

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006 年 4 月 20 日 (20.04.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/041119 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 257/18 (2006.01) A61K 31/4192 (2006.01)
 A61K 31/16 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
 A61K 31/196 (2006.01) A61K 31/4402 (2006.01)
 A61K 31/275 (2006.01) A61K 31/4406 (2006.01)
 A61K 31/341 (2006.01) A61K 31/4409 (2006.01)
 A61K 31/381 (2006.01) A61K 31/455 (2006.01)
 A61K 31/4035 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
 A61K 31/404 (2006.01) A61K 31/4965 (2006.01)
 A61K 31/417 (2006.01) A61K 31/50 (2006.01)
 A61K 31/4178 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)

[続葉有]

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2005/018853

(22) 国際出願日:

2005 年 10 月 13 日 (13.10.2005)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2004-298379

2004 年 10 月 13 日 (13.10.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 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): クラーク リチャード (CLARK, Richard) [GB/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 廣田 信介 (HIROTA, Shinsuke) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 東宏

(AZUMA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 吉良 和信 (KIRA, Kazunobu) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 渡辺 信久 (WATANABE, Nobuhisa) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 長倉 延 (NAGAKURA, Tadashi) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 堀添達央 (HORIZOE, Tatsuo) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外 (HASEGAWA, Yoshiki et al.); 〒1040061 東京都中央区銀座一丁目 10 番 6 号銀座ファーストビル 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

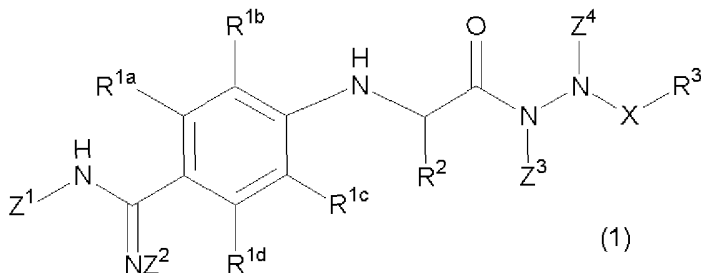
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: HYDRAZIDE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: ヒドラジド誘導体



phenyl or the like; R³ is optionally substituted C₆₋₁₀ aryl or the like; Z¹, Z² and Z³ are each independently hydrogen or the like; Z⁴ is hydrogen or the like; and X is a single bond, -CO-, or the like.

(57) Abstract: Compounds represented by the general formula (1) or salts thereof, or hydrates of both, which are safe and have moderate physicochemical stability and which are useful as preventive or therapeutic agents for diseases caused by thrombus formation wherein R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} and R^{1d} are each independently hydrogen or the like; R³ is optionally substituted

[続葉有]



(51) 国際特許分類 [統葉有]:

A61K 31/5375 (2006.01) C07D 213/80 (2006.01)
 A61K 31/5377 (2006.01) C07D 213/86 (2006.01)
 A61P 7/02 (2006.01) C07D 213/87 (2006.01)
 A61P 9/10 (2006.01) C07D 213/89 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01) C07D 215/38 (2006.01)
 C07C 311/49 (2006.01) C07D 233/88 (2006.01)
 C07C 317/44 (2006.01) C07D 237/20 (2006.01)
 C07C 327/56 (2006.01) C07D 239/28 (2006.01)
 C07C 337/06 (2006.01) C07D 239/42 (2006.01)
 C07D 209/08 (2006.01) C07D 241/24 (2006.01)
 C07D 209/48 (2006.01) C07D 249/18 (2006.01)
 C07D 213/30 (2006.01) C07D 295/22 (2006.01)
 C07D 213/56 (2006.01) C07D 307/68 (2006.01)
 C07D 213/71 (2006.01) C07D 333/24 (2006.01)
 C07D 213/76 (2006.01)

添付公開書類:

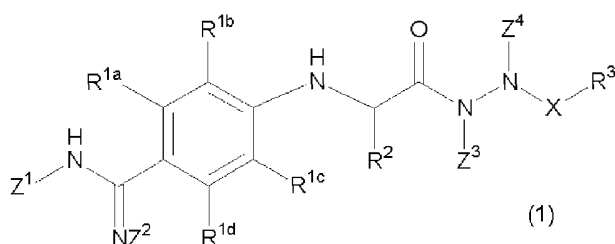
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

一般式(1)

【化1】



[式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} は、それぞれ独立して水素原子等を意味する。 R^2 は、置換基を有していてもよいフェニル基等を意味する。 R^3 は、置換基を有していてもよいC6-10アリール基等を意味する。 Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、それぞれ独立して水素原子等を意味する。 Z^4 は、水素原子等を意味する。 X は、単結合または-CO-基等を意味する。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、安全で適度な物理化学的安定性を有し、血栓形成に伴う疾患の治療または予防剤として有用である。

明 細 書

ヒドラジド誘導体

技術分野

- [0001] 本発明は、医薬として有用な新規なヒドラジド誘導体、その薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物、並びにそれらを有効成分として含有する血栓形成に起因する疾患の治療または予防剤に関する。

背景技術

- [0002] 生体は血管が破綻すると速やかにトロンビンを産生することで、出血死を免れる。その一方、傷害血管での炎症反応等に伴って過量のトロンビンが産生すると血栓症を引き起こし、重要臓器機能を障害する。そこで、血栓症の治療または予防にトロンビン産生を阻害したり、トロンビン活性を直接阻害するヘパリンやワーファリン等のトロンビン阻害剤が抗血液凝固薬として長い間使われてきた。しかし、これらの薬物の医療的な満足度は高いとは言えず、用量反応性に優れた、出血の危険性が低い、経口投与可能な新しい抗血液凝固薬の研究開発が世界的に進められている。
- [0003] ところで、血液凝固機構は、陰性荷電物質との接触により第XII因子(FXII)の活性化に始まる「内因性凝固経路」と、組織因子(TF)と第VII因子(FVII)により活性化される「外因性凝固経路」との二つに分類されていたが、血栓症の発症においては、病態時にTFが特異的に発現することから外因性凝固の重要性が示唆されている。そこで、凝固カスケードにおいて、外因性凝固経路の最上流に位置する血液凝固第VIIa因子を阻害する化合物は、外因性凝固機構が関与する血栓症などの血栓形成に起因する疾患の治療および／または予防剤として有用であると考えられている。
- [0004] このような血液凝固第VIIa因子を阻害する化合物としては、従来、アミノナフトール誘導体(非特許文献1参照)、アミノ誘導体(特許文献1参照)、N-スルフォニルジペプチド誘導体(特許文献2参照)、6-[[(アリル) オキシ] メチル] ナフタレン-2-カルボキシイミダミド誘導体(特許文献3参照)、フェニルグリシン誘導体(特許文献4、5参照)等が知られている。
- [0005] しかしながら、従来公知の化合物であっても、血液凝固第VIIa因子に対する阻害

活性、血液凝固作用、血栓症治療作用等の点において未だ十分なものではなかった。

[0006] また、ヒドラジド骨格を有する血栓形成に起因する疾患の治療剤は知られていなかった。

[0007] 非特許文献1: Tetrahedron、55巻、6219ページ、1999年

特許文献1: 欧州特許出願公開第1078917号明細書

特許文献2: 国際公開第00/58346号パンフレット

特許文献3: 国際公開第00/66545号パンフレット

特許文献4: 国際公開第00/35858号パンフレット

特許文献5: 国際公開第00/41531号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

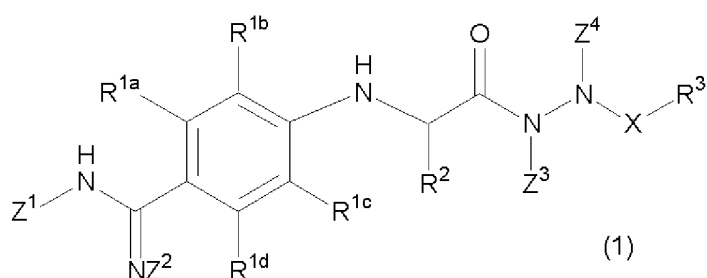
[0008] 本発明は、上記従来技術の有する課題に鑑みてなされたものであり、セリンプロテアーゼ阻害活性を有しており、特に血液凝固第VIIa因子に対する阻害活性に優れた新規なヒドラジド誘導体、その薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物、並びにそれらを用いた血栓形成に起因する疾患の治療および／または予防剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは上記事情に鑑みて鋭意研究を行った結果、特定の化学構造を有する新規なヒドラジド誘導体を合成することに成功し、これらの化合物が血液凝固第VIIa因子に対する優れた阻害活性を有することを見出し、特に、血栓形成に起因する疾患の治療および／または予防剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。すなわち本発明は以下の〔1〕～〔35〕を提供する。

〔1〕 一般式(1)

[化1]



[式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} は、それぞれ独立して水素原子、C1－6アルキル基またはハロゲン原子を意味する。

R^2 は、下記A1群から選択される1～5個の置換基を有してもよいフェニル基を意味する。

R^3 は、水素原子、C1－6アルキル基、下記A1群から選択される1～5個の置換基を有してもよいC3－8シクロアルキル基、下記A1群から選択される1～5個の置換基を有してもよい5または6員非芳香族ヘテロ環式基、下記A1群から選択される1～5個の置換基を有してもよいC6－10アリール基、下記A1群から選択される1～5個の置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基、下記A1群から選択される1～5個の置換基を有してもよいC6－10アリールメチル基、下記A1群から選択される1～5個の置換基を有してもよいC6－10アリールアミノ基、下記A1群から選択される1～5個の置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリールメチル基または下記A1群から選択される1～5個の置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリールアミノ基を意味する。

Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、それぞれ独立して水素原子またはC1－6アルキル基を意味する。

Z^4 は、水素原子またはC1－6アルキル基を意味する。

Xは、単結合、 $-\text{SO}_2-$ 基、 $-\text{CO}-$ 基または $-\text{CS}-$ 基を意味する。

A1群は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ニトロ基、下記B1群から選択される1～3個の置換基を有してもよいC1－6アルキル基、下記C1群から選択される1～5個の置換基を有してもよいC3－8シクロアルキル基、C2－6アルケニル基、C2－6アルキニル基、下記B1群から選択される1～3個の置換基を有してもよいC1－6アルコキシ基、下記C1群から選択される1～

5個の置換基を有していてもよいC3-8シクロアルキルオキシ基、C2-6アルケニルオキシ基、C2-6アルキニルオキシ基、C1-6アルキルチオ基、C1-6アルキルスルフィニル基、C1-6アルキルスルホニル基、C2-7アルキルカルボニル基、下記C1群から選択される1~5個の置換基を有していてもよいC6-10アリール基、下記C1群から選択される1~5個の置換基を有していてもよいC6-10アリールオキシ基、下記C1群から選択される1~5個の置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、下記C1群から選択される1~5個の置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリールオキシ基、下記C1群から選択される1~5個の置換基を有していてもよい5または6員非芳香族ヘテロ環式基、下記C1群から選択される1~5個の置換基を有していてもよい5または6員非芳香族ヘテロ環オキシ基および式 $-NR^{1t}-R^{2t}$ (式中、 R^{1t} および R^{2t} は、それぞれ独立して水素原子、C1-6アルキル基、C2-7アルキルカルボニル基、下記C1群から選択される1~5個の置換基を有していてもよいC6-10アリール基または下記C1群から選択される1~5個の置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。

B1群は、ハロゲン原子、C1-6アルコキシ基、C3-8シクロアルキル基、アミノ基、モノ(C1-6アルキル)アミノ基、ジ(C1-6アルキル)アミノ基、カルバモイル基、モノ(C1-6アルキル)アミノカルボニル基、ジ(C1-6アルキル)アミノカルボニル基、下記C1群から選択される1~5個の置換基を有していてもよいC6-10アリール基および下記C1群から選択される1~5個の置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基からなる群を意味する。

C1群は、ハロゲン原子、C1-6アルキル基およびC1-6アルコキシ基からなる群を意味する。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[2] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} が、水素原子である、前記[1]に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[3] Z^1 が、水素原子である、前記[1]または[2]に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[4] Z^2 が、水素原子である、前記[1]~[3]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[5] Z^3 が、水素原子である、前記[1]～[4]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[6] Z^4 が、水素原子である、前記[1]～[5]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[7] Xが、単結合、 $-\text{SO}_2-$ 基または $-\text{CO}-$ 基である、前記[1]～[6]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[8] Xが、単結合または $-\text{CO}-$ 基である、前記[1]～[6]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[9] R^2 が、下記A2群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいフェニル基である、前記[1]～[8]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物：

<A2群>

下記B2群から選ばれる基を有していてもよいC1－6アルコキシ基、C1－6アルキル基、C1－6アルコキシC1－6アルキル基、C3－8シクロアルキルオキシ基、C2－6アルケニルオキシ基、C2－6アルキニルオキシ基、ベンジルオキシ基、ピリジルメトキシ基、水酸基およびハロゲン原子からなる群。

<B2群>

フッ素原子、C1－6アルコキシ基、アミノ基、モノ(C1－6アルキル)アミノ基、ジ(C1－6アルキル)アミノ基、カルバモイル基、モノ(C1－6アルキル)アミノカルボニル基およびジ(C1－6アルキル)アミノカルボニル基からなる群。

[10] R^2 が、下記A3群から選択される2～3個の置換基を有するフェニル基である、前記[1]～[8]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物：

<A3群>

下記B3群から選ばれる基を有していてもよいC1－6アルコキシ基、C2－6アルケニルオキシ基、水酸基およびハロゲン原子からなる群。

<B3群>

フッ素原子、C1－6アルコキシ基、アミノ基、モノ(C1－6アルキル)アミノ基、ジ(C1

－6アルキル)アミノ基およびジ(C1－6アルキル)アミノカルボニル基からなる群。

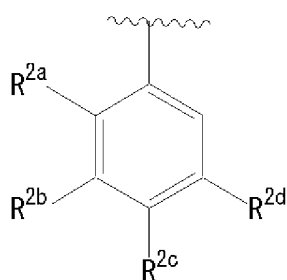
[11] R^2 が、下記A4群から選択される2～3個の置換基を有するフェニル基である、前記[1]～[8]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物：

<A4群>

メキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、*n*－プロポキシ基、ジメチルアミノカルボニルメキシ基、2－ジメチルアミノエトキシ基、2－アミノ－2－メチルプロポキシ基、2－ジメチルアミノ－1－メチルエトキシ基、2－メトキシエトキシ基、アリルオキシ基、水酸基、フッ素原子および2－フルオロエトキシ基からなる群。

[12] R^2 が、式

[化2]



(式中、 R^{2a} は、水素原子またはフッ素原子を意味する。

R^{2b} は、水素原子、メキシ基、イソプロポキシ基、*n*－プロポキシ基、アリルオキシ基または2－フルオロエトキシ基を意味する。

R^{2c} および R^{2d} はそれぞれ独立して、水素原子、メキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、*n*－プロポキシ基、ジメチルアミノカルボニルメキシ基、2－ジメチルアミノエトキシ基、2－アミノ－2－メチルプロポキシ基、2－ジメチルアミノ－1－メチルエトキシ基、2－メトキシエトキシ基、アリルオキシ基、水酸基、フッ素原子および2－フルオロエトキシ基を意味する。)で表わされる2～3個の置換基を有するフェニル基である、前記[1]～[8]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[13] R^2 が、3－エトキシ－4－ジメチルアミノカルボニルメキシフェニル基、3, 4－ジアリルオキシフェニル基、3－エトキシ－4－(2－ジメチルアミノエトキシ)フェニル

基、3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル基、3,4-ジエトキシフェニル基、3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル基、3-エトキシ-6-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル基、3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル基、3-メトキシ-4-イソプロポキシフェニル基、3,4-ジメトキシ-6-フルオロフェニル基、3,4,5-トリメトキシフェニル基、3-メトキシ-5-n-プロポキシ-6-フルオロフェニル基、3-メトキシ-5-アリルオキシ-6-フルオロフェニル基、3-メトキシ-5-イソプロポキシ-6-フルオロフェニル基、3-メトキシ-5-(2-フルオロエトキシ)-6-フルオロフェニル基、4-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-3-エトキシフェニル基または4-(2-ジメチルアミノ-1-メチルエトキシ)-3-エトキシフェニル基である、前記[1]～[8]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[14] R^3 が、下記D1群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい5または6員非芳香族ヘテロ環式基、下記D1群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいフェニル基、下記D1群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、下記D1群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいC6-10アリールメチル基または下記D1群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリールメチル基である、前記[1]～[13]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物：

<D1群>

水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、C2-7アルキルカルボニル基、C1-6アルキル基、1～3個のハロゲン原子を有するC1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキルチオ基、C1-6アルキルスルホニル基、アミノ基、モノ(C1-6アルキル)アミノ基、ジ(C1-6アルキル)アミノ基、モノ(C2-7アルキルカルボニル)アミノ基、ジ(C2-7アルキルカルボニル)アミノ基、フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、5-テトラゾリル基、ピロリル基およびモルホリノ基からなる群。

[15] R^3 が、フェニル基、インダゾリル基、フリル基、ピリジル基、N-オキシピリジル基、ピリミジニル基、チエニル基、ピラジニル基、ベンゾトリアゾリル基、ピリドニル基、

ベンジル基、ピリジルメチル基またはチエニルメチル基である、前記[1]～[13]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物(ただし、当該R³は、下記D2群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい。):

<D2群>

水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、アセチル基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、ベンジルオキシ基、フェノキシ基、メチルチオ基、メチルスルホニル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、フェニル基、5-テトラゾリル基、ピロリル基およびモルホリノ基からなる群。

[16] R³が、(1)水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アセチルアミノ基、メチルスルホニル基およびメトキシ基からなる群から選択される基を有していてもよいフェニル基、(2)フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、ジメチルアミノ基およびカルボキシ基からなる群から選択される基を有していてもよいピリジル基、(3)N-オキシピリジル基、(4)ピリミジニル基、(5)N-メチルピリドニル基、(6)ピリジルメチル基または(7)チエニルメチル基である、前記[1]～[13]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[17] R³が、2-ピリジル基、3-ブROMOピリジン-2-イル基、3-カルボキシピリジン-2-イル基、3-メチルピリジン-2-イル基、3-ピリジル基、2-クロロピリジン-3-イル基、2-フルオロピリジン-3-イル基、2-メチルピリジン-3-イル基、4-クロロピリジン-3-イル基、4-メチルピリジン-3-イル基、2-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル基、4-ピリジル基、3-ブROMOピリジン-4-イル基、3-クロロピリジン-4-イル基、3-フルオロピリジン-4-イル基、3-メチルピリジン-4-イル基、2-ピリミジニル基、(ピリジン-N-オキシド)-3-イル基、(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、3-ピリジルメチル基、3-チエニルメチル基、N-メチル-2-ピリドン-5-イル基、N-メチル-4-ピリドン-3-イル基、フェニル基、2-ブROMOフェニル基、2-クロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、2-シアノフェニル基、2-カルボキシフェニル基、2-ニトロフェニル基、2-メトキシフェニル基、2-メチルス

ルホニルフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基または4-ヒドロキシフェニル基である、前記[1]～[13]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[18] 前記[1]～[17]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬。

[19] 前記[1]～[17]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する、血栓形成に起因する疾患の治療または予防剤。

[20] 前記[1]～[17]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する、下記E1群から選択される疾患の治療または予防剤：

<E1群>

血栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、心筋梗塞、血管再狭窄、播種性血管内血液凝固症候群および悪性腫瘍からなる群。

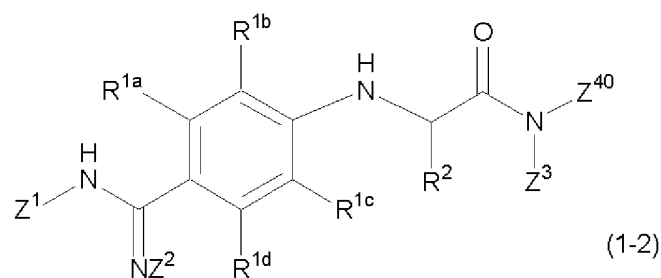
[21] 前記[1]～[17]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する、下記E2群から選択される疾患の治療または予防剤：

<E2群>

血栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、心筋梗塞、血管再狭窄および播種性血管内血液凝固症候群からなる群。

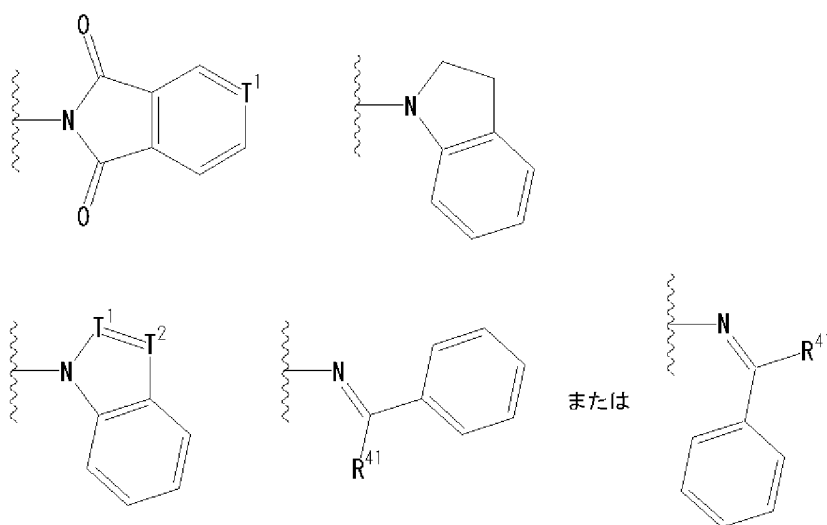
[22] 一般式(1-2)

[化3]



[式中、Z⁴⁰は、モルホリノ基、式

[化4]



(式中、 R^{41} は水素原子またはC1－6アルキル基を意味する。 T^1 および T^2 はそれぞれ独立して、メチン基または窒素原子を意味する。)で表わされる基を意味する(当該 Z^{40} は、前記[1]記載のA1群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい。)

。

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、前記[1]記載の R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 とそれぞれ同意義である。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[23] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} が、水素原子である、前記[22]に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[24] Z^1 が、水素原子である、前記[22]または[23]に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[25] Z^2 が、水素原子である、前記[22]～[24]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[26] Z^3 が、水素原子である、前記[22]～[25]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[27] R^2 が、下記A2群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいフェニル基である、前記[22]～[26]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物：

<A2群>

下記B2群から選ばれる基を有していてもよいC1-6アルコキシ基、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシC1-6アルキル基、C3-8シクロアルキルオキシ基、C2-6アルケニルオキシ基、C2-6アルキニルオキシ基、ベンジルオキシ基、ピリジルメトキシ基、水酸基およびハロゲン原子からなる群。

<B2群>

フッ素原子、C1-6アルコキシ基、アミノ基、モノ(C1-6アルキル)アミノ基、ジ(C1-6アルキル)アミノ基、カルバモイル基、モノ(C1-6アルキル)アミノカルボニル基およびジ(C1-6アルキル)アミノカルボニル基からなる群。

[28] R^2 が、下記A3群から選択される2~3個の置換基を有するフェニル基である、前記[22]~[26]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物:

<A3群>

下記B3群から選ばれる基を有していてもよいC1-6アルコキシ基、C2-6アルケニルオキシ基、水酸基およびハロゲン原子からなる群。

<B3群>

フッ素原子、C1-6アルコキシ基、アミノ基、モノ(C1-6アルキル)アミノ基、ジ(C1-6アルキル)アミノ基およびジ(C1-6アルキル)アミノカルボニル基からなる群。

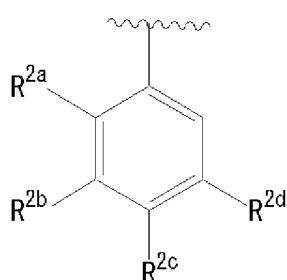
[29] R^2 が、下記A4群から選択される2~3個の置換基を有するフェニル基である、前記[22]~[26]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物:

<A4群>

メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、n-プロポキシ基、ジメチルアミノカルボニルメトキシ基、2-ジメチルアミノエトキシ基、2-アミノ-2-メチルプロポキシ基、2-ジメチルアミノ-1-メチルエトキシ基、2-メトキシエトキシ基、アリルオキシ基、水酸基、フッ素原子および2-フルオロエトキシ基からなる群。

[30] R^2 が、式

[化5]



(式中、 R^{2a} は、水素原子またはフッ素原子を意味する。

R^{2b} は、水素原子、メキシ基、イソプロポキシ基、*n*-プロポキシ基、アリルオキシ基または2-フルオロエトキシ基を意味する。

R^{2c} および R^{2d} はそれぞれ独立して、水素原子、メキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、*n*-プロポキシ基、ジメチルアミノカルボニルメキシ基、2-ジメチルアミノエトキシ基、2-アミノ-2-メチルプロポキシ基、2-ジメチルアミノ-1-メチルエトキシ基、2-メキシエトキシ基、アリルオキシ基、水酸基、フッ素原子および2-フルオロエトキシ基を意味する。)で表わされる2~3個の置換基を有するフェニル基である、前記[22]~[26]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[31] R^2 が、3-エトキシ-4-ジメチルアミノカルボニルメキシフェニル基、3, 4-ジアリルオキシフェニル基、3-エトキシ-4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル基、3-エトキシ-4-(2-メキシエトキシ)フェニル基、3, 4-ジエトキシフェニル基、3, 5-ジメキシ-4-ヒドロキシフェニル基、3-エトキシ-6-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル基、3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル基、3-メキシ-4-イソプロポキシフェニル基、3, 4-ジメキシ-6-フルオロフェニル基、3, 4, 5-トリメキシフェニル基、3-メキシ-5-*n*-プロポキシ-6-フルオロフェニル基、3-メキシ-5-アリルオキシ-6-フルオロフェニル基、3-メキシ-5-イソプロポキシ-6-フルオロフェニル基、3-メキシ-5-(2-フルオロエトキシ)-6-フルオロフェニル基、4-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-3-エトキシフェニル基または4-(2-ジメチルアミノ-1-メチルエトキシ)-3-エトキシフェニル基である、前記[22]~[26]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[32] 前記[22]～[31]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬。

[33] 前記[22]～[31]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する、血栓形成に起因する疾患の治療または予防剤。

[34] 前記[22]～[31]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する、下記E1群から選択される疾患の治療または予防剤：

<E1群>

血栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、心筋梗塞、血管再狭窄、播種性血管内血液凝固症候群および悪性腫瘍からなる群。

[35] 前記[22]～[31]のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する、下記E2群から選択される疾患の治療または予防剤：

<E2群>

血栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、心筋梗塞、血管再狭窄および播種性血管内血液凝固症候群からなる群。

[0010] 以下、本発明の内容について詳細に説明する。

[0011] 本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、光学活性体およびラセミ体が存在することがありえるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形の単一物であっても混合物であってもよく、そして、本発明に係る化合物には無水物と水和物とが包含される。

[0012] 以下、本明細書において使用する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

[0013] 「血栓形成に起因する疾患」とは、血栓形成が直接的または間接的原因で発症する疾患であれば特に限定されないが、具体例としては、例えば血栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、心筋梗塞、血管再狭窄、播種性血管内血液凝固症候群

または悪性腫瘍を意味し、好適には、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、心筋梗塞、血管再狭窄または播種性血管内血液凝固症候群を挙げることができる。

- [0014] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。「ハロゲン原子」の好適例としては、例えばフッ素原子、塩素原子等を挙げることができる。
- [0015] 「C1-6アルキル基」とは、炭素数1~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、例えばメチル基、エチル基、1-プロピル基(n-プロピル基)、2-プロピル基(i-プロピル基)、2-メチル-1-プロピル基(i-ブチル基)、2-メチル-2-プロピル基(t-ブチル基)、1-ブチル基(n-ブチル基)、2-ブチル基(s-ブチル基)、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2, 3-ジメチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-1-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-2-ブチル基、2, 3-ジメチル-2-ブチル基等が挙げられる。
- [0016] 「C2-6アルケニル基」とは、二重結合を1個含んでいる、炭素数2~6個の有する直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、例えばビニル基(エテニル基)、アリル基(2-プロペニル基)、1-プロペニル基、イソプロペニル基(1-メチルビニル基)、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等が挙げられる。
- [0017] 「C2-6アルキニル基」とは、三重結合を1個有する、炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等が挙げられる。
- [0018] 「C3-8シクロアルキル基」とは、炭素数が3ないし8個の単環の飽和脂肪族炭化水

素基を意味し、具体例としては、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、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

[0019] 「C6－10アリール基」とは、炭素数が6ないし10個の芳香族の炭化水素環式基を意味し、具体例としては、例えばフェニル基、ナフチル基が挙げられる。

[0020] 「5～10員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子の数が5～10であり、環を構成する原子中に1～5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式基を意味し、具体例としては、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、インチアゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、プリニル基、プテリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、イミダゾピリジル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ピリドピリミジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾ[1, 3]ジオキソール基、チエノフリル基等が挙げられる。

[0021] 「5または6員非芳香族ヘテロ環式基」とは、(1)環を構成する原子の数が5または6であり、(2)環を構成する原子中に1～2個のヘテロ原子を含有し、(3)環中に二重結合を1～2個含んでいてもよく、(4)環中にカルボニル基を1～2個含んでいてもよい、(5)非芳香族性の環式基を意味し、具体例としては、例えばピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ピリドニル基等が挙げられる。

[0022] 「C1－6アルコキシ基」とは、前記定義の「C1－6アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体例としては、例えばメキシ基、エトキシ基、1－プロピルオキシ基、2－プロピルオキシ基、2－メチル－1－プロピルオキシ基、2－メチル－2－プロピルオキシ基、1－ブチルオキシ基、2－ブチルオキシ基、1－ペンチルオキシ基、2－ペンチルオキシ基、3－ペンチルオキシ基、2－メチル－1－ブチルオキシ基、

3-メチル-1-ブチルオキシ基、2-メチル-2-ブチルオキシ基、3-メチル-2-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2-エチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基等が挙げられる。

[0023] 「C3-8シクロアルキルオキシ基」とは、前記定義の「C3-8シクロアルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体例としては、例えばシクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基等が挙げられる。

[0024] 「C2-6アルケニルオキシ基」とは、前記定義の「C2-6アルケニル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体例としては、例えばビニルオキシ基(エテニルオキシ基)、アリルオキシ基(2-プロペニルオキシ基)、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基(1-メチルビニルオキシ基)、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、ペンテニルオキシ基、ヘキセニルオキシ基等が挙げられる。

[0025] 「C2-6アルキニルオキシ基」とは、前記定義の「C2-6アルキニル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体例としては、例えばエチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基等が挙げられる。

[0026] 「C1-6アルキルチオ基」とは、前記定義の「C1-6アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体例としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基等が挙げられる。

[0027] 「C1-6アルキルスルフィニル基」とは、前記定義の「C1-6アルキル基」が結合し

たスルフィニル基であることを意味し、具体例としては、例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、1-プロピルスルフィニル基、2-プロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基等が挙げられる。

[0028] 「C1-6アルキルスルホニル基」とは、前記定義の「C1-6アルキル基」が結合したスルホニル基であることを意味し、具体例としては、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、1-プロピルスルホニル基、2-プロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基等が挙げられる。

[0029] 「C2-7アルキルカルボニル基」とは、前記定義の「C1-6アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体例としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

[0030] 「C6-10アリールオキシ基」とは、前記定義の「C6-10アリール基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体例としては、例えばフェニルオキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基が挙げられる。

[0031] 「5~10員ヘテロアリールオキシ基」とは、前記定義の「5~10員ヘテロアリール基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体例としては、例えばフリルオキシ基、チエニルオキシ基、ピロリルオキシ基、イミダゾリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピラジニルオキシ基等が挙げられる。

[0032] 「5または6員非芳香族ヘテロ環オキシ基」とは、前記定義の「5または6員非芳香族ヘテロ環式基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体例としては、例えばピロリジニルオキシ基、ピペリジニルオキシ基、モルホリニルオキシ基、チオモルホリニルオキシ基、テトラヒドロフリルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基等が挙げられる。

[0033] 「C6-10アリールメチル基」とは、前記定義の「C6-10アリール基」が結合したメチル基であることを意味し、具体例としては、例えばベンジル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基が挙げられる。

[0034] 「C6-10アリールアミノ基」とは、前記定義の「C6-10アリール基」が結合したアミノ基であることを意味し、具体例としては、例えばフェニルアミノ基、1-ナフチルアミノ基、2-ナフチルアミノ基が挙げられる。

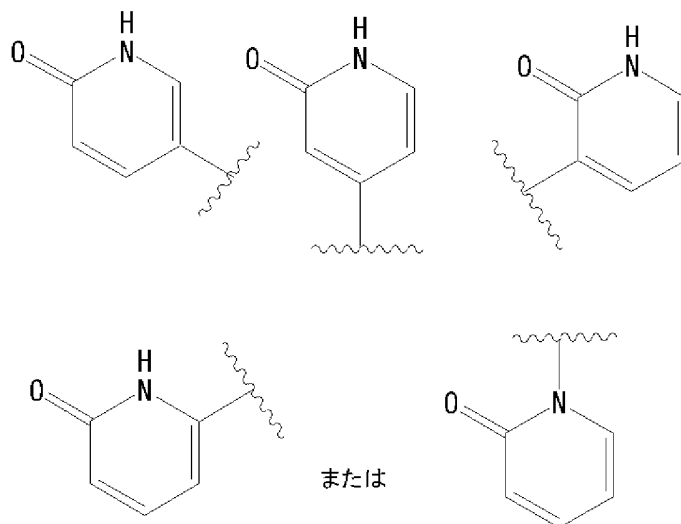
- [0035] 「5～10員ヘテロアリールメチル基」とは、前記定義の「5～10員ヘテロアリール基」が結合したメチル基であることを意味し、具体例としては、例えばフリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、ピリジルメチル基、ピラジニルメチル基等が挙げられる。
- [0036] 「5～10員ヘテロアリールアミノ基」とは、前記定義の「5～10員ヘテロアリール基」が結合したアミノ基であることを意味し、具体例としては、例えばフリルアミノ基、チエニルアミノ基、ピロリルアミノ基、イミダゾリルアミノ基、ピリジルアミノ基、ピラジニルアミノ基等が挙げられる。
- [0037] 「モノ(C1－6アルキル)アミノ基」とは、前記定義の「C1－6アルキル基」が1つ結合したアミノ基であることを意味し、具体例としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が挙げられる。
- [0038] 「ジ(C1－6アルキル)アミノ基」とは、前記定義の「C1－6アルキル基」が2つ結合したアミノ基であることを意味し、具体例としては、例えばジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基等が挙げられる。
- [0039] 「モノ(C1－6アルキル)アミノカルボニル基」とは、前記定義の「モノ(C1－6アルキル)アミノ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体例としては、例えばメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基等が挙げられる。
- [0040] 「ジ(C1－6アルキル)アミノカルボニル基」とは、前記定義の「ジ(C1－6アルキル)アミノ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体例としては、例えばジメチルアミノカルボニル基、メチルエチルアミノカルボニル基等が挙げられる。
- [0041] 「モノ(C2－7アルキルカルボニル)アミノ基」とは、前記定義の「C2－7アルキルカルボニル基」が1つ結合したアミノ基であることを意味し、具体例としては、例えばアセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基等が挙げられる。
- [0042] 「ジ(C2－7アルキルカルボニル)アミノ基」とは、前記定義の「C2－7アルキルカルボニル基」が2つ結合したアミノ基であることを意味し、具体例としては、例えばジアセチルアミノ基、ジ(エチルカルボニル)アミノ基等が挙げられる。
- [0043] 「ジメチルアミノC1－6アルコキシ基」とは、前記定義の「ジメチルアミノ基が結合した「C1－6アルコキシ基」を意味し、具体的には2-ジメチルアミノ-エトキシ基、3-

ジメチルアミノプロポキシ基等が挙げられる。

- [0044] 「C1-6アルコキシC1-6アルキル基」とは、前記定義の「C1-6アルコキシ基」が結合した「C1-6アルキル基」を意味し、具体的にはメキシメチル基、エトキシメチル基等が挙げられる。
- [0045] 「ピリジルメトキシ基」とは、ピリジル基が結合したメトキシ基を意味し、具体的には2-ピリジルメトキシ基、3-ピリジルメトキシ基、4-ピリジルメトキシ基が挙げられる。
- [0046] 「インダゾリル基」とは、インダゾール環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味し、具体的には1-インダゾリル基、3-インダゾリル基等が挙げられる。
- [0047] 「フリル基」とは、フラン環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味し、具体的には2-フリル基、3-フリル基が挙げられる。
- [0048] 「ピリジル基」とは、ピリジン環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味し、具体的には2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基が挙げられる。
- [0049] 「N-オキシピリジル基」とは、環中の窒素原子が酸化された、前記「ピリジル基」を意味し、具体的にはN-オキシ-2-ピリジル基、N-オキシ-3-ピリジル基、N-オキシ-4-ピリジル基が挙げられる。
- [0050] 「ピリミジニル基」とは、ピリミジン環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味し、具体的には2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基等が挙げられる。
- [0051] 「チエニル基」とは、チオフェン環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味し、具体的には2-チエニル基、3-チエニル基が挙げられる。
- [0052] 「ピラジニル基」とは、ピラジン環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。
- [0053] 「ベンゾトリアゾリル基」とは、ベンゾトリアゾール環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味し、具体的には4-ベンゾトリアゾリル基等が挙げられる。
- [0054] 「ピリドニル基」とは、ピリドン環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される

一価の基を意味し、具体的には式

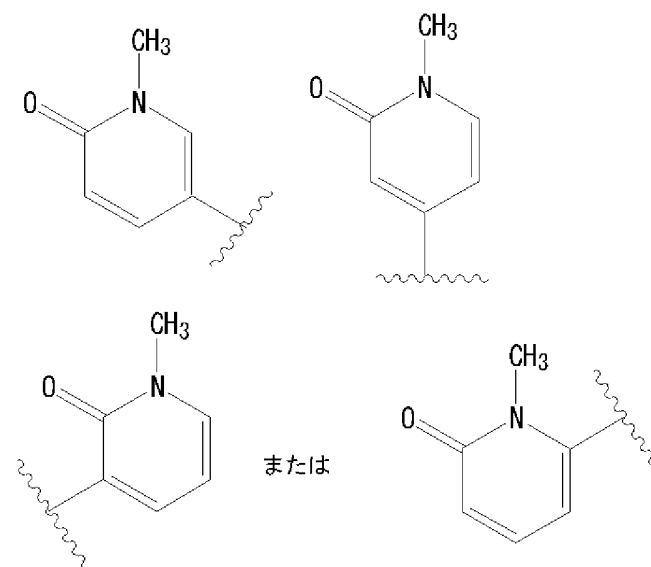
[化6]



で表わされる基が挙げられる。

[0055] 「N-メチルピリドンル基」とは、環中の窒素原子にメチル基が結合した、前記「ピリドンル基」を意味し、具体的には式

[化7]



で表わされる基が挙げられる。

[0056] 「ピリジルメチル基」とは、前記定義の「ピリジル基」が結合したメチル基を意味し、具体的には2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基が挙げられる。

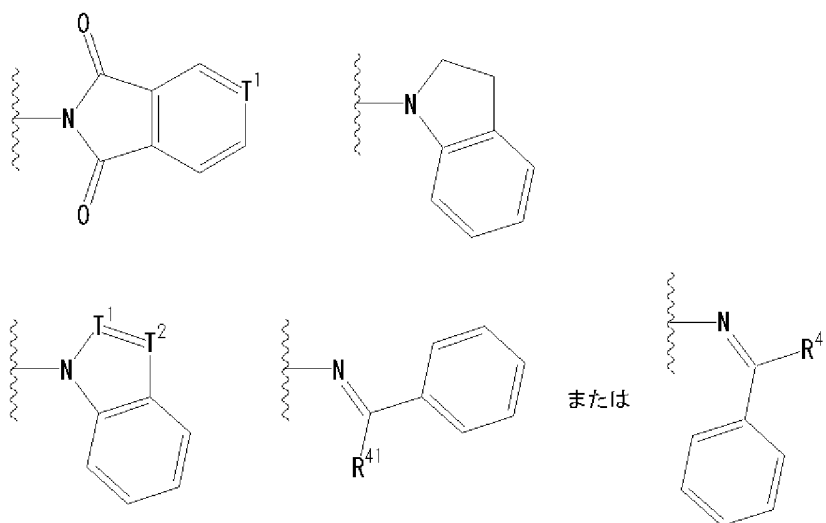
[0057] 「チエニルメチル基」とは、前記定義の「チエニル基」が結合したメチル基を意味し、具体的には2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基が挙げられる。

[0058] 「置換基を有していてもよい」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有してもよいことを意味する。

[0059] [Z⁴⁰の意義]

Z⁴⁰は、モルホリノ基、式

[化8]

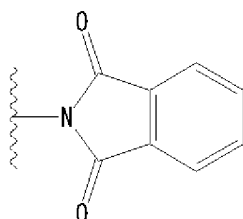


(式中、R⁴¹は水素原子またはC1-6アルキル基を意味する。T¹およびT²はそれぞれ独立して、メチン基または窒素原子を意味する。)で表わされる基を意味する(当該Z⁴⁰は、前記[1]記載のA1群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい。)

。

Z⁴⁰の好適例としては、例えば式

[化9]



で表わされる基をあげることができる。

[0060] 本明細書における「塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成し、かつ薬理学的に

許容されるものであれば特に限定されず、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩などがあげられる。

[0061] 無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などがあげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などがあげられる。

[0062] 無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられ、有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などがあげられる。

[0063] 酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などがあげられる。

発明の効果

[0064] 本発明の化合物は、優れた血液凝固第VIIa因子の阻害作用、抗血液凝固作用を有するので、血栓形成に伴う疾患(例えば、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脑梗塞、心筋梗塞、血管再狭窄または播種性血管内血液凝固症候群など)の予防、治療剤として有用である(Johannes Ruef & Hugo A Katus, New antithrombotic drugs on the horizon, Expert Opin. Investig. Drugs (2003) 12(5): 781-797)。

[0065] また、血液凝固第VIIa因子阻害作用を有する物質が悪性腫瘍の転移抑制や縮小等に効果があることが報告されている。したがって優れた血液凝固第VIIa因子の阻害作用を有する本発明化合物は、悪性腫瘍等の予防、治療剤として有用である(Mattias Belting et al., Regulation of angiogenesis by tissue factor cytoplasmic domain signaling, Nature Medicine (2004) 10(5): 502-509; X Jiang et al., Formation of tissue factor-factor VIIa-factor Xa complex promotes cellular signaling and migration of human breast cancer cells, J Thromb Haemost, (2004) 2: 93-101; Hembrough TA. Swa

rtz GM. Papathanassiu A. Vlasuk GP. Rote WE. Green SJ. Pribluda VS., Tissue factor/factor VIIa inhibitors block angiogenesis and tumor growth through a nonhemostatic mechanism. Cancer Research. (2003) 63(11):2997-3000)。

[0066] 本発明の化合物は、優れた血液凝固の抑制作用を有し、より安全で、適度な物理化学的な安定性を有するので、医薬、特に血栓形成に伴う疾患の治療および／または予防剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0067] [本発明化合物の一般的製造方法]

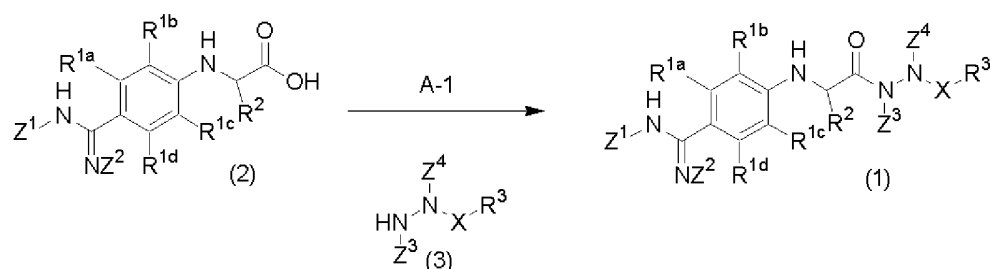
本発明の化合物は、以下に記載する方法により製造することができる。但し、本発明の化合物の製造方法は、これらに限定されるものではない。

本発明の化合物(1)は、下記A法、B法またはC法により製造することができる。特に、本発明の化合物(1)のうち、 Z^1 および Z^2 が水素原子の化合物(1a)は、下記C法により製造することができ、また、本発明の化合物(1)のうち、Xが式—CO—基、式—CS—基または—SO₂—基の化合物(1b)は、下記B法により製造することができる。

以下、各方法について説明する。

[0068] [A法]

[化10]



上記において、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 R^3 、X、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^4 は、前述と同意義である。

以下、A法の各工程について説明する。

[0069] (第A-1工程)縮合

本工程は、溶剤中、活性エステル化剤存在下または非存在下、縮合剤存在下、塩

基存在下または非存在下、化合物(2)と化合物(3)とを反応することにより本発明の化合物(1)を製造する工程である。

用いる化合物(2)は、フリー体でも塩でも用いることができる。その化合物(2)の塩は特に限定はないが、具体的には、塩酸塩(アミジン部分)、トリフルオロ酢酸塩(アミジン部分)、リチウム塩(カルボン酸部分)、ナトリウム塩(カルボン酸部分)などがあげられる。

用いる化合物(3)は、フリー体でも塩でも用いることができる。その化合物(3)の塩は特に限定はないが、具体的には、塩酸塩のなどがあげられる。化合物(3)の塩酸塩を用いる場合、トリエチルアミン等の塩基存在下で行う。

活性エステル化剤存在下では、化合物(2)、化合物(3)および活性エステル化剤が共存させて反応することも、まず化合物(2)と活性エステル化剤とを反応し、次いで化合物(3)を反応混合液中へ加え、反応することもできる。

[0070] 使用される溶剤としては、反応を阻害せず、原料化合物及び試薬をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類(ジクロロメタン、クロロホルムなど)、エーテル類(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど)、アミド類(ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)等を挙げられ、好適には、ジクロロメタン、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドである。

使用される縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1, 1'-オキザリルジイミダゾール、2, 2'-ジピリジルジサルファイド、N, N'-ジサクシンイミジルカーボネート、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)、ジエチルシアノリン酸(DEPC)、N, N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド(BOP-Cl)、N, N'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-ジサクシンイミジルオキザレート(DSO)、N, N'-ジフタールイミドオキザレート(DPO)、N, N'-ビス(ノルボルネニルサクシンイミジル)オキザレート(BNO)、1, 1'-ビス(ベンゾトリアゾリル)オキザレート(BBTO)、1, 1'-ビス(6-クロロベンゾトリアゾリル)オキザレート(BCTO)、1, 1'-ビス(6-トリフルオロメチルベンゾトリアゾリル)オキザレート(BTBO)、ブロムートリス-ピロリジノーホスホニウム-ヘキサフルオロ-ホスフェート(PyBrOP)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSCD)、1-エチル-3-(3-ジメ

チルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSCD・HCl)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(BOP)が挙げられ、好適には、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSCD・HCl)である。

使用される塩基としては、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンのような3級有機アミンが挙げられ、好適には、トリエチルアミンである。

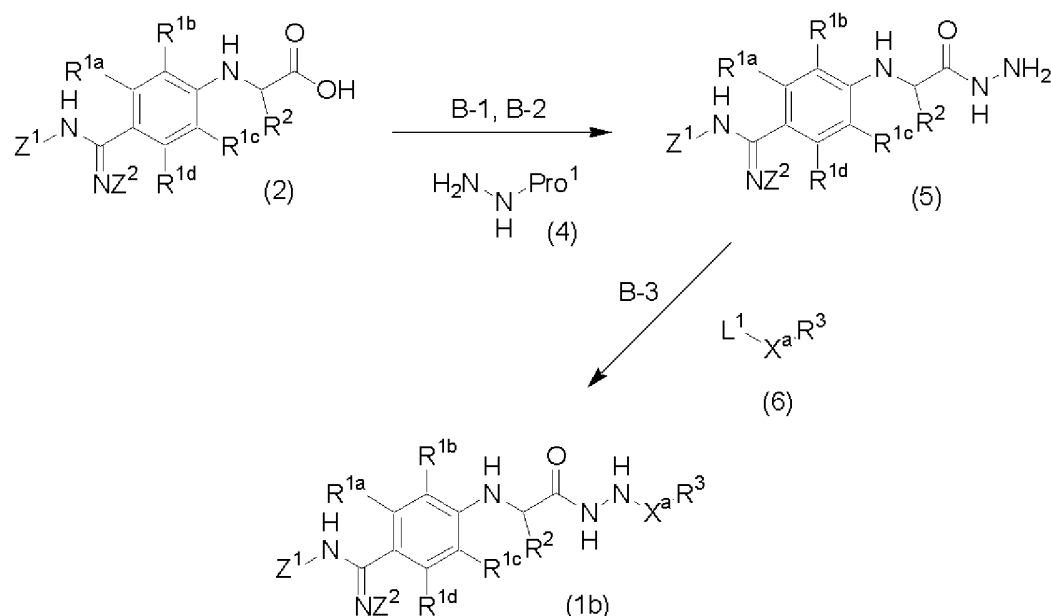
使用される活性エステル化剤としては、N-ヒドロキシサクシイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドのようなN-ヒドロキシ化合物が挙げられ、好適には、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールである。

反応温度は、出発原料、溶剤、縮合剤、活性エステル化剤等により異なるが、活性エステル化工程では、通常、-10~25℃であり、好適には、-5~10℃である。続くアミド化の工程では、通常、0~40℃であり、好適には、10~30℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、縮合剤、活性エステル化剤、反応温度等により異なるが、通常、0.5~72時間であり、好適には、1~24時間である。

[0071] [B法]

[化11]



上記において、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R²、R³、Z¹およびZ²は、前述と同意義である。

Pro¹は、アミノ基の保護基(好適には、*t*-ブチルオキシカルボニル基など)であり、X^aは、 $-\text{CO}-$ 基、 $-\text{CS}-$ 基または $-\text{SO}_2-$ 基であり、L¹は、水酸基、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子または式 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ で表わされる基である。

以下、B法の各工程について説明する。

[0072] (第B-1工程)

本工程は、溶剤中、活性エステル化剤存在下または非存在下、縮合剤存在下、塩基存在下または非存在下、化合物(2)と化合物(4)とを反応する縮合反応の工程である。

用いる化合物(2)は、フリー体でも塩でも用いることができる。その化合物(2)の塩は特に限定はないが、具体的には、塩酸塩(アミジン部分)、トリフルオロ酢酸塩(アミジン部分)、リチウム塩(カルボン酸部分)、ナトリウム塩(カルボン酸部分)などがあげられる。

なお、本工程は、前述のA-1工程に準じて行うことができる。

[0073] (B-2工程)

本工程は、溶剤中、前述のB-1工程で得られる化合物中の保護基を脱保護し、化合物(5)を製造する工程である。

保護基の除去はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、T.W.Greene, (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons; J.F.W.McOmis, (Protective Groups in Organic Chemistry), Plenum Pressに記載の方法により以下のように行うことができる。

アミノ基の保護基としては例えば、置換されてもよい脂肪族アシル基、置換されてもよい芳香族アシル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基又はシッフ塩基を形成する置換されたメチレン基を用いることができ、好適には、*t*-ブチルオキシカルボニル基である。

前述のB-1工程で得られる化合物中の保護基が、このアミノ基の保護基である場合には、溶剤中、酸または塩基の存在下に、前述のB-1工程で得られる化合物を反応することにより、化合物(5)を製造することができる。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、原料化合物及び試薬をある程度溶解

するものであれば、特に限定はないが、例えば、アルコール類(メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブなど)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素類(ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルムなど)、水、又は水と上記溶剤との混合溶剤であり、好適には、エーテル類(特に好適には、ジオキサン)またはアルコール類(特に好適には、エタノール)である。

使用される酸としては、例えば、無機酸(臭化水素酸、臭化水素、塩酸、塩化水素、フッ化水素、硫酸、過塩素酸、燐酸又は硝酸など)、あるいは有機酸(トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸など)等であり、好適には、塩化水素またはトリフルオロ酢酸である。

使用される塩基は、例えば、アルカリ金属炭酸塩類(炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、アルカリ金属水酸化物類(水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、金属アルコキシド類(リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドなど)、またはアンモニア類(アンモニア水、濃アンモニア-メタノールなど)等である。

反応温度は、出発原料、溶剤、脱保護剤等により異なるが、通常、0～150℃であり、好適には、10～60℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、脱保護剤、反応温度等により異なるが、通常、1～72時間であり、好適には、1～24時間である。

[0074] (B-3工程)

本工程は、 L^1 の種類により、方法が異なる。

用いる化合物(5)は、フリー体でも塩でも用いることができる。その化合物(5)の塩は特に限定はないが、具体的には、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩などがあげられる。

用いる化合物(6)がカルボン酸である場合、フリー体でも塩でも用いることができる。その化合物(6)の塩は特に限定はないが、具体的には、リチウム塩、ナトリウム塩な

どがあげられる。

[L¹が水酸基の場合]

本工程は、溶剤中、塩基および縮合剤の存在下、化合物(5)と化合物(6)とを反応することにより化合物(1b)を製造する工程である。

なお、本工程は、前述のA-1工程に準じて行うことができる。

[L¹が脱離基(好適には、塩素原子、臭素原子のようなハロゲン原子)の場合]

本工程は、溶剤中、塩基の存在下、化合物(5)と化合物(6)とを反応することにより化合物(1b)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、原料化合物及び試薬をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類(クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素など)、芳香族炭化水素類(ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなど)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなど)、ニトリル類(アセトニトリル、プロピオニトリルなど)、スルホキシド類(ジメチルスルホキシドなど)等の有機溶剤あるいはこれらの混合溶剤が挙げられ、好適には、1, 2-ジクロロエタンおよびジメチルスルホキシドの混合溶剤である。

使用される塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類が挙げられ、好適には、トリエチルアミンまたはピリジンである。

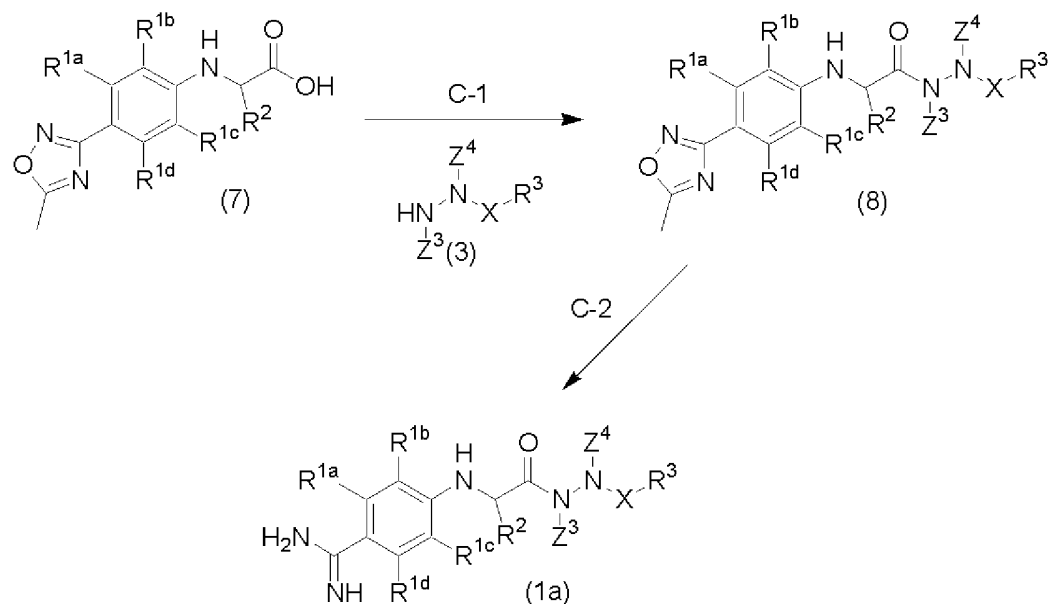
反応温度は、出発原料、溶剤、塩基等により異なるが、通常、-10~50℃であり、好適には、0~40℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、塩基、反応温度等により異なるが、通常、0. 5~72

時間であり、好適には、1～36時間である。

[0075] [C法]

[化12]



上記において、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R²、R³、X、Z³およびZ⁴は、前述と同意義である。

以下、C法の各工程について説明する。

[0076] (C-1工程)

本工程は、溶剤中、活性エステル化剤存在下または非存在下、縮合剤存在下、塩基存在下または非存在下、化合物(7)と化合物(3)とを反応することにより化合物(8)を製造する工程である。

なお、本工程は、前述のA-1工程に準じて行うことができる。

[0077] (C-2工程)

