工程 3: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3-(メチルスルホニルアミノ)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン (200 mg, 0.696 mmol)、ピバロイルクロリド (342 μL , 2.78 mmol) およびピリジン (219 μL , 2.78 mmol) から、化合物 99 (218 mg, 86%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.30 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.56–2.65 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.21–3.44 (m, 2H), 3.58–3.70 (m, 1H), 4.45 (br s, 1H), 7.28–7.37 (m, 5H), 7.97 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 467 ($M^- - 1$)

実施例 93 (化合物 100)

実施例 76 の工程 3 と同様にして、実施例 92 の工程 2 で得られた 3-(メチルスルホニルアミノ)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン (173 mg, 0.604 mmol)、塩化イソブチリル (316 μL , 3.02 mmol) およびピリジン (292 μL , 3.62 mmol) から油状化合物を得た。この油状化合物をメタノール (10 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.00 g, 7.24 mmol) を加え、1 時間激しく攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、クロロホルム、水、1.0 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて精製し、化合物 100 (111 mg, 41%) を得た。 ^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.99–1.07 (m, 12H), 2.55–2.66 (m, 2H), 2.80–3.00 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.05–3.17 (m, 1H), 3.24–3.38 (m, 2H), 7.15 (br t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.24–7.39 (m, 5H), 11.6 (br s, 1H)

実施例 94 (化合物 101)

工程 1: 実施例 88 の工程 1 と同様にして、2-アミノアセトフェノン塩酸塩 (5.47 g, 31.9 mmol)、トリエチルアミン (11.1 mL, 80.0 mmol) およびトリフルオロ無水酢酸 (4.96 mL, 35.1 mmol) から、2-(トリフルオロアセチルアミノ)アセトフェノン (4.38 g, 59%) を得た。

工程 2: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 2-(トリフルオロアセチルアミノ)アセトフェノン (3.00 g, 13.0 mmol) およびチオセミカルバジド (1.18 g, 13.0 mmol) から、2-(トリフルオロアセチルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾンを得た。

工程 3: 実施例 76 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 2-(トリフルオロアセチル

10

20

30

40

50

アミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン、ピバロイルクロリド (50 mmol, 6.16 mL) およびピリジン (60.0 mmol, 4.85 mL) から、化合物101 (1.72 g, 28%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.27 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 3.95 (dd, $J=3.0, 13.5$ Hz, 1H), 4.89 (dd, $J=3.7, 13.5$ Hz, 1H), 7.15 (br d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.30–7.40 (m, 3H), 7.92 (br s, 1H), 8.27 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 471 ($M^+ - 1$)

実施例95 (化合物102)

実施例76の工程3と同様にして、実施例88の工程2で得られた2-(メチルスルホニルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン (100 mg, 0.333 mmol)、塩化イソブチリル (140 μL , 1.33 mmol) およびピリジン (108 μL , 1.33 mmol) から、化合物102 (64.6 mg, 39%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J=6.9$ Hz, 6H), 1.29 (d, $J=6.9$ Hz, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.10–3.30 (m, 3H), 4.01 (dd, $J=4.8, 14.2$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J=7.8, 14.2$ Hz, 1H), 5.37 (br s, 1H), 7.26–7.40 (m, 5H)

実施例96 (化合物103)

実施例95で得られた化合物102 (40.0 mg, 0.0805 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解した。この溶液に炭酸カリウム (1.00 g, 7.24 mmol) を加え、1時間激しく攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、クロロホルム、1 mol/L 塩酸、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物103 (24.2 mg, 84%) を得た。 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.13 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.98 (dd, $J=5.0, 13.9$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J=8.2, 13.9$ Hz, 1H), 5.35 (br dd, $J=5.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.26–7.40 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H)

実施例97 (化合物104)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、3-(ジメチルアミノ) プロピオフェノン (910 mg, 4.26 mmol) およびチオセミカルバジド (387 mg, 4.25 mmol) から、3-(ジメチルアミノ) プロピオフェノン=チオセミカルバゾン (491 mg, 46%) を得た。

工程2: 実施例76の工程3と同様にして、上記で得られた3-(ジメチルアミノ) プロピオフェノン=チオセミカルバゾン (210 mg, 0.839 mmol)、ピバロイルクロリド (496 μL , 3.78 mmol) およびピリジン (326 μL , 3.78 mmol) から、化合物104 (116 mg, 33%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 2.23–2.29 (m, 1H), 2.26 (br s, 3H), 2.27 (br s, 3H), 2.46 (ddd, $J=8.8, 4.3, 11.3$ Hz, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 7.20–7.36 (m, 5H), 7.90 (br s, 1H)

実施例98 (化合物105)

工程1: 実施例1の工程2と同様にして、3-カルボメトキシプロピオフェノン (8.1

10

20

30

40

50

3 g, 42.3 mmol) およびチオセミカルバジド (3.86 g, 42.3 mmol) から、3-カルボメトキシプロピオフェノン=チオセミカルバゾン (10.6 g, 94%) を得た。

工程2: 実施例76の工程3と同様にして、上記で得られた3-カルボメトキシプロピオフェノン=チオセミカルバゾン (7.76 g, 29.2 mmol)、ピバロイルクロリド (14.4 mL, 117 mmol) およびピリジン (11.3 mL, 140 mmol) から、化合物105 (9.70 g, 77%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 2.37 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 7.22–7.40 (m, 5H), 7.89 (br s, 1H)

10

実施例99 (化合物106)

水酸化ナトリウム (2.7 g, 67 mmol) を水 (23 mL) に溶解し、次いでメタノール (30 mL) を加え攪拌した。この溶液に実施例98で得られた化合物105 (9.65 g, 22.3 mmol) を加え、5時間室温で攪拌した。反応液に1 mol/L 塩酸 (20 mL)、水 (30 mL) を加え、析出した白色結晶を濾取した。得られた結晶を水、ジイソプロピルエーテルで洗浄した後、減圧乾燥し、化合物106 (8.92 g, 96%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.30 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 2.00–2.51 (br s, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 7.23–7.40 (m, 5H), 7.92 (br s, 1H)

20

実施例100 (化合物107)

実施例99で得られた化合物106 (1.21 g, 2.88 mmol) を0℃に冷却し、オキサリルクロリド (5 mL) を加え、0℃で1時間反応させた。反応液から溶媒を減圧留去し、残渣を真空乾燥した。残渣にテトラヒドロフランを加え、0℃で攪拌した後、4 mol/L アンモニア-メタノール溶液 (5 mL, 20 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に1 mol/L 塩酸 (20 mL) と水 (30 mL) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した白色結晶を濾取した。得られた結晶を水、ジイソプロピルエーテルで洗浄した後、減圧乾燥し、化合物107 (8.92 g, 96%) を得た。

30

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.17 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 1.81–2.03 (m, 1H), 2.15–2.30 (m, 1H), 2.49–2.75 (m, 1H), 2.95–3.20 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 7.20–7.41 (m, 5H), 10.93 (br s, 2H)

実施例101 (化合物108)

実施例100と同様にして、実施例99で得られた化合物106 (0.104 g, 0.248 mmol)、オキサリルクロリド (5 mL)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.017 g, 0.245 mmol) およびトリエチルアミン (0.062 g, 0.614 mmol) から、化合物108 (65 mg, 60%) を得た。

40

APCI-MS (m/z): 433 ($\text{M}^- - 1$)

実施例102 (化合物109)

実施例100と同様にして、実施例99で得られた化合物106 (1.20 g, 2.86 mmol)、オキサリルクロリド (5 mL) および4 mol/L メチルアミン-メタノール溶液 (10 mL, 40 mmol) から、化合物109 (1.08 g, 87%) を得た。

AP-MS (m/z): 431 ($\text{M}^- - 1$)

実施例103 (化合物110)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、3-(ジメチルアミノカルボニル)プロピオフェノン (4.00 g, 18.7 mmol) およびチオセミカルバジド (1.70 g, 18

50

． 7 mmol) から、3- (ジメチルアミノカルボニル) プロピオフェノン=チオセミカルバゾン (3. 67 g, 79%) を得た。

工程2: 実施例76の工程3と同様にして、上記で得られた3- (ジメチルアミノカルボニル) プロピオフェノン=チオセミカルバゾン (2. 00 g, 7. 99 mmol)、ピバロイルクロリド (3. 94 mL, 32. 0 mmol) およびピリジン (3. 11 mL, 38. 4 mmol) から、化合物110 (1. 64 g, 49%) を得た。

