



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

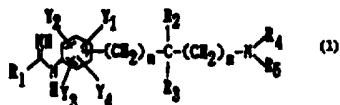
(51) 国際特許分類6 C07C 279/18, 335/32	A1	(11) 国際公開番号 WO96/18607 (43) 国際公開日 1996年6月20日(20.06.96)
(21) 国際出願番号 (22) 国際出願日 (30) 優先権データ 特願平6/336795 1994年12月12日(12.12.94) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115 東京都北区浮間五丁目5番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 本多利雄(HONDA, Toshio)[JP/JP] 〒114 東京都北区滝野川5-41-1-503 Tokyo, (JP) 牧野俊彦(MAKINO, Toshihiko)[JP/JP] 長藤寿昭(NAGAFUJI, Toshiaki)[JP/JP] 〒412 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka, (JP) (74) 代理人 弁理士 湯浅恭三, 外(YUASA, Kyozo et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(KE, MW, SD, SZ, UG). 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : ANILINE DERIVATIVE HAVING THE EFFECT OF INHIBITING NITROGEN MONOXIDE SYNTHASE

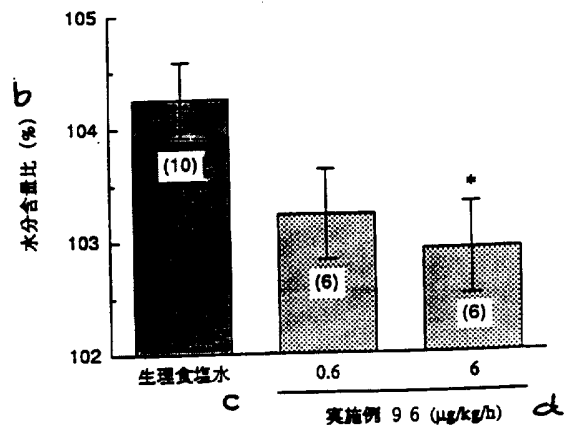
(54) 発明の名称 一酸化窒素合成酵素阻害作用を有するアニリン誘導体

(57) Abstract

A compound represented by general formula (1) or possible stereoisomers and optical isomers thereof, and medicinally acceptable salts of these compounds, wherein R_1 represents SR_6 or NHR_7 ; R_6 represents C_1-C_6 alkyl, etc.; R_7 represents hydrogen, C_1-C_6 alkyl or nitro; R_2 and R_3 represent each hydrogen, C_1-C_6 alkyl, etc., R_4 represents hydrogen, C_1-C_6 alkyl or an amidino group wherein the amino group may be substituted by alkyl or nitro; R_5 represents hydrogen or C_1-C_6 alkyl; Y_1, Y_2, Y_3 and Y_4 represent each independently hydrogen, halogen, C_1-C_6 alkyl, etc., and n and m represent each an integer of 0 or 1. These compounds have a potent activity of inhibiting nitrogen monoxide synthases and are useful as a remedy for cerebrovascular disorder.



ラット左中大脳動脈閉塞後の浮腫形成に対する
実施例 96 の改善作用

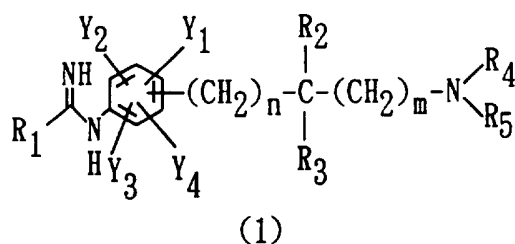


(*P < 0.05)

- a: Effect of Example 96 in ameliorating edema formation after rat left or middle cerebral artery obliteration
 b: Water content
 c: physiological saline
 d: Ex. 96

(57) 要約

一般式 (1)



(式中、 R_1 は、 SR_6 、 NHR_7 を示し； R_6 は、炭素数1～6のアルキル基、等を示し； R_7 は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ニトロ基を示す； R_2 、 R_3 は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、等を示し； R_4 は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、アミン部分がアルキル基またはニトロ基で置換されていてもよいアミジノ基を示し； R_5 は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基を示す； Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 は、同一または異なってもよく、各々、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、等を示し； n 、 m は、各々、0または1の整数を示す)

で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およびこれらの医薬として許容される塩。上記化合物は強力な一酸化窒素合成酵素阻害作用を有し、脳血管障害治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴ	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー		スラヴィア共和国	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トゴ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モリタニア	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MW	マラウイ	TR	トルコ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	US	米国
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド	VN	ヴェトナム

明 細 書

一酸化窒素合成酵素阻害作用を有するアニリン誘導体

技術分野

本発明は、N置換アニリン誘導体、さらに詳しくは一酸化窒素合成酵素 (n i
t r i c o x i d e s y n t h a s e, NOS) 阻害作用を有し、一酸化窒素
(n i t r i c o x i d e, NO) 生成を抑制することにより、NO或いはN
Oの代謝産物の関与が考えられている脳血管障害、特に、閉塞性脳血管障害の超
急性期(発作直後)、急性期(発作～2、3日まで)、亜急性期(発作後2、3日～
2週間後)に於ける病態を始めとして、アルツハイマー病、頭痛や痛み、モルヒ
ネ耐性や依存、敗血症ショック、慢性関節リウマチ、変形性関節症、ウイルス性
または非ウイルス性感染症、糖尿病に対して有用な一般式(1)で表される化合物
またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される
塩とこれらを有効成分として含有することを特徴とする予防及び治療剤に関する。

背景技術

何らかの機序により脳動脈や頸部動脈に閉塞または灌流圧低下が生じ、脳組織
に虚血性壊死を生じた状態を脳梗塞と呼ぶ。脳梗塞は、その機序により脳塞栓と
脳血栓に大別される。即ち、心内血栓や稀に動脈壁血栓が剥離して脳動脈に塞栓
を生じたものを脳塞栓、また主として脳動脈の硬化性病変を基盤に、血液粘度の
上昇や灌流圧低下などが加わって動脈閉塞、さらに脳組織の虚血性壊死となった
状態を脳血栓と呼ぶ(曲直部寿夫、尾前照雄 監修「脳血管障害」、ライフサイ
エンス出版、54～56頁、1992)。

原因が脳塞栓であれ脳血栓であれ、虚血に陥った脳組織では、梗塞巣の進展と
共に、あるいは先行して浮腫の形成が観察される。血管性の脳浮腫は脳虚血発症
数時間後に出現し、発症1週間前後までこの状態が続く。その後、脳浮腫は次第
に減少し、梗塞巣の範囲にもよるが、1カ月から3カ月の間に梗塞巣病変として

固定する。脳は固い頭蓋に被われているため、脳浮腫は脳の容量増大を引き起こす。脳浮腫がある程度を超えると急激な組織圧及び頭蓋内圧の上昇を引き起こし、しばしば致命的なヘルニアを招来し、結果的に脳障害を増悪し、その後の梗塞巣病変の範囲を決定してしまう（稲村憲治、赫彰郎「CT, MRI時代の脳卒中学上巻」、日本臨床社、231～239頁、1993）。

この様に、患者の生命予後を左右する脳浮腫の治療は、臨床上極めて重要な課題である。現在のところ、脳浮腫に対する治療法は、過呼吸や脳脊髄液ドレナージと併行して高張液やステロイド剤あるいは他の投与に頼っているが、これらの効果はほとんどの場合一過性であり、最終的な治療効果にそれ程大きな期待は持てない（亀山正邦 編集、「脳卒中治療マニュアル」、医学書院、34～36頁、1991）。従って、虚血性脳血管障害に対する治療法として従来の病因論とは異なる全く新しい機序の薬剤を開発することが望まれる。

これまでに、本発明者らは、NOSの阻害剤として知られ既知物質であるN^o-nitro-L-arginine (L-NNA) が、実験的脳虚血後に発生する脳浮腫、脳梗塞（Nagafuji et al., Neurosci. Lett. 147, 159-162, 1992; 特開平6-192080号公報）、神経細胞壊死（Nagafuji et al., Eur. J. Pharmacol. Env. Tox. 248, 325-328, 1993）を改善する作用を有することを見い出した。しかしながら、比較的高用量のNOS阻害剤は、虚血性脳損傷に対して無効、あるいはかえって増悪させることも報告されている（Iadecola et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 14, 175-192, 1994）。

NOSのアイソフォームは少なくとも三種類存在するという説が、遺伝子解析から現在のところ有力である。即ち、神経細胞中に構成的に存在しカルシウム依存性であるN-eNOS、血管内皮細胞中に構成的に存在しカルシウム依存性で

あるE-cNOS、そしてマクロファージやその他多くの細胞でサイトカインや生体内微量毒素(lipopolysaccharide, LPS)により誘導合成されカルシウム非依存性であるiNOSである(Nathan et al., FASEB J. 16, 3051-3064, 1992)。

5 脳虚血に伴う脳組織障害の有力な機序として、細胞外グルタミン酸濃度の上昇、シナプス後部に存在するグルタミン酸受容体の異常な活性化、細胞内カルシウム濃度の上昇、カルシウム依存性酵素の活性化という一連の経路が提唱されている(Siesjö, J. Cereb. Blood Flow Metab. 1, 155-185, 1981; Siesjö, J. Neurosurg. 60, 883-908, 1984; Choi, Trends Neurosci. 11, 465-469, 1988; Siesjö and Bengtsson, J. Cereb. Blood Flow Metab. 9, 127-140, 1989)。前述した様に、N-cNOSはカルシウム依存性であるので、このタイプのNOSアイソフォームの異常な活性化を阻害することが、NOS阻害剤による
10 神経細胞の保護作用を発揮しているものと考えられている(Dawson et al., Annals Neurol. 32, 297-311, 1992)。

事実、N-cNOSのmRNA量とN-cNOS含有神経細胞数はラット局所脳虚血後早期から増大し始め、その経時変化は梗塞巣出現のそれと一致する(Zhang et al., Brain Res. 654, 85-95, 1994)。
20 また、マウス局所脳虚血モデルに於いて、少なくとも梗塞巣縮小作用が認められるL-NNAの用量範囲ではN-cNOS活性の阻害率と梗塞巣の縮小率は相関する(Carreau et al., Eur. J. Pharmacol. 256, 241-249, 1994)。さらに、N-cNOSノックアウトマウスでは、局所脳虚血後に観察される梗塞巣の体積が対照と比較して有意に小さいことが報告されている(Huang et al., Science 265, 1883
25

ー1885, 1994)。これらの報告は、何れも脳虚血後の損傷にN-cNOSが関与することを示唆するものである。

一方NOは、血管内皮由来弛緩因子 (endothelium-derived relaxing factor, EDRF) の少なくとも一つの本体であるため、特にE-cNOSをある程度以上に阻害すると脳血流量の低下と体血圧の上昇が生じ、微小循環動態が悪化し、最終的には虚血病変が拡大することが考えられる。従って、虚血性脳疾患の治療剤の場合、少なくともE-cNOSに対してはなるべく弱く、N-cNOSを強く阻害するNOS阻害剤が望ましいと考えられる (Nowicki et al., Eur. J. Pharmacol. 204, 339-340, 1991; Dawson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 6368-6371, 1991)。

さらに、N-cNOS阻害剤は、アルツハイマー病 (Hu and El-FaKahany, Neuroreport 4, 760-762, 1993; Meda et al., Nature 374, 647-650, 1995)、頭痛や痛み (Moore et al., Br. J. Pharmacol. 102, 198-202, 1991; Olesen et al., Trends Pharmacol. 15, 149-153, 1994)、モルヒネ耐性や依存 (Kolesnikov et al., Eur. J. Pharmacol. 221, 399-400, 1992; Cappendijk et al., Neurosci. Lett. 162, 97-100, 1993) に対する治療剤として有用であることも示唆されている。

一方、ある種のサイトカインやLPSにより、マクロファージやグリア細胞等の免疫担当細胞やその他の細胞中にiNOSが誘導合成され、発生する大量のNOが血管を拡張し致命的な血圧低下を招くため、iNOSに対する選択的な阻害剤は敗血症ショックに有効ではないかと考えられている (Kilbourn a

nd Griffith, J. Natl. Cancer Inst. 84, 827-831, 1992; Cobb et al., Crit. Care Med. 21, 1261-1263, 1993; Lorente et al., Crit. Care Med. 21, 1287-1295, 1993)。

5 さらに、iNOS阻害剤は、慢性関節リウマチや変形関節症(Farrelle et al., Ann. Rheum. Dis. 51, 1219-1222, 1992; Hauselmann et al., FEBS Lett. 352, 361-364, 1994; Islante et al., Br. J. Pharmacol. 110, 701-706, 1993)、ウイルス性または非ウイルス性感染症(Zembv
10 itz and Vane, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 2051-2055, 1992; Koprowski et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 3024-3027, 1993)、糖尿病(Kolb et al., Life Sci. 49, PL213-PL217, 1991)に対する治療剤としても有用であることが示唆されている。

15 これまでに、N-cNOSに対して選択性を示すNOS阻害剤として、N^ε-cyclopropyl-L-arginine(L-CPA)(Lambert et al., Eur. J. Pharmacol. 216, 131-134, 1992)、L-NNA(Furfine et al., Biochem. 32, 8512-8517, 1993)、S-methyl-L-thiocitrulline(L-MIN) (Narayanan and Griffith, J.
20 Med. Chem. 37, 885-887, 1994; Furfine et al., J. Biol. Chem. 269, 26677-26683, 1994; WO95/09619号公報; Narayanan et al., J. Biol. Chem. 270, 11103-11110, 1995)、S-ethyl-L-thiocitrulline(L-EIN)(Furfine et al., J. Biol. Ch
25

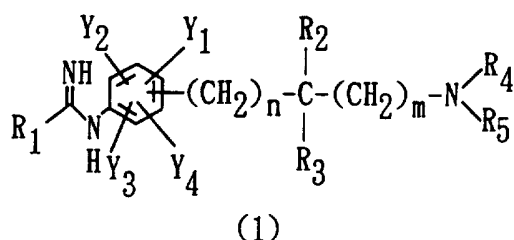
em. 269, 26677-26683, 1994:WO95/09619号公報
; Narayanan et al., J. Biol. Chem. 270, 11
103-11110, 1995) が報告されている。

また、iNOSに対して選択性を示す阻害剤として、N^ε-iminoethyl-
5 L-L-ornithine(L-NIO)(McCall et al., Br. J.
Pharmacol. 102, 234-238, 1991)、aminoguanidine(AG)(Griffith et al., Br. J. Pharmacol.
110, 963-968, 1993; Hasan et al., Eur. J.
Pharmacol. 249, 101-106, 1993) が報告されている。

10 発明の開示

本発明の目的は、脳内の特に神経細胞中に構成的に存在しカルシウム依存性で
あるNOS(N-cNOS)に対して選択的な阻害作用を有する、脳血管障害治
療剤として有用な新規化合物を提供することにある。また、誘導型でカルシウム
非依存性であるNOS(iNOS)に対して選択的な阻害作用を有する新規化合
15 物を提供することにある。

本発明者らは、かかる課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、一般式(1)
で表されるN置換アニリン誘導体、またはその可能な立体異性体、光学活性体お
よびこれらの医薬として許容される塩が、既存のNOS阻害剤に優るN-cNO
S阻害作用、または選択性を有し、脳血管障害治療剤(特に閉塞性脳血管障害の
20 超急性期から亜急性期に於ける病態に対する治療剤)として著明な効果を示すこ
とを見い出し、本発明を完成するに至った。また、一般式(1)で表されるN置
換アニリン誘導体、またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医
薬として許容される塩が、既存のNOS阻害剤に優るiNOS阻害作用、または
選択性を有することを見い出し、本発明を完成するに至った。



5

(式中、

R₁は、SR₆またはNHR₇を示し；

ここで、R₆は置換基を有していてもよい直鎖または分枝鎖状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖または分枝鎖状の炭素数2～6のアルケニル基を示し；

10

R₇は、水素原子、直鎖または分枝鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～8のアルキル基、または、ニトロ基を示す；

R₂は、水素原子、直鎖または分枝鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分枝鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基、カルボキシル基を示すか、または、R₃と一緒に3～8員環を形成してもよい；

15

R₃は、水素原子、直鎖または分枝鎖状の炭素数1～6のアルキル基を示すか、または、R₂と一緒に3～8員環を形成してもよい；

R₄は、水素原子、直鎖または分枝鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分枝鎖状の炭素数1～6のアルキルであるアルコキシカルボニル基、アルキル部分が置換基を有していてもよい直鎖または分枝鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基、窒素原子上において直鎖もしくは分枝鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～8のアルキル基またはニトロ基で置換されていてもよいアミノ基を示すか、または、R₅と一緒に3～8員環を形成してもよい；

20

25

R₅は、水素原子、直鎖または分枝鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル

部分が直鎖または分枝鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシカルボニル基を示すか、または、 R_4 と一緒になって 3～8 員環を形成してもよい；

Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 は、同一または異なっているいてもよく、各々、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、1～3 個のハロゲン原子で置換されて

5 いてもよい直鎖または分枝鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基、1～3 個のハロゲン原子で置換されている環状の炭素数 3～6 のアルキル基、直鎖または分枝鎖状の炭素数 2～6 のアルケニル基、直鎖または分枝鎖状の炭素数 2～6 のアルキニル基、アルキル部分が 1～3 個のハロゲン原子で置換されている直鎖または分枝鎖状の炭素数 1～6 のアルコキシ基、直鎖または分枝鎖状の炭素数
10 1～6 のアルキルチオ基、 NY_5Y_6 、 COY_7 を示し；

ここで、 Y_5 , Y_6 は、同一または異なっているいてもよく、各々、水素原子、直鎖または分枝鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分枝鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基であるアルキルカルボニル基、アルキル部分が直鎖または分枝鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシカルボニル基を示す；

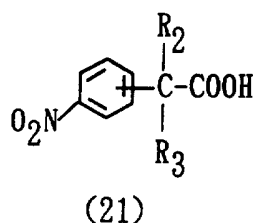
15 また、 Y_7 は、水素原子、水酸基、直鎖または分枝鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分枝鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシ基、 NY_5Y_6 を示す；

ここで、 Y_5 , Y_6 は、同一または異なっているいてもよく、各々、水素原子、直鎖または分枝鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基を示す；

20 また、 Y_7 は、水素原子、水酸基、直鎖または分枝鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基を示す；

n , m は、各々、0 または 1 の整数を示す)

さらに、一般式 (21) で表される化合物が、一般式 (1) で表される化合物を合成する際に有用な合成中間体であることを見出した。



5

(式中、

R₂は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を示すか、
または、R₃と一緒になって3～8員環を形成してもよい；

R₃は、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を示すか、

10 または、R₂と一緒になって3～8員環を形成してもよい)

図面の簡単な説明

図1は、ラット左中大脳動脈閉塞後の浮腫形成に対する実施例96の化合物の
改善作用を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

15 日本公開特許公報；特開昭50-13391号、および、Clin. Sci.
Mol. Med. 53, 355-364, 1977；J. Chem. Eng. D
ata, 22, 3, 224-245, 1977；Clin. Sci. Mol. M
ed. 54, 673-677, 1978；J. Biochem. 94, 123-
128；1983および国際公開公報WO94/21621号中に一般式(1)
20 で表される本発明化合物に関連する化合物が、示されている。

また、一般式(1)で表される本発明化合物のうち一部のものの上位概念が、
特開昭52-97933号、特開昭52-99227号、特開昭62-1582
49号、に示されている。しかし、これらの公報中には、本発明化合物に相当す
る化合物のNOS阻害作用および脳血管障害治療剤、アルツハイマー病治療剤、
25 鎮痛剤、モルヒネ耐性や依存に対する治療剤、敗血症ショック治療剤、慢性関節

リウマチ治療剤、変形性関節症治療剤、ウイルス性または非ウイルス性感染症治療剤、糖尿病治療剤としての用途等については何ら言及されていない。

5 なお、本願の優先日(1994年12月12日)の時点では、公開されていない、その後に公開された国際公開公報WO95/00505号、および、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2025-2023, 1977には、一般式(1)で表される本発明化合物のうち一部のものが記載されていて、その国際公開公報中には、本発明化合物のうち一部のものの上位概念も示されている。

10 さらに、本願の優先日(1994年12月12日)の時点では、公開されていない、その後に公開された国際公開公報WO95/09619号には、一般式(1)で表される本発明化合物のうち一部のものの上位概念が示されている。

 本発明の実施例に記載されている化合物は、国際公開公報WO95/00505号および、WO95/09619号に記載の化合物に比べて、試験例にも示すように格段優れたNOS阻害作用と極めて高いN-cNOS選択性を有する。

15 本発明において、直鎖または分岐鎖状の炭素数1~6のアルキル基とは、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。直鎖または分岐鎖状の炭素数2~6のアルケニル基とは、例えば、ビニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基などが挙げられる。環状の炭素数3~8のアルキル基とは、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1~6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、i-プロポキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基などが挙げられる。アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1~6のアルキル基であるアルキルカルボニル基とは、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基などが挙げられる。

20

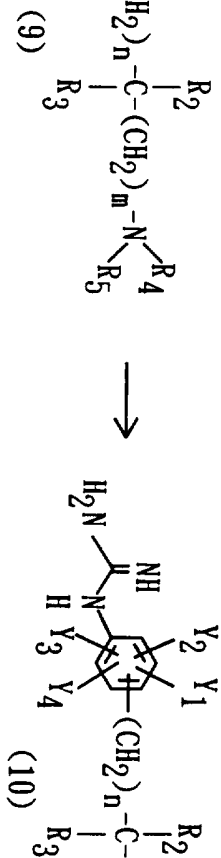
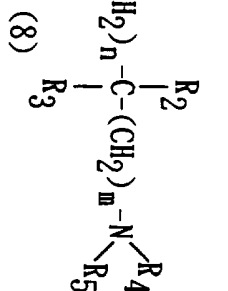
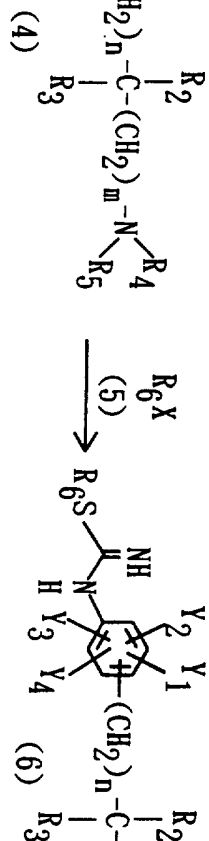
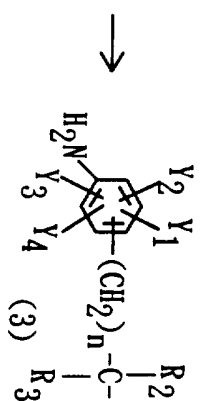
25

置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基および、アルキル部分が置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基における置換基とは、ハロゲン原子、フェニル基などの炭化水素基などが挙げられる。アルキル部分が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基とは、例えば、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメトキシ基、プロポキシ基などが挙げられる。直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基とは、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などが挙げられる。NY₅Y₆としては、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、アセトアミド基、N-メチルアセトアミド基、*t*-ブトキシカルボニルアミノ基、N-メチル-*t*-ブトキシカルボニルアミノ基などが挙げられる。COY₇としては、例えば、ホルミル基、カルボキシル基、アセチル基、プロピオニル基、シクロブチリル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、アミノカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、エチルメチルアミノカルボニル基などが挙げられる。

R₁としては、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基で置換されたメルカプト基または、ニトロアミノ基が好ましく、特に、メチルチオ基、エチルチオ基、ニトロアミノ基が好ましい。R₂としては、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基が好ましく、特に、水素原子、メチル基、エチル基が好ましい。R₃としては、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基が好ましく、特に、水素原子、メチル基が好ましい。また、R₂、R₃が一緒になって3～8員環を形成する場合の置換基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましい。R₄としては、水素原子が好ましい。R₅としては、水素原子が好ましい。m、

nとしては、一般式(1)における Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置がm-置換のときは、ともに0であるのが好ましく、一般式(1)における Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置がp-置換のときは、mが1、nが0であるのが好ましい。 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 としては、同一または異なっているもよく、各々、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基、アルキル部分が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基が好ましく、さらに、水素原子、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基、アルキル部分が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基がより好ましい。

一般式(1)で表される本発明化合物は、例えば以下のようにして合成することができる。



式(2)

(式中、

R_2 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基を表し；

R_3 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を表し；

また、 R_2 、 R_3 は一緒になって、3～8員環を形成してもよい；

R_4 は、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルカルボニル基を表し；

R_5 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシカルボニル基を表し；

また、 R_4 、 R_5 は一緒になって、3～8員環を形成してもよく；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 は同一または異なってもよく、各々、水素原子、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基、アルキル部分が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状のアルコキシ基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基、 NY_5Y_6 、 COY_7 を示し；

ここで、 Y_5 、 Y_6 は同一または異なってもよく、各々、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基を表し；

また、 Y_7 は水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または

環状の炭素数 3～6 のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基であるアルコキシ基、 NY_5Y_6 を表し；

ここで Y_5 、 Y_6 は同一または異なってもよく、各々、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基を表し；

m は 0、1 の整数を表し；

n は 0、1 の整数を表す。）

で表される化合物を、エタノール、メタノール、酢酸エチル、酢酸、1, 4-ジオキサン等の反応に影響を及ぼさない溶媒中、好ましくはエタノール、メタノール中、水素雰囲気下、室温から反応混合物の沸点までの温度、好ましくは室温で、触媒として、パラジウム-炭素、ラネーニッケルまたは酸化白金を用いて接触還元反応を行い、ニトロ基を還元して、式 (3)

(式中、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n は前記と同一のものを表す。) で表される化合物を得る。

また、式 (3) に示す化合物のうち、 R_4 が、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルコキシカルボニル基であるものは、式 (3) に示す化合物のうち、 R_4 が水素原子で表される化合物の NHR_5 で表されるアミノ基を、カルバメート化することによっても得られる。アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルコキシカルボニル基による上記カルバメート化反応は、例えば R_4 がメトキシカルボニル基の場合、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えば塩化メチレン中、トリエチルアミン、 N 、 N -ジメチルアミノピリジン等、有機塩基の存在下、クロロ炭酸メチルと 0℃ から室温で行うことができる。例えば R_4 が t -ブトキシカルボニル基の場合、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えば

塩化メチレン、ジメチルホルムアミド中、または1, 4-ジオキサンと水の混合溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアミノピリジン等、有機塩基または、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等、無機塩基の存在下、二炭酸ジ-*t*-ブチルと0℃から室温で行うことができる。

5 式(1)に示す化合物のうち R_1 が SR_6 で表されるもの(式(6))

(式中、

R_4 は、直鎖または分岐鎖状の炭素数1~6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1~6のアルコキシカルボニル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1~6のアルキル基であるアルキルカルボニル基を表し

10 ;

R_6 は、置換基を有していてもよい、直鎖または分岐鎖上の炭素数1~6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2~6のアルケニル基を表し；

R_2 、 R_3 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n は前記と同一のものを表す。)

)は、例えば以下のようにして合成することができる。

15 式(3)

(式中、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n は前記と同一のものを表す。)

で表される化合物を炭酸カルシウム、炭酸カリウム等、無機塩基または、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアミノピリジン等、有機塩基の存在下、好ましくは

20 は炭酸カルシウム存在下、クロロホルム、塩化メチレン、水、ジメチルホルムアミド等の反応に影響を及ぼさない溶媒中、好ましくは塩化メチレンと水の混合溶媒中、0℃から反応混合物の沸点までの温度、好ましくは室温で、チオホスゲンと反応させた後、濃アンモニア水で処理して、式(4)

(式中、

25 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n は前記と同一のものを表す。)

で表される化合物を得る。

また、式(4)

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n は前記と同一のものを表し；

5 R_2 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を表し；
また、 R_2 、 R_3 は一緒になって、3～8員環を形成してもよい。)

で表される化合物は、式(3)

(式中、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n は前記と同一のものを表す。)

10 の化合物を反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えばアセトン中、塩化ベンゾイル
及びチオシアン酸アンモニウムと室温から反応混合物の沸点までの温度、好まし
くは室温で反応させた後、10%水酸化ナトリウム水溶液と加熱還流することによ
っても得られる。

次に、式(4)

15 (式中、

R_2 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル
部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシカルボニル基を表し；

R_4 は、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシカルボ
ニル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基である
20 アルキルカルボニル基を表し；

R_3 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n は前記と同一のものを表し；

また、 R_2 、 R_3 は一緒になって、3～8員環を形成してもよい。)

で表される化合物を、式(5)

(式中、

25 R_6 は前記と同一のものを表し；

Xは臭素原子、ヨウ素原子を表す。)

で表される化合物と、アセトニトリル、アセトン、1, 4-ジオキサン、メタノール、エタノール等の反応に影響を及ぼさない溶媒中、室温から反応混合物の沸点までの温度で、好ましくは、アセトニトリル中、反応混合物を加熱還流して、

5 式(6)

(式中、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n は前記と同一のものを表す。)

で表される化合物を得る。

10 また、式(4)

(式中、

R_2 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を表し；

R_4 は、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を表し；

R_5 は、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を表し；

15 また、 R_4 、 R_5 は一緒になって、3～8員環を形成してもよい；

R_3 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n は前記と同一のものを表し；

また、 R_2 、 R_3 は一緒になって、3～8員環を形成してもよい。)