本工程は、化合物(8)から、本発明の化合物(1a)を製造する工程であり、(1)溶剤中、酸および金属試薬の存在下、または(2)溶剤中、接触還元触媒の存在下で行うことができる。

[酸および金属試薬の存在下での反応]

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、原料化合物及び試薬をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、例えば、アルコール類(メタノール、エタノー

ル、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブなど)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなど)、水、または水と上記有機溶剤との混合溶剤であり、好適には、アルコール類と水の混合溶剤(最も好適には、メタノールと水)である。

使用される酸としては、例えば、無機酸(臭化水素水溶液、塩化水素水溶液、硫酸、過塩素酸、リン酸又は硝酸など)、あるいは有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸など)等であり、好適には、塩化水素水溶液または酢酸である。

使用される金属試薬としては、例えば、鉄、亜鉛、スズ等が挙げられ、好適には、鉄である。

反応温度は、出発原料、溶剤、酸、金属試薬等により異なるが、通常、10～100℃であり、好適には、30～60℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、酸、金属試薬、反応温度等により異なるが、通常、1～48時間であり、好適には、1～12時間である。

[接触還元触媒の存在下での反応]

使用される溶剤は、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、エステル類(酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチル)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなど)、アルコール類(メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブなど)、有機酸類(酢酸など)、水、または上記溶剤と水との混合溶媒であり、好適には、アルコール類、エーテル類、有機酸類または水(最も好適には、アルコール類又は有機酸類)である。

使用される触媒は、好適には、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、酸化白金、白金-黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムが用いられる。

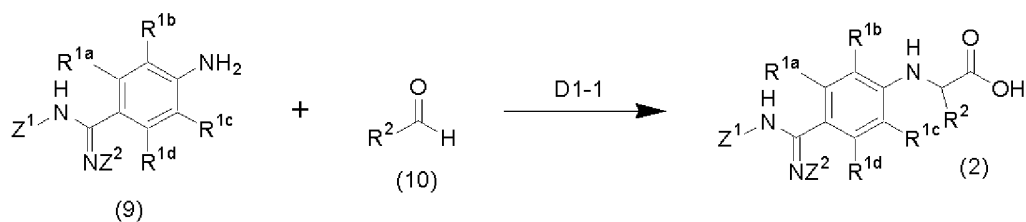
圧力は、特に限定はないが、通常、1～10気圧で行なわれる。

反応温度は、原料化合物、触媒、圧力、溶剤等により異なるが、通常、0℃～100℃である。反応時間は、原料化合物、触媒、溶剤、反応温度等により異なるが、通常、1時間～72時間である。

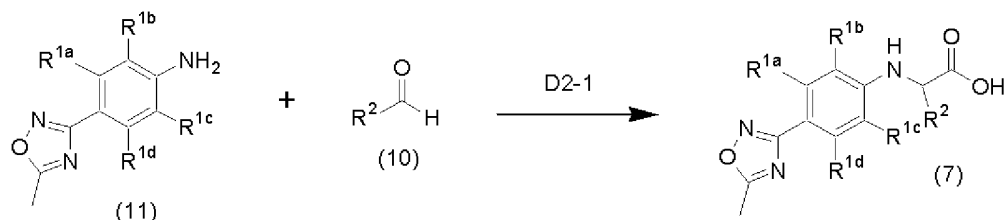
[0078] 上記A法、B法またはC法における中間体である、化合物(2)、化合物(3)、化合物(4)、化合物(6)または化合物(7)は、市販のものを使用するか、また、市販のものから、当業者が通常行う方法により容易に製造することができる。特に、化合物(2)および化合物(7)については、以下に述べるD法(D1-1およびD2-1工程)またはE法(E1-1およびE2-1工程)により製造することもできる。

[0079] [D法]

[化13]



[化14]



上記において、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R²、Z¹およびZ²は、前述と同意義である。

上記化合物(9)、化合物(10)、および化合物(11)は、市販のものを使用するか、また、市販のものから、当業者が通常行う方法により容易に製造することができる。

用いる化合物(9)は、フリー体でも塩でも用いることができる。その化合物(9)の塩は特に限定はないが、具体的には、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩などがあげられる。

以下、D法の各工程について説明する。

[0080] (D1-1工程)

本工程は、適当な溶剤中、ルイス酸の存在下、化合物(9)、化合物(10)およびイソ

シアン化物類を反応することによりエステル体を製造する工程(前半の工程)と、その得られるエステル体を加水分解し、化合物(2)を製造する工程(後半の工程)である。

前半の工程で、使用される溶剤としては、例えば、アルコール類(メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブなど)であり、好適には、メタノールである。

使用されるルイス酸としては、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化スズ、四塩化チタンなどが挙げられ、好適には、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体である。

使用されるイソシアン化物としては、(4-トリルスルホニル)メチルイソシアニド(パラトルエンスルホニルメチルイソシアニド)、2-(4-モルホリニル)エチルイソシアニドが挙げられ、好適には、(4-トリルスルホニル)メチルイソシアニドである。

反応温度は、出発原料、溶剤、イソシアン化物等により異なるが、通常、 -10°C ～ 100°C であり、好適には、 0°C ～ 60°C である。

反応時間は、出発原料、溶剤、イソシアン化物、反応温度等により異なるが、通常、1～72時間であり、好適には、1～12時間である。

後半の工程で使用される溶剤としては、反応を阻害せず、原料化合物及び試薬をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、例えば、アルコール類(メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブなど)、アミド類(ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、*N*-メチルピロリドン)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなど)、スルホキンド類(ジメチルスルホキンドなど)、あるいは、これらの混合溶媒が挙げられ、好適には、アルコール類(好適には、メタノール)である。

後半の工程で使用される塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化

カリウム、水酸化カルシウムなどが挙げられ、好適には、水酸化ナトリウムである。

後半の工程の反応温度は、出発原料、溶剤、塩基等により異なるが、通常、 $-10 \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、 $0 \sim 60^{\circ}\text{C}$ である。

後半の工程で反応時間は、出発原料、溶剤、塩基、反応時間等により異なるが、通常、 $1 \sim 72$ 時間であり、好適には、 $1 \sim 24$ 時間である。

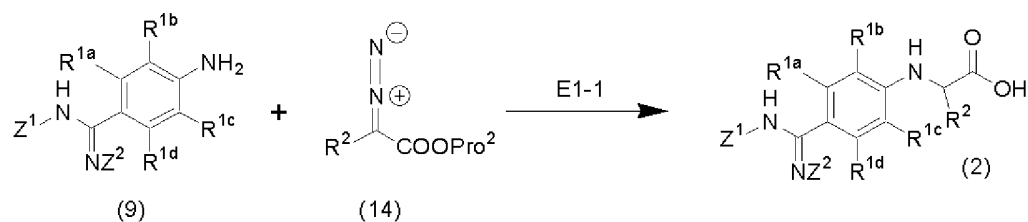
[0081] (D2-1工程)

本工程は、適当な溶剤中、ルイス酸の存在下、化合物(11)、化合物(10)およびイソシアン化物類を反応した後、得られたエステルを加水分解し、化合物(7)を製造する工程である。

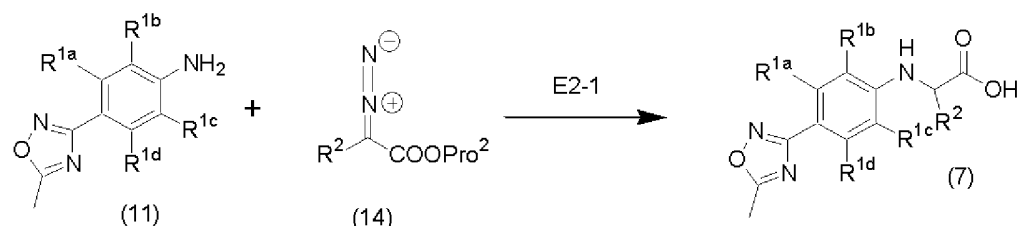
なお、本工程は、前述のD1-1工程に準じて行うことができる。

[0082] [E法]

[化15]



[化16]



上記E1-1、またはE2-1において、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 Z^1 および Z^2 は、前述と同意義である。

Pro^2 は、カルボキシル基の保護基(好適には、C1-6アルキル基、特に、メチル、エチル、イソプロピル基など)を意味する。

上記化合物(14)は、市販のものを使用するか、また、市販のものから、当業者が通常行う方法により容易に製造できることができる。

以下、E法の各工程について説明する。

[0083] (E1-1工程)

本工程は、溶剤中、金属触媒の存在下、化合物(9)と化合物(14)とを反応する工程(前半の工程)と、その得られた化合物中の保護基を加水分解反応により除去して、化合物(2)を製造する工程(後半の工程)である。

前半の工程で使用される溶剤としては、反応を阻害せず、原料化合物及び試薬をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、例えば、脂肪族炭化水素類(ペンタン、ヘキサン、ヘプタンなど)、芳香族炭化水素類(トルエン、ベンゼン、キシレン、メシチレン、ニトロベンゼンなど)、ニトリル類(アセトニトリルなど)、ハロゲン化炭化水素類(ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素など)あるいは、これらの混合溶媒が挙げられ、好適には、トルエンである。

前半の工程で使用される金属触媒としては、酢酸ロジウム、トリフルオロ酢酸ロジウム、塩化ロジウム、硫酸銅、塩化銅、ジアセチルアセトン銅などが挙げられ、好適には、酢酸ロジウムである。

前半の工程の反応温度は、出発原料、溶剤、金属触媒等により異なるが、通常、 $10\sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、 $30\sim 120^{\circ}\text{C}$ である。

前半の工程で反応時間は、出発原料、溶剤、金属触媒、反応温度等により異なるが、通常、 $1\sim 72$ 時間であり、好適には、 $1\sim 12$ 時間である。

後半の工程で使用される溶剤としては、反応を阻害せず、原料化合物及び試薬をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、例えば、アルコール類(メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブなど)、アミド類(ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、*N*-メチルピロリドンなど)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなど)、ニトリル類(アセトニトリルなど)、スルホキシド類(ジメチルスルホキシドなど)、あるいは、これらの混合溶媒が挙げられ、好適には、アルコール類(好適には、エタノール)である。

後半の工程で使用される塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化

カリウム、水酸化カルシウムなどが挙げられ、好適には、水酸化ナトリウムである。

後半の工程の反応温度は、出発原料、溶剤、塩基等により異なるが、通常、 $-10 \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、 $0 \sim 60^{\circ}\text{C}$ である。

後半の工程の反応時間は、出発原料、溶剤、塩基、反応温度等により異なるが、通常、 $1 \sim 72$ 時間であり、好適には、 $6 \sim 24$ 時間である。

[0084] (E2-1工程)

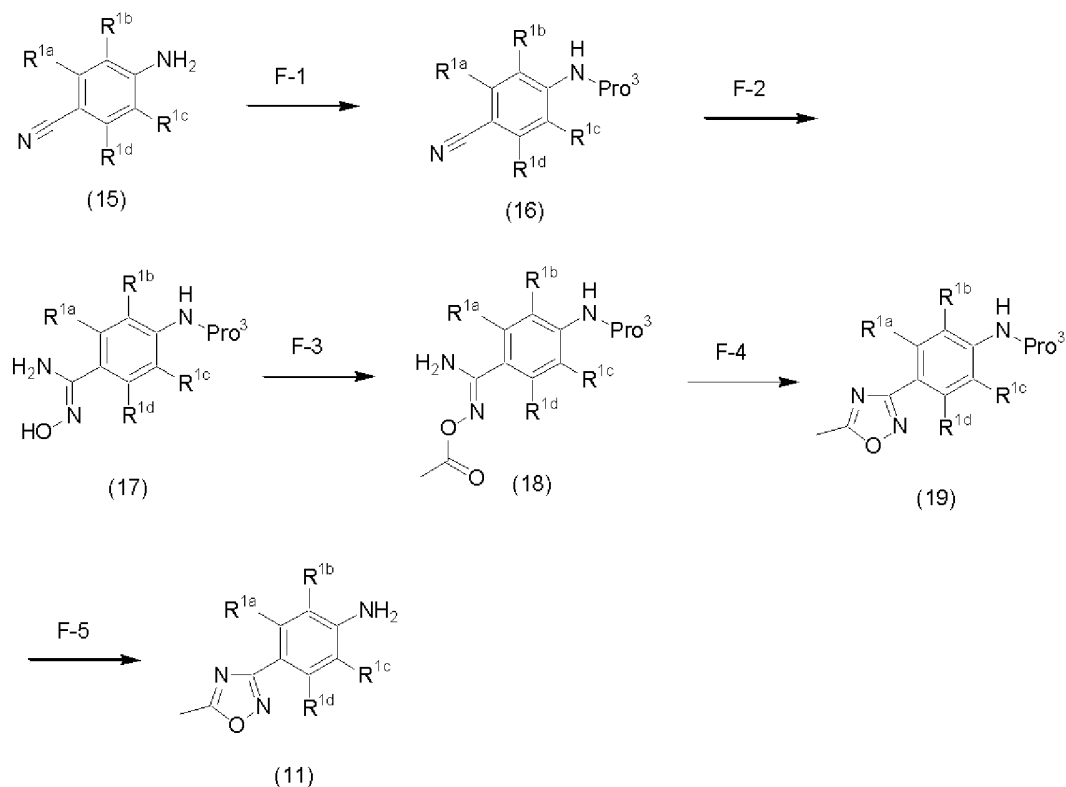
本工程は、溶剤中、金属触媒の存在下、化合物(11)と化合物(14)とを反応し、さらに、保護基を除去して、化合物(7)を製造する工程である。

なお、本工程は、前述のE1-1工程に準じて行うことができる。

上記D法およびE法の化合物(11)および化合物(14)は、以下の方法によっても製造することができる。

[0085] [F法]

[化17]



本方法は、化合物(11)の製造方法である。

上記において、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} は、前述と同意義であり、 Pro^3 は、アミノ基

の保護基(好適には、*t*-ブチルオキシカルボニル基など)を意味する。

以下、F法の各工程について説明する。

[0086] (F-1工程)

本工程は、溶剤中、化合物(15)のアミノ基を保護して、化合物(16)を製造する工程である。

保護基の導入はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、T.W.Greene, (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons; J.F.W.McOmis, (Protective Groups in Organic Chemistry), Plenum Pressに記載の方法により以下のように行うことができる。

例えば、保護基が*t*-ブチルオキシカルボニル基の場合には、N, N-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下、化合物(15)とジ-*t*-ブチルジカーボネートなどを反応することにより、化合物(16)を製造することができる。

[0087] (F-2工程)

本工程は、溶剤中、塩基の存在下、化合物(16)とヒドロキシルアミン塩酸塩とを反応することにより、化合物(17)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、原料化合物及び試薬をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、例えば、アルコール類(メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブなど)、アミド類(ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチルピロリドンなど)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなど)、スルホキシド類(ジメチルスルホキシドなど)、あるいは、これらの混合溶媒が挙げられ、好適には、アルコール類(好適には、エタノール)である。

使用される塩基としては、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンのような3級有機アミンが挙げられ、好適には、トリエチルアミンである。

反応温度は、出発原料、溶剤、塩基等により異なるが、通常、0~150℃であり、好

適には、50～100℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、塩基、反応温度等により異なるが、通常、1～96時間であり、好適には、1ない24時間である。

[0088] (F-3工程)

本工程は、溶剤中、塩基の存在下、化合物(17)とアセチル化剤とを反応することにより、化合物(18)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、原料化合物及び試薬をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、例えば、脂肪族炭化水素類(ペンタン、ヘキサン、ヘプタンなど)、芳香族炭化水素類(トルエン、ベンゼン、キシレン、メシチレン、ニトロベンゼンなど)、エステル類(酢酸メチル、酢酸エチルなど)、アミド類(ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチルピロリドンなど)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなど)、ケトン類(アセトン、メチルエチルケトンなど)、ニトリル類(アセトニトリルなど)、ハロゲン類(ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルムなど)、あるいは、これらの混合溶媒が挙げられ、好適には、ジクロロメタンとテトラヒドロフランの混合溶媒である。

使用されるアセチル化剤としては、アセチルクロリド、無水酢酸が挙げられ、好適には、アセチルクロリドである。

使用される塩基としては、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンのような3級有機アミンが挙げられ、好適には、トリエチルアミンである。

反応温度は、出発原料、溶剤、アセチル化剤等により異なるが、通常、-10～100℃であり、好適には、25～60℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、アセチル化剤、反応温度等により異なるが、通常、1～72時間であり、好適には、1～12時間である。

[0089] (F-4工程)

本工程は、溶剤中、化合物(18)と塩基とを反応することにより化合物(19)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、原料化合物及び試薬をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、例えば、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル)、ケトン類(アセトン、メチルエチルケトン)、ニトリル類(アセトニトリルなど)、ハロゲン類(ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルムなど)、スルホキッド類(ジメチルスルホキッドなど)、あるいは、これらの混合溶媒が挙げられ、好適には、テトラヒドロフランである。

使用される塩基としては、テトラブチルアンモニウムフルオリド、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられ、好適には、テトラブチルアンモニウムフルオリドである。

反応温度は、出発原料、溶剤、塩基等により異なるが、通常、 $-10\sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、出発原料、溶剤、塩基、反応温度等により異なるが、通常、1～72時間であり、好適には、6～24時間である。

[0090] (F-5工程)

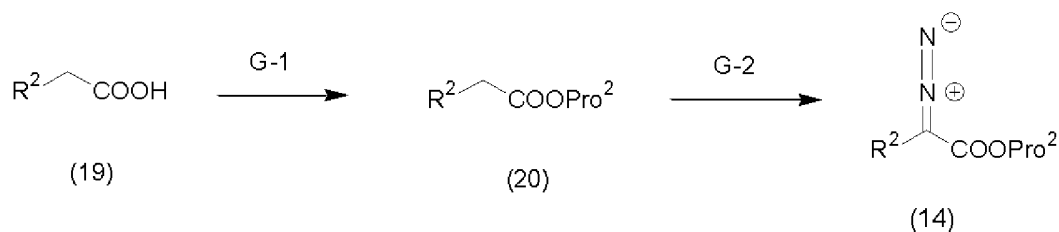
本工程は、溶剤中、化合物(19)中の保護基を脱離させ、化合物(11)を製造する工程である。

なお、本工程は、前述のB-2工程に準じて行うことができる。

[0091] 以下の方法によって、化合物(14)を製造することができる。

[G法]

[化18]



本方法は、化合物(14)の製造方法である。

上記において、 R^2 は、前述と同意義であり、 Pro^2 は、カルボキシル基の保護基(好適には、C1-6アルキル基であり、より好適には、メチル基、エチル基、イソプロピル基などである。)を意味する。

以下、G法の各工程について説明する。

[0092] (G-1工程)

本工程は、溶剤中、化合物(19)のカルボキシル基を保護して、化合物(20)を製造する工程である。

保護基の導入はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、T.W.Greene, (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons; J.F.W.McOmis, (Protective Groups in Organic Chemistry), Plenum Pressに記載の方法により以下のように行うことができる。

例えば、保護基がメチル基、エチル基、およびイソプロピル基等の場合には、塩基の存在下、化合物(19)とハロゲン化アルキル(好適には、ヨードメタン、ヨードエタン、2-ヨードプロパンなど)とを反応することにより、化合物(20)を製造することができる。

[0093] (G-2工程)

本工程は、溶剤中、塩基の存在下、化合物(20)とジアゾ化試薬とを反応することにより化合物(14)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、原料化合物及び試薬をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、例えば、脂肪族炭化水素類(ペンタン、ヘキサン、ヘプタン)、芳香族炭化水素類(トルエン、ベンゼン、キシレン、メシチレン、ニトロベンゼンなど)、エステル類(酢酸メチル、酢酸エチルなど)、アミド類(ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチルピロリドンなど)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなど)、ケトン類(アセトン、メチルエチルケトンなど)、ニトリル類(アセトニトリルなど)、ハロゲン化炭化水素類(ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルムなど)、スルホキシド類(ジメチルスルホキシドなど)、あるいは、これらの混合溶媒が挙げられ、好適には、アセトニトリルである。

使用されるジアゾ化試薬としては、4-アセチルアミノベンゼンスルホンアジド、4-メチルベンゼンスルホンアジド、2-ナフタレンスルホンアジド、ベンゼンスルホ

ニルアジド、トリフルオロメチルスルホニルアジドが挙げられ、好適には、4-アセチルアミノベンゼンスルホニルアジドである。

使用される塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビスクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビスクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビスクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類が挙げられ、好適には、1, 5-ジアザビスクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビスクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、または1, 8-ジアザビスクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)である。

反応温度は、出発原料、溶剤、ジアゾ化試薬等により異なるが、通常、-10~150℃であり、好適には、0~40℃である。

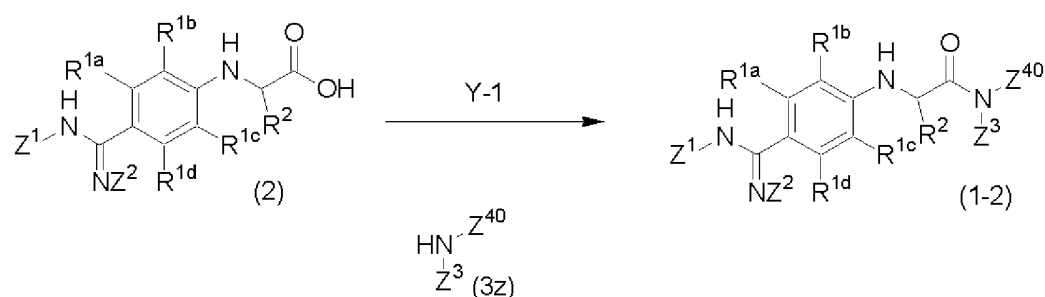
反応時間は、出発原料、溶剤、ジアゾ化試薬、反応温度等により異なるが、通常、1~72時間であり、好適には、1~16時間である。

[0094] 本発明の化合物(1-2)は、下記、Y法、Z法により製造することができる。特に、本発明の化合物(1-2)のうち、Z¹およびZ²が水素原子の化合物(1-2a)は、下記Z法により製造することができる。

以下、各方法について説明する。

[0095] [Y法]

[化19]



上記において、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^{40} は、前述と同意義である。

以下、Y法の各工程について説明する。

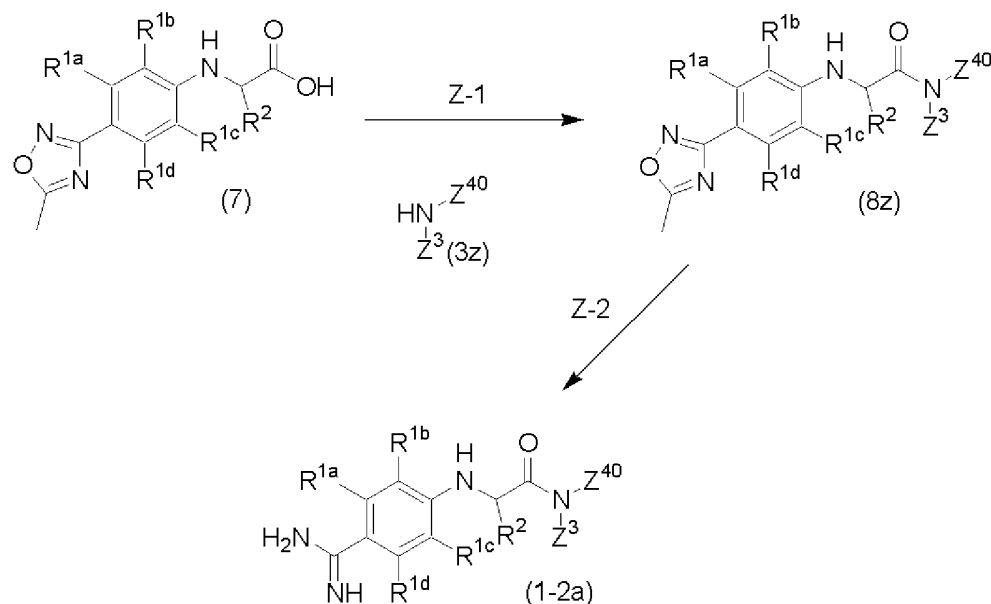
[0096] (第Y-1工程)

本工程は、溶剤中、活性エステル化剤存在下または非存在下、縮合剤存在下、塩基存在下または非存在下、化合物(2)と化合物(3z)とを反応することにより本発明の化合物(1-2)を製造する工程である。

なお、本工程は、前述のA-1工程に準じて行うことができる。

[0097] [Z法]

[化20]



上記において、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 Z^3 および Z^{40} は、前述と同意義である。

以下、Z法の各工程について説明する。

[0098] (Z-1工程)

本工程は、溶剤中、活性エステル化剤存在下または非存在下、縮合剤存在下、塩基存在下または非存在下、化合物(7)と化合物(3z)とを反応することにより化合物(8z)を製造する工程である。

なお、本工程は、前述のA-1工程に準じて行うことができる。

[0099] (Z-2工程)

本工程は、化合物(8z)から、本発明の化合物(1-2a)を製造する工程であり、(1) 溶剤中、酸および金属試薬の存在下、または(2) 溶剤中、金属触媒の存在下、接触還元が存在下で行うことができる。

なお、本工程は、前述のC-2工程に準じて行うことができる。

[0100] 上記各方法において、各工程の反応終了後、各工程の目的化合物は常法に従い、反応混合物から採取することができる。

例えば、反応混合物全体が液体の場合、反応混合物を所望により室温に戻すか、氷冷し、適宜、酸、アルカリ、酸化剤または還元剤を中和し、水と酢酸エチルのような混和せずかつ目的化合物と反応しない有機溶剤を加え、目的化合物を含む層を分離する。次に、得られた層と混和せず目的化合物と反応しない溶剤を加え、目的化合物を含む層を洗浄し、当該層を分離する。加えて、当該層が有機層であれば、無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウム等の乾燥剤を用いて乾燥し、溶剤を留去することにより、目的化合物を採取することができる。また、当該層が水層であれば、電氣的に脱塩した後、凍結乾燥することにより、目的化合物を採取することができる。

また、反応混合物全体が液体であって、かつ、可能な場合には、常圧または減圧下、目的化合物以外のもの(例えば、溶剤、試薬等)を留去することのみにより、目的化合物を採取することができる。

さらに、目的化合物のみが固体として析出している場合、または、上記反応混合物全体が液体の場合であって、採取の過程で目的化合物のみが固体として析出した場合、まず、ろ過法により目的化合物をろ取し、ろ取した目的化合物を適当な有機または無機溶剤で洗浄し、乾燥することで母液を上記反応混合物全体が液体の場合と同様に処理することにより、さらに目的化合物を採取することができる。

またさらに、試薬または触媒のみが固体として存在するか、または、上記反応混合物全体が液体の場合であって、採取の過程で試薬または触媒のみが固体として析出した場合であって、かつ、目的化合物が溶液に溶解している場合、まず、ろ過法により試薬または触媒をろ去し、ろ去した試薬または触媒を適当な有機または無機溶剤で洗浄し、得られる洗浄液を母液と合わせ、得られる混合液を上記反応混合物全

体が液体の場合と同様に処理することにより、目的化合物を採取することができる。

特に、反応混合物に含まれる目的化合物以外のものが次工程の反応を阻害しない場合、特に目的化合物を単離することなく、反応混合物のまま、次の工程に使用することもできる。

[0101] 上記方法で採取した目的化合物の純度を向上させるため、適宜、再結晶法、各種クロマトグラフィー法、蒸留法を実施することができる。

採取した目的化合物が固体の場合、通常、再結晶法により目的化合物の純度を向上させることができる。再結晶法においては、目的化合物と反応しない単一溶剤または複数の混合溶剤を用いることができる。具体的には、まず目的化合物を、目的化合物と反応しない単一または複数の溶剤に、室温または加熱下に溶解する。得られる混合液を氷水などで冷却するかまたは室温にて放置することにより、その混合液から目的化合物を晶出させることができる。

採取した目的化合物が液体の場合、各種クロマトグラフィー法により目的化合物の純度を向上させることができる。一般的には、メルク社製シリカゲル60(70-230meshまたは340-400mesh)または富士シリシア化学株式会社製BW-300(300mesh)のような弱酸性のシリカゲル類を用いることができる。目的化合物が塩基性を有し、上述のシリカゲル類では吸着が激し過ぎる場合などは、富士シリシア化学株式会社製のプロピルアミンコーティングシリカゲル(200-350mesh)などを用いることもできる。また、目的化合物が双極性を有する場合またはメタノールなどの高極性溶剤での溶出が必要な場合などは、ナム研究所製NAM-200HまたはNAM-300Hを用いることもできる。これらのシリカゲルを用いて、目的化合物と反応しない単一または複数の溶剤で目的化合物を溶出させ、溶剤を留去することにより、純度が向上した目的化合物を得ることができる。

採取した目的化合物が液体の場合、蒸留法によっても目的化合物の純度を向上させることができる。蒸留法においては、目的化合物を室温または加熱下に減圧することにより、目的化合物を留出させることができる。

[0102] 以上が本発明にかかる化合物(1)および(1-2)の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物あるいは溶媒

和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶剤等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶剤についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物(1)、(1-2)がフリー体として得られる場合、前記の化合物(1)、(1-2)が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

本発明に係る化合物(1)、(1-2)が化合物(1)、(1-2)の塩または化合物(1)、(1-2)の水和物として得られる場合、前記の化合物(1)、(1-2)のフリー体に常法に従って変換することができる。

また、本発明に係る化合物(1)、(1-2)について得られる種々の異性体(例えば幾何異性体、光学異性体、回轉異性体、立体異性体、互変異性体等)は、通常の方法、例えば、再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー(例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー等)を用いることにより精製し、単離することができる。

[0103] 本発明の化合物を医薬として使用する場合、通常、本発明の化合物と適当な添加剤とを混和し、製剤化したものを使用する。ただし、前記は、本発明の化合物を原体のまま医薬として使用することを否定するものではない。

[0104] 上記添加剤としては、一般に医薬に使用される、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、吸収促進剤等を挙げることができ、所望により、これらを適宜組み合わせて使用することもできる。

上記賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。

上記結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビ

ニルピロリドン、マクロゴール等を挙げることができる。

上記滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、ポリエチレングリコール、コロイドシリカ等を挙げることができる。

上記崩壊剤としては、例えば結晶セルロース、寒天、ゼラチン、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム等を挙げることができる。

上記着色剤としては、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルミン、カラメル、 β -カロチン、酸化チタン、タルク、リン酸リボフラビンナトリウム、黄色アルミニウムレーキ等、医薬品に添加することが許可されているものを挙げることができる。

上記矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等を挙げることができる。

上記乳化剤または界面活性剤としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、モノステアリン酸グリセリン、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等を挙げることができる。

上記溶解補助剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド等を挙げることができる。

上記懸濁化剤としては、前記界面活性剤のほか、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子を挙げることができる。

上記等張化剤としては、ブドウ糖、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール等を挙げることができる。

上記緩衝剤としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液を挙げることができる。

上記防腐剤としては、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、ベンジ

ルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等を挙げることができる。

上記抗酸化剤としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等を挙げることができる。

上記安定化剤としては、一般に医薬に使用されるものを挙げることができる。

上記吸収促進剤としては、一般に医薬に使用されるものを挙げることができる。

[0105] また、上記製剤としては、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤のような経口剤；坐剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤のような外用剤または注射剤を挙げることができる。

上記経口剤は、上記添加剤を適宜組み合わせて製剤化する。なお、必要に応じてこれらの表面をコーティングしてもよい。

上記外用剤は、上記添加剤のうち、特に賦形剤、結合剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適宜組み合わせて製剤化する。

上記注射剤は、上記添加剤のうち、特に乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適宜組み合わせて製剤化する。

[0106] 本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、薬剤に対する感受性差、疾患の具体的な種類等に応じて異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約1mg～約1000mg（好ましくは約10mg～約300mg）、外用剤の場合には、約1mg～約1000mg（好ましくは約10～約300mg）、注射剤の場合には、体重1kgあたり、約1 μ g～約3000 μ g（好ましくは約3 μ g～約3000 μ g）を1日に1回投与または2～6回に分けて使用する。

なお、上記経口剤および注射剤については、実際に投与する値を、また、外用剤については、実際に生体に吸収される値を示している。

実施例

[0107] 本発明の化合物(1)または(1-2)は、例えば、以下の実施例に記載した方法により製造することができ、また、当該化合物の効果は、以下の試験例に記載した方法に

より確認することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明は、如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

文献名等が記載されている化合物は、その文献等に従って製造したことを示す。

[0108] 以下の実施例において、逆相高速液体クロマトグラフィーでの精製とは、特に説明が無い限り以下の条件にて行った。

[0109] [使用したカラム]

以下のいずれかのカラムを選択して、もしくは組み合わせて使用することができる。

会社:SHISEIDO

名称:CAPCELL PAK C18

サイズ:50mm x 20mmI.D.

タイプ:ACR 5 μ m

カタログ:91702

[0110] 会社:YMC

名称:YMC CombiPrep ODS-A

サイズ:50mm x 20mmI.D.

タイプ:S-5 μ m

カタログ:CCAAS05-0520WT A-340-CC

[0111] 会社:WAKO

名称:WAKOpak Combi ODS-A

サイズ:50mm x 20mmI.D.

[0112] [移動相]

下記(1)と(2)とを100:0~0:100の比の範囲でグラジエントをかけて、液体クロマトグラフィーの移動層として使用した。

(1) 1%CH₃CN-H₂O (0.1%トリフルオロ酢酸)

(2) 99.9%CH₃CN (0.1%トリフルオロ酢酸)

[0113] 以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10℃から35℃を示す。%は特記しない限り重量パーセントを示す。その他の本文中で用いられている略号は下記の意味

を示す。

s : シングレット(singlet)

d : ダブルレット(doublet)

t : トリプレット(triplet)

q : クアルテット(quartet)

m : マルチプレット(multiplet)

br : ブロード(broad)

sept : セプテット(septet)

J : カップリング定数(coupling constant)

Hz : ヘルツ(Hertz)

CDCl_3 : 重クロロホルム

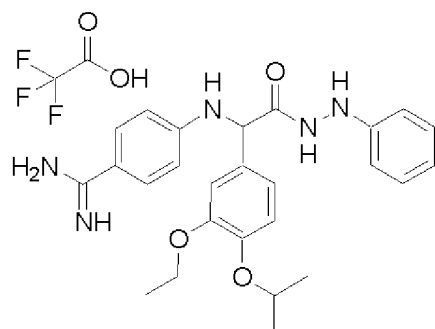
$\text{d}_6\text{-DMSO}$: 重ジメチルスルホキシド

CD_3OD : 重メタノール

$^1\text{H-NMR}$: プロトン核磁気共鳴

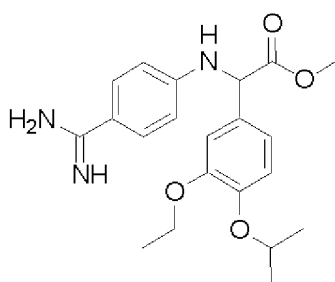
[0114] (実施例1) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-フェニルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化21]



[0115] (1a) (4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)酢酸 メチルエステル

[化22]

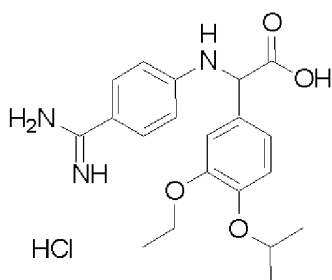


3-エトキシ-4-イソプロポキシベンズアルデヒド(2.0g、9.6mmol)、4-アミノベンズアミジン 二塩酸塩(2.0g、9.61mmol)およびメタノール(40ml)の混合物を、60℃で30分間攪拌した。ついで、反応混合物を室温まで冷却した後、パラトルエンスルホンルメチルイソシアニド(2.25g、11.5mmol)を加えた。更に、反応混合物を0℃に冷却した後、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体(3.65ml、28.8mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、ヘプタンを加えメタノール層を分取し、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル、およびアンモニア水を加え不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル(富士シリシア製)、酢酸エチル-メタノール-アンモニア水)にて粗く精製し、黄色固体として標記化合物(3.7g、収率116%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.30 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.04 (q, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.51 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 6.77 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)

[0116] (1b) (4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)酢酸 塩酸塩

[化23]

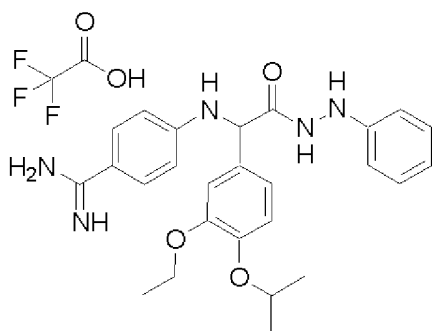


実施例1aで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - (3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル) 酢酸 メチルエステル(3.7g、9.64mmol)をテトラヒドロフランおよび、メタノールの混合溶媒(50ml)に溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液(2.5ml)を加えた。反応混合物を30℃で2時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた濃縮物をテトラヒドロフランに懸濁し、1N塩酸水溶液(20ml)を加え、懸濁液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルおよび、メタノールの混合溶媒で洗浄し、淡黄色固体として標記化合物(2.55g、収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.29 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.37 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 4.01–4.07 (m, 2H), 4.51 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 6.77 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)

[0117] (1c) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル) - (N'-フェニルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化24]



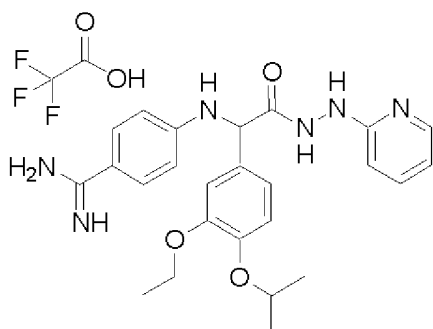
実施例1bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - (3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル) 酢酸 塩酸塩(68mg、0.167mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(2.5ml)に溶解して、-5℃に冷却した。反応液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(30mg、0.196mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(39mg、0.202mmol)を加えて30分間攪拌した後、更に、フェニルヒドラジン(0.02ml、0.203mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(1ml)溶液を加えた。反応混合物を室温にて終夜攪拌した後、酢酸エチ

ル(50ml)、および水(20ml)を加え有機層を分取した。この有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、淡褐色固体として標記化合物(29.9mg、収率39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.31 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.06 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.55 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 6.56 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 6.71–6.78 (m, 2H), 6.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.01–7.13 (m, 3H), 7.18 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0118] (実施例2) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-ピリジン-2-イルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化25]

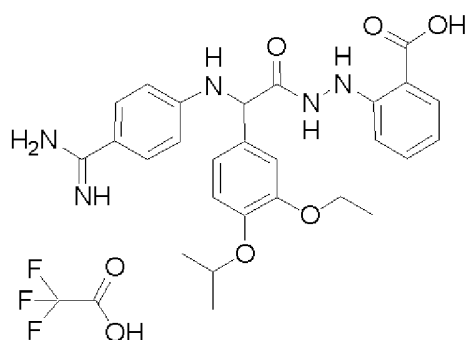


実施例1bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)酢酸塩(50mg、0.135mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解して、 -5°C に冷却した。反応液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(55mg、0.405mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(78mg、0.405mmol)を加えて30分間攪拌した後、更に、2-ヒドラジノピリジン(44mg、0.405mmol)を加えた。反応混合物を室温にて終夜攪拌した後、酢酸エチル、および水を加え有機層を分取した。この有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮し

た。得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、淡褐色固体として標記化合物(78mg、収率21%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.30 (d, $J=5.2$ Hz, 6H), 1.39 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 4.07 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.52 (sept, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 6.86 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.09–7.19 (m, 3H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.01 (br, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 463 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0119] (実施例3) 2-(N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)アセチル)ヒドラジノ)安息香酸 トリフルオロ酢酸塩
[化26]



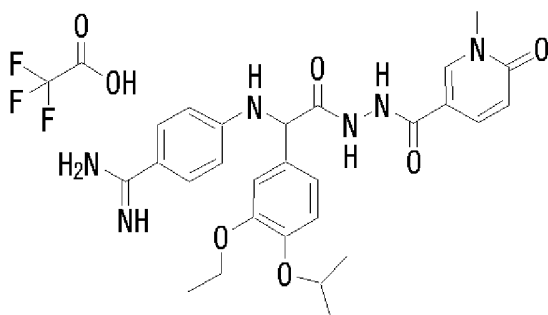
実施例1bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)酢酸 塩酸塩(40mg、0.098mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)に溶解して、 -5°C に冷却した。反応液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(45mg、0.294mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(56mg、0.294mmol)を加えて30分間攪拌した後、更に、2-ヒドラジノ安息香酸(55mg、0.294mmol)を加えた。反応混合物を室温にて終夜攪拌した後、酢酸エチル、および水を加え有機層を分取した。この有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、淡褐色固体として標記化合物(27mg、収率45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.32 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1

. 38 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 4.06 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.55 (sept, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 6.44 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.74–6.77 (m, 2H), 6.83 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=2.0, 10.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.88 (dd, $J=1.2, 7.6$ Hz, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 506 ($M+H$)
+

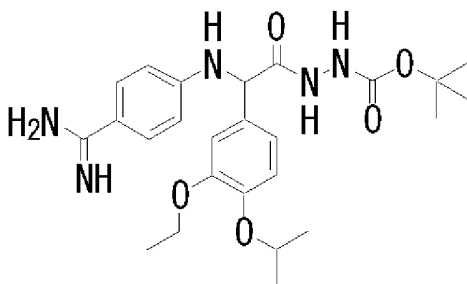
[0120] (実施例4)4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化27]



[0121] (4a) N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)アセチル)ヒドラジンカルボン酸 t-ブチルエステル

[化28]



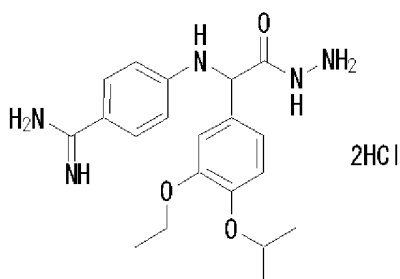
実施例1bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)酢酸(300mg, 0.735mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解して、0℃に冷却した。反応液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾー

ルー水和物(338mg、2.21mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(423mg、2.21mmol)を加えて1時間攪拌した後、更に、ヒドラジンカルボン酸t-ブチルエステル(291mg、2.21mmol)を加えた。反応混合物を室温にて5日間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル(富士シリシア製)、ジクロロメタン-メタノール)にて粗く精製し、黄色固体として標記化合物(357mg、収率102%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.29 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.38 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.46 (brs, 9H), 4.03–4.11 (m, 2H), 4.49 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 6.79 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=2.0$, 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)

[0122] (4b) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩

[化29]



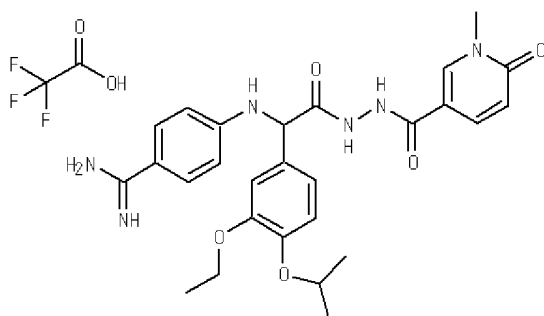
実施例4aで得られたN'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)アセチル)ヒドラジンカルボン酸 t-ブチルエステル(365mg、0.752mmol)をエタノール(3ml)に溶解し、40%塩化水素エタノール(3ml)を加えて室温で10時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物として標記化合物(345mg、収率108%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.29 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.07 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.52 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 6.83 (d, $J=9.2$ Hz, 2

H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J=9.2 Hz, 2H)

[0123] (4c) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化30]

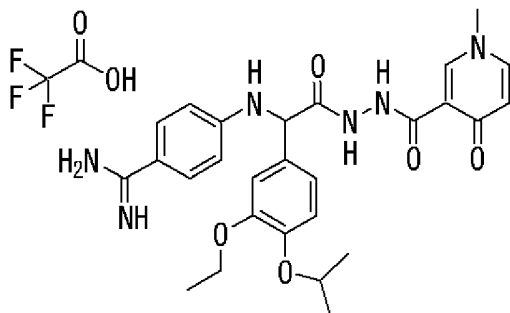


1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(4mg、0.0872 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.25ml)に溶解し、0℃に冷却した。反応液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(4mg、0.0209mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(5mg、0.0326mmol)を加えて1時間攪拌した後、実施例4bで得られた4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(10 mg、0.0218mmol)、およびトリエチルアミン(0.01ml)を加えた。反応混合物を室温にて3日間攪拌した後、反応混合物を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(2.8mg、収率20%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.29 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.39 (t, J=6.8 Hz, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.09 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.52 (sept, J=6.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 6.53 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.88 (d, J=9.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0124] (実施例5) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソ-エチルアミノ)-ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化31]



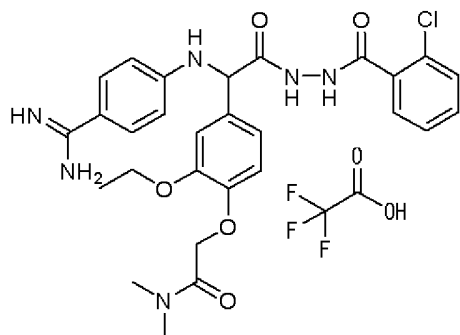
1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(5mg、0.109mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.25ml)に溶解し、0℃に冷却した。反応液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(5mg、0.0261mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(6mg、0.0407mmol)を加えて1時間攪拌した後、実施例4bで得られた4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)-ベンズアミジン 二塩酸塩(10mg、0.0218mmol)、およびトリエチルアミン(0.01ml)を加えた。反応混合物を室温にて終夜攪拌した後、反応混合物を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(1.6mg、収率9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.29 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.39 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.08 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.52 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 6.53 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0125] (実施例6) 2-(4-(1-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(N'-(2-クロロベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソエチル)-2-エトキシフェノキシ)-N,N-

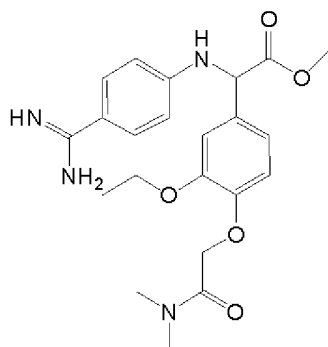
ジメチルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩

[化32]



[0126] (6a) (4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - (4-ジメチルカルバモイルメトキシ-3-エトキシフェニル) 酢酸 メチルエステル

[化33]

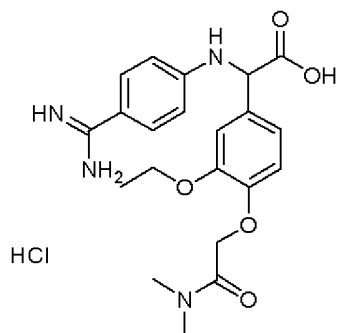


2-(2-エトキシ-4-ホルミルフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド[CAS:93475-19-5](6.471g、25.75mmol)、4-アミノベンズアミジン 二塩酸塩(5.36g、25.75mmol)およびメタノール(100ml)の混合物を、60℃で30分間攪拌した。ついで、反応混合物を室温まで冷却した後、パラトルエンスルホンルメチルイソシアニド(6.00g、30.90mmol)を加えた。更に、反応混合物を0℃に冷却した後、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体(9.8ml、77.26mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、ヘプタンを加えメタノール層を分取し、減圧濃縮した。得られた残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル(富士シリシア製)、酢酸エチルーメタノール-水)にて粗く精製し、黄色固体として標記化合物(399mg、収率3.6%)

を得た。

[0127] (6b) (4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - (4-ジメチルカルバモイルメトキシ-3-エトキシフェニル) 酢酸 塩酸塩

[化34]

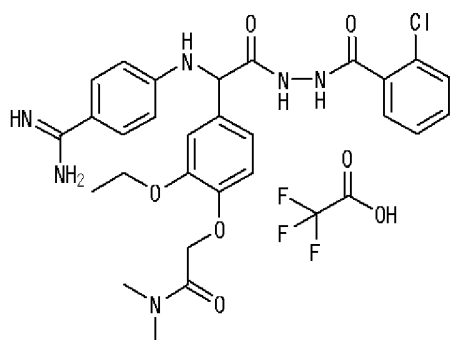


実施例6aで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - (4-ジメチルカルバモイルメトキシ-3-エトキシフェニル) 酢酸 メチルエステル(379mg、0.885 mmol)をメタノール(5ml)に溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液(0.2ml)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、5N塩酸(0.2ml)を加え、懸濁液を減圧濃縮し、淡黄色固体として標記化合物(397mg、収率109%)を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 4.02–4.13 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 6.75 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=9.2$ Hz, 2H)

[0128] (6c) 2-(4-(1-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(N'-(2-クロロベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキシエチル)-2-エトキシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩

[化35]



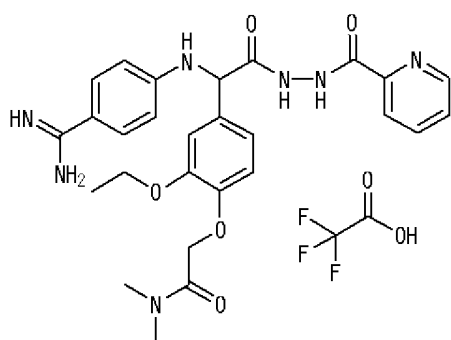
実施例6bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(4-ジメチルカルバモイルメトキシ-3-エトキシフェニル)酢酸 塩酸塩(8.0mg、0.015mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)に溶解して、 -5°C に冷却した。反応液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(7.0mg、0.045mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(9.0mg、0.045mmol)を加えて30分間攪拌した後、更に、2-クロロ安息香酸ヒドラジド(7.7mg、0.045mmol)を加えた。反応混合物を室温にて終夜攪拌した後、反応混合物を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(2.54mg、収率25%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 4.12 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.36–7.41 (m, 1H), 7.42–7.51 (m, 2H), 7.57–7.60 (m, 1H), 7.63 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.22 (br, 1H), 8.78 (br, 1H)

Mass spectrum (ESI) m/z : 567 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$

[0129] (実施例7) 2-(4-(1-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-エチル)-2-エトキシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩

[化36]



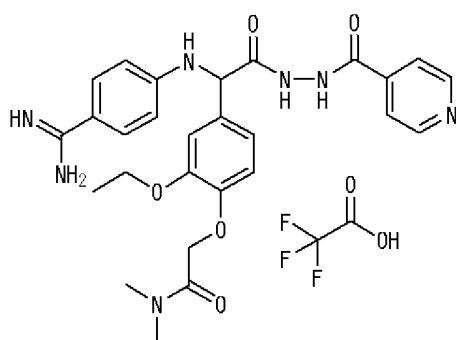
実施例6bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(4-ジメチルカルバモイルメトキシ-3-エトキシフェニル)酢酸 塩酸塩(8.0mg、0.015mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)に溶解して、 -5°C に冷却した。反応液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(7.0mg、0.045mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(9.0mg、0.045mmol)を加えて30分間攪拌した後、更に、ピリジン-2-カルボン酸ヒドラジド(6.2mg、0.045mmol)を加えた。反応混合物を室温にて終夜攪拌した後、反応混合物を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(3.09mg、収率32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.20–4.38 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 6.87 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J=1.2, 4.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.96 (dt, $J=2.0, 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (dt, $J=1.2, 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (br, 1H), 8.63 (ddd, $J=0.8, 1.6, 4.4$ Hz, 1H), 8.78 (br, 1H)

Mass spectrum (ESI) m/z : 534 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$

[0130] (実施例8) 2-(4-(1-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-オキソ-2-(N'-((ピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)エチル)-2-エトキシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩

[化37]



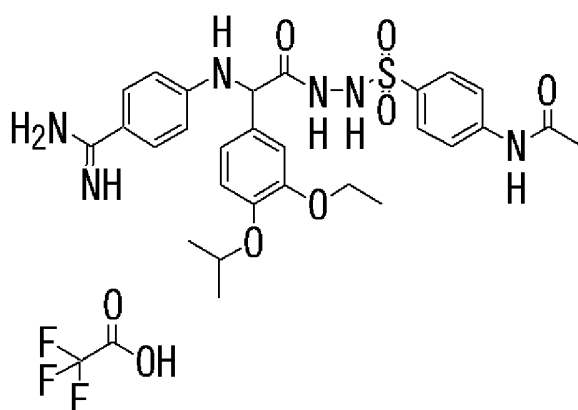
実施例6bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(4-ジメチルカルバモイルメトキシ-3-エトキシフェニル)酢酸 塩酸塩(8.0mg、0.015mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)に溶解して、 -5°C に冷却した。反応液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(7.0mg、0.045mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(9.0mg、0.045mmol)を加えて30分間攪拌した後、更に、ピリジン-4-カルボン酸ヒドラジド(6.2mg、0.045mmol)を加えた。反応混合物を室温にて終夜攪拌した後、反応混合物を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(3.26mg、収率34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.13 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.17 (s, 1H), 6.88 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 8.77 (d, $J=6.0$ Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z : 534 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$

[0131] (実施例9) N-(4-(2-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)アセチル)ヒドラジノスルホニル)フェニル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

[化38]

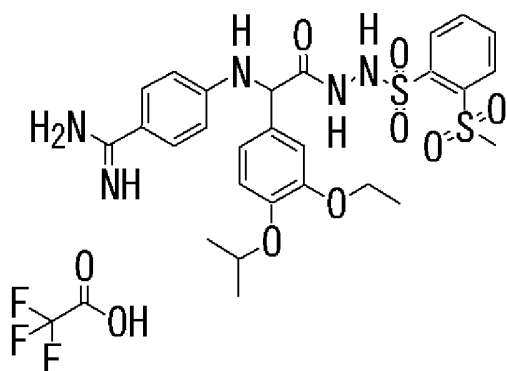


実施例4bで製造された4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0327mmol)をアセトニトリル(0.8ml)とジメチルスルホキシド(0.2ml)の混合液に溶解して、 -30°C に冷却した。混合溶液にトリエチルアミン(7mg、0.0654mmol)、および4-アセチルアミノベンゼンスルホニルクロリド(7.7mg、0.0327mmol)を加え、同温で1時間攪拌した後に、反応液を室温に昇温した。10時間攪拌した後に、反応液を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、黄色油状物として標記化合物(2.99mg、収率16%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.34 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 4.02 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.58 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 6.68 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.88 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.42–7.44 (m, 2H), 7.49–7.51 (m, 2H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 583 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$

[0132] (実施例10)4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(2-(2-メタンズルホニル)フェニルスルホニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化39]

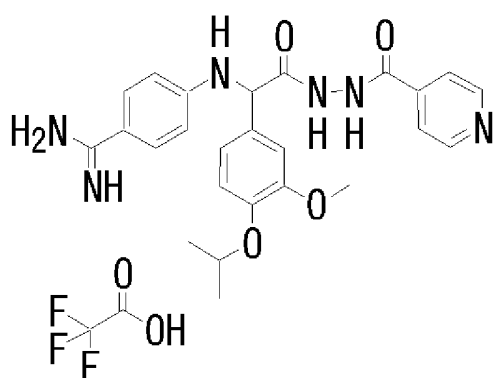


実施例4bで製造された4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0327mmol)をアセトニトリル(0.8ml)とジメチルスルホキシド(0.2ml)の混合液に溶解して、-30℃に冷却した。混合溶液にトリエチルアミン(7mg、0.0654mmol)、および2-メタンスルホニルベンゼンスルホニルクロリド(8.4mg、0.0327mmol)を加え、同温で1時間攪拌した後に、反応液を室温に昇温した。10時間攪拌した後に、反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、黄色油状物として標記化合物(3.98mg、収率20%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1.36 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.99 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.59 (sept, J=6.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 6.66 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.85–6.86 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.74 (t, J=7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J=7.6 Hz, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z: 604 (M+H)⁺

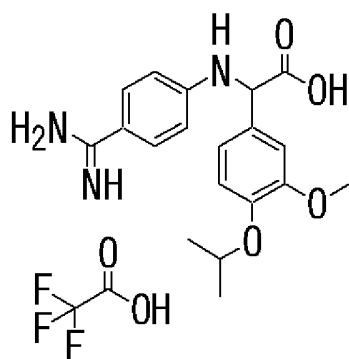
[0133] (実施例11)4-(1-(4-イソプロポキシ-3-メキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化40]



[0134] (11a) (4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - (4-イソプロポキシ-3-メキシフェニル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩

[化41]



