

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-530130

(P2013-530130A)

(43) 公表日 平成25年7月25日(2013.7.25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 207/335 (2006.01)	C07D 207/335	4C031
C07D 213/36 (2006.01)	C07D 213/36 C S P	4C033
C07F 5/02 (2006.01)	C07F 5/02 F	4C036
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 1 1 1	4C037
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	4C055
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	(全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-505324 (P2013-505324)
 (86) (22) 出願日 平成23年4月21日 (2011.4.21)
 (85) 翻訳文提出日 平成24年12月21日 (2012.12.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2011/073118
 (87) 国際公開番号 W02011/131135
 (87) 国際公開日 平成23年10月27日 (2011.10.27)
 (31) 優先権主張番号 201010152113.5
 (32) 優先日 平成22年4月21日 (2010.4.21)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

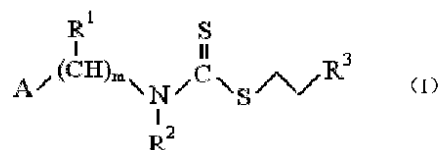
(71) 出願人 508369940
 北京大学
 中華人民共和国 100083 北京市海
 淀区学院路38号
 (74) 代理人 100110423
 弁理士 曾我 道治
 (74) 代理人 100111648
 弁理士 梶並 順
 (74) 代理人 100122437
 弁理士 大宅 一宏
 (74) 代理人 100161115
 弁理士 飯野 智史
 (72) 発明者 リー、ルンタオ
 中華人民共和国 100191 北京市海
 淀区学院路38号

最終頁に続く

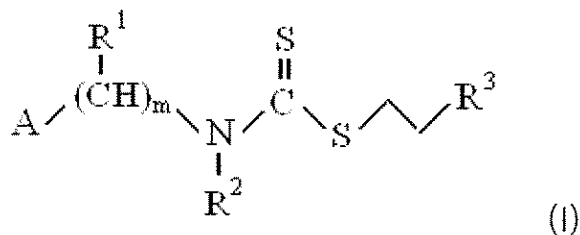
(54) 【発明の名称】 ヘテロアリール (アルキル) ジチオカルバメート化合物、その調製方法及び使用

(57) 【要約】

一般式 (I) で表されるヘテロアリール (アルキル) ジチオカルバメート化合物又はその薬学的な塩、それらの調製方法、及び抗腫瘍薬を調製するためのそれらの使用が開示される。式中、各置換基は本明細書に規定されるようなものである。化合物は、抗腫瘍剤として有用であり、好ましくは乳がん、肝がん、非小細胞肺がん、胃がん、結腸がん、白血病又は鼻腔がんの治療用の薬物の調製に有用である新規のチロシンキナーゼ阻害剤である。



【化1】

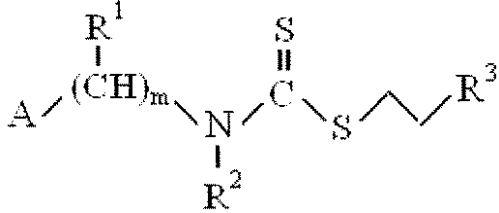


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) で表されるジチオカルバメート化合物：

【化 1】



10

(式中、

A は、窒素、酸素及び硫黄から選択される 1 つ又は複数のヘテロ原子を有する、置換した又は置換していない五員環又は六員環の複素環基であり、該複素環基はハロゲン、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、フェニル、フェノキシ、フリル、モルホリニル/モルホリノ、C₁ - 6 アルキルアミド及び C₁ - 4 アルコキシカルボニルから選択される 1 つ又は複数の置換基で置換されていてもよく、該複素環基がピリジルである場合、かかるピリジルはベンゼン基又は複素環基と結合していてもよく、かかる結合するベンゼン基又は複素環基は置換されていないか、又は C₁ - 4 アルキルで置換されており、

R¹ は、H、フェニル又は C₁ - 4 アルキルであり、

R² は、H 若しくは C₁ - 4 アルキルであり、

R³ は、シアノ、ボロノ、C₁ - 4 アルコキシカルボニル、アミノスルホニル、ベンジルスルフィニル若しくは C₁ - 4 アルキルスルフィニルであるか、又は

R² と R³ とが結び付き、窒素原子及び硫黄原子を含有する飽和若しくは不飽和の五員環若しくは六員環の複素環基を形成し、該複素環基は置換されていないか、若しくは 1 つ若しくは複数のヒドロキシ若しくは C₁ - 4 アルキルで置換されており、

m は 0 ~ 3 の整数である) 又はその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 2】

前記基 A が、置換した又は置換していない複素環基であり、該複素環基がピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル又はオキサジアゾリルから選択され、好ましくは該基 A が、置換した若しくは置換していないピリジル、又はベンゼン環若しくはモルホリン環と結合したピリジルであり、該結合するベンゼン環又はモルホリン環は置換されていないか、又はメチルで置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 3】

前記 C₁ - 4 アルキルがメチルであり、前記 C₁ - 4 アルコキシがメトキシであり、前記 C₁ - 4 アルコキシカルボニルがメトキシカルボニルであり、かつ/又は前記 C₁ - 6 アルキルアミドがベンチルアミドである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記 R³ 基がシアノである、請求項 3 に記載の化合物。

40

【請求項 5】

前記化合物が以下のものである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物：

3 - (フラン - 2 - イルメチル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 3 - チアジナン - 2 - チオン (化合物 1)、

2 - (メトキシカルボニル) エチル (フラン - 2 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 2)、

2 - シアノエチル (フラン - 2 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 3)、

3 - (フラン - 2 - イルメチル) - 4 - ヒドロキシ - 4, 5 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 3 - チアジン - 2 - チオン (化合物 4)、

2 - スルファモイルエチル (フラン - 2 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 5)

50

- 、
- 2 - ボロノエチル (フラン - 2 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 6)、
- 2 - (メチルスルフィニル) エチル (フラン - 2 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 7)、
- 2 - (ベンジルスルフィニル) エチル (フラン - 2 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 8)、
- 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 3 - チアジナン - 2 - チオン (化合物 9)、
- 2 - (メトキシカルボニル) エチル (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 10)、
- 2 - シアノエチル (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 11)、
- 4 - ヒドロキシ - 4, 5 - ジメチル - 3 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 3 - チアジン - 2 - チオン (化合物 12)、
- 2 - スルファモイルエチル (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 13)、
- 2 - ボロノエチル (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 14)、
- 2 - (メチルスルフィニル) エチル (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 15)、
- 2 - (ベンジルスルフィニル) エチル (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 16)、
- 2 - シアノエチル [(4 - ピバルアミドピリジン - 3 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 17)、
- 2 - シアノエチル (キノリン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 18)、
- 2 - シアノエチル [2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] ジチオカルバメート (化合物 19)、
- 2 - シアノエチル [(2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 20)、
- 2 - シアノエチル [(6 - メトキシカルボニルピリジン - 3 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 21)、
- 2 - シアノエチル [(4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 22)、
- 2 - シアノエチル [(5 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 23)、
- 2 - シアノエチル [(5 - プロモピリジン - 3 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 24)、
- 2 - シアノエチル { [6 - (フラン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ジチオカルバメート (化合物 25)、
- 2 - シアノエチル [(4 - メチル - 3, 4, 4 a, 8 a - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 7 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 26)、
- 2 - シアノエチル [(6 - フェノキシピリジン - 3 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 27)、
- 2 - シアノエチル (ピリジン - 4 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 28)、
- 2 - シアノエチル N - メチル - (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 29)、
- 2 - シアノエチルピリジン - 3 - イルジチオカルバメート (化合物 30)、
- 2 - シアノエチル [フェニル (ピリジン - 3 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 31)、
- 2 - シアノエチル [1 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] ジチオカルバメート (化合物 32)、

- 2 - シアノエチル [(6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 3 3) 、
 2 - シアノエチル [(4 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 5 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 3 4) 、
 2 - シアノエチル [(5 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 3 5) 、
 2 - シアノエチル (ピリミジン - 5 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 3 6) 、
 2 - シアノエチル [(1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 3 7) 、
 2 - シアノエチル (チアゾール - 2 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 3 8) 、
 2 - シアノエチル (ピラジン - 2 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 3 9) 、
 2 - シアノエチル [(5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 4 0) 、
 2 - シアノエチル [(2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 4 1) 、
 2 - シアノエチル [3 - (ピリジン - 3 - イル) プロピル] ジチオカルバメート (化合物 4 2) 、
 2 - シアノエチル (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメートヒドロクロライド (化合物 4 3) 、
 2 - シアノエチル [2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] ジチオカルバメートヒドロクロライド (化合物 4 4) 、
 2 - シアノエチル [(5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 4 5) 、
 2 - シアノエチル [(1 H - ピロール - 2 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 4 6) 、及び
 2 - (ブトキシカルボニル) エチル (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 4 7) 。

10

20

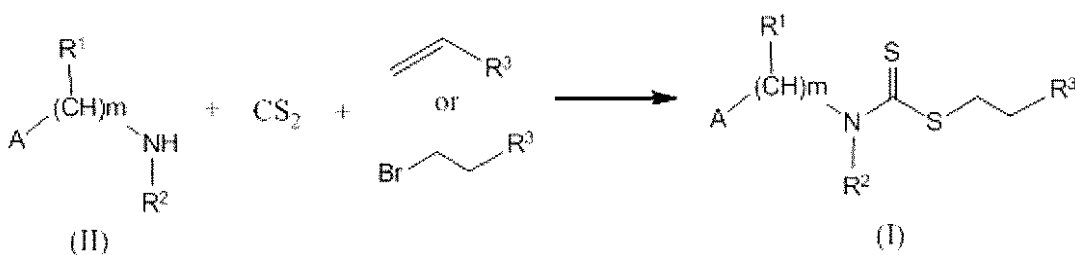
30

40

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を調製する方法であって、該方法が初めに、以下の経路：

【化 2】



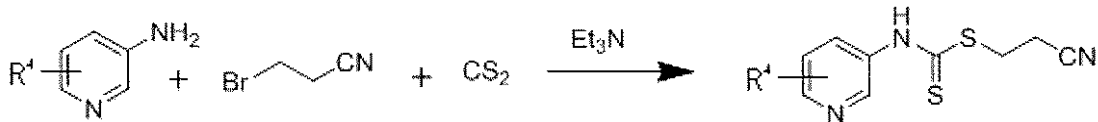
(ここで一般式 (I) 及び一般式 (II) における各基は請求項 1 ~ 5 に規定されるようなものである) に従って一般式 (I) の化合物を調製することを含み、

必要に応じて、該化合物の薬学的に許容可能な塩を化学分野の日常的な塩生成プロセスに従って調製することができる、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を調製する方法。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を調製する方法であって、前記一般式 (I) の化合物の基 A が、置換した又は置換していないピリジルであり、R³ はシアノである場合、かかる化合物を、以下の経路：

【化 3】



(ここで基 R^4 は前記基 A の置換基であり、該置換基はハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フェニル、フェノキシ、フリル、オキサジニル、アミド及び C_{1-4} アルコシカルボニルから選択される 1 つ若しくは複数の基、又は前記ピリジルと結合したモルホリン環若しくはベンゼン環である) に従って調製することができ、

必要に応じて、該化合物の薬学的に許容可能な塩を化学分野の日常的な塩生成プロセスに従って調製することができる、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を調製する方法。

10

【請求項 8】

活性成分として、治療上有効な量の請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含有し、任意で 1 つ又は複数の医薬担体を含有する医薬組成物であって、好ましくは該医薬組成物における該活性成分の含量が、該組成物の総重量の 0.5% ~ 99% であり、該医薬担体の含量が、該組成物の総重量の 1% ~ 99.5% である、医薬組成物。

【請求項 9】

前記組成物が経口投与又は非経口投与用の形態に配合され、非経口投与用の形態が、注射投与、局所投与、吸入投与、直腸投与又は埋め込みによる投与用の形態を含み、経口投与用の形態が、錠剤、カプセル、顆粒又は薬学的に許容可能な液体製剤であり、好ましくは該錠剤は、フィルムコーティング形態、腸溶性形態、持続放出形態又は定量放出形態である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 10】

チロシンキナーゼ阻害剤の調製のための請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 8 若しくは 9 に記載の医薬組成物の使用であって、該チロシンキナーゼ阻害剤が抗腫瘍薬であり、好ましくは該抗腫瘍薬が、乳がん、肝がん、非小細胞肺がん、胃がん、直腸がん、白血病又は鼻腔がんを治療するのに使用される、チロシンキナーゼ阻害剤の調製のための請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 8 若しくは 9 に記載の医薬組成物の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規のタイプのヘテロアリアル(アルキル)ジチオカルバメート化合物、その調製方法及び使用に関し、本発明の化合物は新規のタイプのチロシンキナーゼ阻害剤であり、抗腫瘍薬として使用することができる。

【背景技術】

【0002】

上皮成長因子受容体 (ErbB) ファミリーは、チロシンキナーゼの I 型ファミリーに属しており、4 つの成員を有する: ErbB-1 (EGFR)、ErbB-2 (HER-2)、ErbB-3 及び ErbB-4。膀胱がん、乳がん、結腸直腸がん、肺がん等の腫瘍細胞において、EGFR 及び HER-2 の両方が過剰発現され、固形腫瘍がそれらの過剰発現と密接に関係していることが、研究により実証されている。そのためここ数年、標的として EGFR 及び HER-2 を用いた抗腫瘍薬の研究が大いに注目されている。

40

【0003】

これまでに知られている EGFR 阻害剤及び HER-2 阻害剤には、主に 5 つの構造タイプが含まれている: 4-アミノキナゾリン、4-アミノ-3-シアノキノリン、ベンザルマロノニトリル、サリチルアミド及びピロロトリアジン。これら 5 つの構造タイプの中で、特許文献 1 及び特許文献 2 及び特許文献 3 で開示された化合物のように、4-アミノ