で表される化合物を硫酸、硝酸等、無機酸と4級アンモニウム塩を形成させた後、式(5)

20 (式中、

R_6 、Xは前記と同一のものを表す。)

で表される化合物とアセトニトリル、アセトン、1, 4-ジオキサン、メタノール、エタノール等の反応に影響を及ぼさない溶媒中、室温から反応混合物の沸点までの温度で、好ましくは、アセトニトリル中で反応混合物を加熱還流して、式

25 (6)

(式中、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n は前記と同一のものを表す。)

で表される化合物を得る。

5 式(1)に示す化合物のうち、 R_1 が NHR_7 で表される化合物(式(8)

(式中、

R_2 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシカルボニル基を表し；

10 R_4 は、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシカルボニル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基を表し；

R_5 は、水素原子、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシカルボニル基を表し；

15 また、 R_4 、 R_5 は一緒になって、3～8員環を形成してもよい；

R_7 は、直鎖、分岐鎖状または環状の炭素数1～6のアルキル基を表し；

R_3 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n は前記と同一のものを表し、

また、 R_2 、 R_3 は一緒になって、3～8員環を形成してもよい。)

)は、ピリジン等の溶媒中、式(3)

20 (式中、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n は前記と同一のものを表す。)

で表される化合物と、式(7)

(式中、

R_7 は前記と同一のものを表す。)

25 で表される化合物を、加熱還流することにより得られる。

式(1)に示す化合物のうち、 R_1 が $NHNO_2$ であるもの(式(9))

(式中、

R_2 、 R_3 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n は前記と同一のものを表し；

R_4 は、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖
5 または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシカルボニル基、アルキル部分が直鎖
または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基を表
し；

また、 R_4 、 R_5 は一緒になって、3～8員環を形成してもよい。)

)は、式(3)

10 (式中、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n は前記と同一のものを表す。)

で表される化合物を、アセトニトリル、エタノール、メタノール、水等の反応に
影響を及ぼさない溶媒中、好ましくはアセトニトリル中、室温から反応混合物の
沸点までの温度、好ましくは室温で、必要に応じてトリエチルアミンや酢酸を加
え、 N -メチル- N' -ニトロ- N -ニトロソグアニジンと反応させることによ
15 り得られる。

式(1)で示される化合物のうち、 R_1 が NH_2 であるもの(式(10))

(式中、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n は前記と同一のものを表す。)

20)は、式(9)

(式中、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n は前記と同一のものを表す。)

で表される化合物を還元反応に付すことにより得ることができる。還元反応は、
反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えばメタノール中、蟻酸及びパラジウム-黒
25 を用いて、室温で行うことができる。

式(1)に示す化合物のうち R_4 が水素原子であるものは、例えば以下のようにして合成することができる。

式(6)、式(8)、式(9)、式(10)に示す化合物のうち、 R_4 がアルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシカルボニル保護基であるものを、脱保護剤で処理して脱保護することにより、 R_4 が水素原子であるものを得る。脱保護反応は、保護基の種類に応じて通常使用される条件で行われる。例えば、 R_4 が t -ブトキシカルボニル基の場合は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えば塩化メチレン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、水中または無溶媒で0℃から室温でトリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸等の脱保護剤を用いて行うのが好ましく、特に室温下無水条件でトリフルオロ酢酸を用いるのが好ましい。ただし、 R_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が t -ブトキシカルボニル基のものは、この脱保護反応により R_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 がカルボキシル基に変換される。

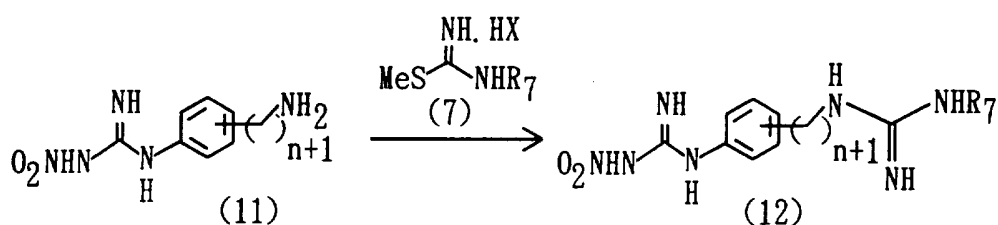
式(1)に示す化合物のうち、式(12)、(13)

(式中、

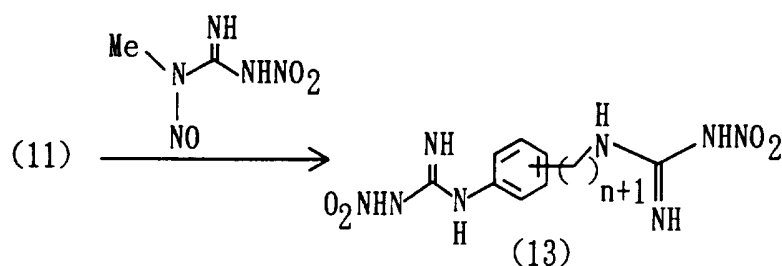
R_7 、 n は前記と同一のものを表す。)

に示す化合物は、例えば以下のようにして合成できる。

5



10



式 (9) に示す化合物のうち、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が水素原子であり、 m が0であるもの (式 (11))

(式中、

n は前記と同一のものを表す。)

)と、式 (7)

(式中、

20 R_7 、 X は前記と同一のものを表す。)

で表される化合物をピリジン等の溶媒中、加熱還流することにより、式 (12)

(式中、

R_7 、 n は前記と同一のものを表す。)

で表される化合物を得る。

25 また、式 (13) の化合物は、式 (11)

(式中、

nは前記と同一のものを表す。)

で表される化合物を、ピリジン等の溶媒中、室温から反応混合物の沸点までの温度、好ましくは室温で、N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジンと
5 反応させることにより得られる。

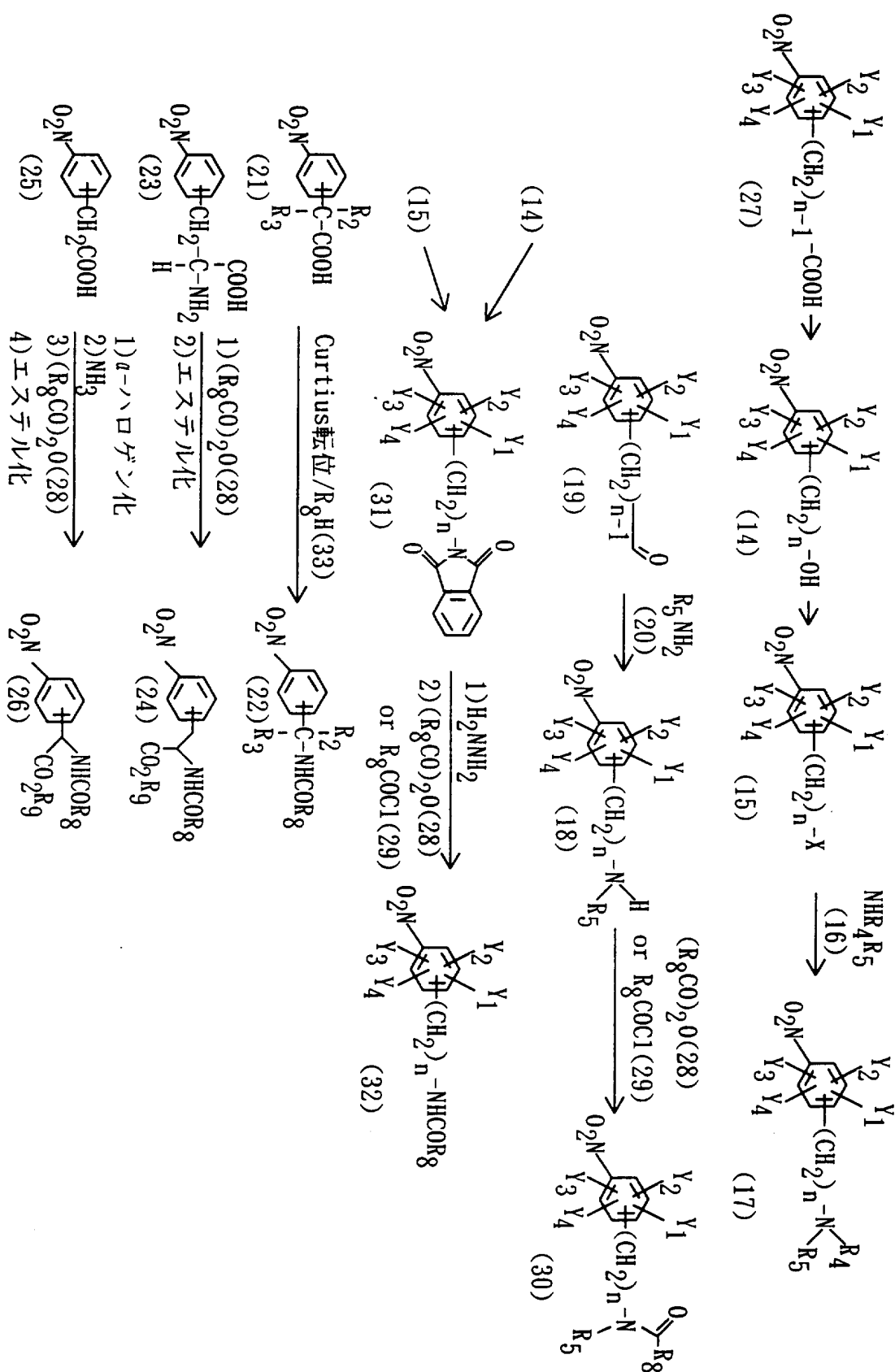
式(1)に示した化合物の製造原料となる式(2)で表される化合物は、例えば以下のようにして製造することができる。

10

15

20

25



式(2)に示した化合物のうち、式(17)

(式中、

R_4 、 R_5 は同一または異なっていてもよく、各々、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を表し；

5 また、 R_4 、 R_5 は一緒になって、3～8員環を形成してもよい；

n は1、2の整数を表し；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 は前記と同一のものを表す。)

で表される化合物は、例えば以下のようにして合成することができる。

式(27)

10 (式中、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 n は前記と同一のものを表す。)

で表わされる化合物のカルボキシル基を、ヒドリド還元剤、好ましくはボランを用い、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えばテトラヒドロフラン中加熱還流することにより、式(14)

15 (式中、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 n は前記と同一のものを表す。)

で表わされる化合物を得る。

得られた式(14)

(式中、

20 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 n は前記と同一のものを表す。)

で表される化合物の一級水酸基を、通常の反応条件で塩素原子や臭素原子に置換することにより、式(15)

(式中、

X は塩素原子、臭素原子を表し；

25 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 n は前記と同一のものを表す。)

で表される化合物を得る。ハロゲン化反応は、例えばXが塩素原子であるものは、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えば、ベンゼン中、適当な塩基、例えばピリジン存在下、塩化チオニルを用いて、0℃から室温で行うことができる。例えば、Xが臭素原子であるものは、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えば塩化メチレン中、四臭化炭素とトリフェニルホスフィンを用いて、0℃から室温で行うことができる。

ここで得られる式(15)

(式中、

X、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、nは前記と同一のものを表す。)

10 で表される化合物を、式(16)

(式中、

R₄、R₅は前記と同一のものを表す。)

15 で表される化合物と、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えばジメチルホルムアミド中、トリエチルアミン、N、N-ジメチルアミノピリジン等、有機塩基または、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等、無機塩基の存在下、0℃から室温で反応させ、式(17)

(式中、

R₄、R₅、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、nは前記と同一のものを表す。)

で表される化合物を得る。

20 また式(15)

(式中、

X、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、nは前記と同一のものを表す。)

で表される化合物を、式(16)

(式中、

25 R₄、R₅は、ともにアルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコ

キシカルボニル基を表す。)

で表される化合物と、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えばジメチルホルムアミド中、水素化ナトリウムの存在下、0℃から室温で反応させ、式(17)

(式中、

5 R₄、R₅、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、nは前記と同一のものを表す。)

で表される化合物を得る。

式(2)に示す化合物のうち、式(30)

(式中、

R₅は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を表し；

10 R₈は、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基を表し；

Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、nは前記と同一のものを表す。)

で表される化合物は、式(18)

(式中、

15 R₅、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、nは前記と同一のものを表す。)

で表される化合物のアミノ基を、式(28)

(式中、

R₈は前記と同一のものを表す。)

や式(29)

20 (式中、

R₈は前記と同一のものを表す。)

を用いて、アシル化または先と同様にカルバメート化することにより得られる。

アミノ基のアシル化反応は、例えばR₈がメチル基の場合、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えば塩化メチレン中、トリエチルアミン、N、N-ジメチルアミ

25 ノピリジン等、有機塩基の存在下、塩化アセチルまたは無水酢酸等のアセチル化

剤と0℃から室温で反応させることにより、行うことができる。

式(18)に示す化合物のうち、R₅が水素原子であるものは、式(15)

(式中、

X、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、nは前記と同一のものを表す。)

5 で表される化合物を、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えば含水ジメチルスルホキシド中、アンモニアと0℃から室温で反応させることにより得られる。

また、式(18)

(式中、

R₅は、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を表し；

10 Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、nは前記と同一のものを表す。)

で表される化合物は、式(19)

(式中、

Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、nは前記と同一のものを表す。)

で表される化合物を、式(20)

15 (式中、

R₅は前記と同一のものを表す。)

で表される化合物を反応剤として用い、還元的アミノ化反応に付すことにより得られる。還元的アミノ化反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えばエタノールやメタノール中、適当な還元剤、例えばシアノほう素化ナトリウムを用いて、
20 0℃から室温で行うことができる。

式(2)に示す化合物のうち、式(32)

(式中、

R₈、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、nは前記と同一のものを表す。)

で表される化合物は、式(31)

25 (式中、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 n は前記と同一のものを表す。)

で表される化合物をヒドラジンを用いるアミノ基のフタルイミド保護基の脱保護反応に付した後、先と同様にカルバメート化またはアシル化することによって得られる。

5 また、式(31)

(式中、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 n は前記と同一のものを表す。)

で表わされる化合物は、式(14)

(式中、

10 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 n は前記と同一のものを表す。)

で表わされる化合物とフタルイミドを光延反応に付すか、あるいは式(15)

(式中、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 n は前記と同一のものを表す。)

で表わされる化合物とフタルイミドカリウムを、反応に影響を及ぼさない溶媒中、
15 例えばジメチルホルムアミド中、室温下反応をさせることによって得られる。

式(2)に示す化合物のうち、式(22)

(式中、

R_2 、 R_3 は、同一または異なってもよく、各々、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を表し；

20 また、 R_2 、 R_3 は一緒になって、3～8員環を形成してもよい；

R_4 は、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基を表す。)

で表される化合物は、式(21)

(式中、

R_2 、 R_3 は前記と同一のものを表す。)

25 で表される化合物をCurtius転位反応および式(33)

(式中、

R_8 は直鎖または分岐鎖状のアルコキシ基を表す。)

で表される各種アルコールの付加反応に付すことにより得られる。Curtius
s 転位反応および各種アルコールの付加反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、
5 例えば塩化メチレン中、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアミノピリジン等、
有機塩基の存在下、式(21)

(式中、

R_2 、 R_3 は前記と同一のものを表す。)

10 で表される化合物を、カルボン酸から酸アジドを生成させる試薬、例えばジフェ
ニルホスホリルアジドと室温で反応させた後、これをメタノール、エタノール、
t-ブタノール等、各種アルコールと加熱還流下反応させることにより行うこと
ができる。または、メタノール、エタノール、t-ブタノール等の各種アルコー
ル中、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアミノピリジン等、有機塩基の存在
下、カルボン酸から酸アジドを生成させる試薬、例えばジフェニルホスホリルア
15 ジドと加熱還流下反応させることによっても行うことができる。

式(2)に示す化合物のうち、式(24)

(式中、

R_8 は、前記と同一のものを表し；

R_9 は、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6までのアルキル基を表す。)

20 で表される化合物は、式(23)で表される化合物のアミノ基を、先と同様にカル
バメート化した後、常法に従いエステル化反応を行うことにより得られる。エ
ステル化反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中有機塩基の存在下、適当な縮合
剤と各種アルコールを用いて、0℃から50℃で行うことができる。例えばt-
ブチルエステル化の場合、塩化メチレン中、トリエチルアミンやN, N-ジメチ
25 ルアミノピリジン等の存在下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)

カルボジイミドの塩酸塩と α -ブタノールを用いて、0℃から50℃、好ましくは室温で反応させることにより、行うことができる。また別法として、メチルエステルの場合、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えばメタノール、エーテル等の単一もしくは混合溶媒中、トリメチルシリルジアゾメタンを用いて、0℃から

5 室温で行うことができる。

式(2)に示す化合物のうち、式(26)

(式中、

R₈、R₉は前記と同一のものを表す。)

で表される化合物は、式(25)で表される化合物を出発原料として、H. Tsunematsuらの方法(J. Biochem. 88, 1773-1783, 1980)に従って、3-または4-ニトロ-DL-フェニルグリシンに導いた後、

10 先と同様にアミノ基を式(28)

(式中、

R₈は前記と同一のものを表す。)

を用いてカルバメート化し、さらにエステル化反応を行うことにより得ることができる。

15

一般式(1)で表される本発明化合物中、その構造中に不斉炭素を有しているものは、それらの純粋な立体異性体および光学活性体は当該分野において公知の方法、例えば、光学異性体分離カラムによるクロマトグラフ法や分別結晶を適用して得ることができる。

20

一般式(1)で表される本発明化合物の医薬として許容される塩は、医薬上許容し得る塩であれば特に制限は無いが、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等との無機酸塩、蟻酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸等との有機酸塩、ナトリウム、カリウム等とのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等とのアルカリ土類金属塩等が挙げられる。

25

本発明化合物またはその塩は、適当な賦形剤、補助剤、滑沢剤、防腐剤、崩壊

剤、緩衝剤、結合剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、着色剤、風味剤または芳香剤等を加えて、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤・乳剤、注射剤等の形態にして、経口または非経口的に投与することができる。脳血管障害の超急性期（発作直後）、急性期（発作～2、3日まで）、
5 亜急性期（発作後2、3日～2週間後）では、主として筋肉注射もしくは静脈注射で投与することが予想される。さらに、慢性期（発作後第3週以降）において経口摂取可能であれば、経口投与も考えられる。

本発明化合物またはその塩の投与量は、患者の体型、年齢、体調、疾患の度合い、発症後の経過時間等により、適宜選択することができるが、1日当たり0.
10 1～100mg/bodyと予想される。なお、一般的に同用量を投与しても患者により血中濃度が大きく異なることがあるため、薬剤の血中濃度をモニターしながら患者毎に薬剤の至適用量を決定することが理想的である。

内服剤として製剤化する場合は、例えば製剤用担体としては、乳糖、ショ糖、ソルビット、マンニット、ジャガイモデンプンまたはトウモロコシデンプン等の
15 デンプンまたはデンプン誘導体、セルロース誘導体もしくはゼラチンの様な通常使用し得る助剤が適当であり、同時に例えばステアリン酸マグネシウム、カルボワックスまたはポリエチレングリコールの様な滑沢剤を添加することができ、これらの混合物を常法により、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等にすることができる。

水性製剤として製剤化する場合は、例えば注射用蒸留水に有効量の主成分を溶解し、必要に応じて、抗酸化剤、安定剤、溶解補助剤、緩衝剤、保存剤等を加え、
20 完全に溶解した後、常法によりろ過、充填、密封し、高圧蒸気滅菌法、乾熱滅菌法等により滅菌して注射剤を調製することができる。

凍結乾燥剤として製剤化する場合は、注射用蒸留水に主成分を溶解した水溶液を常法により凍結乾燥してもよく、また必要に応じて、凍結乾燥の行いやすい賦
25 形剤として、マンニトール、イノシトール、ラクトース、マルトース、スクロー

ス等の糖または糖アルコール類あるいはグリシン等を添加して常法通り凍結乾燥を行い、調製することができる。

以下に本発明の化合物の製造について実施例に基づき、さらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例によって何ら制限されるものではない。

- 5 また、本発明の有用性を示すために、一般式(1)で示される化合物の各種NOSに対する選択的阻害作用と病態モデル動物を用いた閉塞性脳血管障害改善作用に関する試験結果を試験例に示す。

[実施例]

【実施例1】

- 10 N-(1-メチル-1-(3-ニトロフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例1a

- 水素化ナトリウム(含量60%、631mg)およびジメチルホルムアミド(45ml)の混合物に、0℃にて、3-ニトロフェニル酢酸t-ブチル(1.56g)のジメチルホルムアミド(30ml)溶液を滴下した。反応液を10分間攪拌した後、0℃にて、ヨウ化メチル(2当量、0.9ml)を滴下し、30分間攪拌後、室温にて16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物に水を加え、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後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカ
- 15 ゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=97:3)に付して精製し、2-メチル-2-(3-ニトロフェニル)プロピオン酸t-ブチル367mgを得た(収率28%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

- 25 δ : 1.39 (9H, s), 1.59 (6H, s), 7.46-7.69 (2H, m), 8.08-8.25 (2H, m)

実施例 1 b

上記反応にて得られたジメチル体 (1. 1 g) とトリフルオロ酢酸 (25 ml) の混合物を、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 6) に付して精製し、2-メチル-2-(3-ニトロフェニル) プロピオン酸 0. 87 g を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 67 (6H, s), 7. 52-7. 76 (2H, m), 8. 12-8. 29 (2H, m)

10 実施例 1 c

実施例 1 b で得た 2-メチル-2-(3-ニトロフェニル) プロピオン酸 (866 mg), ジフェニルホスホリルアジド (0. 89 ml), トリエチルアミン (0. 58 ml) および t-ブタノール (15 ml) の混合物を 16 時間加熱還流した後、減圧下濃縮した。残留物をベンゼンに溶解した後、5% クエン酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 85 : 15) に付して精製し、標記化合物 649 mg を得た (収率 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1. 38 (9H, s), 1. 65 (6H, s), 5. 08 (1H, brs), 7. 46-7. 75 (2H, m), 8. 07-8. 28 (2H, m)

MS (m/z) 280 (M^+)

【実施例 2】

25 N-(1-メチル-1-(3-アミノフェニル) エチル) カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例1で得られた化合物(649mg)、10%パラジウム-炭素(300mg)およびエタノール(100ml)の混合物を、水素雰囲気下、室温にて16時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=7:3)に付して精製し、標記化合物439mgを得た(収率76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.37 (9H, s), 1.60 (6H, s), 3.62 (2H, brs), 4.87 (1H, brs), 6.53-6.81 (3H, m), 7.07-7.13 (1H, m)

MS (m/z) 250 (M^+)

【実施例3】

N-(1-メチル-1-(3-チオウレイドフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

炭酸カルシウム(319mg)および水(5ml)の懸濁液に、室温にてチオホスゲン(0.12ml)および実施例2で得られた化合物(284mg)の塩化メチレン(10ml)溶液を滴下し、室温下、5時間攪拌した後、反応液に28%アンモニア水溶液(5ml)を加え、室温下、16時間攪拌した。反応液を2規定塩酸で中和後、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=6:4)に付して精製し、標記化合物351mgを得た(収率89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.36 (9H, s), 1.60 (6H, s), 5.04 (1H, brs), 6.21 (2H, brs), 7.05-7.42 (4H, m), 8.07 (1H, brs)

MS (m/z) 309 (M⁺)

【実施例4】

N-(1-メチル-1-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

5 実施例3で得られた化合物(164mg)およびアセトニトリル(15ml)の混合物にヨウ化メチル(0.1ml)を加え、2時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; クロロホルム: メタノール=95:5)に付して精製し、標記化合物130mgを得た(収率54%)。

10 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.37 (9H, s), 1.60 (6H, s), 2.47 (3H, s), 4.93 (1H, brs), 6.77-7.29 (4H, m)

【実施例5】

15 N-(1-メチル-1-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例4で得られた化合物(130mg)およびトリフルオロ酢酸(15ml)の混合物を室温下2時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエタノール(5ml)に溶解後、塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(4規定、0.29ml)を室温下加え、反応液を減圧下濃縮した。残留物を水に溶解し、酢酸エチルで洗
20 浄後、凍結乾燥して、標記化合物100mgを得た(収率84%)。

¹H-NMR (D₂O)

δ: 1.77 (6H, s), 2.70 (3H, s), 7.40-7.68 (4H, m)

MS (m/z) 223 (M⁺)

25 【実施例6】

N-(1-メチル-1-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)エチル)

カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例2で得られた化合物(145mg)、アセトニトリル(10ml)、N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(85mg)、トリエチルアミン(0.08ml)および酢酸(0.03ml)の混合物を室温下、16時間
5 攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付して精製し、
標記化合物106mgを得た(収率54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 1.36 (9H, s), 1.62 (6H, s), 5.06 (1H, brs),
7.16-7.47 (4H, m), 9.73 (1H, brs)

FAB-MS (m/z) 338 (M^++1)

【実施例7】

N-(1-メチル-1-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)エチル)

15 アミン・塩酸塩の合成

実施例6で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物
66mgを得た(収率77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.76 (6H, s), 7.37-7.62 (4H, m)

20 FAB-MS (m/z) 238 (M^++1)

【実施例8】

N-(1-(3-ニトロフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例8a

3-ニトロフェニル酢酸 t-ブチルを出発原料とし、反応剤としてヨウ化メチ
25 ル(1当量)を用いて、実施例1a、1bと同様にして2-(3-ニトロフェニ

ル) プロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 59 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 3. 88 (1H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7. 49–7. 68 (2H, m), 8. 13–8. 21 (2H, m)

5 実施例 8 b

2-(3-ニトロフェニル)プロピオン酸を出発原料とし、実施例 1 c と同様にして標記化合物 183 mg を得た (収率 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 1. 41 (9H, s), 1. 48 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 4. 68–5. 06 (2H, m), 7. 47–7. 66 (2H, m), 8. 10–8. 17 (2H, m)

MS (m/z) 266 (M^+)

【実施例 9】

N-(1-(3-アミノフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

15 実施例 8 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物 496 mg を得た (収率 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1. 40–1. 42 (12H, m), 3. 66 (2H, brs), 4. 58–4. 86 (2H, m), 6. 55–6. 70 (3H, m), 7. 08–7. 14 (1H, m)

【実施例 10】

N-(1-(3-チオウレイドフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

25 実施例 9 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 3 と同様にして標記化合物 246 mg を得た (収率 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.41 (9H, s), 1.43 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.67–4.79 (1H, m), 4.80–4.98 (1H, m), 6.14 (2H, brs), 7.09–7.43 (4H, m), 7.97 (1H, brs)

5 **【実施例 11】**

N-(1-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例 10 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 4 と同様にして標記化合物 318 mg を得た (収率 87%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.42–1.45 (12H, m), 2.60 (3H, s), 4.68–4.91 (2H, m), 7.03–7.37 (4H, m)

【実施例 12】

N-(1-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

15

実施例 11 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 192 mg を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

20 δ : 1.67 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.70 (3H, s), 4.61 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.42–7.67 (4H, m)

MS (m/z) 209 (M^+)

【実施例 13】

N-(1-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

25 実施例 9 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 6 と同様にして標記化合物

1 2 3 mgを得た（収率40％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.41 (9H, s), 1.46 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.72
-4.80 (1H, m), 4.89 (1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.17-
5 7.49 (4H, m), 9.25 (1H, brs)

FAB-MS (m/z) 324 (M^++1)

【実施例14】

N-(1-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)エチル)アミン・塩
酸塩の合成

10 実施例13で得られた化合物を出発原料とし、実施例7と同様にして標記化合物92mgを得た（収率84％）。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.66 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.58 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.38-7.61 (4H, m)

15 FAB-MS (m/z) 224 (M^++1)

【実施例15】

N-(1-(3-ニトロフェニル)プロピル)カルバミン酸t-ブチルの合成
実施例15a

20 3-ニトロフェニル酢酸t-ブチルを出発原料とし、反応剤としてヨウ化エチル(1当量)を用いて実施例1a、1bと同様にして2-(3-ニトロフェニル)酪酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.79-1.95 (1H, m),
2.10-2.26 (1H, m), 3.60 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.
25 49-7.78 (2H, m), 8.13-8.28 (2H, m)

実施例 15 b

2- (3-ニトロフェニル) 酪酸を出発原料とし、実施例 1 c と同様にして標記化合物 1.0 g を得た (収率 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

5 δ : 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.42 (9H, s), 1.73-1.84 (2H, m), 4.51-4.71 (1H, m), 4.78-4.98 (1H, m), 7.47-7.67 (2H, m), 8.10-8.13 (2H, m)

【実施例 16】

10 N- (1- (3-アミノフェニル) プロピル) カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 15 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物 701 mg を得た (収率 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 0.87 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.41 (9H, s), 1.68-1.85 (2H, m), 3.64 (2H, brs), 4.30-4.50 (1H, m), 4.62-4.86 (1H, m), 6.55-6.66 (3H, m), 7.07-7.13 (1H, m)

【実施例 17】

20 N- (1- (3-チオウレイドフェニル) プロピル) カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 16 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 3 と同様にして標記化合物 371 mg を得た (収率 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25 δ : 0.92 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.40 (9H, s), 1.69-1.80 (2H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 4.80-5.0