4-ヒドロキシ-3-メキシベンズアルデヒド(70mg、0.46mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.5ml)に溶解し、これに2-ヨードプロパン(0.070ml、0.72mmol)、炭酸カリウム(125mg、0.9mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮し、4-イソプロポキシ-3-メキシベンズアルデヒドを粗生成物として得た。

これをメタノール(1.5ml)に溶解し、4-アミノベンズアミジン 二塩酸塩(100mg、0.48mmol)を加え、60℃で6時間攪拌した。ついで、反応混合物を室温まで冷却した後、パラトルエンスルホンルメチルイソシアニド(120mg、0.62mmol)を加えた。更に、反応混合物を0℃に冷却した後、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体(0.175ml、1.38mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、ヘプタンを加えメタノール層を分取した。得られたメタノール層に酢酸エチル、および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を濃縮し

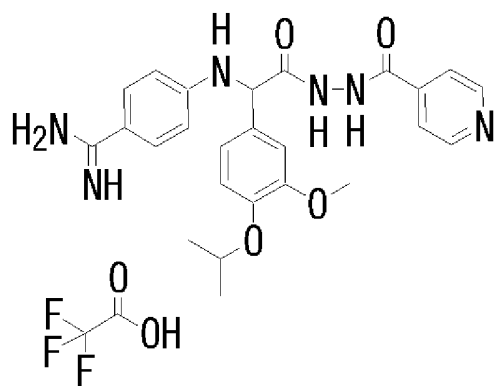
た。

得られた粗生成物をメタノール(1.5ml)に溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液(0.25ml)を加えた。室温にて3時間攪拌後、反応混合物を5N塩酸にて中和した。このものを逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(39.3mg、18%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.52 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 6.77 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0135] (11b) 4-(1-(4-イソプロポキシ-3-メキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化42]

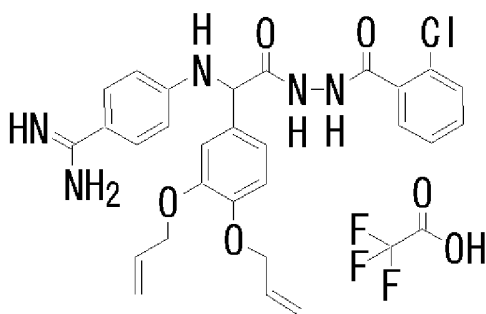


実施例11aで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(4-イソプロポキシ-3-メキシフェニル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩(10mg、0.0212mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解して、0℃に冷却した。反応液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和水物(10mg、0.0635mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(12mg、0.0635mmol)を加えて90分間攪拌した後、更に、イソニコチン酸ヒドラジド(9mg、0.0635mmol)を加えた。反応混合物を室温にて終夜攪拌した後、反応液を直接、逆相高速液体クロマト

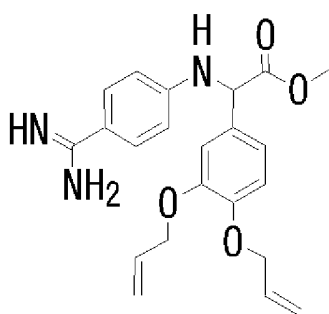
グラフィーにて精製し、淡黄色油状物として標記化合物(7.29mg、収率58%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1.31 (d, J=6.0 Hz, 6H), 3.87 (s, 3H), 4.55 (sept, J=6.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 6.87–6.91 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.63–7.66 (m, 2H), 7.89–7.90 (m, 2H), 8.75–8.77 (m, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z: 477 (M+H)⁺

[0136] (実施例12)4-(1-(3,4-ビスアリルオキシフェニル)-2-(N'-(2-クロロベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩
[化43]



[0137] (12a) (3, 4-ビスアリルオキシフェニル)-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)
酢酸 メチルエステル
[化44]



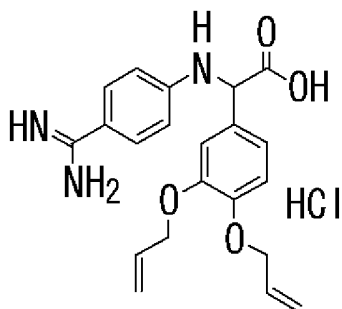
3, 4-ビスアリルオキシベンズアルデヒド(2. 96g、13. 6mmol)、4-アミノベンズ
アミジン 二塩酸塩(2. 97g、14. 3mmol)およびメタノール(50ml)の混合物を、70
℃で2時間攪拌した。ついで、反応混合物を室温まで冷却した後、パラトルエンスル

ホニルメチルイソシアニド(3. 32g、17mmol)を加えた。更に、反応混合物を0℃に冷却した後、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体(5. 16ml、40. 8mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、ヘプタンを加えてメタノール層を分取した。得られたメタノール層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル(富士シリシア製)、酢酸エチル-クロロホルム-メタノール)で精製して、淡黄色固体の標記化合物(1. 93g、収率36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 3. 72 (s, 3H), 4. 55–4. 57 (m, 4H), 5. 20–5. 25 (m, 3H), 5. 35–5. 42 (m, 2H), 5. 99–6. 11 (m, 2H), 6. 75 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6. 94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7. 02 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7. 09 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7. 57 (d, $J=9.2$ Hz, 2H)

[0138] (12b) (3, 4-ビスアリルオキシフェニル) - (4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) 酢酸 塩酸塩

[化45]

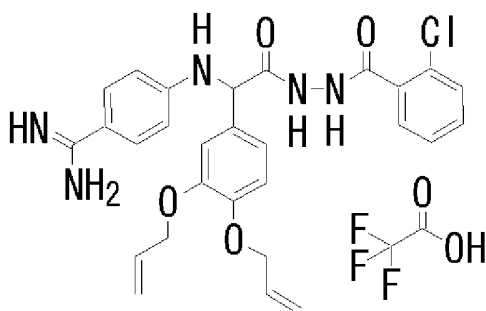


実施例12aで製造された(3, 4-ビスアリルオキシフェニル) - (4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) 酢酸 メチルエステル(1. 93g、4. 88mmol)をメタノール(50ml)に溶解して、2N水酸化ナトリウム水溶液(2. 56ml、5. 12mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、5N塩酸で中和した。この混合物にジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランを加えて、析出している固体を濾取した。得られた固体をテトラヒドロフランに懸濁させて、2N塩酸水溶液(8ml)を加えて減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルおよび、ジクロロメタンの混合溶媒で洗浄して、黄色固体の標

記化合物(2.04g、収率78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 4.53–4.59 (m, 4H), 5.13 (s, 1H), 5.18–5.26 (m, 2H), 5.34–5.43 (m, 2H), 5.99–6.11 (m, 2H), 6.76 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)

[0139] (12c) 4-(1-(3,4-ビスアリルオキシフェニル)-2-(N'-(2-クロロベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩
[化46]

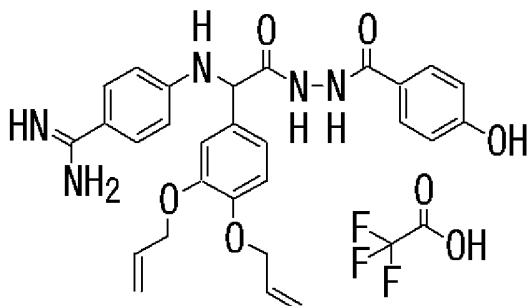


実施例12bで製造された(3,4-ビスアリルオキシフェニル)-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)酢酸 塩酸塩(15mg、0.036mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(21mg、0.108mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(16.5mg、0.108mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に2-クロロ安息香酸ヒドラジド(18mg、0.106mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、淡黄色固体の標記化合物(11.84mg、収率51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 4.57 (dt, $J=5.2, 1.6$ Hz, 2H), 4.60 (dt, $J=5.2, 1.6$ Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.20–5.25 (m, 2H), 5.36–5.44 (m, 2H), 6.01–6.12 (m, 2H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.35–7.61 (m, 4H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); Mass spectrum (ESI)

m/z : 534 (M+H)⁺

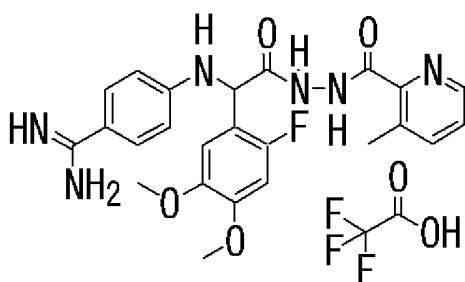
[0140] (実施例13)4-(1-(3,4-ビスアリルオキシフェニル)-2-(N'-(4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩
[化47]



実施例12bで製造された(3,4-ビスアリルオキシフェニル)-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)酢酸 塩酸塩(15mg、0.036mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(21mg、0.108mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(16.5mg、0.108mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に4-ヒドロキシ安息香酸ヒドラジド(16mg、0.105mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、淡黄色固体の標記化合物(13.57mg、収率60%)を得た。

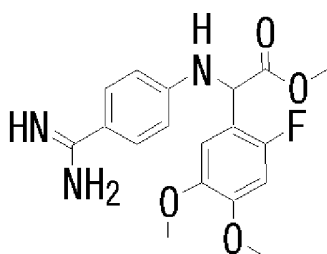
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 4.56 (dt, J=5.2, 1.6 Hz, 2H), 4.58-4.62 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 5.20-5.26 (m, 2H), 5.36-5.44 (m, 2H), 6.01-6.12 (m, 2H), 6.82 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.8 Hz, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 516 (M+H)⁺

[0141] (実施例14)4-(1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-(N'-(3-メチルピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩
[化48]



[0142] (14a) (4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - (2-フルオロ-4, 5-ジメトキシフェニル) 酢酸 メチルエステル

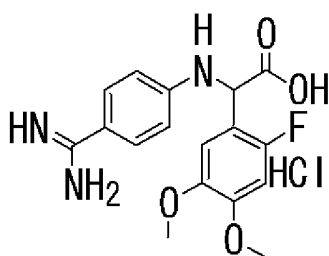
[化49]



2-フルオロ-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒド(2.5g、13.6mmol)、4-アミノベンズアミジン 二塩酸塩(2.97g、14.3mmol)およびメタノール(50ml)の混合物を、60℃で4時間攪拌した。ついで、反応混合物を室温まで冷却した後、パラトルエンスルホンルメチルイソシアニド(3.32g、17mmol)を加えた。更に、反応混合物を0℃に冷却した後、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体(5.16ml、40.8mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、ヘプタンを加えてメタノール層を分取した。得られたメタノール層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル(富士シリシア製)、酢酸エチル-クロロホルム-メタノール)で粗く精製して、黄色固体の標記化合物(754mg)を得た。

[0143] (14b) (4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - (2-フルオロ-4, 5-ジメトキシフェニル) 酢酸 塩酸塩

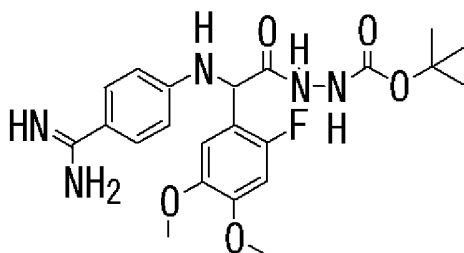
[化50]



実施例14aで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - (2-フルオロ-4, 5-ジメトキシフェニル)酢酸 メチルエステルの粗生成物(754mg)をメタノール(2ml)に溶解して、2N水酸化ナトリウム水溶液(1. 1ml、2. 2mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、2N塩酸で中和した。この混合物にジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランを加えて、析出している固体を濾取した。得られた固体をテトラヒドロフランに懸濁させて、2N塩酸(1. 5ml)を加えて減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルおよび、ジクロロメタンの混合溶媒で洗浄して、黄色固体の標記化合物(560mg、2段階収率11%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 3. 76 (s, 3H), 3. 83 (s, 3H), 5. 43 (s, 1H), 6. 78 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6. 83 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 6. 97 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7. 59 (d, $J=9.2$ Hz, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 348 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0144] (14c)N' - (2- (4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) -2- (2-フルオロ-4, 5-ジメトキシフェニル)アセチル)ヒドラジンカルボン酸t-ブチルエステル
[化51]

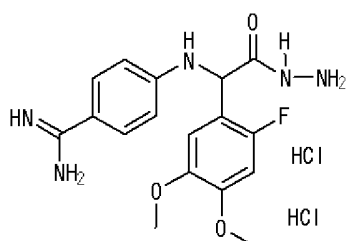


実施例14bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - (2-フルオロ-4, 5-ジメトキシフェニル)酢酸 塩酸塩(250mg、0. 651mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(374mg、1. 95mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(299mg、1. 95mmol)およびN, N-ジメチ

ルホルムアミド(5ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液にヒドラジンカルボン酸t-ブチルエステル(258mg、1.95mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル(富士シリシア製)、酢酸エチル-ジクロロメタン-メタノール)で粗く精製して、無色固体の標記化合物(277mg、収率92%)を得た。

[0145] (14d) 4-(((2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩

[化52]

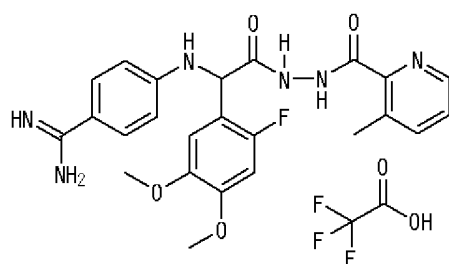


実施例14cで製造されたN'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)アセチル)ヒドラジンカルボン酸t-ブチルエステル(277mg、0.600mmol)およびエタノール(2ml)の混合物に40%塩化水素エタノール溶液(2ml)を加えた。室温で終夜攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンで洗浄して、黄色固体の標記化合物(250mg、収率96%)を得た。

Mass spectrum (ESI) m/z: 362 (M+H)⁺

[0146] (14e) 4-(1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-(N'-(3-メチルピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化53]

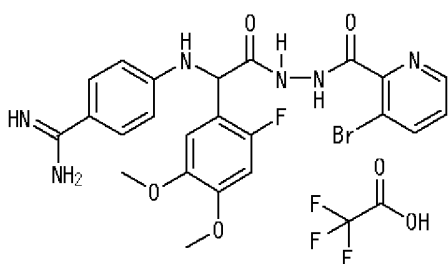


3-メチルピリジニン-2-カルボン酸(4.5mg、0.0328mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例14dで製造された4-(((2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(14mg、0.0322mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(5.47mg、収率29%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.60 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.50 (s, 1H), 6.85 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=8.0, 4.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.72–7.76 (m, 1H), 8.42–8.43 (m, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 481 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0147] (実施例15) 4-(2-(N'-(3-プロモピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

[化54]



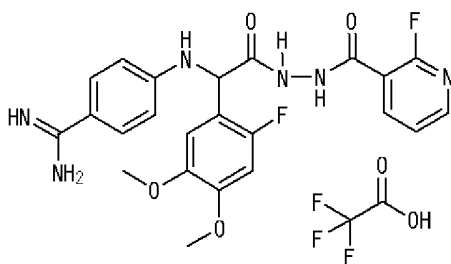
3-ブロモピリジン-2-カルボン酸(6.5mg、0.0322mmol)、1-エチル-3-
(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-
-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-
ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例1
4dで製造された4-(((2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)ヒドラジノ)カルボニ

ルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(14mg、0.0322mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(6.66mg、収率31%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.49 (s, 1H), 6.85 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=8.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.16 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J=4.8, 1.6$ Hz, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 545 ($M+H$) $^+$

[0148] (実施例16)4-(1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-(N'-(2-フルオロピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化55]



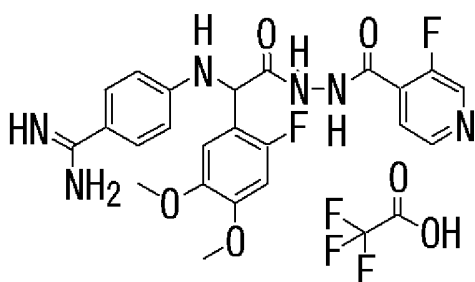
2-フルオロニコチン酸(4.5mg、0.0319mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0°Cで1時間攪拌した。この反応液に実施例14dで製造された4-(((2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(14mg、0.0322mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(5.24mg、収率27%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.834 (s, 3H), 3.837 (s, 3H), 5.48 (s, 1H), 6.86 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=$

8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.42–7.46 (m, 1H), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.27–8.32 (m, 1H), 8.35–8.37 (m, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 485 ($M+H$)⁺

[0149] (実施例17)4-(1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-(N'-(3-フルオロピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルORO酢酸塩

[化56]

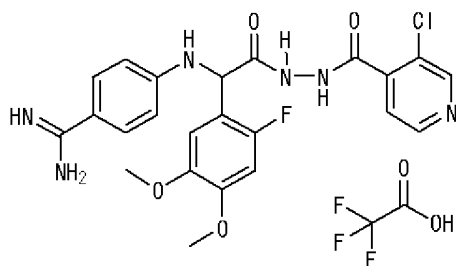


3-フルOROイソニコチン酸(4.5mg、0.0319mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例14dで製造された4-(((2-フルORO-4,5-ジメトキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(14mg、0.0322mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、黄色固体の標記化合物(6.13mg、収率32%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 3.83 (s, 6H), 5.48 (s, 1H), 6.86 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.72 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=1.6$ Hz, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 485 ($M+H$)⁺

[0150] (実施例18)4-(2-(N'-(3-クロロピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(2-フルORO-4,5-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルORO酢酸塩

[化57]

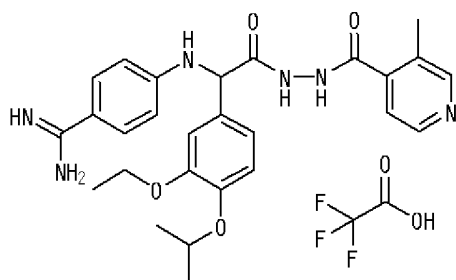


3-クロロイソニコチン酸(5.2mg、0.0330mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例14dで製造された4-(((2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(14mg、0.0322mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、黄色固体の標記化合物(6.24mg、収率32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.825 (s, 3H), 3.831 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 6.86 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.58 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 501 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0151] (実施例19)4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(3-メチルピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

[化58]

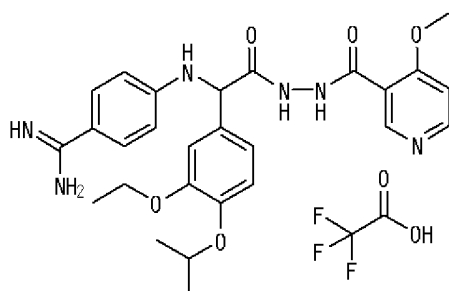


3-メチルイソニコチン酸(4.5mg、0.0328mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例4bで製造された4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0327mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(2.45mg、収率12%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.29 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.39 (t, $J=6.4$ Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.13 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.52 (sept, 6.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 6.88 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=2.4$, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.52 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0152] (実施例20)4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(4-メトキシピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化59]



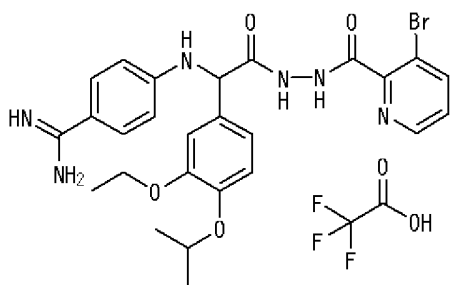
4-メトキシニコチン酸 リチウム塩(8mg、0.0503mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例4bで製造

された4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0327mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(8.5mg、収率41%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.29 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.10 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.52 (sept, 6.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 6.85 (dd, $J=0.8, 8.8$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.08 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=2.0$ Hz, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0153] (実施例21)4-(2-(N'-(3-ブロモピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

[化60]



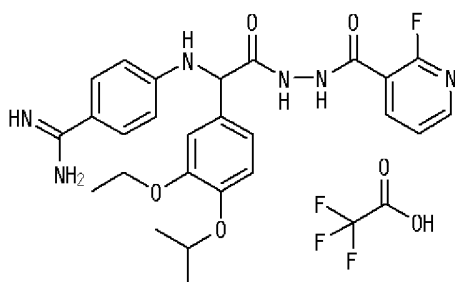
3-ブロモピリジン-2-カルボン酸(6.5mg、0.0322mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和水(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)の混合物を0°Cで1時間攪拌した。この反応液に実施例4bで製造された4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0327mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固

体の標記化合物(8. 24mg、収率37%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1. 29 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1. 39 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 4. 07–4. 14 (m, 2H), 4. 52 (sept, 6. 4 Hz, 1H), 5. 16 (s, 1H), 6. 88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6. 96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7. 10 (dd, $J=2.4, 8.0$ Hz, 1H), 7. 23 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7. 43 (dd, $J=4.4, 8.0$ Hz, 1H), 7. 64 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8. 15 (dd, $J=1.2, 8.0$ Hz, 1H), 8. 56 (d, $J=1.6, 4.4$ Hz, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 569 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0154] (実施例22) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(2-フルオロピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化61]



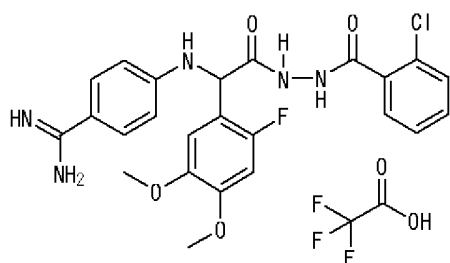
2-フルオロニコチン酸(4. 8mg、0. 0340mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6. 1mg、0. 0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(4. 9mg、0. 0320mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0. 5ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例4bで製造された4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0. 0327mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(3. 69mg、収率18%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1. 29 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1. 39 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 4. 10 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4. 52 (s

ept, 6.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 6.88 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.42–7.45 (m, 1H), 7.64 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.26–8.32 (m, 1H), 8.34–8.38 (m, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 509 (M+H)⁺

[0155] (実施例23) 4-(2-(N'-(2-クロロベンゾイル)ヒドラジノ)-1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化62]



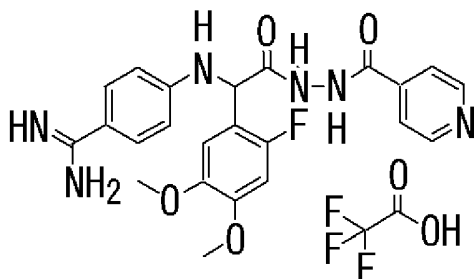
実施例14bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)酢酸 塩酸塩(10mg、0.0261mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(15mg、0.0783mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(12mg、0.0783mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に2-クロロ安息香酸ヒドラジド(13mg、0.0783mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、淡黄色固体の標記化合物(9.57 mg、収率60%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.48 (s, 1H), 6.85 (d, J=11.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.37–7.41 (m, 1H), 7.40–7.50 (m, 2H), 7.58–7.60 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.8 Hz, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 500 (M+H)⁺

[0156] (実施例24) 4-(1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2-(

N'-(ピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオ
ロ酢酸塩

[化63]

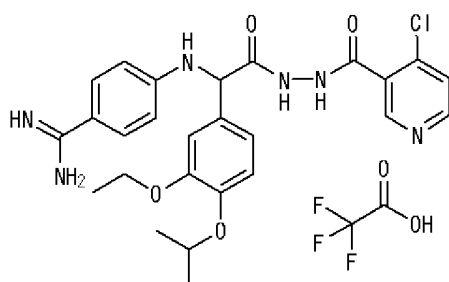


実施例14bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)酢酸 塩酸塩(10mg、0.0261mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(15mg、0.0783mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(12mg、0.0783mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液にイソニコチン酸ヒドラジド(11mg、0.0783mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、黄色固体の標記化合物(9.88mg、収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.835 (s, 3H), 3.842 (s, 3H), 5.49 (s, 1H), 6.86 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 8.77 (d, $J=6.4$ Hz, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 467 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0157] (実施例25)4-(2-(N'-(4-クロロピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

[化64]

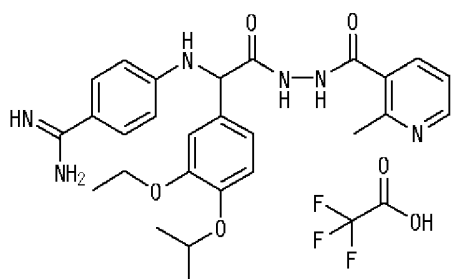


4-クロロニコチン酸(5mg、0.0317mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例4bで製造された4-((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0327mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、黄色固体の標記化合物(2.84mg、収率14%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.10 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.53 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 6.88 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.57 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 525 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0158] (実施例26) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(2-メチルピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化65]

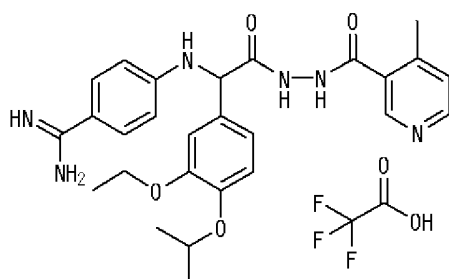


2-メチルニコチン酸(4.6mg、0.0335mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例4bで製造された4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0327mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、淡黄色固体の標記化合物(14.82mg、収率73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.80 (s, 3H), 4.10 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.53 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 6.88 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=8.4$, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.70 (dd, $J=8.0$, 5.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, $J=8.0$, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (dd, $J=5.6$, 1.6 Hz, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0159] (実施例27)4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(4-メチルピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

[化66]

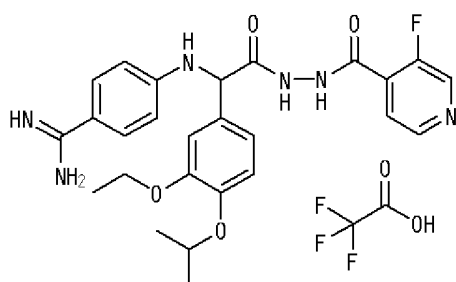


4-メチルニコチン酸 塩酸塩 (5.7mg、0.0328mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (4.9mg、0.0320mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) の混合物を 0℃ で 1 時間 攪拌 した。この 反応 液 に 実施 例 4b で 製造 された 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩 (15mg、0.0327mmol) を 加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物 (10.99mg、収率 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.10 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.53 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.58 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0160] (実施例28) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(3-フルオロピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化67]

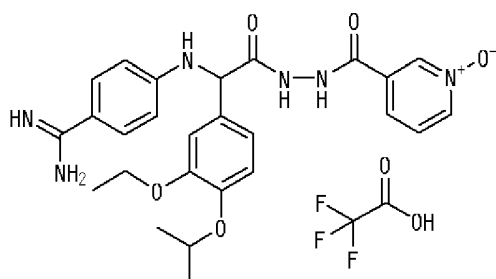


3-フルオロイソニコチン酸(4.8mg、0.0340mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例4bで製造された4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0327mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、淡黄色固体の標記化合物(5.20mg、収率26%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.10 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.53 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.71 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J=4.8, 0.8$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=1.6$ Hz, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 509 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0161] (実施例29) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキシ-2-(N'-(1-オキシピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化68]

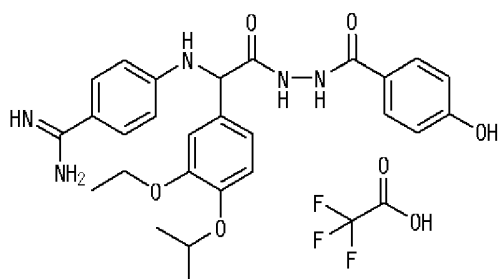


1-オキシニコチン酸 (4.5mg、0.0323mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (4.9mg、0.0320mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) の混合物を 0℃ で 1 時間 攪拌 した。この反応液に 実施例 4b で 製造 された 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩 (15mg、0.0327mmol) を 加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、淡黄色固体の標記化合物 (9.11mg、収率 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.10 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.53 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.61–7.60 (m, 3H), (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.94–7.97 (m, 1H), 8.44–8.47 (m, 1H), 8.68–8.70 (m, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0162] (実施例 30) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化 69]

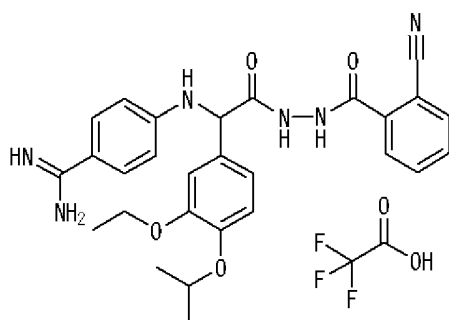


実施例1bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - (3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル) 酢酸 塩酸塩(20mg、0. 0490mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩(28mg、0. 145mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(22mg、0. 145mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に4-ヒドロキシ安息香酸ヒドラジド(22mg、0. 145mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(15. 79mg、収率52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1. 30 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1. 40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4. 09 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4. 52 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5. 15 (s, 1H), 6. 82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6. 87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6. 95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7. 11 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7. 21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7. 63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7. 72 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0163] (実施例31) 4-(2-(N'-(2-シアノベンゾイル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化70]

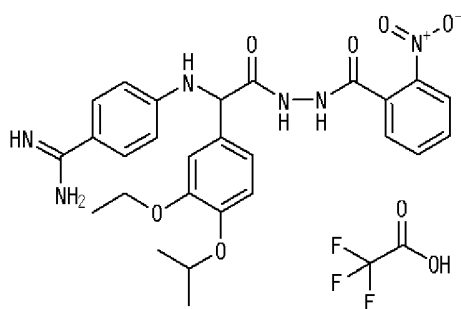


2-シアノ安息香酸(4.7mg、0.0319mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.6ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例4bで製造された4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0327mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(2.27mg、収率11%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.33 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.17 (qd, $J=7.2, 2.4$ Hz, 2H), 4.57 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.86–7.93 (m, 4H); Mass spectrum (ESI) m/z : 515 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

[0164] (実施例32)4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(2-ニトロベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化71]

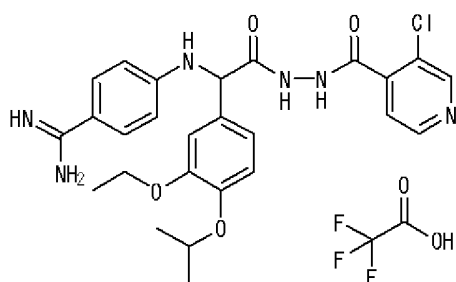


2-ニトロ安息香酸(5.3mg、0.0317mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.6ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例4bで製造された4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0327mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、淡黄色固体の標記化合物(1.95mg、収率9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 4.09 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.52 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.69–7.81 (m, 3H), 8.12 (dd, $J=8.0, 0.8$ Hz, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 535 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0165] (実施例33)4-(2-(N'-(3-クロロピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

[化72]

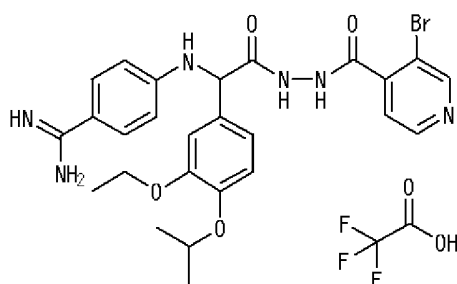


3-クロロ-4-ピリジンカルボン酸 (5.0mg、0.0317mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 (4.9mg、0.0320mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.6ml) の混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。この反応液に実施例 4 b で製造された 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノ)カルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩 (15mg、0.0327mmol) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、淡黄色固体の標記化合物 (3.91mg、収率 19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.10 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.53 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=4.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.57 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J=0.8$ Hz, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 525 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0166] (実施例 34) 4-(2-(N'-(3-ブロモピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

[化 73]

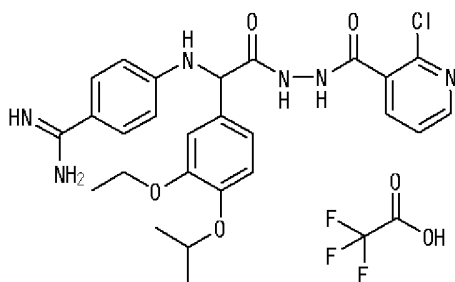


3-ブロモ-4-ピリジンカルボン酸(6.5mg、0.0321mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.6ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例4bで製造された4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノ)カルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0327mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、淡黄色固体の標記化合物(4.30mg、収率19%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.30 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 4.10 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.53 (sept, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.60 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 569 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0167] (実施例35)4-(2-(N'-(2-クロロピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

[化74]

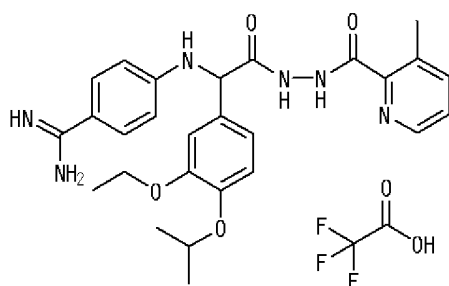


2-クロロニコチン酸(5.0mg、0.0317mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.6ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例4bで製造された4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0327mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、淡黄色固体の標記化合物(1.93mg、収率9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.10 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.53 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 6.88 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=7.6, 4.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.02 (dd, $J=7.6, 2.0$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J=4.8, 2.0$ Hz, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 525 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0168] (実施例36) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(3-メチルピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化75]

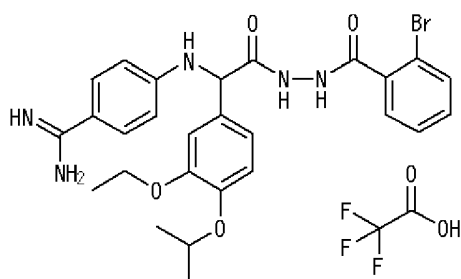


3-メチルピコリン酸(4.4mg、0.0320mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.6ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例4bで製造された4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0327mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、淡黄色固体の標記化合物(5.89mg、収率29%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.08–4.14 (m, 2H), 4.53 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=7.6, 4.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.74 (dd, $J=7.6, 0.8$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J=4.8, 0.8$ Hz, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0169] (実施例37)4-(2-(N'-(2-ブロモベンゾイル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化76]

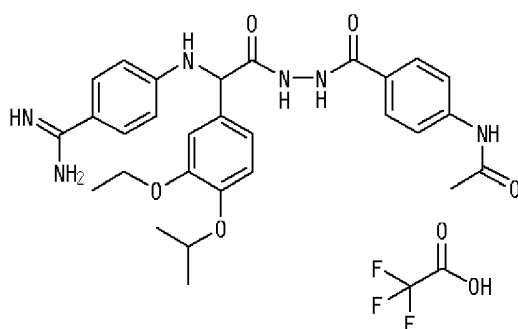


実施例4bで製造された4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0327mmol)、アセトニトリル(1ml)およびジメチルスルホキシド(0.1ml)の混合物に2-ブromo安息香酸クロリド(10mg、0.0456mmol)およびトリエチルアミン(2滴)を順次加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、淡黄色固体の標記化合物(2.08mg、収率9%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1.30 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.40 (t, J=6.8 Hz, 3H), 4.10 (q, J=6.8 Hz, 2H), 4.52 (sept, J=6.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 6.88 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.65 (dd, J=7.6, 1.2 Hz, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z: 568 (M+H)⁺

[0170] (実施例38)N-(4-(N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)アセチル)ヒドラジノカルボニル)フェニル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

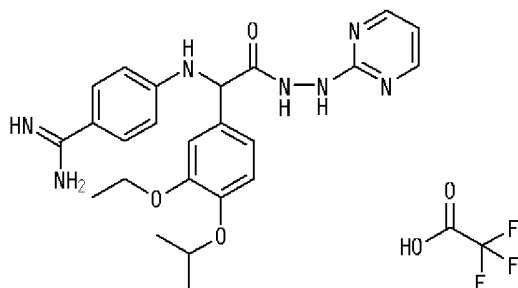
[177]



実施例4bで製造された4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0327mmol)、アセトニトリル(1ml)およびジメチルスルホキシド(0.1ml)の混合物に4-アセチルアミノ安息香酸クロリド(10mg、0.0506mmol)およびトリエチルアミン(2滴)を順次加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、淡黄色固体の標記化合物(2.40mg、収率11%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 4.10 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.52 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=8.0$, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 547 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0171] (実施例39)4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-ピリミジン-2-イルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩
[化78]



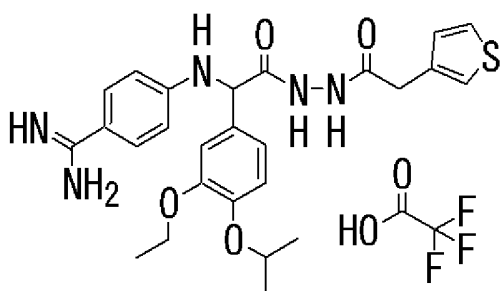
実施例1bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(3-エトキシ-4

ーイソプロポキシフェニル)酢酸 塩酸塩(20mg、0.0490mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(28mg、0.145mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(23mg、0.150mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液にピリミジン-2-イルヒドラジン(16mg、0.145mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(20.15mg、収率71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.08 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.52 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 6.83 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J=4.8$ Hz, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 464 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0172] (実施例40) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(2-チオフェン-3-イルアセチル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

[化79]



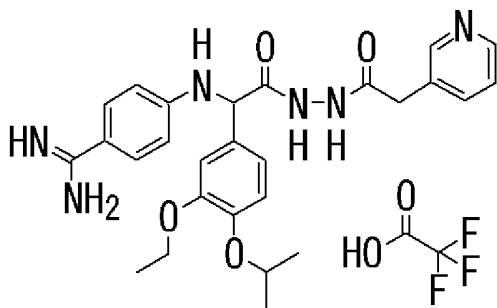
実施例1bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)酢酸 塩酸塩(20mg、0.0490mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(28.2mg、0.147mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(22.5mg、0.147mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液にチオフェン-3-

イル酢酸ヒドラジド(23mg、0.147mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(18.02mg、収率59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.29 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.59 (s, 2H), 4.07 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.51 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 6.83 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.04–7.07 (m, 2H), 7.15 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.24–7.25 (m, 1H), 7.33 (dd, $J=4.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=9.2$ Hz, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 510 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0173] (実施例41)4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(2-ピリジン-3-イルアセチル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化80]

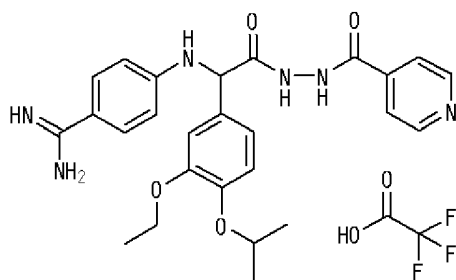


実施例1bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)酢酸塩(20mg、0.0490mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(28.2mg、0.147mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(22.5mg、0.147mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液にピリジン-3-イル酢酸ヒドラジド(Australian Journal of Chemistry, 1985, 38 (10), 1491.) (22.2mg、0.147mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(20.20mg、収率67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.29 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.85 (s, 2H), 4.06 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.51 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 6.82 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=8.4$, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.90–7.94 (m, 1H), 8.43–8.46 (m, 1H), 8.69–8.73 (m, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0174] (実施例42) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキシ-2-(N'-(ピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化81]



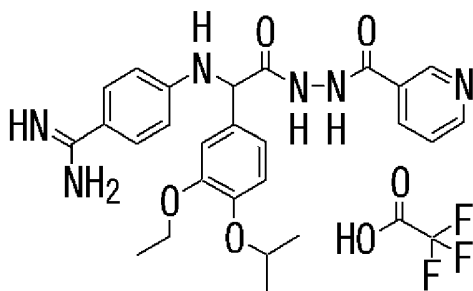
実施例1bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)酢酸 塩酸塩(20mg、0.0490mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(28.2mg、0.147mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(22.5mg、0.147mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液にイソニコチン酸ヒドラジド(20.2mg、0.147mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、黄色固体の標記化合物(23.44mg、収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.30 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.41 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 4.10 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.53 (sept, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=8.0$, 2.0 Hz, 1

H), 7.23 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.94–7.96 (m, 2H), 8.79 (d, $J=5.2$ Hz, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 491 ($M+H$)⁺

[0175] (実施例43) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化82]



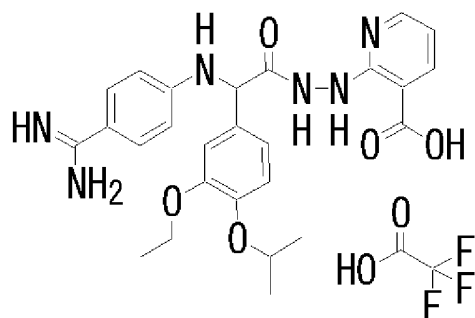
実施例1bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)酢酸 塩酸塩(20mg、0.0490mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(28.2mg、0.147mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(22.5mg、0.147mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液にニコチン酸ヒドラジド(20.2mg、0.147mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、淡黄色固体の標記化合物(21.48mg、収率73%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.41 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 4.10 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.53 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.33–8.39 (m, 1H), 8.72–8.79 (m, 1H), 9.03 (brs, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 491 ($M+H$)⁺

[0176] (実施例44) 2-(N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3-エトキシ

シ-4-イソプロポキシフェニル)アセチル)ヒドラジノ)ニコチン酸 トリフルオロ酢酸
塩

[化83]

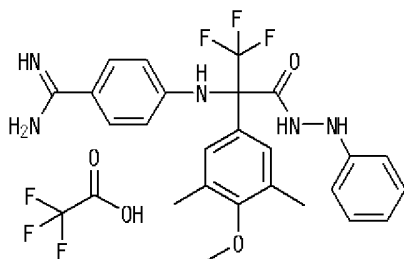


実施例1bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)酢酸 塩酸塩(20mg、0.0490mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(28.2mg、0.147mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(22.5mg、0.147mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1.25ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に2-ヒドラジノニコチン酸(9mg、0.0588mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、淡黄色固体の標記化合物(3.11mg、収率10%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.39 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 4.08 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.53 (sept, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.92 (dd, $J=8.0, 4.8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.26 (dd, $J=4.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

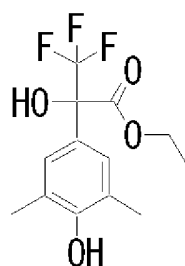
[0177] (実施例45)4-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-(N'-フェニルヒドラジノカルボニル)エチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化84]



[0178] (45a) 3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチルフェニル)プロピオン酸 エチルエステル

[化85]

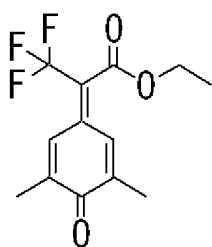


窒素の雰囲気下、2, 6-ジメチルフェノール(3.96g、32.4mmol)およびトリフルオロオロピルビン酸エチルエステル(5.00g、29.4mmol)の四塩化炭素(30ml)溶液にトリエチルアミン(0.148g、1.46mmol)を加え、室温で20時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク、酢酸エチルーヘプタン)にて精製し、白色の固体として標記化合物(7.96g、収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 2.27 (s, 6H), 4.20 (s, 1H), 4.36–4.50 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 7.37 (s, 2H)

[0179] (45b) 2-(3, 5-ジメチル-4-オキソシクロヘキサ-2, 5-ジエニリデン)-3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸 エチルエステル

[化86]

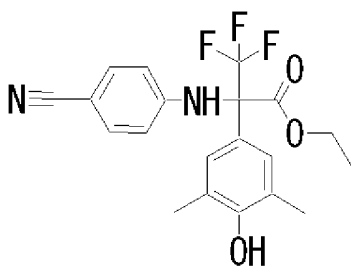


窒素の雰囲気下、実施例45aで製造された3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチルフェニル)プロピオン酸エチルエステル(2. 92g、10mmol)の塩化チオニル(30ml)溶液にピリジン(2. 37g、30mmol)を加え、6時間加熱還流した。次いで、反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮した。得られた濃縮物を酢酸エチル:t-ブチルメチルエーテルの1:1混合溶媒(300ml)および5%硫酸水溶液(100ml)に溶解し、有機層を分取した。この有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮し、粗生成物として標記化合物(2. 80g、収率102%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 39 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 2. 26 (s, 6H), 4. 33–4. 41 (m, 2H), 7. 16 (s, 2H)

[0180] (45c) 2-(4-シアノフェニルアミノ)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチルフェニル)プロピオン酸エチルエステル

[化87]



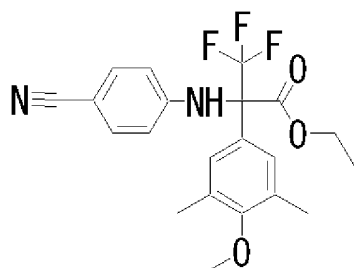
窒素の雰囲気下、実施例45bで製造された2-(3, 5-ジメチル-4-オキシシクロヘキサ-2, 5-ジエニリデン)-3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸 エチルエステル(2. 80g、10. 2mmol)、4-アミノベンズニトリル(2. 41g、20. 4mmol)およびトルエン(20ml)の混合物を80℃で16時間、更に100℃で24時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル(800ml)および0. 5N塩酸(200ml)を加え、有機層を分取した。この有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。

乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク、酢酸エチルーヘプタン)にて精製し、無色の粘稠性固体として標記化合物(2.84g、収率71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.22 (s, 6H), 4.15–4.23 (m, 1H), 4.29–4.37 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 6.45 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.07 (s, 2H), 7.27 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)

[0181] (45d) 2-(4-シアノフェニルアミノ)-3,3,3-トリフルオロ-2-(4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロピオン酸 エチルエステル

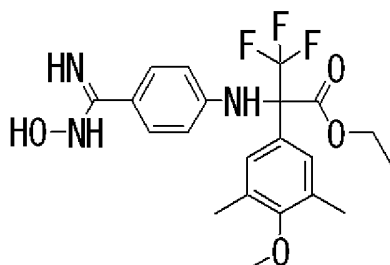
[化88]



窒素の雰囲気下、実施例45cで製造された、2-(4-シアノフェニルアミノ)-3,3,3-トリフルオロ-2-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロピオン酸エチルエステル(0.786g、2.0mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に炭酸カリウム(0.332g、2.4mmol)およびヨウ化メチル(0.426g、3.0mmol)を加えた後、室温で18時間攪拌した。次いで、酢酸エチル(100ml)および水(100ml)を加え、有機層を分取した。この有機層を水(50ml)で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク、酢酸エチルーヘプタン)にて精製し、無色の粘稠性固体として標記化合物(0.748g、収率92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.26 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 4.16–4.23 (m, 1H), 4.30–4.38 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 6.45 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.11 (s, 2H), 7.27 (d, $J=8.9$ Hz, 2H)

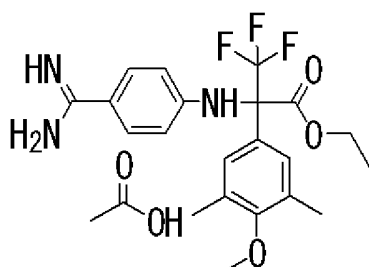
- [0182] (45e) 3, 3, 3-トリフルオロ-2-(4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニルアミノ)-2-(4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル)プロピオン酸エチルエステル
[化89]



窒素の雰囲気下、実施例45dで製造された、2-(4-シアノフェニルアミノ)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-(4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル)プロピオン酸エチルエステル(0.748g, 1.84mmol)のメタノール(20ml)溶液に塩化ヒドロキシルアンモニウム(0.511g, 7.36mmol)およびトリエチルアミン(1.28ml, 9.2mmol)を加え、60℃で18時間攪拌した。次いで、酢酸エチル(300ml)および水(100ml)を加え、有機層を分取した。この有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク、酢酸エチル-ヘプタン)にて精製し、白色の固体として標記化合物(0.671g、収率83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.26 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.26-4.34 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 6.47 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.28 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H)

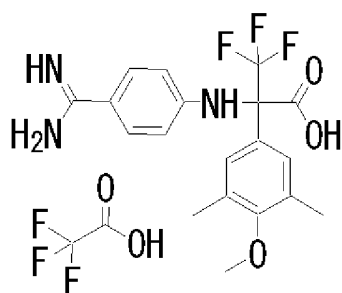
- [0183] (45f) 2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-(4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル)プロピオン酸 エチルエステル 酢酸塩
[化90]



実施例45eで製造された、3, 3, 3-トリフルオロ-2-(4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニルアミノ)-2-(4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル)プロピオン酸 エチルエステル(0. 671g、1. 53mmol)の酢酸(20ml)溶液に無水酢酸(3ml)およびパラジウム-カーボン粉末(10%、0. 069g)を加え、水素の雰囲気下、室温で13時間攪拌した。触媒を濾去して、濾液を減圧濃縮して、粗生成物として標記化合物(0. 848g、収率112%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1. 15 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2. 25 (s, 6H), 3. 73 (s, 3H), 4. 19-4. 35 (m, 2H), 6. 70 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7. 26 (s, 2H), 7. 50 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H)

[0184] (45g) 2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-(4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル)プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩
[化91]

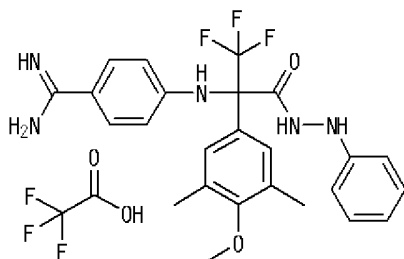


実施例45fで製造された、2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-(4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル)プロピオン酸エチルエステル 酢酸塩(0. 109g、0. 226mmol)のメタノール(4ml)溶液に5N水酸化ナトリウム水溶液(0. 50ml)を加えた。室温で3時間攪拌した後、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、白色の固体として標記化合物(0. 058g、収率50%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 2. 24 (s, 6H), 3. 73 (s, 3H), 6. 77 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7. 25 (s, 2H), 7. 48 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H)

[0185] (45h) 4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル)-1-(N'-フェニルヒドラジノカルボニル)エチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化92]

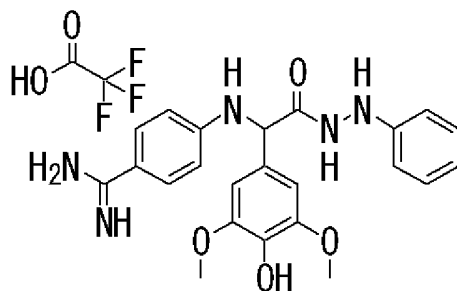


(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - (3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)酢酸に代えて、実施例45gで製造された、2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - 3, 3, 3-トリフルオロ-2-(4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル)プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩(58mg、0. 146mmol)を用いて、実施例1cと同様に反応し、無色の固体として標記化合物(29mg、収率41%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 2. 28 (s, 6H), 3. 38 (s, 3H), 6. 54 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 6. 75 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6. 77 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7. 08 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7. 32 (s, 2H), 7. 53 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 8. 23 (s, 2H), 8. 80 (s, 2H), 9. 85 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 486 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

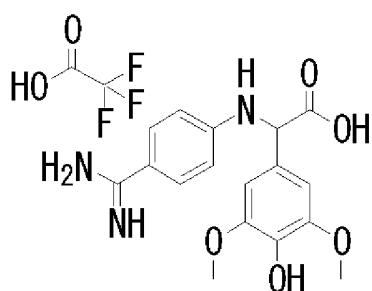
[0186] (実施例46) 4-(((4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル) - (N'-フェニルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化93]



[0187] (46a) (4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - (4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩

[化94]

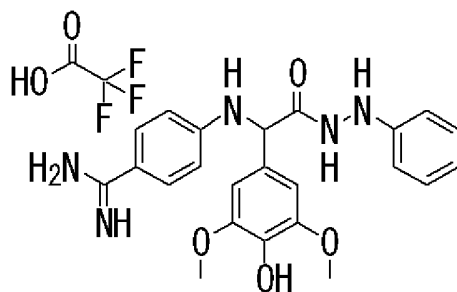


4-(t-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3, 5-ジメトキシベンズアルデヒド(100 mg, 0.33mmol)、4-アミノベンズアミジン 二塩酸塩(50mg, 0.24mmol)およびメタノール(1.5ml)の混合物を、60℃で4時間攪拌した。ついで、反応混合物を室温まで冷却した後、パラトルエンスルホンルメチルイソシアニド(50mg, 0.25mmol)を加えた。更に、反応混合物を0℃に冷却した後、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体(0.1ml, 0.79mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、ヘプタンを加えメタノール層を分取した。得られたメタノール層に酢酸エチル、および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を濃縮した。得られた粗生成物をメタノール(1.5ml)に溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液を(0.25ml)加えた。室温にて3時間攪拌後、反応混合物を5N塩酸にて中和、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を得た。

Mass spectrum (ESI) m/z : 346 $(M+H)^+$

[0188] (46b) 4-(((4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)-(N'-フェニルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[1795]



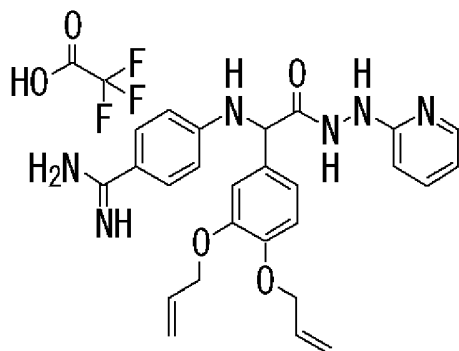
実施例46aで製造された(4-カルバミイミドイルフェニルアミノ)-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩(8mg、0.017mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)に溶解して、-5℃に冷却した。反応液に1-ヒド

ロキシベンゾトリアゾール(8mg、0.052mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(10mg、0.052mmol)を加えて30分間攪拌した後、更に、フェニルヒドラジン(10mg、0.092mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.2ml)溶液を加えた。反応混合物を室温にて終夜攪拌した後、反応混合物を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(2.36mg、収率25%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.89 (s, 6H), 5.13 (s, 1H), 6.63 (m, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.72–7.24 (m, 3H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.92 (s, 2H), 7.68 (d, $J=8.8$ Hz, 2H);
Mass spectrum (ESI) m/z : 436 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

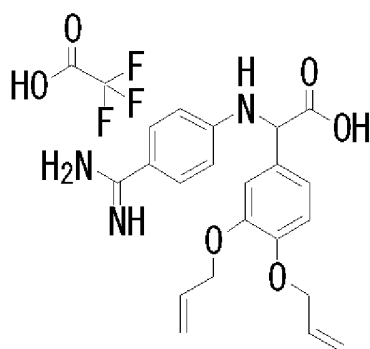
[0189] (実施例47) 4-(((3,4-ビスアリルオキシフェニル)-(N'-ピリジン-2-イルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化96]



[0190] (47a) (3,4-ビスアリルオキシフェニル)-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)酢酸 トリフルオロ酢酸塩

[化97]

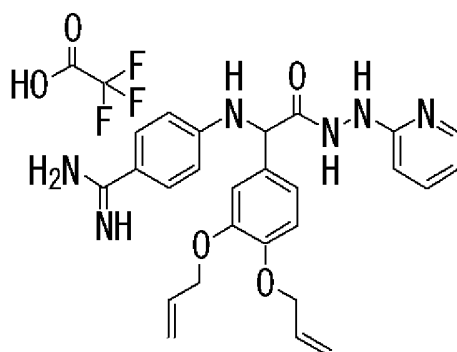


3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(100mg、0. 72mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(2. 0ml)に溶解し、これにアリルブロミド(0. 157ml、1. 8mmol)、炭酸カリウム(250mg、1. 8mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮し、3, 4-ビスアリルオキシベンズアルデヒドを粗生成物として得た。これをメタノール(1. 5ml)に溶解し、4-アミノベンズアミジン 二塩酸塩(150mg、0. 72mmol)を加え、60℃で5時間攪拌した。ついで、反応混合物を室温まで冷却した後、パラトルエンスルホンメチルイソシアニド(180mg、0. 92mmol)を加えた。更に、反応混合物を0℃に冷却した後、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体(0. 28ml、2. 2mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、ヘプタンを加えメタノール層を分取した。得られたメタノール層に酢酸エチル、および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を濃縮した。得られた粗生成物をメタノール(1. 5ml)に溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液(0. 25ml)を加えた。室温にて3時間攪拌後、反応混合物を5N塩酸にて中和した。この混合液を逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(45mg、13%)を得た。

Mass spectrum (ESI) m/z : 382 ($M+H$)⁺

[0191] (47b) 4-(((3, 4-ビスアリルオキシフェニル)-(N'-ピリジン-2-イル-ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化98]



