

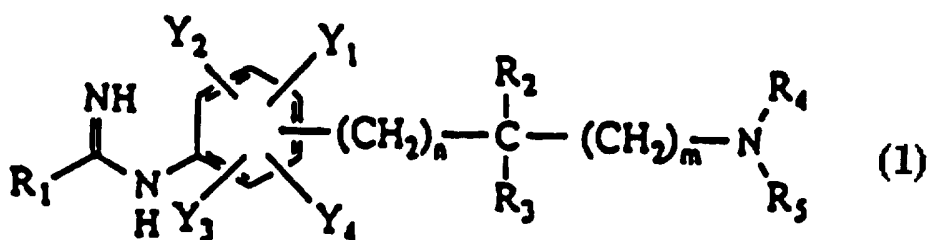


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07C 279/18, 279/30, 335/16, C07D 295/135, A61K 31/155, 31/27, 31/275, 31/195, 31/21, 31/40	A1	(11) 国際公開番号 WO96/18608 (43) 国際公開日 1996年6月20日(20.06.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/02540 (22) 国際出願日 1995年12月12日(12.12.95) (30) 優先権データ 特願平6/336795 1994年12月12日(12.12.94) JP PCT/JP95/01135 1995年6月7日(07.06.95) WO (34) 先の出願たる広域出願または国際出願がその国についてされた国の国名 JP et al. (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115 東京都北区浮間五丁目5番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 本多利雄(HONDA, Toshio)[JP/JP] 〒114 東京都北区滝野川5-41-1-503 Tokyo, (JP) 牧野俊彦(MAKINO, Toshihiko)[JP/JP] 長藤寿昭(NAGAFUJI, Toshiaki)[JP/JP] 紀藤 康(KITOH, Yasushi)[JP/JP] 木村伸彰(KIMURA, Nobuaki)[JP/JP] 〒412 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka, (JP)		(74) 代理人 弁理士 湯浅恭三, 外(YUASA, Kyozeo et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(KE, LS, MW, SD, SZ, UG). 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : ANILINE DERIVATIVES HAVING NITROGEN MONOXIDE SYNTHASE INHIBITORY ACTIVITY

(54) 発明の名称 一酸化窒素合成酵素阻害作用を有するアニリン誘導体

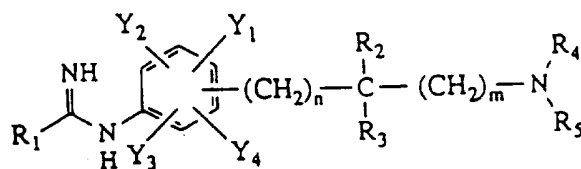


(57) Abstract

A compound represented by general formula (1), or possible stereoisomers and optical isomers thereof, and medicinally acceptable salts of these, (wherein R₁ represents SR₆ or NR₇R₈; R₆ represents C₁-C₆ alkyl, etc.; R₇ represents hydrogen, C₁-C₆ alkyl or nitro; R₈ represents hydrogen or C₁-C₆ alkyl; R₂ and R₃ represent each hydrogen, C₁-C₆ alkyl, etc.; R₄ represents hydrogen, C₁-C₆ alkyl or amidino wherein the amine moiety may be substituted by alkyl or nitro; R₅ represents hydrogen or C₁-C₆ alkyl; Y₁, Y₂, Y₃ and Y₄ may be the same or different and each represents hydrogen, halogeno, C₁-C₆ alkoxy, etc.; and n and m represent each an integer of 0 or 1). The compound has a potent nitrogen monoxide synthase inhibitory activity and is useful as a remedy for cerebrovascular disorder.

(57) 要約

一般式 (1)



(1)

(式中、 R_1 は、 SR_6 または NR_7R_8 を示し； R_6 は、炭素数1～6のアルキル基等を示し； R_7 は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基またはニトロ基を示し； R_8 は、水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示し； R_2 、 R_3 は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基等を示し； R_4 は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基またはアミン部分がアルキル基もしくはニトロ基で置換されていてよいアミジノ基を示し； R_5 は、水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示し； Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 は、同一または異なっているが、各々、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルコキシ基等を示し； n 、 m は、各々、0または1の整数を示す)

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

情報としての用途のみ

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

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

明 細 書

一酸化窒素合成酵素阻害作用を有するアニリン誘導体

技術分野

本発明は、N置換アニリン誘導体、さらに詳しくは一酸化窒素合成酵素 (nitric oxide synthase, NOS) 阻害作用を有し、一酸化窒素 (nitric oxide, NO) 生成を抑制することにより、過剰なNO或いはNOの代謝産物の関与が考えられている脳血管障害、特に、閉塞性脳血管障害に於ける病態を始めとして、頭部外傷、痙攣、頭痛や痛み、モルヒネ耐性や依存、アルツハイマー病、パーキンソン氏病、敗血症ショック、慢性関節リウマチ、変形性関節症、ウイルス性または非ウイルス性感染症、糖尿病に対して有用な一般式(1)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩とこれらを有効成分として含有することを特徴とする予防及び治療剤に関する。

15 背景技術

何らかの機序により脳動脈や頸部動脈に閉塞またはかん流圧低下が生じ、脳組織に虚血性壊死を生じた状態を脳梗塞と呼ぶ。脳梗塞は、その機序により脳塞栓と脳血栓に大別される。即ち、心内血栓や稀に動脈壁血栓が剥離して脳動脈に塞栓を生じたものを脳塞栓、また主として脳動脈の硬化性病変を基盤に、血液粘度の上昇やかん流圧低下などが加わって動脈閉塞、さらに脳組織の虚血性壊死となった状態を脳血栓と呼ぶ(曲直部寿夫、尾前照雄 監修「脳血管障害」、ライフサイエンス出版、54～55頁、1992)。

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

固定する。脳は固い頭蓋に被われているため、脳浮腫は脳の容量増大を引き起こす。脳浮腫がある程度を超えると急激な組織圧及び頭蓋内圧の上昇を引き起こし、しばしば致命的なヘルニアを招来し、結果的に脳障害を増悪し、その後の梗塞巣病変の範囲を決定してしまう（稲村憲治、赫彰郎「CT, MRI時代の脳卒中学上巻」、日本臨床社、231～239頁、1993）。また、脳の一部が梗塞に陥ると、その領域が担っていた機能、例えば、認知、感覚、記憶などが失われることになる。

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

NOSのアイソフォームは少なくとも三種類存在するという説が、遺伝子解析から現在のところ有力である。即ち、神経細胞中に構成的に存在しカルシウム依存性であるN-cNOS (type 1)、血管内皮細胞中に構成的に存在しカルシウム依存性であるE-cNOS (type 3)、そしてマクロファージやその他多くの細胞でサイトカインや生体内微量毒素 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激により誘導合成されて、見かけ上はカルシウム非依存性であるiNOS (type 2) である (Nathan et al., FASEB J. 16, 3051-3064, 1992; Nagafuji et al., Mol. Chem. Neuropathol. 26, 107-157, 1995)。

脳虚血に伴う脳組織障害の有力な機序として、細胞外グルタミン酸濃度の上昇、シナプス後部に存在するグルタミン酸受容体の異常な活性化、細胞内カルシウム濃度の上昇、カルシウム依存性酵素の活性化という一連の経路が提唱されている

- (Siesjö, J. Cereb. Blood Flow Metab. 1, 155-185, 1981; Siesjö, J. Neurosurg. 60, 883-908, 1984; Choi, Trends Neurosci. 11, 465-469, 1988; Siesjö and Bengtsson, J. Cereb. Blood Flow Metab. 9, 127-140, 1989)。前述した様に、N-cNOSはカルシウム依存性であるので、このタイプのNOSアイソフォームの異常な活性化を阻害することが、NOS阻害剤による神経細胞の保護作用を発揮しているものと考えられている (Dawson et al., Annals Neurol. 32, 297-311, 1992)。
- 10 事実、N-cNOSのmRNA量とN-cNOS含有神経細胞数はラット局所脳虚血後早期から増大し始め、その経時変化は梗塞巣出現のそれと一致する (Zhang et al., Brain Res. 654, 85-95, 1994)。また、マウス局所脳虚血モデルに於いて、少なくとも梗塞巣縮小作用が認められるL-NNAの用量範囲ではN-cNOS活性の阻害率と梗塞巣の縮小率は相
- 15 関する (Carreau et al., Eur. J. Pharmacol. 256, 241-249, 1994)。さらに、N-cNOSノックアウトマウスでは、局所脳虚血後に観察される梗塞巣の体積が対照と比較して有意に小さいことが報告されている (Huang et al., Science 265, 1883-1885, 1994)。
- 20 また、iNOSが虚血性脳損傷の発生ならびに進展機序に関与していることを示唆する報告がなされている。すなわち、ラット局所脳虚血12時間後には患側大脳皮質でiNOSのmRNAが増大し始め、2日後にはiNOS活性とともに最大になり、その由来は多核白血球であるという (Iadecola et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 15, 52-59, 1995; Iadecola et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 15, 378-384, 1995)。この経時変化を考慮し、NOS阻害剤の一つであるN^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)を虚血3時間後に投与すると、梗塞巣の
- 25

体積は有意に縮小するという報告がなされている (Zhang et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 15, 595-601, 1995)。

さらに、ラットの脳虚血後にアストロサイトや脳微小血管において、iNOS
5 の発現量あるいは酵素活性が増大することが報告されている (Endoh et al., Neurosci. Lett. 154, 125-128, 1993; Endoh et al., Brain Res. 651, 92-100, 1994; Nagafuji et al., in Brain Edema IX (Ito et al. eds.), 60, pp285-288, 1994, S
10 pringer-Verlag; 長藤寿昭, 松居徹, 実験医学, 13, 127-135, 1995; Nagafuji et al., Mol. Chem. Neuropathol. 26, 107-157, 1995)。

これらの報告は、脳虚血による組織損傷の発生ならびに進展機序において、N-cNOSあるいはiNOSが深く関与していることを示唆するものである。

15 一方、NOは、血管内皮由来弛緩因子 (endothelium-derived relaxing factor, EDRF) の少なくとも一つの本体であるため、血管の張力と血流量の調節に関与していると考えられている (Moncada et al., Pharmacol. Rev. 43, 109-142, 1991)。事実、ラットにL-NNaを高用量投与すると、用量依存的に体血
20 圧の上昇とともに脳血流量の低下が観察されたという報告がある (松居徹ら, 実験医学, 11, 55-60, 1993)。脳には、一定範囲の体血圧の変動にかかわらず脳血流量を一定に維持する機構 (「自己調節機構」と一般に呼ばれている) が備わっている (佐野圭司 監修「脳卒中実験ハンドブック」アイピーシー, 247-249, 1990)。松居らの報告は、この「自己調節機構」が作動し
25 なくなっていることを示唆するものである。従って、脳虚血時に、特にE-cNOSをある程度以上に阻害すると脳血流量の低下と体血圧の上昇が生じ、微小循環動態が悪化し、最終的には虚血病変が拡大することが考えられる。

これまでに、本発明者らは、NOSの阻害剤として知られ既知物質であるN^G

-nitro-L-arginine (L-NNA) が、実験的脳虚血後に発生
する脳浮腫、脳梗塞 (Nagafuji et al., *Neurosci. L*
ett. 147, 159-162, 1992; 特開平6-192080号公報)、
神経細胞壊死 (Nagafuji et al., *Eur. J. Pharmac*
5 *ol. Env. Tox.* 248, 325-328, 1993) を改善する作用を
有することを見い出した。一方で、比較的高用量のNOS阻害剤は、虚血性脳損
傷に対して無効、あるいはかえって増悪させることも報告されている (Iade
cola et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*
14, 175-192, 1994; 長藤寿昭, 松居徹, *実験医学*, 13, 127
10 -135, 1995; Nagafuji et al., *Mol. Chem. N*
europathol. 26, 107-157, 1995)。なお、永久あるいは一時的な脳虚血モデルにおいて、脳内や血中のNOあるいはNO関連代謝産物
の変化を報告した論文の結果は、すべて一致して増大していることも事実である
(長藤寿昭, 松居徹, *実験医学*, 13, 127-135, 1995; Nagaf
15 uji et al., *Mol. Chem. Neuropathol.* 26, 1
07-157, 1995)。

脳虚血モデルに対するNOS阻害剤の効果について、相反する報告がなされて
いる理由として、使用したNOS阻害剤の、N-cNOSあるいはiNOSに対
する選択性の低さが考えられる。事実、L-NNAやL-NAMEを始めとする
20 既存のNOS阻害剤の中には、特定のNOSアイソフォームに高い選択的阻害作
用を有するものは存在しない (Nagafuji et al., *Neuror*
eport 6, 1541-1545, 1995; Nagafuji et al.,
Mol. Chem. Neuropathol. 26, 107-157, 199
5)。従って、虚血性脳血管障害治療剤としては、N-cNOSあるいはiNO
25 Sに対して選択的な阻害作用を有するものが望ましいと考えられる。(Nowi
cki et al., *Eur. J. Pharmacol.* 204, 339-3
40, 1991; Dawson et al., *Proc. Natl. Acad.*
Sci. USA 88, 6368-6371, 1991; Iadecola e

t al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 15, 52-59, 1995; Iadecola et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 15, 378-384, 1995; 長藤寿昭, 松居徹, 実験医学, 13, 127-135, 1995; Nagafuji et al., Mol. Chem. Neuropathol. 26, 107-157, 1995)。

なお、N-cNOS阻害剤には、頭部外傷(Oury et al., J. Biol. Chem. 268, 15394-15398, 1993; MacKenzie et al., Neuroreport 6, 1789-1794, 1995)、痙攣(Rigaud-Monnet et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 14, 581-590; 1994)、頭痛や痛み(Moore et al., Br. J. Pharmacol. 102, 198-202, 1991; Olesen, Trends Pharmacol. 15, 149-153, 1994)、モルヒネ耐性や依存(Kolesnikov et al., Eur. J. Pharmacol. 221, 399-400, 1992; Cappendijk et al., Neurosci Lett. 162, 97-100, 1993)、アルツハイマー病(Hu and El-Fakahany, Neuroreport 4, 760-762, 1993; Meda et al., Nature 374, 647-650, 1995)、パーキンソン氏病(Youdim et al., Advances Neurol. 60, 259-266, 1993; Schulz et al., J. Neurochem. 64, 936-939, 1995)に対する治療剤としての可能性も示唆されている。

一方、ある種のサイトカインやLPSにより、マクロファージやグリア細胞等の免疫担当細胞やその他の細胞中にiNOSが誘導合成され、発生する大量のNOが血管を拡張し致命的な血圧低下を招くため、iNOS阻害剤は敗血症ショックに有効ではないかと考えられている(Kilbourn and Griffith, J. Natl. Cancer Inst. 84, 827-831, 1995)。

2; Cobb et al., Crit. Care Med. 21, 1261-1263, 1993; Lorente et al., Crit. Care Med. 21, 1287-1295, 1993)。

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

15 これまでに、N-cNOSに対して選択性を示すNOS阻害剤として、N^ε-cyclopropyl-L-arginine (L-CPA) (Lamberte et al., Eur. J. Pharmacol. 216, 131-134, 1992)、L-NNA (Furfine et al., Biochem. 32, 8512-8517, 1993)、S-methyl-L-thiocitrulline (L-MIN) (Narayanan and Griffith, J. Med. Chem. 37, 885-887, 1994; Furfine et al., J. Biol. Chem. 37, 885-887, 1994; Furfine et al., J. Biol. Chem. 269, 26677-26683, 1994; WO95/09619号公報; Narayanan et al., J. Biol. Chem. 270, 11103-11110, 1995; Nagafuji et al., Neuroreport 6, 1541-1545, 1995)、S-ethyl-L-thiocitrulline (L-EIN) (Furfine et al., J. Biol. Chem.