50

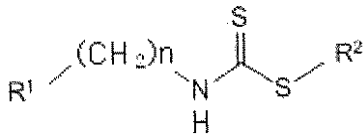
キナゾリン及び4-アミノ-3-シアノキノリンが最も研究されている。強い抗腫瘍活性を有する多様な化合物が見出されており、それらの一部が臨床的に用いられている。

【0004】

ジチオカルバメート化合物は、別のタイプの抗腫瘍化合物であり、特許文献4は、一連のジチオカルバメート化合物を開示している：

【0005】

【化1】



10

【0006】

(式中、 R^1 はシクロアルキル、アリアル又はベンゾピロリル、ベンゾフリル、又はベンゾチエニルである)。この化合物は抗腫瘍薬として使用することができる。Runtao Li et al. は、特許文献5、特許文献6及び特許文献7において、 R^1 及び R^2 が異なるタイプである多様なかかる化合物を開示している。

【0007】

従来技術におけるジチオカルバメート化合物の研究結果、及び多くの実験を通じた上皮成長因子受容体阻害剤(EGFR阻害剤)の研究開発によって、本発明者らは、新規の構造、強い活性、高い選択性及び低い毒性を有する一連の上皮成長因子受容体阻害剤を開発した。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】中国特許出願第200610023526.7号

【特許文献2】国際公開第2008/0033748号

【特許文献3】国際公開第2008/0033749号

【特許文献4】国際公開第2007/050963号

【特許文献5】中国特許出願第01118399.3号

【特許文献6】中国特許出願第200410054686.9号

【特許文献7】中国特許出願第200910143757.5号

30

【発明の概要】

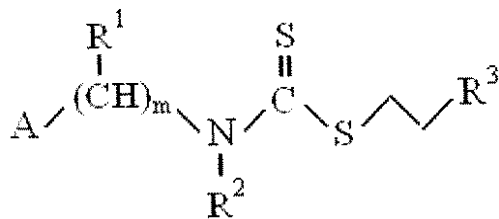
【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の目的は、一般式(I)で表される、新規の構造を有する一連の化合物：

【0010】

【化2】



(I)

40

【0011】

(式中、

Aは、窒素、酸素及び硫黄から選択される1つ又は複数のヘテロ原子を有する、置換した又は置換していない五員環又は六員環の複素環基であり、複素環基はハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フェニル、フェノキシ、フリル、モルホリニル/モルホリノ、 C_{1-6} アルキルアミド及び C_{1-4} アルコキシカルボニルから選択される1つ又は複数の置換基で置換されていてもよく、複素環基がピリジルである場合、ピリジルは

50

ベンゼン基又は複素環基と結合していてもよく、かかる結合するベンゼン基又は複素環基は置換されていないか、又は C_{1-4} アルキルで置換されており、

R^1 は、H、フェニル又は C_{1-4} アルキルであり、

R^2 は、H若しくは C_{1-4} アルキルであり、

R^3 は、シアノ、ボロノ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、アミノスルホニル、ベンジルスルフィニル若しくは C_{1-4} アルキルスルフィニルであるか、又は

R^2 と R^3 とが結び付き、窒素原子及び硫黄原子を含有する飽和若しくは不飽和の五員環若しくは六員環の複素環基を形成し、複素環基は置換されていないか、若しくは1つ若しくは複数のヒドロキシ若しくは C_{1-4} アルキルで置換されており、

mは0~3の整数である)又はその薬学的に許容可能な塩を提供することである。

10

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明の化合物では、基Aは置換した又は置換していない複素環基であり、好ましくは基Aは、置換した又は置換していないピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル又はオキサジアゾリルであり、ここで複素環基はハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フェニル、フェノキシ、フリル、モルホリニル/モルホリノ、 C_{1-6} アルキルアミド及び C_{1-4} アルコキシカルボニルから選択される1つ又は複数の置換基で置換していてもよく、又は複素環基がピリジルである場合、ピリジルはベンゼン基又は複素環基と結合していてもよく、結合するベンゼン基又は複素環基は置換されていないか、又は C_{1-4} アルキルで置換されている。

20

【0013】

本発明の化合物の上記の規定において、本明細書で用いられる「 C_{1-4} アルキル」という用語は、1個~4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の飽和アルキルラジカル、好ましくは1個~3個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキルラジカル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル等、より好ましくはメチル及びエチル、最も好ましくはメチルを表す。

【0014】

本発明の化合物の上記の規定において、本明細書で用いられる「 C_{1-4} アルコキシ」という用語は、1個~4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の飽和アルコキシラジカル、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ又はイソプロポキシ、好ましくはメトキシ又はエトキシ、より好ましくはメトキシを表す。

30

【0015】

本発明の化合物の上記の規定において、本明細書で用いられる「 C_{1-4} アルコキシカルボニル」という用語は、1個~4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の飽和アルコキシカルボニルラジカル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル又はイソプロポキシカルボニル、好ましくはメトキシカルボニル又はエトキシカルボニル、より好ましくはメトキシカルボニルを表す。

【0016】

本発明の化合物の上記の規定において、本明細書で用いられる「 C_{1-6} アルキルアミド」という用語は、1個~6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の飽和アルキルアミドラジカル、例えばメチルアミド、エチルアミド、プロピルアミド、又はブチルアミド、ペンチルアミド、ヘキシルアミドの異性体、好ましくは4個~6個の炭素原子を有する分岐鎖のアルキルアミドラジカル、より好ましくはペンチルアミドの異性体、最も好ましくはイソバレルアミド又はピパロイルアミドを表す。

40

【0017】

本発明の化合物の上記の規定において、本明細書で用いられる「ハロゲン」という用語は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子、好ましくはフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、より好ましくは臭素原子を表す。

【0018】

本発明による化合物では、好ましい基Aは、置換した又は置換していないピリジルであ

50

る。

【0019】

本発明による化合物では、好ましいR³基はシアノである。

【0020】

本発明による好ましい化合物では、基Aは置換した又は置換していないピリジルであり、R³はシアノである。

【0021】

本発明による一般式(I)の化合物の薬学的に許容可能な塩は、無機酸付加塩又は有機酸付加塩を含む、本発明の化合物の酸付加塩を表し、ここで無機酸は、例えば硫酸、塩酸、亜硫酸、ホウ酸、リン酸、スルホン酸、臭化水素酸、フッ化水素酸等であり、有機酸は、例えば酢酸、吉草酸、マレイン酸、フマル酸、シュウ酸、オレイン酸、乳酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ステアリン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、グルコン酸、ラクチオン酸、ラウリルスルホン酸等であり、上記の塩には、アルカリ金属カチオン又はアルカリ土類金属カチオン、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等、及び様々な有機アンモニウムカチオン、例えばテトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン等により形成されるアンモニウムカチオンが含有され得る。

10

【0022】

本発明の化合物の上記の規定において、「置換した又は置換していない」という用語が用いられる。ここで「置換した」という用語は、基が任意の置換可能な位置で置換基により一置換又は多置換されていることを表す。

20

【0023】

上記の本発明の化合物は、上皮成長因子受容体阻害剤(EGFR阻害剤)であり、腫瘍の治療に使用することができ、チロシンキナーゼを媒介とする疾患、例えば乳がん、肝がん、非小細胞肺がん、胃がん、直腸がん、白血病又は鼻腔がん等の治療に特に好適である。

【0024】

本発明の好ましい化合物は以下のとおりである：

3 - (フラン - 2 - イルメチル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 3 - チアジナン - 2 - チオン (化合物 1)、

30

2 - (メトキシカルボニル)エチル(フラン - 2 - イルメチル)ジチオカルバメート(化合物 2)、

2 - シアノエチル(フラン - 2 - イルメチル)ジチオカルバメート(化合物 3)、

3 - (フラン - 2 - イルメチル) - 4 - ヒドロキシ - 4, 5 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 3 - チアジン - 2 - チオン(化合物 4)、

2 - スルファモイルエチル(フラン - 2 - イルメチル)ジチオカルバメート(化合物 5)

、

2 - ボロノエチル(フラン - 2 - イルメチル)ジチオカルバメート(化合物 6)、

2 - (メチルスルフィニル)エチル(フラン - 2 - イルメチル)ジチオカルバメート(化合物 7)、

40

2 - (ベンジルスルフィニル)エチル(フラン - 2 - イルメチル)ジチオカルバメート(化合物 8)、

4 - ヒドロキシ - 3 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 3 - チアジナン - 2 - チオン(化合物 9)、

2 - (メトキシカルボニル)エチル(ピリジン - 3 - イルメチル)ジチオカルバメート(化合物 10)、

2 - シアノエチル(ピリジン - 3 - イルメチル)ジチオカルバメート(化合物 11)、

4 - ヒドロキシ - 4, 5 - ジメチル - 3 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 3 - チアジン - 2 - チオン(化合物 12)、

50

- 2 - スルファモイルエチル (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 13)、
- 2 - ボロノエチル (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 14)、
- 2 - (メチルスルフィニル) エチル (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 15)、
- 2 - (ベンジルスルフィニル) エチル (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 16)、
- 2 - シアノエチル [(4 - ピバルアミドピリジン - 3 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 17)、
- 2 - シアノエチル (キノリン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 18)、
- 2 - シアノエチル [2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] ジチオカルバメート (化合物 19)、
- 2 - シアノエチル [(2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 20)、
- 2 - シアノエチル [(6 - メトキシカルボニルピリジン - 3 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 21)、
- 2 - シアノエチル [(4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 22)、
- 2 - シアノエチル [(5 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 23)、
- 2 - シアノエチル [(5 - プロモピリジン - 3 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 24)、
- 2 - シアノエチル { [6 - (フラン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ジチオカルバメート (化合物 25)、
- 2 - シアノエチル [(4 - メチル - 3, 4, 4a, 8a - テトラヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 7 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 26)、
- 2 - シアノエチル [(6 - フェノキシピリジン - 3 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 27)、
- 2 - シアノエチル (ピリジン - 4 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 28)、
- 2 - シアノエチル N - メチル - (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 29)、
- 2 - シアノエチルピリジン - 3 - イルジチオカルバメート (化合物 30)、
- 2 - シアノエチル [フェニル (ピリジン - 3 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 31)、
- 2 - シアノエチル [1 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] ジチオカルバメート (化合物 32)、
- 2 - シアノエチル [(6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 33)、
- 2 - シアノエチル [(4 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 5 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 34)、
- 2 - シアノエチル [(5 - メチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 35)、
- 2 - シアノエチル (ピリミジン - 5 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 36)、
- 2 - シアノエチル [(1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 37)、
- 2 - シアノエチル (チアゾール - 2 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 38)、
- 2 - シアノエチル (ピラジン - 2 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 39)、
- 2 - シアノエチル [(5 - フェニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 40)、

10

20

30

40

50

- 2 - シアノエチル [(2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 4 1) 、
 2 - シアノエチル [3 - (ピリジン - 3 - イル) プロピル] ジチオカルバメート (化合物 4 2) 、
 2 - シアノエチル (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメートヒドロクロライド (化合物 4 3) 、
 2 - シアノエチル [2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] ジチオカルバメートヒドロクロライド (化合物 4 4) 、
 2 - シアノエチル [(5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 4 5) 、
 2 - シアノエチル [(1 H - ピロール - 2 - イル) メチル] ジチオカルバメート (化合物 4 6) 、 及び
 2 - (ブトキシカルボニル) エチル (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 4 7) 。

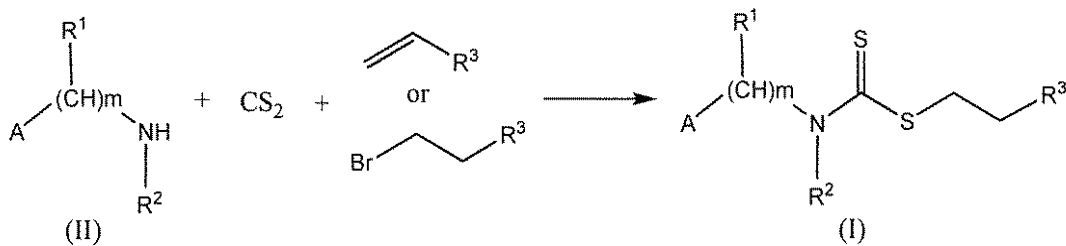
10

【 0 0 2 5 】

本発明の別の目的は、上記のような一般式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の調製方法を提供することであり、一般式 (I) の化合物を以下の経路：

【 0 0 2 6 】

【 化 3 】



20

【 0 0 2 7 】

(ここで一般式 (I) 及び一般式 (I I) における各基は上記で規定したようなものである) に従って調製することができる。

【 0 0 2 8 】

必要に応じて、化合物の薬学的に許容可能な塩を化学分野の日常的な塩生成プロセスに従って調製することができる。

30

【 0 0 2 9 】

上記の調製方法は、化学分野で知られている、ジチオカルバメートを調製する方法である。具体的には、調製方法は以下のとおりであり得る：初めに、式 (I I) の化合物を、アセトン等の有機溶媒中で無水リン酸カリウムの存在下において化学量論的な二硫化炭素と反応させ、その後攪拌しながら化学量論的なプロモエチルシアニド又は電子求引基が結合したアルケンと反応させる。反応が終了した後、反応生成物を化学分野における日常的方法に従って精製し、所望の標的化合物を得ることができる。

【 0 0 3 0 】

より具体的には、調製方法は以下のとおりであり得る：1当量の式 (I I) の化合物をアセトンに溶解し、1当量の無水リン酸カリウムを添加し、数分後4当量の二硫化炭素を添加し、20分後、1当量のプロモエチルシアニド又は電子求引基が結合したアルケンを添加して、得られた混合物を室温で数時間攪拌し、溶媒を蒸発させ、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機溶媒を除去して、粗生成物を得て、粗生成物をカラムクロマトグラフィにより精製して、所望の標的化合物を得る。