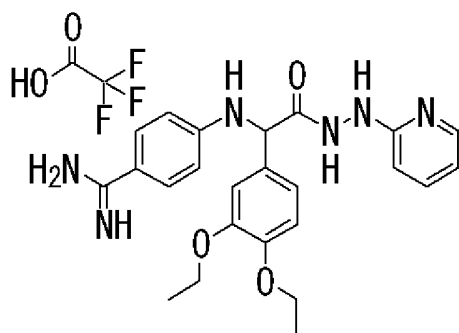
実施例47aで製造された(3, 4-ビスアリルオキシフェニル)-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)酢酸 トリフルオロ酢酸塩(20mg、0. 040mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(1. 0ml)に溶解して、0℃に冷却した。反応液に1-ヒドロキシベン

ゾトリアゾール水合物(20mg、0.130mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(26mg、0.135mmol)を加えて0℃にて、1時間攪拌した。ピリジン-2-イルヒドラジン(15mg、0.138mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)溶液を加え、室温にて終夜攪拌した後、反応混合物を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(19.74mg、収率85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 4.61 (m, 4H), 5.24–5.46 (m, 4H), 5.34 (s, 1H), 6.05–6.14 (m, 2H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.96–7.24 (m, 5H), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.02–8.08 (m, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

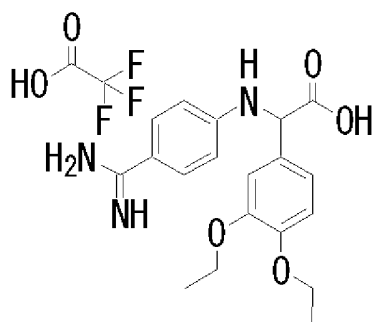
[0192] (実施例48) 4-(((3,4-ジエトキシフェニル)-(N'-ピリジン-2-イルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化99]



[0193] (48a) (4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(3,4-ジエトキシフェニル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩

[化100]

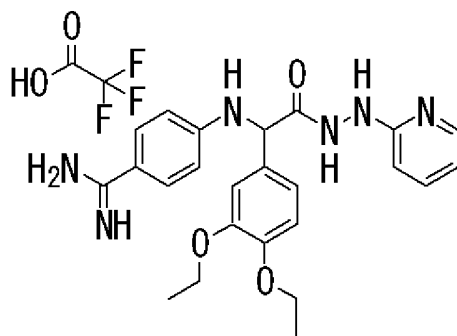


3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(100mg、0. 72mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(2. 0ml)に溶解し、これにヨウ化エチル(0. 135ml、1. 8mmol)、炭酸カリウム(250mg、1. 8mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮し、3, 4-ジエトキシベンズアルデヒドを粗生成物として得た。これをメタノール(1. 5ml)に溶解し、4-アミノベンズアミジン 二塩酸塩(150mg、0. 72mmol)を加え、60℃で5時間攪拌した。ついで、反応混合物を室温まで冷却した後、パラトルエンスルホニルメチルイソシアニド(180mg、0. 92mmol)を加えた。更に、反応混合物を0℃に冷却した後、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体(0. 28ml、2. 2mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、ヘプタンを加えメタノール層を分取した。得られたメタノール層に酢酸エチル、および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を濃縮した。得られた粗生成物をメタノール(1. 5ml)に溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液(0. 25ml)を加えた。室温にて3時間攪拌後、反応混合物を5N塩酸にて中和した。この混合液を逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(65mg、19%)を得た。

Mass spectrum (ESI) m/z : 358 ($M+H$)⁺

[0194] (48b) 4-(((3, 4-ジエトキシフェニル)-(N'-ピリジン-2-イル-ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化101]



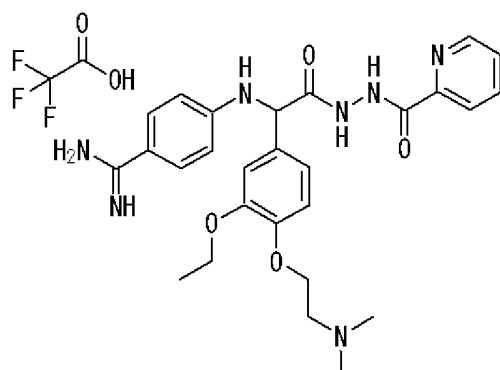
実施例48aで製造された(3, 4-ジエトキシフェニル)-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)酢酸 トリフルオロ酢酸塩(30mg、0. 063mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(1. 0ml)に溶解して、0℃に冷却した。反応液に1-ヒドロキシベンゾトリア

ゾーラー水和物(28mg、0.183mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(40mg、0.208mmol)を加えて1時間攪拌した後、更に、ピリジン-2-イルヒドラジン(23mg、0.211mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)溶液を加えた。反応混合物を室温にて終夜攪拌した後、反応混合物を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(19.32mg、収率54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.43 (m, 6H), 4.10 (m, 4H), 5.34 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.98–7.22 (m, 5H), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J=6.8$ Hz, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

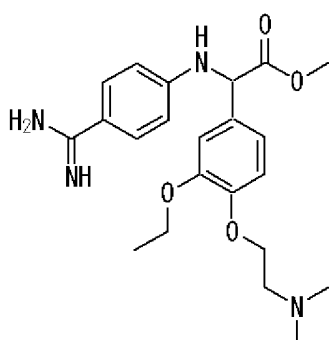
[0195] (実施例49) 4-(1-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化102]



[0196] (49a) (4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)酢酸 メチルエステル

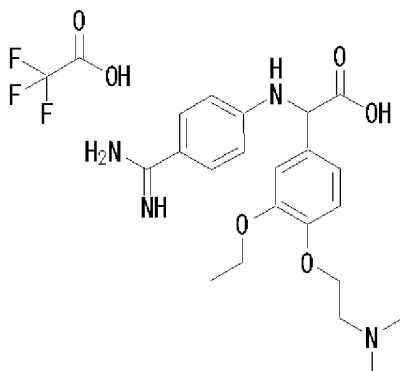
[化103]



3-エトキシ-4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンズアルデヒド[CAS. No. 8675 9-23-1](3.3g、13.906mmol)、4-アミノベンズアミジン 二塩酸塩(2.9g、13.923mmol)およびメタノール(50ml)の混合物を、60℃で30分間攪拌した。ついで、反応混合物を室温まで冷却した後、パラトルエンスルホンルメチルイソシアニド(3.3g、16.687mmol)を加えた。更に、反応混合物を0℃に冷却した後、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体(5.3ml、41.718mmol)を加えた。反応混合物を室温で2日間攪拌した後、反応混合物をろ過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル(富士シリシア製)、酢酸エチル-メタノール-アンモニア水)にて粗く精製し、黄色固体として標記化合物(4.76g、収率83%)を得た。

[0197] (49b) (4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩

[化104]



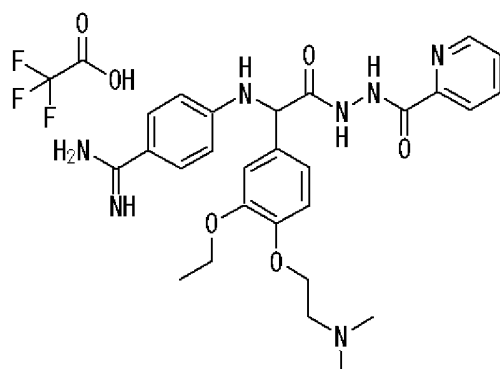
実施例49aで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)酢酸 メチルエステル(4.76g、11.483mmol)をメタノール(20ml)に溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液(2.5ml)を加えた。

反応混合物を室温で終夜攪拌した後、5規定塩酸を加え、混合物を中和し、次いで濃縮し、標記化合物の粗生成物(5.25g)を得た。この粗生成物の一部を逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、淡褐色固体として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.03 (s, 6H), 3.57 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.08–4.15 (m, 2H), 4.32 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 6.76 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.03–7.10 (m, 2H), 7.18 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)

[0198] (49c) 4-(1-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化105]



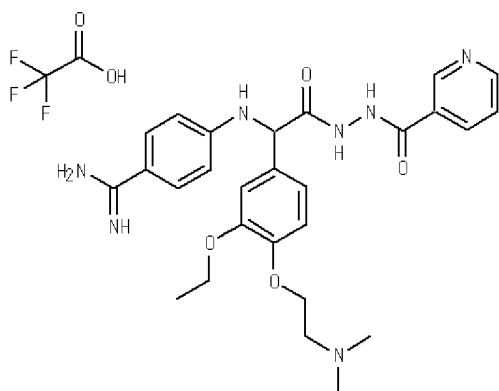
実施例49bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩(10mg、0.017 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解して、0°Cに冷却した。反応液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(10mg、0.065mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(13mg、0.067mmol)を加えて1時間攪拌した後、更に、ピリジン-2-カルボン酸ヒドラジド(10mg、0.073mmol)を加えた。反応混合物を室温にて終夜攪拌した後、反応液を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、無色固体として標記化合物(6.13mg、収率57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.43 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 3

. 04 (s, 6H), 3.58 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.15–4.23 (m, 2H), 4.33 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=1.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.55–7.59 (m, 1H), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.96 (dt, $J=2.0, 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (dt, $J=0.8, 8.4$ Hz, 1H), 8.63 (dt, $J=2.0, 4.8$ Hz, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 520 ($M+H$)⁺

[0199] (実施例50) 4-(1-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化106]



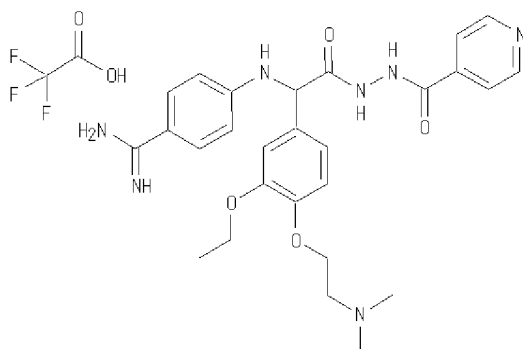
実施例49bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩(10mg、0.017 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解して、0℃に冷却した。反応液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(10mg、0.065mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(13mg、0.067mmol)を加えて1時間攪拌した後、更に、ピリジン-3-カルボン酸ヒドラジド(10mg、0.073mmol)を加えた。反応混合物を室温にて終夜攪拌した後、反応液を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、無色固体として標記化合物(7.55mg、収率70%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3

.04 (s, 6H), 3.59 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.15–4.21 (m, 2H), 4.34 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 5.21 (s, 1H), 6.89 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=1.6, 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.59–7.64 (m, 1H), 7.66 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.07 (dt, $J=1.2, 8.0$ Hz, 1H), 8.74 (dd, $J=1.6, 4.8$ Hz, 1H), 9.00 (dd, $J=0.8, 2.0$ Hz, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 520 ($M+H$)⁺

[0200] (実施例51)4-(1-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化107]



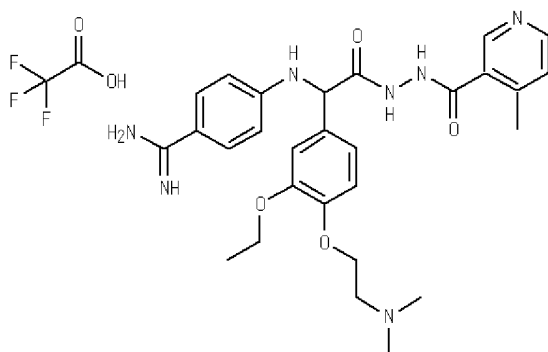
実施例49bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩(10mg、0.017 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解して、0℃に冷却した。反応液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(10mg、0.065mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(13mg、0.067mmol)を加えて1時間攪拌した後、更に、ピリジン-4-カルボン酸ヒドラジド(10mg、0.073mmol)を加えた。反応混合物を室温にて終夜攪拌した後、反応液を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、無色固体として標記化合物(7.91mg、収率74%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.59 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.15–4.21 (m, 2H)

, 4.33 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 5.21 (s, 1H), 6.88 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=1.6, 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 8.74 (d, $J=6.0$ Hz, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 520 ($M+H$)⁺

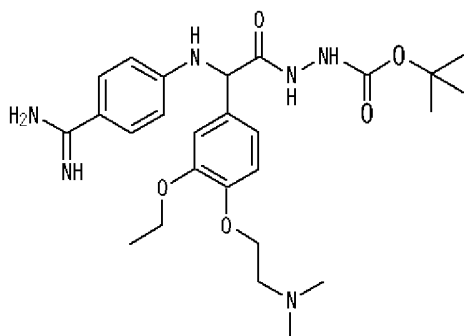
[0201] (実施例52) 4-(1-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(4-メチルピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化108]



[0202] (52a) N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)アセチル)ヒドラジンカルボン酸 t-ブチルエステル

[化109]

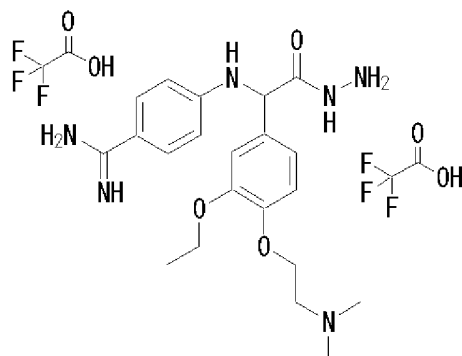


実施例49bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩(318mg, 0.506mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(2.5ml)に溶解して、0℃に冷却した。反応

液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(310mg、2.02mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(390mg、2.03mmol)を加えて1時間攪拌した後、更に、ヒドラジンカルボン酸t-ブチル(270mg、2.02mmol)を加えた。反応混合物を室温にて3日間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル(富士シリシア製)、ジクロロメタン-メタノール)にて粗く精製し、黄色固体として標記化合物(370mg、収率142%)を得た。

[0203] (52b) 4-(((4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二トリフルオロ酢酸塩

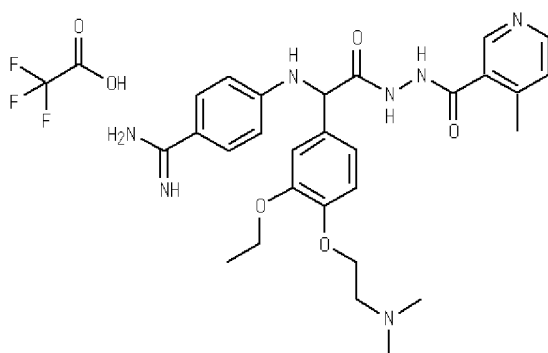
[化110]



実施例52aで製造されたN'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)アセチル)ヒドラジンカルボン酸 t-ブチルエステル (370mg、0.719mmol)を40%塩化水素エタノール溶液(30ml)に溶解した。反応混合物を室温にて1時間攪拌した後、反応液を濃縮し、残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、無色固体として標記化合物(86mg、収率19%)を得た。

[0204] (52c) 4-(1-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(4-メチルピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化111]

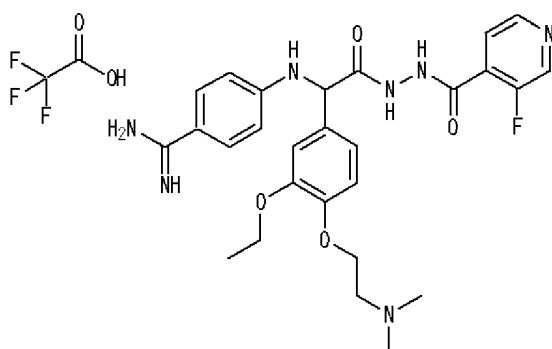


4-メチルニコチン酸塩酸塩(4mg, 0.023mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(0.25ml)に溶解し、0℃に冷却した。反応液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(4mg, 0.0209mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(5mg, 0.0326mmol)を加えて1時間攪拌した後、実施例52bで製造された4-(((4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩(10mg, 0.0155mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(0.1ml)溶液を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した後、反応液を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、無色固体として標記化合物(3.72mg、収率37%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.43 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.03 (s, 6H), 3.58 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.12–4.21 (m, 2H), 4.33 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=2.0$, 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.53 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 534 ($M+H$) $^+$

[0205] (実施例53)4-(1-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(3-フルオロピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化112]

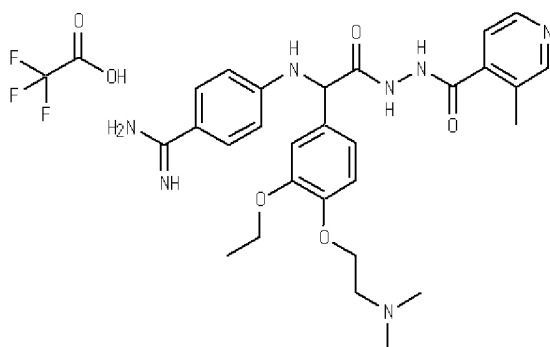


3-フルオロイソニコチン酸(4mg, 0.029mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(0.25ml)に溶解し、0℃に冷却した。反応液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(4mg, 0.0209mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(5mg, 0.0326mmol)を加えて1時間攪拌した後、実施例52bで製造された4-(((4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩(10mg, 0.0155mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(0.1ml)溶液を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した後、反応液を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、無色固体として標記化合物(3.60mg、収率36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.58 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.15–4.21 (m, 2H), 4.33 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 6.88 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=1.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.70 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J=1.2, 5.2$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=1.6$ Hz, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 538 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0206] (実施例54) 4-(1-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(3-メチルピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化113]

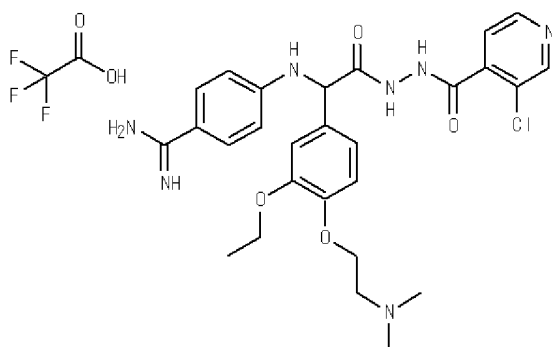


3-メチルイソニコチン酸(4mg, 0.029mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(0.25ml)に溶解し、0℃に冷却した。反応液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(4mg, 0.0209mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(5mg, 0.0326mmol)を加えて1時間攪拌した後、実施例52bで製造された4-(((4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩(10mg, 0.0155mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(0.1ml)溶液を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した後、反応液を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、無色固体として標記化合物(3.41mg、収率34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.43 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.03 (s, 6H), 3.58 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.33 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.52 (d, 5.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 534 ($M+H$) $^+$

[0207] (実施例55) 4-(1-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(3-クロロピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化114]

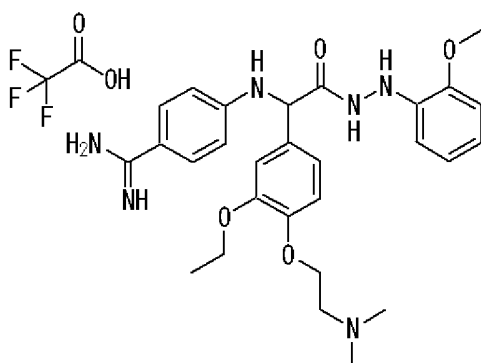


3-クロロイソニコチン酸(4mg, 0.025mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(0.25ml)に溶解し、0℃に冷却した。反応液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(4mg, 0.0209mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(5mg, 0.0326mmol)を加えて1時間攪拌した後、実施例52bで製造された4-(((4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩(10mg, 0.0155mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(0.1ml)溶液を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した後、反応液を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、無色固体として標記化合物(3.22mg、収率32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.43 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.03 (s, 6H), 3.58 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.33 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=0.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.56 (d, 4.8 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 554 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0208] (実施例56) 4-(((4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)-(N'-(2-メトキシフェニル)ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化115]

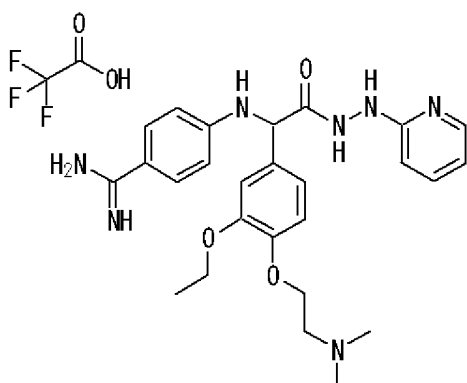


実施例49bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩(10mg、0.017 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.35ml)に溶解して、0℃に冷却した。反応液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(10mg、0.065mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(13mg、0.067mmol)を加えて1時間攪拌した後、更に、2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩(10mg、0.057mmol)とトリエチルアミン(8 μ l, 0.057mmol)を加えた。反応混合物を室温にて終夜攪拌した後、反応液を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、無色固体として標記化合物(5.04mg、収率50%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.41 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.59 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.12 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.34 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 6.37 (dd, $J=1.6, 8.0$ Hz, 1H), 6.61 (dt, $J=1.6, 7.6$ Hz, 1H), 6.76 (dq, $J=1.6, 8.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.82-6.87 (m, 1H), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=9.2$ Hz, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0209] (実施例57) 4-(((4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)-(N'-ピリジン-2-イルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化116]



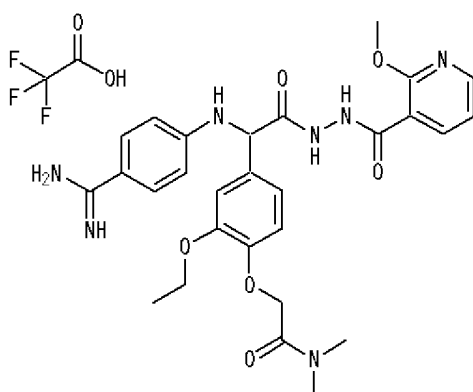
実施例49bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩(10mg、0.017 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.35ml)に溶解して、0℃に冷却した。反応液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(10mg、0.065mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(13mg、0.067mmol)を加えて1時間攪拌した後、更に、ピリジン-2-イル-ヒドラジン(10mg、0.092mmol)を加えた。反応混合物を室温にて終夜攪拌した後、反応液を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、無色固体として標記化合物(2.58mg、収率26%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.03 (s, 6H), 3.58 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.13 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.33 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 6.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.00 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=1.6, 8.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.87 (dt, $J=1.6, 6.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=5.2$ Hz, 1H);

Mass spectrum (ESI) m/z : 492($\text{M}+\text{H}$) $^+$

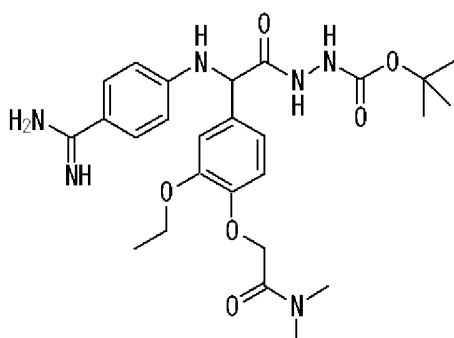
[0210] (実施例58) 2-(4-(1-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(N'-(2-メトキシピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチル)-2-エトキシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩

[化117]



[0211] (58a) N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(4-ジメチルカルバモイルメトキシ-3-エトキシフェニル)アセチル)ヒドラジノカルボン酸 t-ブチルエステル

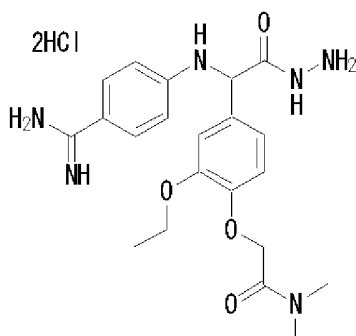
[化118]



実施例6bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(4-ジメチルカルバモイルメトキシ-3-エトキシフェニル)酢酸 塩酸塩(397mg、0.885mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解して、0℃に冷却した。反応液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(406mg、2.655mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(510mg、2.655mmol)を加えて1時間攪拌した後、更に、ヒドラジンカルボン酸t-ブチル(351mg、2.655mmol)を加えた。反応混合物を室温にて3日間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル(富士シリシア製)、ジクロロメタン-メタノール)にて粗く精製し、黄色固体として標記化合物(378mg、収率81%)を得た。

[0212] (58b) 2-(4-((4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)ヒドラジノカルボニルメチル)-2-エトキシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド 二塩酸塩

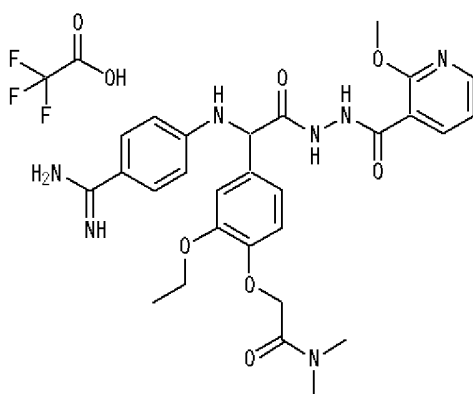
[化119]



実施例58aで製造されたN'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(4-ジメチルカルバモイルメトキシ-3-エトキシフェニル)アセチル)ヒドラジノカルボン酸 t-ブチルエステル (378mg, 0.715mmol)を4N塩化水素ジオキサン溶液(5ml)とメタノール(1ml)の混合溶媒に溶解した。反応混合物を室温にて1時間攪拌した後、反応液を濃縮し、黄色固体として標記化合物(450mg、収率126%)を得た。

[0213] (58c) 2-(4-(1-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(N'-(2-メトキシピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチル)-2-エトキシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩

[化120]



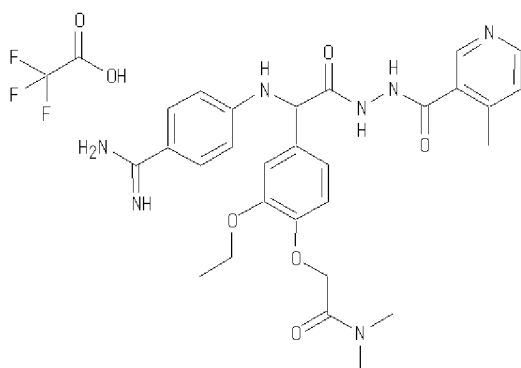
2-メトキシニコチン酸(6mg, 0.039mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.28ml)に溶解し、0℃に冷却した。反応液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(4mg, 0.0209mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(5mg, 0.0326mmol)を加えて1時間攪拌した後、実施例58b

で製造された2-(4-((4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)ヒドラジノカルボニルメチル)-2-エトキシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド 二塩酸塩(10mg、0.015mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.1ml)溶液を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した後、反応液を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、無色固体として標記化合物(2.30mg、収率17%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 1.41 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.10–4.15 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 6.86 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.08–7.14 (m, 2H), 7.23 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.27–8.34 (m, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z: 564(M+H)⁺

[0214] (実施例59) 2-(4-(1-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(N'-4-メチルピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチル)-2-エトキシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩

[化121]



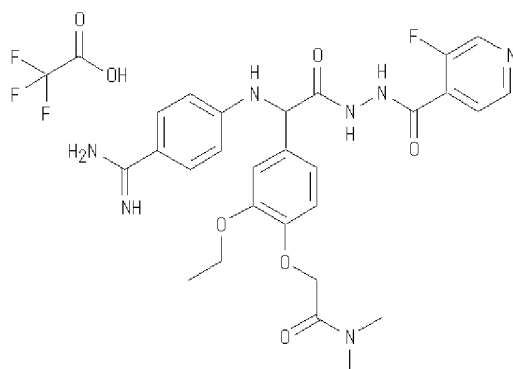
4-メチルニコチン酸(6mg、0.044mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.28ml)に溶解し、0℃に冷却した。反応液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(4mg、0.0209mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(5mg、0.0326mmol)を加えて1時間攪拌した後、実施例58bで製造された2-(4-((4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)ヒドラジノカルボニルメチル)-2-エトキシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド 二塩酸塩(10mg、0.015mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.1ml)溶液を加えた。反応液を室温で

終夜攪拌した後、反応液を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、無色固体として標記化合物(1.38mg、収率10%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.13 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.52 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 548($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0215] (実施例60) 2-(4-(1-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(N'-(3-フルオロピリジン-4-カルボニル)-ヒドラジノ)-2-オキシエチル)-2-エトキシフェノキシ)-N,N-ジメチル-アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

[化122]

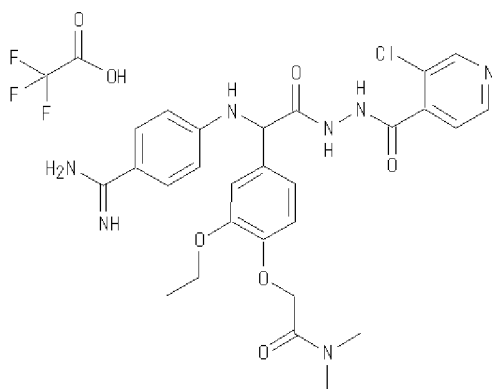


3-フルオロイソニコチン酸(6mg、0.044mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.28ml)に溶解し、0°Cに冷却した。反応液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(4mg、0.0209mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(5mg、0.0326mmol)を加えて1時間攪拌した後、実施例58bで製造された2-(4-((4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)ヒドラジノカルボニルメチル)-2-エトキシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド 二塩酸塩(10mg、0.015mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.1ml)溶液を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した後、反応液を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、無色固体として標記化合物(1.20mg、収率9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.41 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.13 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.71 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 552($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0216] (実施例61) 2-(4-(1-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(N'-(3-クロロピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチル)-2-エトキシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩

[化123]



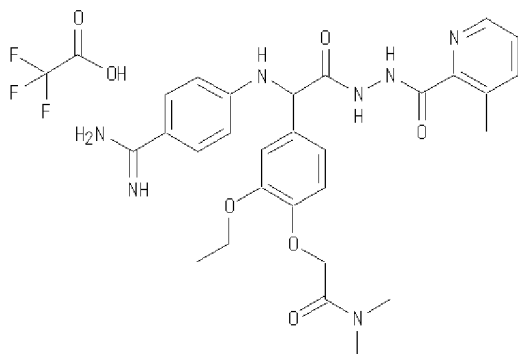
3-クロロイソニコチン酸(6mg、0.038mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.28ml)に溶解し、0℃に冷却した。反応液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(4mg、0.0209mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(5mg、0.0326mmol)を加えて1時間攪拌した後、実施例58bで製造された2-(4-((4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)ヒドラジノカルボニルメチル)-2-エトキシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド 二塩酸塩(10mg、0.015mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.1ml)溶液を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した後、反応液を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、無色固体として標記化合物(1.80mg、収率13%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.41 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 2

. 96 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.12 (q, J=7.6 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.57 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z: 568(M+H)⁺

[0217] (実施例62) 2-(4-(1-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(N'-(3-メチルピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキシエチル)-2-エトキシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩

[化124]



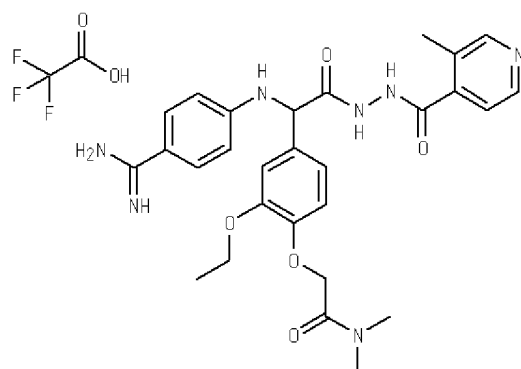
3-メチルピコリン酸(6mg、0.044mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.28 ml)に溶解し、0℃に冷却した。反応液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(4mg、0.0209mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(5mg、0.0326mmol)を加えて1時間攪拌した後、実施例58bで製造された2-(4-((4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)ヒドラジノカルボニルメチル)-2-エトキシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド 二塩酸塩(10mg、0.015mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.1ml)溶液を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した後、反応液を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、無色固体として標記化合物(2.12mg、収率16%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1.41 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.14 (dq, J=2.4, 6.8 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 6.86 (d, J

=9.2 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.73 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J=4.4 Hz, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z: 548(M+H)⁺

[0218] (実施例63) 2-(4-(1-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(N'-(3-メチルピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキシエチル)-2-エトキシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩

[化125]



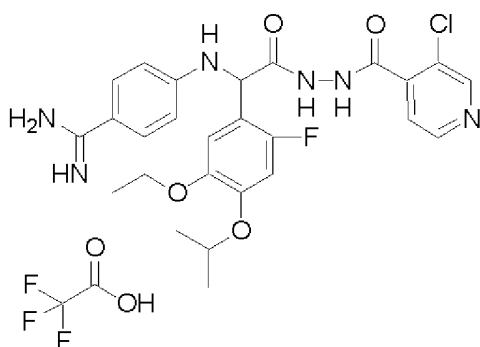
3-メチルイソニコチン酸(6mg、0.044mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.28ml)に溶解し、0℃に冷却した。反応液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(4mg、0.0209mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(5mg、0.0326mmol)を加えて1時間攪拌した後、実施例58bで製造された2-(4-((4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)ヒドラジノカルボニルメチル)-2-エトキシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド 二塩酸塩(10mg、0.015mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.1ml)溶液を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した後、反応液を直接、逆相高速液体クロマトグラフィーにて精製し、無色固体として標記化合物(1.67mg、収率12%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1.41 (t, J=6.8 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.12 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=2.0, 8.4 Hz,

z, 1H), 7.24 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J=5.2 Hz, 1H),
 , 7.63 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.51 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.56
 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z: 548(M+H)⁺

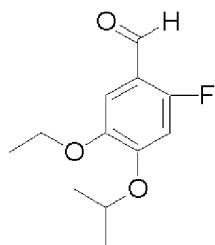
[0219] (実施例64) 4-(2-(N'-(3-クロロピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化126]



[0220] (64a) 5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシベンズアルデヒド

[化127]



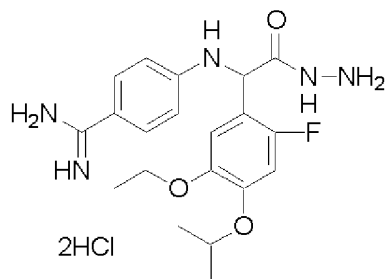
3-エトキシ-4-イソプロポキシベンズアルデヒド(440mg、2.11mmol)をアセトニトリル(6.1ml)に溶解し、これにSELECTFLUORTM(Air Products and Chemicals, Inc.; 787mg、2.22mmol)、を加え、反応混合物を70℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(88mg、18%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1.43 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.45 (t, J=6.8 Hz, 3H), 4.08 (q, J=6.8 Hz, 2H), 4.60 (sept, J=6.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J=12 Hz, 1H), 7.27 (d, J=

8.8 Hz, 1H), 10.19 (s, 1H)

[0221] (64b) 4-(((5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩

[化128]



実施例64aで製造された5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシベンズアルデヒド(1.34g、5.92mmol)をメタノール(50ml)に溶解し、4-アミノベンズアミジン 二塩酸塩(1.54g、7.4mmol)を加え、80℃で6時間攪拌した。ついで、反応混合物を室温まで冷却した後、パラトルエンスルホンルメチルイソシアニド(1.44g、7.4mmol)を加えた。更に、反応混合物を0℃に冷却した後、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体(2.03ml、17.8mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。次にヘプタンを加えメタノール層を分取した。得られたメタノール層に酢酸エチル、および水を加え、酢酸エチルで2度抽出した。さらに、水層を濃縮し、これに酢酸エチルを加え再抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル(富士シリシア製)、クロロホルム-メタノール)で粗く精製した。

得られた粗生成物をメタノール(5ml)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加えた。室温にて16時間攪拌後、反応混合物を1N塩酸にて中和した。これにジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取した。得られた固体を風乾し、精製せず次の反応へと用いた(291mg)。

得られた粗生成物(291mgのうちの200mgを用いた)をN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解して、0℃に冷却した。反応液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(208mg、1.54mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピ

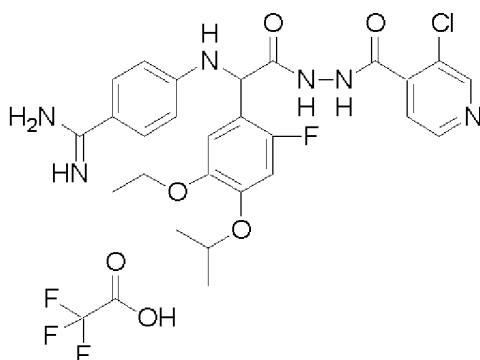
ル)カルボジイミド 塩酸塩(300mg、1.56mmol)を加えて30分間攪拌した後、更に、ヒドラジンカルボン酸t-ブチルエステル(203mg、1.54mmol)を加えた。反応混合物を室温にて終夜攪拌した後、反応液をカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル(富士シリシア製)、クロロホルム-メタノール)にて粗く精製した。

得られた粗生成物をメタノール(3ml)に溶解し、室温にて4N塩化水素-ジオキサン溶液(1ml)を滴下した。同温で5時間攪拌後、反応液を減圧濃縮した。残渣にテトラヒドロフランを加え、超音波粉碎した。混合液をしばらく静置し、上澄みを除去した。残存溶媒を減圧留去し、黄色固体として標記化合物(178mg)を得た。

Mass spectrum (ESI) m/z : 404 ($M+H$)⁺

[0222] (64c) 4-(2-(N'-(3-クロロピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化129]



3-クロロイソニコチン酸(5.0mg、0.0314mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.6mg、0.0346mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(5.3mg、0.0346mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.8ml)の混合物を0℃で30分攪拌した。この反応液に実施例64bで製造された4-(((5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩

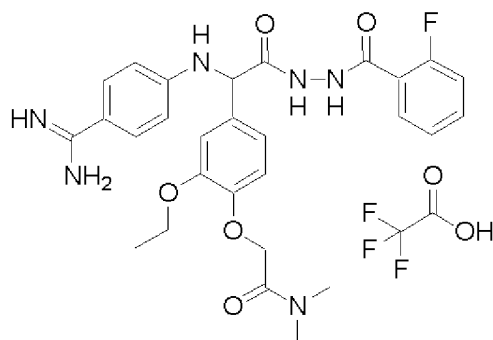
(15mg、0.0314mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、標記化合物(2.55mg、収率15%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 1.21 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1

. 35 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 4.01–4.08 (m, 2H), 4.57 (sept, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 6.84 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 6.87–6.90 (m, 2H), 7.20 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.64–7.67 (m, 2H), 8.58 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 543 ($M+H$)⁺

[0223] (実施例65) 2-(4-(1-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(N'-(2-フルオロベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソエチル)-2-エトキシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩

[化130]



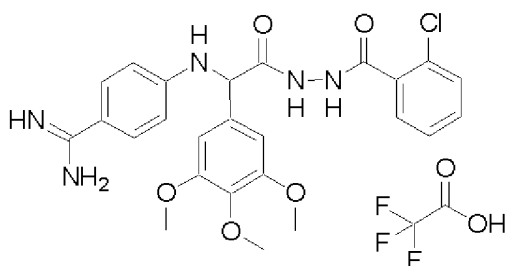
2-フルオロ安息香酸(2.6mg、0.0186mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(3.5mg、0.0183mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(2.8mg、0.0183mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.8ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例58bで製造された2-(4-((4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)ヒドラジノカルボニルメチル)-2-エトキシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド 二塩酸塩(10mg、0.0199mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(3.05mg、収率23%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.12 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 6.87 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.19–

7. 24 (m, 2H), 7. 28 (td, J=7. 6, 1. 2 Hz, 1H), 7. 53–7. 59 (m, 1H), 7. 63 (d, J=9. 2 Hz, 2H), 7. 76 (td, J=7. 6, 2. 0 Hz, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z: 551 (M+H)⁺

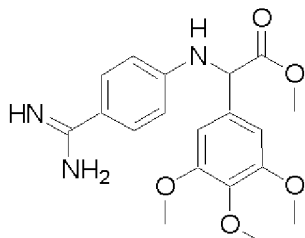
[0224] (実施例66) 4-(2-(N'-(2-クロロベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化131]



[0225] (66a) (4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)酢酸メチルエステル

[化132]

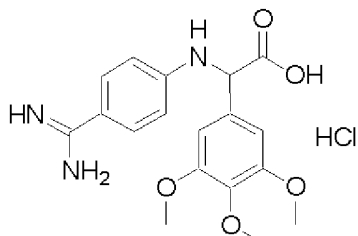


3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド(3. 0g、15. 3mmol)、4-アミノベンズアミジン 二塩酸塩(3. 34g、16. 1mmol)およびメタノール(50ml)の混合物を、70℃で2時間攪拌した。ついで、反応混合物を室温まで冷却した後、パラトルエンスルホンメチルイソシアニド(3. 73g、19. 1mmol)を加えた。更に、反応混合物を0℃に冷却した後、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体(5. 81ml、45. 9mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、ヘプタンを加えてメタノール層を分取した。得られたメタノール層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル(富士シリシア製)、酢酸エチル-クロロホルム-

メタノール)で粗く精製して、黄色固体の標記化合物(874mg)を得た。

[0226] (66b) (4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) 酢酸塩酸塩

[化133]

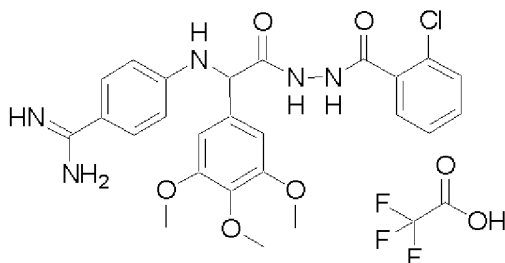


実施例66aで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) 酢酸 メチルエステルの粗生成物(871mg)をメタノール(10ml)に溶解して、2N水酸化ナトリウム水溶液(1.28ml、2.56mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した後、5N塩酸で中和した。この混合物にジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランを加えて、析出している固体を濾取した。得られた固体をテトラヒドロフランに懸濁させて、5N塩酸を加えた。これを減圧濃縮して、淡黄色固体の標記化合物(552mg、2段階収率9.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.75 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 5.17 (s, 1H), 6.78 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.84 (s, 2H), 7.59 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)

[0227] (66c) 4-(2-(N'-(2-クロロベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化134]



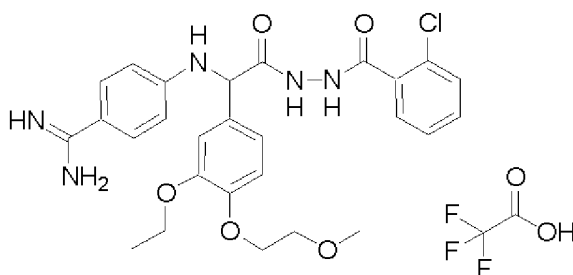
実施例66bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) 酢酸 塩酸塩(10mg、0.0253mmol)、1-エチル-3-(3-ジメ

チルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(14.5mg、0.0758mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(11.6mg、0.0758mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に2-クロロ安息香酸ヒドラジド(12.9mg、0.0756mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(10.49mg、収率66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.74 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 5.17 (s, 1H), 6.89 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.36–7.60 (m, 4H), 7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 512 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

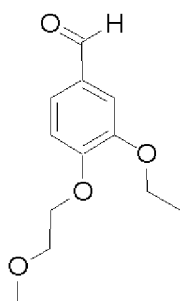
[0228] (実施例67) 4-(2-(N'-(2-クロロベンゾイル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化135]



[0229] (67a) 3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)ベンズアルデヒド

[化136]



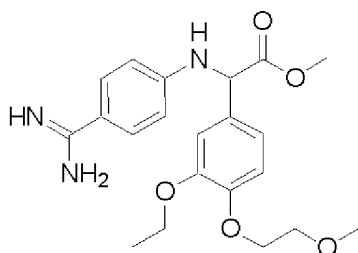
3-エトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(5.32g、32mmol)、2-ブロモエチルメチルエーテル(1.5ml、16mmol)、炭酸カリウム(4.42g、32mmol)、ヨウ化テ

トランプチルアンモニウム(118mg、0.32mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)の混合物を室温で終夜撹拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を0.5N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン-酢酸エチル)で精製して、無色固体の標記化合物(2.79g、78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.47 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.80–3.84 (m, 2H), 4.14 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.23–4.26 (m, 2H), 6.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.38–7.42 (m, 2H), 9.82 (s, 1H)

[0230] (67b) (4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)酢酸 メチルエステル

[化137]

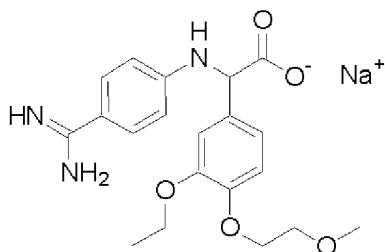


実施例67aで製造された3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)ベンズアルデヒド(2.79g、12.4mmol)、4-アミノベンズアミジン 二塩酸塩(2.71g、13mmol)およびメタノール(50ml)の混合物を、70℃で3時間撹拌した。ついで、反応混合物を室温まで冷却した後、パラトルエンスルホンルメチルイソシアニド(3.03g、15.5mmol)を加えた。更に、反応混合物を0℃に冷却した後、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体(4.71ml、37.2mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した後、ヘプタンを加えてメタノール層を分取した。得られたメタノール層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル(富士シリシア製)、酢酸エチル-クロロホルム-メタノール)で粗く精製して、淡黄色固体の

標記化合物(1. 396g)を得た。

[0231] (67c) (4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - (3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル) 酢酸ナトリウム

[化138]

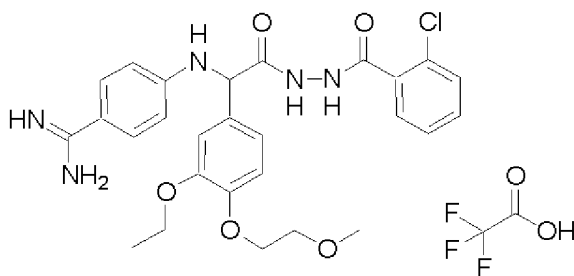


実施例67bで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - (3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル) 酢酸 メチルエステル(1. 396g)をメタノール(10ml)に溶解して、2N水酸化ナトリウム水溶液(1. 74ml、3. 48mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した後、析出している固体を濾取した。得られた固体をメタノールで洗浄して、無色固体の標記化合物(936mg、2段階収率18%)を得た。

Mass spectrum (ESI) m/z : 388 ($M+H$)⁺

[0232] (67d) 4-(2-(N'-(2-クロロベンゾイル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化139]



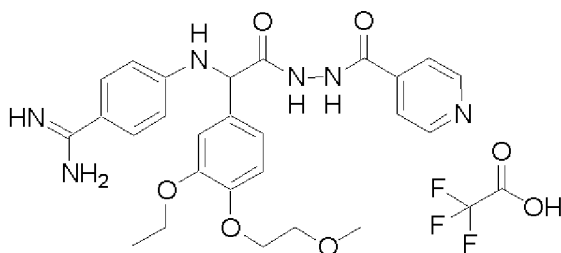
実施例67cで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - (3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル) 酢酸ナトリウム(10mg、0. 0244mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(14. 1mg、0. 0737mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(11. 3mg、0. 0737mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間撹拌した。この反応液

に2-クロロ安息香酸ヒドラジド(12.6mg、0.0737mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(10.76mg、収率67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.71–3.75 (m, 2H), 4.05–4.14 (m, 4H), 5.15 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.36–7.60 (m, 4H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 540 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0233] (実施例68)4-(1-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化140]



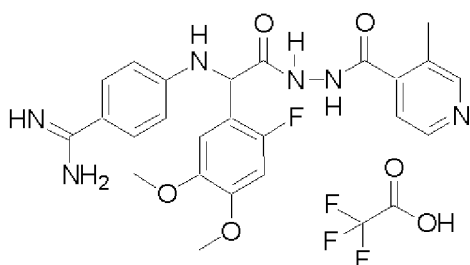
実施例67cで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)酢酸ナトリウム(10mg、0.0244mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(14.1mg、0.0737mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(11.3mg、0.0737mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液にイソニコチン酸ヒドラジド(10.1mg、0.0737mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、黄色固体の標記化合物(12.2mg、収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.72–3.76 (m, 2H), 4.07–4.15 (m, 4H), 5.17 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=8.0$ Hz,

1H), 7.14 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 8.82 (d, $J=6.4$ Hz, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 507 ($M+H$)⁺

[0234] (実施例69) 4-(1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-(N'-(3-メチルピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化141]



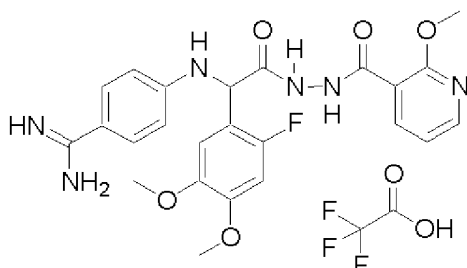
3-メチルイソニコチン酸 (3.2mg, 0.0233mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (4.4mg, 0.0230mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (3.5mg, 0.0229mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (0.6ml) の混合物を 0℃ で 1 時間 攪拌 した。この 反応 液 に 実施 例 14d で 製造 された 4-(((2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩 (10mg, 0.0230mmol) を 加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物 (2.16mg, 収率 16%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 2.49 (s, 3H), 3.827 (s, 3H), 3.833 (s, 3H), 5.48 (s, 1H), 6.86 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.52 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 481 ($M+H$)⁺

[0235] (実施例70) 4-(1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-(N'-(2-メ

トキシピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

[化142]

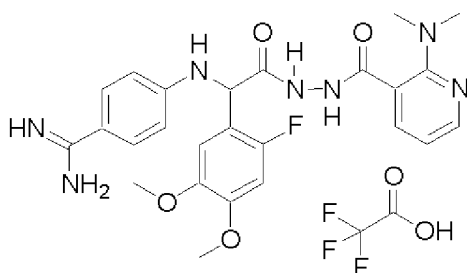


2-メトキシニコチン酸(3.5mg、0.0229mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(4.4mg、0.0230mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(3.5mg、0.0229mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.6ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例14dで製造された4-(((2-フルオロ-4,5-ジメチルフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(10mg、0.0230mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(3.76mg、収率27%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.832 (s, 3H), 3.835 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.51 (s, 1H), 6.85 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.08–7.12 (m, 1H), 7.23 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.26–8.34 (m, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 497 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0236] (実施例71)4-(2-(N'-(2-ジメチルアミノピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(2-フルオロ-4,5-ジメチルフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化143]



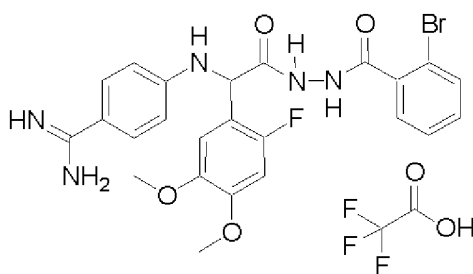
2-ジメチルアミノニコチン酸リチウム(7mg、0.0407mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(4.4mg、0.0230mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(3.5mg、0.0229mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.6ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例14dで製造された4-(((2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(10mg、0.0230mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(4.43mg、収率31%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.18 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.46 (s, 1H), 6.86 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.93 (dd, $J=7.2, 6.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.05 (dd, $J=7.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J=6.0, 2.0$ Hz, 1H);

Mass spectrum (ESI) m/z : 510 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0237] (実施例72)4-(2-(N'-(2-ブロモベンゾイル)ヒドラジノ)-1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化144]

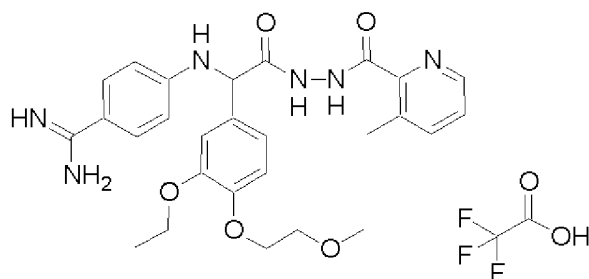


2-ブロモ安息香酸(4.6mg、0.0229mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(4.4mg、0.0230mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(3.5mg、0.0229mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.6ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例14dで製造された4-(((2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(10mg、0.0230mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(1.54mg、収率10%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.825 (s, 3H), 3.831 (s, 3H), 5.48 (s, 1H), 6.85 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.36–7.46 (m, 2H), 7.57 (dd, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.63–7.68 (m, 3H);
Mass spectrum (ESI) m/z : 544 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

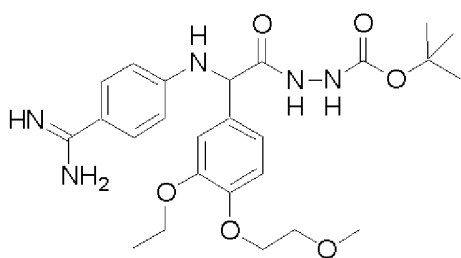
[0238] (実施例73)4-(1-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-(N'-(3-メチルピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化145]



[0239] (73a) N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)アセチル)ヒドラジンカルボン酸 t-ブチルエステル

[化146]

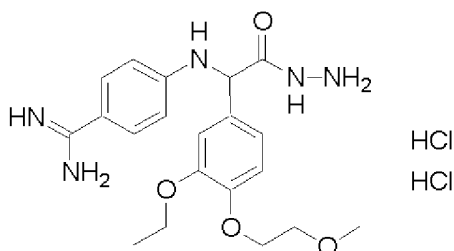


実施例67cで製造された(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ) - (3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)酢酸ナトリウム(400mg、0.977mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(562mg、2.93mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(449mg、2.93mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)の混合物を0℃で1時間30分撹拌した。この反応液にヒドラジンカルボン酸t-ブチルエステル(387mg、2.93mmol)を加えて、室温で終夜撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル(富士シリシア製)、酢酸エチル-ジクロロメタン-メタノール)で粗く精製して、淡黄色固体の標記化合物(523mg、収率107%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.46 (brs, 9H), 3.42 (s, 3H), 3.71–3.74 (m, 2H), 4.05–4.13 (m, 4H), 5.01 (s, 1H), 6.78 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)

[0240] (73b) 4-(((3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩

[化147]



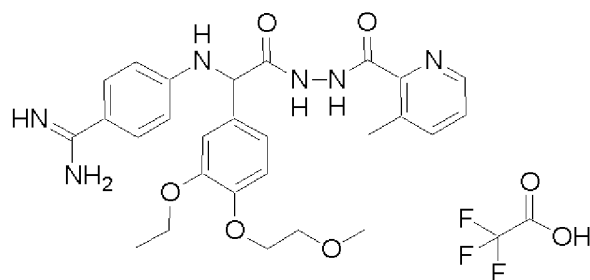
実施例73aで製造されたN'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)アセチル)ヒドラジンカルボン酸t-

ブチルエステル(523mg、1.04mmol)およびメタノール(2ml)の混合物に40%塩化水素エタノール溶液(2ml)を加えた。室温で終夜攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフランで洗浄して、黄色固体の標記化合物(493mg、収率102%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.71–3.75 (m, 2H), 4.03–4.13 (m, 4H), 5.18 (s, 1H), 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)

[0241] (73c) 4-(1-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-(N'-(3-メチルピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化148]



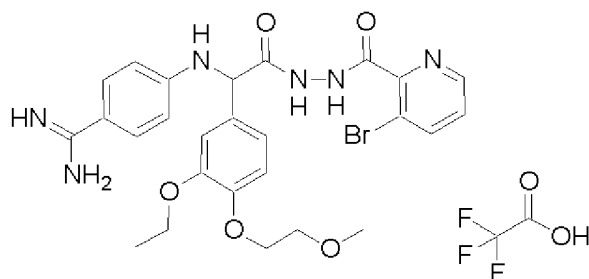
3-メチルピリジン-2-カルボン酸(4.5mg、0.0328mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.6ml)の混合物を0°Cで1時間攪拌した。この反応液に実施例73bで製造された4-(((3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0316mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(9.33mg、収率47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.71–3.76 (m, 2H), 4.06–4.