0 (1H, m), 6.15 (2H, brs), 7.09–7.42 (4H, m),
7.97 (1H, brs)

【実施例18】

N-(1-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)プロピル)カル
5 バミン酸 t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例17で得られた化合物を出発原料とし、実施例4と同様にして標記化合物443mgを得た(収率82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 0.90 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.41 (9H, s), 1.70
–1.80 (2H, m), 2.59 (3H, s), 4.39–4.61 (1H,
m), 4.85 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.01–7.36 (4H, m)

【実施例19】

N-(1-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)プロピル)アミ
15 ン・二塩酸塩の合成

実施例18で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物267mgを得た(収率93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

20 δ : 0.89 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.91–2.16 (2H, m),
2.70 (3H, s), 4.30–4.36 (1H, m), 7.43–7.70
(4H, m)

MS (m/z) 223 (M^+)

【実施例20】

N-(1-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)プロピル)カルバミ
25 ン酸 t-ブチルの合成

実施例16で得られた化合物を出発原料とし、実施例6と同様にして標記化合物

物 406 mg を得た (収率 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.40 (9H, s), 1.72
-1.83 (2H, m), 4.43-4.58 (1H, m), 4.84-5.0
1 (1H, m), 7.19-7.48 (4H, m), 9.56 (1H, brs)

FAB-MS (m/z) 338 (M^++1)

【実施例 21】

N-(1-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)プロピル)アミン・
塩酸塩の合成

実施例 20 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 7 と同様にして標記化合物 270 mg を得た (収率 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 0.89 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.93-2.12 (2H, m),
4.30 (1H, t, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.39-7.61 (4H, m)

FAB-MS (m/z) 238 (M^++1)

【実施例 22】

N-(3-ニトロフェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

3-ニトロベンジルアミン・塩酸塩 (1.5 g) のジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、トリエチルアミン (2.8 ml) および二炭酸ジ-t-ブチル (2.3 g) を加え、室温下 16 時間攪拌した。反応液に水および 2 規定塩酸を加え pH 3 とし、酢酸エチルで抽出した後、有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 6:4) に付して精製し、標記化合物 1.9 g を得た (収率 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.47 (9H, s), 4.42 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.92–5.10 (1H, m), 7.48–7.65 (2H, m), 8.11–8.15 (2H, m)

5 **【実施例 23】**

N-(3-アミノフェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 22 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物 1.1 g を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 1.46 (9H, s), 3.66 (2H, br s), 4.21 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.73–4.87 (1H, m), 6.56–6.67 (3H, m), 7.07–7.13 (1H, m)

【実施例 24】

N-(3-チオウレイドフェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

15 実施例 23 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 3 と同様にして標記化合物 382 mg を得た (収率 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1.45 (9H, s), 4.32 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.97–5.11 (1H, m), 6.22 (2H, br s), 7.12–7.27 (3H, m), 7.36–7.42 (1H, m), 8.19 (1H, br s)

FAB-MS (m/z) 282 (M^++1)

【実施例 25】

N-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

25 実施例 24 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 4 と同様にして標記化合

物 489 mg を得た (収率 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.46 (9H, s), 2.46 (3H, s), 4.28 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.75–4.89 (1H, m), 6.81–6.97 (3H, m), 7.24–7.29 (1H, m)

FAB-MS (m/z) 296 (M^++1)

【実施例 26】

N-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例 25 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 150 mg を得た (収率 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 2.70 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.31–7.66 (4H, m)

FAB-MS (m/z) 196 (M^++1)

【実施例 27】

N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例 24 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてヨウ化エチルを用いて実施例 4 と同様に反応を行い、標記化合物 178 mg を得た (収率 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.37 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.46 (9H, s), 3.06 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.29 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.78–4.92 (1H, m), 6.87–7.31 (4H, m)

【実施例 28】

N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例27で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物105mgを得た(収率92%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.43 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.25 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.25 (2H, s), 7.43-7.66 (4H, m)

MS (m/z) 209 (M^+)

【実施例29】

10 N-(3-(S-(2-フルオロエチル)イソチオウレイド)フェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例24で得られた化合物(500mg)及びアセトニトリル(20ml)の混合物に1-ブロモ-2-フルオロエタン(0.26ml)を加え、2時間加熱還流した。反応液を減圧下留去した後、得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、
15 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=6:4)に付して精製し、標記化合物50mgを得た(収率9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1.46 (9H, s), 3.36 (2H, distorted dt, $J=22.1, 5.9\text{ Hz}$), 4.27 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.66 (2H, distorted dt, $J=47.2, 5.9\text{ Hz}$), 4.80-4.94 (1H, m), 6.77-6.97 (3H, m), 7.24-7.29 (1H, m)

25 **【実施例30】**

N-(3-(S-(2-フルオロエチル) イソチオウレイド) フェニルメチル)
アミン・二塩酸塩の合成

実施例 29 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 36 mg を得た (収率 79%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 3.61 (2H, distorted dt, $J=25.4, 5.3\text{ Hz}$),
4.24 (2H, s), 4.82 (2H, distorted dt, $J=46.5, 5.3\text{ Hz}$), 7.41-7.71 (4H, m)

【実施例 31】

10 N-(3-(S-(2-プロペニル) イソチオウレイド) フェニルメチル) カ
ルバミン酸 t-ブチル・臭化水素酸塩の合成

実施例 24 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤として臭化アリルを用いて実施例 4 と同様に反応を行い、標記化合物 118 mg を得た (収率 34%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 1.46 (9H, s), 3.85 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.30
(2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.93-5.05 (1H, m), 5.28
(1H, d, $J=9.9\text{ Hz}$), 5.44 (1H, d, $J=16.8\text{ Hz}$), 5.
83-5.98 (1H, m), 7.03-7.36 (4H, m)

MS (m/z) 321 (M^+)

20 【実施例 32】

N-(3-(S-(2-プロペニル) イソチオウレイド) フェニルメチル) ア
ミン・二塩酸塩の合成

実施例 31 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 73 mg を得た (収率 85%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 3.91 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 4.24 (2H, s), 5.36 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 5.44 (1H, d, $J=16.8$ Hz), 5.93–6.08 (1H, m), 7.42–7.66 (4H, m)
MS (m/z) 221 (M^+)

5 **【実施例33】**

N-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例23で得られた化合物を出発原料とし、実施例6と同様にして標記化合物201mgを得た(収率70%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.45 (9H, s), 4.33 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 4.86–5.00 (1H, m), 6.55 (1H, brs), 7.17–7.47 (4H, m), 9.03 (1H, brs)

FAB-MS (m/z) 310 (M^++1)

15 **【実施例34】**

N-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニルメチル)アミンの合成

実施例33で得られた化合物(230mg)、塩化メチレン(3ml)及びトリフルオロ酢酸(1.15ml)の混合物を室温下、3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物に25%アンモニア水溶液を加え、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液:メタノール)で精製し、標記化合物117mgを得た(収率75%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25 δ : 4.14 (2H, s), 7.30–7.34 (2H, m), 7.45 (1H,

d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.56 (1H, s)

【実施例35】

N-(3-グアニジノフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチル・蟻酸塩の合成

- 5 パラジウム-黒 (200 mg) の 4.4% 蟻酸-メタノール (10 ml) 懸濁液に室温下、実施例33で得られた化合物 (190 mg) の 4.4% 蟻酸-メタノール (10 ml) 溶液を滴下し、室温下、16時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下で濃縮し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
- 10 (展開液; クロロホルム: メタノール = 8:2) に付して精製し、標記化合物 71 mg を得た (収率 37%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.39 (9H, s), 4.22 (2H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 5.59 – 5.76 (1H, m), 7.05 – 7.36 (4H, m), 9.72 (1H, br s)

- 15 FAB-MS (m/z) 265 ($M^+ + 1$)

【実施例36】

N-(3-グアニジノフェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例35で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物 57 mg を定量的に得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 4.22 (2H, s), 7.35 – 7.60 (4H, m)

FAB-MS (m/z) 165 ($M^+ + 1$)

【実施例37】

N-(3-ニトロフェニルメチル)ジメチルアミンの合成

- 25 m-ニトロ- α -ブロモトルエン (3.2 g) のジメチルホルムアミド溶液

(50 ml) をジメチルアミン・塩酸塩 (1.45 g) とトリエチルアミン (4.36 ml) のジメチルホルムアミド溶液 (50 ml) に滴下した。反応液を室温下、1時間攪拌後、50℃まで温度を上げて3時間攪拌した。反応液を減圧下留去した後、残留物に水を加え、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、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、標記化合物を2.56 g得た (収率96%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 2.26 (6H, s), 3.15 (2H, s), 7.49 (1H, dd, J = 7.9, 7.6 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.19 (1H, s)

【実施例38】

N-(3-アミノフェニルメチル) ジメチルアミンの合成

実施例37で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物1.6 gを得た (収率99%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 2.24 (6H, s), 3.37 (2H, s), 3.45 (2H, brs), 6.58 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.66-6.69 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J = 7.6, 6.6 Hz)

【実施例39】

N-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニルメチル) ジメチルアミン・酢酸塩の合成

実施例38で得られた化合物を出発原料とし、実施例6と同様にして標記化合物0.11 gを得た (収率42%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 2.13 (3H, s), 2.16 (6H, s), 3.37 (2H, s), 7.08 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.22–7.30 (3H, m), 8.26–8.80 (1H, m)

5 MS (m/z) 191 ($M^+ - 46$)

【実施例40】

N-(3-チオウレイドフェニルメチル)ジメチルアミンの合成

チオシアン酸アンモニウム (0.12 g) のアセトン溶液 (7 ml) に塩化ベンゾイル (0.18 ml) を加え、5分間加熱還流した。ついで、実施例38で得られた化合物 (0.21 g) のアセトン溶液 (6 ml) を加えた。反応液を室温下、20分攪拌した後、水を加え、生成した黄色沈澱物を濾別した。得られた濾取物に10%水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、5分間加熱還流した。反応液を35%塩酸で酸性にした後、28%アンモニア水溶液で弱アルカリ性とし、20 ml まで減圧下濃縮した。生成した沈澱物を濾別し、濾液をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; クロロホルム: メタノール=5:1) で精製し、標記化合物 0.1 g を得た (収率35%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

20 δ : 2.22 (6H, s), 3.49 (2H, s), 6.72 (2H, brs), 7.15–7.36 (4H, m), 9.12 (1H, brs)

MS (m/z) 209 (M^+)

【実施例41】

N-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニルメチル)ジメチルアミン・一硝酸塩・一塩酸塩の合成

25 実施例40で得られた化合物 (42.7 mg) とテトラヒドロフラン (2 ml)

の混合物に60%硝酸(0.1ml)を加え、減圧下濃縮して硝酸塩とした後、実施例4と同様にして反応を行い、残留物をエタノール(1ml)に溶解後、塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(4規定、1ml)を室温下加え、反応液を減圧下濃縮した。残留物を水に溶解し、酢酸エチルで洗浄後、凍結乾燥して標記化合物46.9mgを得た(収率71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ : 2.34 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.54 (2H, s), 4.45 (3H, br), 6.86 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.92 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=7.9, 7.6\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s)

MS (m/z) 223 (M^+)

【実施例42】

N-(3-ニトロフェニルメチル)メチルアミンの合成

シアノ水素化ほう素ナトリウム(2.52g)、トリエチルアミン(18.7ml)、メチルアミン・塩酸塩(5.42g)およびメタノール(660ml)の混合物に室温下、*m*-ニトロベンズアルデヒド(10.10g)を20分かけて滴下した後、室温下、20時間攪拌した。反応液に10%塩酸を加え、pH2とし、メタノールを減圧下留去した。残留物をクロロホルムで洗浄し、水層に10%水酸化カリウム水溶液を加え、pH12とした後、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、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; クロロホルム: メタノール=95:5)で精製し、標記化合物3.0gを得た(収率27%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ : 1.52 (1H, br s), 2.47 (3H, s), 3.87 (2H, s),

7. 50 (1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz), 7. 68 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8. 20 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8. 44 (1H, s)

【実施例 4 3】

N-(3-ニトロフェニルメチル)メチルカルバミン酸 t-ブチルの合成

5 実施例 4 2 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 2 と同様にして標記化合物 4. 1 g を得た (収率 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 49 (9H, s), 2. 87 (3H, s), 4. 51 (2H, s), 7. 49-7. 56 (2H, m), 8. 11-8. 15 (2H, m)

10 【実施例 4 4】

N-(3-アミノフェニルメチル)メチルカルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 4 3 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物 2. 96 g を得た (収率 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 1. 48 (9H, s), 2. 80 (3H, s), 3. 40 (2H, br), 4. 33 (2H, s), 6. 44-6. 64 (3H, m), 7. 10 (1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz)

FAB-MS (m/z) 236 (M^+)

【実施例 4 5】

20 N-(3-チオウレイドフェニルメチル)メチルカルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 4 4 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 3 と同様にして標記化合物 2. 21 g を得た (収率 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25 δ : 1. 47 (9H, s), 2. 84 (3H, s), 4. 42 (2H, s), 6. 36 (2H, brs), 7. 10-7. 18 (3H, m), 7. 39 (1H, d

d, $J = 7.8, 7.8 \text{ Hz}$), 8.56 (1H, s)

FAB-MS (m/z) 296 ($M^+ + 1$)

【実施例 46】

N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)メチルカルバミン

5 酸 t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例 45 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 27 と同様にして標記化合物 0.27 g を得た (収率 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.48 (9H, s), 2.81 (3H, s), 3.01 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 4.38 (2H, s), 4.55 (1H, br s), 6.78–6.82 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6 \text{ Hz}$)

FAB-MS (m/z) 324 ($M^+ + 1$)

【実施例 47】

15 N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)メチルアミン・二塩酸塩の合成

実施例 46 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を 85.5 mg 得た (収率 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

20 δ : 1.43 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.78 (3H, s), 3.27 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 4.37 (2H, s), 7.47–7.51 (2H, m), 7.56 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3 \text{ Hz}$)

【実施例 48】

25 N-(4-ニトロフェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

N-(4-ニトロフェニルエチル)アミン・塩酸塩を出発原料とし、実施例2と同様にして、定量的に標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.41 (9H, s), 2.72-3.02 (2H, m), 3.19-3.50 (2H, m), 7.23 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.05 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/z) 267 (M^++1)

【実施例49】

N-(4-アミノフェニルエチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例48で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物を得た(収率78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.43 (9H, s), 2.62-2.69 (2H, m), 3.22-3.36 (2H, m), 3.57 (2H, brs), 4.56-4.72 (1H, m), 6.61 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.95 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)

MS (m/z) 236 (M^+)

【実施例50】

N-(4-チオウレイドフェニルエチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例49で得られた化合物を出発原料とし、実施例3と同様にして標記化合物を得た(収率71%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1.39 (9H, s), 2.57-2.71 (2H, m), 3.10-3.21 (2H, m), 6.70-6.84 (1H, m), 7.13 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 9.59 (1H, s)

MS (m/z) 295 (M^+)

【実施例51】

N-(4-(S-メチルイソチオウレイド)フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

- 5 実施例50で得られた化合物を出発原料とし、実施例4と同様にして標記化合物を、定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

- δ : 1.42 (9H, s), 2.71 (3H, s), 2.99 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.26-3.38 (2H, m), 4.80-4.92 (1H, m), 6.75-7.08 (2H, m), 7.18-7.27 (4H, m)
- 10

MS (m/z) 309 (M^+)

【実施例52】

N-(4-(S-メチルイソチオウレイド)フェニルエチル)アミン・二塩酸塩の合成

- 15 実施例51で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を、定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

- δ : 2.71 (3H, s), 3.08 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.30-3.36 (2H, m), 7.35-7.52 (4H, m)

- 20 FAB-MS (m/z) 210 (M^++1)

【実施例53】

N-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

- 25 実施例49で得られた化合物を出発原料とし、実施例6と同様にして標記化合物を得た (収率35%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1.38 (9H, s), 2.66–2.72 (2H, m), 3.10–3.18 (2H, m), 6.82 (1H, brs), 7.20 (4H, s), 8.13 (1H, brs), 9.52 (1H, s)

5 FAB-MS (m/z) 324 (M^++1)

【実施例54】

N-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニルエチル)アミンの合成

実施例53で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様に反応した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；塩化メチレン：メタノール=95：5）で精製し、エタノール及びジエチルエーテルの混合液から再結晶して、標記化合物を得た（収率57%）。

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 2.60–2.65 (2H, m), 2.77 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 5.75 (2H, br), 7.20 (4H, s), 8.27–8.30 (2H, m)

15

FAB-MS (m/z) 224 (M^++1)

【実施例55】

3-(2-ブロモエチル)ニトロベンゼンの合成

3-ニトロフェネチルアルコール（1.0 g）と塩化メチレン（20 ml）の混合物に、氷冷下、四臭化炭素（2.48 g）とトリフェニルホスフィン（2.35 g）を加え、氷冷下、30分攪拌した。反応液を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1）で精製して、標記化合物1.58 gを定量的に得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25 δ : 3.29 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.65 (2H, t, $J=6.9$

H z), 7.48–7.61 (2H, m), 8.08–8.10 (2H, m)

MS (m/z) 230 (M⁺)

【実施例56】

N-(3-ニトロフェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

- 5 実施例55で得られた化合物(1.58g)とジメチルスルホキシド(30ml)の混合物に28%アンモニア水溶液(15ml)を加え、室温下、2.5時間攪拌した。未反応の28%アンモニア水溶液を減圧下留去し、得られた残留物に、二炭酸ジ-t-ブチル(6.5g)及びトリエチルアミン(1.3ml)を加え、室温下、18時間反応した。反応液を酢酸エチルで希釈し、2規定塩酸、
10 水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、標記化合物1.22gを得た(収率77%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

- 15 δ: 1.42 (9H, s), 2.91–2.97 (2H, m), 3.41–3.46 (2H, m), 4.98–5.13 (1H, m), 7.45–7.58 (2H, m), 8.05–8.08 (2H, m)

MS (m/z) 266 (M⁺)

【実施例57】

- 20 N-(3-アミノフェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例56で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物を得た(収率69%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

- 25 δ: 1.44 (9H, s), 2.70 (2H, t, J=6.9Hz), 3.34–3.48 (2H, m), 4.48–4.60 (1H, m), 6.53–6.6

0 (3H, m), 7.80 (1H, t, $J = 7.6$ Hz)

MS (m/z) 236 (M^+)

【実施例58】

N-(3-チオウレイドフェニルエチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

5 実施例57で得られた化合物を出発原料とし、実施例3と同様にして標記化合物を得た(収率82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.29 (9H, s), 2.76-2.81 (2H, m), 3.35-3.49 (2H, m), 4.53-4.68 (1H, m), 6.46 (2H, brs),
10 , 7.02-7.35 (4H, m), 8.09 (1H, brs)

MS (m/z) 295 (M^+)

【実施例59】

N-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニルエチル)カルバミン酸t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

15 実施例58で得られた化合物を出発原料とし、実施例4と同様にして標記化合物を得た(収率94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.39 (9H, s), 2.76 (3H, s), 2.81 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.35-3.38 (2H, m), 4.75-4.87 (1H, m),
20 m), 7.15-7.19 (3H, m), 7.30-7.38 (1H, m), 7.72 (2H, br)

MS (m/z) 309 (M^+)

【実施例60】

N-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニルエチル)アミン・二塩酸塩の合成

25

実施例 59 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を、定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 2.72 (3H, s), 3.05–3.11 (2H, m), 3.34 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.31–7.59 (4H, m)

MS (m/z) 209 (M^+)

【実施例 61】

N-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

10 実施例 57 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 6 と同様にして標記化合物を得た (収率 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.29 (9H, s), 2.79 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.38–3.43 (2H, m), 4.91–5.03 (1H, m), 7.11–7.36 (4H, m), 9.76 (1H, br s)

FAB-MS (m/z) 324 (M^++1)

【実施例 62】

N-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニルエチル)アミン・塩酸塩の合成

20 実施例 61 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た (収率 44%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 3.04 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.31 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.26–7.55 (4H, m),

25 【実施例 63】

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン
酸の合成

4-ニトロフェニルアラニン (5.35 g)、1,4-ジオキサン (80 ml) 及び水 (40 ml) の混合物に、氷冷下、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (12.3 ml) と二炭酸ジ-*t*-ブチル (6.36 g) を加え、室温下、1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物を酢酸エチルで希釈し、2規定塩酸、水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル及び*n*-ヘキサンの混合液から再結晶して、標記化合物を定量的に得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.36 (9H, s), 3.06-3.25 (2H, m), 4.01-4.78 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.08 (2H, d, J=9.0 Hz)

MS (m/z) 310 (M⁺)

【実施例64】

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン
酸メチルの合成

実施例63で得られた化合物 (1.15 g)、ジエチルエーテル (6 ml) 及びメタノール (14 ml) の混合物に、トリメチルシリルジアゾメタンの*n*-ヘキサン溶液 (2.0 M, 7.4 ml) を加え、室温下、16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、標記化合物を定量的に得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.45 (9H, s), 3.08-3.31 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.38-4.78 (1H, m), 4.95-5.42 (1H, m), 7.28 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.09 (2H, d, J=9.0 Hz)

MS (m/z) 324 (M⁺)

【実施例65】

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-アミノフェニル)プロピオン

酸メチルの合成

5 実施例64で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物を得た(収率87%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.41 (9H, s), 2.95 (2H, d, J=5.8 Hz), 3.61
(2H, brs), 3.68 (3H, s), 4.40-4.58 (1H, m),
10 5.04-5.08 (1H, m), 6.58 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.
88 (2H, d, J=8.3 Hz)

MS (m/z) 294 (M⁺)

【実施例66】

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-チオウレイドフェニル)プロ

15 ピオン酸メチルの合成

実施例65で得られた化合物を出発原料とし、実施例3と同様にして標記化合物を得た(収率73%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.41 (9H, s), 2.97-3.19 (2H, m), 3.74 (3H,
20 s), 4.56-4.60 (1H, m), 5.11 (1H, d, J=7.9 Hz)
, 6.28 (2H, brs), 7.18 (2H, d, J=5.9 Hz), 7
. 21 (2H, d, J=5.9 Hz), 8.36 (1H, s)

FAB-MS (m/z) 354 (M⁺+1)

【実施例67】

25 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-(S-メチルイソチオウレイ

ド) フェニル) プロピオン酸メチル・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例 66 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 4 と同様にして標記化合物を得た (収率 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

5 δ : 1.42 (9H, s), 2.64 (3H, s), 2.99–3.17 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.48–4.53 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.25–6.53 (2H, m), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/z) 368 (M^++1)

10 **【実施例 68】**

2-アミノ-3-(4-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)プロピオン酸メチル・二塩酸塩の合成

実施例 67 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を定量的に得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 2.70 (3H, s), 3.28–3.47 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.45–4.52 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/z) 268 (M^++1)

20 **【実施例 69】**

2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)プロピオン酸メチルの合成

実施例 65 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 6 と同様にして標記化合物を得た (収率 74%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 41 (9H, s), 3. 00–3. 20 (2H, m), 3. 73 (3H, s), 4. 50–4. 36 (1H, m), 5. 20 (1H, d, $J=7. 6$ Hz), 7. 20–7. 28 (4H, m)

FAB-MS (m/z) 382 (M^++1)

5 **【実施例70】**

2-アミノ-3-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)プロピオン酸
メチルの合成

実施例69で得られた化合物を出発原料とし、実施例54と同様にして標記化合物を得た(収率65%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2. 80–2. 91 (1H, m), 3. 07–3. 17 (1H, m), 3. 74 (3H, s), 3. 70–3. 82 (1H, m), 7. 24–7. 34 (4H, m)

FAB-MS (m/z) 282 (M^++1)

15 **【実施例71】**

2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン
酸t-ブチルの合成

20 実施例63で得られた化合物(6. 9g)及び塩化メチレン(70ml)の混合物にt-ブタノール(20ml)、N,N-ジメチルアミノピリジン(2. 63g)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドの塩酸塩(4. 9g)を加え、室温下、4日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、2規定塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=3: 1)で精製して、標記化合物7. 64gを得た(収率97%)。

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.417 (9H, s), 1.419 (9H, s), 3.08–3.30 (2H, m), 4.45–4.53 (1H, m), 5.02–5.11 (1H, m), 7.36 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.16 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/z) 367 (M^++1)

【実施例72】

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-アミノフェニル)プロピオン

酸 *t*-ブチルの合成

実施例71で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物を得た(収率84%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1.36 (18H, s), 2.51–2.80 (2H, m), 3.88–3.94 (1H, m), 4.58–4.80 (2H, m), 6.48 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.86 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/z) 337 (M^++1)

【実施例73】

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-チオウレイドフェニル)プロ

ピオン酸 *t*-ブチルの合成

実施例72で得られた化合物を出発原料とし、実施例3と同様にして標記化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.41 (9H, s), 1.42 (9H, s), 2.96–3.14 (2H, m), 4.22–4.46 (1H, m), 5.16 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.40 (2H, brs), 7.18 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7

. 2.4 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.70 (1H, br s)

FAB-MS (m/z) 396 (M^++1)

【実施例 7 4】

5 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-(*S*-メチルイソチオウレイド)フェニル)プロピオン酸 *t*-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例 7 3 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 4 と同様にして標記化合物を得た (収率 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 1.42 (18H, s), 2.76 (3H, s), 2.99-3.16 (2H, m), 4.42-4.45 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.26 (4H, s), 8.55 (2H, br)

FAB-MS (m/z) 410 (M^++1)

【実施例 7 5】

15 2-アミノ-3-(4-(*S*-メチルイソチオウレイド)フェニル)プロピオン酸・二塩酸塩の合成

実施例 7 4 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た (収率 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

20 δ : 2.69 (3H, s), 3.23-3.36 (2H, m), 4.21-4.26 (1H, m), 7.37 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=8.6$ Hz)

MS (m/z) 253 (M^+)

【実施例 7 6】

25 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-(*N'*-ニトログアニジノ)フェニル)プロピオン酸 *t*-ブチルの合成

実施例 7 2 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 6 と同様にして標記化合物を得た (収率 6 7 %)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

5 δ : 1. 3 6 (9H, s), 1. 3 9 (9H, s), 2. 8 0-2. 9 8 (2H, m), 4. 0 2-4. 0 7 (1H, m), 7. 1 0 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7. 1 9-7. 2 6 (4H, m), 8. 1 4 (1H, brs), 9. 4 9 (1H, s)

FAB-MS (m/z) 424 (M^++1)

【実施例 7 7】

10 2-アミノ-3-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)プロピオン酸・塩酸塩の合成

実施例 7 6 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$)

15 δ : 3. 0 5-3. 2 2 (2H, m), 4. 1 2-4. 1 7 (1H, m), 7. 2 5-7. 3 3 (4H, m)

FAB-MS (m/z) 268 (M^++1)

【実施例 7 8】

20 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-(4-アミノフェニル)酢酸メチルの合成

4-ニトロフェニル酢酸 (2. 0 g)、ベンゼン (40 ml)、及びN-ブromoコハク酸イミド (3. 3 g) の混合物に2, 2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル) (0. 16 g) を加え、22時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、2規定塩酸、水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

25

ー（展開液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル：酢酸＝75：25：1）で精製し、2-
ブローモ-2-（4-ニトロフェニル）酢酸を得た。得られたブローモ体および2
8%アンモニア水溶液（5 ml）の混合物を室温下、2時間攪拌した。反応液を
減圧下濃縮し、得られた残留物に1規定水酸化ナトリウム水溶液（20 ml）、
5 1, 4-ジオキサン（10 ml）及び二炭酸ジ-*t*-ブチル（7.2 g）を加え、
室温下、2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をメタノール
（20 ml）とジエチルエーテル（10 ml）の混合液に溶解し、反応液が発泡
しなくなるまで、トリメチルシリルジアゾメタンの*n*-ヘキサン溶液（2.0 M）
を加えた後、反応液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ
10 フィー（展開液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、2-*t*-ブト
キシカルボニルアミノ-2-（4-ニトロフェニル）酢酸メチルを得た。得られ
たメチルエステル体を実施例2と同様にして、標記化合物0.77 gを得た（収
率25%）。

¹H-NMR (CDCl₃)

15 δ：1.42 (9H, s), 3.68 (3H, s), 3.75 (2H, br s),
5.16 (1H, d, J=6.9 Hz), 5.45-5.56 (1H, m), 6.
60 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.6 Hz)

MS (m/z) 280 (M⁺)

【実施例79】

20 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-（4-チオウレイドフェニル）酢酸
メチルの合成

実施例78で得られた化合物を出発原料とし、実施例3と同様にして標記化合
物を得た（収率43%）。

¹H-NMR (CDCl₃)

25 δ：1.42 (9H, s), 3.73 (3H, s), 5.25-5.38 (1H,

m), 5.73–5.90 (1H, m), 6.41 (2H, br s), 7.23 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.70 (1H, br s)

MS (m/z) 339 (M^+)