40

【 0 0 3 1 】

本明細書で用いられる、原材料である式 (I I) の化合物、プロモエチルシアニド及び電子求引基が結合したアルケンは市販のものにするか、又は当該技術分野で既知の方法に従って調製することができる。

50

【0032】

調製される化合物に応じて、特定の反応条件及び補助試薬を適切に調整することができ、反応条件の変更を当業者による日常的な実験により容易に決定することができる。

【0033】

例えば、標的化合物における基 A がフリルであり、 R^3 がシアノである場合、調製方法は、フリル (C_{1-4}) アルキルアミンを二硫化炭素及びプロモエチルシアニドと反応させることであるとされ、調製方法は室温のアセトン中でリン酸カリウムの存在下において行うことができる。ここでのフリルは置換されていても又は置換されていなくてもよい。

【0034】

別の例としては、標的化合物における R^3 がボロノである場合、対応するホウ酸エステル化合物を初めに調製することができる。例えば、ホウ酸エステル化合物を以下のプロセスに従って調製することができる：-76 で溶媒として無水 THF を用いて、窒素雰囲気下においてジプロモエタンを $n-BuLi$ と反応させ、2-プロモエチルリチウムを生成し、これを更に精製することなく直接、トリメチルボレートと反応させ、2-プロモエチルホウ酸エステルを得て、その後この化合物を原材料として使用し、上記のような式 (I) の化合物の調製に従って、標的化合物を調製する。

10

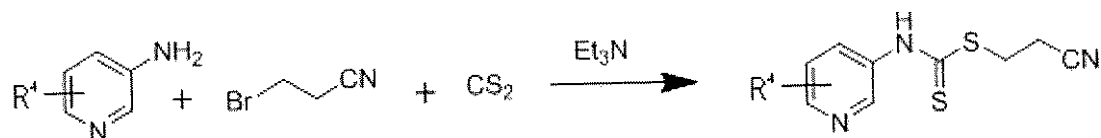
【0035】

別の例としては、一般式 (I) の化合物における基 A が置換した又は置換していないピリジルであり、 m が 0 であり、 R^3 がシアノである場合、化合物を以下の経路：

【0036】

20

【化4】



【0037】

(ここで基 R^4 は上記基 A の置換基であり、置換基はハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フェニル、フェノキシ、フリル、モルホリニル/モルホリノ、 C_{1-6} アルキルアミド及び C_{1-4} アルコキシカルボニルから選択される 1 つ若しくは複数の基であるか、又はピリジルはベンゼン基若しくは複素環基、好ましくはベンゼン環若しくはモルホリン環と結合し、結合するベンゼン基若しくは複素環基は、置換されていないか、若しくは C_{1-4} アルキルで置換されている、好ましくは置換されていないか、若しくはメチルで置換されている) に従って調製することができ、その後要求に応じて、化合物の薬学的に許容可能な塩を、化学分野の日常的な塩生成プロセスに従って調製することができる。

30

【0038】

例えば、詳細な調製方法は以下のとおりである：3-アミノピリジンを経エチルエーテルに溶解し、それにトリエチルアミンを添加し、数分後、二硫化炭素を添加し、或る特定時間反応させた後、それにプロモエチルシアニドを添加し、得られた混合物を室温で数時間攪拌し、その後反応混合物をカラムクロマトグラフィによる精製のような日常的方法に従って後処理し (worked up)、所望の標的生成物を得る。

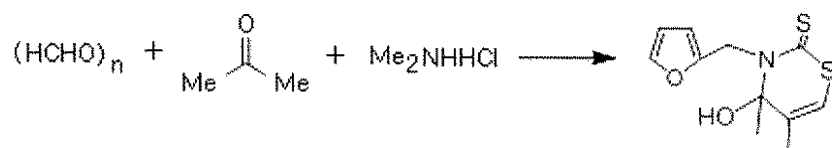
40

【0039】

本発明の化合物における基 A が 2-フリルであり、 m が 1 であり、メチルジチオカルバメート部が環状基である場合、化合物を以下の経路：

【0040】

【化5】



50

【0041】

(ここでフリルは上記の一般式の規定で記載のような置換基を有し得る)により合成することができる。

【0042】

具体的には、調製方法は以下のとおりである：水及びイソプロパノール中のパラホルムアルデヒド、アセトン及び塩酸ジメチルアミンの混合溶液を還流及び攪拌しながら数時間反応させ、その後反応混合物を50% NaOHで後処理し、濃縮した有機相を更に精製することなく直接、二硫化炭素及びフルフリルアミンと反応させ、メチルジチオカルバメート部が環状基である上記化合物を得る。上記プロセスによれば、メチルジチオカルバメート部が環状基である一般式(I)の他の化合物を調製することができる。

10

【0043】

本発明の一般式(I)の化合物の薬学的に許容可能な塩の調製を、これらの化合物の調製中に達成することができ、代替的にはこれらの化合物を調製した後に、日常的な方法に従って化合物を対応する酸と反応させることにより、塩を調製することができる。

【0044】

本発明の別の目的は、タンパク質チロシンキナーゼを媒介とする疾患を治療するのに、例えば腫瘍、特に乳がん、肝がん、非小細胞肺がん、胃がん、結腸がん、白血病、鼻腔がん等の治療に使用することができるチロシンキナーゼ阻害剤である医薬組成物を提供することである。この組成物は活性成分として一般式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含有し、任意で医薬担体(複数可)を含有する。

20

【0045】

具体的には、この組成物は、治療上有効な量の本発明の一般式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は1つ若しくは複数の医薬担体を含有する。好ましくは本発明の組成物における活性成分の含量が、組成物の総重量の0.5%~99%であり、医薬担体(複数可)の含量が、組成物の総重量の1%~99.5%である。

【0046】

本発明の組成物を、様々な従来型の医薬品投薬形態、例えば経口投与又は非経口投与用の医薬品投薬形態に配合することができ、上記非経口投与用の形態は、例えば注射投与、局所投与、吸入投与、直腸投与又は埋め込みによる投与用の様々な形態である。

【0047】

経口投与に好適な形態は、例えば錠剤、カプセル、顆粒、又は溶液、エマルション、懸濁液等の他の薬学的に許容可能な液体製剤である。好ましい経口製剤は、フィルムコーティング形態、腸溶性形態、持続放出形態又は定量放出形態に配合することができる錠剤である。

30

【0048】

好適な投薬形態を調製するために、要求に応じて1つ又は複数の医薬担体を、活性成分に添加することができ、上記医薬担体には、賦形剤、充填剤、希釈剤、崩壊剤、界面活性剤、湿潤剤、保存剤、甘味剤、色素等の様々な日常的な補助薬が含まれる。

【0049】

疾患のタイプ及び重症度、並びに性別、年齢、体重等の患者の状態に応じて、適切な投薬形態及び適用投薬量が選択され、通常成人に適用される投薬量は、1日に付き体重1kg当たり1mg~200mg、好ましくは1日に付き体重1kg当たり1mg~50mgである。

40

【0050】

本発明の医薬組成物及びその様々な投薬形態を、医薬分野で既知の日常的な方法に従って調製することができる。

【0051】

本発明の別の目的は、一般式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の薬学的使用を提供することであり、本発明は、チロシンキナーゼ阻害剤の製造、特に抗腫瘍薬の製造における上述の一般式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及びこれを含有す

50

る医薬組成物の使用を開示する。抗腫瘍薬は、腫瘍、例えば乳がん、肝がん、非小細胞肺癌、胃がん、結腸がん、白血病、鼻腔がん等を治療するのに特に好適である。

【0052】

*in vitro*での抗腫瘍試験、及びチロシンキナーゼ阻害活性スクリーニングアッセイを含む、本発明の化合物の活性のスクリーニングにより得られた結果は、本発明の一般式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が、優れたタンパク質チロシンキナーゼ阻害活性及び抗がん活性を有し、新規の構造タイプを有する一種の抗がん薬として開発されることが期待されることを示す。

【0053】

本発明の別の目的は、腫瘍を治療する方法であって、治療上有効な量の一般式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は上記の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む、腫瘍を治療する方法を提供することである。

10

【0054】

以下の詳細な実施形態は、本発明の技術的解決策を更に説明するのに用いられ、挙げられる実施例は本発明を説明することを意図するものにすぎず、本発明の範囲を全く限定するものではない。

【実施例】

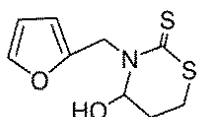
【0055】

実施例1：3-(フラン-2-イルメチル)-4-ヒドロキシ-1,3-チアジナン-2-チオン(化合物1)の調製

20

【0056】

【化6】



【0057】

フルフリルアミン(4 mmol)及び二硫化炭素(5 mmol)を水(15 mL)に順番に添加し、その後トリエチルアミン(8 mmol)を添加した。混合物を室温で10分間攪拌しながら反応させた後、溶液が淡黄色へと変わり、その後アクロレイン(4 mmol)をゆっくりと滴加すると、短時間で白色混濁が観察された。更に1時間攪拌した後、TLCにより、原材料のスポットが消失し、反応が停止したことがモニタリングされた。20 mLの水を添加した後、EtOAc(15 mL x 3)で抽出を行った。有機相を合わせて、水及び飽和生理食塩水で順番に洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。有機相を濃縮し、溶離剤としてEtOAc：石油エーテルを用いた加圧式カラムクロマトグラフィにより直接精製した。淡黄色固体を得て、再結晶化し、その後淡黄色結晶を得た。収率：34%、融点：42 ~ 43。長時間空気に曝されると、化合物が徐々に黒く変色する場合があるため、密封貯蔵が推奨される。

30

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): 2.20(m, 1H)、2.45(m, 1H)、2.63(m, 1H)、3.39~3.54(m, 2H)、5.02~5.07(d, 1H)、5.38(s, 1H)、5.71~5.76(m, 2H)、6.38~6.51(bs, NH)、7.39(m, 1H)。C₉H₁₁NO₂S₂に関する算出値：C、47.14；H、4.83；N、6.11。実測値：C、47.43；H、5.14；N、5.90。

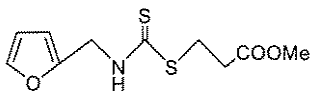
40

【0058】

実施例2：2-(メトキシカルボニル)エチル(フラン-2-イルメチル)ジチオカルバメート(化合物2)の調製

【0059】

【化 7】



【0060】

化合物の調製方法は、アクロレインの代わりにアクリル酸メチルを用いること以外は、実施例 1 に記載のものとほぼ同一のものであった。得られた標的化合物は白色結晶であった。収率：81%、融点：50 ~ 52 。

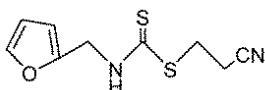
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.79 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz) ; 3.53 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz) ; 3.70 (s, 3H) ; 4.87 (s, 2H) ; 6.33 ~ 6.36 (m, 2H) ; 7.18 (bs, NH) ; 7.39 (s, 1H)。
 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_2$ に関する算出値：C、46.31 ; H、5.05 ; N、5.40。
 実測値：C、46.43 ; H、5.24 ; N、5.70。

【0061】

実施例 3 : 2 - シアノエチル (フラン - 2 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 3) の調製

【0062】

【化 8】



【0063】

化合物の調製方法は、アクロレインの代わりに 2 - ブロモエチルシアニドを用いること以外は、実施例 1 に記載のものとほぼ同一のものであった。得られた標的化合物は白色結晶であった。収率：61%、融点：53 ~ 54 。

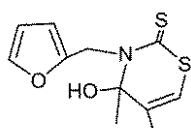
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.89 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz) 、 3.56 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz) 、 4.88 (s, 2H) 、 7.12 (bs, NH) 、 7.33 ~ 7.41 (m, 3H)。
 $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}_2$ に関する算出値：C、45.26 ; H、3.80 ; N、13.20。実測値：C、45.61 ; H、3.97 ; N、13.12。

【0064】

実施例 4 : 3 - (フラン - 2 - イルメチル) - 4 - ヒドロキシ - 4, 5 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 3 - チアジン - 2 - チオン (化合物 4) の調製

【0065】

【化 9】



【0066】

初めに、アセトン (1.2 mol) 、ジメチルアミンヒドロクロライド (0.6 mol) 及び水 (150 mL) を 500 mL 容の丸底フラスコに加えた。パラホルムアルデヒド (0.8 mol) 及びイソプロパノール (15 mL) を室温で攪拌しながら添加した。その後、混合物を還流及び攪拌しながら 6 時間反応させた後、反応を停止した。減圧下でほとんどの溶媒が蒸発した後、25 g の 50% NaOH の水溶液を氷浴下でゆっくりと添加した。有機相を分離し、水相を EtOAc (25 mL x 4) で抽出した。有機相を合わせて、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した後、次の工程に直接使用した。

【0067】

その後、実施例 1 のものと同じ合成手順に従って、上記工程で得られた濃縮溶液を対応

10

20

30

40

50

する二硫化炭素及びフルフリルアミンと反応させ、白色固体として標的化合物を得た。収率：57%、融点：88 ~ 89。

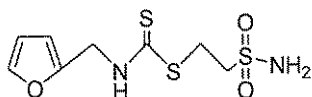
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.37 (s, 3H)、3.10 ~ 3.15 (m, 3H)、3.59 ~ 3.62 (m, 1H)、3.65 ~ 3.78 (m, 1H)、5.12 ~ 5.17 (d, 1H)、5.47 ~ 5.52 (d, 1H)、6.36 ~ 6.47 (m, 2H)、7.40 (m, 1H)。 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}_2$ に関する算出値：C、51.74；H、5.13；N、5.49。実測値：C、51.46；H、5.67；N、5.12。