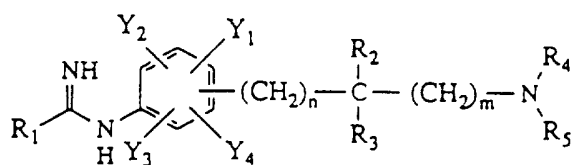
269, 26677-26683, 1994; WO95/09619号公報: Narayanan et al., J. Biol. Chem. 270, 11103-11110, 1995) が報告されている。

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

発明の開示

本発明の目的は、脳内の特に神経細胞中に構成的に存在しカルシウム依存性であるNOS (N-cNOS)、あるいは、誘導型であって、見かけ上カルシウム非依存性であるNOS (iNOS) に対して選択的な阻害作用を有する、脳血管障害治療剤、アルツハイマー病治療剤、鎮痛剤、モルヒネ耐性や依存に対する治療剤、敗血症治療剤、慢性関節リウマチ治療剤、変形性関節症治療剤、ウイルス性または非ウイルス性感染症治療剤、糖尿病治療剤、パーキンソン氏病治療剤として有用な新規化合物を提供することにある。

本発明者らは、かかる課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、一般式(1)



(1)

(式中、

R_1 は、 SR_6 または NR_7R_8 を示し；

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

5 R_7 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～8のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数3～6のアルキニル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、または、ニトロ基を示し；

R_8 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を示し；

10 R_2 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基、カルボキシル基を示すか、または、 R_3 と一緒になって3～8員環を形成してもよい；

R_3 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を示すか、
15 または、 R_2 と一緒になって3～8員環を形成してもよい；

R_4 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアシル基、窒素原子上において直鎖もしくは分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～8
20 のアルキル基またはニトロ基で置換されていてもよいアミノ基を示すか、または、 R_5 と一緒になって3～8員環を形成してもよい；

R_5 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基である
25 アルコキシカルボニルアミノ基、アミノ基を示すか、または、 R_4 と一緒になって3～8員環を形成してもよい；

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

いてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基、1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数 3～6 のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数 2～6 のアルケニル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数 2～6 のアルキニル基、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルコキシ基、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキルチオ基、 NY_5Y_6 、 COY_7 を示し；

ここで、 Y_5 、 Y_6 は、同一または異なっていてもよく、各々、水素原子、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基、炭素数 1～8 のアシル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシカルボニル基を示すか、または、一緒になって 3～8 員環を形成してもよい；

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

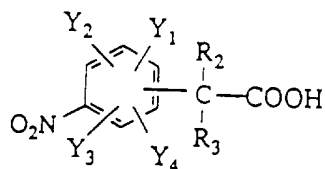
ここで、 Y_5 、 Y_6 は、同一または異なっていてもよく、各々、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基を示す；

n 、 m は、各々、0 または 1 の整数を示す)

で表される N 置換アニリン誘導体、またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩が、既存の NOS 阻害剤に優る N-cNOS あるいは iNOS に対する阻害作用、または選択性を有し、脳血管障害治療剤（特に閉塞性脳血管障害の治療剤）として著明な効果を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

さらに、一般式 (21)

25



(21)

(式中、

R_2 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を示すか、または、 R_3 と一緒に3～8員環を形成してもよい；

R_3 は、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を示すか、または、 R_2 と一緒に3～8員環を形成してもよい；

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

ここで、 Y_5 、 Y_6 は同一または異なってもよく、各々、水素原子、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～8のアシル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基を表し；

または、 Y_5 、 Y_6 は一緒に3～8員環を形成してもよく；

また、 Y_7 は水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基、 NY_5Y_6 を表し；

ここで Y_5 、 Y_6 は同一または異なってもよく、各々、水素原子、直鎖または

分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～6のアルキル基を表す。
)

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

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

- また、一般式(1)で表される本発明化合物のうち一部のものの上位概念が、
特開昭52-97933号、特開昭52-99227号、特開昭62-1582
49号、に示されている。しかし、これらの公報中には、本発明化合物に相当す
る化合物のNOS阻害作用および脳血管障害治療剤、頭部外傷治療剤、痙攣治療
15 剤、アルツハイマー病治療剤、パーキンソン氏病治療剤、鎮痛剤、モルヒネ耐性
や依存に対する治療剤、敗血症ショック治療剤、慢性関節リウマチ治療剤、変形
性関節症治療剤、ウイルス性または非ウイルス性感染症治療剤、糖尿病治療剤と
しての用途等については何ら言及されていない。

- なお、本願の優先日(1994年12月12日)の時点では、公開されてい
20 なくて、その後に公開された国際公開公報WO95/00505号、および、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2025-2030, 1977には、一般式(1)で表される本発明化合物のうち一部のものが記載されて
いて、その国際公開公報中には、本発明化合物のうち一部のものの上位概念も示
されている。

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

試験例にも示すように、本発明の実施例に記載されている化合物は、国際公開

公報WO 95/00505号および、WO 95/09619号に記載の化合物に比べて、格段優れたNOS阻害作用と極めて高いN-cNOS選択性、ならびにiNOS選択性を有する。

5 図面の簡単な説明

図1は、ラット左中大脳動脈48時間閉塞後の浮腫形成に対する実施例96の化合物の改善作用を示すグラフである。

図2は、ラット左中大脳動脈3時間閉塞24時間再灌流後の梗塞巣形成に対する実施例96の化合物の改善作用を示すグラフである。

10

発明を実施するための最良の形態

本発明において、

直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、t-
15 ーブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。

環状の炭素数3～6のアルキル基としては、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、シクロヘキシル基などが挙げられる。

直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基としては、例えば、ビニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基などが挙げられる。

20 環状の炭素数3～8のアルキル基としては、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、シクロヘキシル基などが挙げられる。

直鎖または分岐鎖状の炭素数3～6のアルキニル基としては、例えば、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基などが挙げられる。

25 直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、i-プロポキシ基、n-プロポキシ基などが挙げられる。

アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、i-プロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボ

ニル基、*t*-ブトキシカルボニル基などが挙げられる。

炭素数1～8のアシル基としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ベンゾイル基などが挙げられる。

直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などが挙げられる。

置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基および、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアシル基、および、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基、における置換基としては、ハロゲン原子、フェニル基などの炭化水素基などが挙げられる。

10 置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、2-フルオロエチル基、*n*-プロピル基などが挙げられる。

置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメトキシ基、プロポキシ基、ベンジルオキシ基などが挙げられる。

置換基を有していてもよい炭素数1～8のアシル基としては、例えば、アセチル基、ベンゾイル基などが挙げられる。

NY₅Y₆としては、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ピペリジノ基、アセトアミド基、*N*-メチルアセトアミド基、*t*-ブトキシカルボニルアミノ基、*N*-メチル-*t*-ブトキシカルボニルアミノ基などが挙げられる。

COY₇としては、例えば、ホルミル基、カルボキシル基、アセチル基、プロピオニル基、シクロブチリル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、アミノカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、エチルメチルアミノカルボニル基などが挙げられる。

R₁としては、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基で置換されたメルカプト基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基で置換さ

れたアミノ基または、ニトロアミノ基が好ましく、特に、メチルチオ基、エチルチオ基、エチルアミノ基、ニトロアミノ基が好ましい。

R_2 としては、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基が好ましく、特に、水素原子、メチル基、エチル基が好ましい。

5 R_3 としては、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基が好ましく、特に、水素原子、メチル基が好ましい。

また、 R_2 、 R_3 が一緒になって3～8員環を形成する場合の置換基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましい。

10 R_4 としては、水素原子が好ましい。

R_5 としては、水素原子が好ましい。

m 、 n としては、一般式(1)における Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が m —置換のときは、ともに0であるのが好ましく、一般式

15 (1)における Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が p —置換のときは、 m が1、 n が0であるか、または、 m が0、 n が1であるのが好ましい。

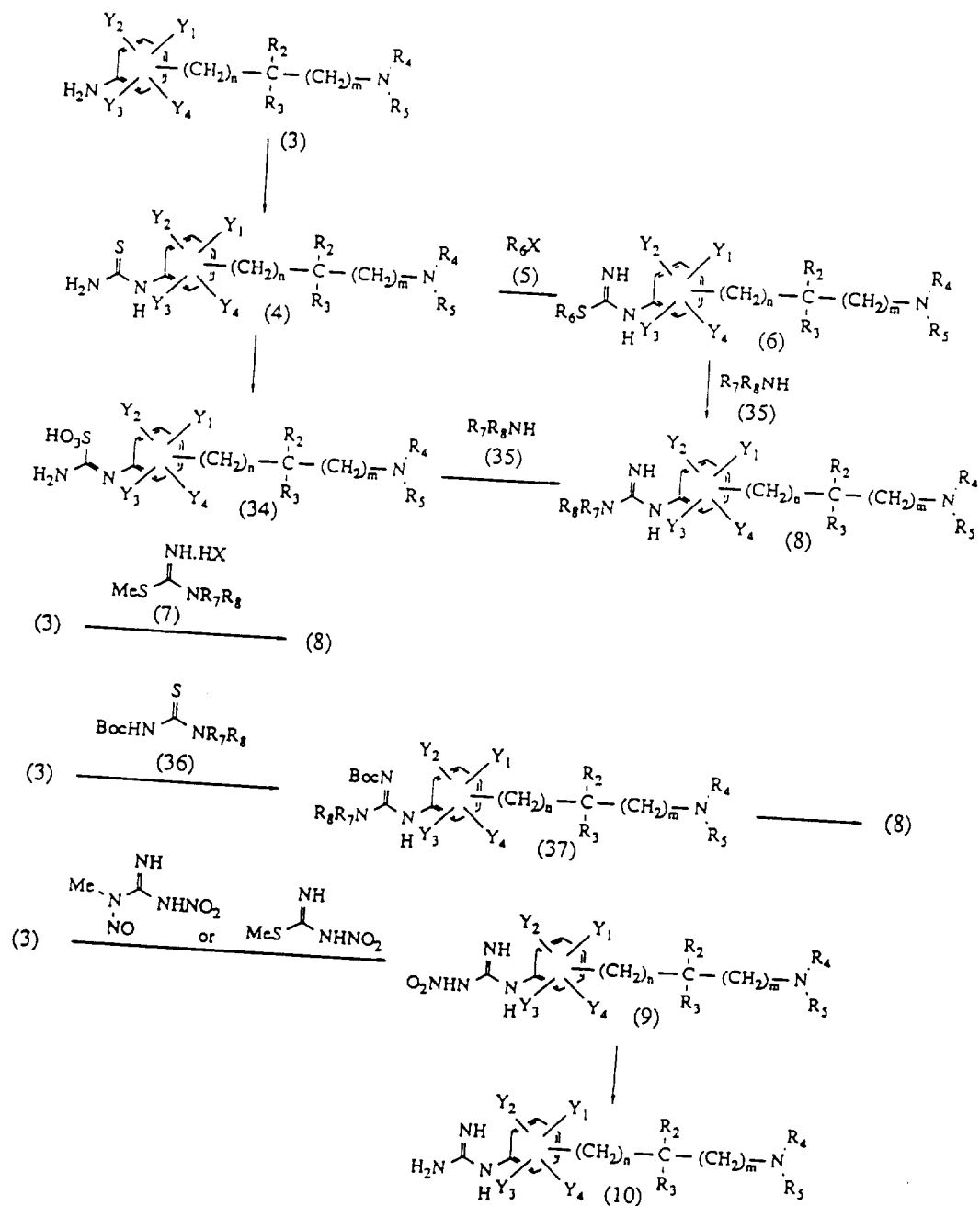
Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 としては、同一または異なってもよく、各々、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基が好ましく、さらに、水素原子、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖または分岐鎖状の

20

25

炭素数 1～6 のアルキルチオ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基がより好ましい。

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



式(1)に示す化合物のうち R_1 が SR_6 である式(6)で表される化合物は、式(3)で表される化合物を出発原料として、式(4)で表される化合物を経由し、合成することができる。

式(6)

- 5 (式中、
- R_2 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基を表すか、または R_3 と一緒に、3～8員環を形成してもよく；
- R_3 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を表すか、
- 10 または R_2 と一緒に、3～8員環を形成してもよく；
- R_4 は、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアシル基を表し；
- R_5 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボ
- 15 ニル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニルアミノ基を表し；
- R_6 は、置換基を有していてもよい、直鎖または分岐鎖上の炭素数1～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基を表し；
- Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 は同一または異なってもよく、各々、水素原子、ハロゲ
- 20 ン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基、アルキル部分が置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基、 NY_5Y_6 、 COY_7 を表し；
- 25 ここで、 Y_5 、 Y_6 は同一または異なってもよく、各々、水素原子、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～8のアシル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基を表し；

または、 Y_5 、 Y_6 は一緒になって3～8員環を形成してもよく；

また、 Y_7 は置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基、 NY_5Y_6 を表し；

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

m は0、1の整数を表し；

n は0、1の整数を表す。）

10 で表される化合物は以下のようにして合成することができる。ただし、下記式(3)、(4)、(5)、(6)における R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n は前記と同一のものを表し、 X は臭素原子、ヨウ素原子を表す。

式(3)で表される化合物を炭酸カルシウム、炭酸カリウム等の無機塩基または、トリエチルアミン、 N 、 N -ジメチルアミノピリジン等の有機塩基存在下、

15 好ましくは炭酸カルシウムまたは、 N 、 N -ジメチルアミノピリジン存在下、クロロホルム、塩化メチレン、水、ジメチルホルムアミド等の反応に影響を及ぼさない溶媒中、好ましくは塩化メチレンと水の混合溶媒または塩化メチレン中、0℃から反応混合物の沸点までの温度、好ましくは室温で、チオホスゲンと反応させた後、濃アンモニア水で処理して、式(4)で表される化合物を得る。

20 次に、式(4)で表される化合物を、式(5)で表される化合物と、アセトニトリル、アセトン、1，4-ジオキサン、メタノール、エタノール等の反応に影響を及ぼさない溶媒中、室温から反応混合物の沸点までの温度で、好ましくは、アセトニトリル中、反応混合物を加熱還流して、式(6)で表される化合物を得る。