5 **【実施例 80】**

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-(4-(*S*-メチルイソチオウレイド)フェニル)酢酸メチル・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例 79 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 4 と同様にして標記化合物を得た (収率 52%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.43 (9H, s), 2.70 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.30–5.34 (1H, m), 5.73–5.77 (1H, m), 7.27 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.38–7.60 (4H, m)

MS (m/z) 353 (M^+)

15 **【実施例 81】**

2-アミノ-2-(4-(*S*-メチルイソチオウレイド)フェニル)酢酸メチル・二塩酸塩の合成

実施例 80 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た (収率 88%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 2.71 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.40 (1H, s), 7.52 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.64 (2H, d, $J=8.6$ Hz)

MS (m/z) 253 (M^+)

【実施例 82】

25 N-(4-アミノフェニルメチル)カルバミン酸 *t*-ブチルの合成

N-(4-アミノフェニルメチル)アミン(3.0g)と水(30ml)の混合物に、氷冷下、水酸化ナトリウム(1.77g)を加え、氷冷下、5分間攪拌した後、反応液に、二炭酸ジ-t-ブチル(4.88g)を氷冷下加え、10時間、室温下攪拌した。反応中生じる沈澱物を濾取し、標記化合物5.83gを得た(収率92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.45 (9H, s), 3.64 (2H, br s), 4.18 (2H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 6.64 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$)

10 【実施例83】

N-(4-(N'-シクロプロピルグアニジノ)フェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

N-シクロプロピル-S-メチルイソチオ尿素のヨウ化水素酸塩(1.0g)とピリジン(10ml)の混合物に、実施例82で得られた化合物(0.946g)を加え、二日間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物0.131gを得た(収率12%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)

δ : 0.61-0.65 (2H, m), 0.76-0.86 (2H, m), 1.44 (9H, s), 2.72-2.86 (1H, m), 4.18-4.24 (2H, m), 7.23-7.34 (4H, m)

【実施例84】

N-(4-(N'-シクロプロピルグアニジノ)フェニルメチル)アミンの合成

25 実施例83で得られた化合物を出発原料とし、実施例34と同様にして標記化

化合物を得た（収率53％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)

δ : 0.58–0.65 (2H, m), 0.73–0.86 (2H, m), 2.72–2.88 (1H, m), 3.76 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.6 Hz)

【実施例85】

N-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例82で得られた化合物を出発原料とし、実施例6と同様にして標記化合物を得た（収率56％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)

δ : 1.44 (9H, s), 4.22 (2H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.5 Hz)

【実施例86】

N-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニルメチル)アミンの合成

実施例85で得られた化合物を出発原料とし、実施例34と同様にして標記化合物を得た（収率75％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)

δ : 4.12 (2H, s), 7.41 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz)

【実施例87】

N-(3-(N'-シクロプロピルグアニジノ)フェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例23で得られた化合物を出発原料とし、実施例83と同様にして標記化合物を得た（収率8.8％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 0.62–0.76 (2H, m), 0.80–0.95 (2H, m), 1.46 (9H, s), 2.73–2.92 (1H, m), 4.30 (2H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 4.93–5.07 (1H, m), 6.52 (1H, brs),
5 7.12–7.39 (4H, m), 7.98 (1H, brs)

【実施例88】

N-(3-(N'-シクロプロピルグアニジノ)フェニルメチル)アミンの合
成

実施例87で得られた化合物を出発原料とし、実施例34と同様にして標記化
10 化合物を得た(収率51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)

δ : 0.61–0.69 (2H, m), 0.80–0.87 (2H, m), 2.72–2.90 (1H, m), 3.77 (2H, s), 7.13–7.35 (4
H, m)

15 【実施例89】

N-(3-(N'-シクロプロピルグアニジノメチル)フェニル)-N'-ニ
トログアニジンの合成

実施例34で得られた化合物を出発原料とし、実施例83と同様にして標記化
化合物を得た(収率22%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)

δ : 0.57–0.62 (2H, m), 0.78–0.84 (2H, m), 2.52–2.68 (1H, m), 4.86 (2H, s), 7.18–7.40 (4
H, m)

【実施例90】

25 N-(3-(N'-ニトログアニジノメチル)フェニル)-N'-ニトログア

ニジンの合成

実施例 34 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤として N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジンを用いて実施例 83 と同様に反応を行い、標記化合物を得た (収率 25%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)

δ : 4.50 (2H, s), 7.20-7.22 (1H, m), 7.32-7.43 (3H, m)

【実施例 91】

10 N-(3-(S-n-プロピルイソチオウレイド)フェニルメチル)カルバミ
ン酸 t-ブチルの合成

実施例 24 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてヨウ化 n-プロピルを用いて実施例 29 と同様に反応を行い、標記化合物 227mg を得た (収率 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 1.04 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.46 (9H, s), 1.68-1.81 (2H, m), 3.10 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.31 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.84-4.98 (1H, m), 6.98-7.35 (4H, m)

FAB-MS (m/z) 324 (M^++1)

20 **【実施例 92】**

N-(3-(S-n-プロピルイソチオウレイド)フェニルメチル)アミン・
二塩酸塩の合成

実施例 91 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 173mg を得た (収率 83%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 05 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1. 73–1. 87 (2H, m),
3. 22 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 4. 25 (2H, s), 7. 43–7.
66 (4H, m)

FAB-MS (m/z) 224 (M^++1)

5 **【実施例 9 3】**

N-(3-(S-n-ブチルイソチオウレイド)フェニルメチル)カルバミン
酸 t-ブチルの合成

実施例 2 4 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてヨウ化 n-ブチル
を用いて、実施例 2 9 と同様に反応を行い標記化合物 220 mg を得た (収率 9
2%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 0. 94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1. 39–1. 53 (2H, m),
1. 46 (9H, s), 1. 64–1. 75 (2H, m), 3. 14 (2H, t,
 $J=7.3$ Hz), 4. 31 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4. 82–4
. 98 (1H, m), 7. 02–7. 36 (4H, m)

FAB-MS (m/z) 338 (M^++1)

【実施例 9 4】

N-(3-(S-n-ブチルイソチオウレイド)フェニルメチル)アミン・二
塩酸塩の合成

20 実施例 9 3 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合
物 194 mg を得た (収率 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 0. 93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1. 40–1. 53 (2H, m),
1. 70–1. 80 (2H, m), 3. 23 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.
25 24 (2H, s), 7. 43–7. 65 (4H, m)

FAB-MS (m/z) 238 ($M^+ + 1$)

【実施例95】

N-(1-メチル-1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

- 5 実施例3で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてヨウ化エチルを用いて、実施例29と同様に反応を行い標記化合物110mgを得た(収率97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

- δ : 1.37 (9H, s), 1.37 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.60 (6H, s), 3.04 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.92 (1H, br s), 6.77-7.28 (4H, m)
- 10

MS (m/z) 337 (M^+)

【実施例96】

N-(1-メチル-1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

- 15 実施例95で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物72mgを得た(収率71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

- δ : 1.42 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.77 (6H, s), 3.24 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.37-7.68 (4H, m)

- 20 MS (m/z) 237 (M^+)

【実施例97】

N-(4-ニトロフェニルエチル)ジメチルアミンの合成

臭化p-ニトロフェネチルを出発原料とし、塩基として炭酸水素ナトリウムを用い、実施例37と同様にして標記化合物2.3gを得た(収率54%)。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2.30 (6H, s), 2.56 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.89 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.14 (2H, d, $J=8.9$ Hz)

MS (m/z) 194 (M^+)

5 **【実施例98】**

N-(4-アミノフェニルエチル)ジメチルアミン・二塩酸塩の合成

実施例97で得られた化合物を出発原料として、塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(4規定)を加えた後、実施例2と同様にして標記化合物2.37gを得た(収率85%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2.27 (6H, s), 2.55 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2.80 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=8.3$ Hz)

MS (m/z) 164 (M^+)

15 **【実施例99】**

N-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニルエチル)ジメチルアミンの合成

実施例98で得られた化合物を出発原料とし、アセトニトリルとメタノールの混合溶媒に溶解した後、実施例6と同様にして標記化合物45mgを得た(収率30%)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2.28 (6H, s), 2.43-2.49 (2H, m), 2.64-2.69 (2H, m), 6.61 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.2$ Hz)

25

MS (m/z) 219 (M^+-32)

【実施例100】

N-(4-チオウレイドフェニルエチル)ジメチルアミンの合成

実施例98で得られた化合物を出発原料とし、実施例3と同様にして標記化合物1.46gを得た(収率99%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 2.29 (6H, s), 2.54 (2H, t, J=6.9Hz), 2.80 (2H, t, J=6.9Hz), 6.04 (2H, brs), 7.15 (2H, d, J=8.6Hz), 7.28 (2H, d, J=8.6Hz), 7.85 (1H, brs)

MS (m/z) 223 (M⁺)

【実施例101】

N-(4-(S-メチルイソチオウレイド)フェニルエチル)ジメチルアミン・一塩酸塩・一硝酸塩の合成

実施例100で得られた化合物を出発原料とし、実施例41と同様にして標記化合物0.18gを得た(収率99%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ: 2.68 (3H, s), 2.86 (6H, s), 2.99-3.05 (2H, m), 3.17-3.44 (2H, m), 7.31 (2H, d, J=8.3Hz), 7.43 (2H, d, J=8.3Hz), 9.27 (1H, brs), 9.69 (1H, brs), 11.22 (1H, brs)

MS (m/z) 237 (M⁺)

【実施例102】

N-(4-(S-エチルチオウレイド)フェニルエチル)ジメチルアミン・一塩酸塩・一硝酸塩の合成

実施例100で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてヨウ化エチルを

用い、実施例 41 と同様にして標記化合物 107 mg を得た (収率 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1.22 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.50
-2.60 (2H, m), 2.64-2.85 (2H, m), 2.89 (2H,
5 q, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.74 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.07 (2
H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)

MS (m/z) 251 (M^+)

【実施例 103】

N-(4-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルエチル)カルバミン酸 t
10 -ブチルの合成

実施例 50 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてヨウ化エチルを用
い、実施例 29 と同様にして標記化合物を得た (収率 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1.22 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.38 (9H, s), 2.58
15 -2.65 (2H, m), 2.90 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.06-
3.15 (2H, m), 6.21-6.58 (1H, br s), 6.68-6.
84 (2H, m), 7.05 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)

MS (m/z) 323 (M^+)

【実施例 104】

20 N-(4-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルエチル)アミン・二塩酸
塩の合成

実施例 103 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化
合物を得た (収率 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

25 δ : 1.41 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.02-3.10 (2H, m),

3. 18-3. 34 (4H, m), 7. 36 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7. 47 (2H, d, $J=8.3$ Hz)

FAB-MS (m/z) 224 (M^++1)

【実施例105】

5 N-(1-(3-ニトロフェニル)エチル)メチルアミンの合成

3'-ニトロアセトフェノンを出発原料とし、実施例42と同様にして標記化合物4. 14 gを得た(収率80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 1. 38 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 2. 32 (3H, s), 3. 79 (1H, q, $J=6.8$ Hz), 7. 51 (1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz), 7. 69-7. 74 (1H, m), 8. 03-8. 14 (1H, m), 8. 17-8. 26 (1H, m)

【実施例106】

15 N-(1-(3-ニトロフェニル)エチル)メチルカルバミン酸t-ブチルの合成

実施例105で得られた化合物を出発原料とし、実施例22と同様にして標記化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1. 49 (9H, s), 1. 55 (3H, d, $J=5.8$ Hz), 2. 64 (3H, s), 5. 34-5. 71 (1H, m), 7. 43-7. 69 (2H, m), 8. 07-8. 20 (2H, m)

【実施例107】

25 N-(1-(3-アミノフェニル)エチル)メチルカルバミン酸t-ブチルの合成

実施例106で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化

合物を得た（収率86％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.44 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.49 (9H, s), 2.58
(3H, s), 3.53–3.75 (2H, m), 5.37–5.59 (1H,
5 m), 6.55–6.87 (3H, m), 7.11 (1H, dd, $J=8.2$,
7.6 Hz)

【実施例108】

N-(1-(3-チオウレイドフェニル)エチル)メチルカルバミン酸t-ブチ
ルの合成

10 実施例107で得られた化合物を出発原料とし、実施例3と同様にして標記化
合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.39–1.55 (12H, m), 2.61 (3H, s), 5.30–5.
50 (1H, m), 6.32 (2H, brs), 7.11–7.22 (3H, m)
15 , 7.38 (1H, dd, $J=8.2$, 7.9 Hz), 8.72 (1H, brs)

MS (m/z) 309 (M^+)

【実施例109】

N-(1-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)メチルカ
ルバミン酸t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

20 実施例108で得られた化合物を出発原料とし、実施例4と同様にして標記化
合物を得た（収率87％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.44–1.53 (12H, m), 2.61 (3H, s), 2.77 (3
H, s), 5.26–5.57 (1H, m), 7.14–7.57 (4H, m),
25 8.51 (2H, br)

【実施例 110】

N-(1-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)メチルアミン・二塩酸塩の合成

実施例 109 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.71 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.63 (3H, s), 2.72 (3H, s), 4.45 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.34–7.84 (4H, m)

MS (m/z) 223 (M^+)

【実施例 111】

N-(1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)メチルカルバミ酸 t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例 108 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 27 と同様にして標記化合物を得た (収率 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.40 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.43–1.61 (12H, m), 2.62 (3H, s), 3.35 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.29–5.56 (1H, m), 7.16–7.28 (2H, m), 7.28–7.34 (1H, m), 7.35–7.43 (1H, m), 8.17 (2H, br)

【実施例 112】

N-(1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)メチルアミン・二塩酸塩の合成

実施例 111 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た (収率 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.43 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.70 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.63 (3H, s), 3.25 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.44 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.40–7.74 (4H, m)

5 MS (m/z) 237 (M^+)

【実施例113】

N-(1-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)エチル)メチルカルバ
ミン酸 t-ブチルの合成

10 実施例107で得られた化合物を出発原料とし、実施例6と同様にして標記化合物を得た(収率61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.43–1.48 (12H, m), 2.56 (3H, s), 3.52–3.82 (1H, m), 6.52–6.68 (3H, m), 7.10 (1H, dd, $J=8.2, 7.6\text{ Hz}$)

15 【実施例114】

N-(1-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)エチル)メチルアミン
の合成

実施例113で得られた化合物を出発原料とし、実施例55と同様にして標記化合物を得た(収率29%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.33 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.31 (3H, s), 3.54 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 6.49–6.73 (3H, m), 7.11 (1H, dd, $J=7.8, 7.3\text{ Hz}$)

MS (m/z) 237 (M^+)

25 【実施例115】

N-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニルメチル)メチルカルバミン
酸 t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例 45 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 4 と同様にして標記化合物を得た (収率 56%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.47 (9H, s), 2.44 (3H, s), 2.81 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.79-6.83 (2H, m), 6.90 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=8.6, 7.6\text{ Hz}$)

【実施例 116】

10 N-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニルメチル)メチルアミン・二
塩酸塩の合成

実施例 115 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た (収率 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

15 δ : 2.70 (3H, s), 2.75 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.40-7.71 (4H, m)

【実施例 117】

N-(2-メトキシ-5-ニトロフェニルメチル)フタルイミドの合成

20 臭化 2-メトキシ-5-ニトロベンジル (1.01 g) のジメチルホルムアミド (41 ml) 溶液に、フタルイミドカリウム (836 mg) を加え、室温下、10 分間攪拌した。反応液に水および 2 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残留物を酢酸エチル、ヘキサンで順次洗浄して標記化合物 1.2 g を得た (収率 94%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 3.97 (3H, s), 4.80 (2H, s), 7.26 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.82–7.93 (4H, m), 7.99 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.40 (1H, dd, $J=9.3, 2.9$ Hz)

【実施例118】

5 N-(2-メトキシ-5-ニトロフェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例117で得られた化合物(357mg)とメタノール(10ml)の混合物に、ヒドラジン・一水和物(0.06ml)を加え、室温下、3時間攪拌した。反応液に2規定塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで洗浄した。水層に2規定
10 水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残留物のジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、二炭酸ジ-t-ブチル(274mg)およびトリエチルアミン(0.17ml)を加え、室温下、3時間攪拌した。反応液に水および2規定塩酸を加え、
15 酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)に付して精製し、標記化合物62mgを得た(収率20%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1.47 (9H, s), 3.96 (3H, s), 4.23–4.40 (2H, m), 4.80–5.09 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 8.16–8.20 (2H, m)

【実施例119】

25 N-(5-アミノ-2-メトキシフェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 118 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物を得た (収率 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.44 (9H, s), 3.34 (2H, br), 3.76 (3H, s),
4.22 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.80–5.19 (1H, m), 6.
57 (1H, dd, $J=8.6, 3.0\text{ Hz}$), 6.64–6.82 (2H, m)

【実施例 120】

N-(2-メトキシ-5-チオウレイドフェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 119 で得られた化合物 (52 mg) および N, N-ジメチルアミノピリジン (53 mg) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に、チオホスゲン (0.02 ml) を滴下し、室温下、15 分間攪拌した。反応液に 28% アンモニア水溶液 (5 ml) を加え、室温下、1.5 時間攪拌した。反応液を 2 規定塩酸で中和後、塩化メチレンで抽出し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; 酢酸エチル) に付して精製し、標記化合物 58 mg を得た (収率 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.44 (9H, s), 3.86 (3H, s), 4.27 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.90–5.05 (1H, m), 5.95 (2H, br s), 6.88 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.09–7.16 (2H, m), 7.66 (1H, br s)

【実施例 121】

N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メトキシフェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例 120 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 27 と同様にして標記化合物を得た (収率 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

5 δ : 1.38 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.45 (9H, s), 3.30 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.86 (3H, s), 4.18–4.31 (2H, m), 5.00–5.15 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.14–7.26 (2H, m)

MS (m/z) 339 (M^+)

【実施例 122】

10 N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メトキシフェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例 121 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

15 δ : 1.41 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.23 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.95 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.22 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$)

MS (m/z) 178 (M^+-61)

20 【実施例 123】

N-(3-ニトロフェニルメチル)アセトアミドの合成

3-ニトロベンジルアミン・塩酸塩 (139mg) およびトリエチルアミン (0.22ml) の塩化メチレン (10ml) 溶液に、無水酢酸 (0.08ml) を滴下し、室温下、2時間攪拌した。反応液に2規定塩酸を加え、塩化メチレン
25 で抽出した後、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸

ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；酢酸エチル）に付して精製し、標記化合物102mgを得た（収率71%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

5 δ : 2.03 (3H, s), 4.51 (2H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 6.43–6.86 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J=7.8, 6.8\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.07–8.11 (1H, m)

【実施例124】

N-(3-アミノフェニルメチル) アセトアミドの合成

10 実施例123で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物を得た（収率69%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 1.97 (3H, s), 3.70 (2H, brs), 4.28 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.00–6.28 (1H, m), 6.48–6.68 (3H, m), 7.00–7.14 (1H, m)

【実施例125】

N-(3-チオウレイドフェニルメチル) アセトアミドの合成

実施例124で得られた化合物を出発原料として、実施例120と同様にして標記化合物を定量的に得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.98 (3H, s), 4.33 (2H, d, $J=5.8$), 6.94 (2H, brs), 7.00–7.14 (1H, m), 7.20–7.37 (3H, m), 7.71–7.91 (1H, m), 9.49 (1H, brs)

【実施例126】

25 N-(3-(S-エチルイソチオウレイド) フェニルメチル) アセトアミド・ヨ

ウ化水素酸塩の合成

実施例 1 2 4 で得られた化合物を出発原料として、実施例 2 7 と同様にして標記化合物を得た（収率 6 7 %）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

5 δ : 1. 3 3 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 8 9 (3H, s), 3. 3 1 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 3 0 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7. 1 9–7. 2 2 (2H, m), 7. 2 9 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7. 4 6 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{ Hz}$), 8. 3 0–8. 5 0 (1H, m), 9. 3 3 (2H, br)

10 MS (m/z) 2 5 1 (M^+)

【実施例 1 2 7】N-(2-メチル-3-ニトロフェニルメチル) イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

15 塩化 2-メチル-3-ニトロベンジル (1. 0 7 g) のジメチルホルムアミド (3 0 m l) 溶液をイミノジカルボン酸ジ-tert-ブチル (1. 3 8 g) と水素化ナトリウム (含量 6 0 %, 0. 3 0 g) のジメチルホルムアミド (3 0 m l) 溶液に、0℃にて滴下した。室温下、1時間攪拌後、8 0℃まで温度を上げて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残留物に水を加え、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、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=1 0 : 1) に付して精製し、標記化合物 1. 4 9 g を得た (収率 9 6 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25 δ : 1. 4 6 (9H, s), 1. 4 8 (9H, s), 2. 4 3 (3H, s), 4. 3 7–4. 4 1 (2H, m), 7. 3 0 (1H, dd, $J=8.1, 8.0\text{ Hz}$)

, 7.51 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=8.1$ Hz)

【実施例128】

N-(3-アミノ-2-メチルフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

5 実施例127で得られた化合物を出発原料として、実施例2と同様にして標記化合物を得た(収率74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.46 (9H, s), 2.11 (3H, s), 3.62 (2H, brs),
4.29 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 4.55-4.78 (1H, m), 6.
10 63-6.71 (2H, m), 6.99 (1H, dd, $J=7.9, 7.6$ Hz)

MS (m/z) 236 (M^+)

【実施例129】

N-(2-メチル-3-チオウレイドフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

15 実施例128で得られた化合物を出発原料として、実施例120と同様にして標記化合物を得た(収率88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.46 (9H, s), 2.27 (3H, s), 4.34 (2H, d, $J=$
5.6 Hz), 4.71-4.94 (1H, m), 5.83 (2H, br), 7.
20 15-7.30 (5H, m), 7.71 (1H, brs)

【実施例130】

N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メチルフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

25 実施例129で得られた化合物を出発原料として、実施例27と同様にして標記化合物を得た(収率89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.40 (3H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s), 2.32 (3H, s), 3.27 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$), 4.36 (2H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 4.66–4.86 (1H, m), 7.19–7.37 (3H, m)

【実施例131】

N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メチルフェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例130で得られた化合物を出発原料として、実施例5と同様にして標記化合物を得た(収率66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.43 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.29 (3H, s), 3.25 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.31 (2H, s), 7.37–7.54 (3H, m)

MS (m/z) 223 (M^+)

【実施例132】

(2-クロロ-3-ニトロフェニル)メタノールの合成

窒素雰囲気下、2-クロロ-3-ニトロ安息香酸(5.0g)の無水テトラヒドロフラン(30ml)溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(1.0M、20ml)を滴下した後、16時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 5:2)に付して精製し、標記化合物3.5gを得た(収率84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2.04 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 4.88 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J=7.9, 7.9$ Hz), 7.72–7.82 (2H, m)

【実施例133】

5 N-(2-クロロ-3-ニトロフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

実施例132で得られた化合物(1.01g)と塩化チオニル(50ml)の混合物を、48時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残留物をジメチルホルムアミド(25ml)に溶かし、0℃にて水素化ナトリウム(含量60%、0.24g)およびイミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチル(1.29g)のジメチルホルムアミド(25ml)溶液に滴下した。反応混合物を、室温下1時間攪拌した後、80℃にて2時間攪拌した。反応液に水、2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; *n*-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)に付して精製し、標記化合物1.70gを得た(収率82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ : 1.47 (9H, s), 1.48 (9H, s), 4.97 (2H, s), 7.32–7.42 (2H, m), 7.66–7.72 (1H, m)

20 【実施例134】

N-(3-アミノ-2-クロロフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

実施例133で得られた化合物を出発原料として、実施例2と同様にして標記化合物を得た(収率67%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ : 1. 44 (9H, s), 1. 48 (9H, s), 4. 10 (2H, brs),
4. 86 (2H, s), 6. 53–6. 66 (2H, m), 7. 06 (1H, d
d, $J=8.3, 7.8$ Hz)

MS (m/z) 356 (M^+)

5 **【実施例135】**

N-(2-クロロ-3-チオウレイドフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-
t-ブチルの合成

実施例134で得られた化合物を出発原料として、実施例120と同様にして
標記化合物を得た(収率82%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 46 (9H, s), 1. 47 (9H, s), 4. 90 (2H, s), 6.
35 (2H, brs), 7. 11–7. 13 (1H, m), 7. 31–7. 43
(2H, m), 8. 05 (1H, brs)

【実施例136】

15 N-(2-クロロ-3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)イミ
ノジカルボン酸ジ-t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例135で得られた化合物を出発原料として、実施例27と同様にして標
記化合物を得た(収率38%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1. 40 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1. 45 (18H, s), 3. 3
4 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4. 92 (2H, s), 7. 22–7. 36
(3H, m)

【実施例137】

25 N-(2-クロロ-3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)アミ
ン・二塩酸塩の合成

実施例 136 で得られた化合物を出発原料として、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た (収率 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.44 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.26 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.42 (2H, s), 7.53–7.70 (3H, m)

MS (m/z) 243 (M^+)

【実施例 138】

N-(1-(3-ニトロフェニル)シクロヘキシル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 138a

3-ニトロフェニル酢酸 t-ブチルを出発原料とし、反応剤として 1,5-ジブロモペンタン (1当量) を用いて実施例 1a、1b と同様にして 1-(3-ニトロフェニル)シクロヘキサンカルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.19–1.86 (8H, m), 2.49–2.54 (2H, m), 7.49–7.81 (2H, m), 8.10–8.33 (2H, m)

実施例 138b

1-(3-ニトロフェニル)シクロヘキサンカルボン酸を出発原料とし、実施例 1c と同様にして標記化合物 110mg を得た (収率 28%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.39 (9H, s), 1.52–1.82 (8H, m), 2.21–2.25 (2H, m), 4.94 (1H, brs), 7.46–7.77 (2H, m), 8.06–8.29 (2H, m)

【実施例 139】

N-(1-(3-アミノフェニル)シクロヘキシル)カルバミン酸 t-ブチル

の合成

実施例 138 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物 877 mg を得た (収率 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

5 δ : 1.38 (9H, s), 1.48–1.78 (8H, m), 2.08–2.30 (2H, m), 3.59 (2H, brs), 4.75 (1H, brs), 6.52–6.82 (3H, m), 7.06–7.12 (1H, m)

【実施例 140】

10 N-(1-(3-チオウレイドフェニル)シクロヘキシル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 139 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物 224 mg を得た (収率 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 1.35 (9H, s), 1.50–1.81 (8H, m), 2.06–2.17 (2H, m), 4.93 (1H, brs), 6.21 (2H, brs), 7.03–7.42 (4H, m), 8.03 (1H, brs)

【実施例 141】

20 N-(1-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)シクロヘキシル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 140 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてヨウ化メチルを用いて実施例 29 と同様に反応を行い、標記化合物 85 mg を得た (収率 70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25 δ : 1.36 (9H, s), 1.49–1.83 (8H, m), 2.15–2.20 (2H, m), 2.46 (3H, s), 4.55 (1H, brs), 4.81 (1H, brs), 6.75–7.26 (4H, m)

【実施例 1 4 2】

N-(1-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)シクロヘキシル)
アミン・二塩酸塩の合成

実施例 1 4 1 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化
5 合物 7 4 m g を得た (収率 9 4 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 4 3 - 2. 0 2 (8 H, m), 2. 4 8 - 2. 5 2 (2 H, m), 2.
6 9 (3 H, s), 7. 4 4 - 7. 7 8 (4 H, m)

F A B - M S (m/z) 2 6 4 ($\text{M}^+ + 1$)

10 【実施例 1 4 3】

N-(1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)シクロヘキシル)
カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 1 4 0 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 9 5 と同様にして標記
化合物 1 0 8 m g を得た (収率 9 3 %)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 3 4 - 1. 3 9 (3 H, m), 1. 3 7 (9 H, s), 1. 4 9 - 1.
8 2 (8 H, m), 2. 1 5 - 2. 2 0 (2 H, m), 2. 9 2 - 3. 2 0 (2
H, m), 4. 5 2 (1 H, b r s), 4. 8 0 (1 H, b r s), 6. 7 5 -
7. 2 8 (4 H, m)

20 【実施例 1 4 4】

N-(1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)シクロヘキシル)
アミン・二塩酸塩の合成

実施例 1 4 3 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化
合物 7 9 m g を得た (収率 8 7 %)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 32–2. 08 (8H, m), 1. 41 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$),
2. 47–2. 52 (2H, m), 3. 23 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.
43–7. 74 (4H, m)

FAB-MS (m/z) 278 (M^++1)

5 **【実施例145】**

N-(1-(3-(S-n-プロピルイソチオウレイド)フェニル)シクロヘキシル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例140で得られた化合物を出発原料とし、実施例91と同様にして標記化合物78mgを得た(収率69%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 02 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 36 (9H, s), 1. 49–1. 82 (10H, m), 2. 15–2. 20 (2H, m), 2. 90–3. 14 (2H, m), 4. 52 (1H, brs), 4. 80 (1H, brs), 6. 73–7. 28 (4H, m)

15 **【実施例146】**

N-(1-(3-(S-n-プロピルイソチオウレイド)フェニル)シクロヘキシル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例145で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物64mgを得た(収率98%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 04 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 39–2. 05 (10H, m),
2. 47–2. 52 (2H, m), 3. 20 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)
7. 43–7. 74 (4H, m)