【0068】

実施例5：2-スルファモイルエチル(フラン-2-イルメチル)ジチオカルバメート(化合物5)の調製

【0069】

【化10】



【0070】

氷浴下で、酸化アルミニウム触媒(4.0 mmol)を、ジオキサン(30 mL)中の2-クロロエタンスルホニルクロライド(4.0 mmol)の溶液に添加した。アンモニアガスを攪拌しながらゆっくりと導入した。白色の霧(mist)の形成が反応中に観察された。2時間攪拌しながら反応を維持した後、混合物を吸引ろ過した。溶媒部分を減圧下で蒸発させた後、50 mLの水を添加し、EtOAc(25 mL x 3)による抽出を実施した。有機相を合わせて、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、淡黄色液体としてエタンスルホンアミドを得た。更に精製することなく、淡黄色液体をフルフリルアミン及び二硫化炭素と反応させ、油状物質(oil)として対応する生成物を得た。総収率：35%。

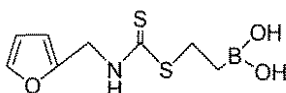
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 3.51 ~ 3.55 (m, 2H)、4.08 ~ 4.13 (m, 2H)、4.74 (s, 2H)、4.88 ~ 4.90 (m, 2H)、6.35 ~ 6.38 (m, 2H)、7.18 (bs, NH)、6.36 ~ 6.47 (m, 2H)、7.40 ~ 7.41 (m, 1H)。 $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_3$ に関する算出値：C、34.27；H、4.31；N、9.99。実測値：C、34.35；H、4.56；N、10.13。

【0071】

実施例6：2-ボロノエチル(フラン-2-イルメチル)ジチオカルバメート(化合物6)の調製

【0072】

【化11】



【0073】

-76で、溶媒として無水THFを用いて、1,2-ジプロモエタンをn-BuLiと反応させ、 N_2 の保護下で2-プロモエチルリチウムを得た。精製することなく、混合物をトリメチルボレートと直接反応させ、対応するジメチル(2-プロモエチル)ボロネートを得た。その後、得られた混合物を、エーテル中のHClの飽和溶液で処理し、重要な中間体(2-プロモエチル)ホウ酸を得た。更に精製することなく実施例1と同じ手順に従って、中間体をフルフリルアミン及び二硫化炭素と直接反応させ、淡黄色固体として標的化合物を得た。総収率：19%、融点：73 ~ 75。

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 3.51 ~ 3.55 (m, 2H)、4.08 ~ 4.13 (m, 2H)、4.74 (s, 2H)、4.88 ~ 4.90 (m, 2H)、6.35 ~ 6.38 (m, 2H)、7.18 (bs, NH)、6.36 ~ 6.47 (m, 2H)、7.40 ~ 7.41 (m, 1H)。 $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BN}_2\text{O}_3\text{S}_3$ に関する算出値: C、34.27; H、4.31; N、9.99。実測値: C、34.35; H、4.56; N、10.13。

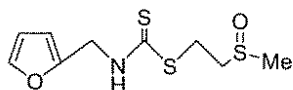
【0074】

実施例7: 2-(メチルスルフィニル)エチル(フラン-2-イルメチル)ジチオカルバメート(化合物7)の調製

【0075】

10

【化12】



【0076】

1,2-ジブromoエタン(10 mmol)及びNaOH(30 mmol)を水(10 mL)に添加した。相間移動触媒であるTBAB(2 mmol)を攪拌しながら添加した。更に10分間攪拌した後、水(10 mL)中のS-メチル-イソチオ尿素スルフェート(10 mmol)の溶液を添加した。更に1時間、攪拌しながら反応を続け、その後15 mLの CH_2Cl_2 を添加した後、終夜反応を行った。ジクロロメタン層を反応系から分離し、80%ギ酸溶液(1.5 g)を添加した。30% H_2O_2 (2.0 g)を室温で攪拌しながら滴加し、その後溶液を4時間攪拌しながら反応させ続けた。無色から淡黄色への溶液の色の変化が観察された。反応を停止し、静置して層分離した。5% Na_2CO_3 の水溶液を用いて、有機相をpH7付近まで調整した後、 CH_2Cl_2 による抽出を行った。有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、その後減圧下で濃縮し、粗生成物2-プロモエチルメチルスルホキシドを得た。更に精製することなく粗生成物を次の工程に直接使用した。実施例1と同じ手順に従って、これをフルフリルアミン及び二硫化炭素と反応させ、白色固体として標的化合物を得た。収率: 65%、融点: 43 ~ 45。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.55 (s, 3H)、3.25 (t, 2H)、4.05 (t, 2H)、4.66 (bs, NH)、4.96 (s, 2H)、6.29 ~ 6.40 (m, 2H)、6.36 ~ 6.47 (m, 2H)、7.36 ~ 7.41 (m, 1H)。 $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}_3$ に関する算出値: C、41.04; H、4.97; N、5.32。実測値: C、40.96; H、4.85; N、5.12。

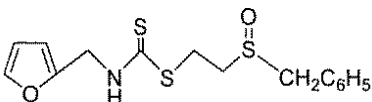
30

【0077】

実施例8: 2-(ベンジルスルフィニル)エチル(フラン-2-イルメチル)ジチオカルバメート(化合物8)の調製

【0078】

【化13】



40

【0079】

化合物の調製方法は、S-メチル-イソチオ尿素スルフェートの代わりにS-ベンジル-イソチオ尿素スルフェートを用いること以外は、実施例7に記載のものとはほぼ同一のものであった。化合物は白色固体として得られた。収率: 77%、融点: 51 ~ 52。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 3.28 (m, 2H)、4.03 (m, 2H)、4.68 (bs, NH)、4.94 (s, 2H)、6.29 ~ 6.40 (m, 2H)、7.18 (bs, NH)、6.36 ~ 6.47 (m, 2H)、7.37 ~ 7.45 (m, 6H)。 $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}_3$ に関する算出値: C、53.07; H、5.05; N、4.13。実測値: C、53.26; H、5.13; N、4.02。

50

【0080】

実施例9～実施例29：化合物9～化合物29の調製

化合物の調製方法は、フリルアルキルアミンの代わりに対応するピリジルアルキルアミンを用いること以外は、実施例1～8に記載のフリルアルキルアミン誘導体のものとほぼ同一のものであった。調製された化合物及び構造特性のデータは以下のとおりである：

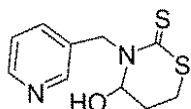
【0081】

4-ヒドロキシ-3-(ピリジン-3-イルメチル)-1,3-チアジナン-2-チオン
(化合物9)

【0082】

【化14】

10



【0083】

淡黄色固体、収率：58%、融点：56～57。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : 2.22 (m, 1H)、2.48 (m, 1H)、2.66 (m, 1H)、3.40～3.56 (m, 2H)、5.03～5.08 (d, 1H)、5.38 (s, 1H)、6.21～6.32 (m, 1H)、6.38～6.51 (bs, NH)、7.39 (m, 3H)。C₁₀H₁₂N₂OS₂に関する算出値：C、49.97；H、5.03；N、11.66。実測値：C、49.42；H、5.16；N、11.23。

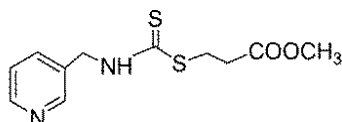
20

【0084】

2-(メトキシカルボニル)エチル(ピリジン-3-イルメチル)ジチオカルバメート
(化合物10)

【0085】

【化15】



30

【0086】

白色結晶、収率：72%、融点：50～52。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : 2.80 (t, 2H, J = 6.9 Hz)、3.53 (t, 2H, J = 6.9 Hz)、3.70 (s, 3H)、4.94 (s, 2H)、7.28～7.32 (m, 1H)、7.70 (m, 1H)、7.73 (bs, NH)、8.53～8.56 (m, 2H)。C₁₁H₁₄N₂O₂S₂に関する算出値：C、48.87；H、5.22；N、10.36。実測値：C、48.55；H、5.24；N、10.70。

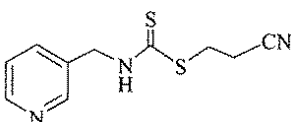
40

【0087】

2-シアノエチル(ピリジン-3-イルメチル)ジチオカルバメート(化合物11)

【0088】

【化16】



【0089】

白色固体、収率：77%、融点：58～60。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : 2.87 (t, 2H, J = 6.6 Hz)、

50

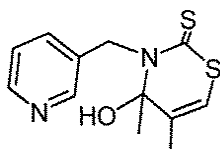
3.54 (t, 2H, J = 6.6 Hz)、4.88 (s, 2H)、7.12 (bs, NH)、7.23 (m, 1H)、7.53 ~ 7.64 (m, 3H)。C₁₀H₁₁N₃S₂に関する算出値：C、50.60；H、4.67；N、17.70。実測値：C、50.72；H、4.93；N、17.62。

【0090】

4 - ヒドロキシ - 4, 5 - ジメチル - 3 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 3 - チアジン - 2 - チオン (化合物 12)

【0091】

【化 17】



10

【0092】

白色固体、収率：41%、融点：71 ~ 72。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : 2.38 (s, 3H)、3.12 ~ 3.16 (m, 3H)、3.59 ~ 3.64 (m, 1H)、3.65 ~ 3.78 (m, 1H)、5.12 ~ 5.17 (d, 1H)、5.47 ~ 5.52 (d, 1H)、6.46 ~ 6.48 (m, 1H)、7.40 ~ 7.42 (m, 3H)。C₁₂H₁₄N₂O₂S₂に関する算出値：C、54.11；H、5.30；N、11.52。実測値：C、54.47；H、5.66；N、11.33。

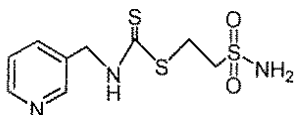
20

【0093】

2 - スルファモイルエチル (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 13)

【0094】

【化 18】



30

【0095】

油状物質、収率：41%。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : 3.52 ~ 3.55 (m, 2H)、4.10 ~ 4.15 (m, 2H)、4.76 (s, 2H)、4.84 ~ 4.91 (m, 2H)、6.25 ~ 6.35 (m, 2H)、7.18 (bs, NH)、6.36 ~ 6.47 (m, 1H)、7.40 ~ 7.42 (m, 3H)。C₉H₁₃N₃O₃S₃に関する算出値：C、37.09；H、4.50；N、14.42。実測値：C、37.35；H、4.58；N、14.16。

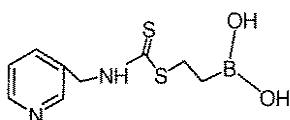
40

【0096】

2 - ボロノエチル (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメート (化合物 14)

【0097】

【化 19】



【0098】

白色固体、収率：48%、融点：49 ~ 50。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : 3.49 ~ 3.51 (m, 2H)、4.1

50

0 ~ 4.15 (m, 2H)、4.74 (s, 2H)、4.88 ~ 4.90 (m, 2H)、6.35 ~ 6.38 (m, 2H)、7.20 (bs, NH)、6.36 ~ 6.47 (m, 1H)、7.40 ~ 7.41 (m, 3H)。C₉H₁₃BN₂O₂S₂に関する算出値：C、42.20；H、5.12；N、10.94。実測値：C、42.45；H、5.56；N、10.13。

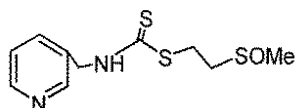
【0099】

2 - (メチルスルフィニル)エチル(ピリジン-3-イルメチル)ジチオカルバメート(化合物15)

【0100】

【化20】

10



【0101】

油状物質、収率：43%。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : 1.65 (s, 3H)、3.26 (t, 2H)、4.05 (t, 2H)、4.86 (bs, NH)、4.96 (s, 2H)、6.29 ~ 6.40 (m, 1H)、7.16 ~ 7.31 (m, 3H)。C₁₀H₁₄N₂O S₃に関する算出値：C、43.77；H、5.14；N、10.21。実測値：C、43.76；H、5.35；N、10.37。

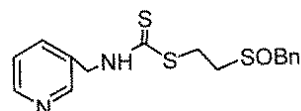
20

【0102】

2 - (ベンジルスルフィニル)エチル(ピリジン-3-イルメチル)ジチオカルバメート(化合物16)

【0103】

【化21】



【0104】

白色固体、収率：51%、融点：64 ~ 66。

30

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : 3.27 (m, 2H)、4.12 (m, 2H)、4.89 (bs, NH)、4.94 (s, 2H)、6.29 ~ 6.40 (m, 2H)、7.18 (bs, NH)、6.36 ~ 6.47 (m, 1H)、7.37 ~ 7.45 (m, 5H)、7.51 ~ 7.53 (m, 3H)。C₁₇H₁₈N₂O₂S₂に関する算出値：C、58.93；H、5.24；N、8.09。実測値：C、58.76；H、5.16；N、8.21。

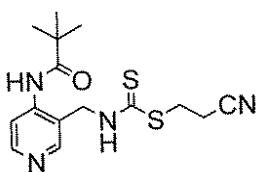
【0105】

2 - シアノエチル[(4-ピバルアミドピリジン-3-イル)メチル]ジチオカルバメート(化合物17)

【0106】

【化22】

40



【0107】

白色固体、収率：63%、融点：122 ~ 124。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 8.47 (d, 1H, J = 5.6 Hz)、8.40 (m, 2H)、8.12 (d, 2H, J = 5.6 Hz)、4.94 (d, 2H,

50

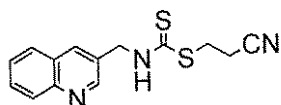
J = 4.8 Hz)、3.54 (t, 2H, J = 6.8 Hz)、2.86 (t, 2H, J = 6.8 Hz)、1.36 (s, 9H)。

【0108】

2-シアノエチル(キノリン-3-イルメチル)ジチオカルバメート(化合物18)