16 (m, 4H), 5.18 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=8.0, 4.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.72–7.77 (m, 1H), 8.40–8.44 (m, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 521 ($M+H$)⁺

[0242] (実施例74) 4-(2-(N'-(3-ブロモピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化149]



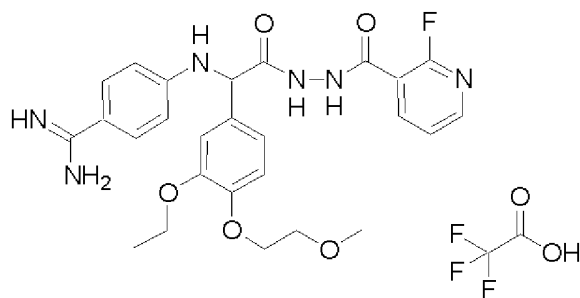
3-ブロモピリジン-2-カルボン酸(6.5mg、0.0322mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.6ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例73bで製造された4-(((3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0316mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(12.31mg、収率56%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.72–3.75 (m, 2H), 4.09–4.15 (m, 4H), 5.17 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=8.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.15 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J=4.8, 1$

. 2 Hz, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 585 (M+H)⁺

[0243] (実施例75) 4-(1-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-(N'-(2-フルオロピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキシエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化150]

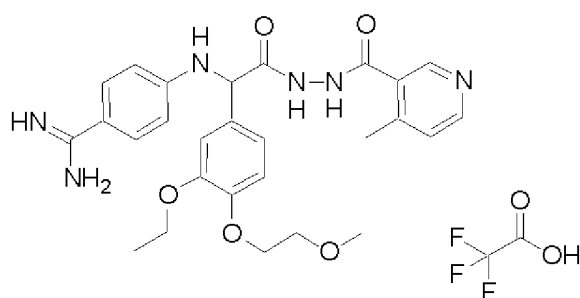


2-フルオロニコチン酸(4.5mg、0.0319mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.6ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例73bで製造された4-(((3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0316mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(10.61mg、収率53%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.72-3.75 (m, 2H), 4.09-4.15 (m, 4H), 5.15 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.25-8.37 (m, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 525 (M+H)⁺

[0244] (実施例76) 4-(1-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-(N'-(4-メチルピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキシエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化151]

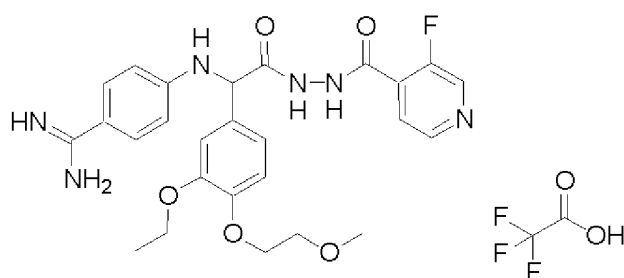


4-メチルニコチン酸 塩酸塩(6.5mg、0.0374mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.6ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例73bで製造された4-(((3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0316mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(4.78mg、収率24%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.72–3.75 (m, 2H), 4.09–4.15 (m, 4H), 5.16 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.52 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0245] (実施例77) 4-(1-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-(N'-(3-フルオロピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化152]

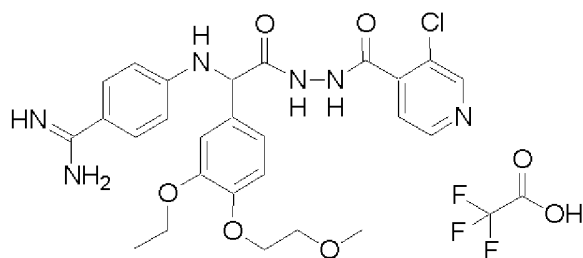


3-フルオロイソニコチン酸(4.5mg、0.0319mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.6ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例73bで製造された4-(((3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0316mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(6.40mg、収率32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.72–3.74 (m, 2H), 4.07–4.15 (m, 4H), 5.15 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.71 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J=4.8, 0.8$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=2.0$ Hz, 1H);
Mass spectrum (ESI) m/z : 525 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0246] (実施例78)4-(2-(N'-(3-クロロピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化153]

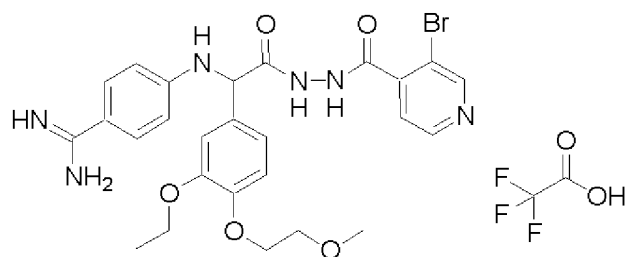


3-クロロイソニコチン酸(5.2mg、0.0330mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.6ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例73bで製造された4-(((3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0316mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(5.70mg、収率28%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.39 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.72–3.75 (m, 2H), 4.07–4.15 (m, 4H), 5.15 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.58 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 541 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0247] (実施例79) 4-(2-(N'-(3-ブロモピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化154]



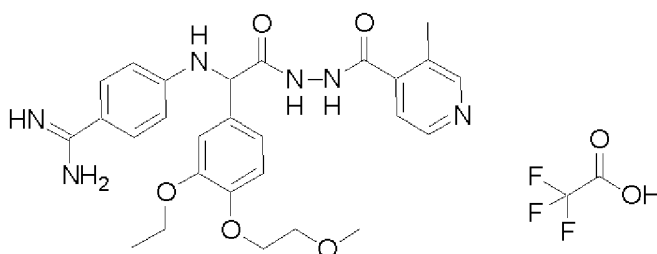
3-ブロモイソニコチン酸(6.5mg、0.0322mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.6ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例73bで製造

された4-(((3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0316mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(7.08mg、収率32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.72–3.75 (m, 2H), 4.07–4.14 (m, 4H), 5.15 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.60 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 585 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0248] (実施例80)4-(1-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-(N'-(3-メチルピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化155]



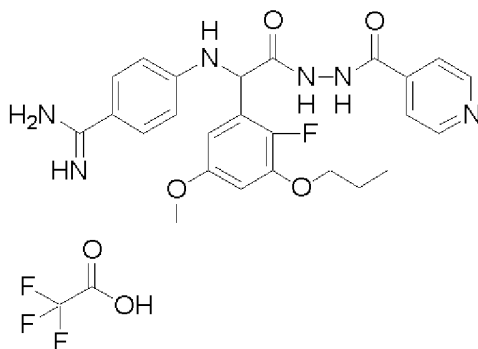
3-メチルイソニコチン酸(4.5mg、0.0328mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(6.1mg、0.0318mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(4.9mg、0.0320mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.6ml)の混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応液に実施例73bで製造された4-(((3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ヒドラジノカルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン 二塩酸塩(15mg、0.0316mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、無色固体の標記化合物(5.06mg、収率25%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.39 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 2

. 47 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.72–3.75 (m, 2H), 4.07–4.15 (m, 4H), 5.15 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.49 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H); Mass spectrum (ESI) m/z : 521 ($M+H$)⁺

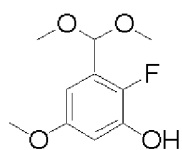
[0249] (実施例81)4- $\{1-(2\text{-フルオロ-5-メトキシ-3-プロポキシフェニル})-2\text{-オキソ-2-[N'-(ピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ]エチルアミノ} \}$ ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化156]



[0250] (81a)3-ジメトキシメチル-2-フルオロ-5-メトキシフェノール

[化157]



2-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド(5g、32.4mmol)をメタノール(300m l)に溶解し、これにオルトギ酸トリメチル(35mL、320mmol)、パラトルエンスルホン酸 一水和物(840mg、4.88mmol)を加え、反応混合物を50℃で終夜攪拌した。さらに、反応混合物にパラトルエンスルホン酸 一水和物(840mg、4.88mmol)を加え、外温90℃で9時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、トリエチルアミン(2.3mL)を加え、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にジエチルエーテルと希塩酸を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリ

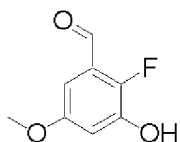
ウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、濃縮した。

得られた粗精製物(6.91g)とN, N, N', N', N''-ペンタメチルジエチレントリアミン(6.77mL, 32.4mmol)をテトラヒドロフラン(200ml)に溶解し、この混合液を-78℃で冷却撹拌した。混合液にn-ブチルリチウム(1.54Mヘキサン溶液, 22.1mL, 34mmol)を徐々に滴下し、同温で3時間撹拌した。さらに反応混合液にほう酸トリメチル(7.36mL, 64.8mmol)を徐々に滴下した後に、外温を室温まで昇温し、2時間撹拌した。反応混合液を0℃に冷却後、酢酸(5.1mL, 89.1mmol)を徐々に滴下し、0℃で30分撹拌した。反応混合液に30%過酸化水素水(5.51mL, 48.6mmol)を徐々に滴下後、氷浴を除き、終夜撹拌した。混合液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(50mL)を加え、撹拌を停止した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(メルク、酢酸エチルーヘプタン)にて精製し、標記化合物(4.13g、59%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.38 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 5.23 (br, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.55 (dd, $J=6.8, 3.2$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J=4.8, 3.2$ Hz, 1H)

[0251] (81b) 2-フルオロ-3-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド

[化158]



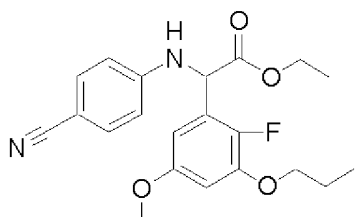
実施例81aで製造された3-ジメチルメチル-2-フルオロ-5-メトキシフェノール(4.13g, 19.1mmol)に酢酸(10mL)と水(5mL)を加え、外温60℃で終夜撹拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え空冷後、撹拌を停止した。混合液に酢酸エチルを加え2回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー(メルク、酢酸エチルーヘプタン)にて精製し、標記化合物(2.98 g、92%)を淡灰色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.77 (s, 3H), 6.74–6.78 (m, 2H), 10.24 (s, 1H)

[0252] (81c) (4-シアノフェニルアミノ) – (2-フルオロ-5-メトキシ-3-プロポキシフェニル)酢酸エチル

[化159]



実施例81bで製造された2-フルオロ-3-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド(1.5g、8.82mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(30mL)に溶解し、これに炭酸カリウム(2.58g、18.7mmol)と1-ヨードプロパン(3.17g、18.7mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合液に水を加え、ジエチルエーテルで2回抽出した。合わせた有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去した。

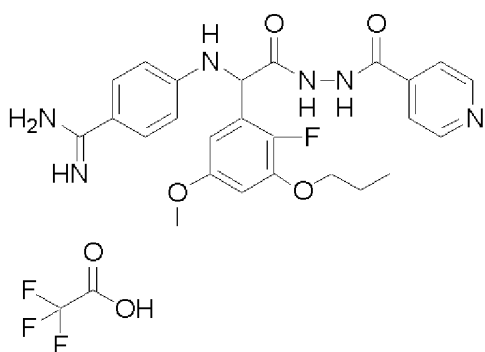
得られた粗精製物をエタノール(30ml)に溶解し、4-アミノベンゾニトリル(1.16g、9.79mmol)と4-(2-イソシアノエチル)モルホリン(1.35mL、9.79mmol)を加えた。更に、反応混合物を0℃に冷却した後、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体(4.28ml、37.4mmol)を加えた。反応混合物を室温で3時間撹拌した後、水(3.4mL)を加え、外温50℃で終夜撹拌した。反応混合液を濃縮後、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク、酢酸エチルーヘプタン)にて精製し、標記化合物(2.32g、64%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.06 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.78–1.87 (m, 2H), 3.71 (s, 3H)

, 3.97 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.15–4.25 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 6.48 (dd, J=4.4, 2.8 Hz, 1H), 6.58 (dd, J=7.2, 2.8 Hz, 1H), 6.69–6.72 (m, 2H), 7.38–7.41 (m, 2H)

[0253] (81d) 4-{1-(2-フルオロ-5-メトキシ-3-プロポキシフェニル)-2-オキシ-2-[N'-(ピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ]エチルアミノ}ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化160]



実施例81cで製造された(4-シアノフェニルアミノ)-(2-フルオロ-5-メトキシ-3-プロポキシフェニル)酢酸エチル(2.32g, 5.99mmol)をエタノール(20mL)に溶解し、これにヒドロキシルアミン 塩酸塩(1.66g, 24.0mmol)とトリエチルアミン(2.74g, 24.0mmol)を加え、外温70℃で終夜攪拌した。反応混合液を濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去した。

得られた粗精製物を酢酸(30mL)に溶解し、これに無水酢酸(3mL)と10%パラジウム-カーボン(1g)を加えた。この混合物を、室温下、常圧、水素雰囲気下で2時間反応させた。反応混合液をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した。

得られた粗精製物をメタノール(30ml)に溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液(7.5ml)を加えた。室温にて10時間攪拌後、反応混合物を塩酸にて中和した。これにジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取した。得られた固体を少量のジエチルエーテルと少量の水で洗浄後、風乾し、精製せず次の反応へと用いた。

得られた粗精製物の一部(5mg)を0℃に冷却した。これに1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 一水和物(5.6mg, 0.0364mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメ

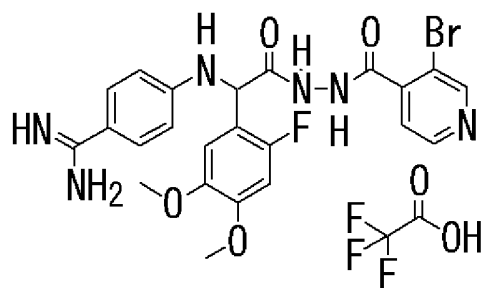
チルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(7.0mg、0.0364mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.8ml)溶液を加えて、同温で1時間攪拌した。更に、反応混合液にイソニコチン酸ヒドラジド(5mg、0.0364mmol)を加えた。反応混合液を室温にて終夜攪拌した後、その反応液を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製して、黄色油状物の標記化合物(4.49mg、61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.06 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.78–1.87(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.99(t, $J=6.4$ Hz, 2H), 5.56(s, 1H), 6.63 (dd, $J=7.2, 3.2$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=4.8, 3.2$ Hz, 1H), 6.88–6.92 (m, 2H), 7.64–7.67 (m, 2H), 7.94 (dd, $J=4.8, 1.2$ Hz, 2H), 8.78 (dd, $J=4.8, 1.2$ Hz, 2H); Mass spectrum (ESI) m/z : 495 ($M+1$) $^+$

[0254] 上記、本発明化合物の一般的製造方法、上記実施例と同様の方法にて、以下の化合物を製造した。

[0255] (実施例 X-1) 4-(2-(N'-(3-ブロモピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

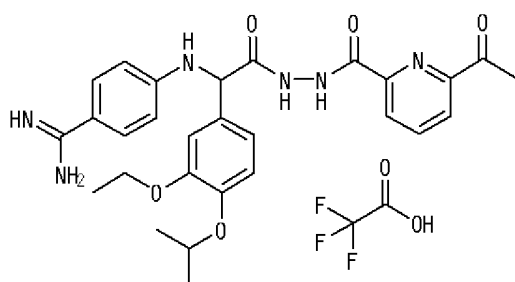
[化161]



Mass spectrum (ESI) m/z : 545 ($M+H$) $^+$

[0256] (実施例 X-2) 4-(2-(N'-(6-アセチルピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

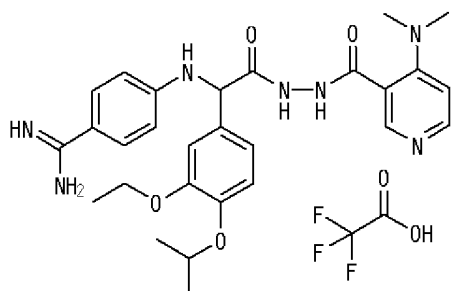
[化162]



Mass spectrum (ESI) m/z : 533 (M+H)⁺

[0257] (実施例 X-3) 4-(2-(N'-(4-ジメチルアミノピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

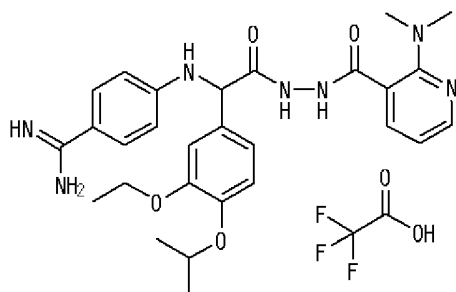
[化163]



Mass spectrum (ESI) m/z : 534 (M+H)⁺

[0258] (実施例 X-4) 4-(2-(N'-(2-ジメチルアミノピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化164]

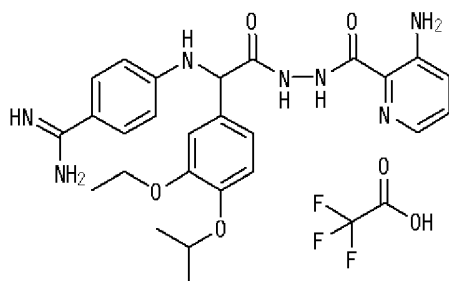


Mass spectrum (ESI) m/z : 534 (M+H)⁺

[0259] (実施例 X-5) 4-(2-(N'-(3-アミノピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミ

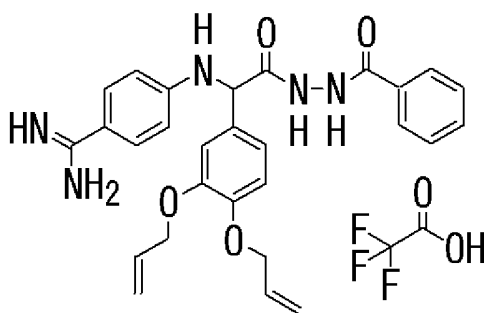
ジン トリフルオロ酢酸塩

[化165]

Mass spectrum (ESI) m/z : 506 (M+H)⁺

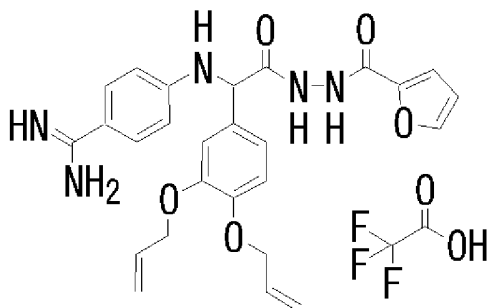
[0260] (実施例 X-6) 4-(2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-1-(3,4-ビスアリルオキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化166]

Mass spectrum (ESI) m/z : 500 (M+H)⁺

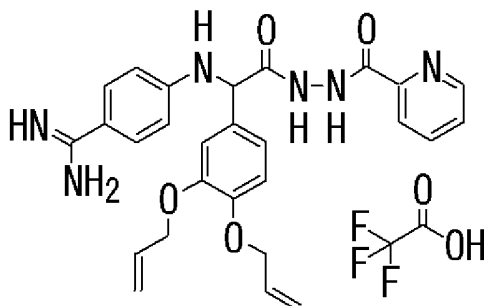
[0261] (実施例 X-7) 4-(1-(3,4-ビスアリルオキシフェニル)-2-(N'-(フラン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化167]

Mass spectrum (ESI) m/z : 490 (M+H)⁺

[0262] (実施例 X-8) 4-(1-(3, 4-ビスアリルオキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-
-(ピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢
酸塩

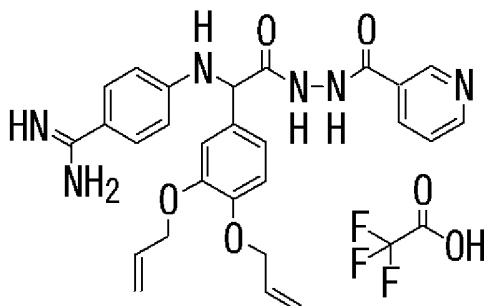
[化168]



Mass spectrum (ESI) m/z : 501 ($M+H$)⁺

[0263] (実施例 X-9) 4-(1-(3, 4-ビスアリルオキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-
-(ピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢
酸塩

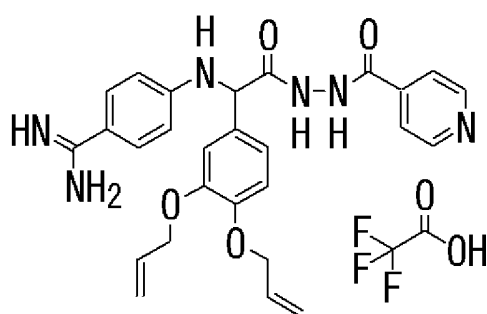
[化169]



Mass spectrum (ESI) m/z : 501 ($M+H$)⁺

[0264] (実施例 X-10) 4-(1-(3, 4-ビスアリルオキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'
'-(ピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ
酢酸塩

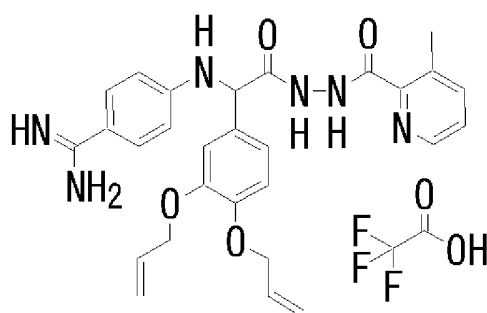
[化170]



Mass spectrum (ESI) m/z : 501 ($M+H$)⁺

[0265] (実施例 X-11) 4-(1-(3, 4-ビスアリルオキシフェニル)-2-(N'-(3-メチルピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

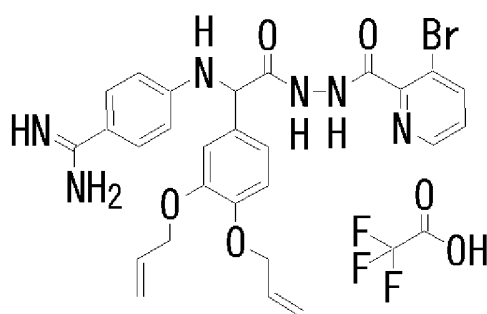
[化171]



Mass spectrum (ESI) m/z : 515 ($M+H$)⁺

[0266] (実施例 X-12) 4-(1-(3, 4-ビスアリルオキシフェニル)-2-(N'-(3-ブromoピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化172]

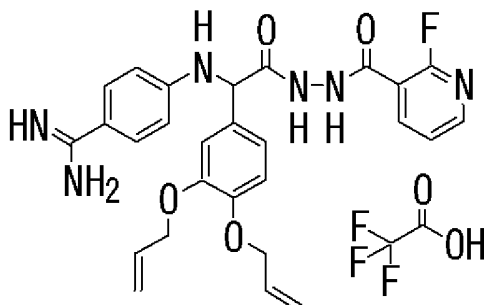


Mass spectrum (ESI) m/z : 579 ($M+H$)⁺

[0267] (実施例 X-13) 4-(1-(3, 4-ビスアリルオキシフェニル)-2-(N'-(2-フ

ルオロピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

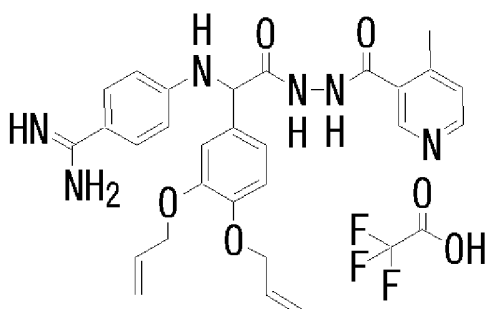
[化173]



Mass spectrum (ESI) m/z : 519 $(M+H)^+$

[0268] (実施例 X-14) 4-(1-(3,4-ビスアリルオキシフェニル)-2-(N'-(4-メチ
ルピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリ
フルオロ酢酸塩

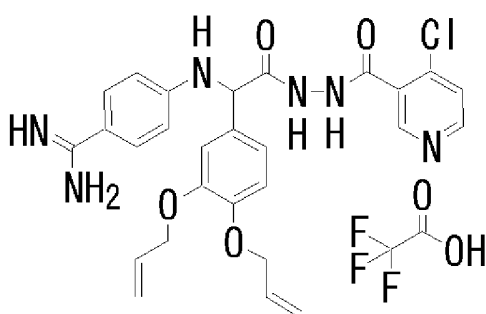
[化174]



Mass spectrum (ESI) m/z : 515 $(M+H)^+$

[0269] (実施例 X-15) 4-(1-(3,4-ビスアリルオキシフェニル)-2-(N'-(4-クロ
ロピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリ
フルオロ酢酸塩

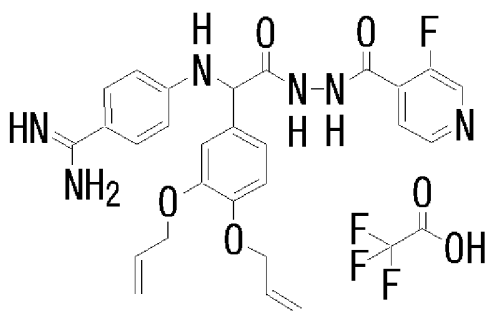
[化175]



Mass spectrum (ESI) m/z : 535 ($M+H$)⁺

[0270] (実施例 X-16) 4-(1-(3, 4-ビスアリルオキシフェニル)-2-(N'-(3-フルオロピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

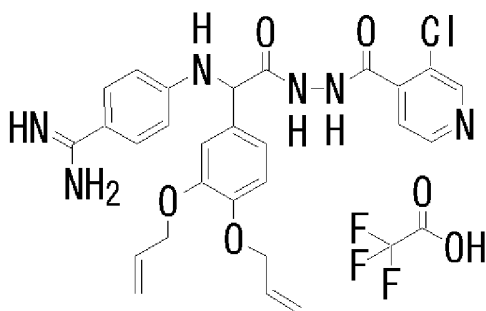
[化176]



Mass spectrum (ESI) m/z : 519 ($M+H$)⁺

[0271] (実施例 X-17) 4-(1-(3, 4-ビスアリルオキシフェニル)-2-(N'-(3-クロロピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化177]

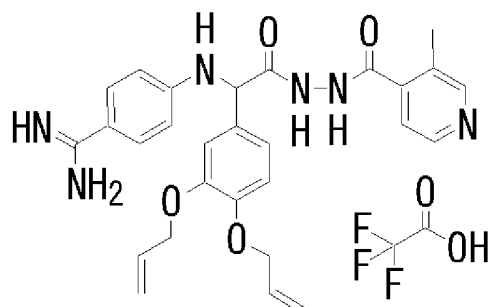


Mass spectrum (ESI) m/z : 535 ($M+H$)⁺

[0272] (実施例 X-18) 4-(1-(3, 4-ビスアリルオキシフェニル)-2-(N'-(3-メチ

ルピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

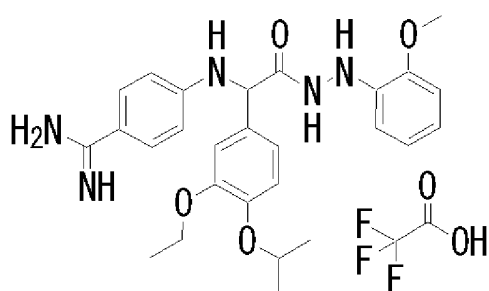
[化178]



Mass spectrum (ESI) m/z : 515 (M+H)⁺

[0273] (実施例 X-19) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-(2-メトキシフェニル)ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

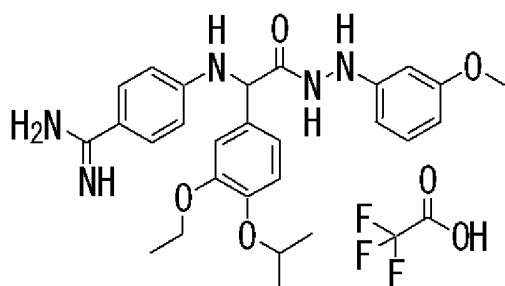
[化179]



Mass spectrum (ESI) m/z : 492 (M+H)⁺

[0274] (実施例 X-20) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-(3-メトキシフェニル)ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

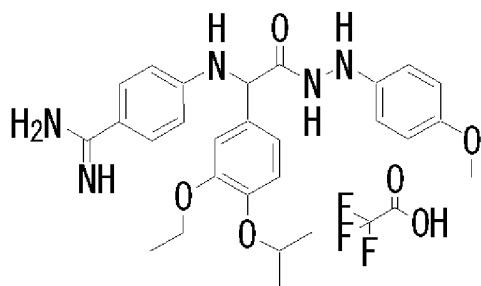
[化180]



Mass spectrum (ESI) m/z : 492 (M+H)⁺

[0275] (実施例 X-21) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-(4-メトキシフェニル)ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

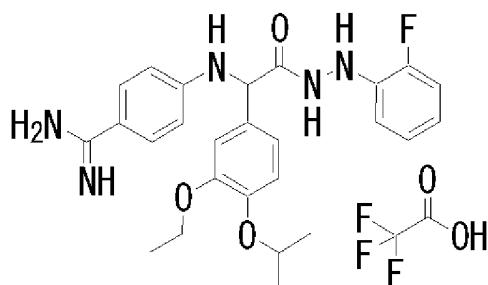
[化181]



Mass spectrum (ESI) m/z : 492 (M+H)⁺

[0276] (実施例 X-22) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-(2-フルオロフェニル)ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

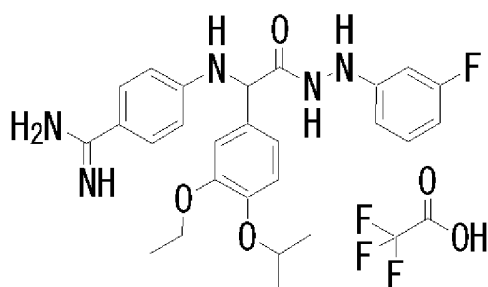
[化182]



Mass spectrum (ESI) m/z : 480 (M+H)⁺

[0277] (実施例 X-23) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-(3-フルオロフェニル)ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

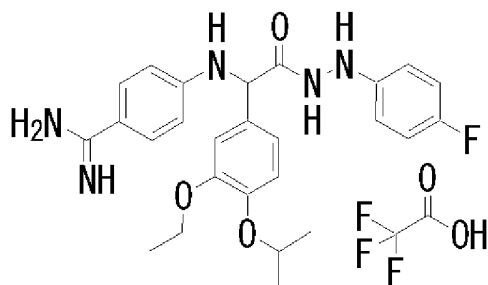
[化183]



Mass spectrum (ESI) m/z : 480 ($M+H$)⁺

[0278] (実施例 X-24) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-(4-フルオロフェニル)ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

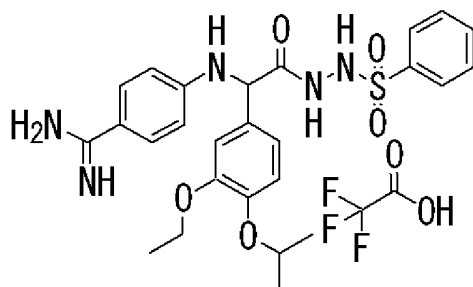
[化184]



Mass spectrum (ESI) m/z : 480 ($M+H$)⁺

[0279] (実施例 X-25) 4-((1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソ-2-(2-(フェニルスルホニル)ヒドラジノ)エチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化185]

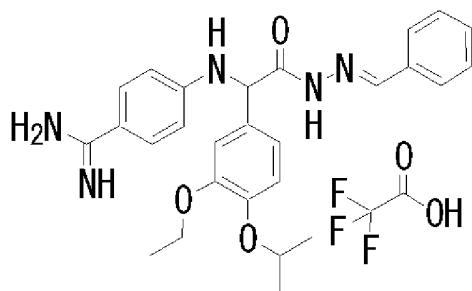


¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 1.33 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.55 (sept, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 6.70 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.9

0-6.97 (m, 3H), 7.27 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.58 (d, J=9.2Hz, 2H)

[0280] (実施例 X-26) 4-(((ベンジリデンヒドラジノカルボニル)-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

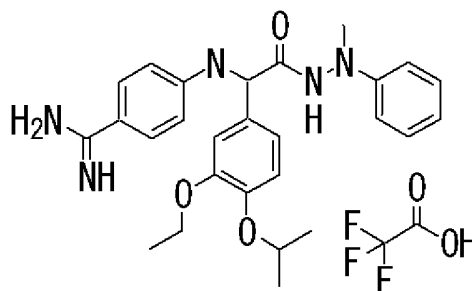
[化186]



Mass spectrum (ESI) m/z : 474 (M+H)⁺

[0281] (実施例 X-27) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-メチル-N'-フェニルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

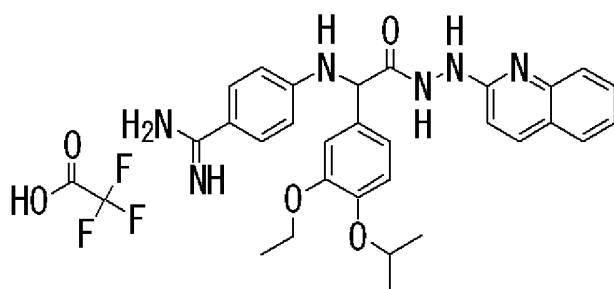
[化187]



Mass spectrum (ESI) m/z : 476 (M+H)⁺

[0282] (実施例 X-28) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-キノリン-2-イルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

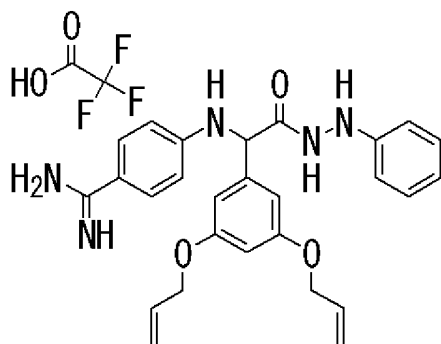
[化188]



Mass spectrum (ESI) m/z : 513 ($M+H$)⁺

[0283] (実施例 X-29) 4-(((3, 5-ビスアリルオキシフェニル)-(N'-フェニルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

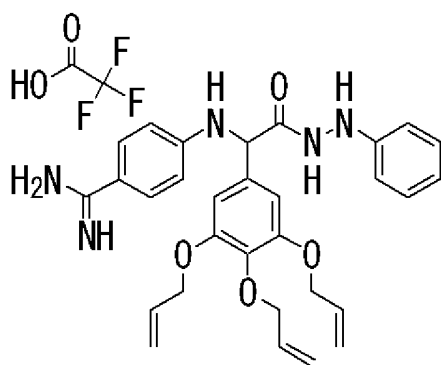
[化189]



Mass spectrum (ESI) m/z : 472 ($M+H$)⁺

[0284] (実施例 X-30) 4-(((N'-フェニルヒドラジノカルボニル)-(3, 4, 5-トリスアリルオキシフェニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

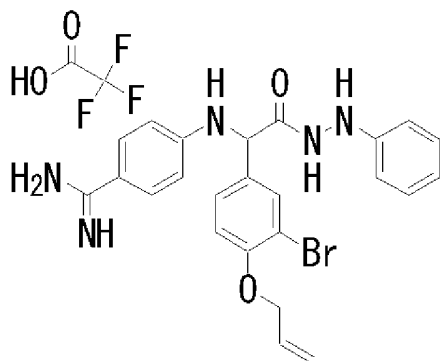
[化190]



Mass spectrum (ESI) m/z : 528 ($M+H$)⁺

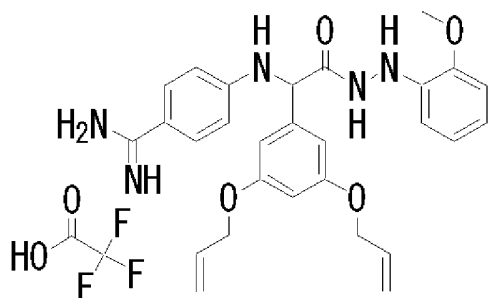
[0285] (実施例 X-31) 4-(((4-アリルオキシ-3-ブロモフェニル)-(N'-フェニルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化191]

Mass spectrum (ESI) m/z : 494 (M+H)⁺

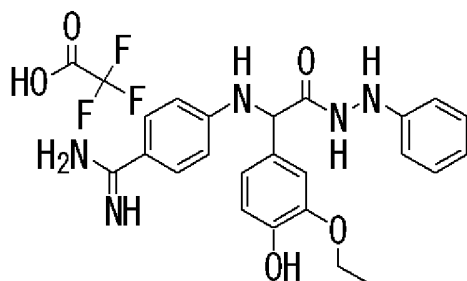
[0286] (実施例 X-32) 4-(((3, 5-ビスアリルオキシフェニル)-(N'-(2-メトキシフェニル)ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化192]

Mass spectrum (ESI) m/z : 502 (M+H)⁺

[0287] (実施例 X-33) 4-(((3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-(N'-フェニルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

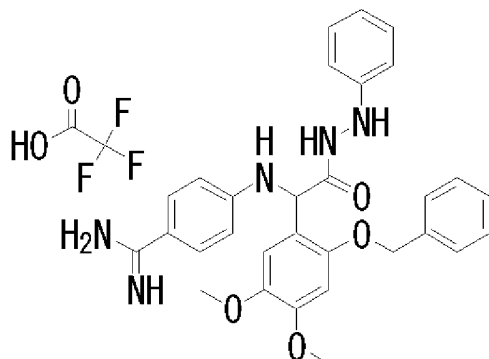
[化193]

Mass spectrum (ESI) m/z : 420 (M+H)⁺

[0288] (実施例 X-34) 4-(((2-ベンジルオキシ-4, 5-ジメトキシフェニル)-(N'-

フェニルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

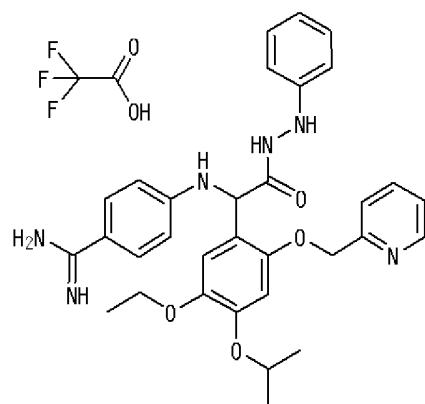
[化194]



Mass spectrum (ESI) m/z : 526 (M+H)⁺

[0289] (実施例 X-35) 4-(((5-エトキシ-4-イソプロポキシ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-(N'-フェニルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

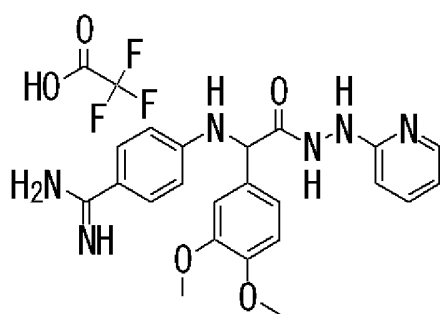
[化195]



Mass spectrum (ESI) m/z : 569 (M+H)⁺

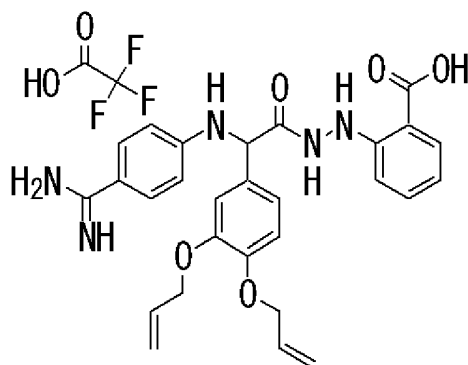
[0290] (実施例 X-36) 4-(((3,4-ジメトキシフェニル)-(N'-ピリジン-2-イルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化196]



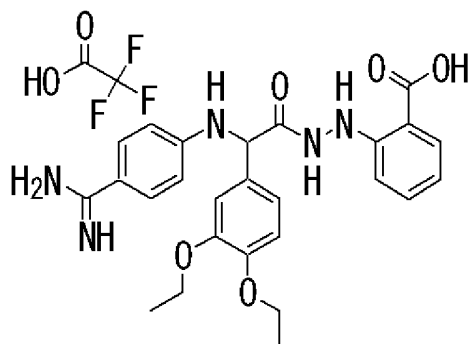
Mass spectrum (ESI) m/z : 421 ($M+H$)⁺

- [0291] (実施例 X-37) 2-(N'-(2-(3,4-ビスアリルオキシフェニル)-2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)アセチル)ヒドラジノ)安息香酸 トリフルオロ酢酸塩
[化197]



Mass spectrum (ESI) m/z : 516 ($M+H$)⁺

- [0292] (実施例 X-38) 2-(N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3,4-ジエトキシフェニル)アセチル)ヒドラジノ)安息香酸 トリフルオロ酢酸塩
[化198]

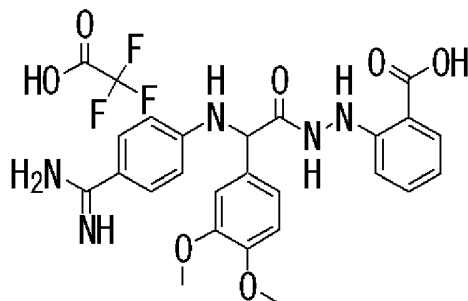


Mass spectrum (ESI) m/z : 492 ($M+H$)⁺

- [0293] (実施例 X-39) 2-(N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3,

4-(ジメトキシフェニル)アセチル)ヒドラジノ)安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

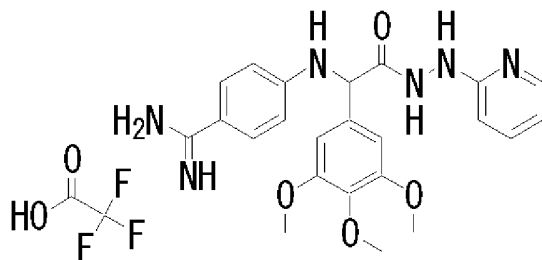
[化199]



Mass spectrum (ESI) m/z : 464 (M+H)⁺

[0294] (実施例 X-40) 4-(((N'-ピリジン-2-イルヒドラジノカルボニル)-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

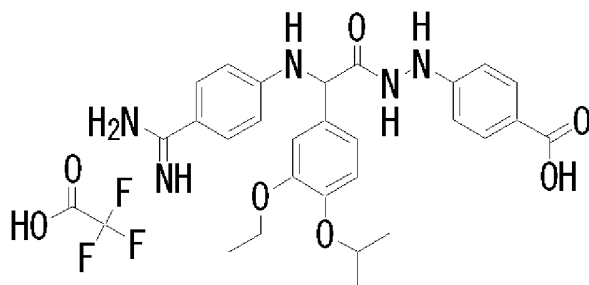
[化200]



Mass spectrum (ESI) m/z : 451 (M+H)⁺

[0295] (実施例 X-41) 4-(N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)アセチル)ヒドラジノ)安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

[化201]

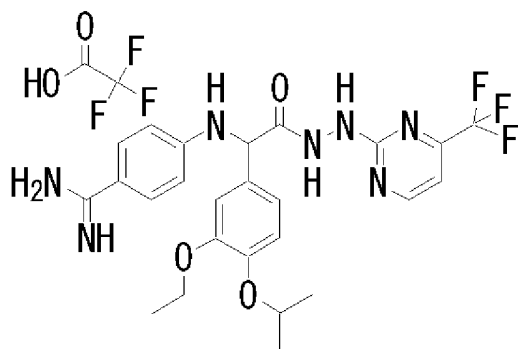


Mass spectrum (ESI) m/z : 507 (M+H)⁺

[0296] (実施例 X-42) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-(4-ト

リフルオロメチルピリミジン-2-イル)ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン
ジン トリフルオロ酢酸塩

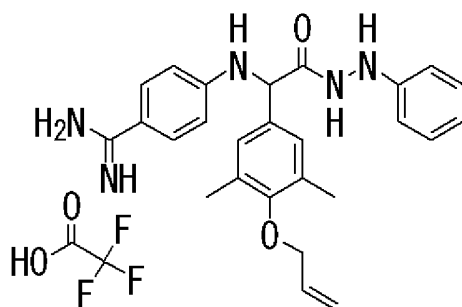
[化202]



Mass spectrum (ESI) m/z : 532 (M+H)⁺

[0297] (実施例 X-43) 4-(((4-アリルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)-(N'-フェ
ニルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

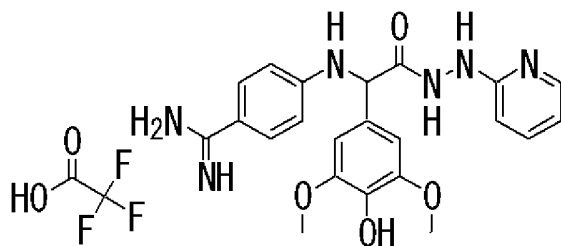
[化203]



Mass spectrum (ESI) m/z : 444 (M+H)⁺

[0298] (実施例 X-44) 4-(((4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキフェニル)-(N'-ピリジン
-2-イルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

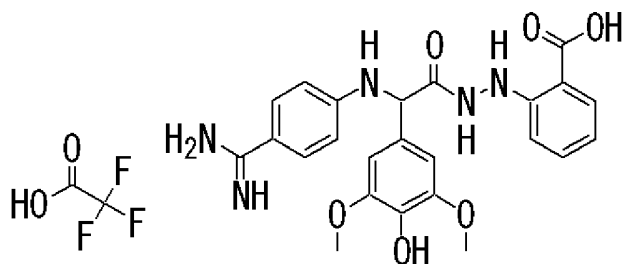
[化204]



Mass spectrum (ESI) m/z : 437 (M+H)⁺

- [0299] (実施例 X-45) 2-(N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル)アセチル)ヒドラジノ)安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

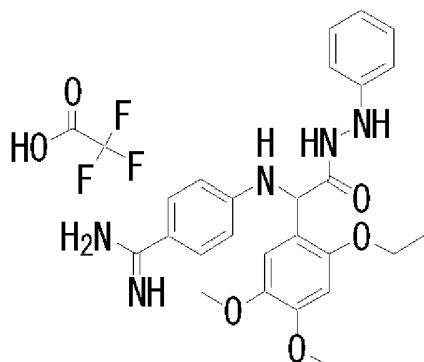
[化205]



Mass spectrum (ESI) m/z : 480 (M+H)⁺

- [0300] (実施例 X-46) 4-(((2-エトキシ-4,5-ジメトキシフェニル)-(N'-フェニルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

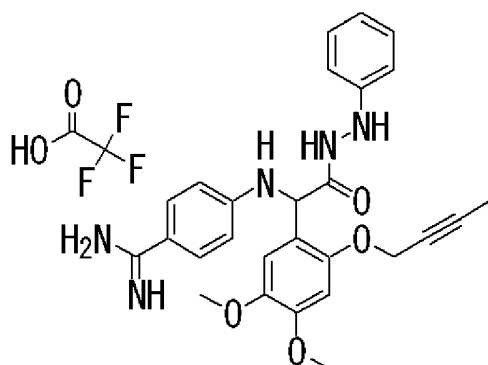
[化206]



Mass spectrum (ESI) m/z : 464 (M+H)⁺

- [0301] (実施例 X-47) 4-(((2-(2-ブチニルオキシ)-4,5-ジメトキシフェニル)-(N'-フェニルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

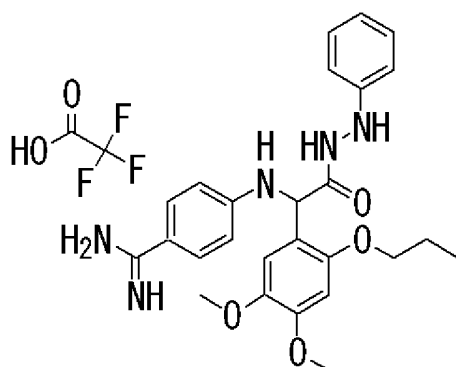
[化207]



Mass spectrum (ESI) m/z : 488 (M+H)⁺

[0302] (実施例 X-48) 4-(((4,5-ジメトキシ-2-プロポキシフェニル)-(N'-フェニルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

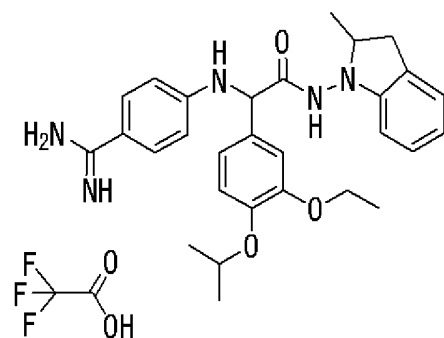
[化208]



Mass spectrum (ESI) m/z : 478 (M+H)⁺

[0303] (実施例 X-49) 2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-N-(2-メチル-2,3-ジヒドロインドール-1-イル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

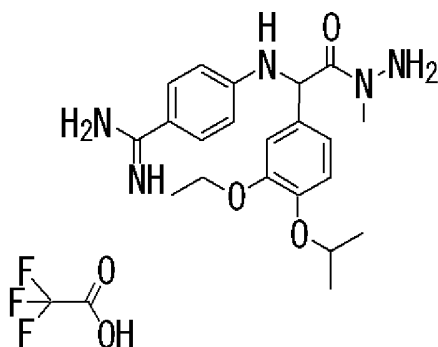
[化209]



Mass spectrum (ESI) m/z : 400 ($M+H$)⁺

[0307] (実施例 X-53) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-N-メチルヒ
ドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

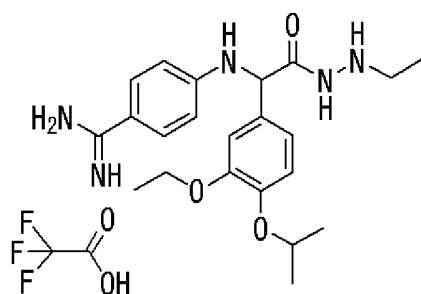
[化213]



Mass spectrum (ESI) m/z : 400 ($M+H$)⁺

[0308] (実施例 X-54) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-エチ
ル-ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

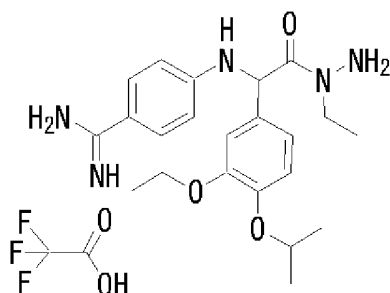
[化214]



Mass spectrum (ESI) m/z : 414 ($M+H$)⁺

[0309] (実施例 X-55) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N-エチル
-ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

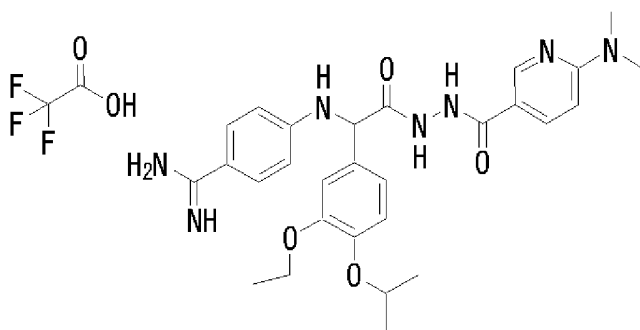
[化215]



Mass spectrum (ESI) m/z : 414 (M+H)⁺

- [0310] (実施例 X-56) 4-(2-(N'-(6-ジメチルアミノピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

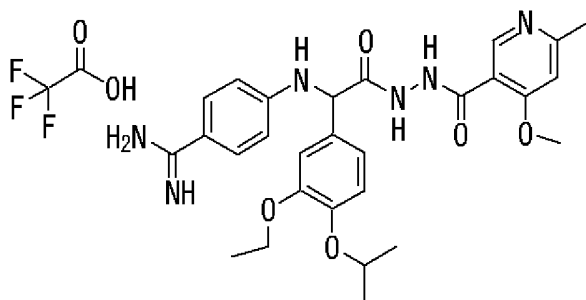
[化216]



Mass spectrum (ESI) m/z : 534 (M+H)⁺

- [0311] (実施例 X-57) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(4-メトキシ-2-メチルピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

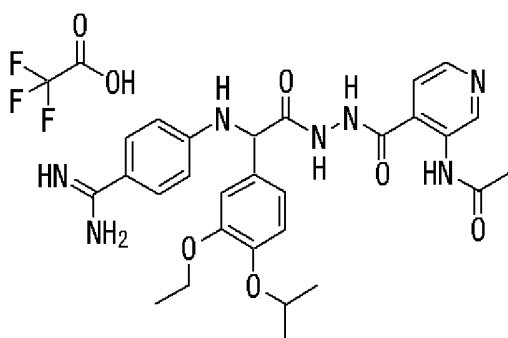
[化217]



Mass spectrum (ESI) m/z : 535 (M+H)⁺

- [0312] (実施例 X-58) N-(4-(N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)アセチル)ヒドラジノカルボニル)ピリジン-3-イル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

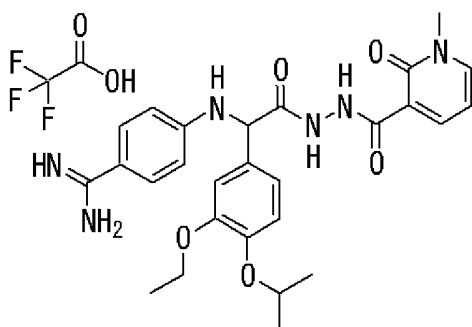
[化218]



Mass spectrum (ESI) m/z : 548 (M+H)⁺

- [0313] (実施例 X-59) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシカルボニルフェニル)-2-(N'-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

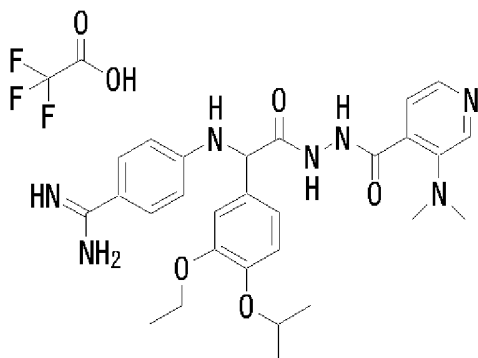
[化219]



Mass spectrum (ESI) m/z : 521 (M+H)⁺

- [0314] (実施例 X-60) 4-(2-(N'-(3-ジメチルアミノピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

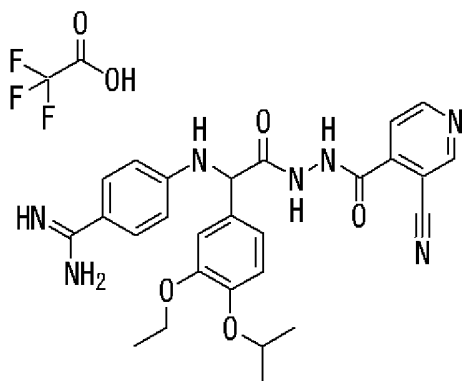
[化220]



Mass spectrum (ESI) m/z : 534 (M+H)⁺

- [0315] (実施例 X-61) 4-(2-(N'-(3-シアノピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

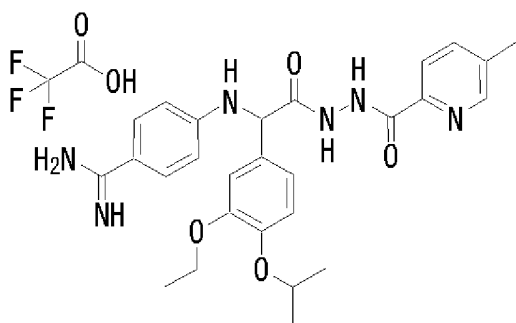
[化221]



Mass spectrum (ESI) m/z : 516 (M+H)⁺

- [0316] (実施例 X-62) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(5-メチルピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

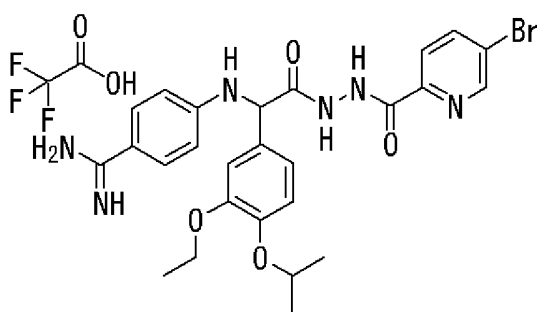
[化222]



Mass spectrum (ESI) m/z : 505 (M+H)⁺

- [0317] (実施例 X-63) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(5-ブロモピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

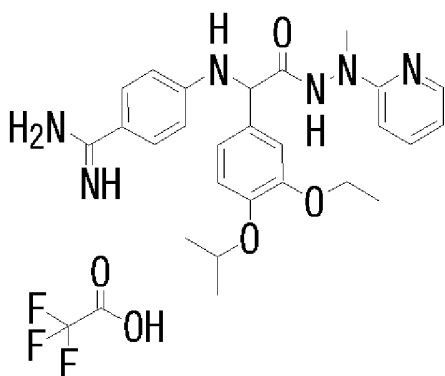
[化223]



Mass spectrum (ESI) m/z : 569 (M+H)⁺

[0318] (実施例 X-64) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-メチル-N'-ピリジン-2-イルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

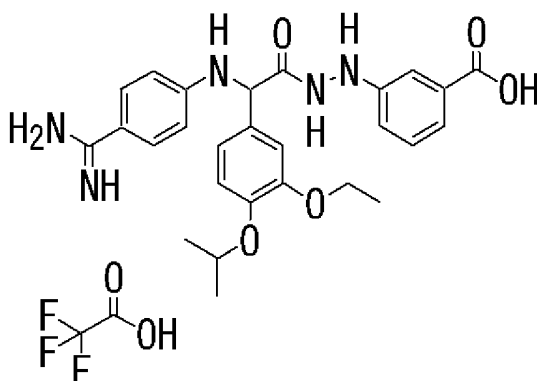
[化224]