FAB-MS (m/z) 292 (M^++1)

25 **【実施例147】**

N-(1-(3-ニトロフェニル)シクロペンチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 147a

5 3-ニトロフェニル酢酸 t-ブチルを出発原料とし、反応剤として1, 4-ジ
ブromobutan (1当量)を用いて実施例1a、1bと同様にして1-(3-ニ
トロフェニル)シクロペンタンカルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.78-2.05 (6H, m), 2.68-2.74 (2H, m), 7.
46-7.74 (2H, m), 8.10-8.25 (2H, m)

10 実施例 147b

1-(3-ニトロフェニル)シクロペンタンカルボン酸を出発原料とし、実施
例1cと同様にして標記化合物211mgを得た(収率54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 1.37 (9H, s), 1.86-2.23 (8H, m), 4.97 (1H,
b r s), 7.45-7.78 (2H, m), 8.06-8.27 (2H, m)

【実施例 148】

N-(1-(3-アミノフェニル)シクロペンチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

20 実施例147で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化
合物1.81gを得た(収率96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.35 (9H, s), 1.72-2.18 (8H, m), 3.60 (2H,
b r s), 4.83 (1H, b r s), 6.51-7.11 (4H, m)

【実施例 149】

25 N-(1-(3-チオウレイドフェニル)シクロペンチル)カルバミン酸 t-

ブチルの合成

実施例 148 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物 296 mg を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

5 δ : 1.33 (9H, s), 1.84–2.21 (8H, m), 4.91 (1H, brs), 6.24 (2H, brs), 6.87–7.40 (4H, m), 7.90 (1H, brs)

【実施例 150】

10 N-(1-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)シクロペンチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 149 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてヨウ化メチルを用いて実施例 29 と同様に反応を行い、標記化合物 82 mg を得た(収率 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 1.34 (9H, s), 1.80–2.18 (8H, m), 2.47 (3H, s), 4.57 (1H, brs), 4.84 (1H, brs), 6.78–7.27 (4H, m)

【実施例 151】

N-(1-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)シクロペンチル)アミン・二塩酸塩の合成

20 実施例 150 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 72 mg を得た(収率 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.87–1.97 (4H, m), 2.30–2.35 (4H, m), 2.70 (3H, s), 7.39–7.67 (4H, m)

25 FAB-MS (m/z) 250 (M^++1)

【実施例152】

N-(1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)シクロペンチル)
カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例149で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記
5 化合物97mgを得た(収率97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.26-1.39 (12H, m), 1.80-2.30 (8H, m), 2.
95-3.20 (2H, m), 4.55 (1H, brs), 4.86 (1H, b
rs), 6.77-7.24 (4H, m)

【実施例153】

N-(1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)シクロペンチル)
アミン・二塩酸塩の合成

実施例152で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化
合物79mgを得た(収率88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.42 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.88-1.98 (4H, m),
2.30-2.35 (4H, m), 3.24 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 7.
39-7.68 (4H, m)

FAB-MS (m/z) 264 (M^++1)

【実施例154】

N-(1-(3-(S-n-プロピルイソチオウレイド)フェニル)シクロペ
ンチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例149で得られた化合物を出発原料とし、実施例91と同様にして標記
化合物94mgを得た(収率98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 03 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1. 34 (9H, s), 1. 70–2. 17 (10H, m), 2. 95–3. 15 (2H, m), 4. 54 (1H, brs), 4. 85 (1H, brs), 6. 76–7. 25 (4H, m)

【実施例155】

- 5 N-(1-(3-(S-n-プロピルイソチオウレイド)フェニル)シクロペンチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例154で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物83mgを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

- 10 δ : 1. 04 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1. 73–1. 97 (6H, m), 2. 29–2. 35 (4H, m), 3. 20 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 7. 40–7. 64 (4H, m)

FAB-MS (m/z) 278 (M^++1)

【実施例156】

- 15 N-(1-(3-ニトロフェニル)シクロブチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例156a

- 20 3-ニトロフェニル酢酸t-ブチルを出発原料とし、反応剤として1, 3-ジブロモプロパン(1当量)を用いて実施例1a、1bと同様にして1-(3-ニトロフェニル)シクロブタンカルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 86–2. 27 (2H, m), 2. 50–2. 62 (2H, m), 2. 88–2. 97 (2H, m), 7. 48–7. 64 (2H, m), 8. 10–8. 17 (2H, m)

- 25 実施例156b

1- (3-ニトロフェニル) シクロブタンカルボン酸を出発原料とし、実施例 1 c と同様にして標記化合物 2. 0 g を得た (収率 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 36 (9H, s), 1. 85-2. 26 (2H, m), 2. 46-2. 62 (4H, m), 5. 28 (1H, brs), 7. 51-8. 28 (4H, m)

【実施例 157】

N- (1- (3-アミノフェニル) シクロブチル) カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 156 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物 1. 2 g を得た (収率 62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 36 (9H, s), 1. 72-2. 12 (2H, m), 2. 48-2. 53 (4H, m), 3. 64 (2H, brs), 4. 99 (1H, brs), 6. 54-7. 15 (4H, m)

【実施例 158】

N- (1- (3-チオウレイドフェニル) シクロブチル) カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 157 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物 302 mg を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 34 (9H, s), 1. 80-2. 24 (2H, m), 2. 37-2. 59 (4H, m), 5. 24 (1H, brs), 6. 34 (2H, brs), 7. 04-7. 45 (4H, m), 8. 24 (1H, s)

【実施例 159】

N- (1- (3- (S-メチルイソチオウレイド) フェニル) シクロブチル)

カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 158 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてヨウ化メチルを用いて実施例 29 と同様に反応を行い、標記化合物 150 mg を得た（収率 96 %）。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.35 (9H, s), 1.76–2.20 (2H, m), 2.46–2.72 (7H, m), 4.56 (1H, brs), 5.07 (1H, brs), 6.78–7.25 (4H, m)

【実施例 160】

10 N-(1-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)シクロブチル)
アミン・二塩酸塩の合成

実施例 159 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 110 mg を得た（収率 86 %）。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

15 δ : 1.88–2.29 (2H, m), 2.60–2.84 (7H, m), 7.42–7.69 (4H, m)

【実施例 161】

N-(1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)シクロブチル)
カルバミン酸 t-ブチルの合成

20 実施例 158 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 95 と同様にして標記化合物 150 mg を得た（収率 91 %）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25 δ : 1.26–1.43 (12H, m), 1.79–2.16 (2H, m), 2.48–2.54 (4H, m), 2.90–3.14 (2H, m), 4.54 (1H, brs), 5.07 (1H, brs), 6.78–7.24 (4H, m)

【実施例162】

N-(1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)シクロブチル)
アミン・二塩酸塩の合成

実施例161で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化
5 合物100mgを得た(収率83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.42 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.94-2.23 (2H, m),
2.60-2.84 (4H, m), 3.24 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.
42-7.69 (4H, m)

【実施例163】

N-(1-(3-ニトロフェニル)シクロプロピル)カルバミン酸t-ブチル
の合成

実施例163a

3-ニトロフェニル酢酸t-ブチルを出発原料とし、反応剤として1,2-ジ
15 ブロモエタン(1当量)を用いて実施例1a、1bと同様にして1-(3-ニト
ロフェニル)シクロプロパンカルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.34 (2H, dd, $J=7.3, 4.3\text{ Hz}$), 3.56 (2H, dd,
 $J=7.3, 4.3\text{ Hz}$), 7.46-7.71 (2H, m), 8.13-8
20 .21 (2H, m)

実施例163b

1-(3-ニトロフェニル)シクロプロパンカルボン酸を出発原料とし、実施
例1cと同様にして標記化合物162mgを得た(収率78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.31-1.45 (13H, m), 5.34 (1H, brs), 7.43

− 7. 48 (2H, m), 8. 03−8. 08 (2H, m)

【実施例164】

N−(1−(3−アミノフェニル)シクロプロピル)カルバミン酸t−ブチルの合成

5 実施例163で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物18. 7mgを得た(収率2%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 18−1. 28 (4H, m), 1. 43 (9H, s), 3. 61 (2H, brs), 5. 24 (1H, brs), 6. 49−6. 61 (2H, m), 7
10 . 03−7. 09 (2H, m)

【実施例165】

N−(1−(3−チオウレイドフェニル)シクロプロピル)カルバミン酸t−ブチルの合成

15 実施例164で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物20mgを得た(収率87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 24−1. 35 (4H, m), 1. 43 (9H, s), 5. 31 (1H, brs), 6. 21 (2H, brs), 7. 03−7. 37 (4H, m), 8
20 . 10 (1H, brs)

【実施例166】

N−(1−(3−(S−エチルイソチオウレイド)フェニル)シクロプロピル)カルバミン酸t−ブチルの合成

実施例165で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物20mgを得た(収率92%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 21–1. 25 (4H, m), 1. 35 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
1. 43 (9H, s), 2. 95–3. 10 (2H, m), 5. 29 (1H, b
r s), 6. 73–6. 88 (2H, m), 7. 18–7. 27 (2H, m)

【実施例167】

5 N-(1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)シクロプロピル)
アミン・二塩酸塩の合成

実施例166で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化
合物21mgを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

10 δ : 1. 31–1. 49 (7H, m), 3. 23 (2H, q, $J=7.3$ Hz),
7. 39–7. 44 (2H, m), 7. 59–7. 61 (2H, m)

【実施例168】

N-(1-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)シクロヘキシル)カ
ルバミン酸t-ブチルの合成

15 実施例139で得られた化合物を出発原料とし、実施例6と同様にして標記化
合物63mgを得た(収率32%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1. 35 (9H, s), 1. 51–1. 86 (8H, m), 2. 14–2.
19 (2H, m), 4. 95 (1H, b r s), 7. 15–7. 47 (4H, m)
, 9. 66 (1H, b r s)

【実施例169】

N-(1-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)シクロヘキシル)ア
ミン・塩酸塩の合成

25 実施例168で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化
合物51mgを得た(収率97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 43–2. 07 (8H, m), 2. 48–2. 53 (2H, m), 7. 37–7. 62 (4H, m)

【実施例170】

- 5 N–(1–(3–(N'–ニトログアニジノ)フェニル)シクロペンチル)カルバミン酸 t–ブチルの合成

実施例148で得られた化合物を出発原料とし、実施例6と同様にして標記化合物121mgを得た(収率61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

- 10 δ : 1. 34 (9H, s), 1. 87–2. 24 (8H, m), 4. 94 (1H, brs), 7. 14–7. 45 (4H, m), 9. 67 (1H, brs)

【実施例171】

- 15 N–(1–(3–(N'–ニトログアニジノ)フェニル)シクロペンチル)アミン・塩酸塩の合成

- 15 実施例170で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物78mgを得た(収率98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 90–1. 97 (4H, m), 2. 29–2. 32 (4H, m), 7. 37–7. 61 (4H, m)

- 20 【実施例172】

- 20 N–(1–(3–(N'–ニトログアニジノ)フェニル)シクロブチル)カルバミン酸 t–ブチルの合成

実施例157で得られた化合物を出発原料とし、実施例6と同様にして標記化合物106mgを得た(収率53%)。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 35 (9H, s), 1. 87-2. 28 (2H, m), 2. 38-2. 63 (4H, m), 5. 26 (1H, b r s), 7. 15-7. 48 (4H, m), 9. 69 (1H, b r s)

【実施例173】

5 N-(1-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)シクロブチル)アミン・塩酸塩の合成

実施例172で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物72mgを得た(収率98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

10 δ : 1. 90-2. 28 (2H, m), 2. 59-2. 84 (4H, m), 7. 38-7. 63 (4H, m)

【実施例174】

15 N-(1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例10で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物71mgを得た(収率74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1. 34-1. 44 (15H, m), 2. 90-3. 12 (2H, m), 4. 42-4. 54 (1H, m), 4. 76 (1H, b r s), 6. 82-7. 29 (4H, m)

【実施例175】

25 N-(1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例174で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物53mgを得た(収率97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.42 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.67 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.25 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.60 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.42–7.67 (4H, m)

5 **【実施例176】**

N-(1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)プロピル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例17で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物820mgを得た(収率91%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 0.88 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.30–1.50 (12H, m), 1.72–1.78 (2H, m), 3.00–3.17 (2H, m), 4.40–4.58 (2H, m), 4.78 (1H, brs), 6.80–6.94 (2H, m), 7.22–7.28 (2H, m)

15 **【実施例177】**

N-(1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)プロピル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例176で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物653mgを得た(収率82%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 0.89 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.42 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.94–2.13 (2H, m), 3.24 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.33 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.44–7.68 (4H, m)

【実施例178】

25 2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロパノールの合成

実施例 178a

4-ニトロフェニル酢酸ジフェニルメチルを出発原料とし、反応剤としてヨウ化メチル（2当量）を用いて実施例 1a、1bと同様にして2-メチル-2-（4-ニトロフェニル）プロピオン酸を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.65 (6H, s), 7.57 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.20 (2H, d, J=8.9 Hz)

実施例 178b

2-メチル-2-（4-ニトロフェニル）プロピオン酸を出発原料とし、実施例 132と同様にして標記化合物 172mgを得た（収率88%）。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.38 (6H, s), 3.69 (2H, s), 7.56 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.18 (2H, d, J=8.9 Hz)

【実施例 179】

N-（2-メチル-2-（4-ニトロフェニル）プロピル）フタルイミドの合成

トリフェニルホスフィン（484mg）、アゾジカルボン酸ジエチル（0.29ml）および無水テトラヒドロフラン（20ml）の混合物に、窒素雰囲気下、0℃にて、実施例 178で得られた化合物（152mg）の無水テトラヒドロフラン（10ml）溶液を滴下した。次いで反応混合物に、フタルイミド（272mg）の無水テトラヒドロフラン（10ml）溶液を0℃にて滴下し、10分間攪拌した後、室温にてさらに4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；n-ヘキサン：酢酸エチル=8：2）に付して精製し、標記化合物 439mgを得た（収率88%）。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1. 46 (6H, s), 3. 84 (2H, s), 7. 72 (2H, d, J = 8. 9 Hz), 7. 75–7. 83 (4H, m), 8. 17 (2H, d, J = 8. 9 Hz)

【実施例180】

5 N-(2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロピル)アミンの合成

実施例179で得られた化合物(152mg)、メタノール(10ml)およびクロロホルム(10ml)の混合物に、ヒドラジン・一水和物(0.05ml)を加え、24時間加熱還流した。反応液を濾過した後、濾液を減圧下濃縮し、2規定塩酸を加えた後、酢酸エチルで洗浄した。次いで、水層を2規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、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後、減圧下濃縮し、標記化合物71mgを得た(収率78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 1. 36 (6H, s), 2. 87 (2H, s), 7. 52 (2H, d, J = 8. 9 Hz), 8. 18 (2H, d, J = 8. 9 Hz)

【実施例181】

N-(2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロピル)カルバミン酸t-ブチルの合成

20 実施例180で得られた化合物を出発原料とし、実施例22と同様にして標記化合物77mgを得た(収率86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 37 (6H, s), 1. 38 (9H, s), 3. 36 (2H, d, J = 6. 3 Hz), 4. 30–4. 40 (1H, m), 7. 53 (2H, d, J = 8. 9 Hz), 8. 18 (2H, d, J = 8. 9 Hz)

25 【実施例182】

N-(2-(4-アミノフェニル)-2-メチルプロピル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 181 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物 796 mg を得た (収率 65%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.26 (6H, s), 1.40 (9H, s), 3.26 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.60 (2H, brs), 4.20-4.38 (1H, m), 6.66 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

【実施例 183】

10 N-(2-メチル-2-(4-チオウレイドフェニル)プロピル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 182 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物 240 mg を得た (収率 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 1.32 (6H, s), 1.38 (9H, s), 3.30 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.38-4.50 (1H, m), 6.20 (2H, brs), 7.20 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.19 (1H, brs)

【実施例 184】

20 N-(2-(4-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)-2-メチルプロピル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 183 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 95 と同様にして標記化合物 120 mg を得た (収率 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25 δ : 1.30 (6H, s), 1.34-1.40 (12H, m), 3.00-3.

1.8 (2H, m), 3.29 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 4.20 (1H, br s), 4.40–4.60 (1H, m), 6.80–6.95 (2H, m), 7.28 (2H, d, $J=7.6$ Hz)

【実施例185】

5 N-(2-(4-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)-2-メチルプロピル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例184で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物110mgを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

10 δ : 1.39–1.46 (9H, m), 3.19–3.29 (4H, m), 7.40 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.63 (2H, d, $J=8.6$ Hz)

【実施例186】

N-(2-メチル-2-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)プロピル)カルバミン酸t-ブチルの合成

15 実施例182で得られた化合物を出発原料とし、実施例6と同様にして標記化合物163mgを得た(収率82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1.34 (6H, s), 1.39 (9H, s), 3.32 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 4.18–4.28 (1H, m), 7.29 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 9.85 (1H, br s)

【実施例187】

N-(2-メチル-2-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)プロピル)アミン・塩酸塩の合成

25 実施例186で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物90mgを得た(収率92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 45 (6H, s), 3. 27 (2H, s), 7. 38 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 58 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

【実施例188】

- 5 N-(1, 1-ジメチル-2-(4-ニトロフェニル)エチル)アミンの合成
硫酸 (3. 57 ml) に、 0°C にて、フェンテルミン (1. 0 g) のクロロホルム (20 ml) 溶液を滴下し、次いで、発煙硝酸 (比重=1. 52、2. 8 ml) を 0°C にて滴下した。反応液を 0°C にて2時間攪拌した後、水および2規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、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後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; クロロホルム: メタノール=9:1) に付して精製し、標記化合物 367 mg を得た (収率 28%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

- 15 δ : 1. 15 (6H, s), 2. 78 (2H, s), 7. 37 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8. 16 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

【実施例189】

N-(1, 1-ジメチル-2-(4-ニトロフェニル)エチル)カルバミン酸
t-ブチルの合成

- 20 実施例188で得られた化合物を出発原料とし、実施例22と同様にして標記化合物 473 mg を得た (収率 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

- 25 δ : 1. 28 (6H, s), 1. 48 (9H, s), 3. 15 (2H, s), 4. 24 (1H, br s), 7. 31 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8. 07 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

【実施例190】

N-(2-(4-アミノフェニル)-1,1-ジメチルエチル)カルバミン酸
t-ブチルの合成

5 実施例189で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物350mgを得た(収率87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.24 (6H, s), 1.46 (9H, s), 2.84 (2H, s), 3.58 (2H, brs), 4.27 (1H, brs), 6.61 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$)

10 【実施例191】

N-(1,1-ジメチル-2-(4-チオウレイドフェニル)エチル)カルバ
ミン酸t-ブチルの合成

実施例190で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物152mgを得た(収率93%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.26 (6H, s), 1.47 (9H, s), 3.02 (2H, s), 4.26 (1H, brs), 6.06 (2H, brs), 7.14 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.85 (1H, brs)

20 【実施例192】

N-(1,1-ジメチル-2-(4-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例191で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物150mgを得た(収率91%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 25 (6H, s), 1. 37 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1. 46 (9H, s), 2. 92 (2H, s), 2. 98–3. 18 (2H, m), 4. 25 (1H, br s), 4. 49 (1H, br s), 6. 78–6. 90 (2H, m), 7. 09 (2H, d, $J=7.9$ Hz)

5 **【実施例193】**

N-(1, 1-ジメチル-2-(4-(S-エチルイソチオウレイド) フェニル) エチル) アミン・二塩酸塩の合成

実施例192で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物140mgを定量的に得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 37 (6H, s), 1. 41 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 3. 02 (2H, s), 3. 23 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 7. 37 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7. 44 (2H, d, $J=8.3$ Hz)

【実施例194】

15 N-(1, 1-ジメチル-2-(4-(N'-ニトログアニジノ) フェニル) エチル) カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例190で得られた化合物を出発原料とし、実施例6と同様にして標記化合物70mgを得た(収率43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1. 28 (6H, s), 1. 48 (9H, s), 3. 05 (2H, s), 4. 30 (1H, br s), 7. 23 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7. 28 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 9. 73 (1H, br s)

【実施例195】

N-(1, 1-ジメチル-2-(4-(N'-ニトログアニジノ) フェニル) エチル) アミン・塩酸塩の合成

25

実施例194で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化

合物 56 mg を得た (収率 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.37 (6H, s), 3.00 (2H, s), 7.34–7.44 (4H, m)

5 **【実施例 196】**

(4-メトキシ-3-ニトロフェニル) メタノールの合成

4-メトキシ-3-ニトロ安息香酸を出発原料とし、実施例 132 と同様にして標記化合物 5.4 g を得た (収率 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 1.87 (1H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.96 (3H, s), 4.69 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$)

【実施例 197】

15 N-(4-メトキシ-3-ニトロフェニルメチル) フタルイミドの合成

実施例 196 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 179 と同様にして標記化合物 2.74 g を得た (収率 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 3.93 (3H, s), 4.82 (2H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.70–7.75 (2H, m), 7.84–7.89 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)

【実施例 198】

25 N-(4-メトキシ-3-ニトロフェニルメチル) カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例197で得られた化合物を出発原料とし、実施例118と同様に反応を行い標記化合物1.47gを得た(収率92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.46 (9H, s), 3.95 (3H, s), 4.29 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.93 (1H, br), 7.05 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)

【実施例199】

N-(3-アミノ-4-メトキシフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例198で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物1.24gを得た(収率96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.46 (9H, s), 3.79 (2H, br), 3.83 (3H, s), 4.16 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.71 (1H, br), 6.60-6.65 (2H, m), 6.72 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)

【実施例200】

N-(4-メトキシ-3-チオウレイドフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例199で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様に反応を行い標記化合物605mgを得た(収率97%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1.39 (9H, s), 3.79 (3H, s), 4.03 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.92-7.03 (2H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.30 (2H, br), 7.61 (1H, s), 8.96 (1H, s)

【実施例201】

N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)-4-メトキシフェニルメチル)
カルバミン酸 t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例200で得られた化合物を出発原料とし、実施例27と同様にして標記
5 化合物591mgを得た(収率89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.39 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.46 (9H, s), 3.30
(2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.86 (3H, s), 4.25 (2H, d,
 $J=5.6\text{ Hz}$), 4.93 (1H, br), 6.93 (1H, d, $J=8.4$
10 Hz), 7.22-7.30 (3H, m)

【実施例202】

N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)-4-メトキシフェニルメチル)
アミン・二塩酸塩の合成

実施例201で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化
15 合物102mgを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1.33 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.29 (2H, q, $J=7.3$
Hz), 3.86 (3H, s), 3.97-4.01 (2H, m), 7.24
(1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.
20 56 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{ Hz}$), 8.45 (3H, br), 9.
53 (1H, br), 11.28 (1H, br)

【実施例203】

(4-クロロ-3-ニトロフェニル)メタノールの合成

4-クロロ-3-ニトロ安息香酸を出発原料とし、実施例132と同様にして
25 標記化合物1.53gを得た(収率82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.96 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.78 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 7.48–7.57 (2H, m), 7.90 (1H, s)

【実施例204】

5 N-(4-クロロ-3-ニトロフェニルメチル)フタルイミドの合成

実施例203で得られた化合物を出発原料とし、実施例179と同様にして標記化合物1.65 gを得た(収率87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 4.87 (2H, s), 7.50 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$), 7.73–7.80 (2H, m), 7.83–7.91 (2H, m), 7.93 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$)

【実施例205】

N-(4-クロロ-3-ニトロフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

15 実施例204で得られた化合物を出発原料とし、実施例118と同様に反応を行い標記化合物626 mgを得た(収率78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1.46 (9H, s), 4.33–4.37 (2H, m), 5.01 (1H, br), 7.41–7.54 (2H, m), 7.79 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$)

【実施例206】

N-(3-アミノ-4-クロロフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

25 実施例205で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物376 mgを得た(収率87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.47 (9H, s), 4.18–4.22 (2H, m), 4.79 (1H, br), 6.59 (1H, dd, $J=8.3, 1.5\text{ Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)

5 **【実施例207】**

N-(4-クロロ-3-チオウレイドフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例206で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物100mgを得た(収率81%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.44 (9H, s), 4.28 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 5.26 (1H, br), 6.49 (2H, br), 7.14 (1H, dd, $J=8.3, 1.5\text{ Hz}$), 7.37–7.42 (2H, m), 8.15 (1H, br)

【実施例208】

15 N-(4-クロロ-3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)カルバミン酸t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例207で得られた化合物を出発原料とし、実施例27と同様にして標記化合物113mgを得た(収率75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1.40 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.46 (9H, s), 3.20 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.28 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.94 (1H, br), 7.10–7.14 (2H, m), 7.40 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$)

【実施例209】

25 N-(4-クロロ-3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)ア

ミン・二塩酸塩の合成

実施例208で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物97mgを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

5 δ : 1.34 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.32 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.01–4.08 (2H, m), 7.56–7.63 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.61 (3H, br), 9.41 (2H, br), 11.90 (1H, br)

【実施例210】

10 2-(3-アミノフェニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ酢酸メチルの合成

3-ニトロフェニル酢酸を出発原料として、実施例78と同様にして標記化合物2.09gを得た(収率27%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 1.43 (9H, s), 3.81 (3H, s), 5.20 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.51–5.66 (1H, m), 6.61–6.74 (3H, m), 7.09–7.15 (1H, m)

MS (m/z) 280 (M^+)

【実施例211】

20 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)酢酸メチルの合成

25 実施例210で得られた化合物を出発原料とし、実施例40と同様にして2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(3-チオウレイド)酢酸を得た。得られた化合物をメタノール(10ml)とジエチルエーテル(5ml)の混合液に溶解し、反応液が発泡しなくなるまで、トリメチルシリルジアゾメタンのn-ヘキ

サン溶液 (2.0 M) を、室温下加えた。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) で精製し、標記化合物 0.15 g を得た (収率 21%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

5 δ : 1.42 (9H, s), 2.44 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.61 (2H, br s), 5.27 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 5.56–5.67 (1H, m), 6.86–6.92 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.24–7.37 (1H, m)

FAB-MS (m/z) 354 (M^++1)

10 **【実施例 212】**

2-アミノ-2-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)酢酸メチル・二塩酸塩の合成

実施例 211 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 123 mg を得た (収率 90%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 2.70 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.37 (1H, s), 7.30–7.57 (3H, m), 7.65–7.71 (1H, m)

FAB-MS (m/z) 254 (M^++1)

【実施例 213】

20 2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3-ニトロフェニル)プロピオン酸の合成

3-ニトロフェニルアラニンを出発原料とし、実施例 63 と同様にして標記化合物 2.54 g を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25 δ : 1.41 (9H, s), 3.01–3.22 (1H, m), 3.25–3.