25 また、式(6)

(式中、

R_2 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を表すか、または R_3 と一緒に、3～8員環を形成してもよく；

R_4 、 R_5 は同一または異なってもよく、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を表すか、または R_4 、 R_5 は一緒になって3～8員環を形成してもよく；

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

- 5 式で表される化合物は以下のようにして合成することができる。ただし、下記式(3)、(4)、(5)、(6)における R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 X 、 m 、 n は前記と同一のものを表す。

式(3)で表される化合物を反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えばアセトン中、塩化ベンゾイル及びチオシアン酸アンモニウムと室温から反応混合物の沸点
10 までの温度、好ましくは室温で反応させた後、10%水酸化ナトリウム水溶液と加熱還流することによって式(4)で表される化合物を得る。

次に、式(4)で表される化合物を塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸と4級アンモニウム塩を形成させた後、式(5)で表される化合物とアセトニトリル、アセトン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール等の反応に影響を及ぼさない
15 溶媒中、室温から反応混合物の沸点までの温度で、好ましくは、アセトニトリル中で反応混合物を加熱還流して、式(6)で表される化合物を得る。

式(1)に示す化合物のうち、 R_1 が NR_7R_8 である式(8)

(式中、

R_2 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル
20 部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシカルボニル基を表すか、または R_3 と一緒に、3～8員環を形成してもよく；

R_4 は、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアシル基を表すか、または R_5 と一緒に、3～8員環を形成しても
25 よく、ただし、 R_5 が水素原子の時に R_4 はアルキル基を示さず；

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

すか、または R_4 と一緒に、3～8員環を形成してもよく；

R_7 は、直鎖、分岐鎖状または環状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数3～8のアルキニル基を表し；

5 R_8 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を表し；

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

で表される化合物は、式(6)、(4)、(3)で表される化合物を出発原料とし、合成することができる。ただし、下記式(3)、(4)、(5)、(6)、

(7)、(34)、(35)、(36)、(37)における R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、

10 R_7 、 R_8 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 X 、 m 、 n は前記と同一のものを表し、 R_6 は、置換基を有していてもよい、直鎖または分岐鎖上の炭素数1～6のアルキル基を表す。

式(8)で表される化合物は、式(6)で表される化合物を式(35)で表されるアミンと、反応に影響を及ぼさない溶媒中、加熱下、好ましくはジメチルホルムアミド中、80℃で反応させることにより得られる。

15 また、式(8)で表される化合物は、式(4)で表される化合物をC. A. Maryanoffらの方法(J. Org. Chem. 51, 1882-1884, 1986)に従って、式(34)で表される化合物に変換した後、式(35)で表されるアミンと反応することによっても得られる。

20 さらに、式(8)で表される化合物は、ピリジン等の溶媒中、式(3)で表される化合物と、式(7)で表される化合物を、加熱還流することによっても得ることができる。

また、式(8)で表される化合物は、式(3)で表される化合物をM. A. Possらの方法(Tetrahedron Lett. 33, 5933-5936, 1992)に従って、式(36)で表される化合物と反応させ、式(37)で表される化合物を得た後、*t*-ブトキシカルボニル保護基を後で述べる条件下に脱保護し、得ることもできる。

式(1)に示す化合物のうち、 R_1 が $NHNO_2$ である式(9)で表される化合

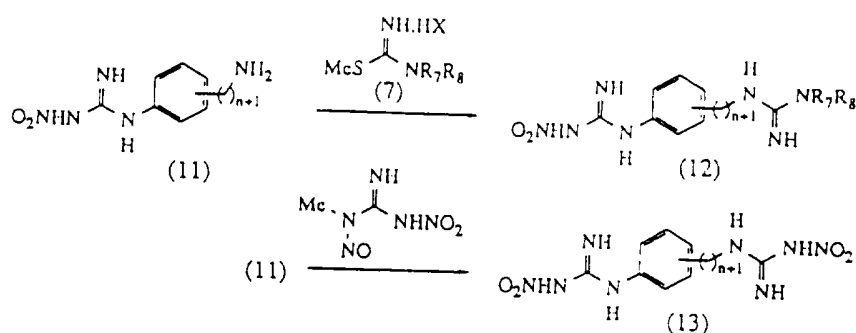
物、および、 R_1 が NH_2 である式(10)で表される化合物は、式(3)で表される化合物を出発原料とし、合成することができる。ただし、下記式(3)、(9)、(10)における、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n は前記と同一のものを表す。

- 5 式(9)で表される化合物は、式(3)で表される化合物を、アセトニトリル、エタノール、メタノール、水等の反応に影響を及ぼさない溶媒中、好ましくはアセトニトリル中、室温から反応混合物の沸点までの温度、好ましくは室温で、必要に応じてトリエチルアミンや酢酸を加え、 N -メチル- N' -ニトロ- N -ニトロソグアニジンまたは、 N -ニトロ-S-メチルイソチオ尿素と反応させることにより得られる。

式(10)で表される化合物は、式(9)で表される化合物を還元反応に付すことにより得ることができる。還元反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えばメタノール中、蟻酸及びパラジウム-黒を用いて、室温で行うことができる。

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

- 式(6)、式(8)、式(9)、式(10)に示す化合物のうち、 R_4 がアルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1~6のアルコキシカルボニル保護基であるものを、脱保護剤で処理して脱保護することにより、 R_4 が水素原子であるものを得る。脱保護反応は、保護基の種類に応じて通常使用される条件で行われる。例えば、 R_4 が t -ブトキシカルボニル基の場合は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えば塩化メチレン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、水中または無溶媒で0℃から室温でトリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸等の脱保護剤を用いて行うのが好ましく、特に室温下無水条件でトリフルオロ酢酸を用いるのが好ましい。ただし、 R_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が t -ブトキシカルボニル基のものは、この脱保護反応により R_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 がカルボキシル基に、 R_5 が t -ブトキシカルボニルアミノ基のものは本反応によりアミノ基に変換される。
- 20
- 25

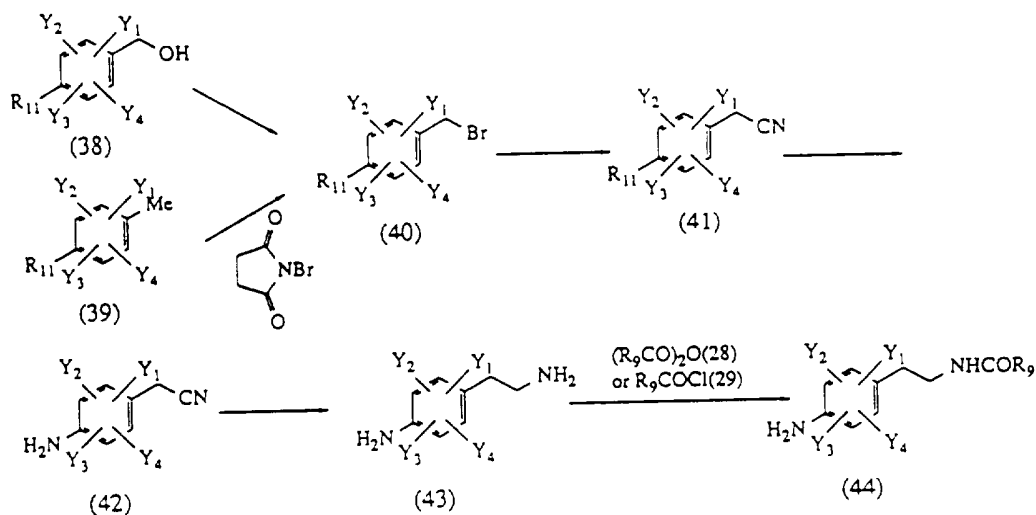
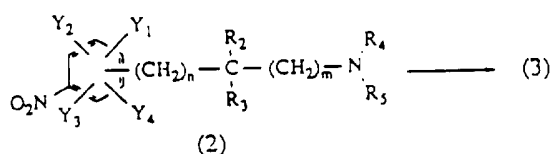


式(1)に示す化合物のうち、式(12)、(13)で表される化合物は、式(11)で表される化合物を出発原料とし、合成することができる。ただし、下記式(7)、(12)、(13)における R_7 、 R_8 、 X 、 n は前記と同一のものを表す。

式(12)で表される化合物は、式(9)に示す化合物のうちで、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が水素原子であり、 m が0である式(11)で表される化合物と、式(7)で表される化合物をピリジン等の溶媒中、加熱還流することにより、得ることができる。

また、式(13)で表される化合物は、式(11)で表される化合物を、ピリジン等の溶媒中、室温から反応混合物の沸点までの温度、好ましくは室温で、 N -メチル- N' -ニトロ- N -ニトロソグアニジンと反応させることにより得られる。

式(1)に示した化合物の製造原料となる式(3)で表される化合物は、例えば以下のようにして製造することができる。



式(3)

(式中、

R_2 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基を表すか、または R_3 と一緒に、3～8員環を形成してもよく；

R_3 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を表すか、または R_2 と一緒に、3～8員環を形成してもよく；

R_4 は、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基、置換基を有してもよい炭素数1～8のアシル基を表すか、または R_5 と一緒に、3～8員環を形成してもよく；

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

アルコキシカルボニルアミノ基を表すか、または R_4 と一緒に、3～8員環を形成してもよく；

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

- ここで、 Y_5 、 Y_6 は同一または異なっているいてもよく、各々、水素原子、置換基を有しているいてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～8のアシル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基を表し；

または、 Y_5 、 Y_6 は一緒に、3～8員環を形成してもよく；

- また、 Y_7 は直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基、 NY_5Y_6 を表し；

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

m は0、1の整数を表し；

- n は0、1の整数を表す。）

で表される化合物は、式(2)で表される化合物を出発原料として、合成することができる。ただし、下記式(2)、(3)における R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n は前記と同一のものを表す。

- 式(2)で表される化合物を、エタノール、メタノール、酢酸エチル、酢酸、1, 4-ジオキサン等の反応に影響を及ぼさない溶媒中、好ましくはエタノール、メタノール中、水素雰囲気下、室温から反応混合物の沸点までの温度、好ましくは室温で、触媒として、パラジウム-炭素、ラネーニッケルまたは酸化白金を用いて接触還元反応に付すか、塩化第2ニッケルおよび水素化ホウ素ナトリウム等

を用いる還元反応を行い、ニトロ基を還元して、式(3)で表される化合物を得る。

- また、式(3)に示す化合物のうち、 R_4 が、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシカルボニル基であるものは、式(3)に示す化合物のうち、 R_4 が水素原子で表される化合物の NHR_5 で表されるアミノ基を、カルバメート化することによっても得られる。アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシカルボニル基による上記カルバメート化反応は、例えば R_4 がメトキシカルボニル基の場合、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えば塩化メチレン中、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基の存在下、クロロ炭酸メチルと0℃から室温で行うことができる。また、 R_4 がt-ブトキシカルボニル基の場合、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えば塩化メチレン、ジメチルホルムアミドまたは1, 4-ジオキサンと水の混合溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基または、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基の存在下、二炭酸ジ-t-ブチルと0℃から室温で行うことができる。

式(3)に示した化合物のうち式(44)

(式中、

R_9 は、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基を表し；

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

ここで、 Y_5 、 Y_6 は同一または異なってもよく、各々、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を表し；

または、 Y_5 、 Y_6 は一緒になって3～8員環を形成してもよい。)

で表される化合物は、式(38)、(39)で表される化合物を出発原料とし、合成することができる。ただし、下記式、(38)、(39)、(40)、(41)、(42)、(43)、(44)における R_9 は、前記と同一のものを表し、 R_{11} は t -ブトキシカルボニル基、フタロイル基、トリフルオロアセチル基等で

- 5 保護されたアミノ基を表す。また、下記式、(38)、(41)、(42)、(43)、(44)における Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 は前記と同一のものを表す。

式(38)で表される化合物の一級水酸基を臭素原子に置換することにより、式(40)

(式中、

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

で表される化合物を得る。臭素化反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えば塩化メチレン中、四臭化炭素とトリフェニルホスフィンを用いて、0℃から室温で行うことができる。

また、式(40)

- 15 (式中、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 は同一または異なってもよく、各々、水素原子、ハロゲン原子、アルキル部分が置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基、 NY_5Y_6 を表し；

- 20 ここで、 Y_5 、 Y_6 は同一または異なってもよく、各々、水素原子、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を表し；

または、 Y_5 、 Y_6 は一緒になって3～8員環を形成してもよい。)

で表される化合物は、式(39)

(式中、

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

で表される化合物を N -ブromoこはく酸イミドと四塩化炭素やベンゼン等の反応に影響を及ぼさない溶媒中、 α 、 α' -アゾビス(イソブチロニトリル)存在下、加熱還流し反応させることによっても得られる。

次に、式（４０）

（式中、

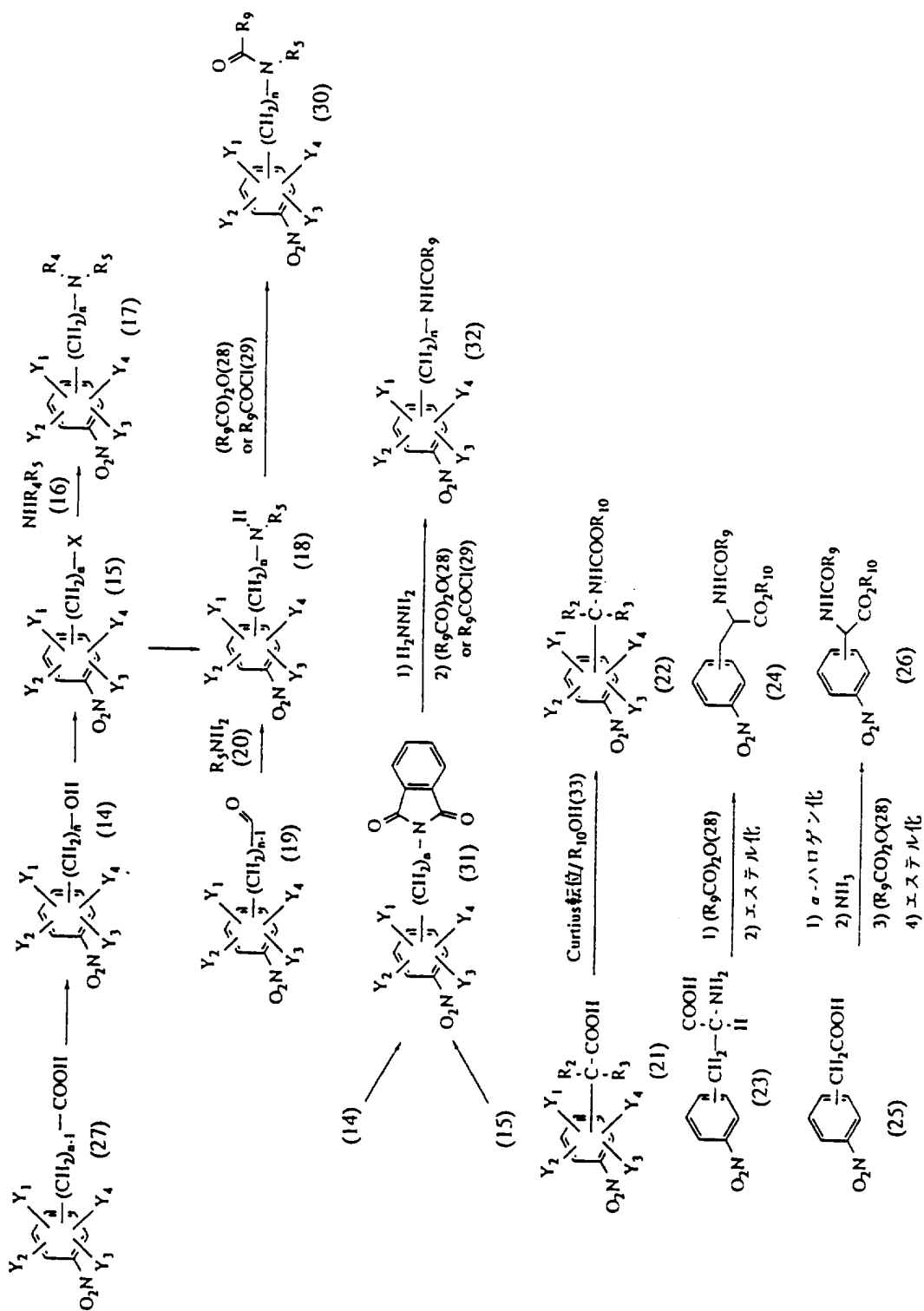
5 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 は同一または異なってもよく、各々、水素原子、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数１～６のアルキル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数３～６のアルキル基、アルキル部分が置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数１～６のアルコキシ基、直鎖または分岐鎖状の炭素数１～６のアルキルチオ基、 NY_5Y_6 を表し；