AP-MS (m/z): 447 (M⁺ + 1)

実施例104 (化合物111)

実施例100と同様にして、実施例99で得られた化合物106 (51. 8 mg, 0. 124 mmol)、オキサリルクロリド (0. 5 mL)、エタノールアミン (7. 58 mg, 0. 248 mmol) およびトリエチルアミン (18. 8 mg, 0. 186 mmol) から、化合物111 (480 mg, 84%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1. 29 (s, 9H), 1. 33 (s, 9H), 2. 16-2. 25 (m, 1H), 2. 65-2. 79 (m, 2H), 3. 33-3. 44 (m, 3H), 3. 72 (m, 2H), 6. 18 (br s, 1H), 7. 22-7. 35 (m, 6H), 8. 01 (br s, 1H)

実施例105 (化合物112)

実施例100と同様にして、実施例99で得られた化合物106 (51. 8 mg, 0. 124 mmol)、オキサリルクロリド (0. 5 mL)、n-ブチルアミン (18. 14 mg, 0. 248 mmol) およびトリエチルアミン (18. 8 mg, 0. 186 mmol) から、化合物112 (400 mg, 68%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0. 92 (t, J = 7. 1 Hz, 3H), 1. 25-1. 60 (m, 4H), 1. 29 (s, 9H), 1. 33 (s, 9H), 2. 16 (m, 1H), 2. 69 (m, 2H), 3. 25 (m, 2H), 3. 67 (m, 1H), 5. 62 (br s, 1H), 7. 23-7. 34 (m, 5H), 7. 94 (br s, 1H)

実施例106 (化合物113)

実施例100と同様にして、実施例99で得られた化合物106 (51. 8 mg, 0. 124 mmol)、オキサリルクロリド (0. 5 mL)、シクロヘキシルアミン (24. 6 mg, 0. 248 mmol) およびトリエチルアミン (18. 8 mg, 0. 186 mmol) から、化合物113 (50 mg, 81%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1. 05-1. 50 (m, 6H), 1. 28 (s, 9H), 1. 33 (s, 9H), 1. 65-1. 80 (m, 2H), 1. 85-1. 95 (m, 2H), 2. 14 (m, 1H), 2. 65 (m, 2H), 3. 37 (m, 1H), 3. 38 (m, 1H), 5. 50 (br s, 1H), 7. 10-7. 38 (m, 5H), 7. 93 (br s, 1H)

実施例107 (化合物114)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、4-カルボメトキシブチロフェノン (0. 588 g, 2. 85 mmol) およびチオセミカルバジド (0. 260 g, 2. 85 mmol) から、4-カルボメトキシブチロフェノン=チオセミカルバゾン (0. 700 g, 88%) を得た。

工程2: 実施例76の工程3と同様にして、上記で得られた4-カルボメトキシブチロフェノン=チオセミカルバゾン、ピバロイルクロリド (0. 549 mL, 4. 45 mmol) およびピリジン (0. 431 mL, 5. 34 mmol) から、化合物114 (318 mg, 64%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1. 29 (s, 9H), 1. 32 (s, 9H), 1. 51-1. 60 (m, 1H), 2. 10-2. 30 (m, 2H), 2. 44 (m, 2H), 3. 03-3. 17 (m, 1H), 3. 68 (s, 3H), 7. 20-7. 36 (m, 5H), 7. 95 (br s, 1H)

実施例108 (化合物115)

実施例 99 と同様にして、実施例 107 で得られた化合物 114 (254 mg, 0.567 mmol)、水酸化ナトリウム (70.0 mg, 1.75 mmol)、水 (2 mL) およびエタノール (4 mL) から、化合物 115 (234 mg, 95%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.65–1.75 (m, 1H), 2.10–2.35 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.10–3.20 (m, 1H), 7.23–7.35 (m, 6H), 7.92 (br s, 1H)

実施例 109 (化合物 116)

実施例 100 と同様にして、実施例 108 で得られた化合物 115 (50.0 mg, 0.115 mmol)、オキサリルクロリド (0.5 mL) および 40% メチルアミン–メタノール溶液 (5 mL) から、化合物 116 (0.028 g, 55%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.50–1.65 (m, 1H), 2.21–2.35 (m, 4H), 2.80 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 3.13 (m, 1H), 5.71 (br s, 1H), 7.20–7.35 (m, 5H), 7.97 (br s, 1H)

実施例 110 (化合物 117)

実施例 100 と同様にして、実施例 108 で得られた化合物 115 (51.5 mg, 0.119 mmol)、オキサリルクロリド (0.5 mL) および 4 mol/L アンモニア–メタノール溶液 (5 mL) から、化合物 117 (0.024 g, 47%) を得た。

AP–MS (m/z): 431 ($\text{M}^- - 1$)

実施例 111 (化合物 118)

実施例 76 の工程 3 と同様にして、実施例 88 の工程 2 で得られた 2–(メチルスルホニルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン (1.00 g, 3.49 mmol)、無水酢酸 (659 μL , 6.98 mmol) およびピリジン (565 μL , 6.98 mmol) から、化合物 118 (302 mg, 26%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 4.04 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 7.30–7.41 (m, 5H)

AP–MS (m/z): 329 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 112 (化合物 119)

実施例 111 で得られた化合物 118 (10.6 mg, 0.0323 mmol) をテトラヒドロフラン (80 mL) に溶解し、この溶液にジメチルアミノピリジン (7.9 mg, 0.0646 mmol)、ピリジン (7.8 μL , 0.0969 mmol) を加え、0°C に冷却した。この溶液にピバロイルクロリド (20 μL , 0.162 mmol) を加え、0°C で 5 分間攪拌し、さらに室温で 4 時間攪拌した。反応液に水、1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=12/1) にて精製し、化合物 119 (5.3 mg, 40%) を得た。

^1H –NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.27 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.98 (dd, $J=5.2, 14.0$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J=8.1, 13.9$ Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.29–7.40 (m, 5H), 8.11 (br s, 1H)

実施例 113 (化合物 120)

実施例 88 の工程 2 で得られた 2–(メチルスルホニルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン (300 mg, 1.05 mmol) をテトラヒドロフラン (18 mL) に溶解し、4–ジメチルアミノピリジン (641 mg, 5.25 mmol)、ピバロイルクロリド (0.13 mL, 1.1 mmol) を加え、室温で攪拌した。さらに、1 時間後、2 時間後に、それぞれピバロイルクロリド (0.065 mL, 0.53 mmol) を加え、合わせて 3.6 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、

10

20

30

40

50

残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝20／1）にて精製し、化合物120（88mg，収率22％）を得た。

^1H NMR（270MHz， CDCl_3 ） δ （ppm）：1.34（s，9H），2.96（s，3H），4.06（dd， $J=6.2$ ，13.7Hz，1H），4.19（br s，2H），4.58（dd， $J=7.0$ ，13.7Hz，1H），5.20（t， $J=6.4$ Hz，1H），7.27－7.55（m，5H）

AP-MS（ m/z ）：371（ M^++1 ）

実施例114（化合物121）

6-プロモヘキサン酸（469mg，2.41mmol）をジクロロメタン（15mL）に溶解し、オキサリクロリド（0.28mL，3.2mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液から溶媒を減圧留去し、得られた残渣をジクロロメタン（15mL）に溶解し、実施例113で得られた化合物120（297mg，0.802mmol）、ピリジン（0.20mL，2.4mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝30／1）にて精製し、化合物121（315mg，収率72％）を得た。

^1H NMR（270MHz， CDCl_3 ） δ （ppm）：1.32（s，9H），1.50（m，2H），1.67（m，2H），1.86（q， $J=6.7$ Hz，2H），2.34（t， $J=7.3$ Hz，2H），2.98（s，3H），3.40（t， $J=6.6$ Hz，2H），3.99（dd， $J=5.2$ ，13.6Hz，1H），4.63（dd， $J=8.2$ ，13.6Hz，1H），5.24（dd， $J=5.5$ ，7.9Hz，1H），7.26－7.38（m，5H），8.40（br s，1H）

AP-MS（ m/z ）：547（ M^++1 ）

実施例115（化合物122）

実施例114で得られた化合物121（315mg，0.575mmol）を、N，N-ジエチルホルムアミド（9.5mL）に溶解し、アジ化ナトリウム（187mg，2.88mmol）を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／2）にて精製し、化合物122（211mg，収率72％）を得た。

^1H NMR（270MHz， CDCl_3 ） δ （ppm）：1.32（s，9H），1.42（m，2H），1.55－1.74（m，4H），2.35（t， $J=7.3$ Hz，2H），2.97（s，3H），3.28（t， $J=6.7$ Hz，2H），4.13（dd， $J=7.2$ ，14.3Hz，1H），4.63（dd， $J=8.3$ ，13.5Hz，1H），5.21（dd， $J=5.2$ ，8.0Hz，1H），7.26－7.38（m，5H），8.37（s，1H）

AP-MS（ m/z ）：510（ M^++1 ）

実施例116（化合物123）

実施例115で得られた化合物122（23.6mg，0.0463mmol）をテトラヒドロフラン（1.0mL）に溶解し、トリフェニルホスフィン（36.4mg，0.139mmol）を加え、室温で25分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール／アンモニア＝5／0.8／0.2）にて精製し、化合物123（7.1mg，収率32％）を得た。

^1H -NMR（270MHz， CDCl_3 ） δ （ppm）：1.31（s，9H），1.47（m，2H），1.57（m，2H），1.70（m，2H），2.39（m，2H），2.82（m，2H），2.97（s，3H），3.95（d， $J=13.7$ Hz，1H），4.14（br s，3H），4.65（d， $J=13.5$ Hz，1H），7.