4.5 (1H, m), 4.60–4.73 (1H, m), 5.02–5.11 (1H, m), 7.45–7.56 (2H, m), 8.07–8.14 (2H, m)
FAB-MS (m/z) 311 (M⁺+1)

【実施例214】

5 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3-ニトロフェニル)プロピオン
酸メチルの合成

実施例213で得られた化合物を出発原料とし、実施例64と同様にして標記化合物2.7gを定量的に得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

10 δ: 1.41 (9H, s), 3.12 (1H, dd, J=13.9, 6.3 Hz),
3.30 (1H, dd, J=13.9, 5.6 Hz), 3.76 (3H, s),
4.57–4.68 (1H, m), 5.10–5.17 (1H, m), 7.46–7.53 (2H, m), 7.99–8.04 (1H, m), 8.08–8.17 (1H, m)

15 【実施例215】

3-(3-アミノフェニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン
酸メチルの合成

実施例214で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物1.84gを得た(収率81%)。

20 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.42 (9H, s), 2.90–3.02 (2H, m), 3.62 (2H, br s), 3.71 (3H, s), 4.47–4.61 (1H, m), 4.92–5.00 (1H, m), 6.45–6.58 (3H, m), 7.04–7.10 (1H, m)

25 【実施例216】

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3-(*S*-メチルイソチオウレイド)フェニル)プロピオン酸メチルの合成

実施例215で得られた化合物を出発原料とし、実施例211と同様にして標記化合物0.10gを得た(収率4%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.36 (9H, s), 2.46 (3H, s), 2.85-2.93 (1H, m), 3.08-3.15 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.57-4.69 (2H, m), 4.98-5.01 (1H, m), 6.72-6.80 (3H, m), 7.19-7.27 (1H, m)

10 【実施例217】

2-アミノ-3-(3-(*S*-メチルイソチオウレイド)フェニル)プロピオン酸メチル・二塩酸塩の合成

実施例216で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物33mgを得た(収率81%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 2.69 (3H, s), 3.30 (1H, dd, $J=14.5, 7.3\text{ Hz}$), 3.40 (1H, dd, $J=14.5, 6.3\text{ Hz}$), 3.84 (3H, s), 4.45-4.50 (1H, m), 7.28-7.40 (3H, m), 7.54-7.59 (1H, m)

20 【実施例218】

3-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸メチルの合成

3-フェニルコハク酸モノメチルを出発原料とし、実施例1cと同様にして標記化合物4.2gを得た(収率40%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 42 (9H, s), 3. 53–3. 68 (2H, m), 3. 72 (3H, s), 4. 00–4. 12 (1H, m), 4. 85–4. 95 (1H, m), 7. 45 (2H, d, 8. 6 Hz), 8. 20 (2H, d, $J=8. 6$ Hz)

【実施例219】

5 2-(4-アミノフェニル)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸メチルの合成

実施例218で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物3. 1 gを得た(収率81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

10 δ : 1. 48 (9H, s), 3. 47–3. 82 (5H, m), 3. 72 (3H, s), 4. 87–4. 95 (1H, m), 6. 68 (2H, d, $J=8. 5$ Hz), 7. 09 (2H, d, $J=8. 5$ Hz)

【実施例220】

15 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)プロピオン酸メチルの合成

実施例219で得られた化合物を出発原料とし、実施例6と同様にして標記化合物0. 86 gを得た(収率68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

20 δ : 1. 42 (9H, s), 3. 39–3. 89 (3H, m), 3. 66 (3H, s), 4. 80–4. 92 (1H, m), 6. 23 (2H, d, $J=8. 3$ Hz), 7. 03 (2H, d, $J=8. 3$ Hz)

【実施例221】

25 3-アミノ-2-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)プロピオン酸メチル・塩酸塩の合成

実施例220で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化

合物 348 mg を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 3.44 (1H, dd, $J=13.2, 6.9\text{ Hz}$), 3.63–3.80 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.22–4.28 (1H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)

【実施例 222】

3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)プロピオン酸の合成

実施例 220 で得られた化合物 (0.42 g)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 ml) およびメタノール (10 ml) の混合物を、室温下 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物に 5% クエン酸水溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を水洗乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; メタノール: 塩化メチレン = 5:95) で精製し、標記化合物 0.34 g を得た (収率 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1.35 (9H, s), 3.05–3.18 (1H, m), 3.32–3.41 (3H, m), 3.52–3.58 (1H, m), 6.50 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

【実施例 223】

3-アミノ-2-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)プロピオン酸・塩酸塩の合成

実施例 222 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 287 mg を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 3.40 (1H, dd, $J=13.2, 6.9\text{ Hz}$), 3.67 (1H, d

d, $J=13.2, 7.9\text{ Hz}$), 4.18 (1H, dd, $J=7.9, 6.9\text{ Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)

【実施例224】

5 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(4-チオウレイドフェニル)プロ
ピオン酸メチルの合成

実施例219で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物1.10gを得た(収率94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 1.41 (9H, s), 3.38-3.70 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.82-3.97 (1H, m), 5.04-5.16 (1H, m), 6.57 (2H, brs), 7.22 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 9.00 (1H, brs)

MS (m/z) 353 (M^+)

15 【実施例225】

3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(4-(S-エチルイソチオウレイ
ド)フェニル)プロピオン酸メチルの合成

実施例224で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてヨウ化エチルを用い、実施例29と同様にして標記化合物0.55gを得た(収率96%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.34 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.42 (9H, s), 2.92-3.08 (2H, m), 3.40-3.72 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.78-3.90 (1H, m), 4.67 (1H, br), 4.90-5.06 (1H, m), 6.78 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)

25

FAB-MS (m/z) 382 ($M^+ + 1$)

【実施例226】

3-アミノ-2-(4-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)プロピオン酸メチル・二塩酸塩の合成

- 5 実施例225で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物0.199 gを得た(収率83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

- δ : 1.41 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.24 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.44 (1H, dd, $J=13.2, 6.9\text{ Hz}$), 3.69-3.74 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.21-4.27 (1H, m), 7.44 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)
- 10 FAB-MS (m/z) 282 ($M^+ + 1$)

【実施例227】

N-(2-ニトロフェニルメチル)フタルイミドの合成

- 15 臭化2-ニトロフェニルメチルを出発原料とし、実施例117と同様にして標記化合物6.24 gを得た(収率96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

- δ : 5.31 (2H, s), 7.25-7.27 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.55 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.75-7.94 (4H, m), 8.11 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)
- 20

MS (m/z) 282 (M^+)

【実施例228】

N-(2-ニトロフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

- 25 実施例227で得られた化合物を出発原料とし、実施例118と同様にして標記化合物7.59 gを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.43 (9H, s), 4.57 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 5.30–5.43 (1H, m), 7.38–7.50 (1H, m), 7.62–7.64 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)

5 **【実施例229】**

N-(2-アミノフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例228で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物4.54gを得た(収率92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 1.42 (9H, s), 4.18 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 6.40–6.79 (1H, m), 6.85–7.23 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

MS (m/z) 222 (M^+)

【実施例230】

15 N-(2-チオウレイドフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例229で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物525mgを得た(収率26%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1.40 (9H, s), 4.26 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 5.38–5.57 (1H, m), 6.42 (2H, brs), 7.28–7.38 (4H, m), 9.27 (1H, brs)

MS (m/z) 281 (M^+)

【実施例231】

25 N-(2-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)カルバミン酸t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例 230 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 27 と同様にして標記化合物 0.60 g を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.34 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.43 (9H, s), 2.88
5 -3.06 (2H, m), 4.15 (2H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 4.80
(2H, br s), 5.25-5.38 (1H, m), 6.80 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.98 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.13-7.34
(2H, m)

MS (m/z) 309 (M^+)

10 【実施例 232】

N-(2-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)アミン・二塩酸
塩の合成

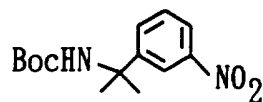
実施例 231 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 451 mg を得た (収率 86%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

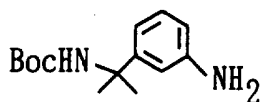
δ : 1.40 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.24 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.23 (2H, s), 7.47-7.64 (4H, m)

FAB-MS (m/z) 210 (M^++1)

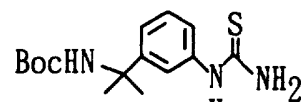
以下に実施例化合物の化学構造式を示す。



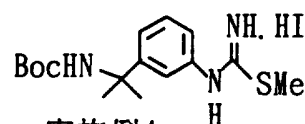
実施例1



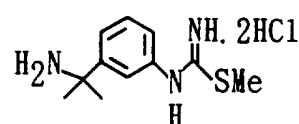
実施例2



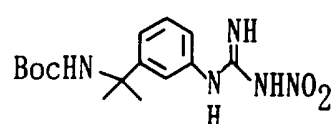
実施例3



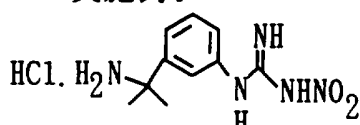
実施例4



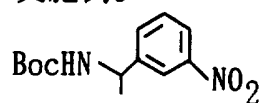
実施例5



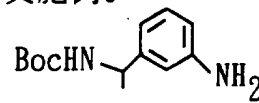
実施例6



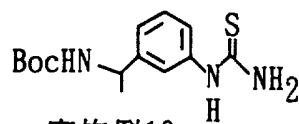
実施例7



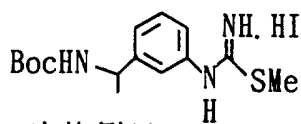
実施例8



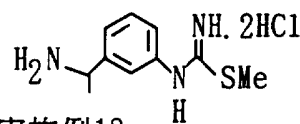
実施例9



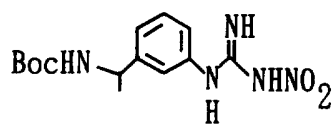
実施例10



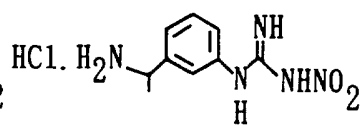
実施例11



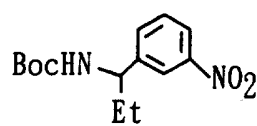
実施例12



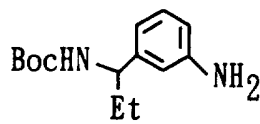
実施例13



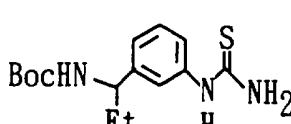
実施例14



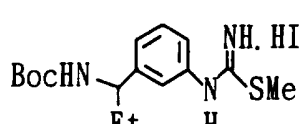
実施例15



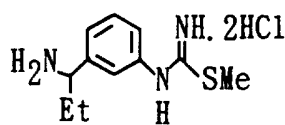
実施例16



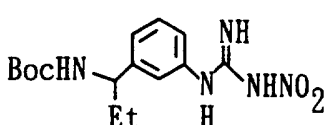
実施例17



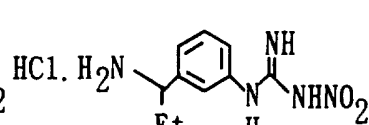
実施例18



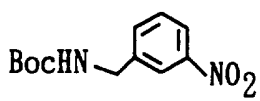
実施例19



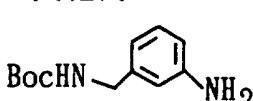
実施例20



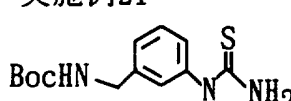
実施例21



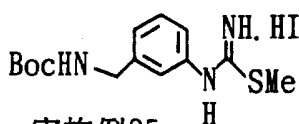
実施例22



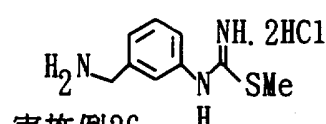
実施例23



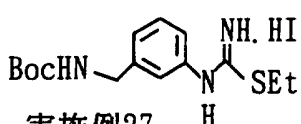
実施例24



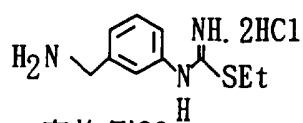
実施例25



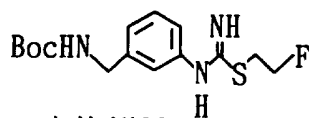
実施例26



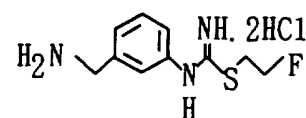
実施例27



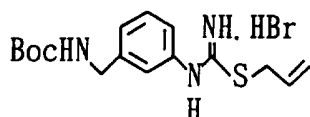
实施例28



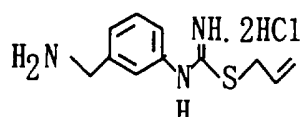
实施例29



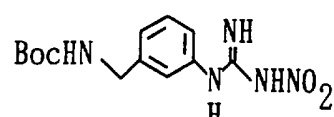
实施例30



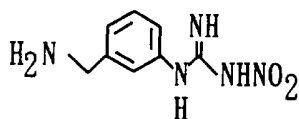
实施例31



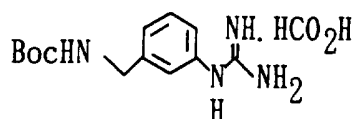
实施例32



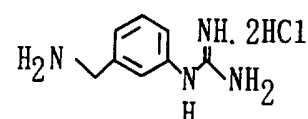
实施例33



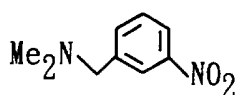
实施例34



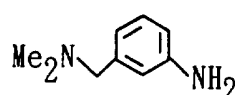
实施例35



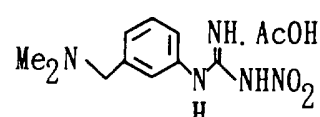
实施例36



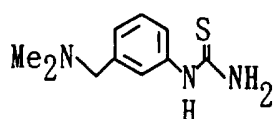
实施例37



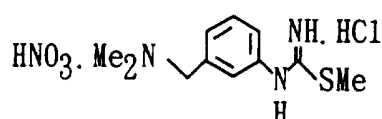
实施例38



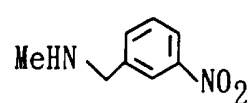
实施例39



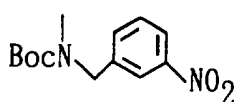
实施例40



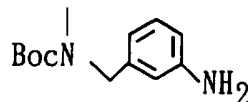
实施例41



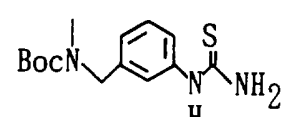
实施例42



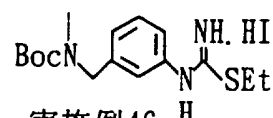
实施例43



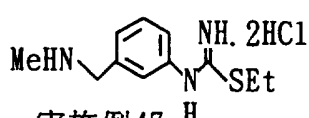
实施例44



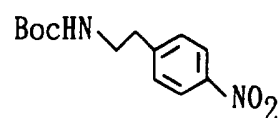
实施例45



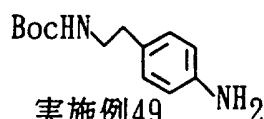
实施例46



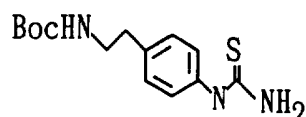
实施例47



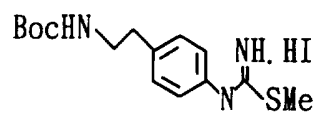
实施例48



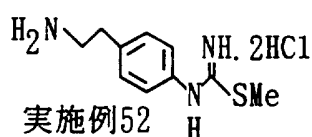
实施例49



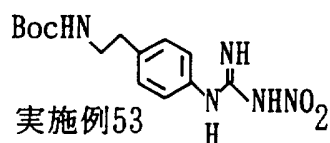
实施例50



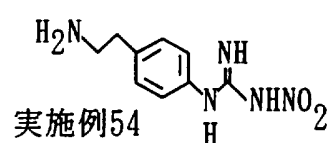
实施例51



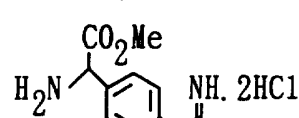
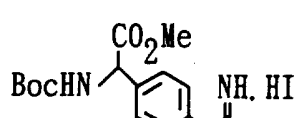
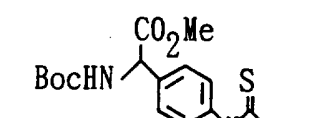
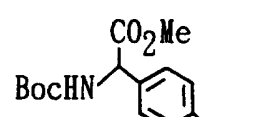
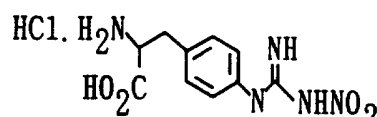
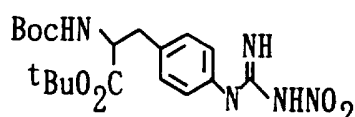
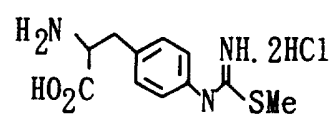
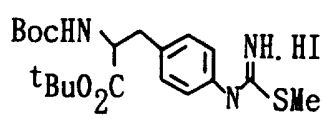
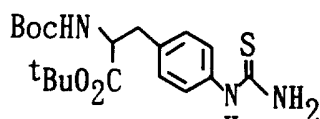
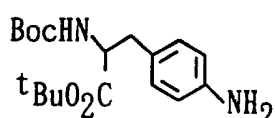
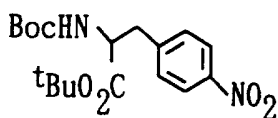
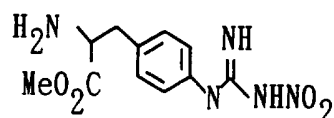
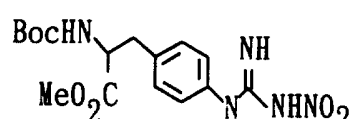
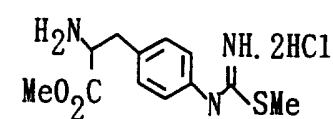
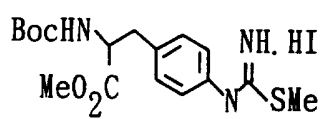
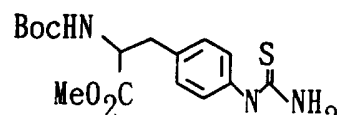
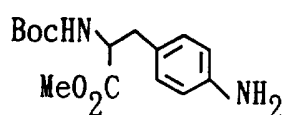
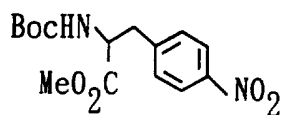
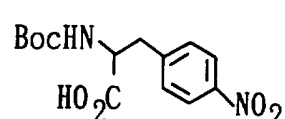
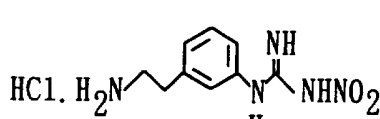
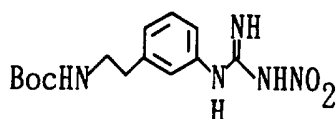
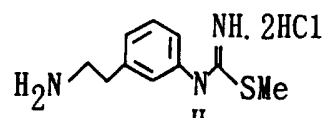
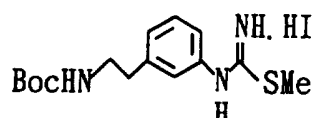
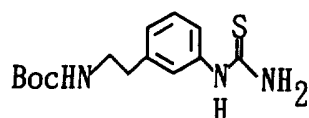
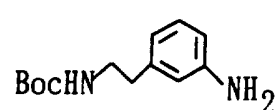
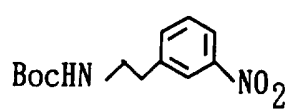
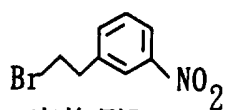
实施例52



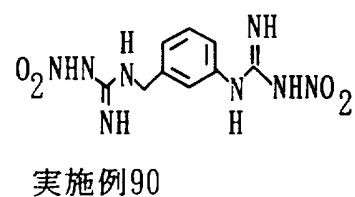
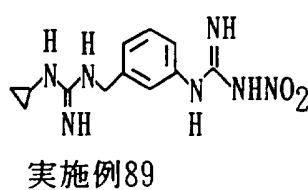
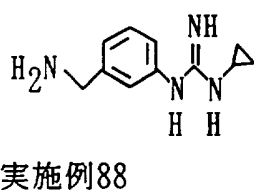
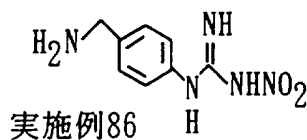
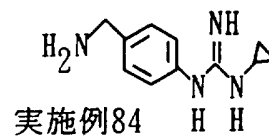
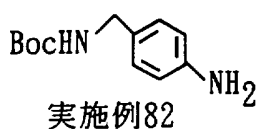
实施例53



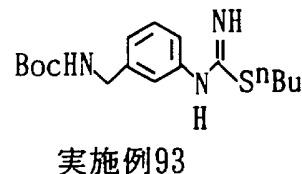
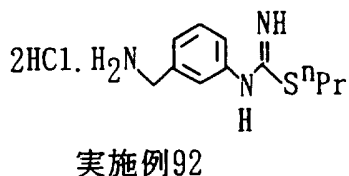
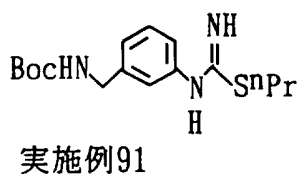
实施例54



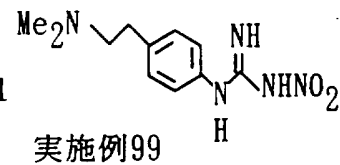
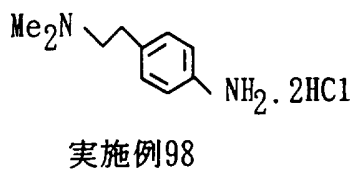
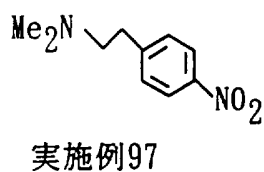
5



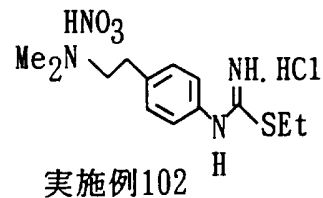
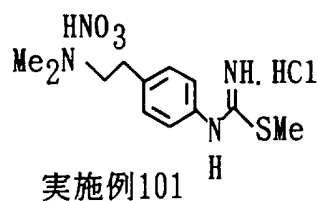
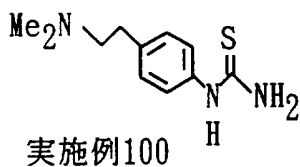
10