【0109】

【化23】



【0110】

白色固体、収率：72%、融点：120 ~ 122。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 9.14 (m, 1H)、8.78 (s, 1H)、8.05 (m, 2H)、7.70 (m, 2H)、7.52 (t, 1H, J = 5.7 Hz)、5.07 (d, 2H, J = 5.6 Hz)、3.53 (t, 2H, J = 6.8 Hz)、2.89 (t, 2H, J = 6.8 Hz)。

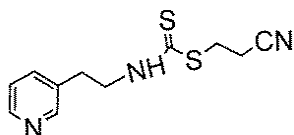
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : 196、150、147、136、130、129、128.7、127.8、127.6、127、118、49、30、18。

【0111】

2-シアノエチル[2-(ピリジン-3-イル)エチル]ジチオカルバメート(化合物19)

【0112】

【化24】



【0113】

淡黄色固体、収率：74%、融点：82 ~ 84。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 8.50 (m, 1H)、8.39 (m, 2H)、7.56 (d, 1H, J = 7.6 Hz)、7.25 (dd, 1H, J = 7.6, 5.2 Hz)、4.04 (dd, 2H, J = 12.8, 6.4 Hz)、3.53 (t, 2H, J = 6.8 Hz)、3.04 (t, 2H, J = 6.4 Hz)、2.87 (t, 2H, J = 6.8 Hz)。

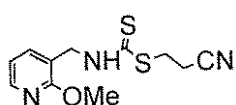
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : 196、149、147、136、134、123、118、47、31、30、18。

【0114】

2-シアノエチル[(2-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ジチオカルバメート(化合物20)

【0115】

【化25】



【0116】

白色固体、収率：67%、融点：88 ~ 92。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 8.10 (dd, 1H, J = 1.6, 3.6 Hz)、7.71 (m, 1H)、7.59 (dd, 1H, J = 1.6, 7.2 Hz)、6.83 (dd, 1H, J = 3.6, 7.2 Hz)、4.86 (d, 2H, J = 5.2 Hz)、3.90 (s, 3H)、3.47 (t, 2H, J = 6.8 Hz)、2.82 (t,

10

20

30

40

50

2 H, J = 6.8 Hz)。

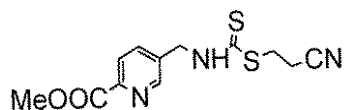
^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz): 195、162、146、139、118、118、116、54、46、30、18。

【0117】

2 - シアノエチル [(6 - メトキシカルボニルピリジン - 3 - イル)メチル]ジチオカルバメート (化合物 21)

【0118】

【化26】



10

【0119】

白色固体、収率：30%、融点：106 ~ 112。

^1H NMR (d⁶ DMSO, 400 MHz): 10.72 (m, 1H)、8.63 (d, 1H, J = 1.6 Hz)、8.03 (d, 1H, J = 8.0 Hz)、7.85 (dd, 1H, J = 1.6, 8.0 Hz)、4.93 (d, 2H, J = 5.2 Hz)、3.85 (s, 3H)、3.47 (t, 2H, J = 6.8 Hz)、2.90 (t, 2H, J = 6.8 Hz)。

^{13}C NMR (d⁶ DMSO, 100 MHz): 196、165、150、147、137、136、125、118、53、47、30、18。

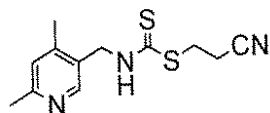
20

【0120】

2 - シアノエチル [(4,6 - ジメチルピリジン - 3 - イル)メチル]ジチオカルバメート (化合物 22)

【0121】

【化27】



【0122】

淡黄色固体、収率：76%、融点：138 ~ 142。

^1H NMR (d⁶ DMSO, 400 MHz): 8.22 (s, 1H)、7.04 (s, 1H)、4.75 (s, 2H)、3.44 (t, 2H, J = 6.8 Hz)、2.87 (t, 2H, J = 6.8 Hz)、2.37 (s, 3H)、2.22 (s, 3H)。

^{13}C NMR (d⁶ DMSO, 100 MHz): 195、157、149、146、128、125、119、46、30、24、19、18。

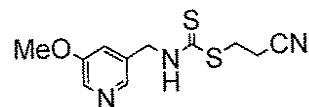
30

【0123】

2 - シアノエチル [(5 - メトキシピリジン - 3 - イル)メチル]ジチオカルバメート (化合物 23)

【0124】

【化28】



【0125】

白色固体、収率：73%、融点：86 ~ 90。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.22 (s, 1H)、8.14 (s, 1H)、8.02 (m, 1H)、7.21 (s, 1H)、4.92 (d, 2H, J = 5.6 Hz)、3.81 (s, 3H)、3.53 (t, 2H, J = 6.8 Hz)、2.87 (t, 2H, J = 6.8 Hz)。

^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz): 196、149、149、146、12

50

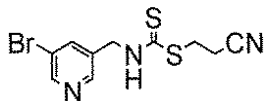
2、122、118、49、30、18、17。

【0126】

2-シアノエチル[(5-ブロモピリジン-3-イル)メチル]ジチオカルバメート(化合物24)

【0127】

【化29】



【0128】

淡黄色固体、収率：71%、融点：102 ~ 108。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) : 8.53 (d, 1H, J = 1.6 Hz)、8.49 (d, 1H, J = 1.6 Hz)、8.46 (d, 1H, J = 1.6 Hz)、7.84 (s, 1H)、4.91 (d, 2H, J = 5.6 Hz)、3.51 (t, 2H, J = 6.8 Hz)、2.86 (t, 2H, J = 6.8 Hz)。

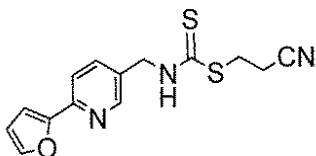
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz) : 196、156、150、147、138、134、120、47、31、18。

【0129】

2-シアノエチル{[6-(フラン-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ジチオカルバメート(化合物25)

【0130】

【化30】



【0131】

淡黄色固体、収率：78%、融点：118 ~ 120。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) : 8.43 (m, 2H)、7.66 (dd, 1H, J = 1.6, 7.6 Hz)、7.58 (d, 1H, J = 7.6 Hz)、7.50 (s, 1H)、7.00 (d, 1H, J = 3.2 Hz)、6.51 (dd, 1H, J = 1.6, 3.2 Hz)、4.89 (d, 2H, J = 5.2 Hz)、3.51 (t, 2H, J = 6.8 Hz)、2.86 (t, 2H, J = 6.8 Hz)。

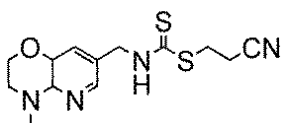
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz) : 196、153、149、149、143、137、130、118、118、112、109、48、31、18。

【0132】

2-シアノエチル[(4-メチル-3,4,4a,8a-テトラヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-イル)メチル]ジチオカルバメート(化合物26)

【0133】

【化31】



【0134】

淡黄色固体、収率：79%、融点：117 ~ 118。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) : 8.63 (s, 1H)、7.50 (s, 1H)、6.73 (s, 1H)、4.57 (d, 2H, J = 4.0 Hz)、4.15 (t,

10

20

30

40

50

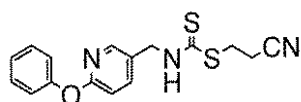
2 H, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 3.45 (t, 2 H, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.37 (t, 2 H, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 3.02 (s, 3 H), 2.81 (t, 2 H, $J = 6.8 \text{ Hz}$).
 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): 194, 148, 139, 139, 121, 120, 118, 64, 49, 48, 36, 30, 19.

【0135】

2 - シアノエチル [(6 - フェノキシピリジン - 3 - イル)メチル]ジチオカルバメート (化合物 27)

【0136】

【化32】



【0137】

油状物質、収率：33%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8.13 (s, 0.5 H), 8.05 (s, 0.5 H), 7.73 (m, 1 H), 7.41 (t, 2 H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.22 (t, 1 H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.11 (d, 1 H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 6.90 (d, 1 H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 5.28 (m, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 3.50 (t, 2 H, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.83 (t, 2 H, $J = 6.8 \text{ Hz}$).

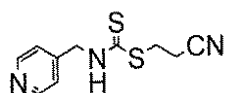
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): 197, 154, 147, 140, 130, 125, 121, 121, 118, 111, 111, 56, 32, 18.

【0138】

2 - シアノエチル (ピリジン - 4 - イルメチル)ジチオカルバメート (化合物 28)

【0139】

【化33】



【0140】

油状物質、収率：69%。

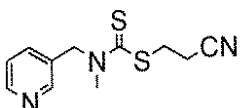
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 10.27 (m, 1 H), 8.34 (d, 2 H, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 7.16 (d, 2 H, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 4.88 (d, 2 H, $J = 5.2 \text{ Hz}$), 3.43 (t, 2 H, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.78 (t, 2 H, $J = 6.8 \text{ Hz}$).

【0141】

2 - シアノエチル N - メチル - (ピリジン - 3 - イルメチル)ジチオカルバメート (化合物 29)

【0142】

【化34】



【0143】

油状物質、収率：72%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8.49 (s, 2 H), 7.57 (m, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 5.23 (s, 1.45 H), 4.90 (s, 0.45 H), 3.50 (t, 2 H, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.36 (s, 0.85 H), 3.20 (s, 2.02 H), 2.88 (t, 2 H, $J = 6.8 \text{ Hz}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): 197, 149, 149, 135, 131, 124, 118, 57, 39, 32, 18.

10

20

30

40

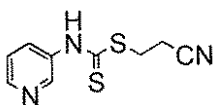
50

【0144】

実施例30：2-シアノエチルピリジン-3-イルジチオカルバメート（化合物30）の調製

【0145】

【化35】



【0146】

3-アミノピリジン（1mmol）をジエチルエーテル（25mL）に溶解し、それにトリエチルアミン（1mmol）を添加した。数分後、二硫化炭素（4mmol）を添加した。20分の反応後、2-ブロモエチルシアニド（1mmol）を添加した。混合物を室温で24時間攪拌し、その後混合物を日常的な方法に従って後処理し、所望の標的化合物を得た。

白色固体、収率：20%、融点：80 ~ 82。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 10.81 (s, 1H)、8.68 (d, 1H, $J = 1.6\text{ Hz}$)、8.51 (d, 1H, $J = 4.4\text{ Hz}$)、8.27 (s, 1H)、7.38 (dd, 1H, $J = 1.6, 4.4\text{ Hz}$)、3.54 (t, 2H, $J = 6.8\text{ Hz}$)、2.88 (t, 2H, $J = 6.8\text{ Hz}$)。

【0147】

実施例31～実施例33：化合物31～化合物33の調製

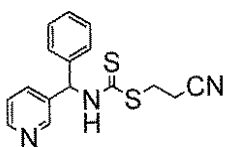
化合物の調製方法は、フリルアルキルアミンの代わりに対応するピリジルアルキルアミンを用いること以外は、実施例3に記載のフリルアルキルアミン誘導体のものとほぼ同一のものであった。調製された化合物及び構造特性のデータは以下のとおりである：

【0148】

2-シアノエチル[フェニル(ピリジン-3-イル)メチル]ジチオカルバメート（化合物31）

【0149】

【化36】



【0150】

白色固体、収率：65%、融点：118 ~ 120。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 9.46 (d, 1H, $J = 6.8\text{ Hz}$)、8.36 (d, 2H, $J = 6.8\text{ Hz}$)、7.57 (d, 1H, $J = 6.8\text{ Hz}$)、7.36 (m, 3H)、7.23 (m, 3H)、6.94 (d, 1H, $J = 6.8\text{ Hz}$)、3.51 (t, 2H, $J = 6.8\text{ Hz}$)、2.85 (t, 2H, $J = 6.8\text{ Hz}$)。

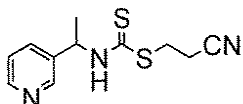
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) : 195、149、148、139、136、129、128、128、124、118、62、31、18。

【0151】

2-シアノエチル[1-(ピリジン-3-イル)エチル]ジチオカルバメート（化合物32）

【0152】

【化37】



10

20

30

40

50

【0153】

油状物質、収率：63%。

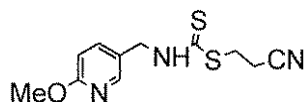
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 8.79 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz)、8.60 (m, 2H)、7.69 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz)、7.36 (s, 1H)、5.80 (s, 1H)、3.50 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz)、2.85 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz)。

【0154】

2-シアノエチル[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ジチオカルバメート(化合物33)

【0155】

【化38】



【0156】

白色固体、収率：68%、融点：90 ~ 92。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 8.10 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz)、7.75 (s, 1H)、7.58 (dd, 1H, $J = 2.4, 8.4$ Hz)、6.72 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz)、4.82 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz)、3.90 (s, 3H)、3.50 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz)、2.85 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz)。

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) : 197、149、149、147、123、122、118、49、30、18、17。

【0157】

実施例34 ~ 実施例42：化合物34 ~ 化合物42の調製

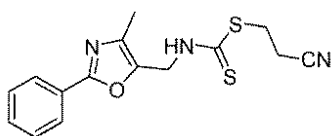
化合物の調製方法は、原材料としてフリルアルキルアミンの代わりに対応するヘテロアリールアルキルアミンを用いること以外は、実施例3に記載のフリルアルキルアミン誘導体のものとほぼ同一のものであった。調製された化合物及び構造特性のデータは以下のとおりである：

【0158】

2-シアノエチル[(4-メチル-2-フェニルオキサゾール-5-イル)メチル]ジチオカルバメート(化合物34)

【0159】

【化39】



【0160】

黄色固体、収率：85%、融点：221 ~ 224。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 2.29 (s, 3H)、2.80 ~ 2.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)、3.53 ~ 3.59 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)、4.97 (s, 2H)、8.31 (bs, 1H)、7.46 ~ 8.01 (m, 5H)。

【0161】

2-シアノエチル[(5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ジチオカルバメート(化合物35)