24-7.35 (m, 5H)

AP-MS (m/z): 484 ($M^+ + 1$)

実施例117 (化合物124)

実施例116で得られた化合物123 (5.0mg, 0.010mmol) をジクロロメタン (0.4mL) に溶解し、ピリジン (0.0025mL, 0.031mmol)、塩化アセチル (0.0015mL, 0.021mmol) を加え、室温で0.8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物124 (3.9mg, 収率72%) を得た。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.32 (s, 9H), 1.37 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.39 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.98 (dd, $J=5.2, 13.6\text{Hz}$, 1H), 4.64 (dd, $J=8.2, 13.5\text{Hz}$, 1H), 5.22 (dd, $J=5.4, 8.2\text{Hz}$, 1H), 5.68 (m, 1H), 7.24-7.38 (m, 5H), 9.08 (s, 1H)

FAB-MS (m/z): 526 ($M^+ + 1$)

実施例118 (化合物125)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、3'-ヒドロキシアセトフェノン (279mg, 2.05mmol) および4-エチルチオセミカルバジド (242mg, 2.03mmol) から、3'-ヒドロキシアセトフェノン=4-エチルチオセミカルバゾン (342mg, 70%) を得た。

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた3'-ヒドロキシアセトフェノン=4-エチルチオセミカルバゾン (200mg, 0.843mmol)、無水酢酸 (260mg, 2.53mmol) およびピリジン (108 μL , 1.34mmol) から、化合物125 (90mg, 60%) を得た。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.02 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.30 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.30-3.47 (br s, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H)

実施例119 (化合物126)

実施例65と同様にして、実施例118で得られた化合物125 (187mg, 0.515mg)、メタノール (10mL) および炭酸カリウム (1.00g, 7.24mmol) から、化合物126 (81mg, 49%) を得た。

^1H NMR (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.29 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 3H), 3.40 (br s, 2H), 6.65-6.80 (m, 3H), 7.13 (m, 1H), 11.6 (br s, 1H)

実施例120 (化合物127)

実施例66で得られた化合物69 (50.5mg, 0.172mmol) をジクロロメタン (0.5mL) に溶解した。この溶液にトリエチルアミン (17.4mg, 0.172mmol)、エチルイソシアネート (13.6 μL , 0.172mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に1mol/L塩酸、水を加え、分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=90/10/1) にて精製し、化合物127 (53.3mg, 85%) を得た。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.21 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 5.03 (br s, 1H), 7.06 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.35 (m, 3H), 8.41 (br s, 1H)

実施例 121 (化合物 128)

実施例 76 の工程 3 と同様にして、実施例 59 の工程 1 で得られた 3'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (398 mg, 1.90 mmol)、塩化イソブチリル (1.56 mL, 7.60 mmol) およびピリジン (721 mg, 9.12 mmol) から、化合物 128 (500 mg, 63%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.09 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J=7.3$ Hz, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 7.00 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.25–7.33 (m, 2H), 7.93 (br s, 1H)

10

実施例 122 (化合物 129)

実施例 65 と同様にして、実施例 121 で得られた化合物 128 (420 mg, 1.00 mmol) および炭酸カリウム (1.00 g, 7.24 mmol) から、化合物 129 (298 mg, 85%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.11 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.63 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.94 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.15 (br t, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H)

20

実施例 123 (化合物 130)

実施例 76 の工程 3 と同様にして、実施例 53 の工程 1 で得られた 2'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (253 mg, 1.11 mmol)、ピバロイルクロリド (546 μL , 4.44 mmol) およびピリジン (389 μL , 4.80 mmol) から、化合物 130 (389 mg, 88%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 7.20–7.27 (m, 2H), 7.35–7.43 (m, 2H), 7.95 (br s, 1H)

30

実施例 124 (化合物 131)

実施例 76 の工程 3 と同様にして、実施例 53 の工程 1 で得られた 2'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (400 mg, 1.89 mmol)、塩化イソブチリル (594 μL , 5.67 mmol) およびピリジン (538 mg, 6.80 mmol) から、化合物 131 (389 mg, 86%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.25 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 7.22–7.28 (m, 2H), 7.37–7.45 (m, 2H), 7.96 (br s, 1H)

40

実施例 125 (化合物 132)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、1-(5-ブロモ-2-チエニル)エタノン (630 mg, 3.07 mmol) およびチオセミカルバジド (281 mg, 3.07 mmol) から、1-(5-ブロモ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン (7.33 mg, 86%) を得た。

工程 2: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(5-ブロモ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン (2.11 mg, 0.758 mmol) および無水酢酸 (10 mL) から、化合物 132 (158 mg, 58%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 6.84 (br s, 1H), 6.86 (b

50

r s, 1H), 8.29 (br s, 1H)

実施例126 (化合物133)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、1-(3-ブロモ-2-チエニル)エタノン(108mg, 0.388mmol)およびチオセミカルバジド(36.5mg, 0.399mmol)から、1-(3-ブロモ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾンを得た。

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-(3-ブロモ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾンおよび無水酢酸(10mL)から、化合物133(139mg, 99%)を得た。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.04 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 6.96 (br s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H)

10

実施例127 (化合物134)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、1-(3-クロロ-2-チエニル)エタノン(137mg, 0.853mmol)およびチオセミカルバジド(78mg, 0.853mmol)から、1-(3-クロロ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾンを得た。

工程2: 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-(3-クロロ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾンおよび無水酢酸(10mL)から、化合物134(158mg, 58%)を得た。

20

^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.14 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 6.89 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.28 (br s, 1H)

実施例128 (化合物135)

工程1: 実施例1の工程1と同様にして、1-(3-クロロ-2-チエニル)エタノン(92.9mg, 0.578mmol)およびチオセミカルバジド(52.9mg, 0.578mmol)から、1-(3-クロロ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(96.1mg, 71%)を得た。

工程2: 実施例76の工程3と同様にして、上記で得られた1-(3-クロロ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(86.9mg, 0.372mmol)、ピバロイルクロリド(138 μL , 1.12mmol)およびピリジン(108 μL , 1.34mmol)から、化合物134(90mg, 60%)を得た。

30

^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.33 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 6.90 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.97 (br s, 1H)

実施例129 (化合物136)

実施例11で得られた化合物14(41mg, 0.17mmol)をアセトニトリル(0.5mL)に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート(0.114mg, 0.522mmol)、DMA P(43mg, 0.35mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、化合物136(24mg, 41%)を得た。

40

^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.47 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.14-7.48 (m, 6H)

AP-MS (m/z): 334 ($\text{M}^- - 1$)

実施例130 (化合物137)

実施例11で得られた化合物14(74mg, 0.31mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解し、60%水素化ナトリウム(50mg, 1.3mmol)、ジメチルカルバモイルクロリド(0.116mL, 1.26mmol)を加え、室温で

50

1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝40／1、次いで酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝3／1）にて精製し、化合物137（44mg，46％）を得た。

^1H NMR（270MHz， CDCl_3 ） δ （ppm）：2.23（s，3H），2.37（s，3H），3.00（s，6H），7.20－7.45（m，5H）