15



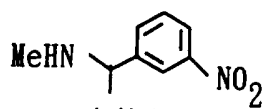
20



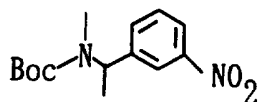
25



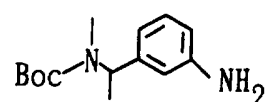
135



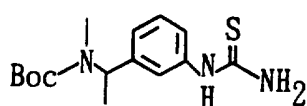
实施例105



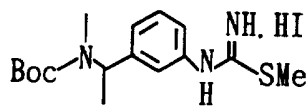
实施例106



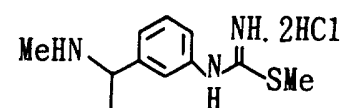
实施例107



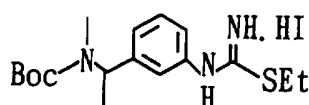
实施例108



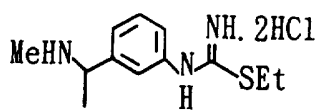
实施例109



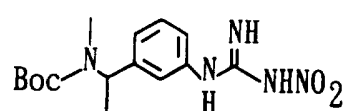
实施例110



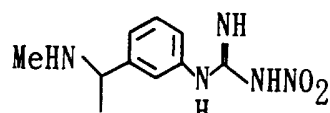
实施例111



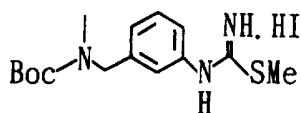
实施例112



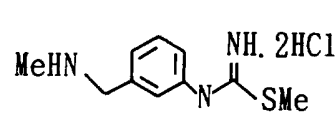
实施例113



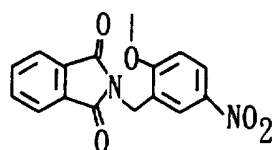
实施例114



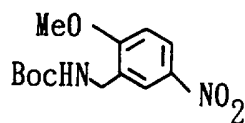
实施例115



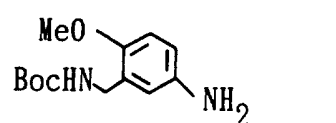
实施例116



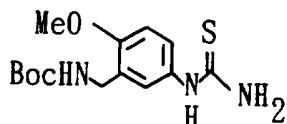
实施例117



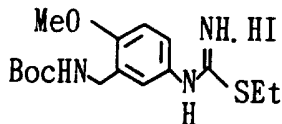
实施例118



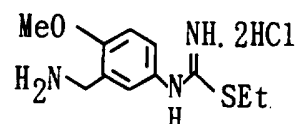
实施例119



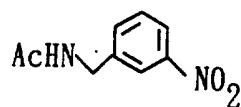
实施例120



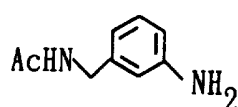
实施例121



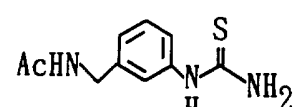
实施例122



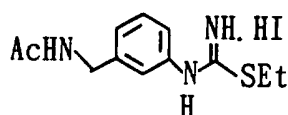
实施例123



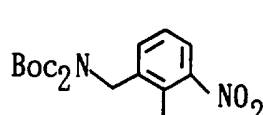
实施例124



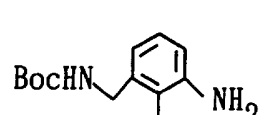
实施例125



实施例126

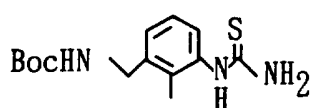


实施例127

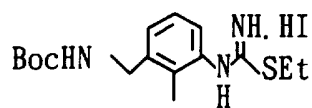


实施例128

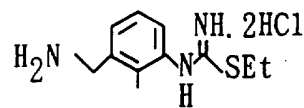
136



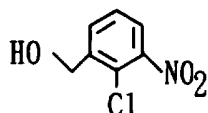
实施例129



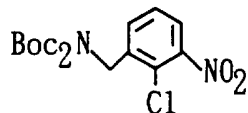
实施例130



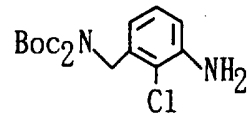
实施例131



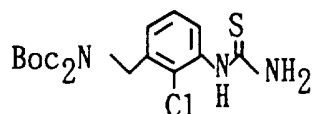
实施例132



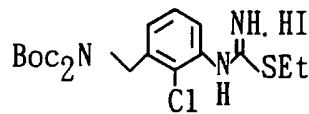
实施例133



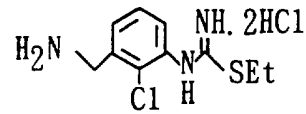
实施例134



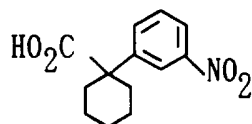
实施例135



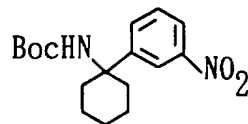
实施例136



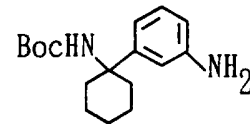
实施例137



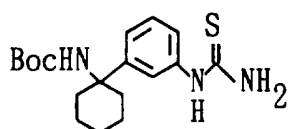
实施例138a



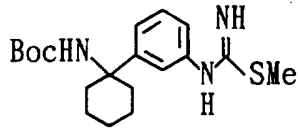
实施例138b



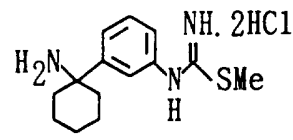
实施例139



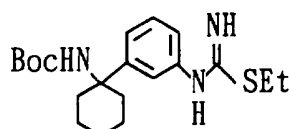
实施例140



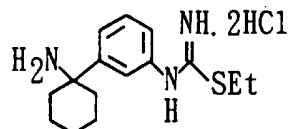
实施例141



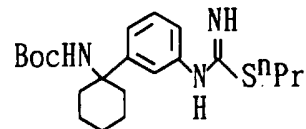
实施例142



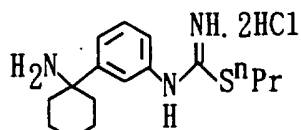
实施例143



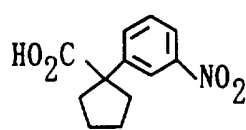
实施例144



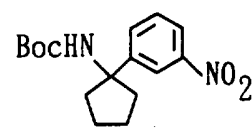
实施例145



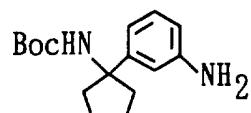
实施例146



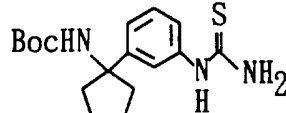
实施例147a



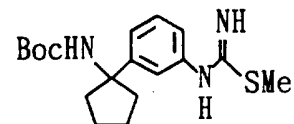
实施例147b



实施例148



实施例149



实施例150

5

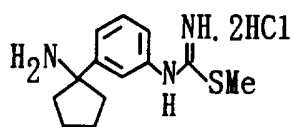
10

15

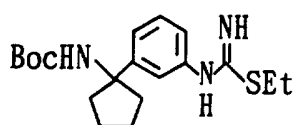
20

25

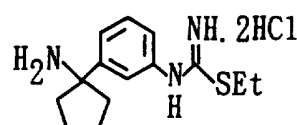
137



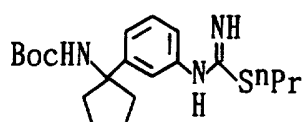
实施例151



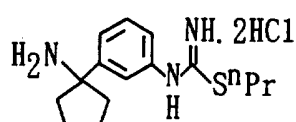
实施例152



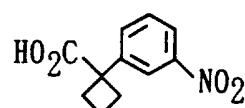
实施例153



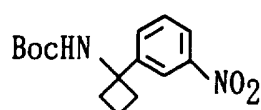
实施例154



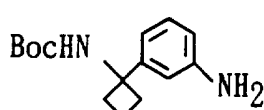
实施例155



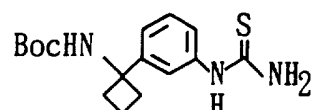
实施例156a



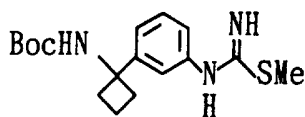
实施例156b



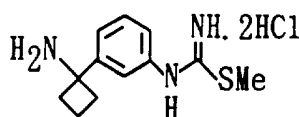
实施例157



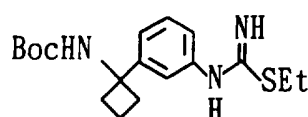
实施例158



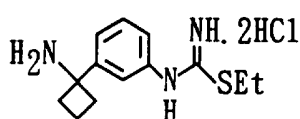
实施例159



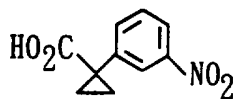
实施例160



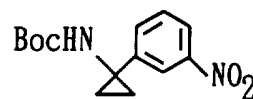
实施例161



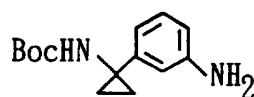
实施例162



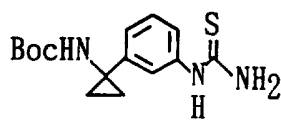
实施例163a



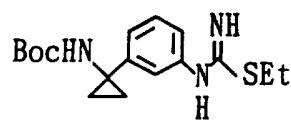
实施例163b



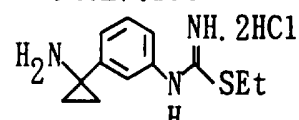
实施例164



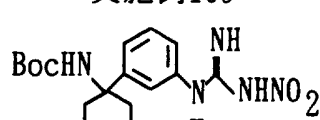
实施例165



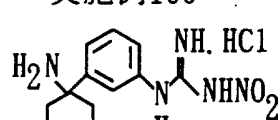
实施例166



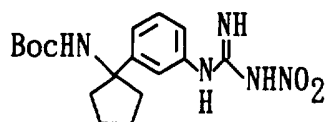
实施例167



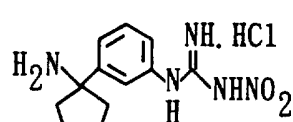
实施例168



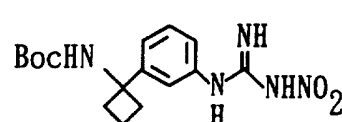
实施例169



实施例170

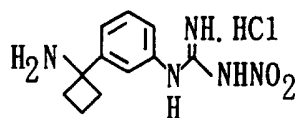


实施例171

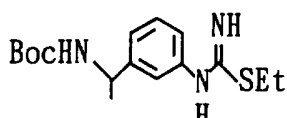


实施例172

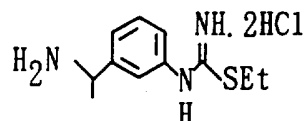
138



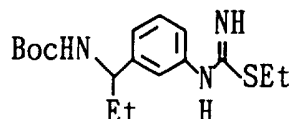
实施例173



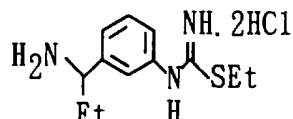
实施例174



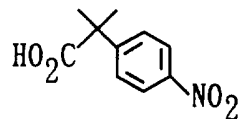
实施例175



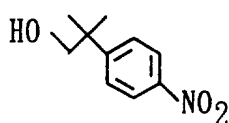
实施例176



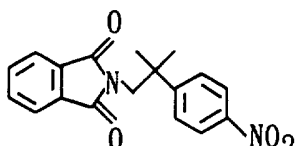
实施例177



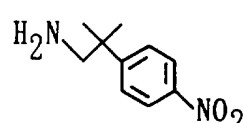
实施例178a



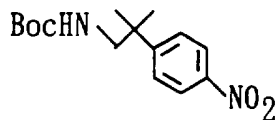
实施例178b



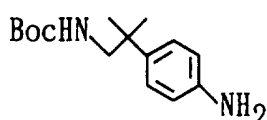
实施例179



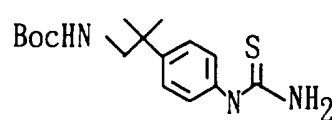
实施例180



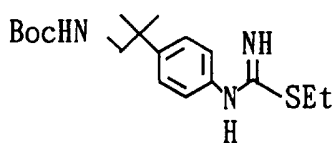
实施例181



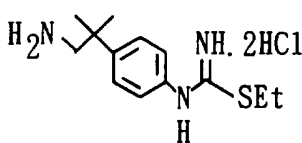
实施例182



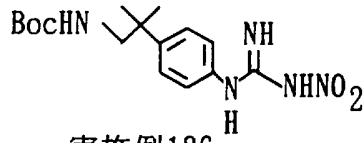
实施例183



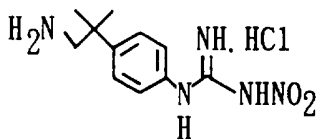
实施例184



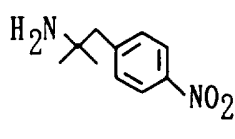
实施例185



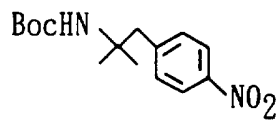
实施例186



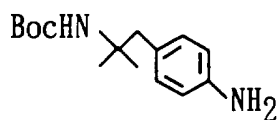
实施例187



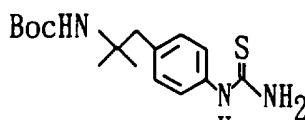
实施例188



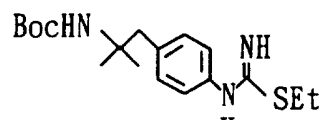
实施例189



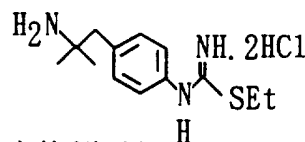
实施例190



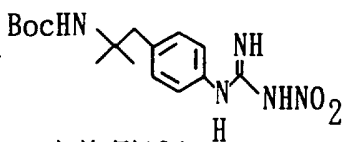
实施例191



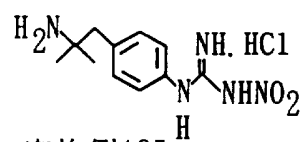
实施例192



实施例193

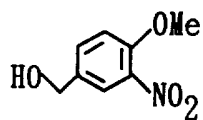


实施例194



实施例195

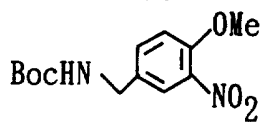
139



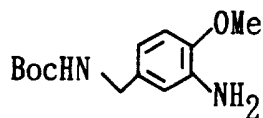
实施例196



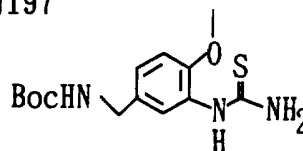
实施例197



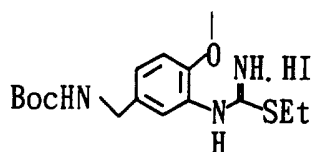
实施例198



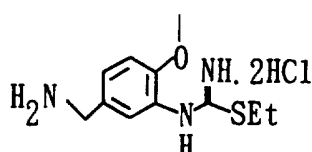
实施例199



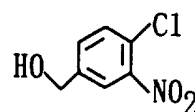
实施例200



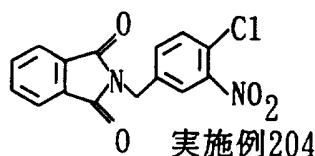
实施例201



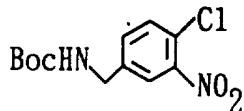
实施例202



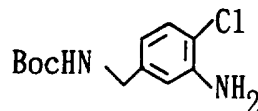
实施例203



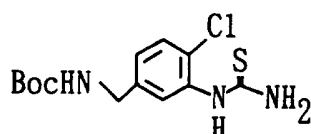
实施例204



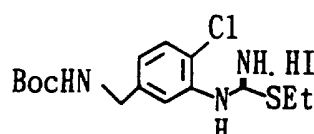
实施例205



实施例206



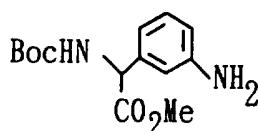
实施例207



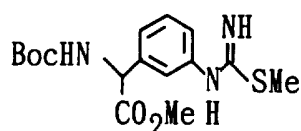
实施例208



实施例209



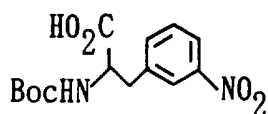
实施例210



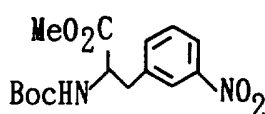
实施例211



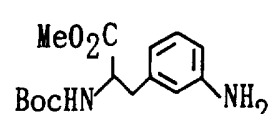
实施例212



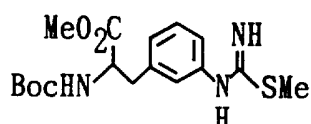
实施例213



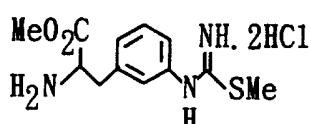
实施例214



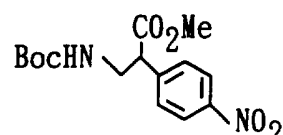
实施例215



实施例216

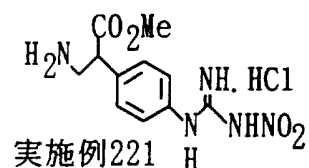
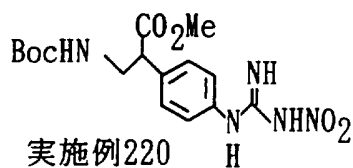
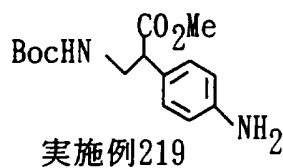


实施例217

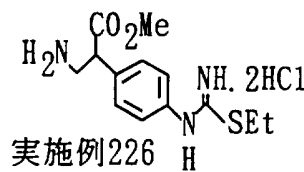
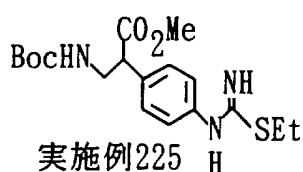
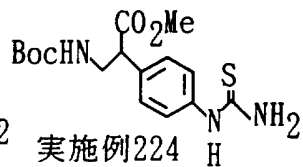
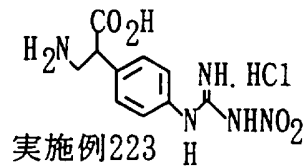
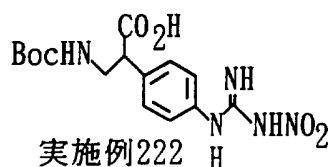


实施例218

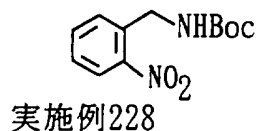
140



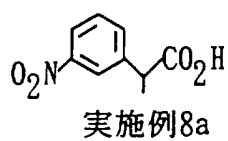
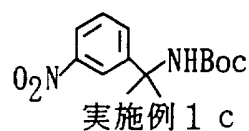
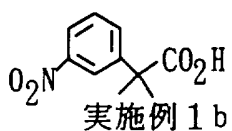
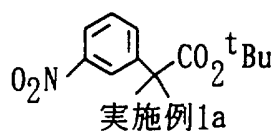
5



10



15



20



25

[試験例]

【試験例 1】

現在までに知られている 3 種類の NOS アイソフォームに対する本発明化合物の阻害作用を、既存の NOS 阻害剤と比較検討した。

5 対照化合物として、

L-NNA,

L-CPA,

L-MIN,

L-EIN,

10 N^ε-nitro-L-arginine methyl ester (L-N
AME),

N^ε-amino-L-arginine (L-AA),

L-NIO,

15 N^ε-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) を使用し
た。

N-cNOS の粗酵素標品は以下の手順で調製した。無処置の雄性 Sprague
Dawley (SD) 系ラット (体重 300-400 g) を断頭し、素早
く全脳を取り出し、氷上で大脳皮質を分取した。次いで、5 倍量の 50 mM T
ris-HCl, 1 mM DTT (pH 7.4) 溶液を加え、3 分間ホモゲナイ
ズし、これを 1,000 × g で 10 分間遠心した。得られた上清を、100,0
00 × g で 60 分間遠心し、最終的に得られた上清の可溶性細胞質画分を N-c
20 NOS の粗酵素標品とした。

E-cNOS の粗酵素標品は以下の手順で 2 種類調製した。

調製品 1

25 ウシ肺動脈血管内皮細胞株 (CPAE) を 20% FBS 含有の MEM 培地中で

培養した。数日後、これを0.25% trypsin, 1mM EDTA溶液で
フラスコから剥離し、適量の0.1Mの生理食塩水で希釈したリン酸緩衝溶液
(phosphate-buffered saline; PBS)(pH7.4)
を加え、1,000rpmで5分間遠心した。次に上清を捨て、同溶液を適当量
5 加え、1,000rpmで5分間遠心することによって細胞を洗浄した。さらに、
50mM Tris-HCl, 1mM DTT (pH7.4)でもう一度同様な
操作を行い細胞を洗浄した。沈査の細胞に適当量の50mM Tris-HCl,
1mM DTT (pH7.4)溶液を加え、3分間ホモゲナイズしたものをE-
cNOSの粗酵素標品とした。

10 調製品2

調製法1における細胞の洗浄操作の後に以下の操作を行った。

1% Triton X-100と1mM DTTを含む50mM Tris-H
Cl (pH7.4)を加え、1時間水中放置した。3分間ホモゲナイズした後、
さらに、攪拌を繰り返しながら30分間水中放置した。100,000×gで6
15 0分間遠心して得た上清をE-cNOSの粗酵素標品とした。

iNOSの粗酵素標品は以下の手順で調製した。LPS (10mg/kg)を
ラットに腹腔内投与し、6時間後に経心的に10U/mlのヘパリン含有の生理
食塩水で灌流した後、肺を摘出した。次いで、5倍量の50mM Tris-H
Cl, 1mM DTT (pH7.4)溶液を加え、3分間ホモゲナイズし、これ
20 を1,000×gで10分間遠心した。得られた上清を、今度は100,000
×gで60分間遠心し、最終的に得られる上清の可溶性細胞質画分をiNOSの
粗酵素標品とした。

NOS活性は、基本的に本発明者らが報告した方法に従い、基質の一つである
L-[³H] arginineから反応産物の一つであるL-[³H] citru
25 llineへの変換量を定量することによって測定した(Nagafuji e

t al., in Brain Edema IX (Ito et al. eds.) 60, pp. 285-288, 1994, Acta Neurochir., Springer-Verlag)。

反応液は、100 nM L- [³H] arginine, 可溶性分画 (6-2
5 0 μg/ml 蛋白), 1.25 mM CaCl₂, 1 mM EDTA, 10 μg
/ml calmodulin, 1 mM NADPH, 100 μM tetra
hydrobiopterine, 10 μM FAD, 10 μM FMN, 50
mM Tris-HCl (pH 7.4) から構成され、これに、本発明の化合物、
あるいは対照化合物を加えた。

10 L- [³H] arginine を加えて反応を開始し、37℃で10分間イン
キュベーションした後、50 mM Tris-HCl (pH 5.5), 1 mM
EDTA を2 ml 加え、氷中に置いて反応を停止させた。反応溶液を陽イオン交
換樹脂カラム (Dowex AG50WX-8, Na⁺ form, 3.2 ml)
に通して、未反応で残存する基質 L- [³H] arginine と反応産物であ
15 る L- [³H] citrulline を分離した。この溶出液と、さらに一定量
の蒸留水をカラムに通して得た溶出液をミニバイアルに入れ、L- [³H] ci
trulline を回収した。その後、シンチレーターを加え、放射能を液体シン
チレーションカウンターで計測し、L- [³H] citrulline を定量
した。N-cNOS と E-cNOS の活性は、CaCl₂ と calmoduli
20 n の存在下で検出される活性から CaCl₂ と calmodulin の非存在下
で検出される活性を差し引いて求めた。iNOS の活性は、CaCl₂ と cal
modulin の非存在下で検出した。粗酵素標品中の蛋白濃度は、バイオラッ
ド社のマイクロアッセイキットを用いて決定した。

25 表1に、試験化合物の各NOSアイソフォームに対するIC₅₀値(50%活性
阻害に必要な濃度)と、選択性を示す指標として、IC₅₀値の比を表示した。

表 1

三種類のNOSアイソフォームに対する試験化合物の阻害作用と選択性

実施例番号 または 対照化合物	IC50値 (nM)				IC50値の比				
	N-cNOS (pre. 1)	E-cNOS (pre. 2)	iNOS		E-cNOS (pre. 1) /N-cNOS	E-cNOS (pre. 2) /N-cNOS	iNOS/ N-cNOS	E-cNOS (pre. 1) /iNOS	E-cNOS (pre. 2) /iNOS
96	2.1	313.4	198.3	30.5	149.2	94.4	14.5	10.3	6.5
122	3.8	n. d.	3,525.3	30,497.9	n. d.	927.7	8,025.8	n. d.	0.1
175	4.0	n. d.	199.8	n. d.	n. d.	50.0	n. d.	n. d.	n. d.
171	5.0	n. d.	29.2	n. d.	n. d.	5.8	n. d.	n. d.	n. d.
104	5.2	138.9	117.8	86.5	26.7	22.7	16.6	1.6	1.4
28	5.5	130.1	n. d.	32.7	23.7	n. d.	5.9	4.0	n. d.
L-MIN	5.7	238.1	152.0	247.6	41.8	26.7	43.4	1.0	0.6
14	5.9	33.2	n. d.	3,681.3	5.6	n. d.	623.9	0.01	n. d.
21	5.9	35.0	n. d.	2,606.2	5.9	n. d.	441.7	0.01	n. d.
137	7.1	n. d.	484.6	n. d.	n. d.	68.3	n. d.	n. d.	n. d.
7	7.6	125.2	42.4	2,123.2	16.5	5.6	279.4	0.1	0.02
162	7.9	n. d.	575.7	n. d.	n. d.	72.9	n. d.	n. d.	n. d.
173	8.2	n. d.	24.1	n. d.	n. d.	2.9	n. d.	n. d.	n. d.
L-EIN	8.4	1,039.4	732.2	6,760.8	123.7	87.2	804.9	0.2	0.1
47	8.8	n. d.	72.9	n. d.	n. d.	8.3	n. d.	n. d.	n. d.
112	10.8	n. d.	407.6	n. d.	n. d.	37.7	n. d.	n. d.	n. d.
167	13.3	n. d.	365.8	n. d.	n. d.	27.5	n. d.	n. d.	n. d.
169	14.0	n. d.	41.5	n. d.	n. d.	3.0	n. d.	n. d.	n. d.
12	14.2	472.2	538.5	239.3	33.3	37.9	16.9	2.0	2.3
L-NNA	16.9	89.8	68.2	3,464.3	5.3	4.0	205.0	0.03	0.02
26	20.9	591.6	430.5	1,345.9	28.3	20.6	64.4	0.4	0.3
153	22.2	n. d.	422.8	n. d.	n. d.	19.0	n. d.	n. d.	n. d.
5	23.4	685.2	429.2	448.7	29.3	18.3	19.2	1.5	1.0
L-CPA	27.3	1,477.9	986.6	7,153.9	54.1	36.1	262.0	0.2	0.1
116	28.2	n. d.	346.7	n. d.	n. d.	12.3	n. d.	n. d.	n. d.
102	28.6	n. d.	516.6	n. d.	n. d.	18.1	n. d.	n. d.	n. d.
52	35.2	2,021.2	483.5	2,760.6	57.4	13.7	78.4	0.7	0.2
160	36.6	n. d.	477.2	n. d.	n. d.	13.0	n. d.	n. d.	n. d.
144	37.5	n. d.	898.2	n. d.	n. d.	24.0	n. d.	n. d.	n. d.
151	37.6	n. d.	262.3	n. d.	n. d.	7.0	n. d.	n. d.	n. d.
142	44.0	n. d.	662.6	n. d.	n. d.	15.1	n. d.	n. d.	n. d.
226	57.9	n. d.	1,436.8	n. d.	n. d.	24.8	n. d.	n. d.	n. d.

表1 (続き)

三種類のNOSアイソフォームに対する試験化合物の阻害作用と選択性

実施例番号 または 対照化合物	IC50値 (nM)				IC50値の比				
	N-cNOS (pre. 1)	E-cNOS (pre. 2)	iNOS		E-cNOS (pre. 1) /N-cNOS	E-cNOS (pre. 2) /N-cNOS	iNOS/ N-cNOS	E-cNOS (pre. 1) /iNOS	E-cNOS (pre. 2) /iNOS
110	58.1	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
54	67.0	88.5	n. d.	5,023.4	1.3	n. d.	75.0	0.02	n. d.
L-NAME	79.4	985.4	923.0	13,533.1	12.4	11.6	170.4	0.1	0.1
19	88.4	1,029.2	n. d.	2,404.4	11.6	n. d.	27.2	0.4	n. d.
39	116.4	205.5	n. d.	22,856.0	1.8	n. d.	196.4	0.01	n. d.
41	121.0	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
L-AA	152.5	523.5	167.0	1,281.0	3.4	1.1	8.4	0.4	0.1
30	162.6	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
60	170.6	1,894.5	n. d.	6,745.3	11.1	n. d.	39.5	0.3	n. d.
101	217.3	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
212	221.1	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
62	250.0	731.0	n. d.	>100,000	2.9	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
L-NIO	277.0	2,225.5	1,226.3	457.8	8.0	4.4	1.7	4.9	2.7
34	280.8	52.2	n. d.	6,760.8	0.2	n. d.	24.1	0.01	n. d.
185	298.6	n. d.	3,165.1	n. d.	n. d.	10.6	n. d.	n. d.	n. d.
L-NMMA	337.8	950.7	389.6	3,480.9	2.8	1.2	10.3	0.3	0.1

(注) 1. 「n. d.」は測定しなかったことを意味する。

2. 「pre. 1」は調製品1を意味する。

3. 「pre. 2」は調製品2を意味する。

表1より、以下の4点が明らかである。

1. 実施例28、96、104、122、171、175の化合物は、既存のNOS阻害剤の中では最強のN-cNOS阻害活性を示したL-MINよりも強い阻害活性を有する。

2. 実施例96の化合物は、E-cNOS（調製品1）との選択性に於いて、公知のNOS阻害剤の中では最も優れたN-cNOS選択的阻害活性を示したL-EINに優るN-cNOS選択的阻害活性を有する。

3. 実施例96、122の化合物は、E-cNOS（調製品2）との選択性に於

いて、公知のNOS阻害剤の中では最も優れたN-cNOS選択的阻害活性を示したL-EINに優るN-cNOS選択的阻害活性を有する。

4. 実施例122の化合物は、iNOSとの選択性に於いて、既存のNOS阻害剤の中では最も優れたN-cNOS選択的阻害活性を示したL-EINに優るN-cNOS選択的阻害活性を有する。

5. 実施例12、28、96、104の化合物は、既存のNOS阻害剤の中では最強のiNOS阻害作用を示したL-MINよりも強いiNOSを有する。

【試験例2】

本発明化合物を用いて、ラットの局所脳虚血モデルに対する作用を検討した。

10 ラット左中大脳動脈 (middle cerebral artery, MCA) 閉塞による局所脳虚血モデルは、本発明者らが報告した方法に従って作製した (Nagafuji et al., Neurosci. Lett. 147, 159-162, 1992; Nagafuji et al., in Brain Edema IX (Ito et al. eds.) 60, pp. 285-288, 1994, Acta Neurochir., Springer-Verlag)。

20 即ち、8～9週齢の雄性SD系ラットを2%ハロセン (70%N₂O, 30% O₂で希釈) 吸入にて麻酔導入、1%ハロセン吸入にて維持し、手術台上に側臥位に固定した。左外耳孔と外眼角の中間に線上皮膚切開をおき、側頭筋の前縁に沿って下方は頬骨弓まで切開した。側頭筋、眼窩内脂肪組織、及び眼球は摘出し、抗生剤含有の生理食塩水に浸した。眼窩の奥は、出血を防ぐために双極性凝固器を用いて焼灼した。手術用顕微鏡下で、側頭骨底部の奥に認められ側頭筋内側を走行する三叉神経第3枝が出る卵円孔と眼窩裂の中間に、マイクロドリルで径3mm位の小孔を開けた。薄い骨を一層残し、マイクロフックとマイクロ持針器を用いてこれを除去した。続いて、27G針とマイクロフックを用いて硬膜とクモ

膜を僅かに切り、レンズ核線条体動脈 (lenticulostriate artery, LSA) との分岐部のMCA本幹をミニクリップを用いて閉塞した後、双極性凝固器を用いて焼灼切断した。LSAも焼灼切断した。最後に、摘出した側頭筋と眼内容物を手術腔内に充填して創を閉じた。術中は、右側頭筋肉と直腸内温度をモニターし、37℃付近で一定に保った。

5 対照溶媒 (0.9%生理食塩水、 $10\mu\text{l/h}$) あるいは実施例96の化合物 ($0.6, 6\mu\text{g/kg/h}$) は、MCA閉塞後からAlzetの浸透圧ポンプをラットの皮下に埋め込み、右大腿静脈から48時間持続投与した。脳内水分含量の測定は、乾燥重量法で行なった (Nagafuji et al., Neurosci. Lett. 147, 159-162, 1992)。即ち、MCA閉塞48時間後にラットを断頭し、60秒以内に取り出した左右大脳半球の湿重量をそれぞれ化学天秤で90秒以内に測定し、その後、105℃のオーブン中で3日間乾燥し、乾燥重量を測定した。脳内水分含量は、 $[(\text{湿重量} - \text{乾燥重量}) / (\text{湿重量}) \times 100\%]$ で求め、各個体の右大脳半球内水分量に対する左大脳半球内水分量の割合を図1に示した。

15 図中の値は、全て平均値±標準誤差で表示し、弧内に動物の例数を示した。統計学的解析は、ノンパラメトリックなDunnett型多重比較検定を行い、危険率 (P値) が0.05未満である場合を統計学的に有意であると見なした。

20 図1に示す様に、MCA閉塞48時間後に生理食塩水投与群の左大脳半球 (患側) 内の水分含量は、右大脳半球 (健常側) 内のそれに対して約104.25%に増大し、明らかな浮腫形成を示した。この左大脳半球内の水分含量の増大は、実施例96の化合物の投与により用量依存的に改善され、その作用は $6\mu\text{g/kg/h}$ の投与群では5%未満の危険率で有意であった。尚、右大脳半球内の水分含量の絶対値は、群間で有意な差は認められなかった。

25 以上の実験成績は、実施例96を初めとする本発明化合物が、脳血管障害の治

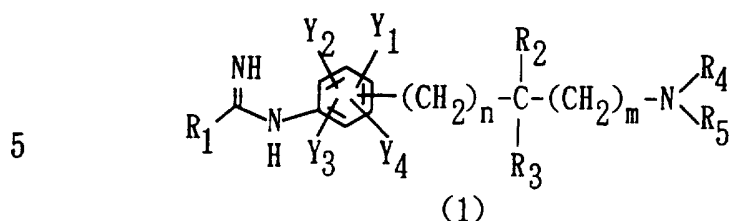
療目的として有効かつ好ましい利点を提供することを開示するものである。

産業上の利用可能性

本発明化合物は、既存のNOS阻害剤よりも強い脳内N-cNOS阻害活性を示し、また、NOSのアイソフォームの中でも特に脳内N-cNOSに選択的な阻害作用を有し、脳血管障害（特に閉塞性脳血管障害の超急性期から亜急性期）を始めとして、アルツハイマー病、頭痛や痛み、モルヒネ耐性や依存に対する治療剤として有用である。また、本発明化合物は、既存のNOS阻害剤に比し優れたiNOS阻害作用を有し、敗血症ショック、慢性関節リウマチ、変形性関節症、ウイルス性または非ウイルス性感染症、糖尿病に対する治療剤としても有用である。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



(式中、

R_1 は、 SR_6 または NHR_7 を示し；

10 ここで、 R_6 は、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基を示し；

R_7 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～8のアルキル基、または、ニトロ基を示す；

15 R_2 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基、カルボキシル基を示すか、または、 R_3 と一緒に3～8員環を形成してもよい；

R_3 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を示すか、または、 R_2 と一緒に3～8員環を形成してもよい；

20 R_4 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基、アルキル部分が置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基、窒素原子上において直鎖もしくは分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～8のアルキル基またはニトロ基で置換されていてもよいアミノ基を示すか、または、 R_5 と

25

一緒になって3～8員環を形成してもよい；

R₅は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基を示すか、または、R₄と一緒に3～8員環を形成してもよい；

- 5 Y₁、Y₂、Y₃、Y₄は、同一または異なっているいてもよく、各々、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、1～3個のハロゲン原子で置換されているてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されているてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基、アルキル部分が1～3個のハロゲン原子で置換されているてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基、NY₅Y₆、COY₇を示し；
- 10

ここで、Y₅、Y₆は、同一または異なっているいてもよく、各々、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基を示す；

15

また、Y₇は、水素原子、水酸基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基、NY₅Y₆を示す；

20

ここで、Y₅、Y₆は、同一または異なっているいてもよく、各々、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基を示す；

- 25 n、mは、各々、0または1の整数を示す)

で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

2. 一般式(1)において、

R_1 が、 SR_6 であり、ここで、 R_6 は、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基であり；

R_2 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、カルボキシル基であるか、または、 R_3 と一緒になって3～8員環を形成し；

R_3 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_2 と一緒になって3～8員環を形成し；

R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、アルキル部分が置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基または、窒素原子上において直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～8のアルキル基またはニトロ基で置換されていてもよいアミノ基であるか、または、 R_5 と一緒になって3～8員環を形成し；

R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基であるか、または、 R_4 と一緒になって3～8員環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6の

アルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、アルキル部分が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 COY_7 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコシカルボニル基である；

また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；

n 、 m が、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

3. 一般式(1)において、

R_1 が、 SR_6 であり、ここで、 R_6 は、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であり；

R_2 、 R_3 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖また

は分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_2 , R_3 が一緒になって3～8員環を形成し；

R_4 , R_5 が、水素原子であり；

5 Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されているともよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されているともよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、アルキル
10 部分が1～3個のハロゲン原子で置換されているともよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 COY_7 であり；