【0162】

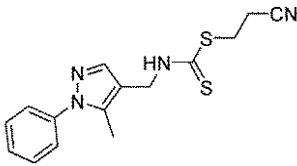
10

20

30

40

【化40】



【0163】

白色固体、収率：87%、融点：135 ~ 138。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 2.33 (s, 3H)、2.86 ~ 2.89 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H)、3.52 ~ 3.56 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H)、4.77 (s, 2H)、8.31 (bs, NH)、7.10 (bs, 1H)、7.48 ~ 7.64 (m, 6H)。

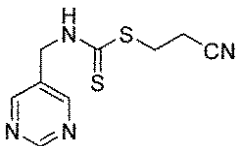
10

【0164】

2-シアノエチル(ピリミジン-5-イルメチル)ジチオカルバメート(化合物36)

【0165】

【化41】



【0166】

白色結晶、収率：81%、融点：168 ~ 170。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 2.88 ~ 2.91 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H)、3.57 ~ 3.61 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H)、4.65 (s, 2H)、5.04 (m, 1H)、5.35 (m, 1H)、7.12 ~ 7.14 (m, 1H)。

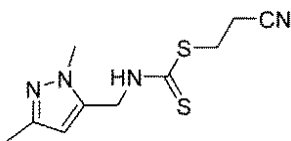
20

【0167】

2-シアノエチル[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]ジチオカルバメート(化合物37)

【0168】

【化42】



【0169】

白色固体、収率：82%、融点：112 ~ 116。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 2.23 (s, 3H)、2.85 ~ 2.88 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H)、3.52 ~ 3.55 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H)、3.76 (s, 3H); 4.90 (s, 2H)、6.04 (s, 1H)、8.31 (bs, 1H)。

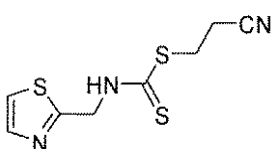
40

【0170】

2-シアノエチル(チアゾール-2-イルメチル)ジチオカルバメート(化合物38)

【0171】

【化43】



【0172】

50

黄色固体、収率：78%、融点：76 ~ 78。

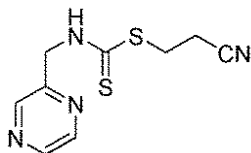
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 2.85 ~ 2.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)、3.52 ~ 3.56 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)、5.23 (s, 2H)、7.36 ~ 7.37 (s, 1H)、7.77 ~ 7.78 (s, 1H)、8.47 (bs, 1H)。

【0173】

2-シアノエチル(ピラジン-2-イルメチル)ジチオカルバメート(化合物39)

【0174】

【化44】



10

【0175】

白色結晶、収率：69%、融点：96 ~ 99。

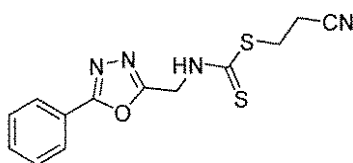
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 2.85 ~ 2.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)、3.55 ~ 3.63 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)、5.05 (s, 2H)、8.31 (bs, 1H)、8.56 ~ 8.78 (m, 3H)。

【0176】

2-シアノエチル[(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]ジチオカルバメート(化合物40)

【0177】

【化45】



20

【0178】

白色固体、収率：54%、融点：148 ~ 152。

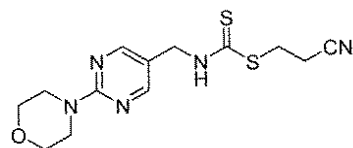
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 2.85 ~ 2.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)、3.53 ~ 3.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)、5.24 (s, 2H)、7.50 ~ 7.55 (m, 3H)、8.02 ~ 8.04 (m, 2H)、8.23 (bs, 1H)。

【0179】

2-シアノエチル[(2-モルホリノピリミジン-5-イル)メチル]ジチオカルバメート(化合物41)

【0180】

【化46】



30

40

【0181】

白色結晶、収率：90%、融点：151 ~ 154。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 2.84 ~ 2.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)、3.50 ~ 3.53 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)、3.76 ~ 3.81 (m, 4H)、4.73 (s, 2H)、8.31 ~ 8.34 (s, 2H)。

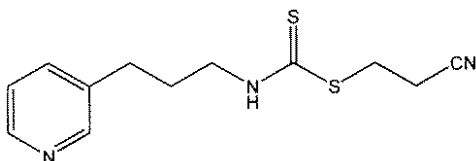
50

【0182】

2 - シアノエチル [3 - (ピリジン - 3 - イル) プロピル] ジチオカルバメート (化合物 4 2)

【0183】

【化47】



10

【0184】

白色結晶、収率：77%、融点：81 ~ 83 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 2.01 ~ 2.04 (m, 2 H)、2.70 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2 H)、2.85 ~ 2.87 (m, 2 H)、3.47 ~ 3.51 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2 H)、3.76 ~ 3.80 (m, 2 H)、7.24 ~ 7.26 (m, 1 H)、7.52 ~ 7.54 (m, 1 H)、8.43 ~ 8.46 (m, 2 H)、8.84 (bs, 1 H)。

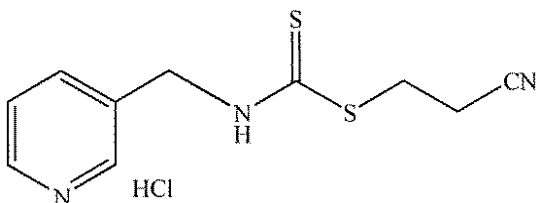
【0185】

実施例 4 3 : 2 - シアノエチル (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメートヒドロクロライド (化合物 4 3) の調製

20

【0186】

【化48】



【0187】

2 - シアノエチル (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメートを EtOAc に溶解し、それにジエチルエーテル中の 1.38 M のヒドロクロライドの溶液を添加した。終夜静置した後、大量の沈殿物が現れ、それをろ過して、白色固体を得た。融点：118 ~ 120 。

30

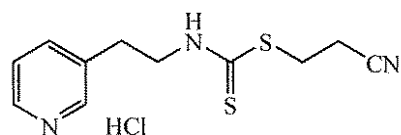
$^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) : 2.84 (s, 2 H)、3.44 (s, 2 H)、5.00 (s, 2 H)、7.95 (s, 1 H)、8.45 (s, 1 H)、8.61 (s, 1 H)、8.67 (s, 1 H)。

【0188】

実施例 4 4 : 2 - シアノエチル [2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] ジチオカルバメートヒドロクロライド (化合物 4 4) の調製

【0189】

【化49】



40

【0190】

原材料として 2 - シアノエチル (ピリジン - 3 - イルメチル) ジチオカルバメートの代わりに 2 - シアノエチル [2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] ジチオカルバメートを用いて、実施例 4 3 のものと同じ手順に従って、標的化合物を調製した。

黄色固体、融点：120 ~ 122 。

50

$^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400 MHz) : 8.57 (m, 2H)、8.40 (m, 1H)、7.89 (m, 1H)、3.96 (m, 2H)、3.36 (m, 2H)、3.13 (m, 2H)、2.77 (m, 2H)。

【0191】

実施例45及び実施例46：化合物45及び化合物46の調製

化合物の調製方法は、原料化合物としてフリルアルキルアミンの代わりに対応するヘテロアリールアルキルアミンを用いること以外は、実施例3に記載のフリルアルキルアミン誘導体のものとほぼ同一のものであった。

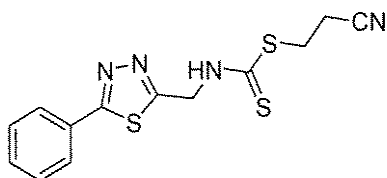
【0192】

2-シアノエチル[(5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチル]ジチオカルバメート(化合物45)

10

【0193】

【化50】



【0194】

白色固体、収率：71%、融点：156 ~ 158。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 2.79 ~ 3.01 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H)、3.43 ~ 3.67 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H)、5.24 (s, 2H)、7.72 ~ 7.95 (m, 3H)、7.99 ~ 8.23 (m, 2H)、8.70 (bs, 1H)。

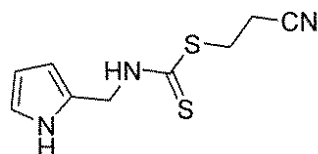
【0195】

2-シアノエチル[(1H-ピロール-2-イル)メチル]ジチオカルバメート(化合物46)

【0196】

【化51】

30



【0197】

白色固体、収率：36%、融点：87 ~ 89。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 2.81 ~ 2.97 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H)、3.48 ~ 3.55 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H)、5.24 (s, 2H)、5.83 ~ 5.91 (m, 1H)、6.04 ~ 6.13 (m, 1H)、6.59 ~ 6.66 (m, 1H)、7.76 (bs, 1H)。

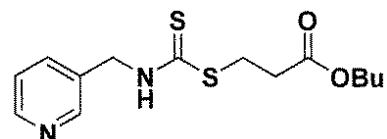
40

【0198】

実施例47：2-(ブトキシカルボニル)エチル(ピリジン-3-イルメチル)ジチオカルバメート(化合物47)の調製

【0199】

【化52】



50

【0200】

3 - アミノピリジン (1 m m o l) をアセトン (2 5 m L) に溶解し、それに無水リン酸カリウム (1 m m o l) を添加した。数分後、二硫化炭素 (1 m m o l) を添加した。20分の反応後、n - ブチルアクリレート (1 m m o l) を添加した。混合物を室温で24時間攪拌し、その後混合物を日常的なプロセスに従って後処理し、所望の標的化合物を得た。

白色固体、収率：88%、融点：54 ~ 56 。

¹HNMR (C D C l ₃ , 400MHz) : 0 . 8 8 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) 、 1 . 3 2 (d q , J = 1 4 . 6 , 7 . 3 H z , 2 H) 、 1 . 4 6 ~ 1 . 6 3 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H) 、 2 . 7 4 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H) 、 3 . 4 8 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H) 、 4 . 0 3 (t , J = 6 . 6 H z , 2 H) 、 4 . 9 0 (d , J = 5 . 3 H z , 2 H) 、 7 . 1 6 ~ 7 . 3 0 (m , 1 H) 、 7 . 6 7 (m , 1 H) 、 8 . 4 0 (m , 2 H) 、 9 . 1 0 (b s , 1 H) 。

10

【0201】

試験例1：異なる腫瘍細胞の増殖に対する本発明による化合物の阻害効果の評価(1)

4種の異なる腫瘍細胞の増殖の阻害率に対する本発明による化合物の評価は、医薬分野における抗腫瘍活性試験の日常的な方法、例えば以下の文献：(J. Immunol Method, 1983, 65, 55)に記載の方法を用いて行った。結果を表1に示す。

【0202】

【表1】

20

表1：4種の腫瘍細胞の増殖に対する10μMでの幾つかの化合物の阻害効果(%)

化合物番号	腫瘍細胞の増殖に対する阻害効果							
	モデルA		モデルB		モデルC		モデルD	
	阻害率(%)	Eval.	阻害率(%)	Eval.	阻害率(%)	Eval.	阻害率(%)	Eval.
1	28.43	-	20.01	-	43.10	-	20.11	-
2	19.29	-	16.37	-	-1.69	-	3.80	-
3	24.58	-	29.53	-	68.19	+	55.12	+
4	23.71	-	15.15	-	2.91	-	5.76	-
5	17.30	-	17.17	-	17.48	-	31.65	-
6	0.06	-	14.47	-	2.90	-	1.68	-
7	11.23	-	16.03	-	-8.68	-	4.07	-
8	20.91	-	12.31	-	56.90	+	10.50	-
9	38.94	-	20.29	-	79.45	+	61.34	+
10	61.90	-	71.95	+	87.52	++	91.45	++
11	72.31	+	60.44	+	86.09	++	93.66	++
12	79.88	+	43.89	-	8.66	-	15.25	-
13	-4.25	-	18.39	-	5.87	-	17.59	-
14	41.44	-	68.58	+	91.05	++	94.49	++
15	26.11	-	9.95	-	-2.37	-	3.58	-
16	26.11	-	72.30	+	96.14	++	93.06	++

30

Eval. = 評価

備考:

1. 試験モデル: A: MTT法 (HL-60ヒト白血病細胞); B: SRB法 (BGC-823ヒト胃癌細胞); C: SRB法 (Bel-7402ヒト肝がん細胞); D: SRB法 (KBヒト鼻咽頭がん細胞)
2. 試験濃度: 10μM。

【0203】

試験例2：異なる腫瘍細胞の増殖に対する本発明による化合物の阻害効果の評価(2)

ヒト白血病HL-60細胞及びBel-7402細胞の増殖に対する本発明による化合物のEC₅₀値を、以下の方法を用いて決定した。結果を表2に示す。

【0204】

40

ヒト白血病HL-60細胞のEC₅₀値の試験方法：ヒト白血病HL-60細胞をin vitroで培養した。対数期まで成長させた後に細胞を回収し、1000rpmで5分間遠心分離した。上清を捨て、細胞を適切な量の培地中に懸濁させた。細胞濃度を1.2 x 10⁴ / mLに調整した。細胞を96ウェル培養プレートに1つのウェルにつき90μLで播種した。薬物処理群の各ウェルでは、培地で希釈した薬物を10μL添加し、ブランク対照群では、同量の培地を添加した。それぞれの試験薬物群を3つの並行ウェルに設定し、試験薬物だけを有する(細胞を有しない)3つの対照ウェルも設定した。陰性対照群は0.5% DMSOを含有する培地であった。プレートを48時間インキュベータ内でインキュベートした後、5mg/mL MTTを各ウェルに10μL加え、その後プレートを37℃で3時間置いた。三成分溶液(5% SDS、10mM HCl、5%イ

50

ソプロパノール)を各ウェルに100 μ L加え、プレートを終夜37 $^{\circ}$ Cに保った。吸光度(OD)を595nm/620nmで測定した。EC₅₀値をPrism Graphpad統計用ソフトウェアを用いることにより算出した。