10 ここで、 Y_5 、 Y_6 は同一または異なってもよく、各々、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数１～６のアルキル基を表し；

または、 Y_5 、 Y_6 は一緒になって３～８員環を形成してもよい。）

で表される化合物をシアン化ナトリウムやシアン化カリウムと反応させて式（４１）で表される化合物を得る。得られた式（４１）で表される化合物のアミノ保護基を脱保護反応に付し、式（４２）で表される化合物とした後、水素化還元剤、
15 好ましくは水素化リチウムアルミニウムと、硫酸存在下、エーテル、テトラヒドロフラン等の反応に影響を及ぼさない溶媒中、好ましくはエーテル中、室温から反応混合物の沸点までの温度、好ましくは加熱還流下反応させ、シアノ基を還元し、式（４３）で表される化合物を得る。さらに、式（４３）で表される化合物の脂肪族アミノ基を、式（２８）や式（２９）で表される試薬を用いてアシル化
20 またはカルバメート化することにより、式（４４）で表される化合物を得る。アミノ基のアシル化反応は、例えば R_9 がメチル基の場合、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えば塩化メチレン中、トリエチルアミン、 N ， N -ジメチルアミノピリジン等の有機塩基の存在下、塩化アセチルまたは無水酢酸等のアセチル化剤と０℃から室温で反応させることにより、行うことができる。

25 式（３）に示した化合物の製造原料となる式（２）で表される化合物は、例えば以下のようにして製造することができる。



式(2)に示した化合物のうち、式(17)

(式中、

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

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

n は1、2の整数を表し；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 は前記と同一のものを表す。)

で表される化合物は、式(27)で表される化合物を出発原料とし、式(14)、

(15)で表される化合物を経由し、合成することができる。ただし、下記式

10 (27)、(14)、(15)、(16)、(17)における R_4 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 n は前記と同一のものを表し、 X は塩素原子、臭素原子を表す。

式(27)で表わされる化合物のカルボキシル基を、水素化還元剤、好ましくはジボランを用い、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えばテトラヒドロフラン中加熱還流することにより、式(14)で表わされる化合物を得る。

15 次に、式(14)で表される化合物の一級水酸基を、通常の実験条件でハロゲン原子に置換することにより、式(15)で表される化合物を得る。ハロゲン化反応は、例えば X が塩素原子であるものは、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えば、ベンゼン中、適当な塩基、例えばピリジン存在下、塩化チオニルを用いて、0℃から室温で行うことができる。

20 ここで得られる式(15)で表される化合物を、式(16)で表されるアミンと、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えばジメチルホルムアミド中、トリエチルアミン、 N 、 N -ジメチルアミノピリジン等の有機塩基または、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基の存在下、0℃から室温で反応させ、式(17)で表される化合物を得る。

25 式(2)に示した化合物のうち、式(17)

(式中、

R_4 、 R_5 は、ともにアルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシカルボニル基を表し；

n は、1 を表し；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 は、前記と同一のものを表す。）

で表される化合物は以下のようにして合成することができる。ただし、下記式
(15)、(16)、(17)における R_4 、 R_5 、 X 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、n
5 は前記と同一のものを表す。

式(15)で表される化合物を、式(16)で表される化合物と、反応に影響
を及ぼさない溶媒中、例えばジメチルホルムアミド中、水素化ナトリウムの存在
下、0℃から室温で反応させ、式(17)で表される化合物を得る。

式(2)に示す化合物のうち、式(30)

10 (式中、

R_5 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を表し；

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

ここで、 Y_5 、 Y_6 は同一または異なってもよく、各々、水素原子、置換基を
有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～
20 8のアシル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基
であるアルコキシカルボニル基を表し；

または、 Y_5 、 Y_6 は一緒になって3～8員環を形成してもよく；

また、 Y_7 は直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基、 NY_5Y_6 を表
し；

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

R_9 、n は前記と同一のものを表す。）

で表される化合物は 式 (15)、(19) で表される化合物を出発原料とし、式 (18) で表される化合物を経由し、合成することができる。ただし、下記式 (15)、(18)、(19)、(20)、(28)、(29)、(30) における X、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、n は前記と同一のものを表す。

- 5 式 (15) で表される化合物を、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えば含水ジメチルスルホキシド中、アンモニアと 0℃ から室温で反応させることにより、式 (18)

(式中、

R₅ は、水素原子を表す。)

- 10 で表される化合物を得ることができる。

また、式 (19) で表される化合物を、式 (20)

(式中、

R₅ は、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基を表す。)

で表されるアミンとの、還元的アミノ化反応に付することにより、式 (18)

- 15 (式中、

R₅ は、前記と同一のものを表す。)

で表される化合物を得る。還元的アミノ化反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えばエタノールやメタノール中、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ほう素ナトリウムを用いて、0℃ から室温で行うことができる。

- 20 次に、式 (18)

(式中、

R₅ は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基を表す。)

で表される化合物のアミノ基を、先と同様にアシル化またはカルバメート化することにより式 (30)

- 25 (式中、

R₅ は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基を表す。)

で表される化合物を得る。

式 (2) に示す化合物のうち、式 (32)

(式中、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 は同一または異なってもよく、各々、水素原子、1～3
個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6の
アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～
5 6のアルキル基、アルキル部分が置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状
の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル
チオ基、 NY_5Y_6 、 COY_7 を表し；

ここで、 Y_5 、 Y_6 は同一または異なってもよく、各々、水素原子、置換基を
有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～
10 8のアシル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基
であるアルコキシカルボニル基を表し；

または、 Y_5 、 Y_6 は一緒になって3～8員環を形成してもよく；

また、 Y_7 は直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3
～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基、 NY_5
15 Y_6 を表し；

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

R_9 、 n は前記と同一のものを表す。)

20 で表される化合物は、式(14)、(15)で表される化合物を出発原料とし、
式(31)で表される化合物を経由し、合成することができる。ただし、下記式
(14)、(15)、(28)、(29)、(31)、(32)における R_9 、
 X 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 n は前記と同一のものを表す。

式(31)で表される化合物は、式(14)で表わされる化合物とフタルイミ
25 ドを光延反応に付すか、あるいは式(15)で表わされる化合物とフタルイミド
カリウムを、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えばジメチルホルムアミド中、
室温下反応を行うことにより得られる。

次に、式(31)で表される化合物のフタルイミド保護基をヒドラジンを用い

る脱保護反応に付した後、先と同様にカルバメート化またはアシル化することによって式(32)で表される化合物を得る。

式(2)に示す化合物のうち、式(22)

(式中、

- 5 R_2 、 R_3 は、同一または異なってもよく、各々、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を表すか、または、 R_2 、 R_3 は一緒になって、3～8員環を形成してもよく；

R_{10} は、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を表し；

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

- 15 ここで、 Y_5 、 Y_6 は同一または異なってもよく、各々、水素原子、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～8のアシル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基を表し；

または、 Y_5 、 Y_6 は一緒になって3～8員環を形成してもよく；

- 20 また、 Y_7 は水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基、 NY_5Y_6 を表し；

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

- 25)

で表される化合物は、式(21)

(式中、

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

で表される化合物をCurtius転位反応および式(33)

(式中、

R_{10} は前記と同一のものを表す。)

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

(式中、

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

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

式(2)に示す化合物のうち、式(24)

(式中、

R_9 は直鎖または分岐鎖状の炭素数1~6のアルコキシ基を表し；

20 R_{10} は前記と同一のものを表す。)

で表される化合物は、式(23)で表される化合物のアミノ基を、先と同様にカ
ルバメート化した後、常法に従いエステル化反応を行うことにより得られる。エ
ステル化反応は、例えば反応に影響を及ぼさない溶媒中、有機塩基の存在下、適
当な縮合剤と各種アルコールを用いて、0℃から50℃で行うことができる。例
25 えばt-ブチルエステル化の場合、塩化メチレン中、トリエチルアミンやN,N-
ジメチルアミノピリジン等の有機塩基存在下、1-エチル-3-(3-ジメチ
ルアミノプロピル)カルボジイミドの塩酸塩とt-ブタノールを用いて、0℃か
ら50℃、好ましくは室温で反応させることにより、行うことができる。また別

法として、メチルエステル化の場合、反応に影響を及ぼさない溶媒中、例えばメタノール、エーテル等の単一もしくは混合溶媒中、トリメチルシリルジアゾメタンを用いて、0℃から室温で行うことができる。

式(2)に示す化合物のうち、式(26)

5 (式中、

R_9 、 R_{10} は前記と同一のものを表す。)

で表される化合物は、式(25)で表される化合物を出発原料として、H. Tsunematsuらの方法(Journal of Biochemistry 88, 1773-1783, 1980)に従って、3-または4-ニトロ-D
10 L-フェニルグリシンに導いた後、アミノ基を先と同様にカルバメート化し、さらにエステル化反応を行い得ることができる。

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

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

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

本発明化合物またはその塩の投与量は、患者の体型、年齢、体調、疾患の度合い、発症後の経過時間等により、適宜選択することができるが、1日当たり0.1～100mg/bodyと予想される。なお、一般的に同用量を投与しても患者により血中濃度が大きく異なることがあるため、薬剤の血中濃度をモニターしながら患者毎に薬剤の至適用量を決定することが理想的である。

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

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

凍結乾燥剤として製剤化する場合は、注射用蒸留水に主成分を溶解した水溶液を常法により凍結乾燥してもよく、また必要に応じて、凍結乾燥の行いやすい賦形剤として、マンニトール、イノシトール、ラクトース、マルトース、スクロース等の糖または糖アルコール類あるいはグリシン等を添加して常法通り凍結乾燥を行い、調製することができる。