Mass spectrum (ESI) m/z : 477 (M+H)⁺

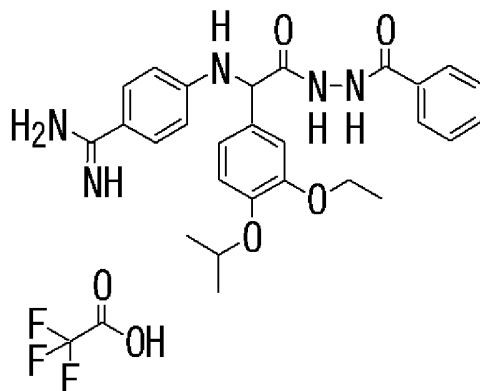
[0319] (実施例 X-65) 3-(N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)アセチル)ヒドラジノ)安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

[化225]



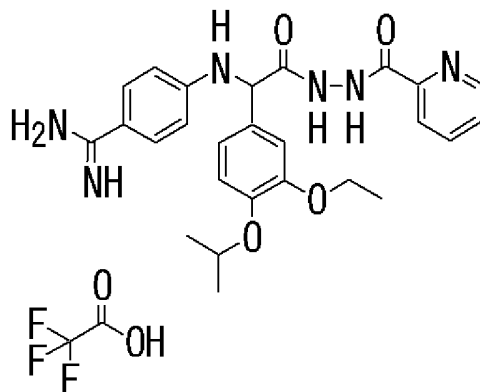
Mass spectrum (ESI) m/z : 506 (M+H)⁺

- [0320] (実施例 X-66) 4-(2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩
[化226]



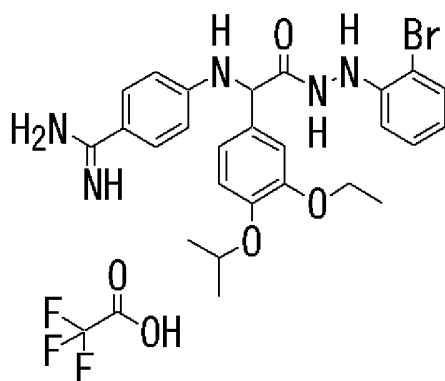
Mass spectrum (ESI) m/z : 490 (M+H)⁺

- [0321] (実施例 X-67) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキシ-2-(N'-(ピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩
[化227]



Mass spectrum (ESI) m/z : 491 (M+H)⁺

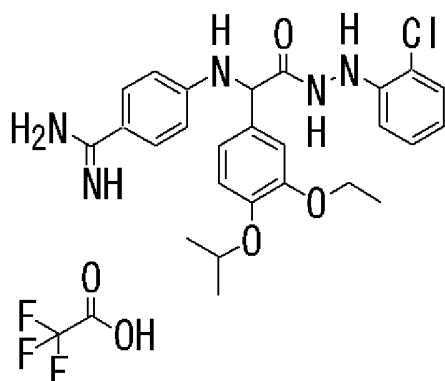
- [0322] (実施例 X-68) 4-(((N'-(2-ブロモフェニル)ヒドラジノカルボニル)-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩
[化228]



Mass spectrum (ESI) m/z : 540 ($M+H$)⁺

[0323] (実施例 X-69) 4-(((N'-(2-クロロフェニル)ヒドラジノカルボニル)-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

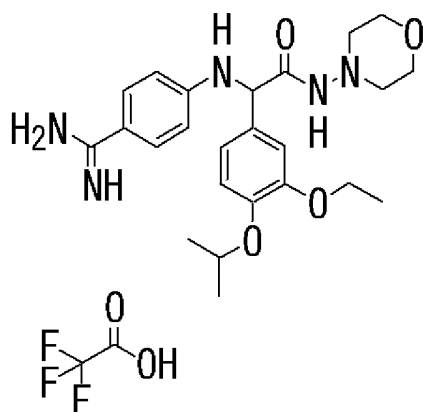
[化229]



Mass spectrum (ESI) m/z : 496 ($M+H$)⁺

[0324] (実施例 X-70) 2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-N-モルホリン-4-イルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩

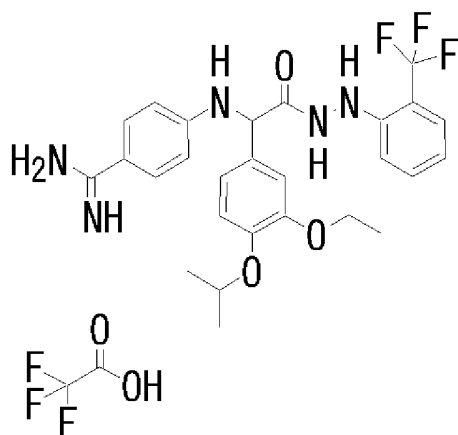
[化230]



Mass spectrum (ESI) m/z : 456 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0325] (実施例 X-71) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-(2-トリフルオロメチルフェニル)ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

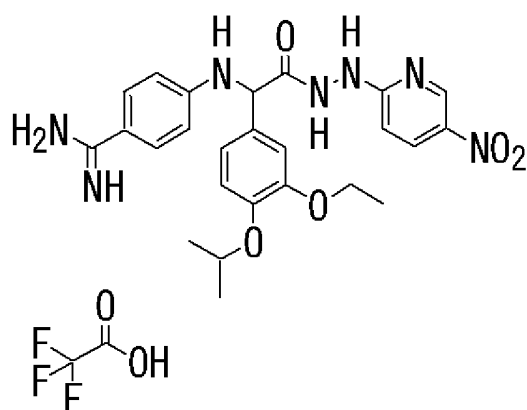
[化231]



Mass spectrum (ESI) m/z : 530 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0326] (実施例 X-72) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-(5-ニトロピリジン-2-イル)ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

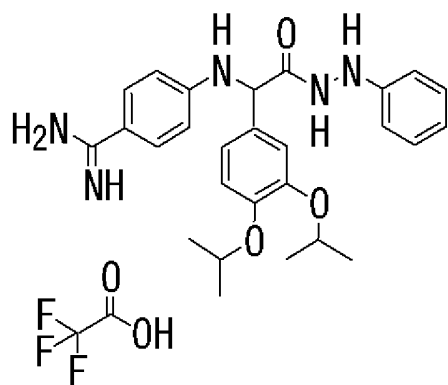
[化232]



Mass spectrum (ESI) m/z : 508 (M+H)⁺

[0327] (実施例 X-73) 4-(((3, 4-ジイソプロポキシフェニル)-(N'-フェニルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

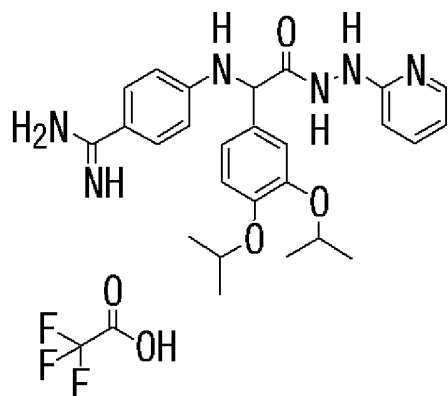
[化233]



Mass spectrum (ESI) m/z : 476 (M+H)⁺

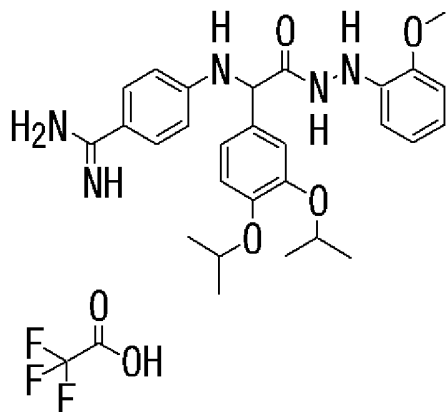
[0328] (実施例 X-74) 4-(((3, 4-ジイソプロポキシフェニル)-(N'-ピリジン-2-イルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化234]



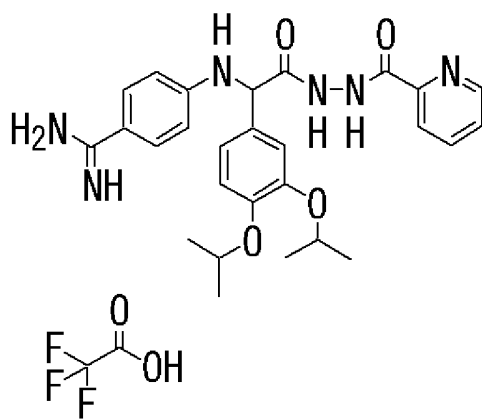
Mass spectrum (ESI) m/z : 477 (M+H)⁺

- [0329] (実施例 X-75) 4-(((3, 4-ジイソプロポキシフェニル)-(N'-(2-メトキシフェニル)ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩
[化235]



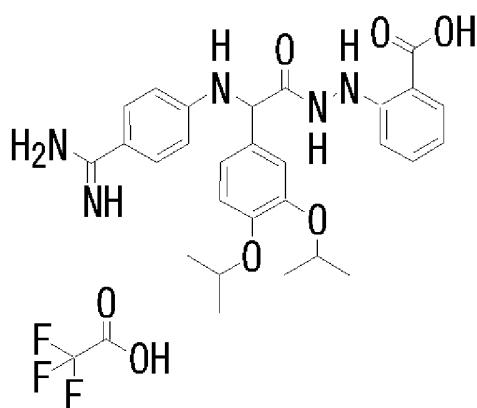
Mass spectrum (ESI) m/z : 506 (M+H)⁺

- [0330] (実施例 X-76) 4-(1-(3, 4-ジイソプロポキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩
[化236]



Mass spectrum (ESI) m/z : 505 (M+H)⁺

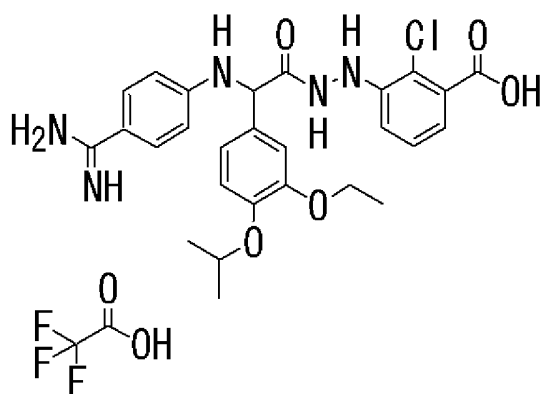
- [0331] (実施例 X-77) 2-(N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3, 4-ジイソプロポキシフェニル)アセチル)ヒドラジノ)安息香酸 トリフルオロ酢酸塩
[化237]



Mass spectrum (ESI) m/z : 520 (M+H)⁺

[0332] (実施例 X-78) 3-(N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)アセチル)ヒドラジノ)-2-クロロ安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

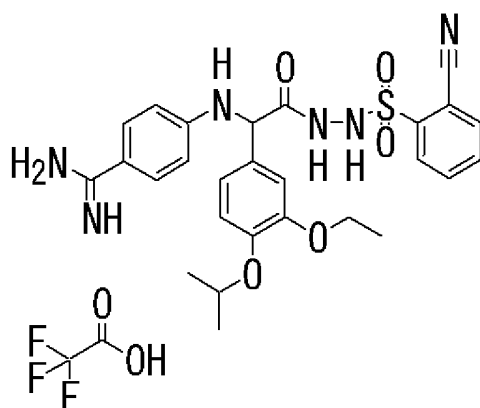
[化238]



Mass spectrum (ESI) m/z : 540 (M+H)⁺

[0333] (実施例 X-79) 4-((2-(2-((2-シアノフェニル)スルホニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

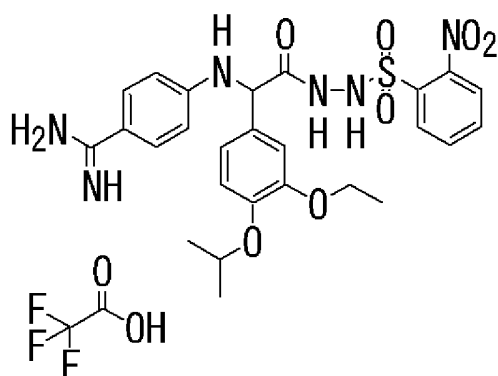
[化239]



Mass spectrum (ESI) m/z : 551 (M+H)⁺

[0334] (実施例 X-80) 4-((2-(2-((2-ニトロフェニル)スルホニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

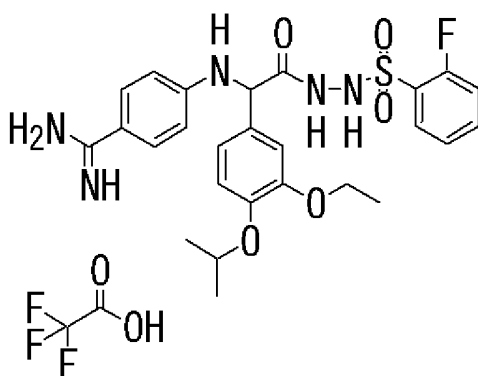
[化240]



Mass spectrum (ESI) m/z : 571 (M+H)⁺

[0335] (実施例 X-81) 4-((2-(2-((2-フルオロフェニル)スルホニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

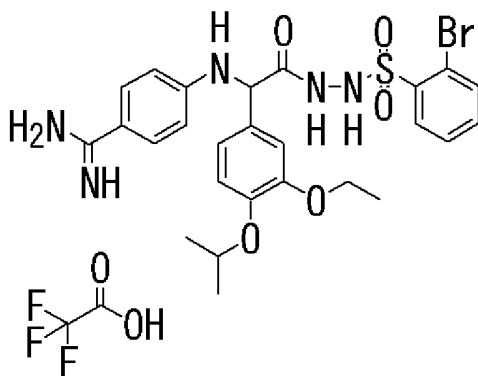
[化241]



Mass spectrum (ESI) m/z : 544 (M+H)⁺

[0336] (実施例 X-82) 4-((2-(2-((2-ブロモフェニル)スルホニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

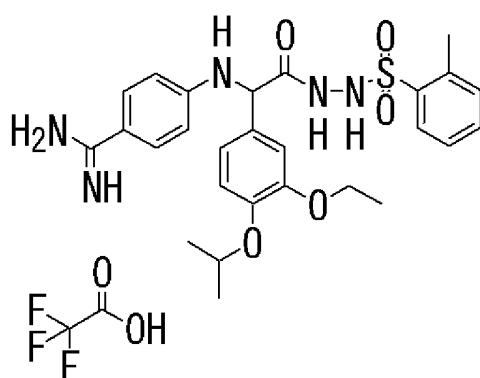
[化242]



Mass spectrum (ESI) m/z : 604 (M+H)⁺

[0337] (実施例 X-83) 4-((2-(2-((2-メチルフェニル)スルホニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

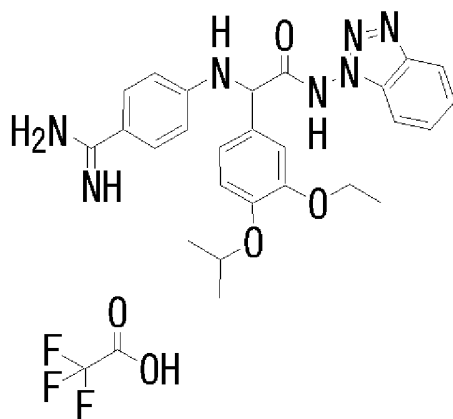
[化243]



Mass spectrum (ESI) m/z : 540 $(M+H)^+$

[0338] (実施例 X-84) N-ベンゾトリアゾール-1-イル-2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

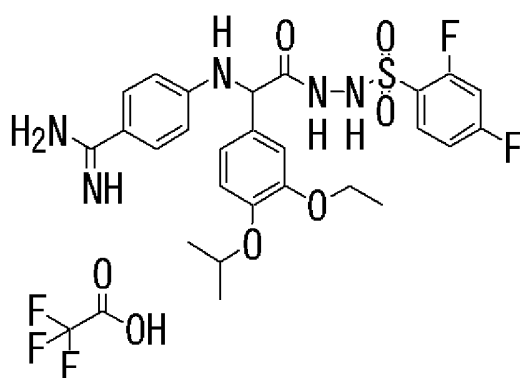
[化244]



Mass spectrum (ESI) m/z : 488 $(M+H)^+$

[0339] (実施例 X-85) 4-((2-(2-((2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

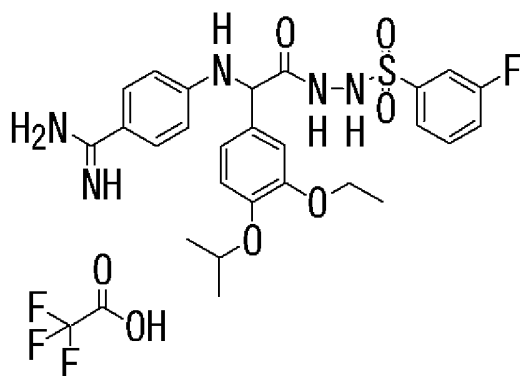
[化245]



Mass spectrum (ESI) m/z : 562 (M+H)⁺

[0340] (実施例 X-86) 4-((2-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

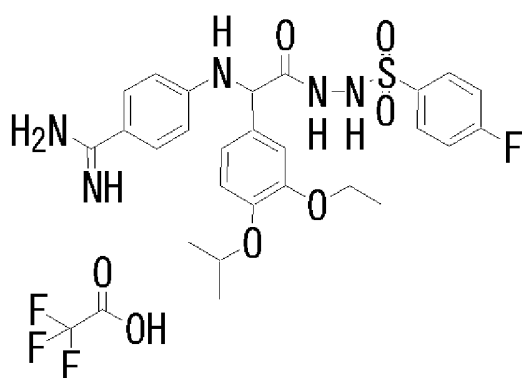
[化246]



Mass spectrum (ESI) m/z : 544 (M+H)⁺

[0341] (実施例 X-87) 4-((2-(2-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

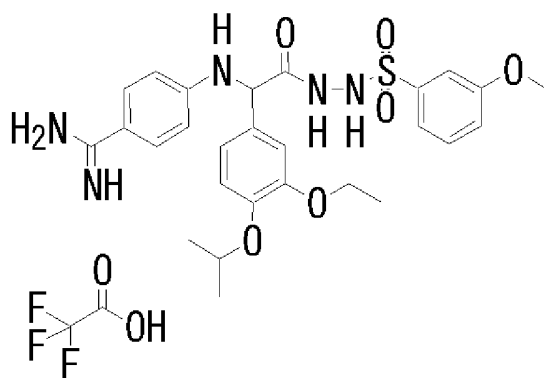
[化247]



Mass spectrum (ESI) m/z : 544 $(M+H)^+$

[0342] (実施例 X-88) 4-((2-(2-((3-メトキシフェニル)スルホニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

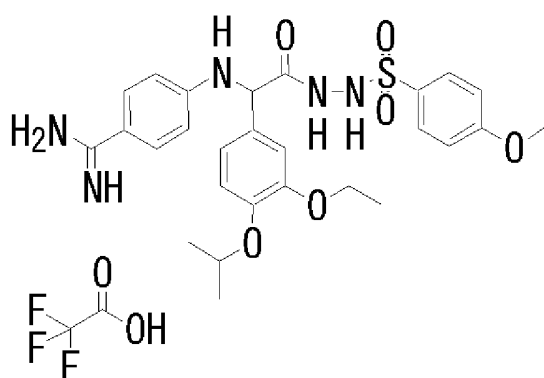
[化248]



Mass spectrum (ESI) m/z : 556 $(M+H)^+$

[0343] (実施例 X-89) 4-((2-(2-((4-メトキシフェニル)スルホニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

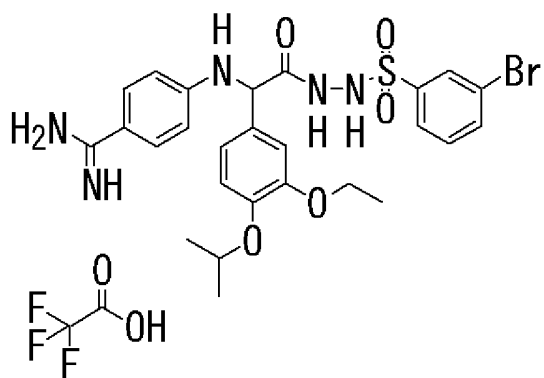
[化249]



Mass spectrum (ESI) m/z : 556 $(M+H)^+$

[0344] (実施例 X-90) 4-((2-(2-((3-ブロモフェニル)スルホニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

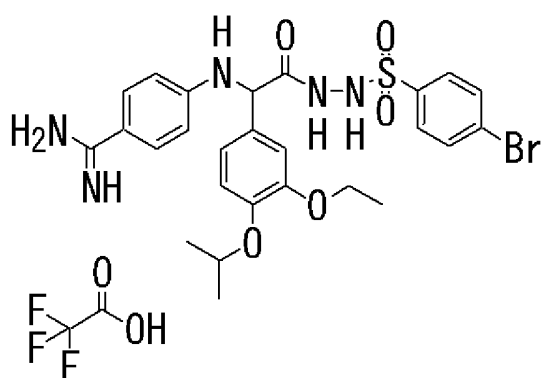
[化250]



Mass spectrum (ESI) m/z : 604 $(M+H)^+$

[0345] (実施例 X-91) 4-((2-(2-((4-ブロモフェニル)スルホニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

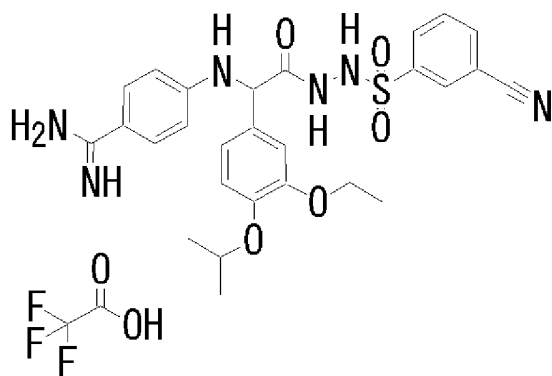
[化251]



Mass spectrum (ESI) m/z : 604 ($M+H$)⁺

[0346] (実施例 X-92) 4-((2-(2-((3-シアノフェニル)スルホニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

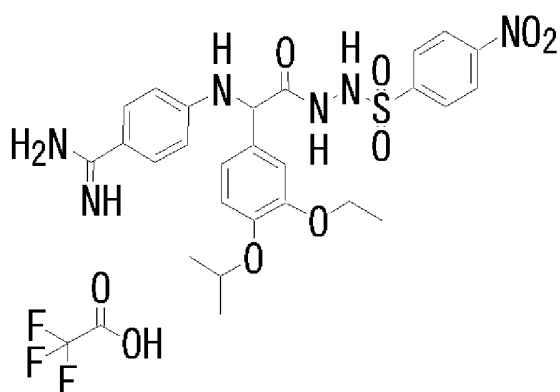
[化252]



Mass spectrum (ESI) m/z : 551 ($M+H$)⁺

[0347] (実施例 X-93) 4-((2-(2-((4-ニトロフェニル)スルホニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

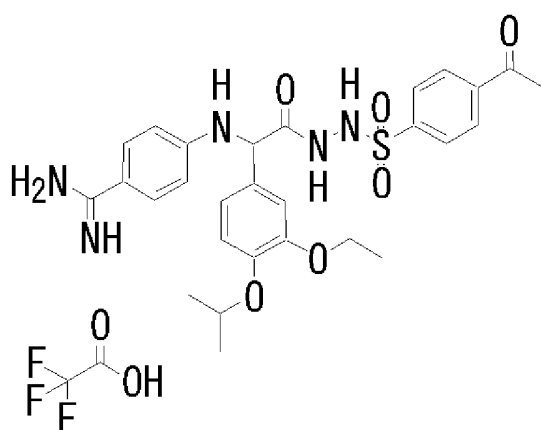
[化253]



Mass spectrum (ESI) m/z : 571 (M+H)⁺

[0348] (実施例 X-94) 4-((2-(2-((4-アセチルフェニル)スルホニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

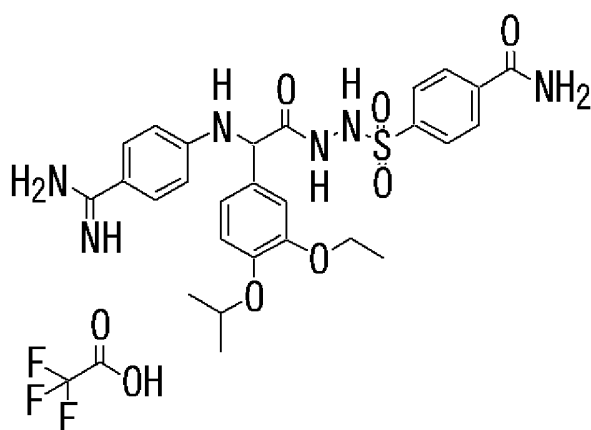
[化254]



Mass spectrum (ESI) m/z : 568 (M+H)⁺

[0349] (実施例 X-95) 3-((2-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)アセチル)ヒドラジノ)スルホニル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

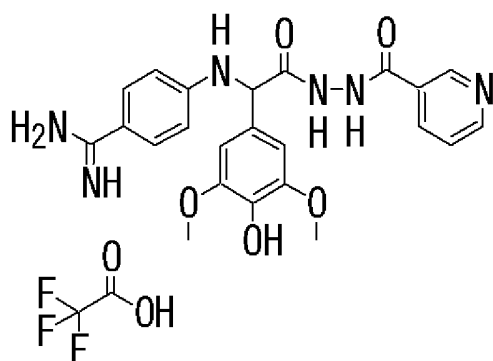
[化255]



Mass spectrum (ESI) m/z : 569 $(M+H)^+$

[0350] (実施例 X-96) 4-(1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

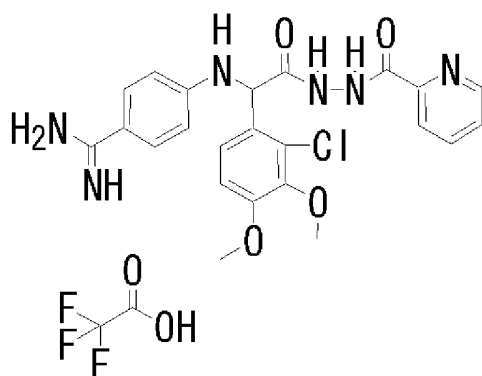
[化256]



Mass spectrum (ESI) m/z : 465 $(M+H)^+$

[0351] (実施例 X-97) 4-(1-(2-クロロ-3,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

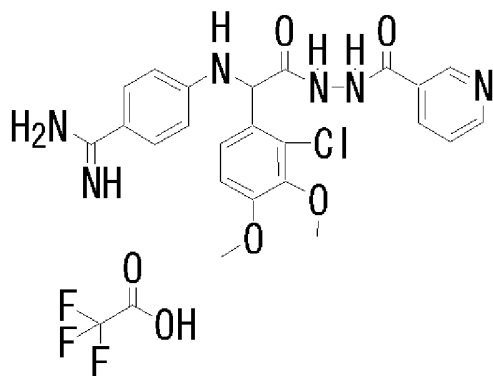
[化257]



Mass spectrum (ESI) m/z : 483 ($M+H$)⁺

[0352] (実施例 X-98) 4-(1-(2-クロロ-3,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフル
オロ酢酸塩

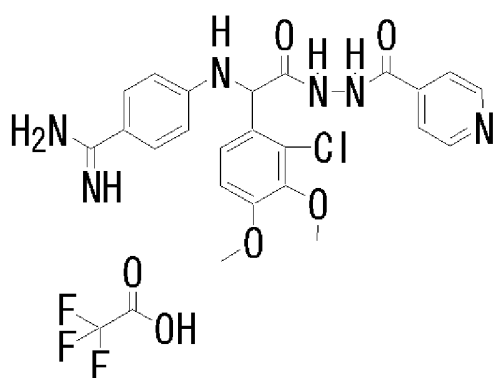
[化258]



Mass spectrum (ESI) m/z : 483 ($M+H$)⁺

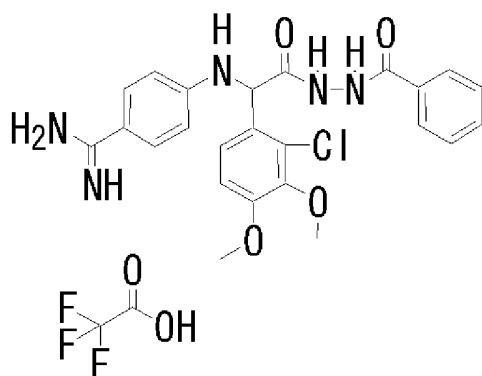
[0353] (実施例 X-99) 4-(1-(2-クロロ-3,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2-
-(N'-(ピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフル
オロ酢酸塩

[化259]



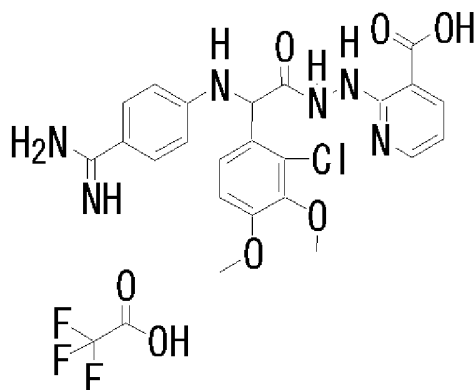
Mass spectrum (ESI) m/z : 483 (M+H)⁺

- [0354] (実施例 X-100) 4-(2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-1-(2-クロロ-3,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩
[化260]



Mass spectrum (ESI) m/z : 482 (M+H)⁺

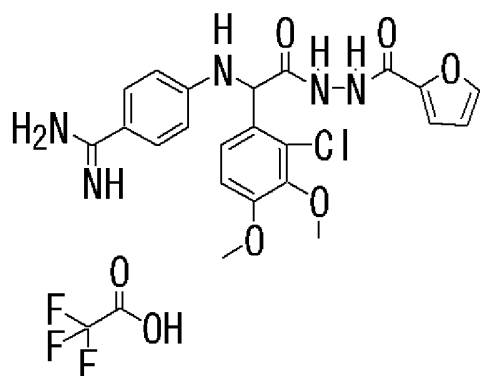
- [0355] (実施例 X-101) 2-(N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(2-クロロ-3,4-ジメトキシフェニル)アセチル)ヒドラジノ)ニコチン酸 トリフルオロ酢酸塩
[化261]



Mass spectrum (ESI) m/z : 499 (M+H)⁺

- [0356] (実施例 X-102) 4-(1-(2-クロロ-3,4-ジメトキシフェニル)-2-(N'-(フラン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

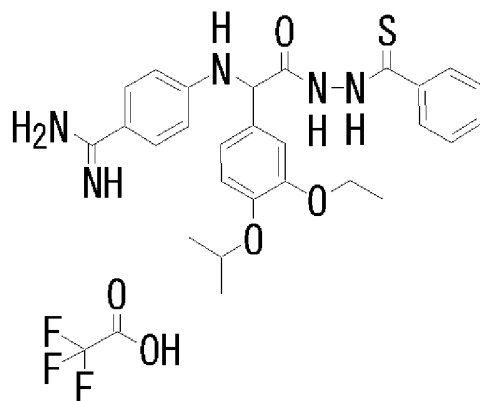
[化262]



Mass spectrum (ESI) m/z : 472 (M+H)⁺

- [0357] (実施例 X-103) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-チオベンゾイルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

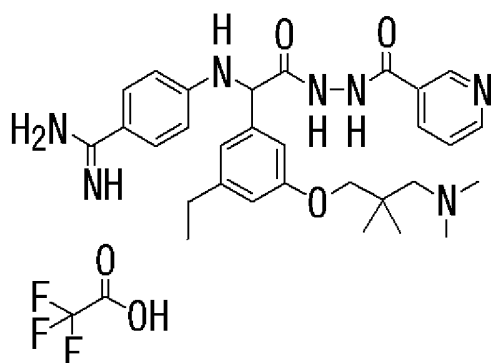
[化263]



Mass spectrum (ESI) m/z : 506 (M+H)⁺

- [0358] (実施例 X-104) 4-(1-(3-(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチルプロポキシ)-5-エチルフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

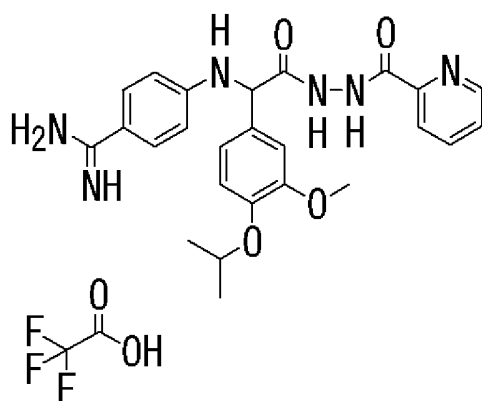
[化264]



Mass spectrum (ESI) m/z : 546 (M+H)⁺

[0359] (実施例 X-105) 4-(1-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-2-オキ
ソ-2-(N'-(ピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン ト
リフルオロ酢酸塩

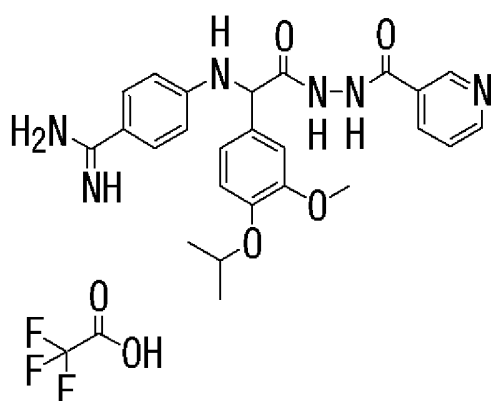
[化265]



Mass spectrum (ESI) m/z : 477 (M+H)⁺

[0360] (実施例 X-106) 4-(1-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-2-オキ
ソ-2-(N'-(ピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン ト
リフルオロ酢酸塩

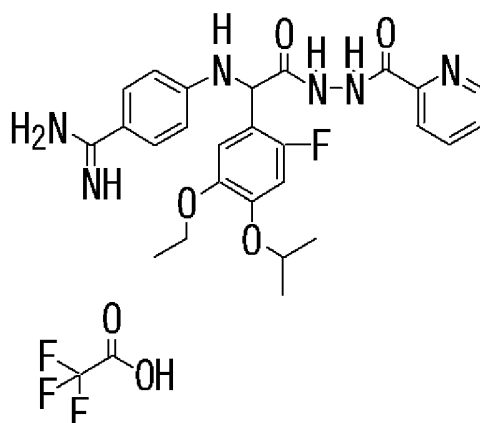
[化266]



Mass spectrum (ESI) m/z : 477 (M+H)⁺

[0361] (実施例 X-107) 4-(1-(5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

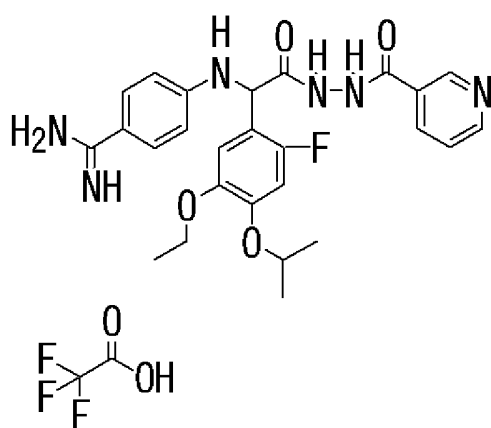
[化267]



Mass spectrum (ESI) m/z : 509 (M+H)⁺

[0362] (実施例 X-108) 4-(1-(5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

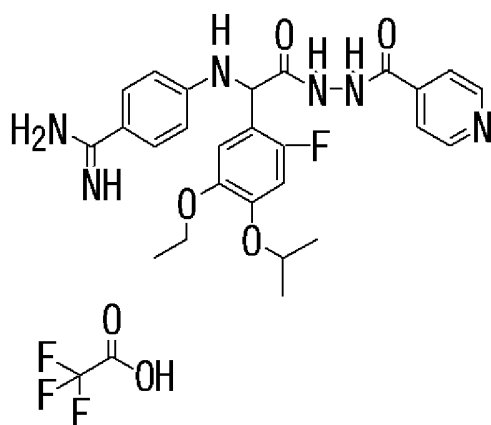
[化268]



Mass spectrum (ESI) m/z : 509 ($M+H$)⁺

[0363] (実施例 X-109) 4-(1-(5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

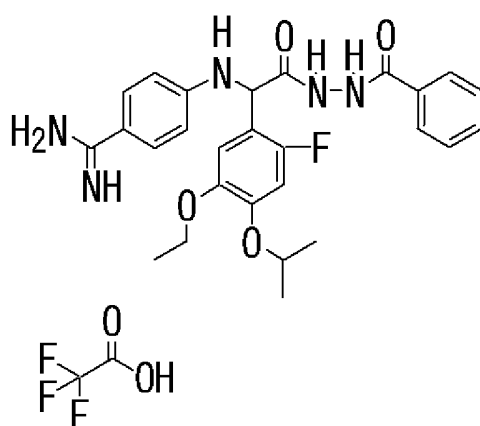
[化269]



Mass spectrum (ESI) m/z : 509 ($M+H$)⁺

[0364] (実施例 X-110) 4-(2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-1-(5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

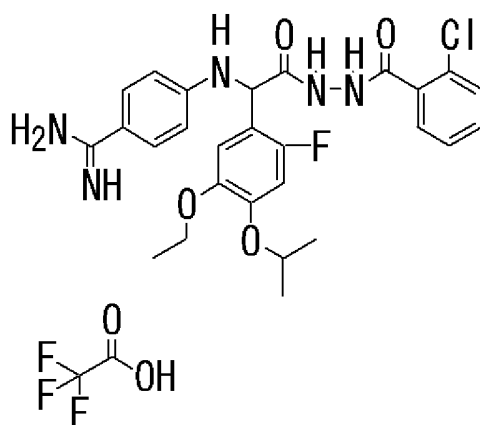
[化270]



Mass spectrum (ESI) m/z : 508 ($M+H$)⁺

[0365] (実施例 X-111) 4-(2-(N'-(2-クロロベンゾイル)ヒドラジノ)-1-(5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズ
アミジン トリフルオロ酢酸塩

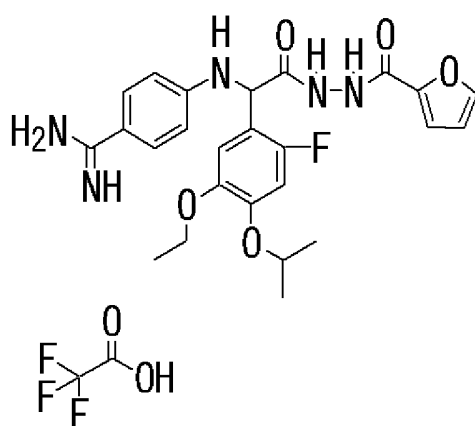
[化271]



Mass spectrum (ESI) m/z : 542 ($M+H$)⁺

[0366] (実施例 X-112) 4-(1-(5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(フラン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベン
ズアミジン トリフルオロ酢酸塩

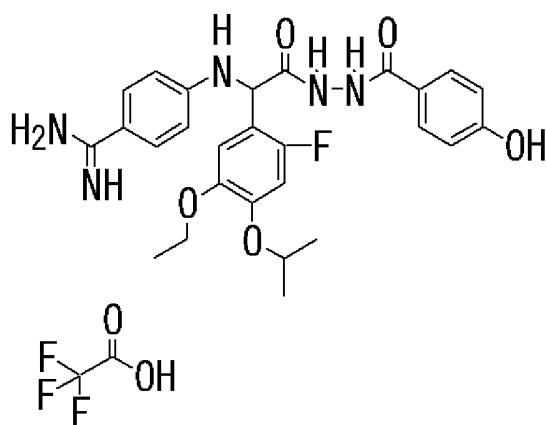
[化272]



Mass spectrum (ESI) m/z : 498 ($M+H$)⁺

[0367] (実施例 X-113) 4-(1-(5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルORO酢酸塩

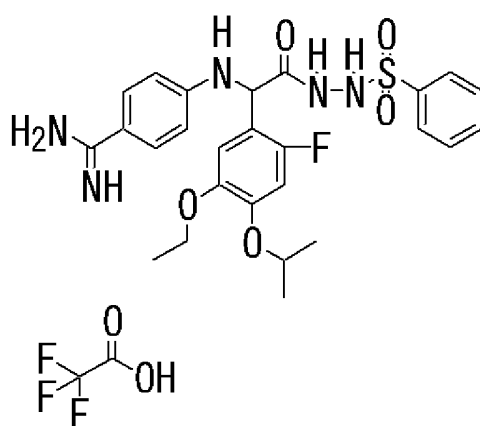
[化273]



Mass spectrum (ESI) m/z : 524 ($M+H$)⁺

[0368] (実施例 X-114) 4-((2-(2-(フェニルスルホニル)ヒドラジノ)-1-(5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルORO酢酸塩

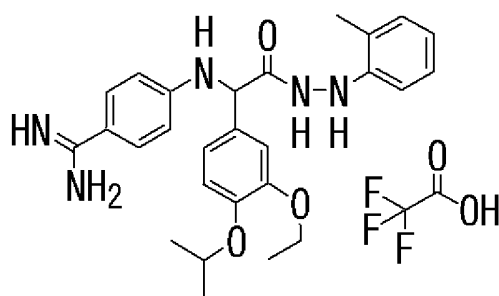
[化274]



Mass spectrum (ESI) m/z : 544 (M+H)⁺

[0369] (実施例 X-115) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-o-トリルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

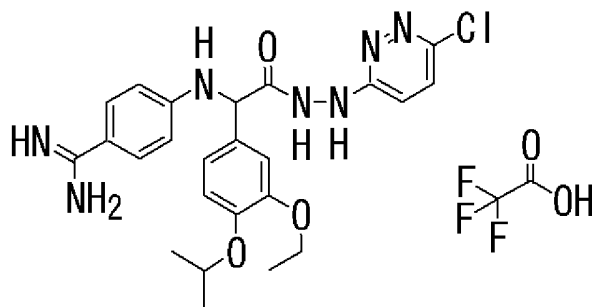
[化275]



Mass spectrum (ESI) m/z : 476 (M+H)⁺

[0370] (実施例 X-116) 4-(((N'-(6-クロロピリダジン-3-イル)ヒドラジノカルボニル)-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

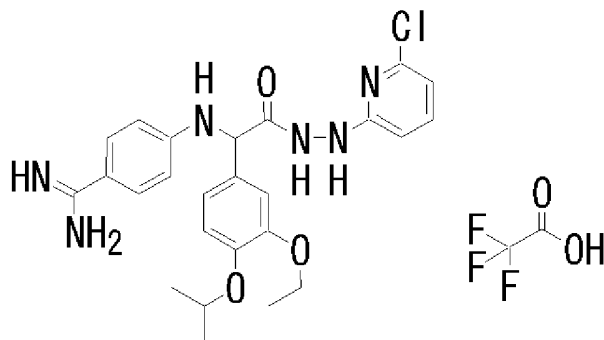
[化276]



Mass spectrum (ESI) m/z : 498 (M+H)⁺

[0371] (実施例 X-117) 4-(((N'-(6-クロロピリジン-2-イル)ヒドラジノカルボニル)-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

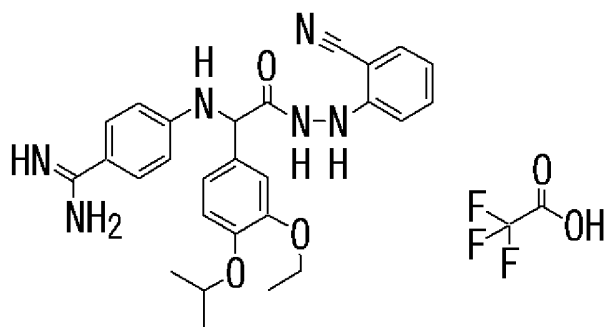
[化277]



Mass spectrum (ESI) m/z : 497 (M+H)⁺

[0372] (実施例 X-118) 4-(((N'-(2-シアノフェニル)ヒドラジノカルボニル)-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

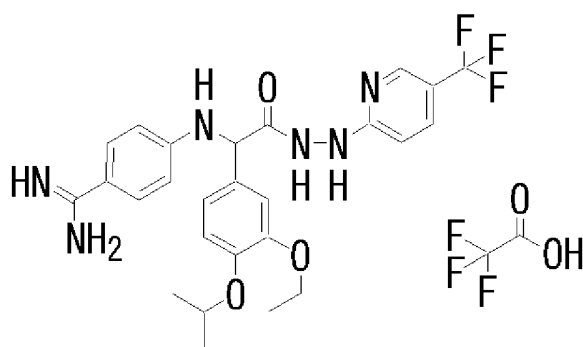
[化278]



Mass spectrum (ESI) m/z : 487 (M+H)⁺

[0373] (実施例 X-119) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

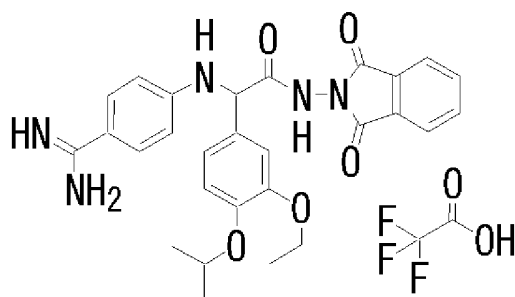
[化279]



Mass spectrum (ESI) m/z : 531 ($M+H$)⁺

[0374] (実施例 X-120) 2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-N-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロインドール-2-イル)-2-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

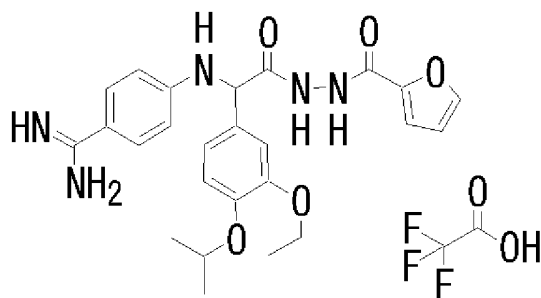
[化280]



Mass spectrum (ESI) m/z : 516 ($M+H$)⁺

[0375] (実施例 X-121) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(フラン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

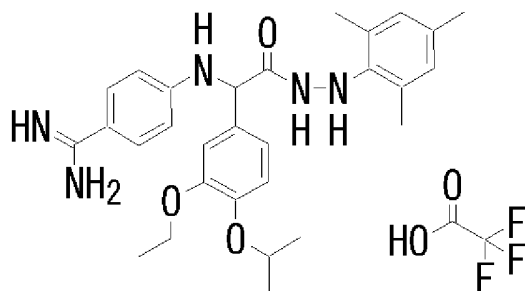
[化281]



Mass spectrum (ESI) m/z : 480 ($M+H$)⁺

[0376] (実施例 X-122) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-(2,4,6-トリメチルフェニル)ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

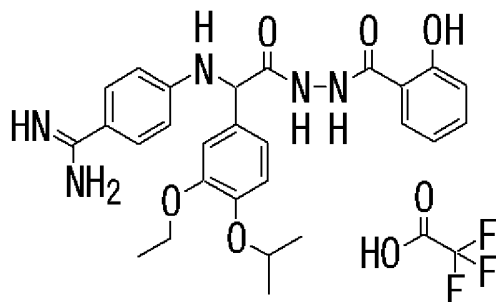
[化282]



Mass spectrum (ESI) m/z : 504 (M+H)⁺

[0377] (実施例 X-123) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(2-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキシエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

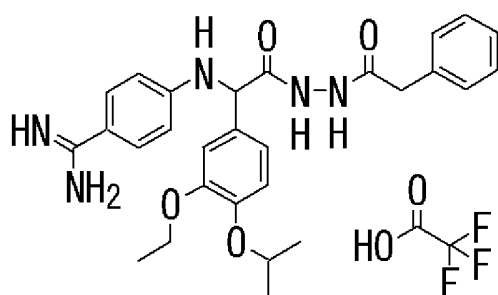
[化283]



Mass spectrum (ESI) m/z : 506 (M+H)⁺

[0378] (実施例 X-124) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-フェニルアセチルヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

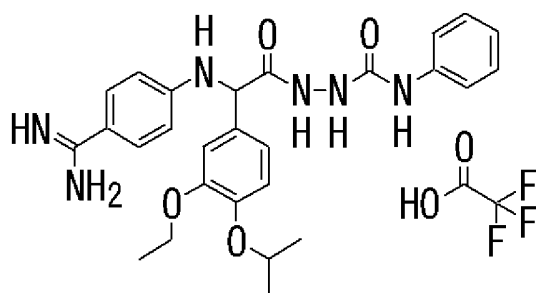
[化284]



Mass spectrum (ESI) m/z : 504 (M+H)⁺

[0379] (実施例 X-125) 2-((4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)アセチル)-N-フェニルヒドラジンカルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

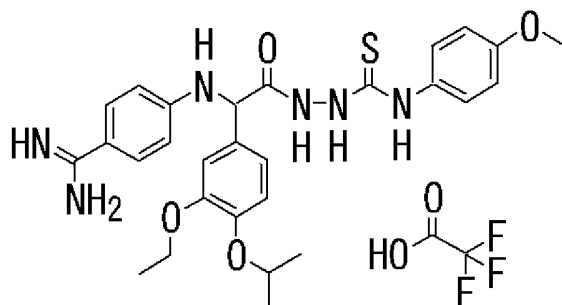
[化285]



Mass spectrum (ESI) m/z : 505 (M+H)⁺

[0380] (実施例 X-126) 2-((4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)アセチル)-N-(4-メトキシフェニル)ヒドラジンカルボチオアミド トリフルオロ酢酸塩

[化286]

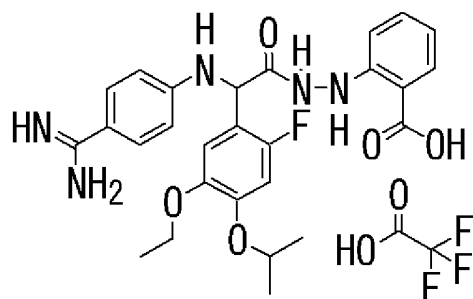


Mass spectrum (ESI) m/z : 551 (M+H)⁺

[0381] (実施例 X-127) 2-(N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(5

－エトキシ－2－フルオロ－4－イソプロポキシフェニル)アセチル)ヒドラジノ)安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

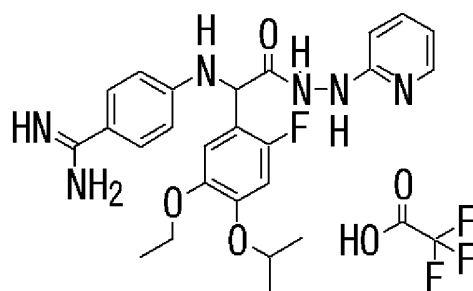
[化287]



Mass spectrum (ESI) m/z : 524 (M+H)⁺

[0382] (実施例 X-128)4－(((5－エトキシ－2－フルオロ－4－イソプロポキシフェニル)－(N'－ピリジン－2－イルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

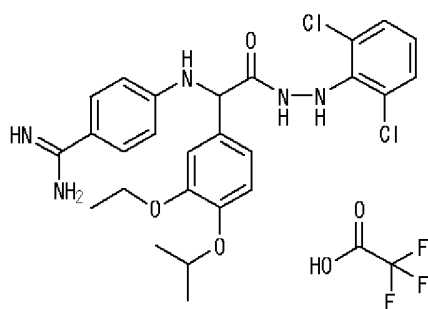
[化288]



Mass spectrum (ESI) m/z : 481 (M+H)⁺

[0383] (実施例 X-129)4－(((N'－(2, 6－ジクロロフェニル)ヒドラジノカルボニル)－(3－エトキシ－4－イソプロポキシフェニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

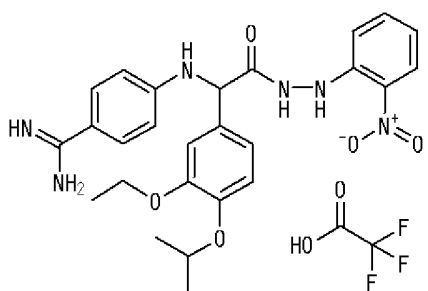
[化289]



Mass spectrum (ESI) m/z : 530 (M+H)⁺

[0384] (実施例 X-130) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-(2-ニトロフェニル)ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

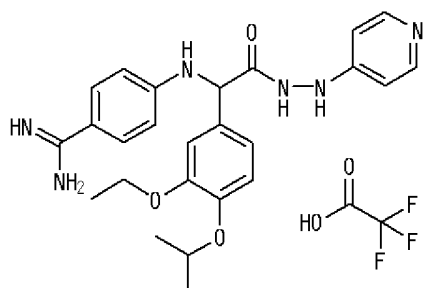
[化290]



Mass spectrum (ESI) m/z : 507 (M+H)⁺

[0385] (実施例 X-131) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-ピリジン-4-イルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化291]

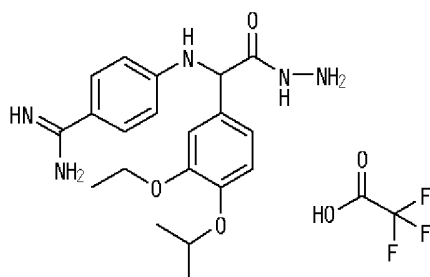


Mass spectrum (ESI) m/z : 463 (M+H)⁺

[0386] (実施例 X-132) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-ヒドラジノカ

ルボニルメチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

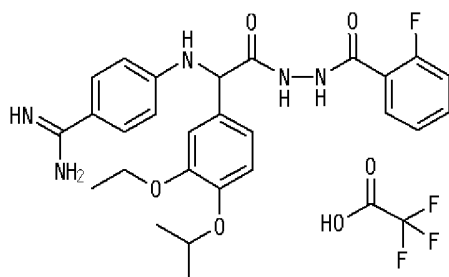
[化292]



Mass spectrum (ESI) m/z : 386 (M+H)⁺

[0387] (実施例 X-133)4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(2-フルオロベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

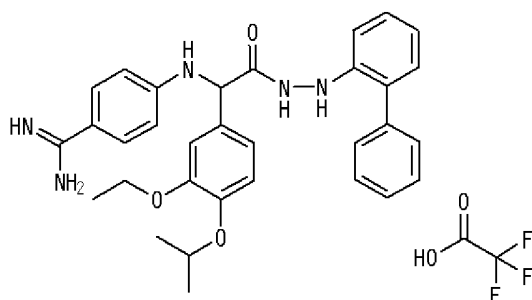
[化293]



Mass spectrum (ESI) m/z : 508 (M+H)⁺

[0388] (実施例 X-134)4-(((N'-ビフェニル-2-イルヒドラジノカルボニル)-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

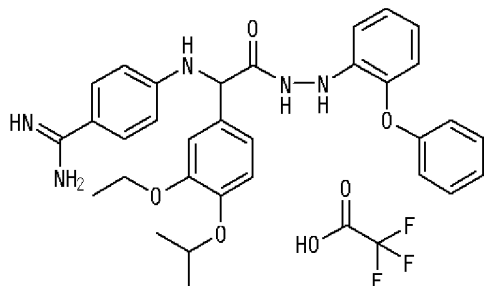
[化294]



Mass spectrum (ESI) m/z : 538 (M+H)⁺

[0389] (実施例 X-135) 4-(((3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-(N'-(2-フェノキシフェニル)ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

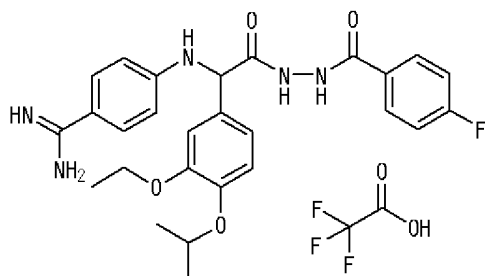
[化295]



Mass spectrum (ESI) m/z : 554 (M+H)⁺

[0390] (実施例 X-136) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(4-フルオロベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキシエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

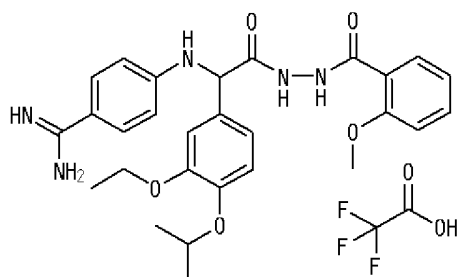
[化296]



Mass spectrum (ESI) m/z : 508 (M+H)⁺

[0391] (実施例 X-137) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(2-メトキシベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキシエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