AP-MS（ m/z ）：307（ $\text{M}^+ + 1$ ）

実施例131（化合物138）

工程1：臭化銅（II）（130mg，0.583mmol）をアセトニトリル（5.4mL）に溶解し、氷冷下垂硝酸tert-ブチル（0.093mL，0.78mmol）を加え、10分間攪拌した後、実施例11で得られた化合物14（180mg，0.486mmol）を加え、室温まで徐々に昇温しながら1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／18）にて精製し、3-アセチル-5-ブロモ-2-メチル-2-フェニル-1，3，4-チアジアリン（145mg，84％）を得た。

工程2：上記で得られた3-アセチル-5-ブロモ-2-メチル-2-フェニル-1，3，4-チアジアリン（50mg，0.17mmol）をジクロロメタン（0.5mL）に溶解し、ピペリジン（0.033mL，0.33mmol）を加え、室温で20分間攪拌した。さらに反応液にピペリジン（0.165mL，1.67mmol）を加え、同温度で5.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製し、化合物138（12mg，24％）を得た。

^1H NMR（270MHz， CDCl_3 ） δ （ppm）：1.60（m，6H），2.25（s，3H），2.40（s，3H），3.24（m，4H），7.20－7.39（m，3H），7.45（m，2H）

AP-MS（ m/z ）：304（ $\text{M}^+ + 1$ ）

実施例132（化合物139）

実施例131の工程2と同様にして、実施例131の工程1で得られた3-アセチル-5-ブロモ-2-メチル-2-フェニル-1，3，4-チアジアリン（61mg，0.20mmol）および4-メチルピペリジン（0.483mL，4.08mmol）から、化合物139（38mg，59％）を得た。

^1H NMR（270MHz， CDCl_3 ） δ （ppm）：0.96（d， $J=6.4\text{Hz}$ ，3H），1.25（m，2H），1.44－1.71（m，3H），2.25（s，3H），2.40（s，3H），2.88（m，2H），3.61（m，2H），7.20－7.49（m，3H），7.46（m，2H）

AP-MS（ m/z ）：318（ $\text{M}^+ + 1$ ）

実施例133（化合物140）

実施例111で得られた化合物118（50mg，0.15mmol）をジクロロメタン（2mL）に溶解し、ピリジン（0.031mL，0.38mmol）、ヘキサノイルクロリド（0.053mL，0.38mmol）を加え、室温で2.5時間攪拌した。さらに反応液にピリジン（0.012mL，0.15mmol）およびヘキサノイルクロリド（0.021mL，0.15mmol）を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝15／1）にて精製し、化合物140（52mg，80％）を得た。

^1H NMR（270MHz， CDCl_3 ） δ （ppm）：0.90（t， $J=6.6\text{Hz}$ ，3H），1.22－1.41（m，4H），1.64（m，2H），2.31（s，

10

20

30

40

50

3 H), 2.32 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 3.98 (dd, $J=5.4$, 13.9 Hz, 1 H), 4.60 (dd, $J=8.1$, 13.9 Hz, 1 H), 5.38 (dd, $J=5.4$, 8.1 Hz, 1 H), 7.20–7.44 (m, 5 H), 8.02 (s, 1 H)

AP-MS (m/z): 427 ($M^+ + 1$)

実施例 134 (化合物 141)

実施例 133 と同様にして、実施例 111 で得られた化合物 118 (100 mg, 0.305 mmol)、ピリジン (0.062 mL, 0.78 mmol) およびクロトノイルクロリド (0.075 mL, 0.78 mmol) から、化合物 141 (22 mg, 18%) を得た。

10

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.91 (dd, $J=1.7$, 7.0 Hz, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 3.99 (dd, $J=5.6$, 13.9 Hz, 1 H), 4.61 (dd, $J=7.6$, 13.9 Hz, 1 H), 5.51 (dd, $J=5.6$, 7.6 Hz, 1 H), 5.86 (dd, $J=1.7$, 15.2 Hz, 1 H), 7.03 (dd, $J=7.0$, 15.2 Hz, 1 H), 7.22–7.41 (m, 5 H), 8.49 (s, 1 H)

AP-MS (m/z): 397 ($M^+ + 1$)

実施例 135 (化合物 142)

実施例 133 と同様にして、実施例 111 で得られた化合物 118 (50 mg, 0.15 mmol)、ピリジン (0.062 mL, 0.76 mmol) およびシクロプロパンカルボニルクロリド (0.070 mL, 0.76 mmol) から、化合物 142 (42 mg, 70%) を得た。

20

^1H NMR (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 0.87–0.98 (m, 4 H), 1.77 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 3.97 (d, $J=14.0$ Hz, 1 H), 4.55 (d, $J=14.0$ Hz, 1 H), 7.22–7.42 (m, 5 H)

AP-MS (m/z): 397 ($M^+ + 1$)

実施例 136 (化合物 143)

実施例 133 と同様にして、実施例 111 で得られた化合物 118 (80 mg, 0.24 mmol)、ピリジン (0.069 mL, 0.85 mmol) および 2-アセトキシオブチリルクロリド (0.12 mL, 0.85 mmol) から、化合物 143 (24 mg, 22%) を得た。

30

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.65 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 3.99 (dd, $J=5.5$, 14.0 Hz, 1 H), 4.61 (dd, $J=8.1$, 14.0 Hz, 1 H), 5.39 (dd, $J=5.5$, 8.1 Hz, 1 H), 7.29–7.46 (m, 5 H), 8.53 (s, 1 H)

AP-MS (m/z): 457 ($M^+ + 1$)

実施例 137 (化合物 144)

実施例 136 で得られた化合物 143 (21 mg, 0.045 mmol) をメタノール (1.6 mL) および水 (0.8 mL) の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム (11 mg, 0.45 mmol) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1) にて精製し、化合物 144 (11 mg, 56%) を得た。

40

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.44 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.85 (br s, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 3.98 (dd, $J=5.6$, 13.9 Hz, 1 H), 4.63 (dd, $J=7.8$, 13.9 Hz, 1 H), 5.53 (dd, $J=5.6$, 7.8 Hz, 1 H), 7.25–7.42 (m, 5 H), 9.36 (s, 1 H)

50

AP-MS (m/z): 415 ($M^+ + 1$)

実施例 138 (化合物 145)

実施例 133 と同様にして、実施例 111 で得られた化合物 118 (50 mg, 0.15 mmol)、ピリジン (0.031 mL, 0.38 mmol) およびメトキシアセチルクロリド (0.035 mL, 0.38 mmol) から、化合物 145 (53 mg, 86%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.32 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.00 (dd, $J = 5.8, 13.9$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 7.8, 13.9$ Hz, 1H), 5.46 (dd, $J = 5.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.25–7.44 (m, 5H), 8.94 (s, 1H)

10

AP-MS (m/z): 401 ($M^+ + 1$)

実施例 139 (化合物 146)

実施例 133 と同様にして、実施例 111 で得られた化合物 118 (100 mg, 0.305 mmol)、ピリジン (0.062 mL, 0.76 mmol) およびクロロアセチルクロリド (0.061 mL, 0.76 mmol) から、化合物 146 (105 mg, 85%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.34 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 4.02 (dd, $J = 5.6, 14.0$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 7.8, 14.0$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 5.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.22–7.43 (m, 5H), 8.87 (s, 1H)

20

AP-MS (m/z): 405 ($M^+ + 1$)

実施例 140 (化合物 147)

実施例 139 で得られた化合物 146 (50 mg, 0.12 mmol) をメタノール (1 mL) に溶解し、50%ジメチルアミン水溶液 (0.033 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。さらに反応液に50%ジメチルアミン水溶液 (0.033 mL) を加え、同温度で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/アセトン = 1/1) にて精製し、化合物 147 (20 mg, 39%) を得た。

30

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.34 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.96 (s, 3H), 3.06 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 5.36 (br, 1H), 7.25–7.41 (m, 5H)

AP-MS (m/z): 414 ($M^+ + 1$)

実施例 141 (化合物 148)

実施例 133 と同様にして、実施例 111 で得られた化合物 118 (297 mg, 0.903 mmol)、ピリジン (0.183 mL, 2.26 mmol) および4-(クロロホルミル)酪酸メチル (0.312 mL, 2.26 mmol) から、化合物 148 (304 mg, 74%) を得た。

40

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.00 (m, 2H), 2.32–2.56 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.01 (dd, $J = 5.4, 13.9$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 7.9, 13.9$ Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 7.21–7.49 (m, 5H), 8.54 (s, 1H)

AP-MS (m/z): 457 ($M^+ + 1$)

実施例 142 (化合物 149)