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

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

実施例

表1～表26に実施例化合物の化学構造式を示す。

表 1

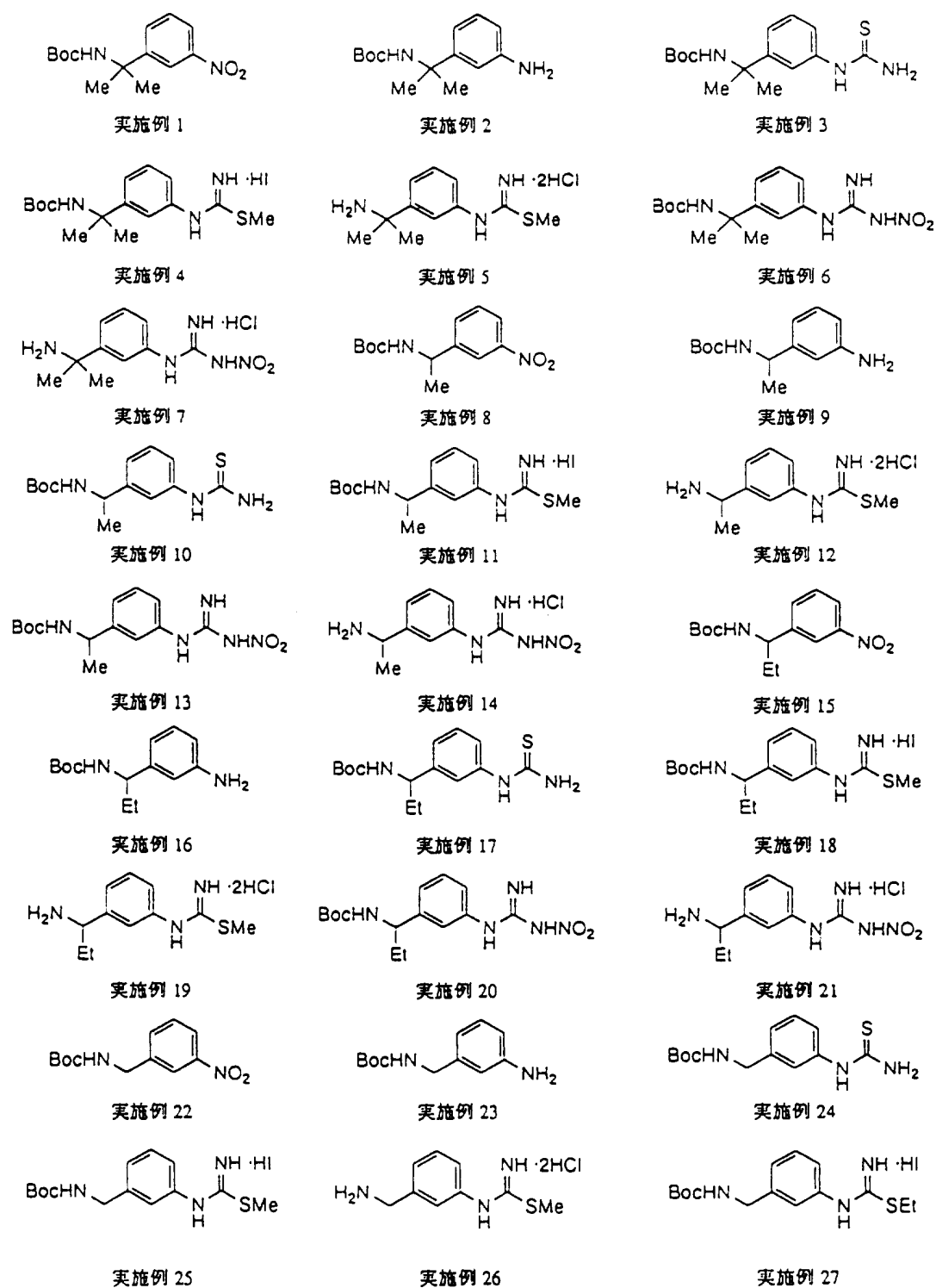


表 2

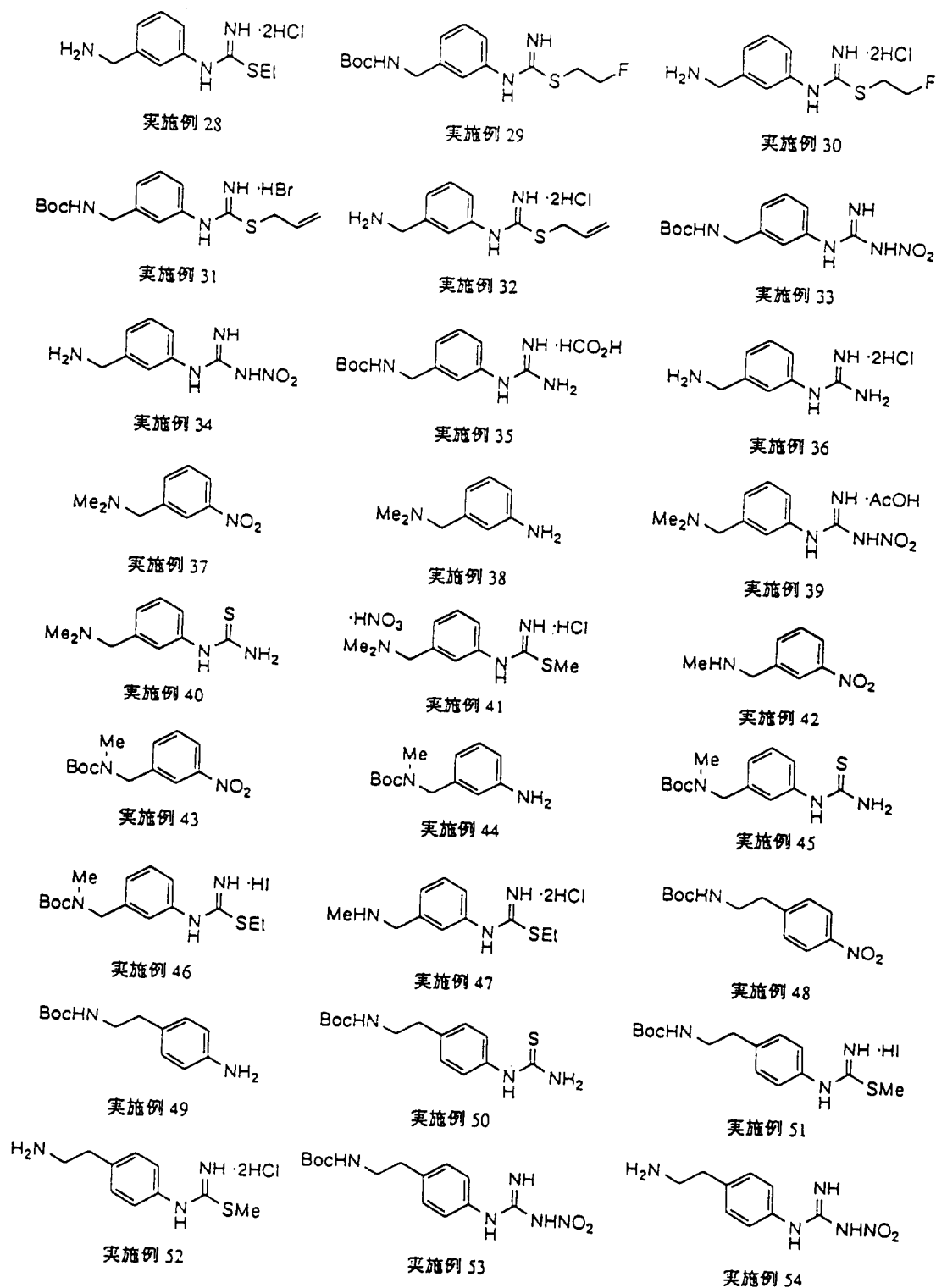


表 3