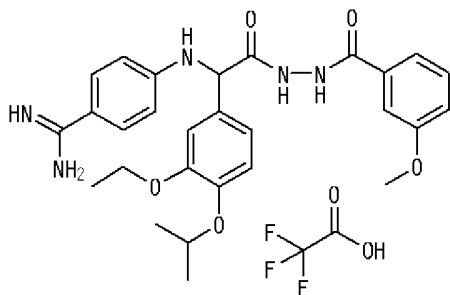
[化297]



Mass spectrum (ESI) m/z : 520 ($M+H$)⁺

[0392] (実施例 X-138) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(3-メトキシベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

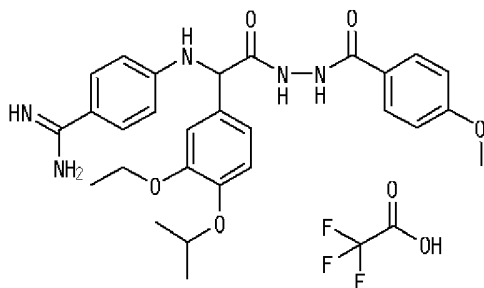
[化298]



Mass spectrum (ESI) m/z : 520 ($M+H$)⁺

[0393] (実施例 X-139) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(4-メトキシベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化299]

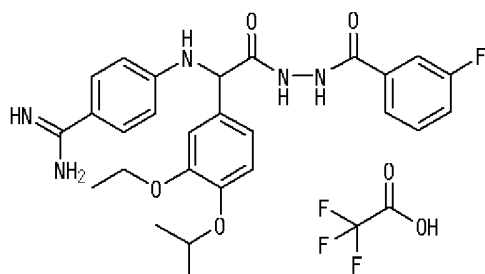


Mass spectrum (ESI) m/z : 520 ($M+H$)⁺

[0394] (実施例 X-140) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(3-メトキシベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

—(3-フルオロベンゾイル)ヒドラジノ)—2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

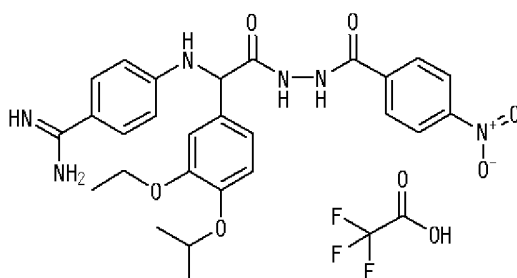
[化300]



Mass spectrum (ESI) m/z : 508 ($M+H$)⁺

[0395] (実施例 X-141)4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'—(4-ニトロベンゾイル)ヒドラジノ)—2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

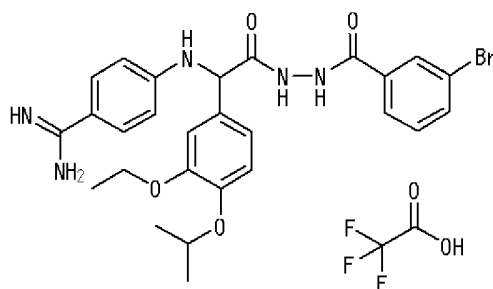
[化301]



Mass spectrum (ESI) m/z : 535 ($M+H$)⁺

[0396] (実施例 X-142)4-(2-(N'—(3-ブロモベンゾイル)ヒドラジノ)—1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)—2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

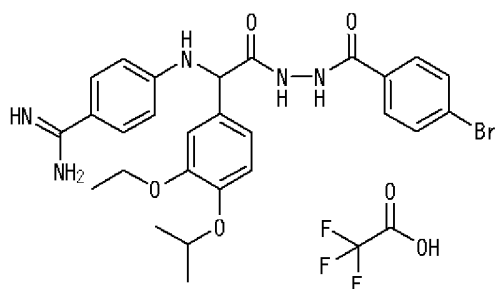
[化302]



Mass spectrum (ESI) m/z : 568 (M+H)⁺

[0397] (実施例 X-143) 4-(2-(N'-(4-ブロモベンゾイル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

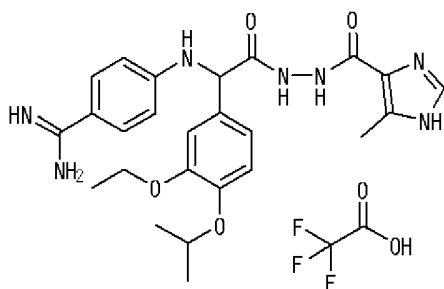
[化303]



Mass spectrum (ESI) m/z : 568 (M+H)⁺

[0398] (実施例 X-144) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

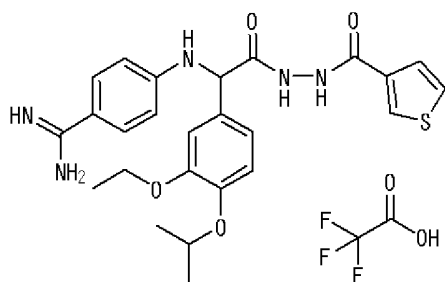
[化304]



Mass spectrum (ESI) m/z : 494 (M+H)⁺

[0399] (実施例 X-145) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(チオフェン-3-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

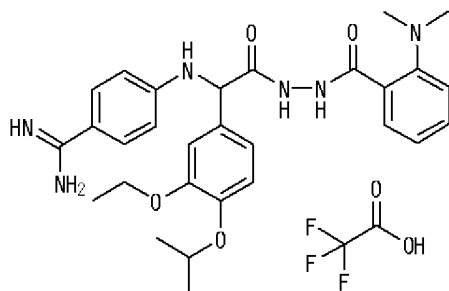
[化305]



Mass spectrum (ESI) m/z : 496 $(M+H)^+$

[0400] (実施例 X-146) 4-(2-(N'-(2-ジメチルアミノベンゾイル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

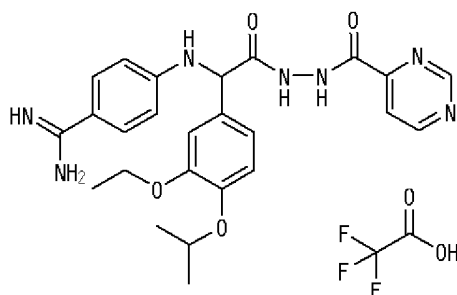
[化306]



Mass spectrum (ESI) m/z : 533 (M+H)⁺

[0401] (実施例 X-147) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキ
ソ-2-(N'-(ピリミジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

[化307]

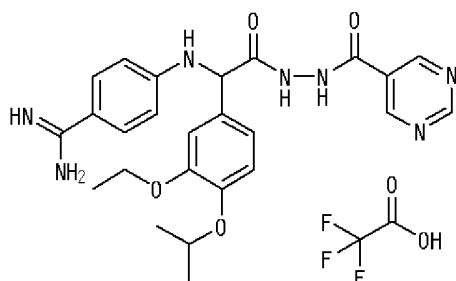


Mass spectrum (ESI) m/z : 492 (M+H)⁺

[0402] (実施例 X-148)4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキ

ソー2-(N'-(ピリミジン-5-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

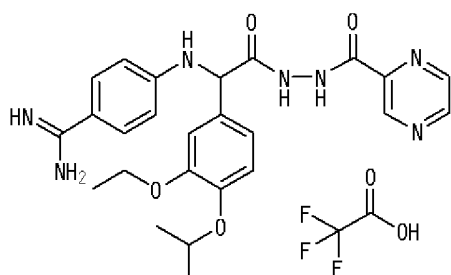
[化308]



Mass spectrum (ESI) m/z : 492 ($M+H$)⁺

[0403] (実施例 X-149)4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキ
ソー2-(N'-(ピラジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

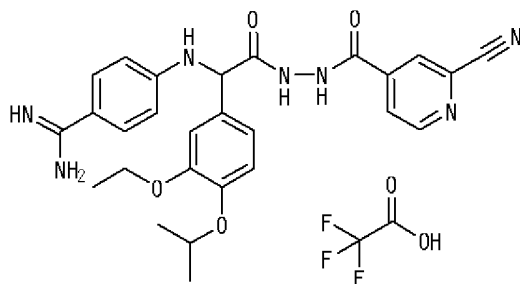
[化309]



Mass spectrum (ESI) m/z : 492 ($M+H$)⁺

[0404] (実施例 X-150)4-(2-(N'-(2-シアノピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)
-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズ
アミジン トリフルオロ酢酸塩

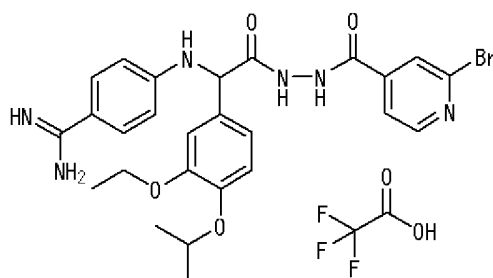
[化310]



Mass spectrum (ESI) m/z : 516 (M+H)⁺

[0405] (実施例 X-151) 4-(2-(N'-(2-ブロモピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズ
アミジン トリフルオロ酢酸塩

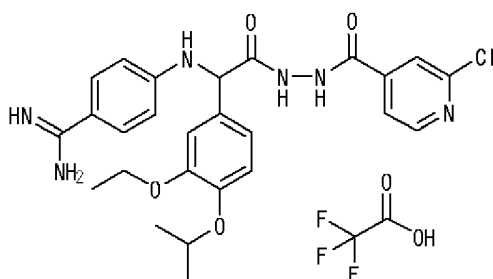
[化311]



Mass spectrum (ESI) m/z : 569 (M+H)⁺

[0406] (実施例 X-152) 4-(2-(N'-(2-クロロピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズ
アミジン トリフルオロ酢酸塩

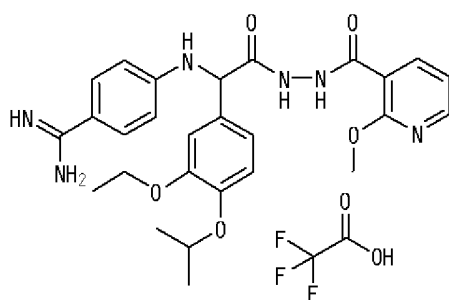
[化312]



Mass spectrum (ESI) m/z : 525 (M+H)⁺

[0407] (実施例 X-153) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(2-メトキシピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズ
アミジン トリフルオロ酢酸塩

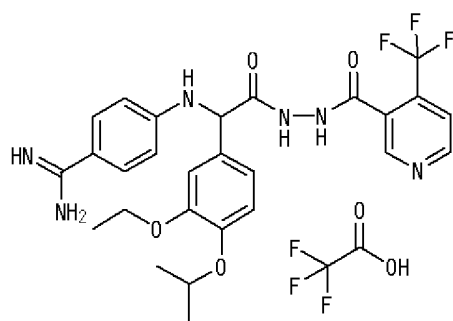
[化313]



Mass spectrum (ESI) m/z : 521 $(M+H)^+$

[0408] (実施例 X-154) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキ
ソ-2-(N'-(4-トリフルオロメチルピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)エチルア
ミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

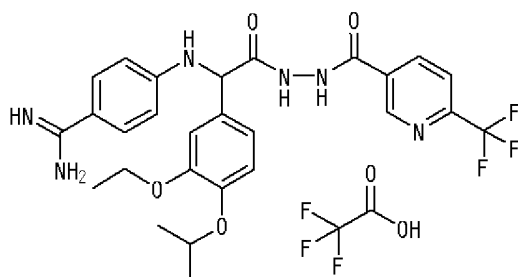
[化314]



Mass spectrum (ESI) m/z : 559 $(M+H)^+$

[0409] (実施例 X-155) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキ
ソ-2-(N'-(6-トリフルオロメチルピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)エチルア
ミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化315]

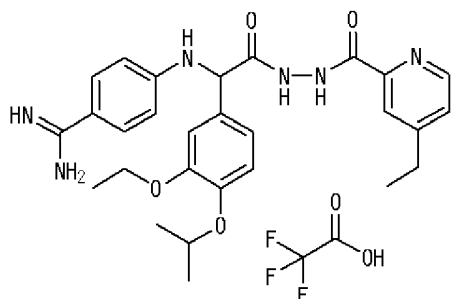


Mass spectrum (ESI) m/z : 559 $(M+H)^+$

[0410] (実施例 X-156) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'

—(4-エチルピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)—2-オキソエチルアミノ)ベンズ
アミジン トリフルオロ酢酸塩

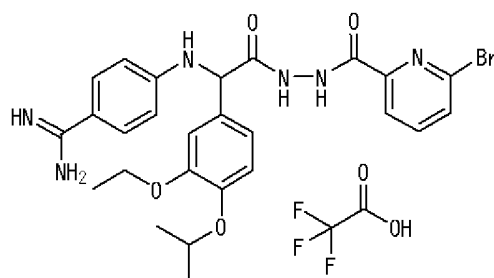
[化316]



Mass spectrum (ESI) m/z : 519 ($M+H$)⁺

[0411] (実施例 X-157) 4-(2-(N'-(6-ブロモピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズ
アミジン トリフルオロ酢酸塩

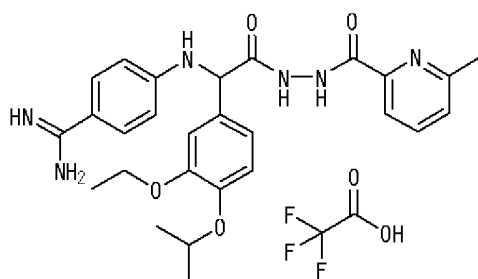
[化317]



Mass spectrum (ESI) m/z : 569 ($M+H$)⁺

[0412] (実施例 X-158) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(6-メチルピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズ
アミジン トリフルオロ酢酸塩

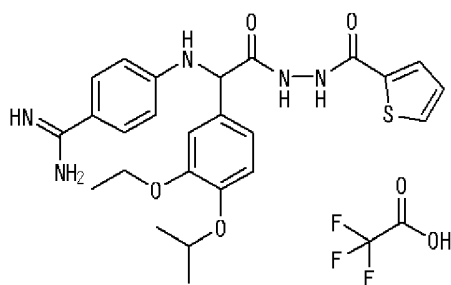
[化318]



Mass spectrum (ESI) m/z : 505 ($M+H$)⁺

- [0413] (実施例 X-159) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(チオフェン-2-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

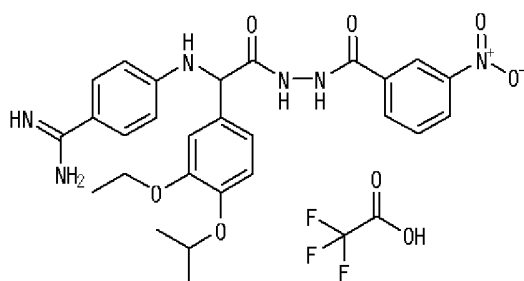
[化319]



Mass spectrum (ESI) m/z : 496 ($M+H$)⁺

- [0414] (実施例 X-160) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(3-ニトロベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

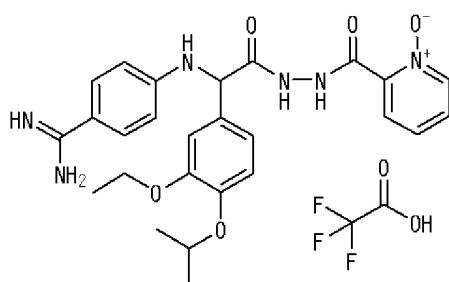
[化320]



Mass spectrum (ESI) m/z : 535 ($M+H$)⁺

- [0415] (実施例 X-161) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(1-オキシピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

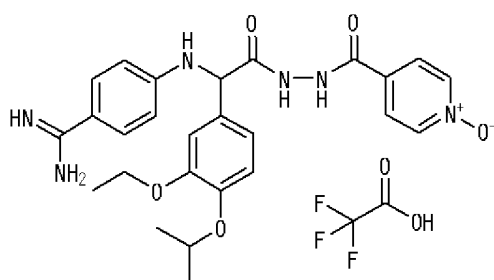
[化321]



Mass spectrum (ESI) m/z : 507 (M+H)⁺

[0416] (実施例 X-162) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(1-オキシピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

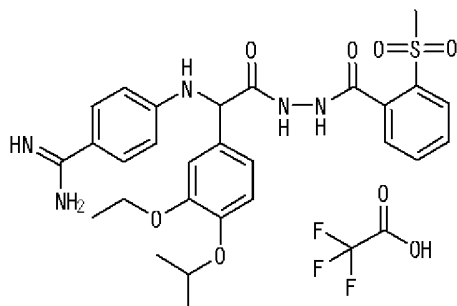
[化322]



Mass spectrum (ESI) m/z : 507 (M+H)⁺

[0417] (実施例 X-163) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(2-メタンスルホニルベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

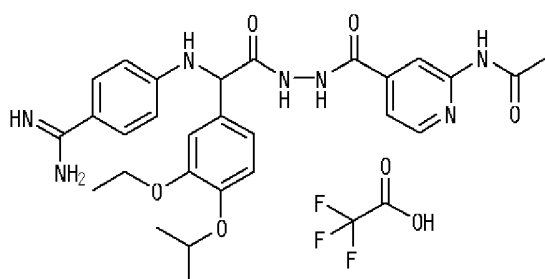
[化323]



Mass spectrum (ESI) m/z : 568 (M+H)⁺

[0418] (実施例 X-164) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(2-メタンスルホニルベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

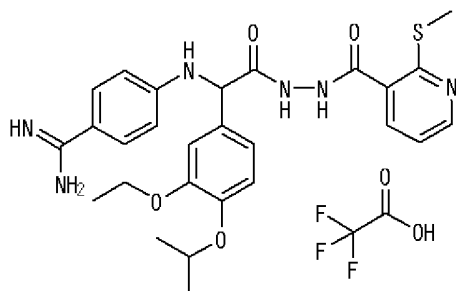
[17326]



Mass spectrum (ESI) m/z : 548 ($M+H$)⁺

[0421] (実施例 X-167) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(2-メチルスルファニルピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

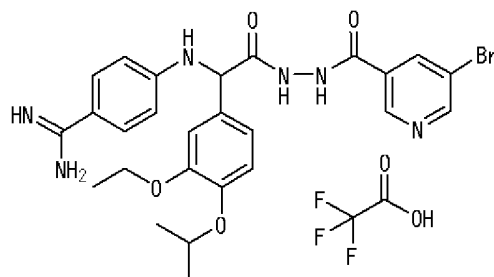
[化327]



Mass spectrum (ESI) m/z : 537 ($M+H$)⁺

[0422] (実施例 X-168) 4-(2-(N'-(5-ブロモピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化328]

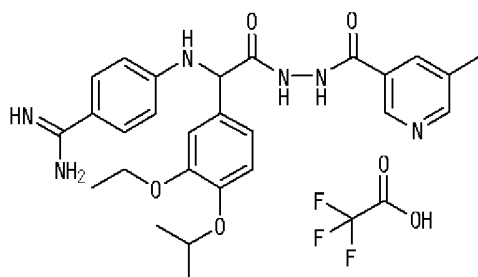


Mass spectrum (ESI) m/z : 569 ($M+H$)⁺

[0423] (実施例 X-169) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(5-メチルピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

アミジン トリフルオロ酢酸塩

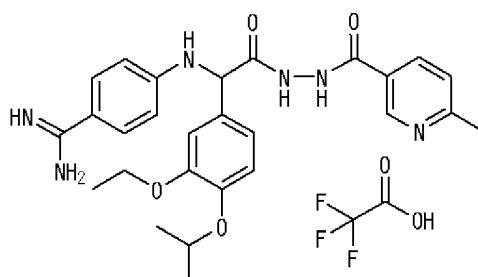
[化329]

Mass spectrum (ESI) m/z : 505 ($M+H$)⁺

[0424] (実施例 X-170) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-
- (6-メチルピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズ

アミジン トリフルオロ酢酸塩

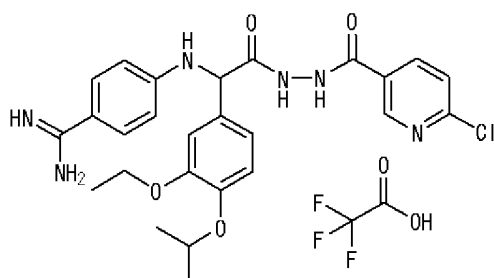
[化330]

Mass spectrum (ESI) m/z : 505 ($M+H$)⁺

[0425] (実施例 X-171) 4-(2-(N'- (6-クロロピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)
-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズ

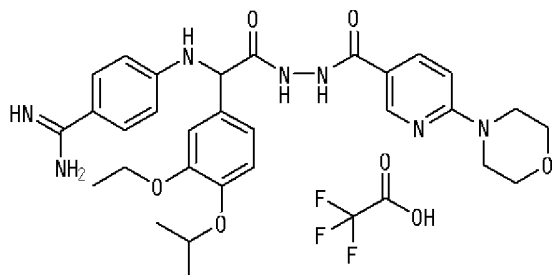
アミジン トリフルオロ酢酸塩

[化331]

Mass spectrum (ESI) m/z : 525 ($M+H$)⁺

[0426] (実施例 X-172) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-
-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキシエチ
ルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

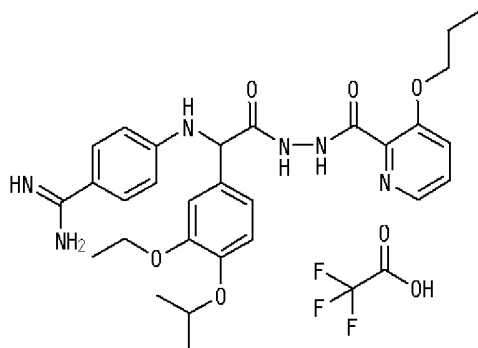
[化332]



Mass spectrum (ESI) m/z : 576 (M+H)⁺

[0427] (実施例 X-173) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキ
ソ-2-(N'-(3-プロポキシピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベ
ンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

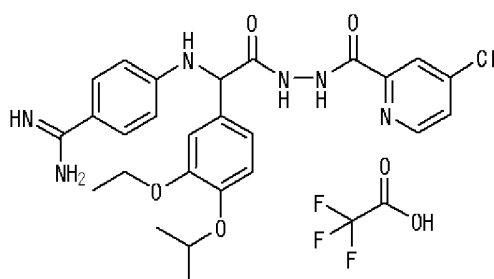
[化333]



Mass spectrum (ESI) m/z : 549 (M+H)⁺

[0428] (実施例 X-174) 4-(2-(N'-(4-クロロピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)
-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキシエチルアミノ)ベンズ
アミジン トリフルオロ酢酸塩

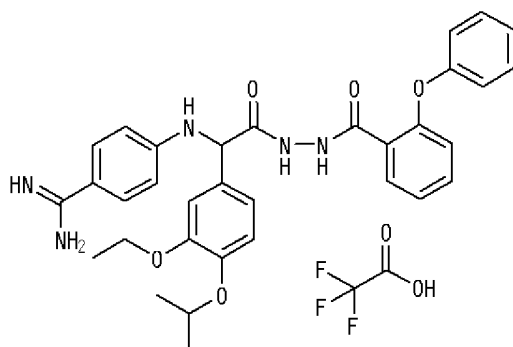
[化334]



Mass spectrum (ESI) m/z : 525 ($M+H$)⁺

[0429] (実施例 X-175) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(2-フェノキシベンゾイル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

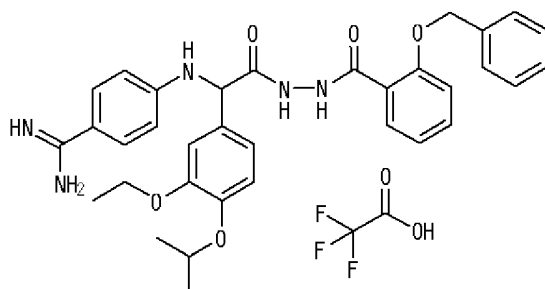
[化335]



Mass spectrum (ESI) m/z : 582 ($M+H$)⁺

[0430] (実施例 X-176) 4-(2-(N'-(2-ベンジルオキシベンゾイル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化336]

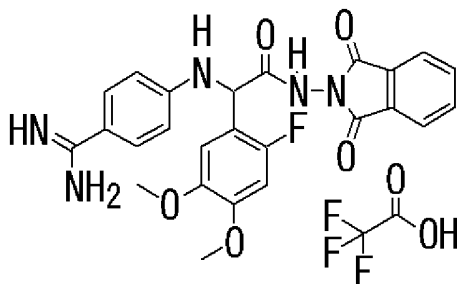


Mass spectrum (ESI) m/z : 596 ($M+H$)⁺

[0431] (実施例 X-177) 2-(N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

- [0434] (実施例 X-180) 2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-N-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-2-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

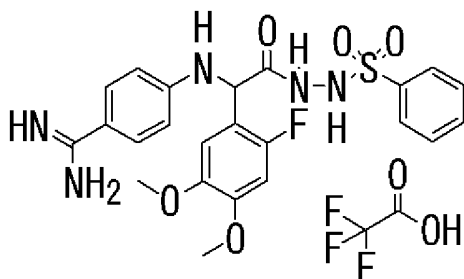
[化340]



Mass spectrum (ESI) m/z : 492 (M+H)⁺

- [0435] (実施例 X-181) 4-((2-(2-(フェニルスルホニル)ヒドラジノ)-1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

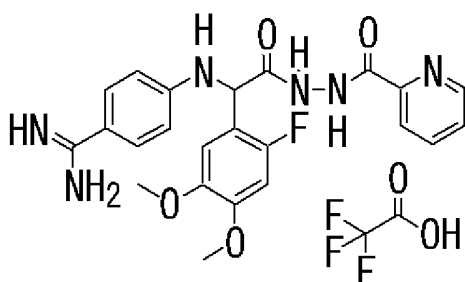
[化341]



Mass spectrum (ESI) m/z : 502 (M+H)⁺

- [0436] (実施例 X-182) 4-(1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

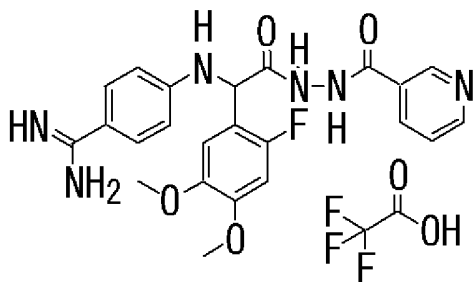
[化342]



Mass spectrum (ESI) m/z : 467 (M+H)⁺

[0437] (実施例 X-183) 4-(1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

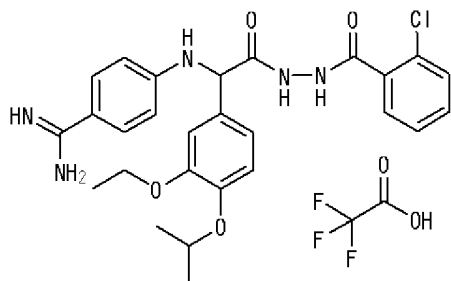
[化343]



Mass spectrum (ESI) m/z : 467 (M+H)⁺

[0438] (実施例 X-184) 4-(2-(N'-(2-クロロベンゾイル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化344]

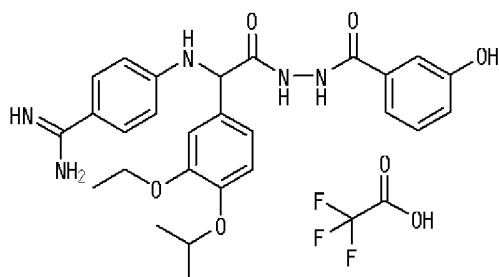


Mass spectrum (ESI) m/z : 524 (M+H)⁺

[0439] (実施例 X-185) 4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(3-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリ

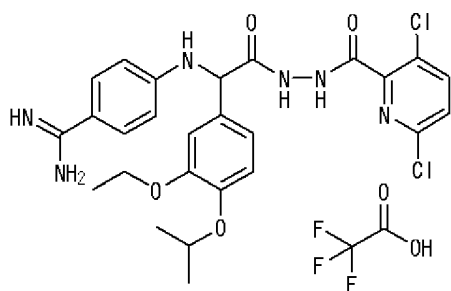
フルオロ酢酸塩

[化345]

Mass spectrum (ESI) m/z : 506 (M+H)⁺

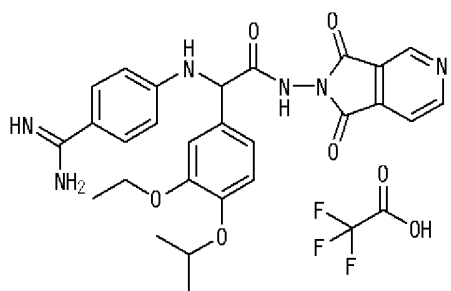
[0440] (実施例 X-186) 4-(2-(N'-(3,6-ジクロロピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化346]

Mass spectrum (ESI) m/z : 559 (M+H)⁺

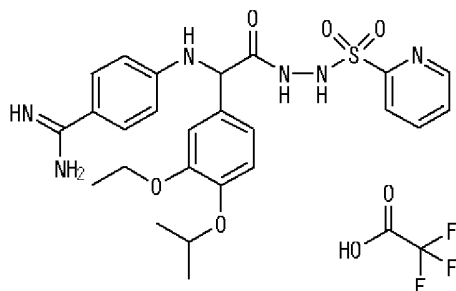
[0441] (実施例 X-187) 2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-N-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)-2-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

[化347]

Mass spectrum (ESI) m/z : 517 (M+H)⁺

[0442] (実施例 X-188) 4-((2-(2-(ピリジン-2-スルホニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

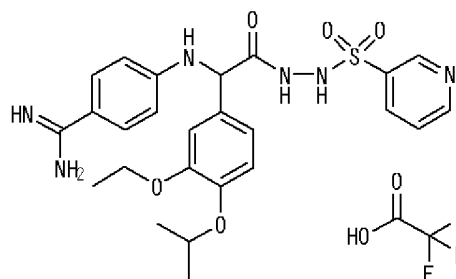
[化348]



Mass spectrum (ESI) m/z : 527 (M+H)⁺

[0443] (実施例 X-189) 4-((2-(2-(ピリジン-3-スルホニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

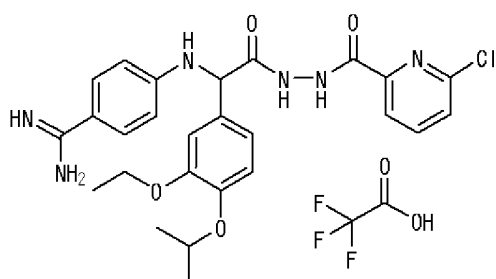
[化349]



Mass spectrum (ESI) m/z : 527 (M+H)⁺

[0444] (実施例 X-190) 4-(2-(N'-(6-クロロピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズ
アミジン トリフルオロ酢酸塩

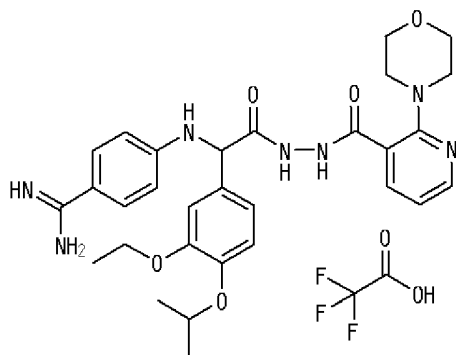
[化350]



Mass spectrum (ESI) m/z : 525 ($M+H$)⁺

[0445] (実施例 X-191)4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(2-モルホリン-4-イルピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキシエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

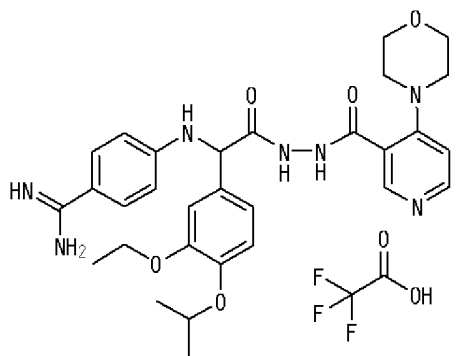
[化351]



Mass spectrum (ESI) m/z : 576 ($M+H$)⁺

[0446] (実施例 X-192)4-(1-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(4-モルホリン-4-イルピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキシエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

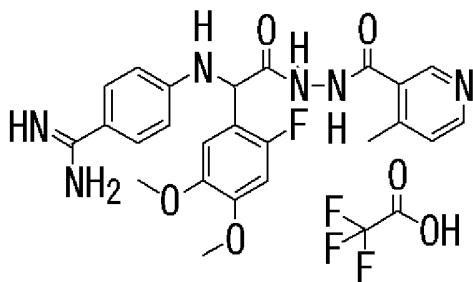
[化352]



Mass spectrum (ESI) m/z : 576 ($M+H$)⁺

[0447] (実施例 X-193) 4-(1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-(N'-
-(4-メチルピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズ
アミジン トリフルオロ酢酸塩

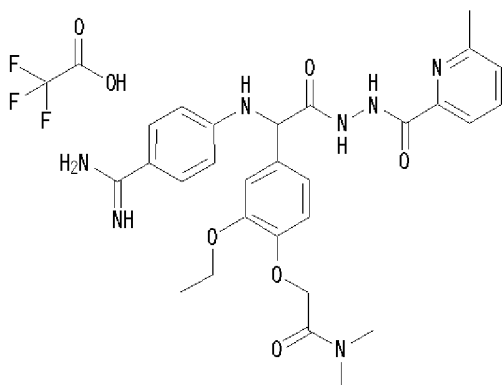
[化353]



Mass spectrum (ESI) m/z : 481 (M+H)⁺

[0448] (実施例 X-194) 2-(4-(1-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(N'
-(6-メチルピリジン-2-カルボニル)-ヒドラジノ)-2-オキソエチル)-2-エト
キシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩

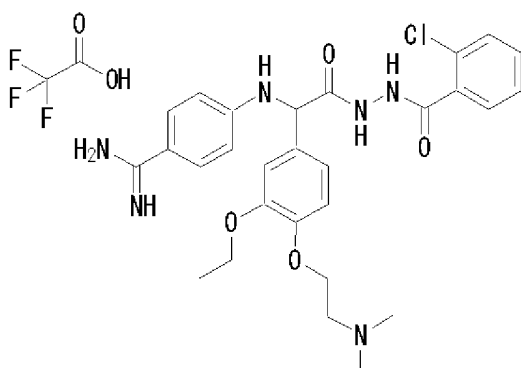
[化354]



Mass spectrum (ESI) m/z : 548 (M+H)⁺

[0449] (実施例 X-195) 4-(2-(N'-(2-クロロベンゾイル)ヒドラジノ)-1-(4-(2
-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズア
ミジン トリフルオロ酢酸塩

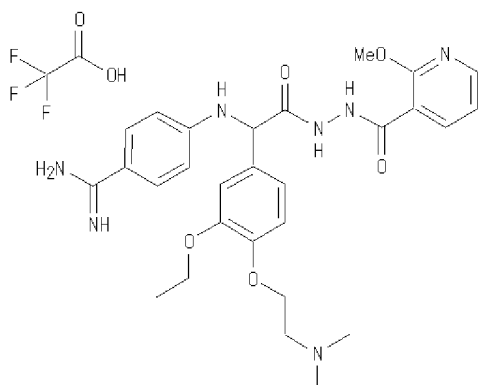
[化355]



Mass spectrum (ESI) m/z : 553(M+H)⁺

[0450] (実施例 X-196) 4-(1-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(2-メトキシピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

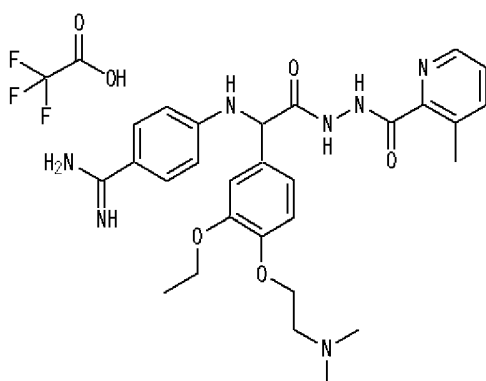
[化356]



Mass spectrum (ESI) m/z : 550(M+H)⁺

[0451] (実施例 X-197) 4-(1-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(3-メチルピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

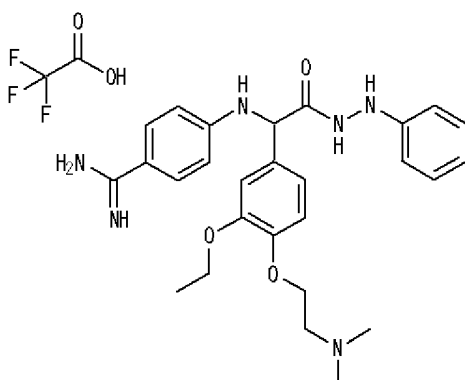
[化357]



Mass spectrum (ESI) m/z : 534 ($M+H$)⁺

[0452] (実施例 X-198) 4-(((4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)-
-(N'-(フェニルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリフルオロ
酢酸塩

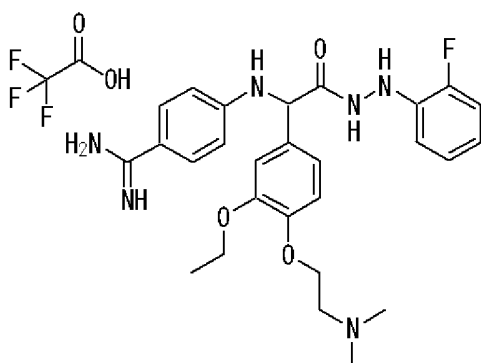
[化358]



Mass spectrum (ESI) m/z : 491 ($M+H$)⁺

[0453] (実施例 X-199) 4-(((4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)-
-(N'-(2-フルオロフェニルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

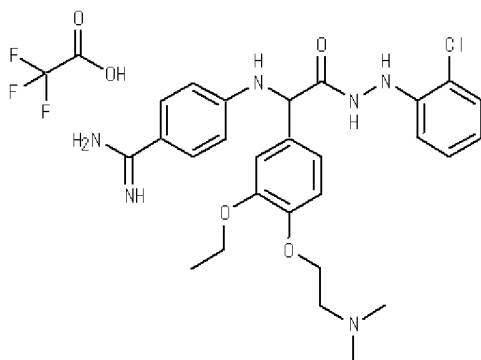
[化359]



Mass spectrum (ESI) m/z : 509(M+H)⁺

[0454] (実施例 X-200) 4-(((4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)-
- (N'-(2-クロロフェニルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリ
フルオロ酢酸塩

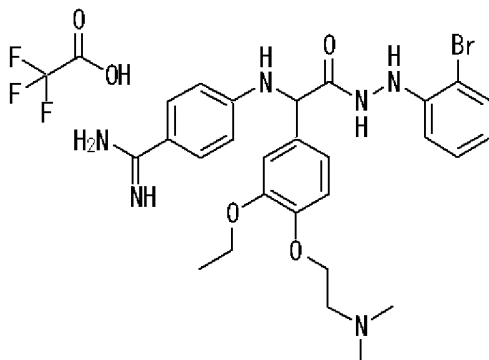
[化360]



Mass spectrum (ESI) m/z : 525(M+H)⁺

[0455] (実施例 X-201) 4-(((4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)-
- (N'-(2-ブロモフェニルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン トリ
フルオロ酢酸塩

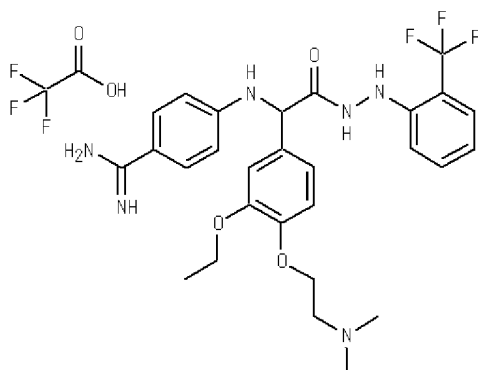
[化361]



Mass spectrum (ESI) m/z : 569(M+H)⁺

[0456] (実施例 X-202) 4-(((4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-エトキシフェニル)-
-(N'-(2-トリフルオロメチルヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

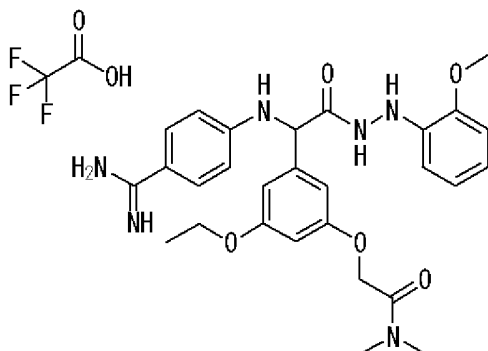
[化362]



Mass spectrum (ESI) m/z : 559(M+H)⁺

[0457] (実施例 X-203) 2-(3-((4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-(N'-(2-
メトキシフェニル)ヒドラジノカルボニル)メチル)-5-エトキシフェノキシ)-N,N-ジ
メチルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩

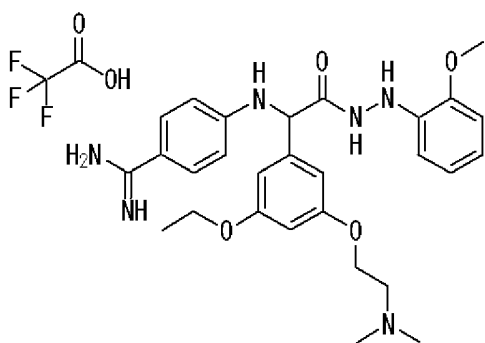
[化363]



Mass spectrum (ESI) m/z : 535(M+H)⁺

[0458] (実施例 X-204) 4-(((3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-5-エトキシフェニル)-
-(N'-(2-メトキシフェニル)ヒドラジノカルボニル)メチル)アミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

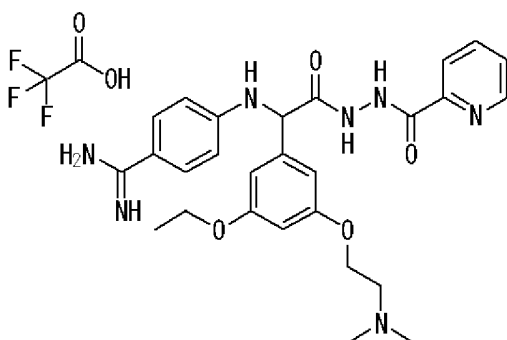
[化364]



Mass spectrum (ESI) m/z : 521 ($M+H$)⁺

- [0459] (実施例 X-205) 4-(1-(3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-5-エトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

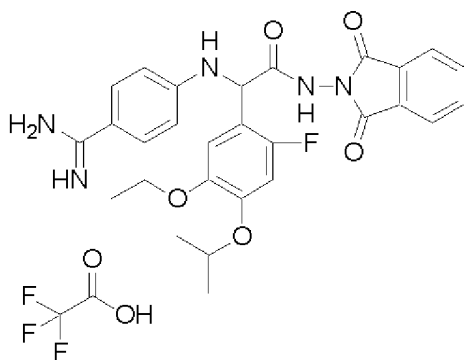
[化365]



Mass spectrum (ESI) m/z : 520 ($M+H$)⁺

- [0460] (実施例 X-206) 2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-N-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-2-(5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

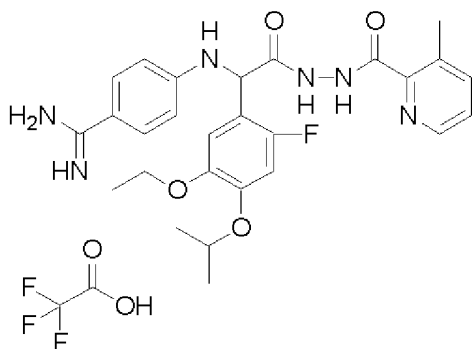
[化366]



Mass spectrum (ESI) m/z : 534 (M+H)⁺

- [0461] (実施例 X-207) 4-(1-(5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(3-メチルピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

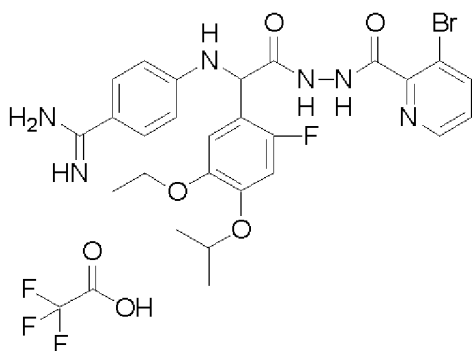
[化367]



Mass spectrum (ESI) m/z : 523 (M+H)⁺

- [0462] (実施例 X-208) 4-(2-(N'-(3-ブロモピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

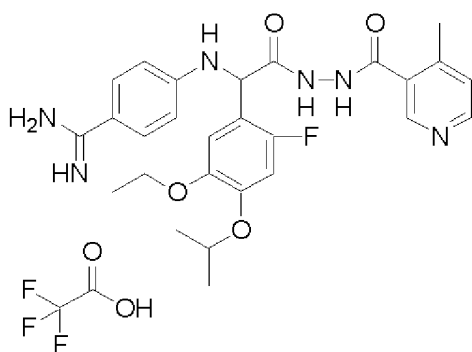
[化368]



Mass spectrum (ESI) m/z : 587 (M+H)⁺

- [0463] (実施例 X-209) 4-(1-(5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(4-メチルピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

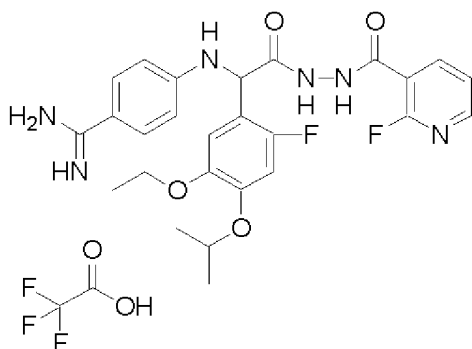
[化369]



Mass spectrum (ESI) m/z : 523 (M+H)⁺

[0464] (実施例 X-210) 4-(1-(5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(2-フルオロピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

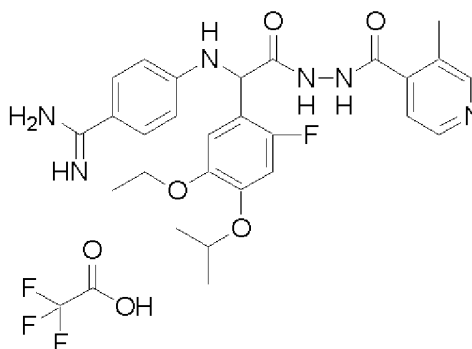
[化370]



Mass spectrum (ESI) m/z : 527 (M+H)⁺

[0465] (実施例 X-211) 4-(1-(5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(3-メチルピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

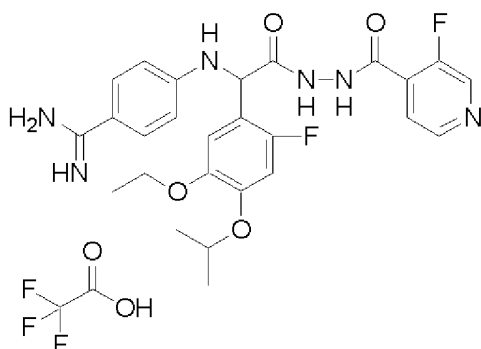
[化371]



Mass spectrum (ESI) m/z : 523 (M+H)⁺

- [0466] (実施例 X-212) 4-(1-(5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(N'-(3-フルオロピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

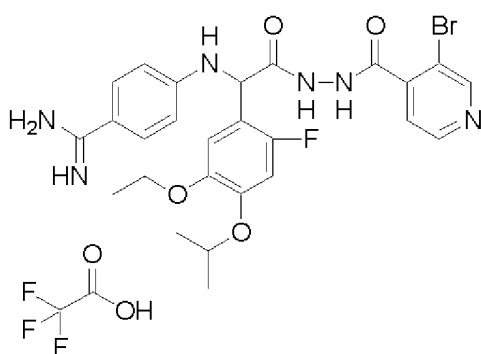
[化372]



Mass spectrum (ESI) m/z : 527 (M+H)⁺

- [0467] (実施例 X-213) 4-(2-(N'-(3-ブロモピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(5-エトキシ-2-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

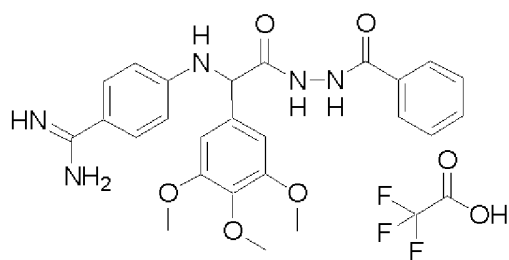
[化373]



Mass spectrum (ESI) m/z : 587 (M+H)⁺

- [0468] (実施例 X-214) 4-(2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-2-オキソ-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

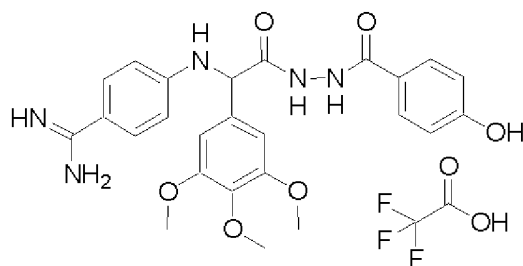
[化374]



Mass spectrum (ESI) m/z : 478 (M+H)⁺

[0469] (実施例 X-215) 4-(2-(N'-(4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキ
ソ-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢
酸塩

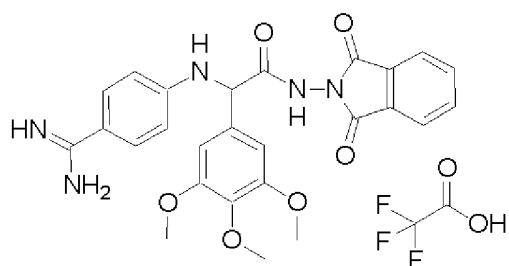
[化375]



Mass spectrum (ESI) m/z : 494 (M+H)⁺

[0470] (実施例 X-216) 2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-N-(1,3-ジオキ
ソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ア
セトアミド トリフルオロ酢酸塩

[化376]

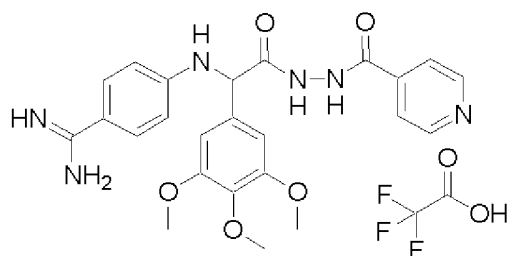


Mass spectrum (ESI) m/z : 504 (M+H)⁺

[0471] (実施例 X-217) 4-(2-(N'-(フラン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキ
ソ-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢
酸塩

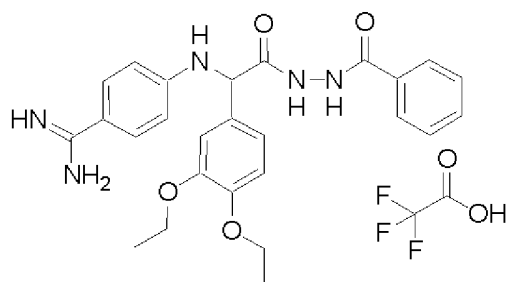
酸塩

[化380]

Mass spectrum (ESI) m/z : 479 (M+H)⁺

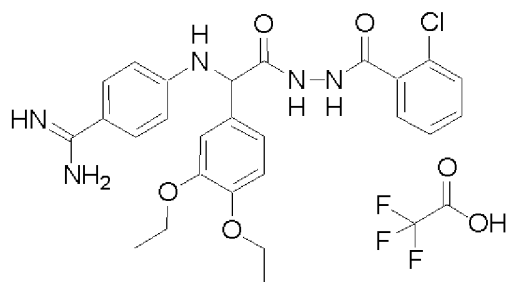
[0475] (実施例 X-221) 4-(2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-1-(3,4-ジエトキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化381]

Mass spectrum (ESI) m/z : 476 (M+H)⁺

[0476] (実施例 X-222) 4-(2-(N'-(2-クロロベンゾイル)ヒドラジノ)-1-(3,4-ジエトキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

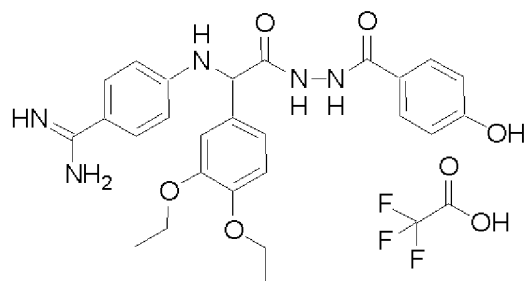
[化382]

Mass spectrum (ESI) m/z : 510 (M+H)⁺

[0477] (実施例 X-223) 4-(1-(3,4-ジエトキシフェニル)-2-(N'-(4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

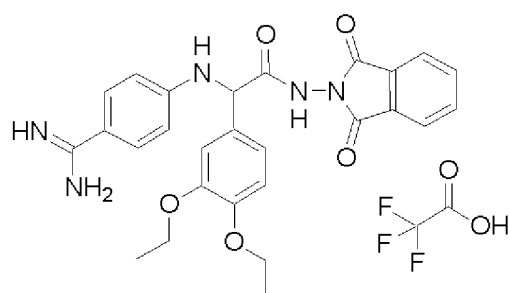
塩

[化383]

Mass spectrum (ESI) m/z : 492 (M+H)⁺

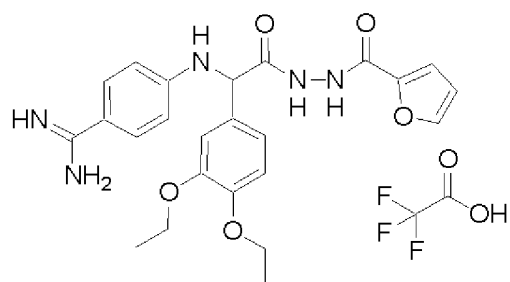
[0478] (実施例 X-224) 2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3,4-ジエトキシフェニル)-N-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

[化384]

Mass spectrum (ESI) m/z : 502 (M+H)⁺

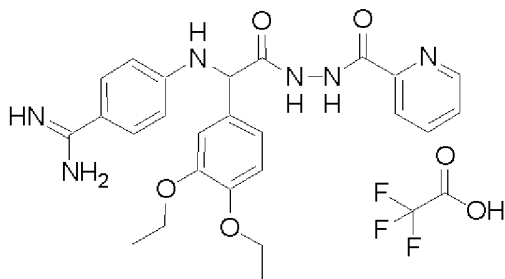
[0479] (実施例 X-225) 4-(1-(3,4-ジエトキシフェニル)-2-(N'-(フラン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソ-エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化385]

Mass spectrum (ESI) m/z : 466 (M+H)⁺

[0480] (実施例 X-226) 4-(1-(3,4-ジエトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

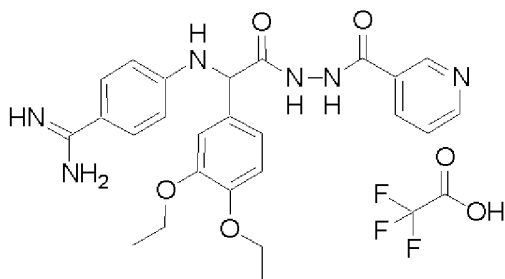
[化386]



Mass spectrum (ESI) m/z : 477 ($M+H$)⁺

[0481] (実施例 X-227) 4-(1-(3,4-ジエトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

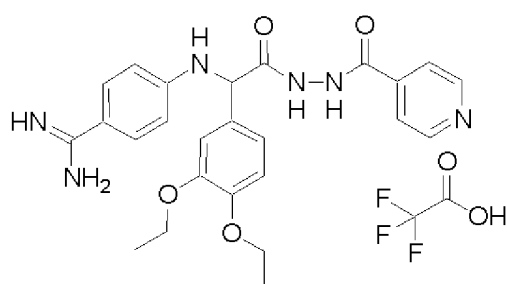
[化387]



Mass spectrum (ESI) m/z : 477 ($M+H$)⁺

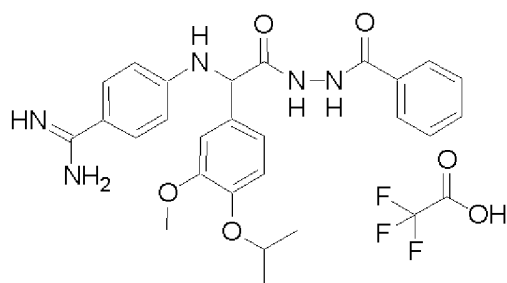
[0482] (実施例 X-228) 4-(1-(3,4-ジエトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化388]