【0205】

ヒトBel7402細胞のED₅₀値の試験方法：薬物を添加して、細胞を48時間インキュベートした後、プレートを取り出した。予め冷やしておいた500g/Lのトリクロ酢酸を各ウェルに50 μ L加えた。5分間静置した後、プレートを1時間、冷却装置内で4 $^{\circ}$ Cに保ち、取り出し、脱イオン水で5回洗浄し、空気乾燥した。プレートが完全に乾燥した後、0.4%SRB(1%酢酸中で配合)を各ウェルに100 μ L加えた。20分間の染色後、染色溶液を捨て、残渣を1%酢酸で5回洗浄し、結合していない色素を取り除いた。空気乾燥した後、残渣を150 μ Lの10mmol/Lの緩衝化していない(バッファのない)塩基性のTris溶液(pH=10.5)に溶解し、振盪器で5分間振盪した。490nmでの各ウェルの吸光度を、TECANの酵素標識機器を用いて測定した。バックグラウンド対照プレートの細胞はOD490を測定するのと同じように処理した。EC₅₀値をPrism Graphpad統計用ソフトウェアを用いることにより算出した。

10

【0206】

【表2】

表2：HL-60細胞及びBel7402細胞の成長の阻害に対する本発明による化合物のED₅₀値(nmol)

20

化合物番号	HL-60 EC ₅₀ (nmol)	Bel7402 EC ₅₀ (nmol)
11	1.462	27.33
17	0.4731	32.31
18	5.184	327.3
19	0.7962	18.75
20	0.8002	7.673
21	6.935	116.3
22	1.716	23.41
23	0.5572	10.27
24	4.909	20.54
25	4.778	21.15
26	82.20	96.39
27	0.5482	48.93
28	56.45	10.51
29	133.8	2.198
30	80.66	286.0
31	4.695	234.5
32	3.283	64.81
33	0.8126	108.9
34	7.88	17.95
35	6.05	24.94
37	4.17	4.263
38	108.60	295.6
39	>1000	>1000
40	14.20	25.66
41	5.03	22.39
42	4.82	3.481
45	11.77	18.65
46	282.50	226.7
47	25.42	6.355

30

40

【0207】

試験例3：タンパク質チロシンキナーゼEGFRに対する本発明による化合物の阻害活性の評価

タンパク質チロシンキナーゼEGFRに対する本発明の実施例11、実施例16及び実

50

施例 47 の化合物の阻害活性を以下の方法により評価した。小分子であり、販売されている、EGFR 及び erbB2 の 2 つの受容体チロシンキナーゼの阻害剤ラパチニブを陽性対照として選択した。臨床アッセイにより、ラパチニブが侵襲性、再発性、炎症性及び脳転移性の乳がんの治療において大きな効果を有することが証明されている。

【0208】

実験方法は以下のとおりであった：

細胞株：MDA-MB-468 (EGFR 過剰発現細胞株)、SK-BR-3 (erbB2 過剰発現細胞株) 及び HCT 116 (対照として、EGFR 及び erbB2 の両方の低発現細胞株) を選択した。

陽性対照：ラパチニブ。

実験操作：ヒト乳がんの SK-BR-3 細胞、MDA-MB-468 細胞、及びヒト結腸がん HCT 116 細胞を *in vitro* で培養した。対数期まで成長させた後に細胞を回収し、1000 rpm で 5 分間遠心分離した。上清を捨て、細胞を適切な量の培地中に懸濁させた。細胞濃度を $3.5 \times 10^3 / \text{mL}$ に調整した。その後、細胞を 96 ウェル培養プレートに 1 つのウェルにつき 100 μL で播種し、インキュベータ (37、5% CO_2) に入れ、24 時間インキュベートした。試験薬物を添加し、陰性対照群には、5% の最終濃度で DMSO を添加した。各群は 3 つの並行ウェルを有する。72 時間インキュベータでインキュベートした後、5 mg/mL MTT を各ウェルに 20 μL 加え、プレートを 37 で 4 時間置いた。DMSO を各ウェルに 200 μL 加え、その後プレートを 30 分間、振盪器で振盪した。吸光度 (OD) を 492 nm / 620 nm で測定した。EC₅₀ 値を Prism Graphpad 統計用ソフトウェアを用いることにより算出した。

【0209】

実験結果を表 3 に示す。

【0210】

【表 3】

表 3：タンパク質チロシンキナーゼ EGFR に対する化合物 11、化合物 16 及び化合物 47 の阻害活性

サンプル	SK-BR-3 (μM)	MDA-MB-468 (μM)	HCT116 (μM)
化合物 11	2.840	9.537	10.41
化合物 16	0.6549	0.9532	16.18
化合物 47	4.461	12.79	7.835
ラパチニブ	4.348	19.60	42.36

【0211】

上記の実験結果から、本発明で特許請求される一般式 (I) の化合物が、ラパチニブよりも良好な、タンパク質チロシンキナーゼに対する阻害活性及び抗がん活性を有し、そのため新規の構造タイプを有する新規の抗腫瘍薬として開発される可能性があることをはっきりと認識することができる。特に基 A がピリジルであり、R³ がシアノ、アルコキシカルボニル、ボロノ又はベンジルスルフィニルである場合、化合物はより良好な抗腫瘍活性を示す。

【0212】

本発明の実施形態を詳細に記載している。本発明の基本的精神を逸脱することなく、様々な変形形態及び変更形態を作製することができることは当業者にとって自明である。これらの変形形態及び変更形態は全て、本発明の範囲内であり、これらの特徴は上記の記載により確定される。

【 國際調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2011/073118
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
See extra sheet		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: C07C333/20, C07C333/-, C07D 417/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, REG, CAPLUS, dithiocarbamate?, substructure search according to formula (I)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN1727332 A (UNIV BEIJING) 01 Feb. 2006(01.02.2006), see the whole document, especially the claims, examples 1-3, 9 and 11	1-10
X	WO0179164 A2 (ATHEROGENICS INC) 25 Oct. 2001(25.10.2001), see the whole document, especially the compound (II) and compounds in table I on pages 14-32, example 7, table 4 and example 8 on pages 59-64 of the description	1-10
X	JP3099080 A (KISSEI PHARM CO LTD) 24 Apr. 1991(24.04.1991), see the preparation method on page 771 and reference examples 1-8 on page 772 of the description	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&”document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 15 July 2011(15.07.2011)		Date of mailing of the international search report 18 Aug. 2011 (18.08.2011)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451		Authorized officer SUN Yan Telephone No. (86-10)62086332

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/073118

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KHALIL Tissaoui et al., Electrogenerated base-promoted synthesis of N-benzylic rhodanine and carbamodithioate derivatives, Journal of Sulfur Chemistry, 2010, Vol. 31, No. 1, pages 41-48, compounds 3, 6, 13 and 15 in Table 1, Scheme 1	1-10
X	S. SH.Shukurov et al., Addition reaction of acrylonitrile and methyl acrylate with (5-substituted 1,3,4-thiadiazol-2-yl)dithiocarbamates, Izvestiya Akademii Nauk, Seriya Khimicheskaya, 1994, No. 4, pages 749-51 & CHEM ABSTRACT No 123:111954, CAS RN of the compounds: 166114-33-6, 166114-34-7, 166114-35-8, 116-114-36-9, 166114-39-2, 166114-40-5, 166114-41-6, 166114-42-7	1-5
X	JP63253084 A (NIHON TOKUSHU NOYAKU SEIZO KK) 20 Oct. 1988(20.10.1988), see the whole document, especially the preparation method on page 1002, example 1 on page 1007 and the comparative compound E-1 on page 1010 of the description	1-7
X	US4271156 A (RHONE POULENC IND) 02 June 1981(02.06.1981), see the whole document, especially claim 1, examples 1 and 5	1-9
X	US4271167 A (RHONE POULENC IND) 02 June 1981(02.06.1981), see the whole document, especially examples 1-3 and 8-10	1-9
X	US4167571 A (RHONE POULENC IND) 11 Nov. 1979(11.09.1979), see the whole document, especially examples 2-11 and 13-14	1-9
X	KHALIL Tissaoui et al., Electrogenerated base-promoted synthesis of N-substituted-4-hydroxy-4-methylthiazolidine-2-thione derivatives, Journal of Chemical Research, 2009, No. 11, pages 710-712, Scheme 1, compound 2b	1-7
X	MAMOUN M. Alhamadshah et al., Synthesis and biological evaluation of thiazolidine-2-one 1,1-dioxide as inhibitors of Escherichia coli β -ketoacyl-ACP-synthase III (FabH), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, Vol. 17, No. 4, pages 879-883, compound 3e	1-7
X	EP0131824 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD) 23 Jan. 1985(23.01.1985), see the whole document, especially compounds (I)-8, (I)-9, (I)-11 and (I)-12	1-7
X	JP6312985 A (MITSUI TOATSU CHEM INC) 08 Nov. 1994(08.11.1994), see the whole document, especially Scheme c and examples 1-4	1-7
X	YOSHIMITSU Nagao et al., Desulfurilative self-coupling reaction of 1,3-thiazolidine-2-thiones and intramolecular non-bonded S...S interaction in the crystallographic structure of the products, Journal of Organometallic Chemistry, 2000, Vol. 611, No. 1-2, pages 172-177, compounds 5 and 9	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2011/073118

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1727332 A	01.02.2006	CN100551907 C	21.10.2009
WO0179164 A2	25.10.2001	CA2403490 A	25.10.2001
		AU4764901 A	30.10.2001
		EP1282445 A	12.02.2003
		US2003176496 A	18.09.2003
		JP2003531138 T	21.10.2003
		JP3099080 A	24.04.1991
JP63253084 A	20.10.1988	JP6086442 B	02.11.1994
		JP1954758 C	28.07.1995
US4271156 A	02.06.1981	PT70438 A	01.12.1979
		ES485990 A	16.05.1980
		BE880096 A	16.05.1980
		DK485179 A	17.05.1980
		SE7909440 A	17.05.1980
		NL7908189 A	20.05.1980
		AU5278479 A	22.05.1980
		DE2946409 A	29.05.1980
		JP55072187 A	30.05.1980
		LU81895 A	05.06.1980
		FR2441626 A	13.06.1980
		GB2037749 A	16.07.1980
		ZA7906122 A	26.11.1980
		SU858565 A	23.08.1981
		OA6370 A	31.08.1981
		PH14654 A	14.10.1981
		NZ192119 A	15.12.1981
		AT727679 A	15.05.1983
		IT1127241 B	21.05.1986
		US4271167 A	02.06.1981
BE880097 A	16.05.1980		
ES486050 A	16.05.1980		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2011/073118

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		SE7909441 A	17.05.1980
		DK484879 A	17.05.1980
		NL7908191 A	20.05.1980
		AU5278579 A	22.05.1980
		DE2946395 A	04.06.1980
		LU81892 A	05.06.1980
		FR2441613 A	13.06.1980
		GB2037279 A	09.07.1980
		JP55092371 A	12.07.1980
		AT727779 A	15.11.1980
		ZA7906147 A	26.11.1980
		ES8100264 A	16.01.1981
		OA6371 A	31.08.1981
		NZ192135 A	15.12.1981
		IT1127242 B	21.05.1986
US4167571 A	11.09.1979	PT68668 A	01.11.1978
		ES474350 A	16.04.1979
		BE871362 A	18.04.1979
		FI783184 A	20.04.1979
		NO783529 A	20.04.1979
		DK464378 A	20.04.1979
		SE7810864 A	20.04.1979
		NL7810230 A	23.04.1979
		DE2845624 A	26.04.1979
		GB2006210 A	02.05.1979
		FR2406637 AB	18.05.1979
		LU80389 A	15.06.1979
		JP54079285 A	25.06.1979
		ZA7805838 A	26.09.1979
		GR64044 A	19.01.1980
		FR2436148 AB	11.04.1980

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2011/073118

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		AU4078678 A	24.04.1980
		HU175528 B	28.08.1980
		NZ188676 A	24.10.1980
		SU793398 A	30.12.1980
		CS203932 B	31.03.1981
		CA1098906 A	07.04.1981
		AT750578 A	15.07.1981
		IT1101658 B	07.10.1985
EP0131824 A	23.01.1985	JP60012544 A	22.01.1985
		JP3069102 B	30.10.1991
		JP1700143 C	14.10.1992
		JP60012543 A	22.01.1985
		JP2042213 B	21.09.1990
		JP1614975 C	15.08.1991
		US4543318 A	24.09.1985
JP6312985 A	08.11.1994	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/073118

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

C07C 333/20(2006.01)i
C07C 333/22(2006.01)i
C07C 333/24(2006.01)i
C07D 417/02(2006.01)i
C07D 417/14(2006.01)i
C07D 213/40(2006.01)i
C07D 213/75(2006.01)i
C07D 239/26(2006.01)i
C07D 241/12(2006.01)i
C07D 307/52(2006.01)i
C07D 263/32(2006.01)i
C07D 231/12(2006.01)i
C07D 277/28(2006.01)i
C07D 271/10(2006.01)i
C07D 215/12(2006.01)i
C07D 405/04(2006.01)i
C07D 498/04(2006.01)i
A61K 31/27(2006.01)i
A61K 31/541(2006.01)i
A61K 31/341(2006.01)i
A61K 31/44(2006.01)i
A61K 31/47(2006.01)i
A61K 31/5383(2006.01)i
A61K 31/421(2006.01)i
A61K 31/415(2006.01)i
A61K 31/505(2006.01)i
A61K 31/426(2006.01)i
A61K 31/4965(2006.01)i
A61K 31/4245(2006.01)i
A61K 31/5377(2006.01)i
A61P 35/00(2006.01)i