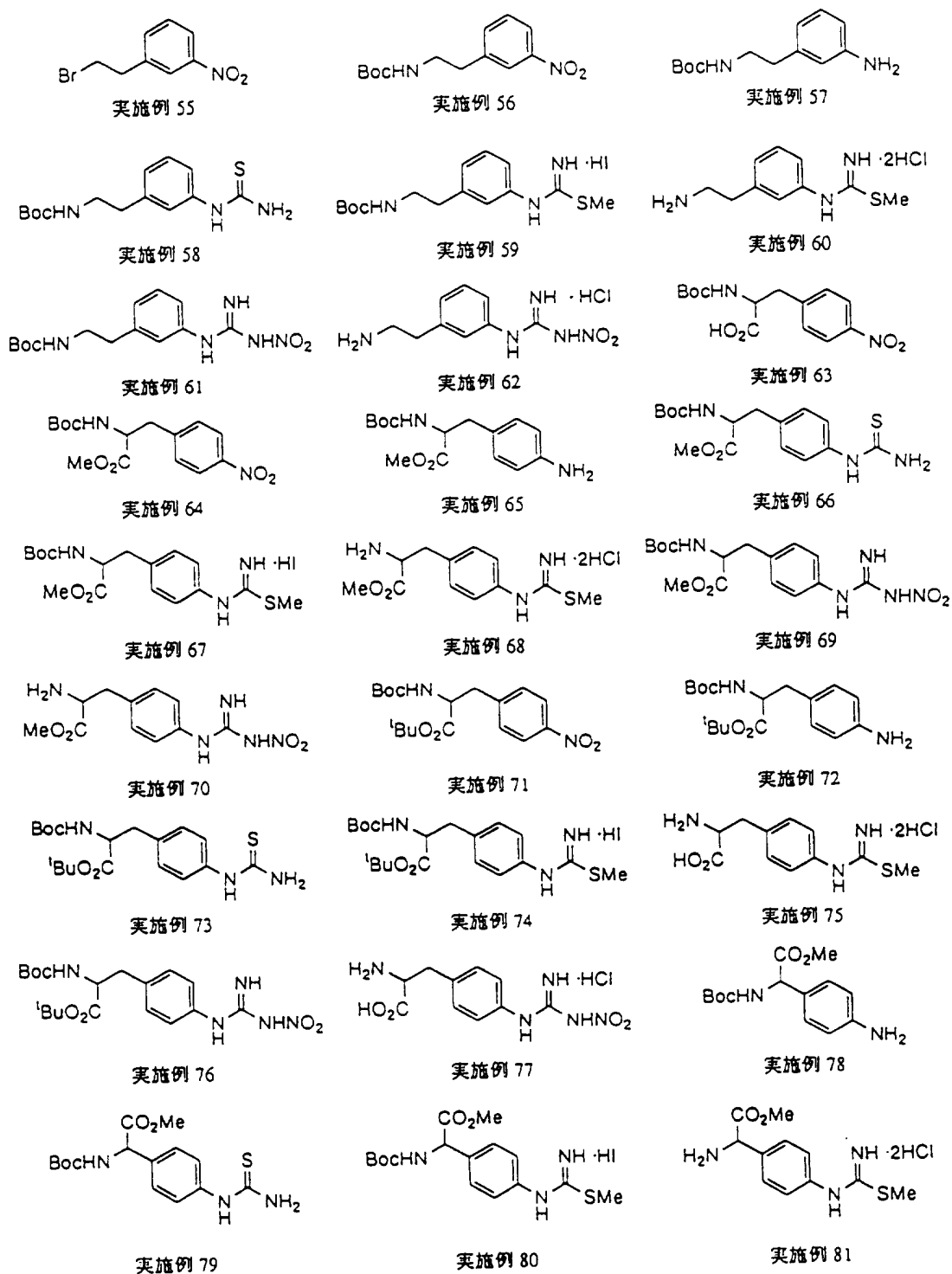


表 4

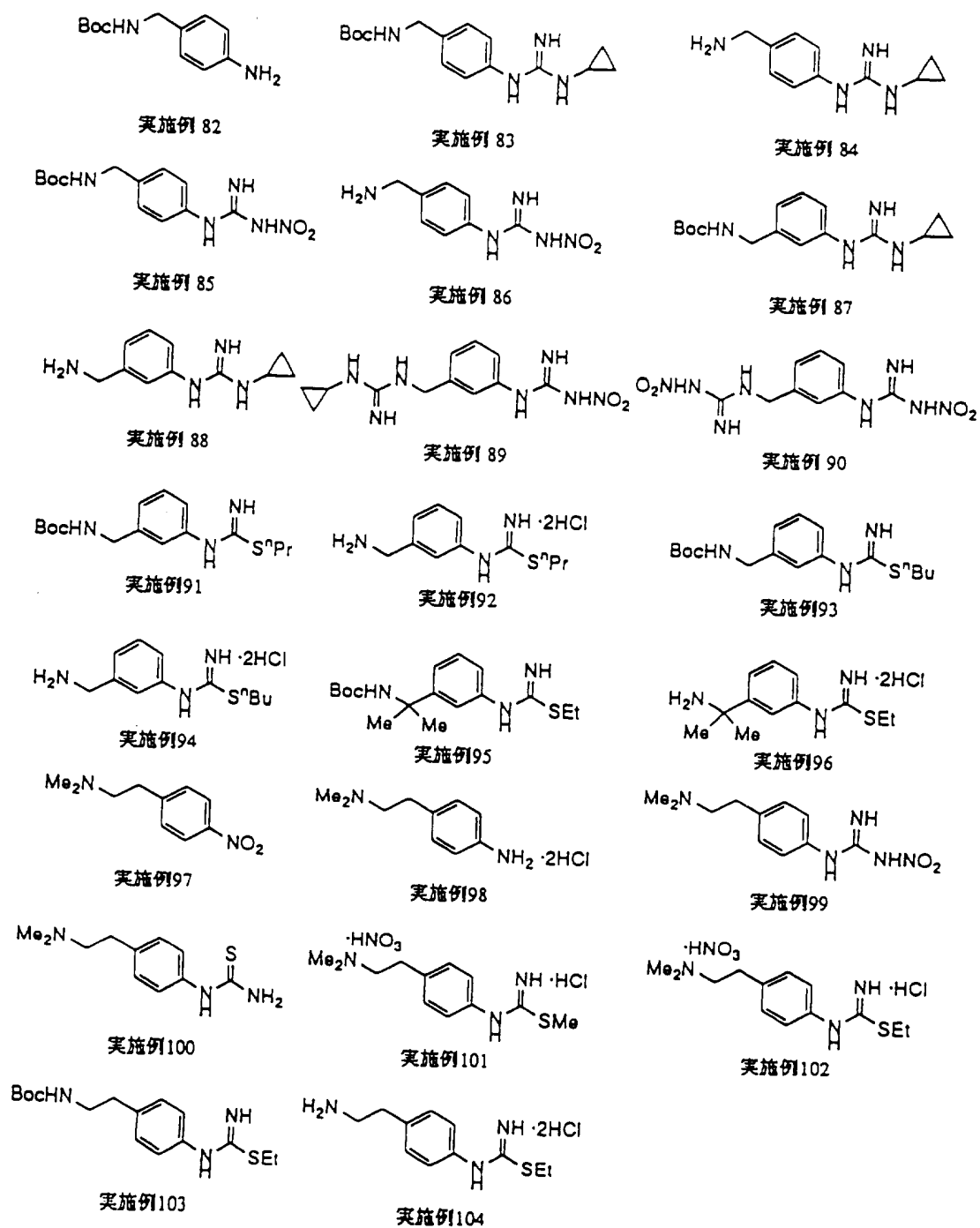


表 5

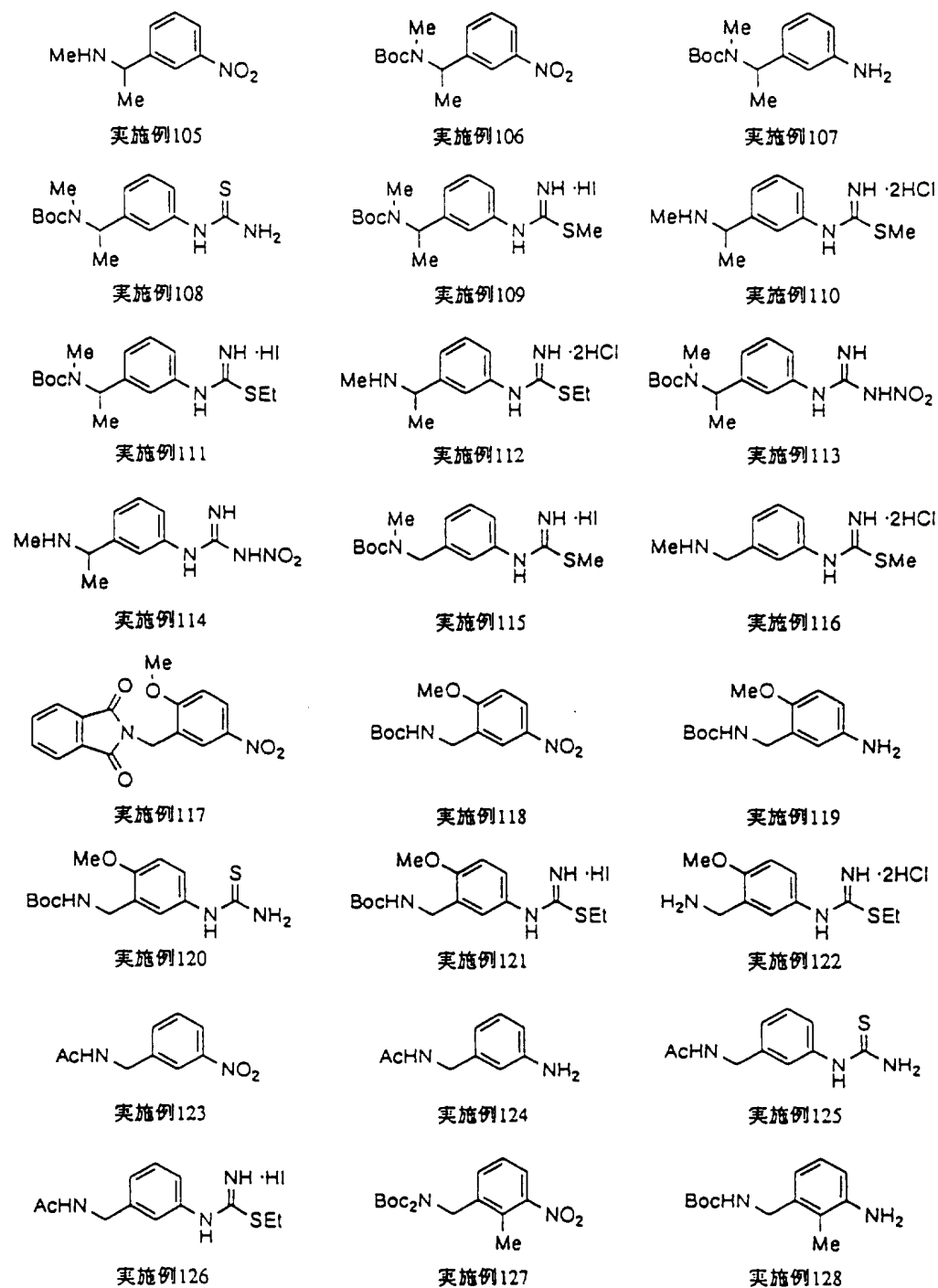


表 6

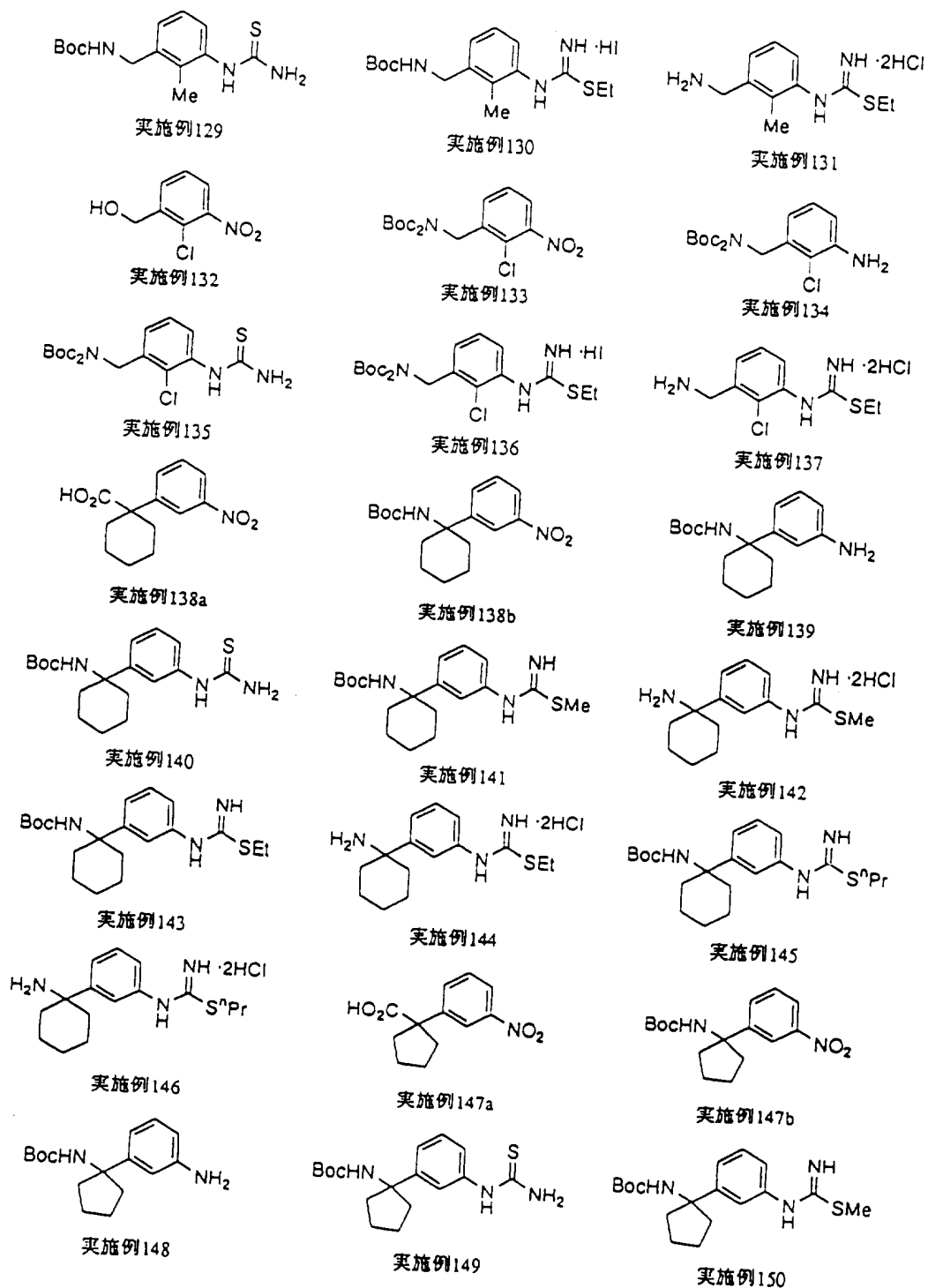
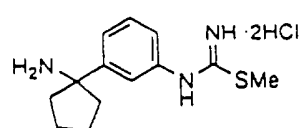
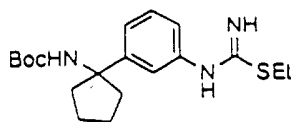