実施例 137 と同様にして、実施例 141 で得られた化合物 148 (262 mg, 0.5

50

73 mmol) を水酸化リチウム一水和物 (206 mg, 4.91 mmol) で処理した後、反応液に氷および 0.5 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムとメタノールの混合溶媒で抽出した。抽出液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=43/7) にて精製し、化合物 149 (222 mg, 88%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.89 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.33 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.43 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.99 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 7.20–7.45 (m, 5H)

AP-MS (m/z): 441 ($\text{M}^- - 1$)

10

実施例 143 (化合物 150)

実施例 142 で得られた化合物 149 (83 mg, 0.19 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (3.2 mL) に溶解し、塩化チオニル (3.2 mL) を加え、60℃で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 150 (61 mg, 76%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.09 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.80 (t, $J=6.5$ Hz, 4H), 3.05 (s, 3H), 3.95 (dd, $J=3.7, 13.9$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J=9.6, 13.9$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J=3.7, 9.6$ Hz, 1H), 7.29–7.47 (m, 3H), 7.58 (m, 2H)

20

AP-MS (m/z): 425 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 144 (化合物 151)

実施例 133 と同様にして、実施例 111 で得られた化合物 118 (100 mg, 0.305 mmol)、ピリジン (0.062 mL, 0.76 mmol) および 4-ブロモブチリクロリド (0.088 mL, 0.76 mmol) から、化合物 151 (113 mg, 78%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.20 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.55 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.47 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.99 (dd, $J=5.5, 13.9$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J=7.9, 13.9$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J=5.5, 7.9$ Hz, 1H), 7.23–7.42 (m, 5H), 8.18 (s, 1H)

30

AP-MS (m/z): 476 ($\text{M}^- - 1$)

実施例 145 (化合物 152)

実施例 144 で得られた化合物 151 (70 mg, 0.15 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (1.8 mL) に溶解し、60%水素化ナトリウム (9 mg, 0.2 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物 152 (51 mg, 88%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.20 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.93 (m, 2H), 3.99 (dd, $J=5.5, 13.9$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J=8.1, 13.9$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J=5.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.25–7.44 (m, 5H)

40

AP-MS (m/z): 397 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 146 (化合物 153)

実施例 133 と同様にして、実施例 111 で得られた化合物 118 (100 mg, 0.305 mmol)、ピリジン (0.087 mL, 1.1 mmol) および 5-ブロモバレリクロリド (0.143 mL, 1.07 mmol) から、化合物 153 (120 mg, 80%) を得た。

50

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.75–1.98 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 2.36 (t, $J=7.0$ Hz, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 3.40 (t, $J=6.2$ Hz, 2 H), 3.99 (dd, $J=5.5$, 13.9 Hz, 1 H), 4.61 (dd, $J=7.9$, 13.9 Hz, 1 H), 5.40 (dd, $J=5.5$, 7.9 Hz, 1 H), 7.23–7.42 (m, 5 H), 8.22 (s, 1 H)

AP-MS (m/z): 491, 493 ($M^+ + 1$)

実施例 147 (化合物 154)

実施例 145 と同様にして、実施例 146 で得られた化合物 153 (60 mg, 0.12 mmol) および 60% 水素化ナトリウム (7 mg, 0.2 mmol) から、化合物 154 (36 mg, 72%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.81–2.02 (m, 4 H), 2.36 (s, 3 H), 2.54 (m, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 3.85 (m, 2 H), 3.95 (dd, $J=4.8$, 13.8 Hz, 1 H), 4.56 (dd, $J=8.4$, 13.8 Hz, 1 H), 5.41 (dd, $J=4.8$, 8.4 Hz, 1 H), 7.25–7.41 (m, 5 H)

AP-MS (m/z): 411 ($M^+ + 1$)

実施例 148 (化合物 155)

実施例 133 と同様にして、実施例 111 で得られた化合物 118 (99 mg, 0.30 mmol)、ピリジン (0.061 mL, 0.75 mmol) および 6-ブロモヘキサノイルクロリド (0.115 mL, 0.754 mmol) から、化合物 155 (122 mg, 80%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.40–1.77 (m, 4 H), 1.87 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.35 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 3.40 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H), 3.99 (dd, $J=5.4$, 14.0 Hz, 1 H), 4.60 (dd, $J=7.9$, 14.0 Hz, 1 H), 5.36 (dd, $J=5.4$, 7.9 Hz, 1 H), 7.20–7.43 (m, 5 H), 8.06 (s, 1 H)

AP-MS (m/z): 505, 507 ($M^+ + 1$)

実施例 149 (化合物 156)

実施例 145 と同様にして、実施例 148 で得られた化合物 155 (63 mg, 0.12 mmol) および 60% 水素化ナトリウム (7 mg, 0.2 mmol) から、化合物 156 (17 mg, 32%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.55–1.78 (m, 6 H), 2.19 (s, 3 H), 2.68 (m, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 3.87 (dd, $J=7.9$, 13.7 Hz, 1 H), 4.12 (m, 2 H), 4.29 (dd, $J=5.6$, 13.7 Hz, 1 H), 7.20–7.41 (m, 6 H)

AP-MS (m/z): 425 ($M^+ + 1$)

実施例 150 (化合物 157)

実施例 92 で得られた化合物 99 (1.50 g, 3.21 mmol) をメタノール (30 mL) に溶解し、50℃で水素化ホウ素ナトリウム (1.21 g, 32.0 mmol) を徐々に加え、同温度で 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて精製し、化合物 157 (0.26 g, 21%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.31 (s, 9 H), 2.62 (m, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 3.22 (m, 1 H), 3.41 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 4.21 (s, 2 H), 4.79 (m, 1 H), 7.19–7.38 (m, 5 H)

AP-MS (m/z): 385 ($M^+ + 1$)

10

20

30

40

50

実施例 151 (化合物 158)

実施例 133 と同様にして、実施例 150 で得られた化合物 157 (97 mg, 0.25 mmol)、ピリジン (0.051 mL, 0.63 mmol) および 4-ブロモブチリルクロリド (0.073 mL, 0.63 mmol) から、化合物 158 (114 mg, 85%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.32 (s, 9H), 2.22 (m, 2H), 2.58 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.49 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.45 (br t, 1H), 7.21–7.39 (m, 5H), 8.00 (s, 1H)

AP-MS (m/z): 533, 535 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 152 (化合物 159)

実施例 145 と同様にして、実施例 151 で得られた化合物 158 (110 mg, 0.206 mmol) および 60% 水素化ナトリウム (12 mg, 0.31 mmol) から、化合物 159 (64 mg, 68%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.34 (s, 9H), 2.23 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 4.01 (br t, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.20–7.37 (m, 5H)

AP-MS (m/z): 453 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 153 (化合物 160)

実施例 112 で得られた化合物 119 (21 mg, 0.052 mmol) をトルエン (1 mL) および テトラヒドロフラン (1 mL) の混合溶媒に溶解し、2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3-ジチア-2, 4-ジホスホエタン-2, 4-ジスルフィド (ローソンズ試薬; Lawesson's reagent) (43 mg, 0.11 mmol) を加え、90 °C で 5 時間攪拌した。反応液を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて精製し、化合物 160 (15 mg, 67%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.30 (s, 9H), 2.76 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 4.08 (dd, $J=7.3, 13.8$ Hz, 1H), 5.03 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J=7.3, 13.8$ Hz, 1H), 7.26–7.42 (m, 5H), 8.16 (s, 1H)

AP-MS (m/z): 429 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 154 (化合物 161)

実施例 100 と同様にして、実施例 99 で得られた化合物 106 (0.165 g, 0.393 mmol)、オキサリルクロリド (2 mL)、2-(メチルアミノ) エタノール (295 mg, 3.93 mmol) および トリエチルアミン (476 mg, 4.72 mmol) から、化合物 161 (70 mg, 37%) を得た。

AP-MS (m/z): 475 ($\text{M}^- - 1$)

実施例 155 (化合物 162)

実施例 100 と同様にして、実施例 99 で得られた化合物 106 (0.165 g, 0.393 mmol)、オキサリルクロリド (2 mL) および ジエタノールアミン (413 mg, 3.93 mmol) から、化合物 162 (135 mg, 68%) を得た。

AP-MS (m/z): 507 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 156 (化合物 163 および 化合物 164)

実施例 100 と同様にして、実施例 99 で得られた化合物 106 (0.099 g, 0.237 mmol)、オキサリルクロリド (1.25 mL) および 3-アミノ-1, 2-プロパンジオール (92 μL , 1.19 mmol) から、化合物 163 (6.2 mg, 5%) および 化合物 164 (36.1 mg, 31%) を得た。