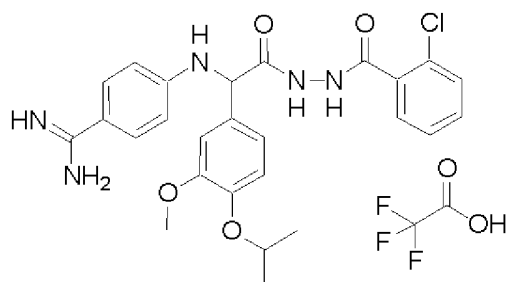
Mass spectrum (ESI) m/z : 477 ($M+H$)⁺

- [0483] (実施例 X-229) 4-(2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-1-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩
[化389]



Mass spectrum (ESI) m/z : 476 ($M+H$)⁺

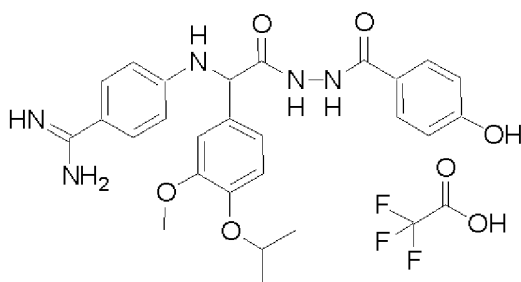
- [0484] (実施例 X-230) 4-(2-(N'-(2-クロロベンゾイル)ヒドラジノ)-1-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩
[化390]



Mass spectrum (ESI) m/z : 510 ($M+H$)⁺

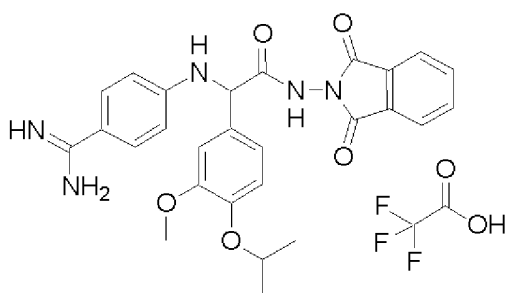
- [0485] (実施例 X-231) 4-(2-(N'-(4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジノ)-1-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化391]

Mass spectrum (ESI) m/z : 492 (M+H)⁺

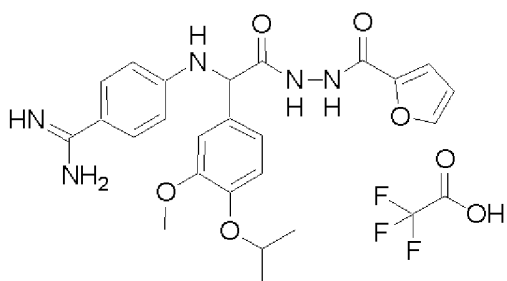
[0486] (実施例 X-232) 2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-N-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロインドール-2-イル)-2-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

[化392]

Mass spectrum (ESI) m/z : 502 (M+H)⁺

[0487] (実施例 X-233) 4-(2-(N'-(フラン-2-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

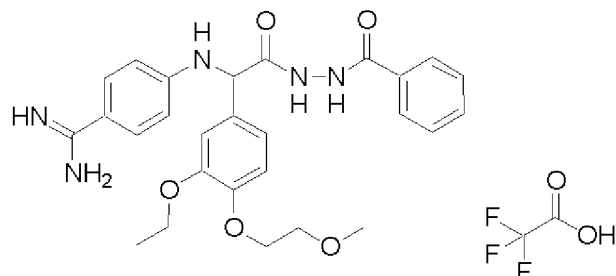
[化393]

Mass spectrum (ESI) m/z : 466 (M+H)⁺

[0488] (実施例 X-234) 4-(2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-1-(3-エトキシ-4-(

2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ
酢酸塩

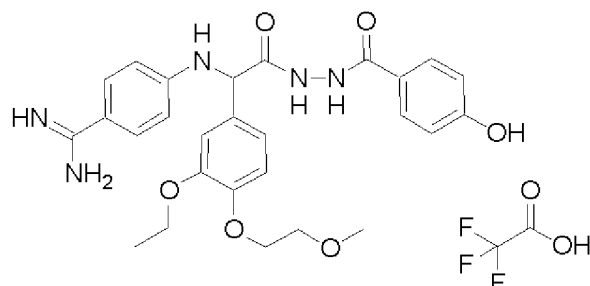
[化394]



Mass spectrum (ESI) m/z : 506 (M+H)⁺

[0489] (実施例 X-235) 4-(1-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2
- (N'-(4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミ
ジン トリフルオロ酢酸塩

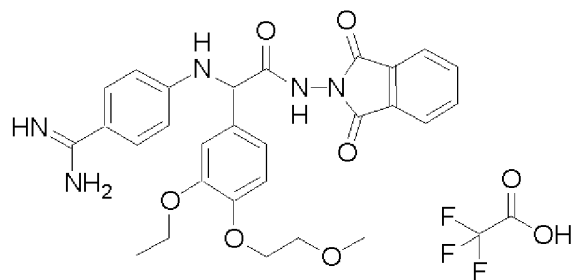
[化395]



Mass spectrum (ESI) m/z : 522 (M+H)⁺

[0490] (実施例 X-236) 2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-N-(1,3-ジオキ
ソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-2-(3-エトキシ-4-(2-メトキシ
エトキシ)フェニル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

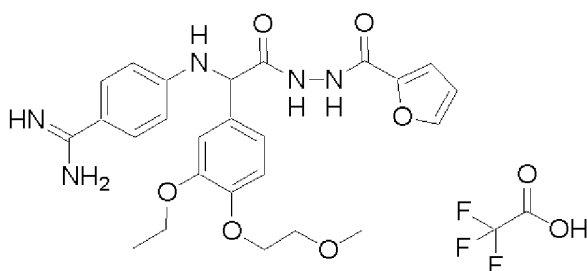
[化396]



Mass spectrum (ESI) m/z : 532 (M+H)⁺

- [0491] (実施例 X-237) 4-(1-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-オキソ-2-(N'-(フラン-2-カルボニル)ヒドラジノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

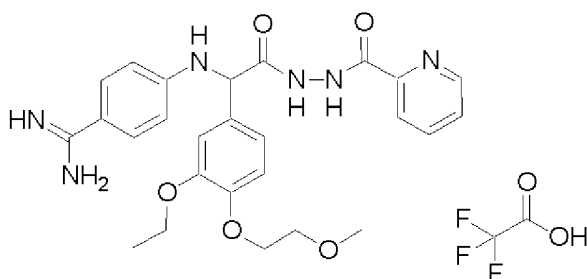
[化397]



Mass spectrum (ESI) m/z : 496 (M+H)⁺

- [0492] (実施例 X-238) 4-(1-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

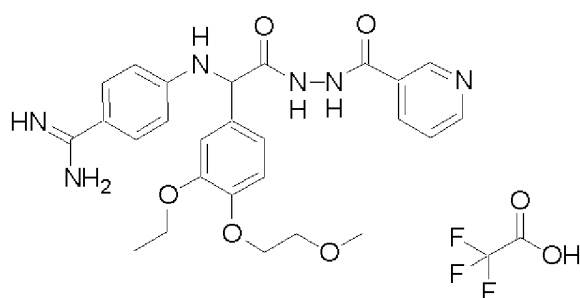
[化398]



Mass spectrum (ESI) m/z : 507 (M+H)⁺

- [0493] (実施例 X-239) 4-(1-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

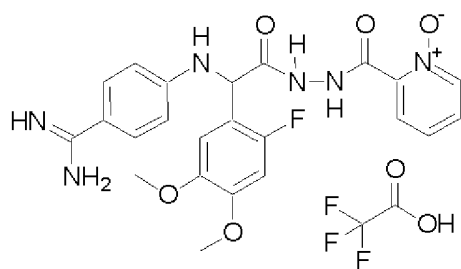
[化399]



Mass spectrum (ESI) m/z : 507 (M+H)⁺

[0494] (実施例 X-240) 4-(1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(1-オキシピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

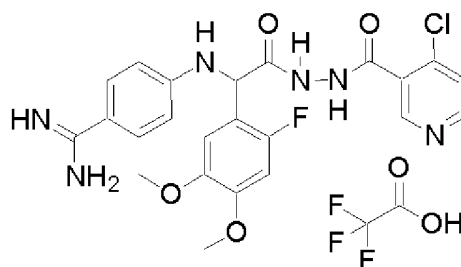
[化400]



Mass spectrum (ESI) m/z : 483 (M+H)⁺

[0495] (実施例 X-241) 4-(2-(N'-(4-クロロピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化401]

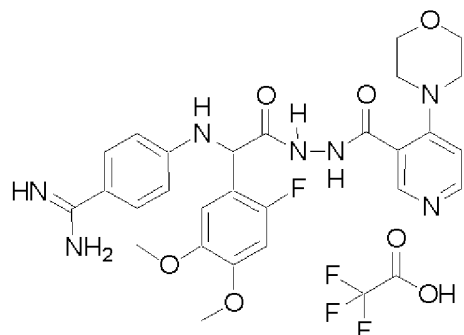


Mass spectrum (ESI) m/z : 501 (M+H)⁺

[0496] (実施例 X-242) 4-(1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-(N'-(4-モルホリン-4-イルピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

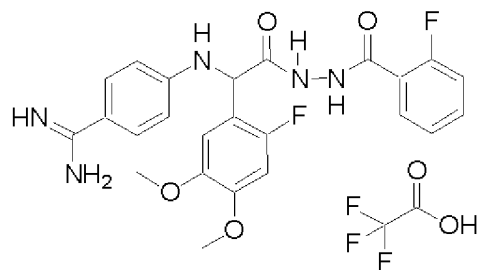
ルアミノ) ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化402]

Mass spectrum (ESI) m/z : 552 ($M+H$)⁺

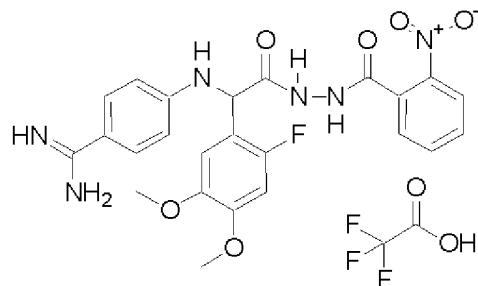
[0497] (実施例 X-243) 4-(2-(N'-(2-フルオロベンゾイル)ヒドラジノ)-1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化403]

Mass spectrum (ESI) m/z : 484 ($M+H$)⁺

[0498] (実施例 X-244) 4-(1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-(N'-(2-ニトロベンゾイル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

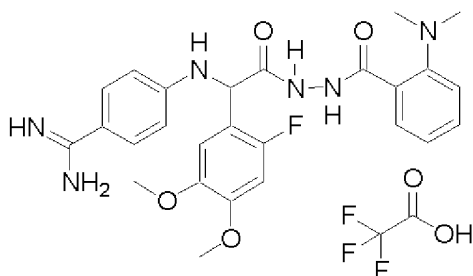
[化404]



Mass spectrum (ESI) m/z : 511 $(M+H)^+$

- [0499] (実施例 X-245) 4-(2-(N'-(2-ジメチルアミノベンゾイル)ヒドラジノ)-1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

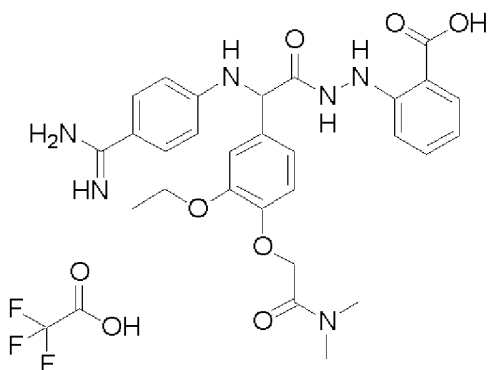
[化405]



Mass spectrum (ESI) m/z : 509 $(M+H)^+$

- [0500] (実施例 X-246) 2-[N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(4-ジメチルカルバモイルメトキシ-3-エトキシフェニル)アセチル]ヒドラジノ]安息香酸
トリフルオロ酢酸塩

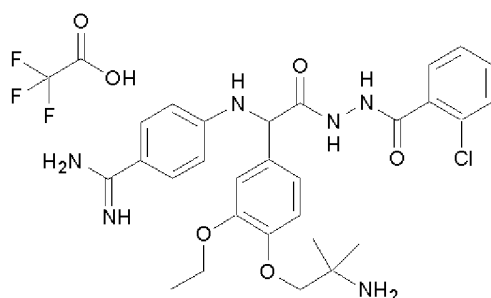
[化406]



Mass spectrum (ESI) m/z : 549 $[(M+1)(M+1)]^+$

- [0501] (実施例 X-247) 4-[1-[4-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-3-エトキシフェニル]-2-[N'-(2-クロロベンゾイル)-ヒドラジノ]-2-オキソエチルアミノ]ベンズアミジン
トリフルオロ酢酸塩

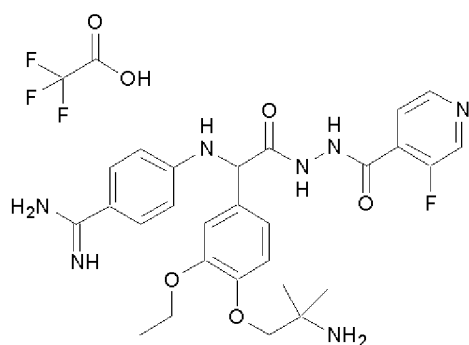
[化407]



Mass spectrum (ESI) m/z : 554 ($M+1$)⁺

[0502] (実施例 X-248) 4-[1-[4-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-3-エトキシフェニル]-2-[N'-(3-フルオロピリジン-4-カルボニル)-ヒドラジノ]-2-オキシエチルアミノ]ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

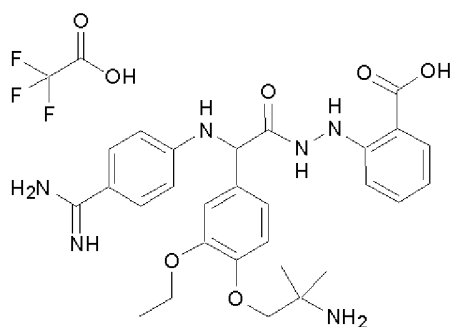
[化408]



Mass spectrum (ESI) m/z : 538 ($M+1$)⁺

[0503] (実施例 X-249) 2-[N'-[2-[4-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-3-エトキシフェニル]-2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)アセチル]ヒドラジノ]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

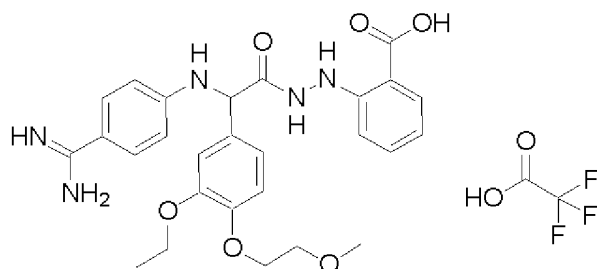
[化409]



Mass spectrum (ESI) m/z : 535 ($M+1$)⁺

- [0504] (実施例 X-250) 2-(N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)アセチル)ヒドラジノ)安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

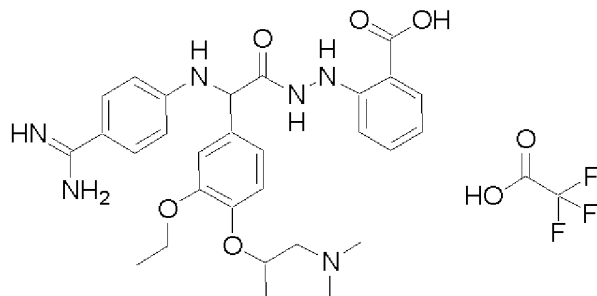
[化410]



Mass spectrum (ESI) m/z : 522 ($M+1$)⁺

- [0505] (実施例 X-251) 2-(N'-(2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(4-(2-ジメチルアミノ-1-メチルエトキシ)-3-エトキシフェニル)アセチル)ヒドラジノ)安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

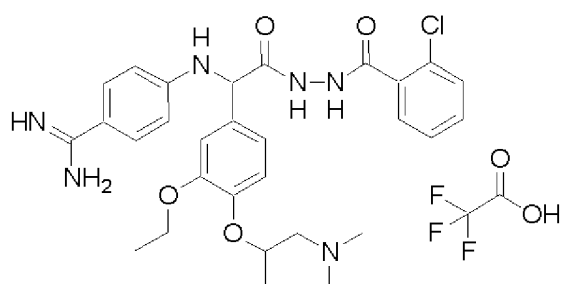
[化411]



Mass spectrum (ESI) m/z : 549 ($M+1$)⁺

- [0506] (実施例 X-252) 4-(2-(N'-(2-クロロベンゾイル)ヒドラジノ)-1-(4-(2-ジメチルアミノ-1-メチルエトキシ)-3-エトキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

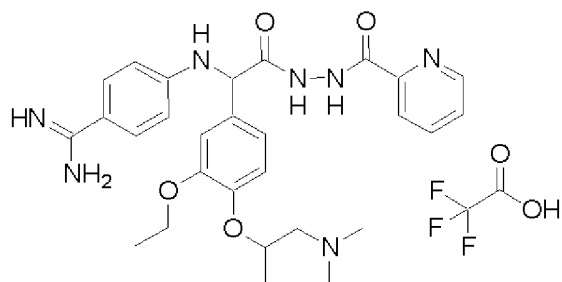
[化412]



Mass spectrum (ESI) m/z : 567 ($M+1$)⁺

[0507] (実施例 X-253) 4-(1-(4-(2-ジメチルアミノ-1-メチルエトキシ)-3-エトキシフェニル)-2-オキソ-2-(N'-(ピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ)エチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

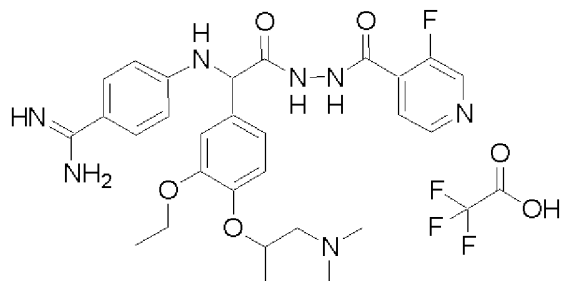
[化413]



Mass spectrum (ESI) m/z : 534 ($M+1$)⁺

[0508] (実施例 X-254) 4-(1-(4-(2-ジメチルアミノ-1-メチルエトキシ)-3-エトキシフェニル)-2-(N'-(3-フルオロピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンズアミジン トリフルオロ酢酸塩

[化414]

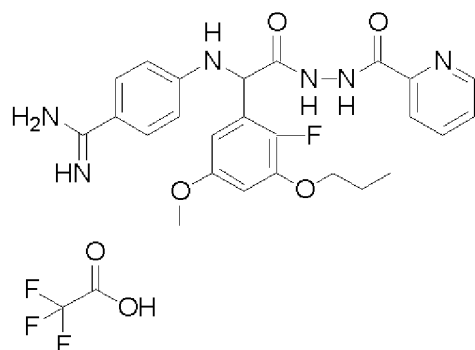


Mass spectrum (ESI) m/z : 552 ($M+1$)⁺

[0509] (実施例 X-255) 4-{1-(2-フルオロ-5-メトキシ-3-プロポキシフェニル)-2-オキソ-2-[N'-(ピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ]エチルアミノ}ベンズ

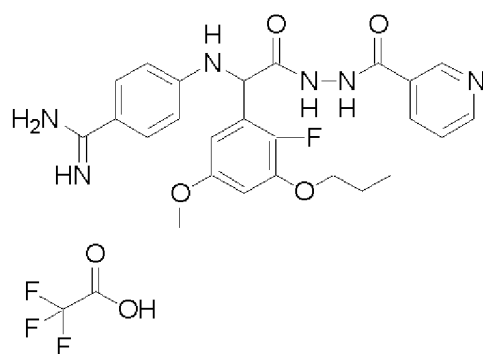
アミジン トリフルオロ酢酸塩

[化415]

Mass spectrum (ESI) m/z : 495 ($M+1$)⁺

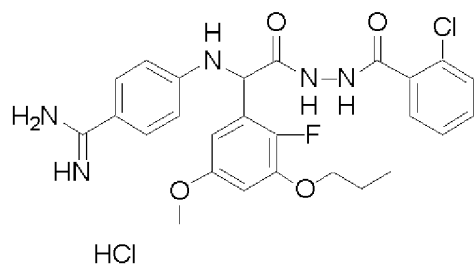
[0510] (実施例 X-256) 4-〔1-(2-フルオロ-5-メトキシ-3-プロポキシフェニル)-2-オキソ-2-[N'-(ピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ]エチルアミノ〕ベンズ
アミジン トリフルオロ酢酸塩

[化416]

Mass spectrum (ESI) m/z : 495 ($M+1$)⁺

[0511] (実施例 X-257) 4-〔2-[N'-(2-クロロベンゾイル)ヒドラジノ]-1-(2-フ
ルオロ-5-メトキシ-3-プロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ〕ベンズアミ
ジン 塩酸塩

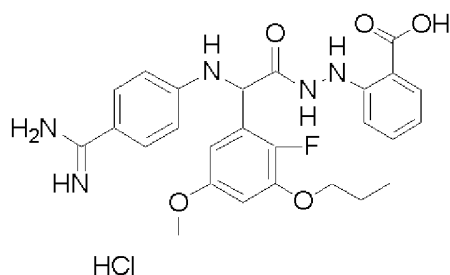
[化417]



Mass spectrum (ESI) m/z : 528 (M+1)⁺

- [0512] (実施例 X-258) 2-[N'-[2-(4-カルバムイミドイルフェニルアミノ)-2-(2-フルオロ-5-メトキシ-3-プロポキシフェニル)アセチル]ヒドラジノ]安息香酸塩酸塩

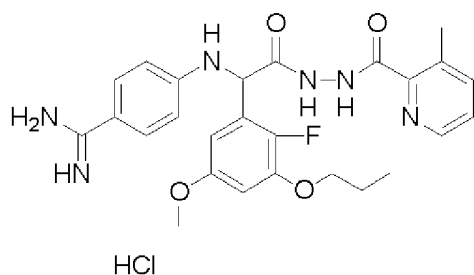
[化418]



Mass spectrum (ESI) m/z : 510 (M+1)⁺

- [0513] (実施例 X-259) 4-{1-(2-フルオロ-5-メトキシ-3-プロポキシフェニル)-2-[N'-(3-メチルピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ]-2-オキソエチルアミノ}ベンズアミジン塩酸塩

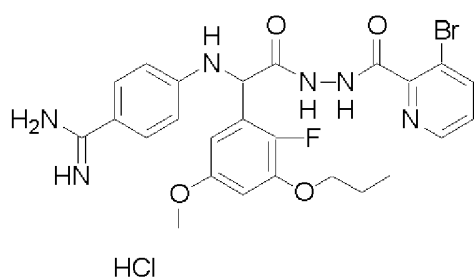
[化419]



Mass spectrum (ESI) m/z : 509 (M+1)⁺

- [0514] (実施例 X-260) 4-[2-[N'-(3-ブロモピリジン-2-カルボニル)ヒドラジノ]-1-(2-フルオロ-5-メトキシ-3-プロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ]ベンズアミジン塩酸塩

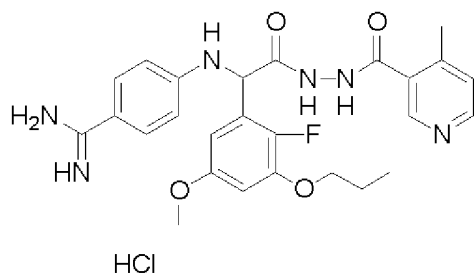
[化420]



Mass spectrum (ESI) m/z : 573 ($M+1$)⁺

- [0515] (実施例 X-261) 4-{1-(2-フルオロ-5-メトキシ-3-プロポキシフェニル)-2-[N'-(4-メチルピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ]-2-オキソエチルアミノ}ベンズアミジン 塩酸塩

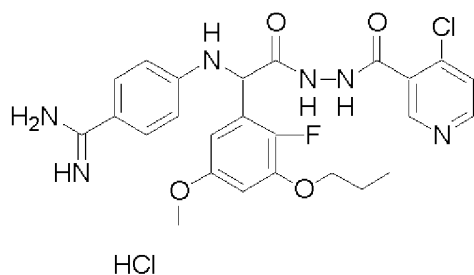
[化421]



Mass spectrum (ESI) m/z : 509 ($M+1$)⁺

- [0516] (実施例 X-262) 4-[2-[N'-(4-クロロピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ]-1-(2-フルオロ-5-メトキシ-3-プロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミノ]ベンズアミジン 塩酸塩

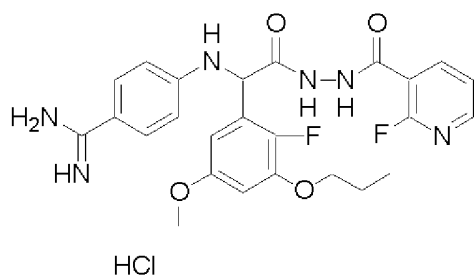
[化422]



Mass spectrum (ESI) m/z : 529 ($M+1$)⁺

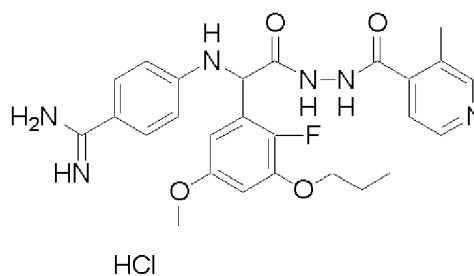
- [0517] (実施例 X-263) 4-{1-(2-フルオロ-5-メトキシ-3-プロポキシフェニル)-2-[N'-(2-フルオロピリジン-3-カルボニル)ヒドラジノ]-2-オキソエチルアミノ}ベンズアミジン 塩酸塩

[化423]

Mass spectrum (ESI) m/z : 513 ($M+1$)⁺

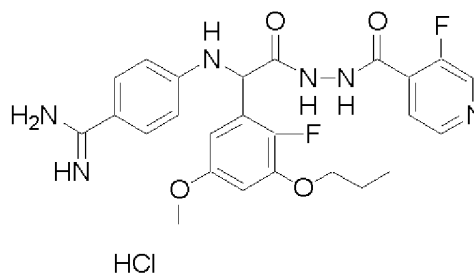
[0518] (実施例 X-264) 4-{1-(2-フルオロ-5-メトキシ-3-プロポキシフェニル)-2-[N'-(3-メチルピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ]-2-オキソエチルアミノ}ベンズアミジン 塩酸塩

[化424]

Mass spectrum (ESI) m/z : 509 ($M+1$)⁺

[0519] (実施例 X-265) 4-{1-(2-フルオロ-5-メトキシ-3-プロポキシフェニル)-2-[N'-(3-フルオロピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ]-2-オキソエチルアミノ}ベンズアミジン 塩酸塩

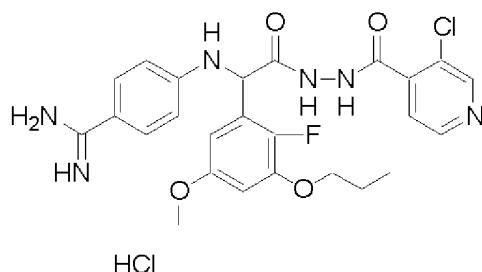
[化425]

Mass spectrum (ESI) m/z : 513 ($M+1$)⁺

[0520] (実施例 X-266) 4-[2-[N'-(3-クロロピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ]-1-(2-フルオロ-5-メトキシ-3-プロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミ

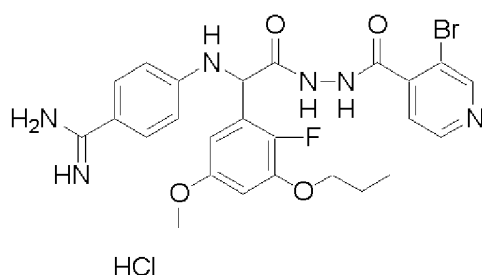
ノ]ベンズアミジン 塩酸塩

[化426]

Mass spectrum (ESI) m/z : 529 ($M+1$)⁺

[0521] (実施例 X-267)4-[2-[N'-(3-ブロモピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ]-1-(2-フルオロ-5-メキシ-3-プロポキシフェニル)-2-オキソエチルアミ
ノ]ベンズアミジン 塩酸塩

[化427]

Mass spectrum (ESI) m/z : 573 ($M+1$)⁺

[0522] (薬理試験例1)

[血液凝固第VIIa因子に対する阻害活性]

[0523] (1) 方法

本発明化合物の濃度が10mmol/Lであるジメチルスルホキシド(DMSO)溶液を調製した(10mmol/L化合物溶液)。

トリス-ヒドロキシメチルアミノメタン-プレセット(Trisプレセット)(SIGMA社製 カタログ番号T8293)一包、塩化ナトリウム(NaCl)8.8g、ウシ血清アルブミン(BSA)1gを水1Lに溶解し、Tris-BSA緩衝液(100mmol/L Tris, 0.15mol/L NaCl, 0.1% BSA, pH7.4)を調製した。

上記10mmol/L化合物溶液(20 μ L)に上記Tris-BSA緩衝液(180 μ L)を加え

た。当該混合溶液に対して、上記Tris-BSA緩衝液を用いて10倍希釈系列を実施し、化合物の濃度が1.0mmol/L、100、10、1および0.1 μ mol/Lである各溶液をそれぞれ作製した(1.0mmol~0.1 μ mol/Lの各化合物溶液)。

DMSOを上記Tris-BSA緩衝液で10倍に希釈した溶液をコントロールとして準備した(コントロール10%溶液)。

Trisプレセット一包、NaCl(8.8g)、BSA(1g)を水(約900mL)に溶解し、次いで1mol/L塩化カルシウム(CaCl_2)水溶液(15mL)、1mg/mLセファリン(Cephalin)水溶液(30mL)を加え、全量が1Lになるように水を加えた。次いでこの溶液に、ヒト組織因子(TF)標品(Calbiochem社製、カタログ番号612151)の濃度が10nmol/LとなるようにTF標品(450 μ g)を加え、次いで、ヒト血液凝固第7因子(Factor VIIa)精製標品(Enzyme Research Laboratories社製、カタログ番号HFVIIa)の濃度が5nmol/LとなるようにFactor VIIa精製標品(250 μ g)を加え、酵素溶液を調製した(10mmol/L Tris-HCl, 0.15mol/L NaCl, 15mmol/L CaCl_2 , 30 μ g/mL Cephalin, 1mg/mL BSA, 10nmol/L TF, 5nmol/L Factor VIIa)。

上記酵素反応液110 μ Lに1.0mmol~0.1 μ mol/Lの上記各化合物溶液を15 μ L加え、次いで1.0mmol/Lの合成発色基質溶液(spectrozyme VII)を25 μ L加え、室温にて40分間静置した。その後、溶液中に遊離した4-ニトロアニリドの量を吸光度測定(405nm)により定量した。

上記化合物溶液のかわりに上記コントロール10%溶液を用いて、コントロールとして同様に測定した。

当該測定により本発明の各化合物100 μ mol/Lから1.0nmol/L存在下での酵素反応阻害率を得た。これらの各化合物濃度での酵素反応阻害率について非線形回帰分析し、各化合物の血液凝固第VIIa因子に対する阻害活性のIC₅₀値を算出した。

[0524] (2)結果

表1に、各化合物における、血液凝固第VIIa因子に対する阻害活性のIC₅₀値(IC₅₀ FVIIa(μ M))を示す。

[0525] [表1]

	IC50 of FVIIa (mM)		IC50 of FVIIa (mM)
実施例2	0.096	実施例60	0.203
実施例3	0.051	実施例61	0.184
実施例9	0.316	実施例72	0.259
実施例10	0.233	実施例76	0.169
実施例23	0.255	実施例78	0.049
実施例25	0.084	実施例81	0.078
実施例27	0.069	実施例X-246	0.165
実施例32	0.110	実施例X-247	0.336
実施例33	0.057	実施例X-248	0.173
実施例34	0.063	実施例X-251	0.166
実施例53	0.164	実施例X-252	0.098
実施例56	0.198	実施例X-254	0.050

[0526] (薬理試験例2)

[血液凝固時間延長作用]

[0527] (1) 方法

本発明化合物の濃度が10mmol/Lであるジメチルスルホキシド(DMSO)溶液を調製した(10mmol/L化合物溶液)。

トリス-ヒドロキシメチルアミノメタン-プレセット(Trisプレセット)(SIGMA社製 カタログ番号T8293)一包、塩化ナトリウム(NaCl)8.8g、ウシ血清アルブミン(BSA)1gを水1Lに溶解し、Tris-BSA緩衝液(100mmol/L Tris, 0.15mol/L NaCl, 0.1% BSA, pH7.4)を調製した。上記10mmol/L化合物溶液(20 μ L)に上記Tris-BSA緩衝液(180 μ L)を加えた。当該混合溶液に対して、上記Tris-BSA緩衝液を用いて1000, 300, 100, 30, 10, 3および1 μ mol/Lの化合物溶液を作製した。

DMSOを上記Tris-BSA緩衝液で10倍に希釈した溶液をコントロールとして準備した(コントロール10%溶液)。

外因系凝固の指標であるプロトロンビン時間の測定はヒト正常血漿90 μ Lに上記化合物溶液10 μ Lを加え、37℃にて3分以上インキュベーションした。そこに37℃に加熱しておいた0.5単位/mLのヒトロンボプラスチン溶液(トロンボレルS、デイドベ

ーリングマールブルグ社製、カタログ番号:GTS-200A)を100 μ L加え、血液を凝固させた。血液凝固時間はスチールボール法により計測した。

当該測定により本発明の各化合物100、30、10、3、1、0.3および0.1 μ mol/L存在下での血液凝固時間を測定した。これらの各化合物濃度での血液凝固時間について、コントロールの凝固時間と比べて10%延長する化合物濃度を算出した。

[0528] (2) 結果

表2に、各化合物における血液凝固時間について、コントロールの凝固時間と比べて10%延長する化合物濃度(h PT x1.1(μ M))を示す。

[0529] [表2]

	h PT x1.1 (mM)		h PT x1.1 (mM)
実施例2	1.00	実施例60	0.30
実施例3	1.00	実施例61	0.41
実施例9	1.30	実施例72	1.20
実施例10	1.20	実施例76	0.63
実施例23	1.20	実施例78	0.42
実施例25	1.20	実施例81	1.20
実施例27	0.74	実施例X-246	0.90
実施例32	0.80	実施例X-247	0.80
実施例33	1.10	実施例X-248	0.83
実施例34	1.40	実施例X-251	0.68
実施例53	0.65	実施例X-252	0.76
実施例56	0.41	実施例X-254	0.59

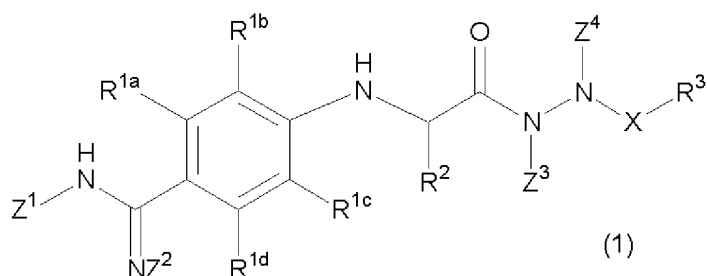
産業上の利用可能性

[0530] 本発明の化合物は、優れた血液凝固の抑制作用を有し、より安全で、適度な物理化学的な安定性を有するので、医薬、特に血栓形成に伴う疾患の治療または予防に有用な医薬となり得る。

請求の範囲

[1] 一般式(1)

[化1]



[式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} は、それぞれ独立して水素原子、C1-6アルキル基またはハロゲン原子を意味する。

R^2 は、下記A1群から選択される1~5個の置換基を有してもよいフェニル基を意味する。

R^3 は、水素原子、C1-6アルキル基、下記A1群から選択される1~5個の置換基を有してもよいC3-8シクロアルキル基、下記A1群から選択される1~5個の置換基を有してもよい5または6員非芳香族ヘテロ環式基、下記A1群から選択される1~5個の置換基を有してもよいC6-10アリアル基、下記A1群から選択される1~5個の置換基を有してもよい5~10員ヘテロアリアル基、下記A1群から選択される1~5個の置換基を有してもよいC6-10アリアルメチル基、下記A1群から選択される1~5個の置換基を有してもよいC6-10アリアルアミノ基、下記A1群から選択される1~5個の置換基を有してもよい5~10員ヘテロアリアルメチル基または下記A1群から選択される1~5個の置換基を有してもよい5~10員ヘテロアリアルアミノ基を意味する。

Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、それぞれ独立して水素原子またはC1-6アルキル基を意味する。

Z^4 は、水素原子またはC1-6アルキル基を意味する。

Xは、単結合、 $-\text{SO}_2-$ 基、 $-\text{CO}-$ 基または $-\text{CS}-$ 基を意味する。

A1群は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ニトロ基、下記B1群から選択される1~3個の置換基を有してもよいC1-6アルキル

基、下記C1群から選択される1～5個の置換基を有していてもよいC3－8シクロアルキル基、C2－6アルケニル基、C2－6アルキニル基、下記B1群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいC1－6アルコキシ基、下記C1群から選択される1～5個の置換基を有していてもよいC3－8シクロアルキルオキシ基、C2－6アルケニルオキシ基、C2－6アルキニルオキシ基、C1－6アルキルチオ基、C1－6アルキルスルフィニル基、C1－6アルキルスルホニル基、C2－7アルキルカルボニル基、下記C1群から選択される1～5個の置換基を有していてもよいC6－10アリール基、下記C1群から選択される1～5個の置換基を有していてもよいC6－10アリールオキシ基、下記C1群から選択される1～5個の置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、下記C1群から選択される1～5個の置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリールオキシ基、下記C1群から選択される1～5個の置換基を有していてもよい5または6員非芳香族ヘテロ環式基、下記C1群から選択される1～5個の置換基を有していてもよい5または6員非芳香族ヘテロ環オキシ基および式 $-NR^{1t}-R^{2t}$ (式中、 R^{1t} および R^{2t} は、それぞれ独立して水素原子、C1－6アルキル基、C2－7アルキルカルボニル基、下記C1群から選択される1～5個の置換基を有していてもよいC6－10アリール基または下記C1群から選択される1～5個の置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。

B1群は、ハロゲン原子、C1－6アルコキシ基、C3－8シクロアルキル基、アミノ基、モノ(C1－6アルキル)アミノ基、ジ(C1－6アルキル)アミノ基、カルバモイル基、モノ(C1－6アルキル)アミノカルボニル基、ジ(C1－6アルキル)アミノカルボニル基、下記C1群から選択される1～5個の置換基を有していてもよいC6－10アリール基および下記C1群から選択される1～5個の置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基からなる群を意味する。

C1群は、ハロゲン原子、C1－6アルキル基およびC1－6アルコキシ基からなる群を意味する。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[2] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} が、水素原子である、請求項1に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[3] Z^1 が、水素原子である、請求項1または2に記載の化合物もしくはその塩またはそ

れらの水和物。

- [4] Z^2 が、水素原子である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [5] Z^3 が、水素原子である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [6] Z^4 が、水素原子である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [7] Xが、単結合、 $-\text{SO}_2-$ 基または $-\text{CO}-$ 基である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [8] Xが、単結合または $-\text{CO}-$ 基である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [9] R^2 が、下記A2群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいフェニル基である、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物：

<A2群>

下記B2群から選ばれる基を有していてもよいC1－6アルコキシ基、C1－6アルキル基、C1－6アルコキシC1－6アルキル基、C3－8シクロアルキルオキシ基、C2－6アルケニルオキシ基、C2－6アルキニルオキシ基、ベンジルオキシ基、ピリジルメトキシ基、水酸基およびハロゲン原子からなる群。

<B2群>

フッ素原子、C1－6アルコキシ基、アミノ基、モノ(C1－6アルキル)アミノ基、ジ(C1－6アルキル)アミノ基、カルバモイル基、モノ(C1－6アルキル)アミノカルボニル基およびジ(C1－6アルキル)アミノカルボニル基からなる群。

- [10] R^2 が、下記A3群から選択される2～3個の置換基を有するフェニル基である、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物：

<A3群>

下記B3群から選ばれる基を有していてもよいC1－6アルコキシ基、C2－6アルケニルオキシ基、水酸基およびハロゲン原子からなる群。

<B3群>

フッ素原子、C1-6アルコキシ基、アミノ基、モノ(C1-6アルキル)アミノ基、ジ(C1-6アルキル)アミノ基およびジ(C1-6アルキル)アミノカルボニル基からなる群。

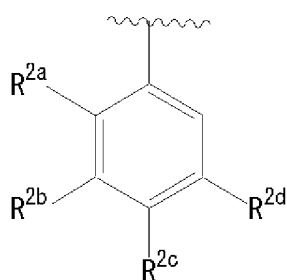
- [11] R^2 が、下記A4群から選択される2~3個の置換基を有するフェニル基である、請求項1~8のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物:

<A4群>

メキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、n-プロポキシ基、ジメチルアミノカルボニルメキシ基、2-ジメチルアミノエトキシ基、2-アミノ-2-メチルプロポキシ基、2-ジメチルアミノ-1-メチルエトキシ基、2-メトキシエトキシ基、アリルオキシ基、水酸基、フッ素原子および2-フルオロエトキシ基からなる群。

- [12] R^2 が、式

[化2]



(式中、 R^{2a} は、水素原子またはフッ素原子を意味する。

R^{2b} は、水素原子、メキシ基、イソプロポキシ基、n-プロポキシ基、アリルオキシ基または2-フルオロエトキシ基を意味する。

R^{2c} および R^{2d} はそれぞれ独立して、水素原子、メキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、n-プロポキシ基、ジメチルアミノカルボニルメキシ基、2-ジメチルアミノエトキシ基、2-アミノ-2-メチルプロポキシ基、2-ジメチルアミノ-1-メチルエトキシ基、2-メトキシエトキシ基、アリルオキシ基、水酸基、フッ素原子および2-フルオロエトキシ基を意味する。)で表わされる2~3個の置換基を有するフェニル基である、請求項1~8のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- [13] R^2 が、3-エトキシ-4-ジメチルアミノカルボニルメキシフェニル基、3, 4-ジアリ

ルオキシフェニル基、3-エトキシ-4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル基、3-エトキシ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル基、3,4-ジエトキシフェニル基、3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル基、3-エトキシ-6-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル基、3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル基、3-メトキシ-4-イソプロポキシフェニル基、3,4-ジメトキシ-6-フルオロフェニル基、3,4,5-トリメトキシフェニル基、3-メトキシ-5-n-プロポキシ-6-フルオロフェニル基、3-メトキシ-5-アリルオキシ-6-フルオロフェニル基、3-メトキシ-5-イソプロポキシ-6-フルオロフェニル基、3-メトキシ-5-(2-フルオロエトキシ)-6-フルオロフェニル基、4-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-3-エトキシフェニル基または4-(2-ジメチルアミノ-1-メチルエトキシ)-3-エトキシフェニル基である、請求項1~8のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- [14] R^3 が、下記D1群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい5または6員非芳香族ヘテロ環式基、下記D1群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいフェニル基、下記D1群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、下記D1群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいC6-10アリールメチル基または下記D1群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリールメチル基である、請求項1~13のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物：

<D1群>

水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、C2-7アルキルカルボニル基、C1-6アルキル基、1~3個のハロゲン原子を有するC1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキルチオ基、C1-6アルキルスルホニル基、アミノ基、モノ(C1-6アルキル)アミノ基、ジ(C1-6アルキル)アミノ基、モノ(C2-7アルキルカルボニル)アミノ基、ジ(C2-7アルキルカルボニル)アミノ基、フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、5-テトラゾリル基、ピロリル基およびモルホリノ基からなる群。

- [15] R^3 が、フェニル基、インダゾリル基、フリル基、ピリジル基、N-オキシピリジル基、ピリジニル基、チエニル基、ピラジニル基、ベンゾトリアゾリル基、ピリドニル基、ベンジ

ル基、ピリジルメチル基またはチエニルメチル基である、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物(ただし、当該R³は、下記D2群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい。):

<D2群>

水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、アセチル基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、ベンジルオキシ基、フェノキシ基、メチルチオ基、メチルスルホニル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、フェニル基、5-テトラゾリル基、ピロリル基およびモルホリノ基からなる群。

- [16] R³が、(1)水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アセチルアミノ基、メチルスルホニル基およびメトキシ基からなる群から選択される基を有していてもよいフェニル基、(2)フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、ジメチルアミノ基およびカルボキシ基からなる群から選択される基を有していてもよいピリジル基、(3)N-オキシピリジル基、(4)ピリミジニル基、(5)N-メチルピリドニル基、(6)ピリジルメチル基または(7)チエニルメチル基である、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- [17] R³が、2-ピリジル基、3-ブロモピリジン-2-イル基、3-カルボキシピリジン-2-イル基、3-メチルピリジン-2-イル基、3-ピリジル基、2-クロロピリジン-3-イル基、2-フルオロピリジン-3-イル基、2-メチルピリジン-3-イル基、4-クロロピリジン-3-イル基、4-メチルピリジン-3-イル基、2-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル基、4-ピリジル基、3-ブロモピリジン-4-イル基、3-クロロピリジン-4-イル基、3-フルオロピリジン-4-イル基、3-メチルピリジン-4-イル基、2-ピリミジニル基、(ピリジン-N-オキシド)-3-イル基、(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、3-ピリジルメチル基、3-チエニルメチル基、N-メチル-2-ピリドン-5-イル基、N-メチル-4-ピリドン-3-イル基、フェニル基、2-ブロモフェニル基、2-クロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、2-シアノフェニル基、2-カルボキシフェニル基、2-ニトロフェニル基、2-メトキシフェニル基、2-メチルスルホ

ニルフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基または4-ヒドロキシフェニル基である、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[18] 請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬。

[19] 請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する、血栓形成に起因する疾患の治療または予防剤。

[20] 請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する、下記E1群から選択される疾患の治療または予防剤：

<E1群>

血栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、心筋梗塞、血管再狭窄、播種性血管内血液凝固症候群および悪性腫瘍からなる群。

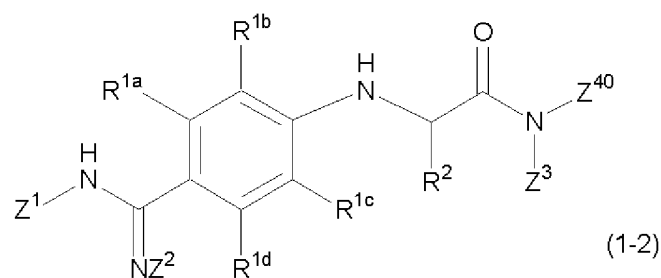
[21] 請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する、下記E2群から選択される疾患の治療または予防剤：

<E2群>

血栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、心筋梗塞、血管再狭窄および播種性血管内血液凝固症候群からなる群。

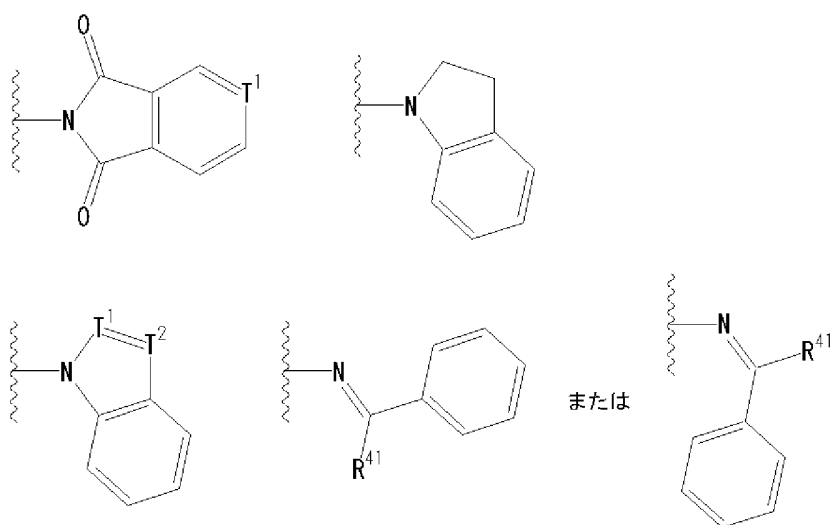
[22] 一般式(1-2)

[化3]



[式中、Z⁴⁰は、モルホリノ基、式

[化4]



(式中、 R^{41} は水素原子またはC1－6アルキル基を意味する。 T^1 および T^2 はそれぞれ独立して、メチン基または窒素原子を意味する。)で表わされる基を意味する(当該 Z^{40} は、請求項1記載のA1群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい。)

。

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、請求項1記載の R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 とそれぞれ同意義である。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/018853

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C257/18(2006.01), **A61K31/16**(2006.01), **A61K31/196**(2006.01), **A61K31/275**(2006.01), **A61K31/341**(2006.01), **A61K31/381**(2006.01), **A61K31/4035**(2006.01), **A61K31/404**(2006.01), **A61K31/417**(2006.01), **A61K31/4178** (2006.01),

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)

C07C257/18(2006.01), **A61K31/16**(2006.01), **A61K31/196**(2006.01), **A61K31/275**(2006.01), **A61K31/341**(2006.01), **A61K31/381**(2006.01), **A61K31/4035**(2006.01), **A61K31/404**(2006.01), **A61K31/417**(2006.01), **A61K31/4178** (2006.01),

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2003-534311 A (F. Hoffmann-La Roche AG.), 18 November, 2003 (18.11.03) & US 2002/4608 A1 & EP 1289939 A1	1-22
A	JP 2003-535844 A (Aventis Pharma Deutschland GmbH.), 02 December, 2003 (02.12.03) & US 2002/52417 A1 & EP 1162194 A1	1-22
A	WO 99/10316 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 March, 1999 (04.03.99) & EP 1020434 A1	1-22

☐ 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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 December, 2005 (06.12.05)

Date of mailing of the international search report
20 December, 2005 (20.12.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/018853

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K31/4192(2006.01), A61K31/44(2006.01), A61K31/4402(2006.01),
A61K31/4406(2006.01), A61K31/4409(2006.01), A61K31/455(2006.01),
A61K31/47(2006.01), A61K31/4965(2006.01), A61K31/50(2006.01),
A61K31/505(2006.01), A61K31/5375(2006.01), A61K31/5377(2006.01),
A61P7/02(2006.01), A61P9/10(2006.01), A61P35/00(2006.01),
C07C311/49(2006.01), C07C317/44(2006.01), C07C327/56(2006.01),
C07C337/06(2006.01), C07D209/08(2006.01), C07D209/48(2006.01),
C07D213/30(2006.01), C07D213/56(2006.01), C07D213/71(2006.01),
C07D213/76(2006.01), C07D213/80(2006.01), C07D213/86(2006.01),
C07D213/87(2006.01), C07D213/89(2006.01), C07D215/38(2006.01),
C07D233/88(2006.01), C07D237/20(2006.01), C07D239/28(2006.01),
C07D239/42(2006.01), C07D241/24(2006.01), C07D249/18(2006.01),
C07D295/22(2006.01), C07D307/68(2006.01), C07D333/24(2006.01)

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61K31/4192(2006.01), A61K31/44(2006.01), A61K31/4402(2006.01),
A61K31/4406(2006.01), A61K31/4409(2006.01), A61K31/455(2006.01),
A61K31/47(2006.01), A61K31/4965(2006.01), A61K31/50(2006.01),
A61K31/505(2006.01), A61K31/5375(2006.01), A61K31/5377(2006.01),
A61P7/02(2006.01), A61P9/10(2006.01), A61P35/00(2006.01),
C07C311/49(2006.01), C07C317/44(2006.01), C07C327/56(2006.01),
C07C337/06(2006.01), C07D209/08(2006.01), C07D209/48(2006.01),
C07D213/30(2006.01), C07D213/56(2006.01), C07D213/71(2006.01),
C07D213/76(2006.01), C07D213/80(2006.01), C07D213/86(2006.01),
C07D213/87(2006.01), C07D213/89(2006.01), C07D215/38(2006.01),
C07D233/88(2006.01), C07D237/20(2006.01), C07D239/28(2006.01),
C07D239/42(2006.01), C07D241/24(2006.01), C07D249/18(2006.01),
C07D295/22(2006.01), C07D307/68(2006.01), C07D333/24(2006.01)

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. **C07C257/18** (2006.01), **A61K31/16** (2006.01), **A61K31/196** (2006.01), **A61K31/275** (2006.01), **A61K31/341** (2006.01), **A61K31/381** (2006.01), **A61K31/4035** (2006.01), **A61K31/404** (2006.01), **A61K31/417** (2006.01), **A61K31/4178** (2006.01), **A61K31/4192** (2006.01), **A61K31/44** (2006.01), **A61K31/4402** (2006.01),

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. **C07C257/18** (2006.01), **A61K31/16** (2006.01), **A61K31/196** (2006.01), **A61K31/275** (2006.01), **A61K31/341** (2006.01), **A61K31/381** (2006.01), **A61K31/4035** (2006.01), **A61K31/404** (2006.01), **A61K31/417** (2006.01), **A61K31/4178** (2006.01), **A61K31/4192** (2006.01), **A61K31/44** (2006.01), **A61K31/4402** (2006.01),

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

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

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
A	JP 2003-534311 A (エフ・ホフマン・ローシュ・アーゲー) 2003. 11. 18 & US 2002/4608 A1 & EP 1289939 A1	1-22
A	JP 2003-535844 A (アベンティス・ファーマ・ドイチュラント・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング) 2003. 12. 02 & US 2002/52417 A1 & EP 1162194 A1	1-22
A	WO 99/10316 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 1999. 03. 04 & EP 1020434 A1	1-22

☒ 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、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、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

06. 12. 2005

国際調査報告の発送日

20. 12. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
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)

前田 憲彦

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

8318

発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））の続き

A61K31/4406 (2006.01), **A61K31/4409** (2006.01), **A61K31/455** (2006.01), **A61K31/47** (2006.01), **A61K31/4965** (2006.01), **A61K31/50** (2006.01), **A61K31/505** (2006.01), **A61K31/5375** (2006.01), **A61K31/5377** (2006.01), **A61P7/02** (2006.01), **A61P9/10** (2006.01), **A61P35/00** (2006.01), **C07C311/49** (2006.01), **C07C317/44** (2006.01), **C07C327/56** (2006.01), **C07C337/06** (2006.01), **C07D209/08** (2006.01), **C07D209/48** (2006.01), **C07D213/30** (2006.01), **C07D213/56** (2006.01), **C07D213/71** (2006.01), **C07D213/76** (2006.01), **C07D213/80** (2006.01), **C07D213/86** (2006.01), **C07D213/87** (2006.01), **C07D213/89** (2006.01), **C07D215/38** (2006.01), **C07D233/88** (2006.01), **C07D237/20** (2006.01), **C07D239/28** (2006.01), **C07D239/42** (2006.01), **C07D241/24** (2006.01), **C07D249/18** (2006.01), **C07D295/22** (2006.01), **C07D307/68** (2006.01), **C07D333/24** (2006.01)

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））の続き

A61K31/4406 (2006.01), **A61K31/4409** (2006.01), **A61K31/455** (2006.01), **A61K31/47** (2006.01), **A61K31/4965** (2006.01), **A61K31/50** (2006.01), **A61K31/505** (2006.01), **A61K31/5375** (2006.01), **A61K31/5377** (2006.01), **A61P7/02** (2006.01), **A61P9/10** (2006.01), **A61P35/00** (2006.01), **C07C311/49** (2006.01), **C07C317/44** (2006.01), **C07C327/56** (2006.01), **C07C337/06** (2006.01), **C07D209/08** (2006.01), **C07D209/48** (2006.01), **C07D213/30** (2006.01), **C07D213/56** (2006.01), **C07D213/71** (2006.01), **C07D213/76** (2006.01), **C07D213/80** (2006.01), **C07D213/86** (2006.01), **C07D213/87** (2006.01), **C07D213/89** (2006.01), **C07D215/38** (2006.01), **C07D233/88** (2006.01), **C07D237/20** (2006.01), **C07D239/28** (2006.01), **C07D239/42** (2006.01), **C07D241/24** (2006.01), **C07D249/18** (2006.01), **C07D295/22** (2006.01), **C07D307/68** (2006.01), **C07D333/24** (2006.01)