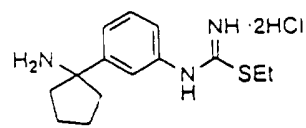
表 7



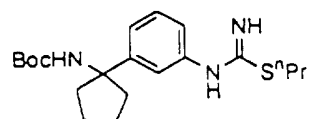
实施例151



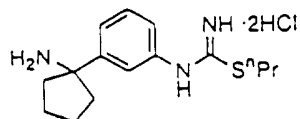
实施例152



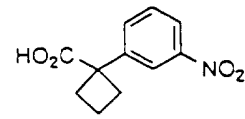
实施例153



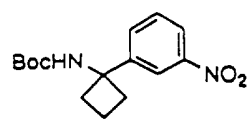
实施例154



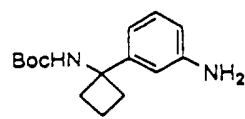
实施例155



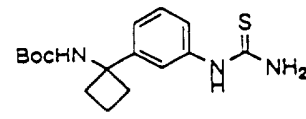
实施例156a



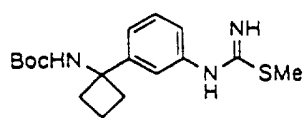
实施例156b



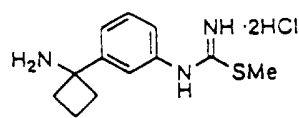
实施例157



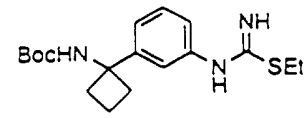
实施例158



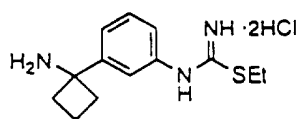
实施例159



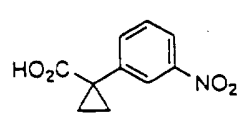
实施例160



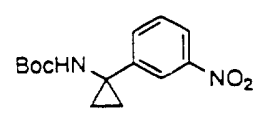
实施例161



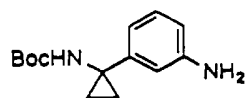
实施例162



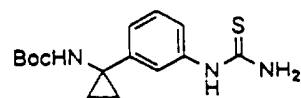
实施例163a



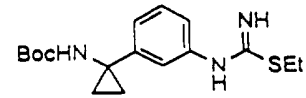
实施例163b



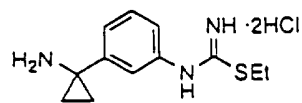
实施例164



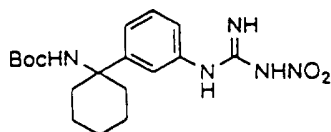
实施例165



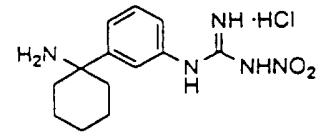
实施例166



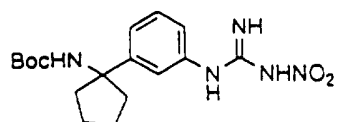
实施例167



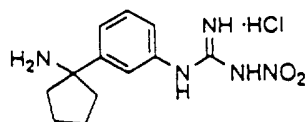
实施例168



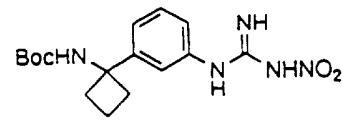
实施例169



实施例170



实施例171



实施例172

表 8

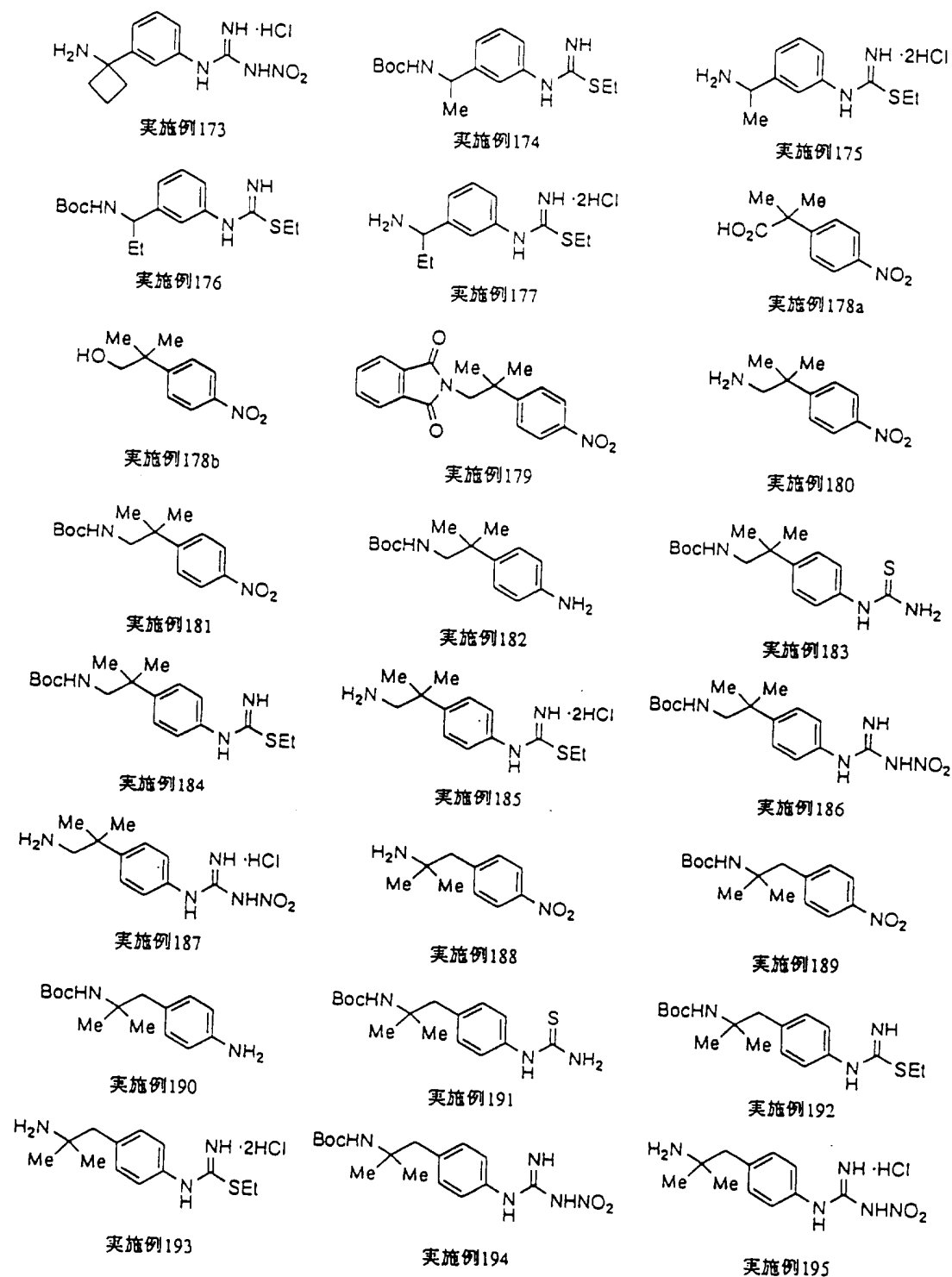


表 9

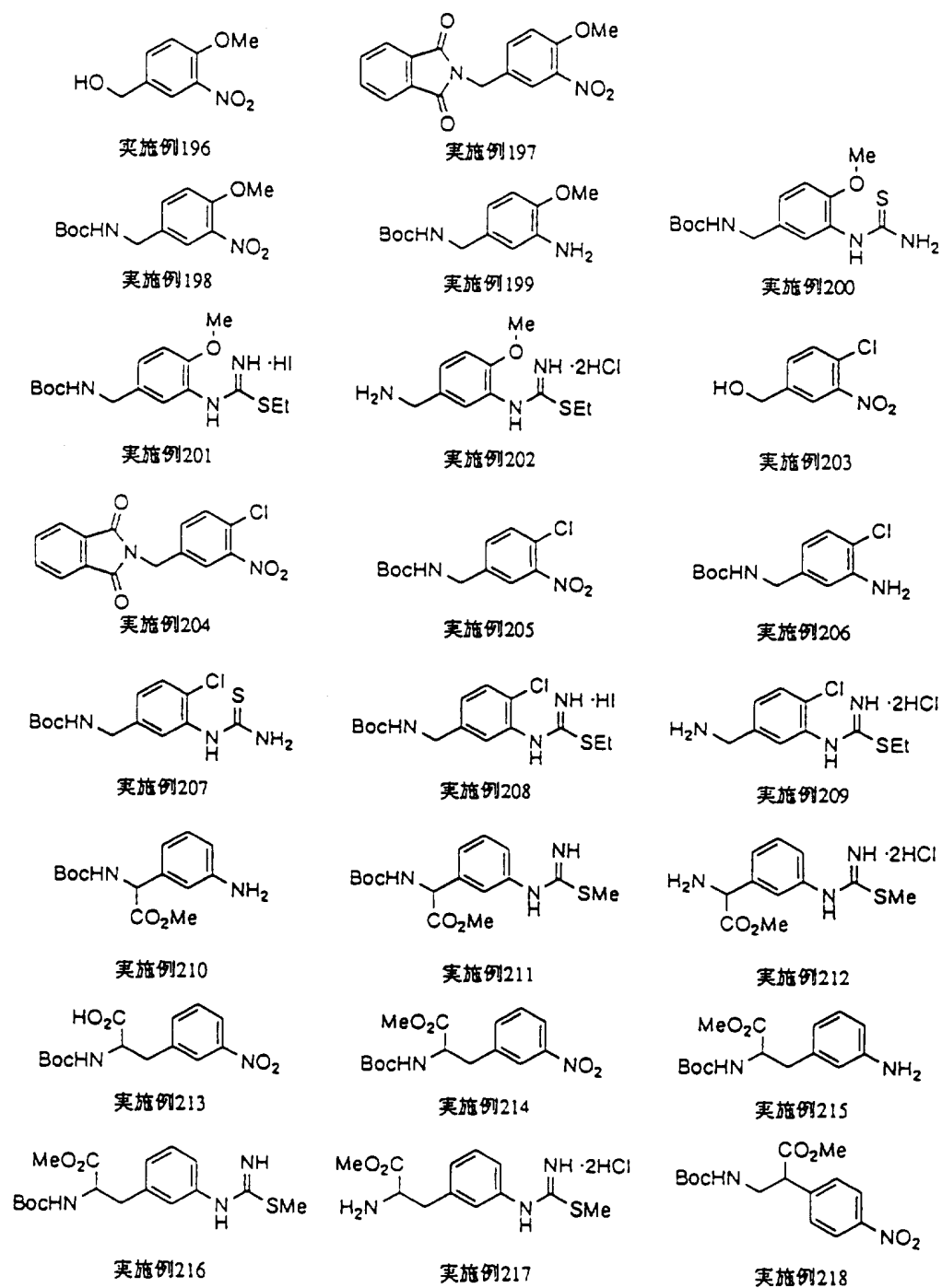


表 10

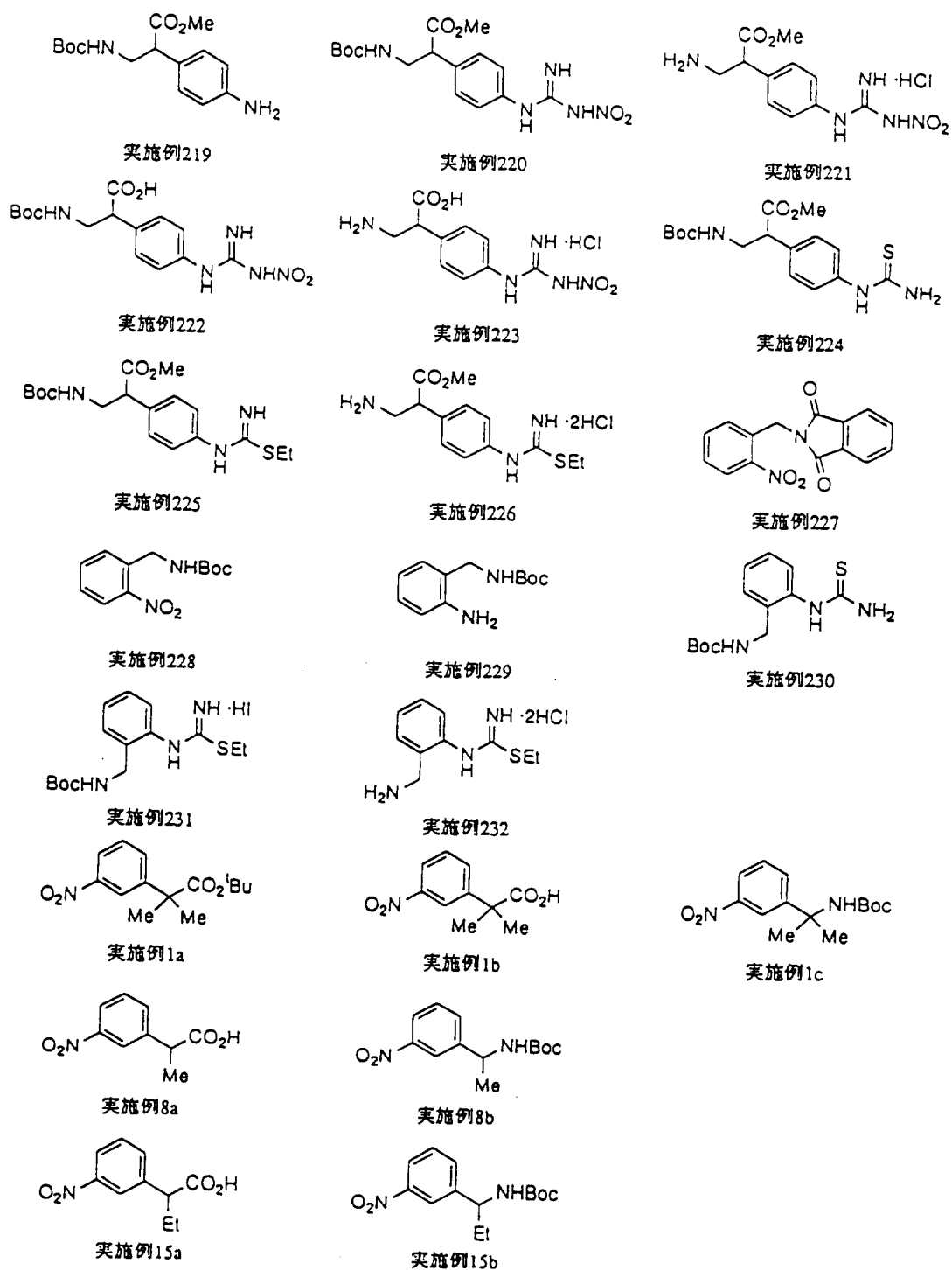


表 11

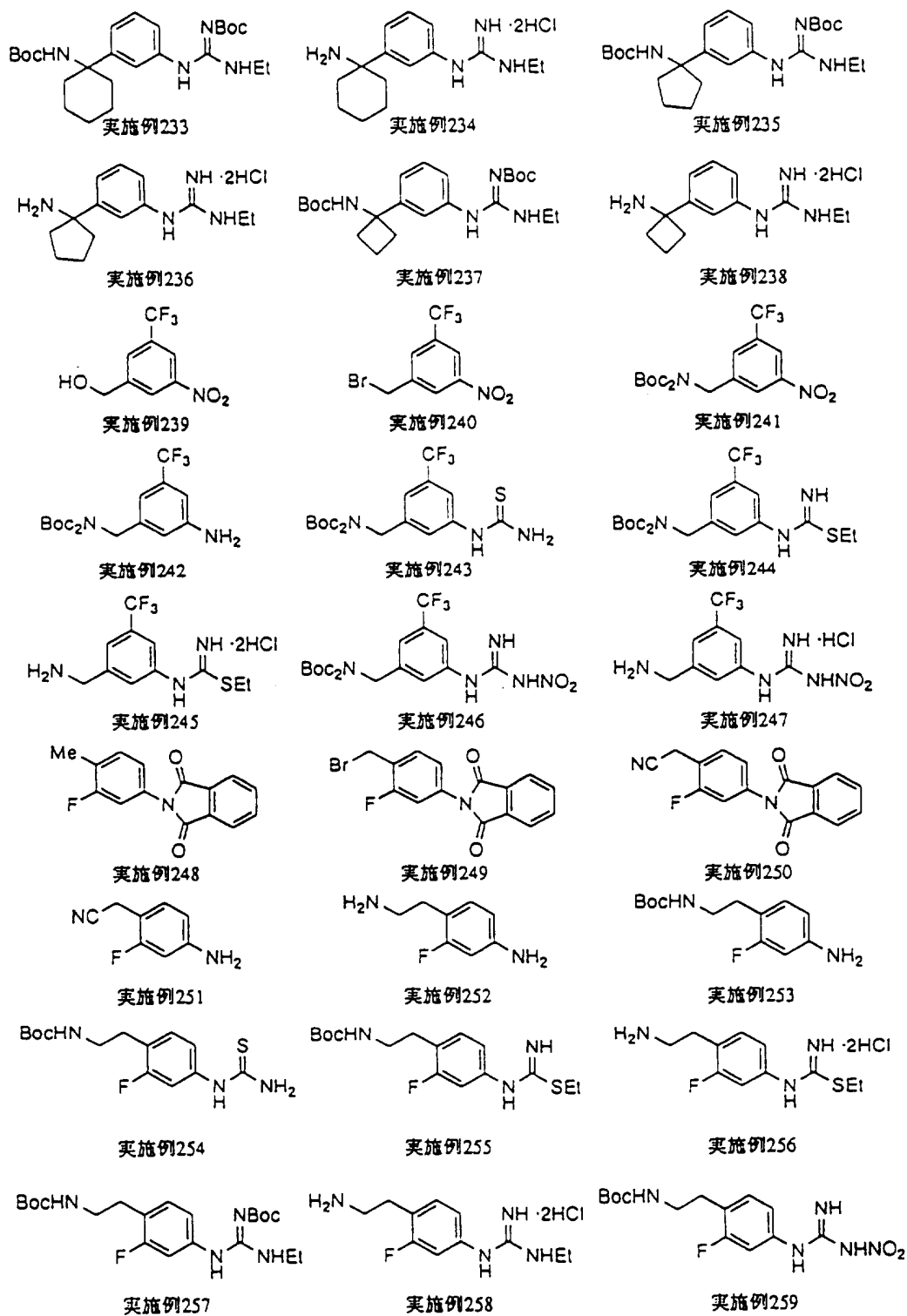


表 1 2

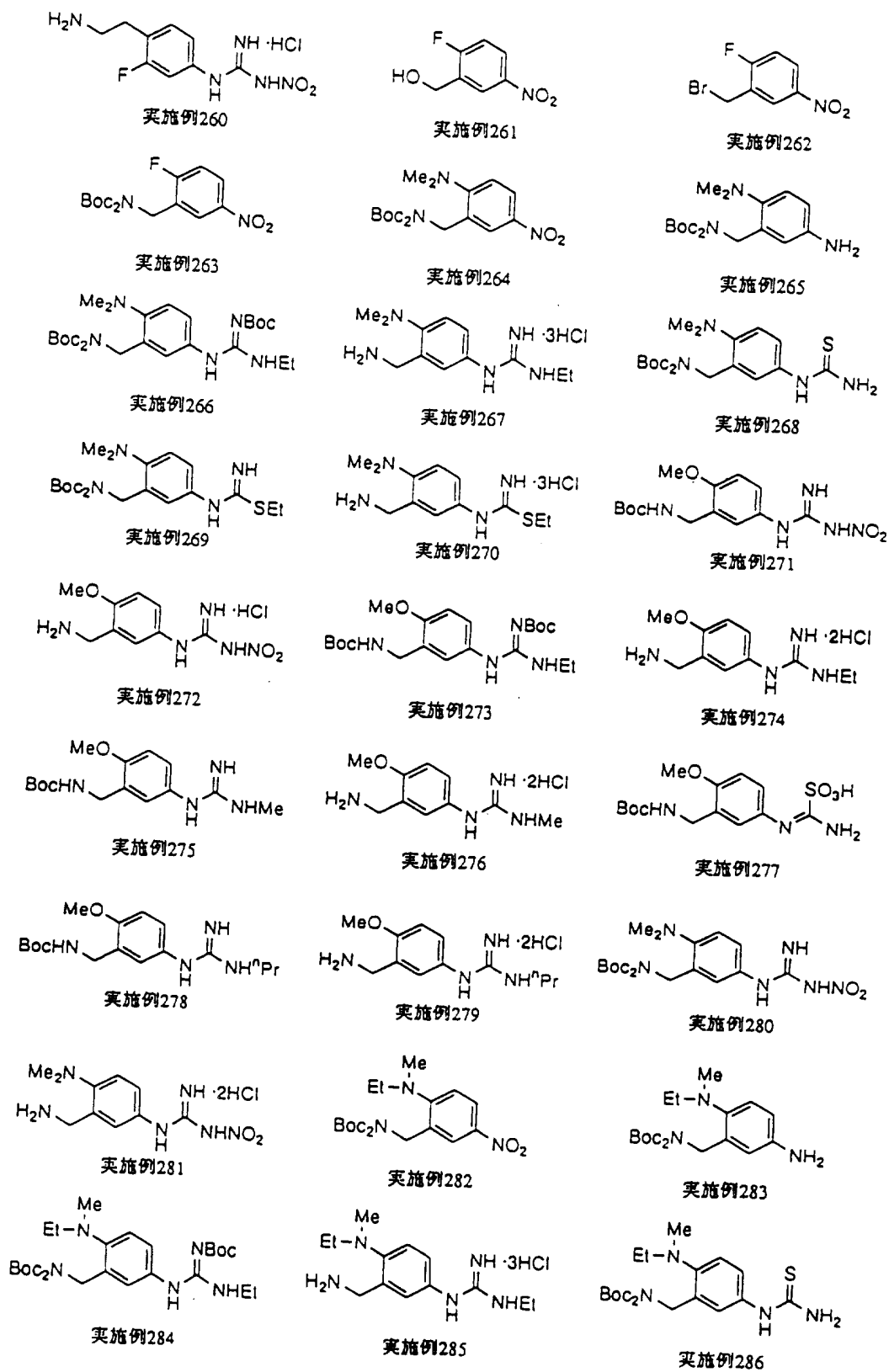
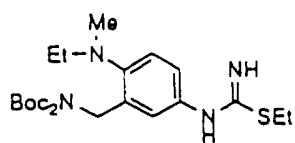
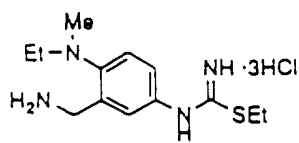