化合物 163

AP-MS (m/z) : 493 ($M^+ + 1$)

化合物 164

AP-MS (m/z) : 493 ($M^+ + 1$)

実施例 157 (化合物 165)

実施例 100 と同様にして、実施例 108 で得られた化合物 115 (0.102 g, 0.236 mmol)、オキサリルクロリド (1.25 mL) および 2-アミノエタノール (144 mg, 2.36 mmol) から、化合物 165 (37 mg, 33%) を得た。

AP-MS (m/z) : 477 ($M^+ + 1$)

実施例 158 (化合物 166)

実施例 98 で得られた化合物 105 (0.200 g, 0.461 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、0 °C で水素化リチウムアルミニウム (30 mg, 0.791 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水、30% 水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1) にて精製し、化合物 166 (64.0 mg, 34%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 7.21–7.38 (m, 5H), 7.95 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 404 ($M^- - 1$)

実施例 159 (化合物 167)

実施例 158 で得られた化合物 166 (0.0448 g, 0.110 mmol) を N, N-ジメチルアセトアミド (0.5 mL) に溶解し、0 °C で攪拌しながらスルファモイルクロリド (51.1 mg, 0.442 mmol) を加え、0 °C で 20 分間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌した後、析出した固体を濾取し、減圧乾燥した。得られた固体を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 30/1) にて精製し、化合物 167 (30.2 mg, 57%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.89 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.08 (br s, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.93 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 483 ($M^- - 1$)

実施例 160 (化合物 168 および化合物 169)

工程 1 : 2-アミノアセトフェノン塩酸塩 (4.56 g, 26.6 mmol) をジクロロメタン (250 mL) に溶解し、トリエチルアミン (9.30 mL, 66.7 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を 0 °C に冷却した後、クロロメタンスルホニルクロリド (純度 90%, 3.60 mL, 36.3 mmol) を加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応液に 2 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、乾燥して 2-(クロロメチルスルホニルアミノ)アセトフェノン (5.00 g, 76%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 4.67 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.54 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.01 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 247 (M^+)

工程 2 : 上記で得られた 2-(クロロメチルスルホニルアミノ)アセトフェノン (1.00 g, 4.05 mmol) とチオセミカルバジド塩酸塩 (1.03 g, 8.07 mmol) をメタノール (60 mL) に溶解した。この溶液に濃塩酸 (1.00 mL) を加え、60 °C で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水

10

20

30

40

50

溶液を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／1および2／1）にて精製し、2-（クロロメチルスルホニルアミノ）アセトフェノン＝チオセミカルバゾン（0.51 g, 40%）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4.17 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.37–7.42 (m, 3H), 7.52–7.56 (m, 2H), 8.13 (br s, 1H), 8.48 (br, 2H), 8.85 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 319 (M^+)

工程3：上記で得られた2-（クロロメチルスルホニルアミノ）アセトフェノン＝チオセミカルバゾン（7.48 g, 23.4 mmol）をクロロホルム（250 mL）に溶解し、ピリジン（11.4 mL, 141 mmol）、ピバロイルクロリド（8.70 mL, 70.6 mmol）を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に無水酢酸（4.40 mL, 46.6 mmol）を加え、さらに室温で15時間攪拌した。反応液に2 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／1および2／1）にて精製し、化合物168（3.56 g, 25%）および化合物169（1.77 g, 14%）を得た。

化合物168

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.16 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 4.00 (dd, $J=11.3$, 8.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, $J=11.3$, 2.5 Hz, 1H), 4.91 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.28–7.39 (m, 5H), 8.10 (br s, 1H), 11.2 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 446 (M^+)

化合物169

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.95 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.25–7.39 (m, 5H), 8.08 (br s, 1H), 11.6 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 404 (M^+)

実施例161（化合物170および化合物171）

工程1：2-アミノアセトフェノン塩酸塩（1.00 g, 5.85 mmol）をジクロロメタン（50 mL）に溶解し、トリエチルアミン（2.50 mL, 17.9 mmol）を加え、室温で10分間攪拌した。反応液を0℃に冷却した後、クロロエタンスルホニルクロリド（0.92 mL, 8.80 mmol）を加え、同温度で15分間攪拌した。反応液に2 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチルと*n*-ヘキサンの混合溶媒を加えて結晶化し、2-（ビニルスルホニルアミノ）アセトフェノン（0.42 g, 32%）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.54 (d, $J=4.5$ Hz, 2H), 5.42 (br s, 1H), 5.94 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 6.53 (br dd, $J=16.2$, 9.9 Hz, 1H), 7.52 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 7.65 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J=5.1$ Hz, 1H)

AP-MS (m/z): 225 (M^+)

工程2：上記で得られた2-（ビニルスルホニルアミノ）アセトフェノン（0.32 g, 1.42 mmol）とチオセミカルバジド塩酸塩（0.27 g, 2.13 mmol）をメタノール（20 mL）に溶解した。この溶液に濃塩酸（2滴）を加え、室温で3時間攪拌

10

20

30

40

50

した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／1）にて精製し、2-（ビニルスルホニルアミノ）アセトフェノン＝チオセミカルバゾン（0.25 g, 58%）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.10 (s, 2H), 5.97 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J=16.8, 9.9$ Hz, 1H), 7.24–7.27 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.52–7.53 (m, 3H), 7.81 (br s, 1H), 8.70 (m, 1H)

10

AP-MS (m/z): 297 (M^+)

工程3: 上記で得られた2-（ビニルスルホニルアミノ）アセトフェノン＝チオセミカルバゾン（0.25 g, 0.83 mmol）をアセトン（10 mL）に溶解し、ピリジン（0.34 mL, 4.17 mmol）、ピバロイルクロリド（0.31 mL, 2.50 mmol）を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に無水酢酸（0.16 mL, 1.66 mmol）を加え、さらに3日間室温で攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと2 mol/L 塩酸を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／1）にて精製し、化合物170（0.18 g, 52%）と化合物171（0.10 g, 26%）を得た。

20

化合物170

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.27 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 3.87 (dd, $J=13.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J=13.4, 7.9$ Hz, 1H), 5.57 (br s, 1H), 5.92 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J=16.5, 9.9$ Hz, 1H), 7.27–7.34 (m, 5H), 8.22 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 424 (M^+)

化合物171

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 3.85 (dd, $J=13.5, 4.8$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J=13.5, 8.1$ Hz, 1H), 5.29 (br s, 1H), 5.93 (br d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.27 (br d, $J=16.5$ Hz, 1H), 6.53 (br dd, $J=16.4, 9.6$ Hz, 1H), 7.27–7.34 (m, 5H), 8.06 (br s, 1H)

30

AP-MS (m/z): 466 (M^+)

実施例162（化合物172）

実施例161の工程3で得られた化合物170（0.05 g, 0.11 mmol）をアセトニトリル（3 mL）に溶解し、モルホリン（0.10 mL）を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10／1）にて精製し、化合物172（0.04 g, 77%）を得た。

40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.27 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.42–2.45 (m, 4H), 2.78 (dq, $J=16.5, 6.0$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.65–3.68 (m, 4H), 4.04 (dd, $J=14.1, 4.8$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J=14.1, 7.5$ Hz, 1H), 5.73 (br s, 1H), 7.30–7.38 (m, 5H), 8.05 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 511 (M^+)

実施例163（化合物173）

実施例162と同様にして、実施例161の工程3で得られた化合物170（0.05 g

50

、0.11mmol) および70%エチルアミン水溶液(0.10mL) から、化合物173(0.03g, 66%)を得た。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.27 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.65 (quin, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.05–3.09 (m, 2H), 3.18–3.20 (m, 2H), 4.00 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 4.55 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 7.30–7.37 (m, 5H), 8.07 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 470 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例164 (化合物174)

実施例162と同様にして、実施例161の工程3で得られた化合物170(0.05g, 0.11mmol) および2mol/Lジメチルアミンのメタノール溶液(0.10mL) から、化合物174(0.03g, 67%)を得た。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.26 (s, 9H), 2.24 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.71–2.81 (m, 2H), 3.12–3.19 (m, 2H), 4.00 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 6.00 (br s, 1H), 7.31–7.36 (m, 5H), 8.06 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 469 (M^+)

実施例165 (化合物175)

実施例162と同様にして、実施例161の工程3で得られた化合物170(0.05g, 0.11mmol) および2-アミノエタノール(0.10mL) から、化合物175(0.03g, 52%)を得た。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.26 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 2.65–2.78 (m, 2H), 3.08–3.30 (m, 4H), 3.64 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.98 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 4.54 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 7.26–7.38 (m, 5H), 8.25 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 485 (M^+)