ここで、 Y_5 , Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基である；

15 また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

20 ここで、 Y_5 , Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；

25

n、mが、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

4. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、m-置換であり；

5 R_1 が、メチルチオ基またはエチルチオ基であり；

R_2 が、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_3 と一緒になって3～8員環を形成し；

R_3 が、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_2 と一緒になって3～8員環を形成し；

10 R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、アルキル部分が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 COY_7 であり；

20 ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基である；

25

また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

- 5 ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；

n 、 m が、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

- 10 5. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；

R_1 が、メチルチオ基またはエチルチオ基であり；

R_2 、 R_3 が、水素原子であり；

- 15 R_4 が、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_5 と一緒に3～8員環を形成し；

R_5 が、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_4 と一緒に3～8員環を形成し；

- 20 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、アルキル部分が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキ
- 25

ルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 COY_7 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているいてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基である；

また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているいてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；

n 、 m が、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

6. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；

R_1 が、メチルチオ基または、エチルチオ基であり；

R_2 が、水素原子または、メチル基または、エチル基であり；

R_3 が、水素原子または、メチル基であり；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なっているいてもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6の

アルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、アルキル部分が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 COY_7 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基である；

また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；

n 、 m が、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

7. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 p -置換であり；

R_1 が、メチルチオ基または、エチルチオ基であり；

R_2 が、水素原子または、メチル基または、エチル基であり；

R₃が、水素原子または、メチル基であり；

R₄、R₅が、水素原子であり；

Y₁、Y₂、Y₃、Y₄が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3
5 個のハロゲン原子で置換されているとしてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されているとしてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、アルキル部分が1～3個のハロゲン原子で置換されているとしてもよい直鎖または分岐鎖状の炭
10 素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、NY₅Y₆または、COY₇であり；

ここで、Y₅、Y₆が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル
15 基または環状の炭素数3～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基である；

また、Y₇が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分
20 が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、NY₅Y₆であり；

ここで、Y₅、Y₆が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；

25 n、mが、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能

な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

8. 一般式(1)において、

5 R_1 が、 NHR_7 であり、ここで、 R_7 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～8のアルキル基または、ニトロ基であり；

R_2 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、カルボキシル基であるか、または、 R_3 と一緒にになって3～8員環を形成し；

10 R_3 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_2 と一緒にになって3～8員環を形成し；

R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、窒素原子上において直鎖または分岐鎖状の炭素数1
15 ～6のアルキル基または環状の炭素数3～8のアルキル基またはニトロ基で置換されていてよいアミノ基であるか、または、 R_5 と一緒にになって3～8員環を形成し；

R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_4 と一緒にになって3～8員環を形成し；

20 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル
25 基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、アルキル

部分が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 COY_7 であり；

5 ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基である；

10 また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

15 ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；

n 、 m が、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

9. 一般式(1)において、

20 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；
 R_1 が、 NHR_7 であり、ここで、 R_7 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～8のアルキル基、または、ニトロ基であり；

25 R_2 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアル

コキシカルボニル基または、カルボキシル基であるか、または、 R_3 と一緒に
て3～8員環を形成し；

R_3 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であ
るか、または、 R_2 と一緒にになって3～8員環を形成し；

5 R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基また
は、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアル
コキシカルボニル基または、窒素原子上において直鎖または分岐鎖状の炭素数1
～6のアルキル基、環状の炭素数3～8のアルキル基、またはニトロ基で置換さ
れていてもよいアミノ基であるか、または、 R_5 と一緒にになって3～8員環を
10 形成し；

R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であ
るか、または、 R_4 と一緒にになって3～8員環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、
ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3
15 個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6の
アルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素
数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル
基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、アルキル
部分が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭
20 素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキ
ルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 COY_7 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、
直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のア
ルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル
25 基または環状の炭素数3～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基または、

アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシカルボニル基である；

また、Y₇が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシ基または、
5 NY₅Y₆であり；

ここで、Y₅、Y₆が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基である；

10 n、mが、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

10. 一般式(1)において、

R₁が、ニトロアミノ基であり；

15 R₂、R₃が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるか、または、R₂、R₃が、一緒になって3～8員環を形成し；

R₄、R₅が、水素原子であり；

20 Y₁、Y₂、Y₃、Y₄が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 2～6 のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 2～6 のアルキニル基または、アルキル部分が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキ

25

ルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 COY_7 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基である；

また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；

n 、 m が、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

11. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；

R_1 が、ニトロアミノ基であり；

R_2 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_3 と一緒に3～8員環を形成し；

R_3 が、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_2 と一緒に3～8員環を形成し；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、

ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、アルキル部分が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 COY_7 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基である；

また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；

n 、 m が、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

12. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；

R_1 が、ニトロアミノ基であり；

R_2 が、水素原子または、メチル基または、エチル基であり；

R_3 が、水素原子または、メチル基であり；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

5 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、アルキル部分が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 COY_7 であり；

10 ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基である；

15 また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

20 ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のア

25

ルキル基である；

n、mが、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

13. 一般式(1)において、

- 5 Y₁、Y₂、Y₃、Y₄以外の置換基のベンゼン核置換位置が、p-置換であり；
R₁が、ニトロアミノ基であり；
R₂が、水素原子または、メチル基または、エチル基であり；
R₃が、水素原子または、メチル基であり；
R₄、R₅が、水素原子であり；
- 10 Y₁、Y₂、Y₃、Y₄が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、アルキル部分が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、NY₅Y₆または、COY₇であり；
- 15 ここで、Y₅、Y₆が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基である；
- 20 また、Y₇が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1
- 25

～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

5 ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；

n 、 m が、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

14. 一般式(1)において、

10 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；

R_1 が、ニトロアミノ基であり；

R_2 、 R_3 が、水素原子であり；

R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_5 と一緒になって3～8員環を形成し；

15 R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_4 と一緒になって3～8員環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、アルキル部分が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 COY_7 であり；

20

25

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基または、
5 アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基である；

また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、
10 NY_5Y_6 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；

n 、 m が、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。
15

15. 一般式(1)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする脳血管障害治療剤。

16. 脳血管障害の病型が脳出血であることを特徴とする請求項15記載の治療剤。
20

17. 脳血管障害の病型がくも膜下出血であることを特徴とする請求項15記載の治療剤。

18. 脳血管障害の病型が脳梗塞であることを特徴とする請求項15記載の治療剤。

19. 脳血管障害の病型が脳浮腫であることを特徴とする請求項15記載の
25

治療剤。

20. 一般式(1)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするアルツハイマー病治療剤。

5 21. 一般式(1)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする鎮痛剤。

10 22. 一般式(1)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするモルヒネ耐性や依存に対する治療剤。

23. 一般式(1)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする敗血症ショック治療剤。

15 24. 一般式(1)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする慢性関節リウマチ治療剤。

25 25. 一般式(1)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする変形性関節症治療剤。

20 26. 一般式(1)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするウイルスまたは非ウイルス性感染症治療剤。

25 27. 一般式(1)で表わされる化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする糖尿病治療剤。

28. N- (5- (S-エチルイソチオウレイド) -2-メトキシフェニルメチル) アミンであることを特徴とする請求項1記載の化合物または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする脳血管障害治療剤。

5 29. 脳血管障害の病型が脳出血であることを特徴とする請求項28記載の治療剤。

30. 脳血管障害の病型がくも膜下出血であることを特徴とする請求項28記載の治療剤。

31. 脳血管障害の病型が脳梗塞であることを特徴とする請求項28記載の治療剤。

10 32. 脳血管障害の病型が脳浮腫であることを特徴とする請求項28記載の治療剤。

33. N- (1-メチル-1- (3- (S-メチルイソチオウレイド) フェニル) エチル) アミン、

15 N- (1-メチル-1- (3- (N'-ニトログアニジノ) フェニル) エチル) アミン、

N- (1- (3- (S-メチルイソチオウレイド) フェニル) エチル) アミン、

N- (1- (3- (N'-ニトログアニジノ) フェニル) エチル) アミン、

N- (1- (3- (N'-ニトログアニジノ) フェニル) プロピル) アミン、

N- (3- (S-メチルイソチオウレイド) フェニルメチル) アミン、

20 N- (3- (S-エチルイソチオウレイド) フェニルメチル) アミン、

N- (3- (S-エチルイソチオウレイド) フェニルメチル) メチルアミン、

N- (4- (S-メチルイソチオウレイド) フェニルエチル) アミン、

N- (1-メチル-1- (3- (S-エチルイソチオウレイド) フェニル) エチル) アミン、

25 N- (4- (S-エチルイソチオウレイド) フェニルエチル) ジメチルアミン、

N- (4- (S-エチルイソチオウレイド) フェニルエチル) アミン、

N- (3- (S-メチルイソチオウレイド) フェニルメチル) メチルアミン、

N- (1- (3- (S-エチルイソチオウレイド) フェニル) エチル) メチル
アミン、

5 N- (1- (3- (S-エチルイソチオウレイド) フェニル) シクロペンチル)
アミン、

N- (1- (3- (N'-ニトログアニジノ) フェニル) シクロペンチル) ア
ミン、

10 N- (1- (3- (S-メチルイソチオウレイド) フェニル) シクロヘキシル)
アミン、

N- (1- (3- (S-エチルイソチオウレイド) フェニル) シクロヘキシル)
アミン、

N- (1- (3- (N'-ニトログアニジノ) フェニル) シクロヘキシル) ア
ミン、

15 N- (1- (3- (S-エチルイソチオウレイド) フェニル) エチル) アミン、

N- (1- (3- (N'-ニトログアニジノ) フェニル) シクロブチル) アミ
ン、

N- (1- (3- (S-メチルイソチオウレイド) フェニル) シクロブチル)
アミン、

20 N- (1- (3- (S-エチルイソチオウレイド) フェニル) シクロブチル)
アミン、

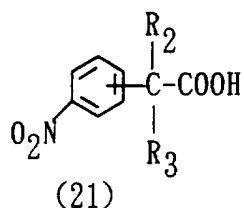
N- (1- (3- (S-エチルイソチオウレイド) フェニル) シクロプロピル)
アミン、

25 N- (5- (S-エチルイソチオウレイド) -2-メトキシフェニルメチル)
アミン、

からなる化合物群から選択される請求項 1 記載の化合物またはその可能な光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

3 4. 一般式 (2 1)

5



(式中、

10

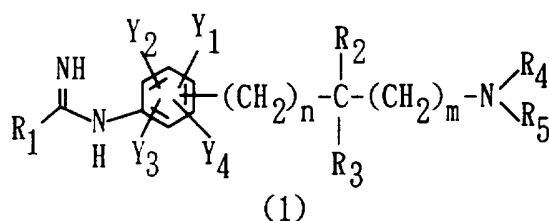
R_2 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基を示すか、または、 R_3 と一緒になって 3～8 員環を形成してもよい；

R_3 は、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基を示すか、または、 R_2 と一緒になって 3～8 員環を形成してもよい)

で表される化合物またはその光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

3 5. 一般式 (1)

15



(式中、

20

R_1 は、 SR_6 または NHR_7 を示し；

ここで、 R_6 は、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数 2～6 のアルケニル基を示し；

R_7 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基、環状の炭素数 3～8 のアルキル基、または、ニトロ基を示す；

25

R_2 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基、アルキル

部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシカルボニル基、カルボキシル基を示すか、または、 R_3 と一緒に becoming 3～8 員環を形成してもよい；

R_3 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基を示すか、
5 または、 R_2 と一緒に becoming 3～8 員環を形成してもよい；

R_4 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシカルボニル基、窒素原子上において直鎖もしくは分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～8 のアルキル基またはニトロ基で置換されていてもよい
10 アミノ基を示すか、または、 R_5 と一緒に becoming 3～8 員環を形成してもよい；

R_5 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基を示すか、
または、 R_4 と一緒に becoming 3～8 員環を形成してもよい；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 は、各々、水素原子を示し；

n は、0 または 1 の整数を示し；

15 m は、0 を示す)

で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

36. 一般式 (1) において、

R_1 が、 SR_6 であり、ここで、 R_6 は、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数 2～6 のアルケニル基であり；
20

R_2 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、カルボキシル基であるか、または、 R_3 と一緒に becoming 3～8 員環を形成し；
25

R_3 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_2 と一緒になって3～8員環を形成し；

R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、窒素原子上において直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～8のアルキル基またはニトロ基で置換されていてもよいアミノ基であるか、または、 R_5 と一緒になって3～8員環を形成し；

R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_4 と一緒になって3～8員環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

n が、0または1の整数であり；

m が、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

37. 一般式(1)において、

R_1 が、 SR_6 であり、ここで、 R_6 は、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であり；

R_2 、 R_3 が、同一または異なってもよく、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であり；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

n が、0または1の整数であり；

m が、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

38. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；

R_1 が、メチルチオ基またはエチルチオ基であり；

R_2 が、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_3 と一緒にになって3～8員環を形成し；

5 R_3 が、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_2 と一緒にになって3～8員環を形成し；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

n が、0または1の整数であり；

10 m が、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

39. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；

R_1 が、メチルチオ基またはエチルチオ基であり；

15 R_2 、 R_3 が、水素原子であり；

R_4 が、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_5 と一緒にになって3～8員環を形成し；

R_5 が、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_4 と一緒にになって3～8員環を形成し；

20 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

n が、0または1の整数であり；

m が、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

40. 一般式(1)において、

25 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；

R_1 が、メチルチオ基または、エチルチオ基であり；

R_2 が、水素原子または、メチル基または、エチル基であり；

R_3 が、水素原子または、メチル基であり；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

5 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

n 、 m が、ともに0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

41. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 p -置換であり；

10 R_1 が、メチルチオ基または、エチルチオ基であり；

R_2 が、水素原子または、メチル基または、エチル基であり；

R_3 が、水素原子または、メチル基であり；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

15 n が、1であり；

m が、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

42. 一般式(1)において、

20 R_1 が、 NHR_7 であり、ここで、 R_7 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～8のアルキル基または、ニトロ基であり；

R_2 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、カルボキシル基であるか、または、 R_3 と一緒にあって3～8員環を形成し；

25

R_3 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_2 と一緒にになって3～8員環を形成し；

R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、窒素原子上において直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～8のアルキル基またはニトロ基で置換されていてもよいアミノ基であるか、または、 R_5 と一緒にになって3～8員環を形成し；

R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_4 と一緒にになって3～8員環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

n が、0または1の整数であり；

m が、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

43. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；

R_1 が、 NHR_7 であり、ここで、 R_7 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～8のアルキル基、または、ニトロ基であり；

R_2 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、カルボキシル基であるか、または、 R_3 と一緒にになって3～8員環を形成し；

R_3 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_2 と一緒にになって3～8員環を形成し；

R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、窒素原子上において直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～8のアルキル基、またはニトロ基で置換されていてもよいアミノ基であるか、または、 R_5 と一緒に3～8員環を形成し；

R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_4 と一緒に3～8員環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

n が、0または1の整数であり；

m が、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

44. 一般式(1)において、

R_1 が、ニトロアミノ基であり；

R_2 、 R_3 が、同一または異なってもよく、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であり；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

n が、0または1の整数であり；

m が、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

45. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；

R_1 が、ニトロアミノ基であり；

R_2 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であ

るか、または、 R_3 と一緒に3～8員環を形成し；

R_3 が、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_2 と一緒に3～8員環を形成し；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

5 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

n が、0または1の整数であり；

m が、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

46. 一般式(1)において、

10 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；

R_1 が、ニトロアミノ基であり；

R_2 が、水素原子または、メチル基または、エチル基であり；

R_3 が、水素原子または、メチル基であり；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

15 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

n 、 m が、ともに0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

47. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 p -置換であり；

20 R_1 が、ニトロアミノ基であり；

R_2 が、水素原子または、メチル基または、エチル基であり；

R_3 が、水素原子または、メチル基であり；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

25 n が、1であり；

mが、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

48. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、m-置換であり；

5 R_1 が、ニトロアミノ基であり；

R_2 、 R_3 が、水素原子であり；

R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_5 と一緒に3～8員環を形成し；

10 R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_4 と一緒に3～8員環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

nが、0または1の整数であり；

mが、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

15 49. N-(4-(S-メチルイソチオウレイド)フェニルエチル)アミンである請求項35記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

50. N-(4-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルエチル)アミンである請求項35記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

20 51. 一般式(1)で表される請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする脳血管障害治療剤。

52. 脳血管障害の病型が脳出血であることを特徴とする請求項51記載の治療剤。

25 53. 脳血管障害の病型がくも膜下出血であることを特徴とする請求項51記載の治療剤。

5 4. 脳血管障害の病型が脳梗塞であることを特徴とする請求項 5 1 記載の
治療剤。

5 5. 脳血管障害の病型が脳浮腫であることを特徴とする請求項 5 1 記載の
治療剤。

5 5 6. N- (4- (S-メチルイソチオウレイド) フェニルエチル
) アミンである請求項 3 5 記載の化合物または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする脳血管障害治療剤。

5 7. 脳血管障害の病型が脳出血であることを特徴とする請求項 5 6 記載の
治療剤。

10 5 8. 脳血管障害の病型がくも膜下出血であることを特徴とする請求項 5 6
記載の治療剤。

5 9. 脳血管障害の病型が脳梗塞であることを特徴とする請求項 5 6 記載の
治療剤。

15 6 0. 脳血管障害の病型が脳浮腫であることを特徴とする請求項 5 6 記載の
治療剤。

6 1. N- (4- (S-エチルイソチオウレイド) フェニルエチル) アミン
である請求項 3 5 記載の化合物または医薬として許容されるその塩を有効成分と
して含有することを特徴とする脳血管障害治療剤。

20 6 2. 脳血管障害の病型が脳出血であることを特徴とする請求項 6 1 記載の
治療剤。

6 3. 脳血管障害の病型がくも膜下出血であることを特徴とする請求項 6 1
記載の治療剤。

6 4. 脳血管障害の病型が脳梗塞であることを特徴とする請求項 6 1 記載の
治療剤。

25 6 5. 脳血管障害の病型が脳浮腫であることを特徴とする請求項 6 1 記載の

治療剤。

66. 一般式(1)で表される請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする敗血症ショック治療剤。

5 67. 一般式(1)において、

R_1 が、 SR_6 であり、ここで、 R_6 は、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基であり；

10 R_2 、 R_3 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、互いに一緒になって3～8員環を形成し；

15 R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、アルキル部分が置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基または、窒素原子上において直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～8のアルキル基またはニトロ基で置換されていてもよいアミノ基であるか、または、 R_5 と一緒に3～8員環を形成し；

20 R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基であるか、または、 R_4 と一緒に3～8員環を形成し；

25 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子またはハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素

数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、アルキル部分が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 COY_7 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコシカルボニル基である；

また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；

n 、 m が、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

68. 一般式(1)において、

R_1 が、 NHR_7 であり、ここで、 R_7 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～8のアルキル基または、ニトロ基であり；

R_2 、 R_3 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖また

は分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるか、または、互いに一緒になって 3～8 員環を形成し；

5 R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、窒素原子上において直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～8 のアルキル基またはニトロ基で置換されていてよいアミノ基であるか、または、 R_5 と一緒になって 3～8 員環を形成し；

10 R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるか、または、 R_4 と一緒になって 3～8 員環を形成し；

15 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または、1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 2～6 のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 2～6 のアルキニル基または、アルキル部分が 1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 COY_7 であり；

20 ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基であるアルキルカルボニル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシカルボニル基である；

25

また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

- 5 ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；

n 、 m が、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

- 10 69. 一般式(1)において、

R_1 が、 SR_6 であり、ここで、 R_6 は、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基であり；

- 15 R_2 、 R_3 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、互いに一緒になって3～8員環を形成し；

- 20 R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコシカルボニル基または、アルキル部分が置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基または、窒素原子上において直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～8のアルキル基またはニトロ基で置換されていてもよいアミノ基であるか、または、 R_5 と一緒に3～8員環を形成し；

- 25 R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキ

シカルボニル基であるか、または、 R_4 と一緒になって3～8員環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されているもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されているもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、アルキル部分が1～3個のハロゲン原子で置換されているもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 COY_7 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基である；

また、 Y_7 が、水素原子また、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；

n 、 m が、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分と

して含有することを特徴とする脳血管障害治療剤。

70. 一般式(1)において、

R_1 が、 NHR_7 であり、ここで、 R_7 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～8のアルキル基または、ニトロ基であり；

R_2 、 R_3 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、互いに一緒になって3～8員環を形成し；

R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、窒素原子上において直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～8のアルキル基またはニトロ基で置換されていてもよいアミノ基であるか、または、 R_5 と一緒に3～8員環を形成し；

R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_4 と一緒に3～8員環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、アルキル部分が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 COY_7 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基であるアルキルカルボニル基または、
5 アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基である；

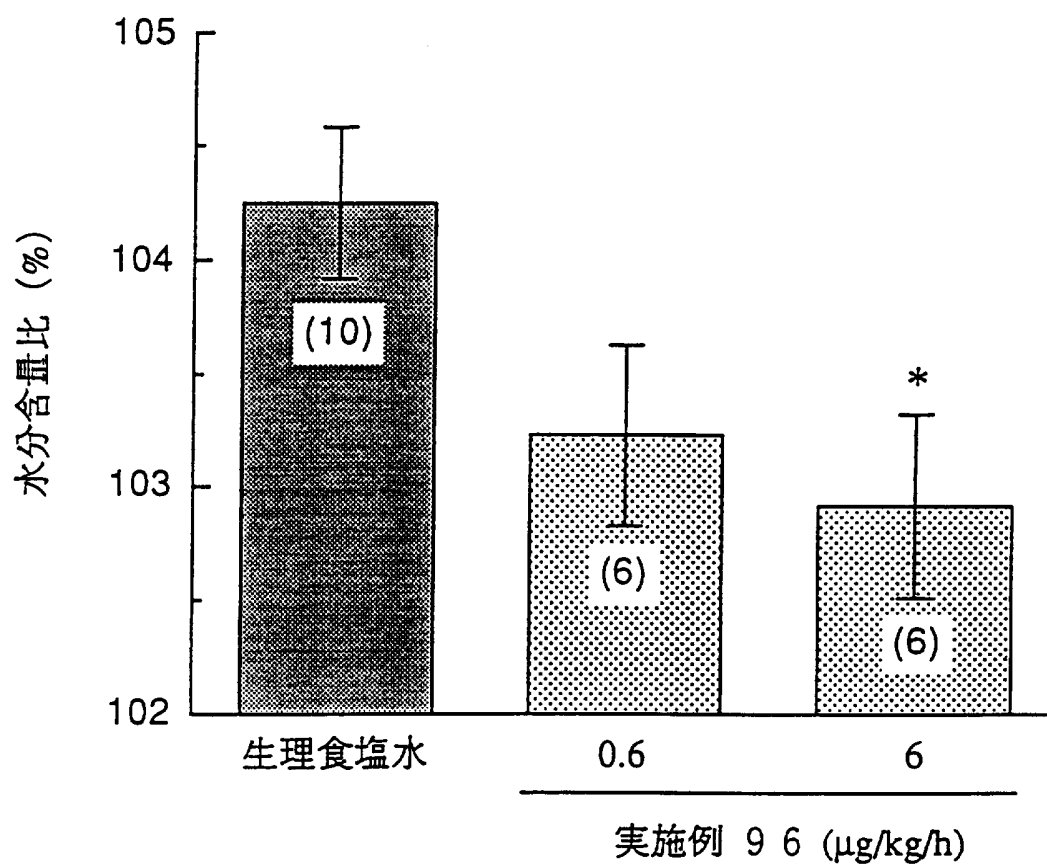
また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、
10 NY_5Y_6 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；

n 、 m が、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする脳血管障害治療剤。

【図 1】

ラット左中大脳動脈閉塞後の浮腫形成に対する
実施例 9 6 の改善作用



(*P < 0.05)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01135

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07C279/18, C07C335/32

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)

Int. Cl⁶ C07C279/18, C07C335/32

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)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO, 95/9619, A2 (Wellcome Foundation Ltd.), April 13, 1995 (13. 04. 95) & AU, 9477056, A	1-7, 33, 35 - 41, 67, 69
X	JP, 62-158249, A (Italfarmaco S.p.A.), July 14, 1987 (14. 07. 87) & EP, 230037, B & US, 4789681, A & DE, 3677943, A & IT, 1201511, A & CA, 1284646, A & ES, 2020508, B	1, 8-9, 35, 42-43, 68, 70
X,Y	JP, 59-31757, A (KabiVitrum AB.), February 20, 1984 (20. 02. 84) & EP, 97630, B & US, 4537896, A & DE, 3366917, B	1, 8-19, 35, 42-28, 51-55, 68, 70
X,Y	JP, 52-97933, A (Merck & Co., Inc.), August 17, 1977 (17. 08. 77) & DE, 2705816, A & NL, 7700951, A & SE, 7701505, A & DK, 7700313, A & US, 4065572, A & FR, 2400008, A & US, 4153715, A & GB, 1554667, A	1, 8-9, 15-19, 35, 42-43, 51-55, 68, 70

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

 Date of the actual completion of the international search
 August 28, 1995 (28. 08. 95)

 Date of mailing of the international search report
 September 12, 1995 (12. 09. 95)

 Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office
 Facsimile No.

 Authorized officer
 Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01135

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	& US, 4206216, A & US, 4271187, A & CH 626871, A JP, 50-13391, A (Smith Klein Corp.), February 21, 1975 (12. 02. 75) & BE, 814546, A & NL, 7405990, A & DE, 2422068, A & SE, 7405695, A & DK, 7402194, A & FI, 7401356, A & FR, 2228475, A & PT, 61846, A & ZA, 7403693, A & GB, 1456144, A & GB, 1456145, A & FR, 2299318, A & US, 4007173, A & US, 4067978, A & US, 4067977, A & US, 4067976, A & CH, 595389, A & US, 4091227, A & CA, 1041085, A	1-7, 35-41, 67, 69
X	JP, 58-194814, A (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), November 12, 1983 (12. 11. 83) & EP, 94599, B & DE, 3317107, A & FR, 2526659, A & GB, 2124077, B & CH, 656800, A & US, 4720506, A	34
X	JP, 58-113149, A (Esil Corp.), July 5, 1983 (05. 07. 83) & EP, 77662, B & CA, 1177084, A & CA, 1177085, A & DE, 3266707, B	34
X	JP, 6-14797, A (Nagase Sangyo K.K.), January 25, 1994 (25. 01. 94) (Family: none)	34
X	US, 3547619, A (Gulf Research & Development Company), December 15, 1970 (15. 12. 70) (Family: none)	34

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07C279/18, C07C335/32

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07C279/18, C07C335/32

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO, 95/9619, A2 (Wellcome Foundation Ltd.), 13. 4月. 1995 (13. 04. 95) & AU, 9477056, A	1-7, 33, 35-41, 67, 69
X	JP, 62-158249, A (イタルファルマコ・エッセ・ビ・ア), 14. 7月. 1987 (14. 07. 87) & EP, 230037, B & US, 4789681, A & DE, 3677943, A & IT, 1201511, A	1, 8-9, 35, 42-43, 68, 70

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの
- 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 08. 95

国際調査報告の発送日

12.09.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

脇 村 善 一

4 H 9 4 5 1

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	&CA, 1284646, A&ES, 2020508, B	
X, Y	JP, 59-31757, A(カビグイトラム・アクチエボラーク), 20. 2月. 1984(20. 02. 84) &EP, 97630, B&US, 4537896, A &DE, 3366917, B	1, 8-19, 35, 42-48, 51-55, 68, 70
X, Y	JP, 52-97933, A(メルク・エンド・カムパニー・インコーポレーテッド), 17. 8月. 1977(17. 08. 77) &DE, 2705816, A&NL, 7700951, A &SE, 7701505, A&DK, 7700313, A &US, 4065572, A&FR, 2400008, A &US, 4153715, A&GB, 1554667, A &US, 4206216, A&US, 4271187, A &CH, 626871, A	1, 8-9, 15-19, 35, 42-43, 51-55, 68, 70
Y	JP, 50-13391, A(スミスクライン・コーポレイション), 12. 2月. 1975(12. 02. 75) &BE, 814546, A&NL, 7405990, A &DE, 2422068, A&SE, 7405695, A &DK, 7402194, A&FI, 7401356, A &FR, 2228475, A&PT, 61846, A &ZA, 7403693, A&GB, 1456144, A &GB, 1456145, A&FR, 2299318, A &US, 4007173, A&US, 4067978, A &US, 4067977, A&US, 4067976, A &CH, 595389, A&US, 4091227, A &CA, 1041085, A	1-7, 35-41, 67, 69
X	JP, 58-194814, A(日本新薬株式会社), 12. 11月. 1983(12. 11. 83) &EP, 94599, B&DE, 3317107, A &FR, 2526659, A&GB, 2124077, B &CH, 656800, A&US, 4720506, A	34
X	JP, 58-113149, A(エシル・コーポレーション), 5. 7月. 1983(05. 07. 83) &EP, 77662, B&CA, 1177084, A &CA, 1177085, A&DE, 3266707, B	34
X	JP, 6-14797, A(長瀬産業株式会社), 25. 1月. 1994(25. 01. 94) (パテントファミリーなし)	34

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US, 3547619, A (Gulf Research & Development Company), 15. 12月. 1970 (15. 12. 70) (ファミリーなし)	34