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2011/073118
A. 主题的分类		
参见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: C07C333/20, C07C333/-, C07D 417/-		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, REG, CAPLUS, 二硫代, 氨基, 甲酸酯, 根据式(I)的结构式检索, dithiocarbamate?		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN1727332 A (北京大学) 01.2 月 2006 (01.02.2006), 参见全文, 尤其是权利要求, 实施例 1-3、9、11	1-10
X	WO0179164 A2 (ATHEROGENICS INC) 25.10 月 2001 (25.10.2001), 参见全文, 尤其是说明书第 14-32 页化合物(II), 表 I 及化合物, 第 59-64 页实施例 7, 表 4, 实施例 8	1-10
X	JP3099080 A (KISSEI PHARM CO LTD) 24.4 月 1991 (24.04.1991), 参见说明书第 771 页制备方法, 第 772 页参考例 1-8	1-7
X	KHALIL Tissaoui 等, Electrogenated base-promoted synthesis of N-benzylic rhodamine and carbamodithioate derivatives, Journal of Sulfur Chemistry, 2010, 第 31 卷, 第 1 期, 第 41-48 页, 表 1 化合物 3、6、13 和 15, 流程 1	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件
国际检索实际完成的日期 15.7 月 2011 (15.07.2011)		国际检索报告邮寄日期 18.8 月 2011 (18.08.2011)
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		授权官员 孙燕 电话号码: (86-10) 62086332

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2011/073118

C(续). 相关文件		
类型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	S. SH.Shukurov 等, Addition reaction of acrylonitrile and methyl acrylate with (5-substituted 1,3,4-thiadiazol-2-yl)dithiocarbamates, Izvestiya Akademii Nauk, Seriya Khimicheskaya, 1994, 第 4 期, 第 749-51 页& CHEM ABSTRACT No 123:111954, 化合物 CA 登记号: 166114-33-6, 166114-34-7, 166114-35-8, 116-114-36-9, 166114-39-2, 166114-40-5, 166114-41-6, 166114-42-7	1-5
X	JP63253084 A (NIHON TOKUSHU NOYAKU SEIZO KK) 20.10 月 1988 (20.10.1988), 参见全文, 尤其是说明书第 1002 页制备方法, 第 1007 页实施例 1, 第 1010 页比较化合物 E-1	1-7
X	US4271156 A (RHONE POULENC IND) 02.6 月 1981 (02.06.1981), 参见全文, 尤其是权利要求 1, 实施例 1 和 5	1-9
X	US4271167 A (RHONE POULENC IND) 02.6 月 1981 (02.06.1981), 参见全文, 尤其是实施例 1-3 和 8-10	1-9
X	US4167571 A (RHONE POULENC IND) 11.9 月 1979 (11.09.1979), 参见全文, 尤其是实施例 2-11 和 13-14	1-9
X	KHALIL Tissaoui 等, Electrogenated base-promoted synthesis of N-substituted-4-hydroxy-4-methylthiazolidine-2-thione derivatives, Journal of Chemical Research, 2009, 第 11 期, 第 710-712 页, 流程 1, 化合物 2b	1-7
X	MAMOUN M. Alhamadshah 等, Synthesis and biological evaluation of thiazolidine-2-one 1,1-dioxide as inhibitors of Escherichia coli β -ketoacyl-ACP-synthase III (FabH), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, 第 17 卷, 第 4 期, 第 879-883 页, 化合物 3e	1-7
X	EP0131824 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD) 23.1 月 1985 (23.01.1985), 参见全文, 尤其是化合物 (I)-8, (I)-9, (I)-11 和 (I)-12	1-7
X	JP6312985 A (MITSUI TOATSU CHEM INC) 08.11 月 1994 (08.11.1994), 参见全文, 尤其是反应流程 c, 实施例 1-4	1-7
X	YOSHIMITSU Nagao 等, Desulfurilative self-coupling reaction of 1,3-thiazolidine-2-thiones and intramolecular non-bonded S...S interaction in the crystallographic structure of the products, Journal of Organometallic Chemistry, 2000, 第 611 卷, 第 1-2 期, 第 172-177 页, 化合物 5 和 9	1-5

国际检索报告 关于同族专利的信息		国际申请号 PCT/CN2011/073118	
检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1727332 A	01.02.2006	CN100551907 C	21.10.2009
WO0179164 A2	25.10.2001	CA2403490 A	25.10.2001
		AU4764901 A	30.10.2001
		EP1282445 A	12.02.2003
		US2003176496 A	18.09.2003
		JP2003531138 T	21.10.2003
JP3099080 A	24.04.1991	无	
JP63253084 A	20.10.1988	JP6086442 B	02.11.1994
		JP1954758 C	28.07.1995
US4271156 A	02.06.1981	PT70438 A	01.12.1979
		ES485990 A	16.05.1980
		BE880096 A	16.05.1980
		DK485179 A	17.05.1980
		SE7909440 A	17.05.1980
		NL7908189 A	20.05.1980
		AU5278479 A	22.05.1980
		DE2946409 A	29.05.1980
		JP55072187 A	30.05.1980
		LU81895 A	05.06.1980
		FR2441626 A	13.06.1980
		GB2037749 A	16.07.1980
		ZA7906122 A	26.11.1980
		SU858565 A	23.08.1981
		OA6370 A	31.08.1981
		PH14654 A	14.10.1981
		NZ192119 A	15.12.1981
		AT727679 A	15.05.1983
		IT1127241 B	21.05.1986
US4271167 A	02.06.1981	PT70456 A	01.12.1979
		BE880097 A	16.05.1980
		ES486050 A	16.05.1980
		SE7909441 A	17.05.1980
		DK484879 A	17.05.1980
		NL7908191 A	20.05.1980
		AU5278579 A	22.05.1980
		DE2946395 A	04.06.1980
		LU81892 A	05.06.1980
		FR2441613 A	13.06.1980

国际检索报告 关于同族专利的信息		国际申请号 PCT/CN2011/073118	
检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		GB2037279 A	09.07.1980
		JP55092371 A	12.07.1980
		AT727779 A	15.11.1980
		ZA7906147 A	26.11.1980
		ES8100264 A	16.01.1981
		OA6371 A	31.08.1981
		NZ192135 A	15.12.1981
		IT1127242 B	21.05.1986
US4167571 A	11.09.1979	PT68668 A	01.11.1978
		ES474350 A	16.04.1979
		BE871362 A	18.04.1979
		FI783184 A	20.04.1979
		NO783529 A	20.04.1979
		DK464378 A	20.04.1979
		SE7810864 A	20.04.1979
		NL7810230 A	23.04.1979
		DE2845624 A	26.04.1979
		GB2006210 A	02.05.1979
		FR2406637 AB	18.05.1979
		LU80389 A	15.06.1979
		JP54079285 A	25.06.1979
		ZA7805838 A	26.09.1979
		GR64044 A	19.01.1980
		FR2436148 AB	11.04.1980
		AU4078678 A	24.04.1980
		HU175528 B	28.08.1980
		NZ188676 A	24.10.1980
		SU793398 A	30.12.1980
		CS203932 B	31.03.1981
		CA1098906 A	07.04.1981
		AT750578 A	15.07.1981
		IT1101658 B	07.10.1985
EP0131824 A	23.01.1985	JP60012544 A	22.01.1985
		JP3069102 B	30.10.1991
		JP1700143 C	14.10.1992
		JP60012543 A	22.01.1985
		JP2042213 B	21.09.1990
		JP1614975 C	15.08.1991

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2011/073118

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
JP6312985 A	08.11.1994	US4543318 A 无	24.09.1985

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2011/073118

A. 主题的分类

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07C 333/20(2006.01)i

C07C 333/22(2006.01)i

C07C 333/24(2006.01)i

C07D 417/02(2006.01)i

C07D 417/14(2006.01)i

C07D 213/40(2006.01)i

C07D 213/75(2006.01)i

C07D 239/26(2006.01)i

C07D 241/12(2006.01)i

C07D 307/52(2006.01)i

C07D 263/32(2006.01)i

C07D 231/12(2006.01)i

C07D 277/28(2006.01)i

C07D 271/10(2006.01)i

C07D 215/12(2006.01)i

C07D 405/04(2006.01)i

C07D 498/04(2006.01)i

A61K 31/27(2006.01)i

A61K 31/541(2006.01)i

A61K 31/341(2006.01)i

A61K 31/44(2006.01)i

A61K 31/47(2006.01)i

A61K 31/5383(2006.01)i

A61K 31/421(2006.01)i

A61K 31/415(2006.01)i

A61K 31/505(2006.01)i

A61K 31/426(2006.01)i

A61K 31/4965(2006.01)i

A61K 31/4245(2006.01)i

A61K 31/5377(2006.01)i

A61P 35/00(2006.01)i

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	4 C 0 5 6
A 6 1 K	9/22 (2006.01)	A 6 1 K	9/22	4 C 0 6 3
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	4 C 0 6 9
A 6 1 K	9/12 (2006.01)	A 6 1 K	9/12	4 C 0 7 2
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48	4 C 0 7 6
A 6 1 K	9/16 (2006.01)	A 6 1 K	9/16	4 C 0 8 6
A 6 1 K	9/70 (2006.01)	A 6 1 K	9/70	4 H 0 4 8
A 6 1 K	9/52 (2006.01)	A 6 1 K	9/52	
C 0 7 D	417/04 (2006.01)	C 0 7 D	417/04	
C 0 7 D	405/04 (2006.01)	C 0 7 D	405/04	
C 0 7 D	307/52 (2006.01)	C 0 7 D	307/52	
C 0 7 D	213/75 (2006.01)	C 0 7 D	213/75	
C 0 7 D	213/64 (2006.01)	C 0 7 D	213/64	
C 0 7 D	213/79 (2006.01)	C 0 7 D	213/79	
C 0 7 D	213/65 (2006.01)	C 0 7 D	213/65	
C 0 7 D	215/12 (2006.01)	C 0 7 D	215/12	
C 0 7 D	498/04 (2006.01)	C 0 7 D	498/04	1 1 2 T
C 0 7 D	263/32 (2006.01)	C 0 7 D	263/32	
C 0 7 D	231/12 (2006.01)	C 0 7 D	231/12	C
C 0 7 D	239/26 (2006.01)	C 0 7 D	239/26	
C 0 7 D	277/28 (2006.01)	C 0 7 D	277/28	
C 0 7 D	271/10 (2006.01)	C 0 7 D	271/10	
C 0 7 D	285/12 (2006.01)	C 0 7 D	285/12	A
A 6 1 K	31/541 (2006.01)	A 6 1 K	31/541	
A 6 1 K	31/341 (2006.01)	A 6 1 K	31/341	
A 6 1 K	31/4406 (2006.01)	A 6 1 K	31/4406	
A 6 1 K	31/47 (2006.01)	A 6 1 K	31/47	
A 6 1 K	31/421 (2006.01)	A 6 1 K	31/421	
A 6 1 K	31/415 (2006.01)	A 6 1 K	31/415	
A 6 1 K	31/505 (2006.01)	A 6 1 K	31/505	
A 6 1 K	31/426 (2006.01)	A 6 1 K	31/426	
A 6 1 K	31/4965 (2006.01)	A 6 1 K	31/4965	
A 6 1 K	31/4245 (2006.01)	A 6 1 K	31/4245	
A 6 1 K	31/5375 (2006.01)	A 6 1 K	31/5375	
A 6 1 K	31/433 (2006.01)	A 6 1 K	31/433	
A 6 1 K	31/40 (2006.01)	A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/69 (2006.01)	A 6 1 K	31/69	
A 6 1 K	31/44 (2006.01)	A 6 1 K	31/44	
A 6 1 K	31/443 (2006.01)	A 6 1 K	31/443	
A 6 1 K	31/5383 (2006.01)	A 6 1 K	31/5383	
A 6 1 K	31/4409 (2006.01)	A 6 1 K	31/4409	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
C 0 7 D	239/42 (2006.01)	C 0 7 D	239/42	Z
C 0 7 D	241/12 (2006.01)	C 0 7 D	241/12	
C 0 7 D	213/61 (2006.01)	C 0 7 D	213/61	

M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R
S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, I
D, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO
, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW

- (72)発明者 ゴーア、ゾーメイ
中華人民共和国 100191 北京市海淀区学院路38号
- (72)発明者 ツウイ、ジーンローン
中華人民共和国 100191 北京市海淀区学院路38号
- (72)発明者 スウン、シャナイー
中華人民共和国 100191 北京市海淀区学院路38号
- (72)発明者 ワン、チョンチーン
中華人民共和国 100191 北京市海淀区学院路38号
- (72)発明者 ヤン、シュイ
中華人民共和国 100191 北京市海淀区学院路38号

Fターム(参考) 4C031 BA02

4C033 AD06

4C036 AD08 AD17 AD27 AD28 AD30

4C037 HA23

4C055 AA01 BA01 BA02 BA05 BA06 BA42 BA57 BB01 BB02 BB04

CA01 CA02 CA03 CA28 CA35 CA39 CA42 CA53 CA56 CA57

CA59 CB01 CB02 CB16 DA01 DA06 DA28 DA35 DA53 DB02

DB16 FA01

4C056 AA01 AB01 AB02 AC02 AC07 AD01 AE03 BA11 BA13 BB01

BC01 FA13 FB01 FC01

4C063 AA01 BB02 CC64 CC75 DD12 DD64 EE01

4C069 AC07 BB39

4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 EE07 FF07 GG01 JJ03 UU01

4C076 AA11 AA24 AA31 AA36 AA45 AA53 AA67 AA71 AA85 AA89

AA94 BB01 BB11 BB29 BB32 CC26 CC27 FF31

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA03 BC05 BC17 BC28 BC36 BC42

BC48 BC69 BC71 BC73 BC82 BC85 BC87 CB22 GA02 GA08

GA10 GA12 MA02 MA05 MA13 MA16 MA32 MA35 MA37 MA41

MA43 MA52 MA55 MA60 MA66 MA67 NA14 ZB26 ZB27 ZC20

4H048 AA01 AA03 AB28 VA20 VA22 VA30 VA32 VA40 VA75 VB10