実施例166 (化合物176)

実施例162と同様にして、実施例161の工程3で得られた化合物171(0.05g, 0.11mmol) および70%エチルアミン水溶液(0.10mL) から化合物176(0.01g, 26%)を得た。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.18 (m, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.63 (quin, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.73 (br q, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 2.84 (br q, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 3.18 (br t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 4.02 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.58 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 5.85 (br s, 1H), 7.27–7.35 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 512 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例167 (化合物177)

実施例162と同様にして、実施例161の工程3で得られた化合物171(0.05g, 0.11mmol) および2mol/Lジメチルアミンのメタノール溶液(0.10mL) から、化合物177(0.02g, 39%)を得た。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.28 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.25 (s, 6H), 2.73 (br q, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 2.84 (br q, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 3.18 (br t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 4.02 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.58 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 5.85 (br s, 1H), 7.27–7.35 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 512 ($\text{M}^+ + 1$)

10

20

30

40

50

実施例 168 (化合物 178)

実施例 11 と同様にして、実施例 98 の工程 1 で得られたカルボメトキシプロピオフェノン=チオセミカルバゾン (0.144 g, 0.543 mmol)、無水酢酸 (77 μ L, 0.814 mmol) およびピリジン (79 μ L, 0.977 mmol) から、化合物 178 (64.0 mg, 38%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.13 (s, 3H), 2.20–2.70 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 6.52 (br s, 2H), 7.20–7.35 (m, 5H)

実施例 169 (化合物 179)

実施例 15 と同様にして、実施例 168 で得られた化合物 178 (0.0200 g, 0.0650 mmol)、ピバロイルクロリド (16 μ L, 0.130 mmol) およびピリジン (15 μ L, 0.182 mmol) から、化合物 179 (24.0 mg, 94%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.30 (s, 9H), 2.10 (s, 3H), 2.17–2.75 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 7.18–7.32 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 390 ($M^- - 1$)

実施例 170 (化合物 180)

実施例 93 で得られた化合物 100 (304 mg, 0.0690 mmol) と塩化セリウム七水和物 (257 mg, 0.690 mmol) をメタノール (800 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (522 mg, 13.8 mmol) を少しずつ加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1 mol/L 塩酸 (100 mL) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/アセトン/酢酸エチル/n-ヘキサン=9/1/1/1) にて精製し、化合物 180 (217 mg, 85%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.14 (t, $J=7.0$ Hz, 6H), 2.68 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.18 (br s, 2H), 4.51 (br s, 1H), 7.30 (m, 5H)

AP-MS (m/z): 371 ($M^+ + 1$)

実施例 171 (化合物 181)

実施例 15 と同様にして、実施例 170 で得られた化合物 180 (100 mg, 0.270 mmol)、ピリジン (65.4 μ L, 0.810 mmol) およびピバロイルクロリド (83.4 μ L, 0.676 mmol) から、化合物 181 (87.3 mg, 71%) を得た。

AP-MS (m/z): 455 ($M^+ + 1$)

実施例 172 (化合物 182)

実施例 170 で得られた化合物 180 (60.6 mg, 0.170 mmol) をジクロロメタンに溶解し、ピリジン (63.2 μ L, 0.788 mmol) と 5-ブロモバレリルクロリド (23.0 μ L, 0.172 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をジメチルスルホキシド (0.3 mL) に溶解し、酢酸ナトリウム (58.7 mg) を加え、100 °C で 5 分間攪拌した。反応液に水 (20 mL)、1 mol/L 塩酸 (20 mL) を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/アセトン/酢酸エチル/n-ヘキサン=9/1/1/1) にて精製し、化合物 182 (42.5 mg, 45%) を得た。

AP-MS (m/z): 453 ($M^+ + 1$)

実施例 173 (化合物 183)

実施例 170 で得られた化合物 180 (100 mg, 0.270 mmol) とピリジン (

10

20

30

40

50

31.5 μL , 0.389 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、0℃で4-
 ブロモブチリルクロリド (37.5 μL , 0.324 mmol) を加え、室温で5時間攪
 拌した。反応液に1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を無水硫
 酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にメタノール (20 mL) と炭酸カリ
 ウム (1.0 g) を加え、室温で20分間激しく攪拌した。反応液に水と1 mol/L 塩
 酸を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留
 去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/アセトン/酢酸エ
 チル/n-ヘキサン=9/1/1/1) にて精製し、化合物183 (27.6 mg, 37
 %) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.15 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 2.22 (m, 2H), 2.55–2.67 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.31–3.47 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.91–3.98 (m, 2H), 5.0 (br s, 1H), 7.20–7.35 (m, 5H)

AP-MS (m/z): 437 ($\text{M}^- - 1$)

実施例174 (化合物184)

実施例173と同様にして、実施例170で得られた化合物180 (84.1 mg, 0.227 mmol) をピリジン (88.0 μL , 1.09 mmol) および5-ブロモバレ
 リルクロリド (121 μL , 0.908 mmol) で処理した後、メタノールおよび炭酸
 カリウム (1.0 g) で処理することにより、化合物184 (89.1 mg, 81%) を
 得た。

AP-MS (m/z): 485 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例175 (化合物185)

実施例92の工程3と同様にして、3-(メチルスルホニルアミノ)プロピオフェノン＝
 チオセミカルバゾン (14.4 g, 47.9 mmol)、塩化プロピオニル (16.7 mL, 192 mmol) およびピリジン (18.6 mL, 230 mmol) から、化合物1
 85 (16.7 g, 85%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.12 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.63 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 4.55 (br s, 1H), 7.20–7.35 (m, 5H), 8.01 (br s, 1H)

実施例176 (化合物186)

実施例170と同様にして、実施例175で得られた化合物185 (16.7 g, 40.5 mmol)、塩化セリウム七水和物 (15.1 g, 40.5 mmol) および水素化ホウ
 素ナトリウム (12.8 g, 338 mmol) から、化合物186 (11.7 g, 81%)
 を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.13 (t, $J=8.7$ Hz, 3H), 2.61–2.71 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.27–3.47 (m, 2H), 3.60–3.67 (m, 1H), 4.21 (br s, 2H), 4.65 (br s, 1H), 7.26–7.36 (m, 5H)

実施例177 (化合物187)

実施例15と同様にして、実施例176で得られた化合物186 (96.0 mg, 0.269 mmol)、ピリジン (65.4 μL , 0.810 mmol) およびピバロイルクロ
 リド (83.4 μL , 0.676 mmol) から、化合物187 (90.3 mg, 76%)
 を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.13 (t, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.28 (s, 9H), 2.66 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.58 (br s, 1H), 7.32 (m, 5H), 8.08 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 441 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 178 (化合物 188)

実施例 172 と同様にして、実施例 176 で得られた化合物 186 (100 mg, 0.221 mmol)、ピリジン (85 μ L, 1.05 mmol)、4-ブロモブチリルクロリド (110 μ L, 0.949 mmol) および炭酸カリウム (1.0 g) から、化合物 188 (42.5 mg, 45%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.14 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.50–2.81 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 4.52 (br s, 1H), 7.20–7.34 (m, 5H)

AP-MS (m/z): 424 ($M^- - 1$)

10

実施例 179 (化合物 189)

実施例 172 と同様にして、実施例 176 で得られた化合物 186 (60.6 mg, 0.170 mmol)、ピリジン (63.2 μ L, 0.788 mmol)、5-ブロモバレリルクロリド (110 μ L, 0.949 mmol) および炭酸カリウム (1.0 g) から、化合物 189 (27.6 mg, 37%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.14 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.79–1.99 (m, 4H), 2.54–2.75 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 3.19–3.27 (m, 2H), 3.57–3.68 (m, 1H), 3.83–3.95 (m, 2H), 4.36 (br s, 1H), 7.20–7.37 (m, 5H)

20

AP-MS (m/z): 439 ($M^+ + 1$)

実施例 180 (化合物 190)

実施例 170 と同様にして、実施例 98 で得られた化合物 105 (1.01 g, 2.33 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム (2.20 g, 58.2 mmol) から、化合物 190 (86.5 mg, 0.248 mmol) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.30 (s, 9H), 2.37–2.46 (m, 1H), 2.63–2.86 (m, 2H), 3.41–3.51 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.09 (br s, 2H), 7.22–7.43 (m, 5H)

実施例 181 (化合物 191)

30

実施例 133 と同様にして、実施例 180 で得られた化合物 190 (86.5 mg, 0.248 mmol) および 4-ブロモブチリルクロリド (57 μ L, 0.495 mmol) から、化合物 191 (89.5 mg, 29%) を得た。

AP-MS (m/z): 496 ($M^- - 1$)

実施例 182 (化合物 192)

実施例 181 で得られた化合物 191 (89.5 mg, 0.18 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) に溶解し、60% 水素化ナトリウム (14 mg, 0.359 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン = 2/1) にて精製し、化合物 192 (30.2 mg, 40%) を得た。

40

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.36 (s, 9H), 2.17–2.42 (m, 3H), 2.53–2.84 (m, 4H), 3.38–3.50 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.97 (m, 2H), 7.22–7.39 (m, 5H)

実施例 183 (化合物 193)

実施例 99 と同様にして、実施例 182 で得られた化合物 192 (30.2 mg, 0.723 mmol) および水酸化ナトリウム (8.7 mg, 0.217 mmol) から、化合物 193 (21.7 mg, 74%) を得た。

AP-MS (m/z): 402 ($M^- - 1$)

50

実施例 184 (化合物 194)

実施例 100 と同様にして、実施例 183 で得られた化合物 193 (21.7 mg, 0.054 mmol)、オキサリルクロリド (0.25 ml) および 2-アミノエタノール (16 μ L, 26.9 mmol) から、化合物 194 (7.3 mg, 30%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.34 (s, 9H), 2.17–2.28 (m, 3H), 2.54–2.82 (m, 2H), 3.34–3.46 (m, 3H), 3.72 (dd, $J=4.0, 6.0$ Hz, 2H), 3.96 (br q, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.32–7.34 (m, 5H)

実施例 185 (化合物 195)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2-アセトキシ-1-インダノン (4.1 g, 21.6 mmol) およびチオセミカルバジド塩酸塩 (3.0 g, 23.7 mmol) から、2-アセトキシ-1-インダノン=チオセミカルバゾン (3.23 g, 57%) を得た。

工程 2: 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2-アセトキシ-1-インダノン=チオセミカルバゾン (335.5 mg, 1.27 mmol)、ピリジン (13 mL) および無水酢酸 (136 μ L, 1.53 mmol) から、3-アセチル-5-アミノスピロ [1, 3, 4-チアジャゾリン-2, 1'-インダン]-2'-イルアセテート (187.4 mg, 48%) を得た。

工程 3: 上記で得られた 3-アセチル-5-アミノスピロ [1, 3, 4-チアジャゾリン-2, 1'-インダン]-2'-イルアセテート (163.8 mg) をジクロロメタン (2.0 mL) に溶解し、ピリジン (520 μ L, 6.44 mmol) とピバロイルクロリド (661 μ L, 5.36 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロフォルム/酢酸エチル = 3/2) にて精製し、ジアステレオマー混合物として化合物 195 (118.0 mg, 57%) を得た。

AP-MS (m/z): 390 ($M^+ + 1$)

実施例 186 (化合物 196)

実施例 185 で得られた化合物 195 (90.3 mg, 0.233 mmol) を 10% アンモニアのメタノール (4.8 mL) 溶液に溶解し、室温で 6 時間放置した。反応液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロフォルム/酢酸エチル = 3/2) にて精製し、ジアステレオマー混合物として化合物 196 (16.6 mg, 20%) を得た。

FAB-MS (m/z): 348 ($M^+ + 1$)

実施例 187 (化合物 197)

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様にして、4-アセトキシ-1-インダノン (2.51 g, 13.2 mmol) およびチオセミカルバジド塩酸塩 (1.85 g, 14.5 mmol) から、4-アセトキシ-1-インダノン=チオセミカルバゾン (2.78 g, 80%) を得た。

工程 2: 実施例 11 と同様にして、上記で得られた 4-アセトキシ-1-インダノン=チオセミカルバゾン (364.5 mg, 1.38 mmol)、無水酢酸 (123 μ L, 1.38 mmol) およびピリジン (112 μ L, 1.38 mmol) から、化合物 197 (193.9 mg, 39%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.18 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.59–2.68 (m, 1H), 2.76–2.86 (m, 1H), 3.09–3.30 (m, 2H), 4.17 (br s, 2H), 6.99 (dd, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.31 (m, 2H)

実施例 188 (化合物 198)

実施例 15 と同様にして、実施例 187 で得られた化合物 197 (108.8 mg, 0.356 mmol)、ピリジン (346 μ L, 4.28 mmol) およびピバロイルクロリ

10

20

30

40

50

ド (439 μ L, 3.56 mmol) から、化合物198 (136 mg, 98%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.34 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.56–2.63 (m, 1H), 2.79–2.92 (m, 1H), 3.08–3.22 (m, 2H), 6.98–7.03 (m, 1H), 7.28–7.31 (m, 2H), 8.08 (br s, 1H)

実施例189 (化合物199)

実施例186と同様にして、実施例188で得られた化合物198 (83.1 mg, 0.214 mmol) および10%アンモニアのメタノール (4.2 mL) 溶液から、化合物199 (70.0 mg, 94%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.34 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 2.58–2.67 (m, 1H), 2.81–2.91 (m, 1H), 3.07–3.27 (m, 2H), 5.25 (br s, 1H), 6.62 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H)

実施例190 (錠剤)

常法により、次の組成からなる錠剤を得る。

化合物1	5 mg
ラクトース	60 mg
馬鈴薯デンプン	30 mg
ポリビニルアルコール	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
タール色素	微量

産業上の利用可能性

本発明により、ヒト悪性腫瘍、例えば乳癌、胃癌、卵巣癌、大腸癌、肺癌、脳腫瘍、喉頭癌、血液系の癌、膀胱癌および前立腺癌を含む尿生殖管の癌、腎癌、皮膚癌、肝癌、脾癌、子宮癌等の治療等に有用なチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が提供される。また、チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤が提供される。

フロントページの続き

- (72)発明者 加藤 一彦
日本国静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内
- (72)発明者 太田 義久
日本国静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内
- (72)発明者 中井 龍一郎
日本国静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内
- (72)発明者 山下 順範
日本国静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内
- (72)発明者 高橋 健
日本国静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内
- (72)発明者 仲野 智久
日本国静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内
- (72)発明者 井野 洋二
日本国静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 米国特許第0 4 3 3 8 4 4 9 (U S, A)
特開2 0 0 0 - 2 0 4 0 7 7 (J P, A)
特開2 0 0 0 - 2 2 9 9 5 9 (J P, A)
特表2 0 0 1 - 5 1 1 1 8 8 (J P, A)
M. A. KHALIL, ARCH. PHARM., 1 9 9 3 年, V326, P489-492
AHMED A. FARGHALY, ARCH. PHARM. PHARM. MED. CHEM., 2 0 0 0 年, V333 N2-3, P53-57
EL-SAYEDA M., ALEXANDRIA JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 1 9 9 0 年, V4 N1, P77-79
HASSAN M. MOKHTAR, BULL. PHARM. SCI., ASSIUT UNIVERSITY, 1 9 9 5 年, V18 N2, P59-67
Chemical Abstracts, 1989, Vol.114, abstract No.62034, & Khalil, Mounir A., et al., "Synthesis of novel oxazolidine and thiadiazoline derivatives of 4(3H)-quizazolinone as potential anti-microbial agents", Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences, 1989, Vol.3, No.2, pp.221-224
Chemical Abstracts, 1989, Vol.114, abstract No.42661, & Awad, Laila L., et al., "Synthesis of some 5-(2-phenyl-1,2,3-triazol-4-yl)-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazoles", Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences, 1989, Vol.3, No.2, pp.119-121
SEHAM Y. HASSAN, J. SAUDI CHEM. SOC., 1 9 9 9 年, V3 N2, P171-176
TIAN-BAO HUANG, PHOSPHORUS, SULFUR AND SILICON AND THE RELATED ELEMENTS, 1 9 9 7 年, V122, P307-312
BAERBEL SCHULZE, ZEITSCHRIFT FUER CHEMIE, 1 9 8 9 年, V29 N5, P166-167
Yun Ding, et al., "Syntheses and anticancer activity of ribonucleoside analogues containing thio-substituted five-membered heterocyclic base", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1 9 9 7 年, Vol.7, No.13, pp.1607-1610

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B名)
C07D 285/135-285/14
C07D 417/04
A61K 31/433-31/5377
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)