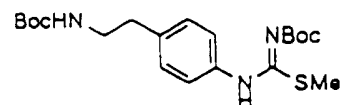
表 1 3



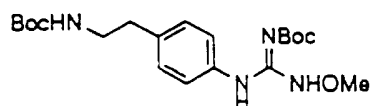
实施例287



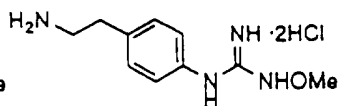
实施例288



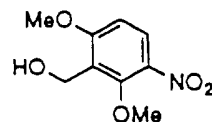
实施例289



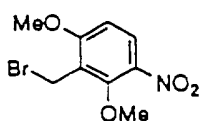
实施例290



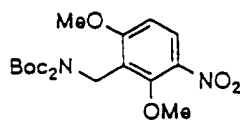
实施例291



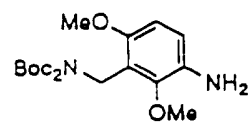
实施例292



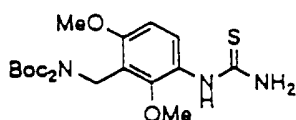
实施例293



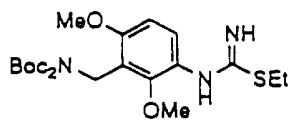
实施例294



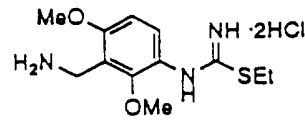
实施例295



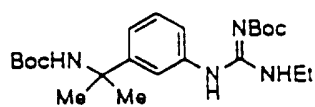
实施例296



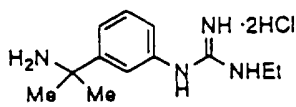
实施例297



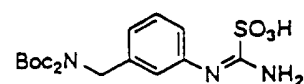
实施例298



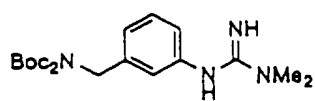
实施例299



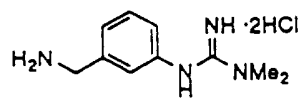
实施例300



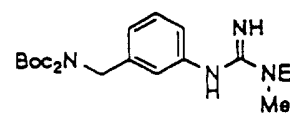
实施例301



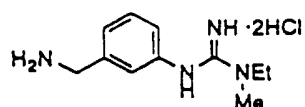
实施例302



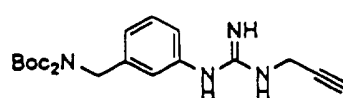
实施例303



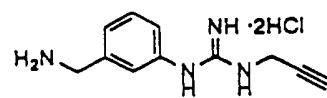
实施例304



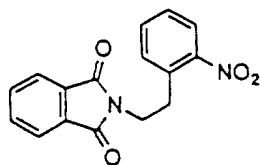
实施例305



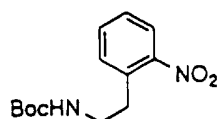
实施例306



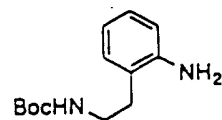
实施例307



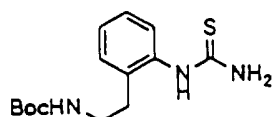
实施例308



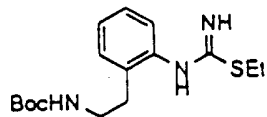
实施例309



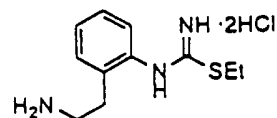
实施例310



实施例311



实施例312



实施例313

表 1 4

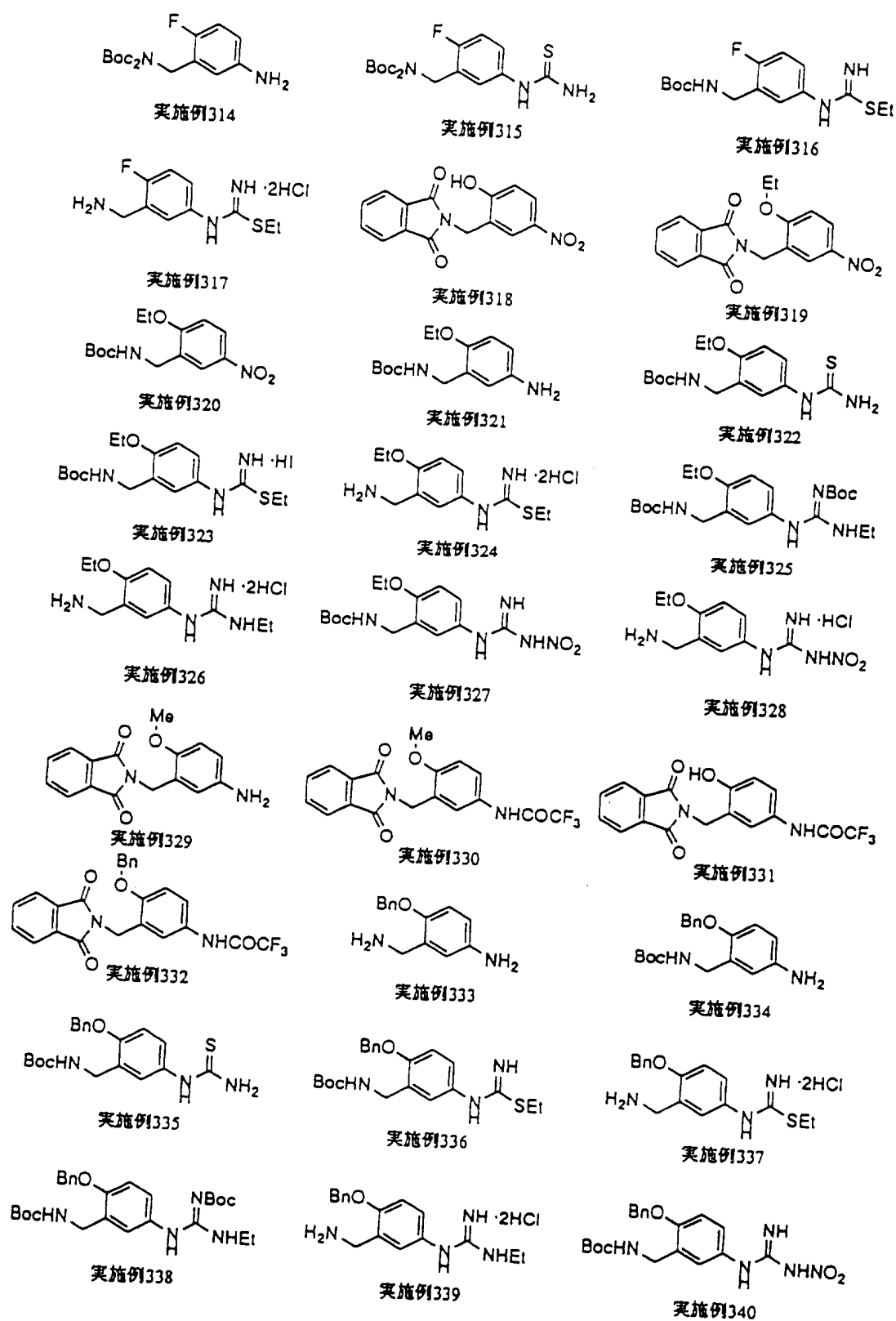
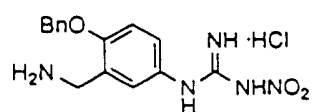
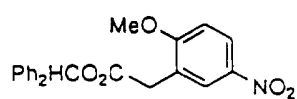


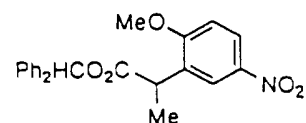
表 15



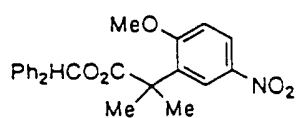
实施例341



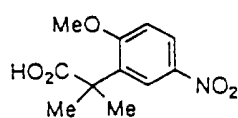
实施例342



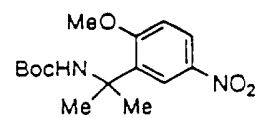
实施例343



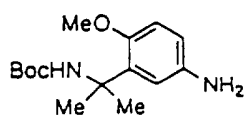
实施例344



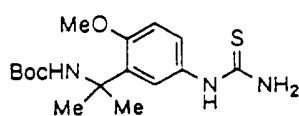
实施例345



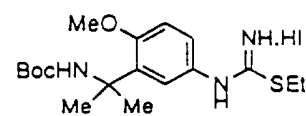
实施例346



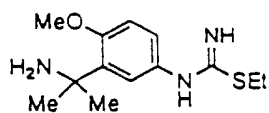
实施例347



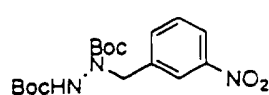
实施例348



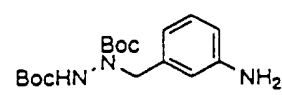
实施例349



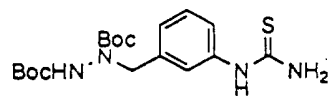
实施例350



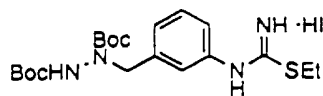
实施例351



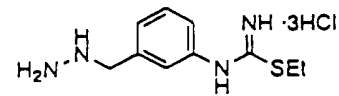
实施例352



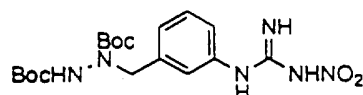
实施例353



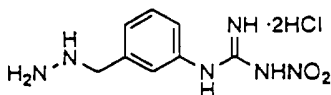
实施例354



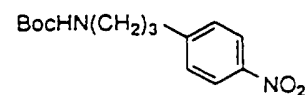
实施例355



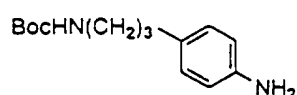
实施例356



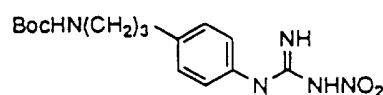
实施例357



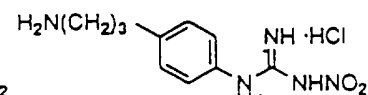
实施例358



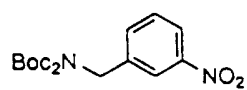
实施例359



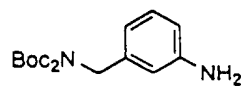
实施例360



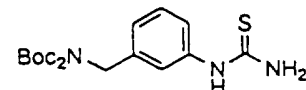
实施例361



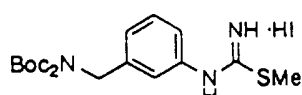
实施例362



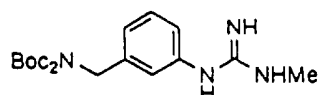
实施例363



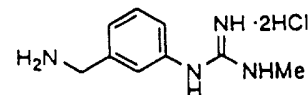
实施例364



实施例365



实施例366



实施例367

表 16

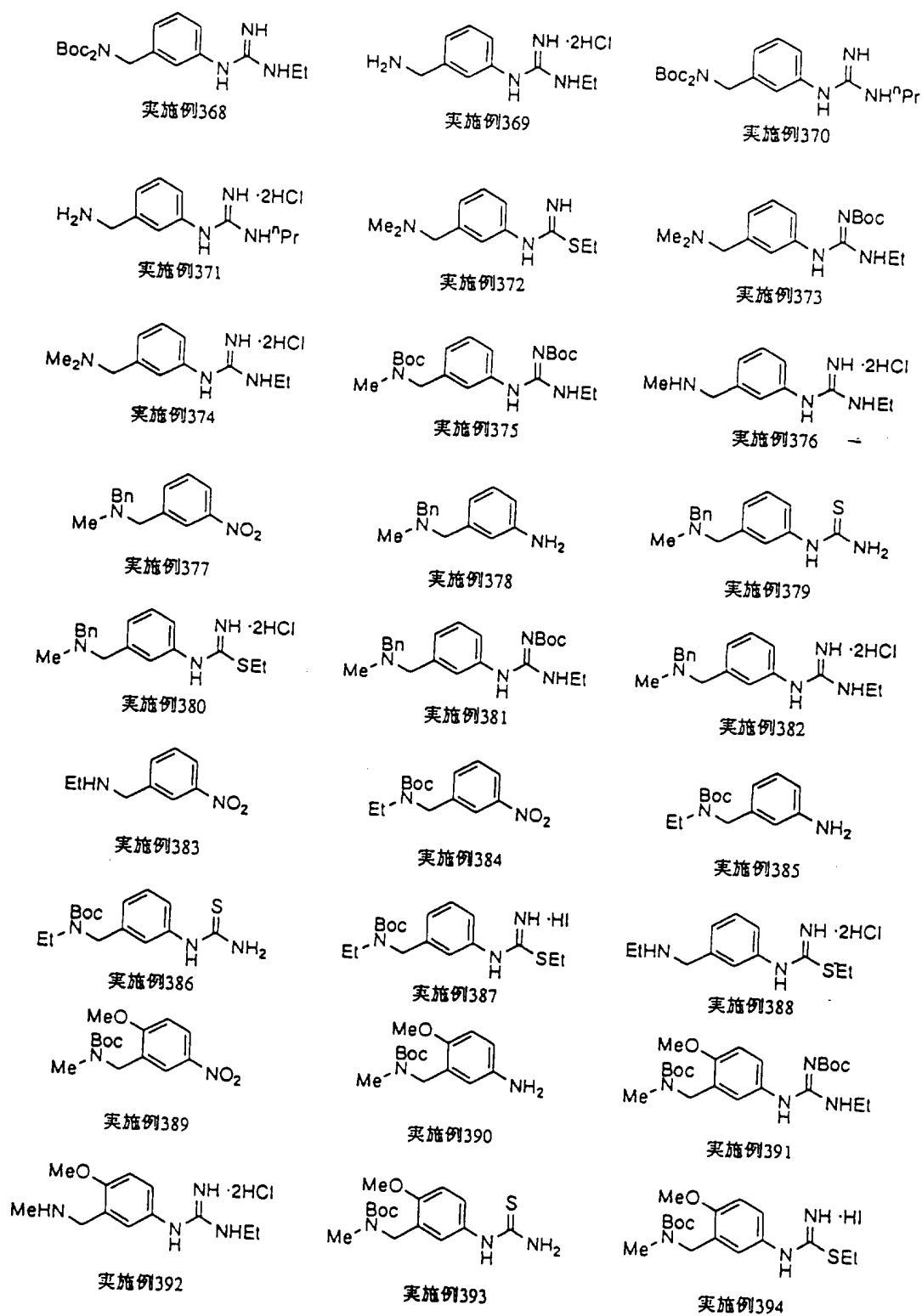
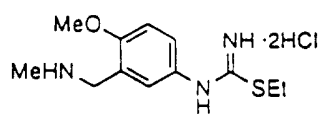
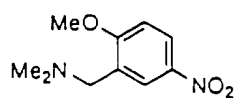


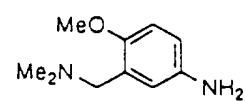
表 17



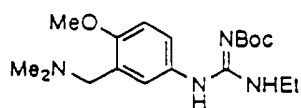
实施例395



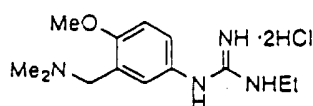
实施例396



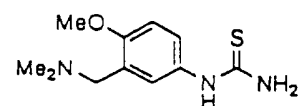
实施例397



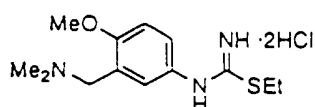
实施例398



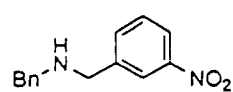
实施例399



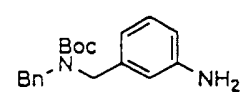
实施例400



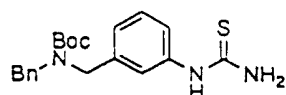
实施例401



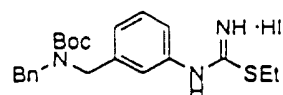
实施例402



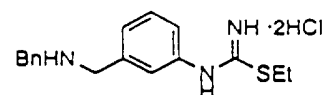
实施例403



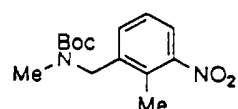
实施例404



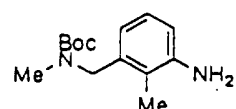
实施例405



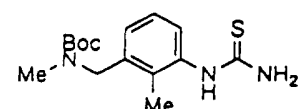
实施例406



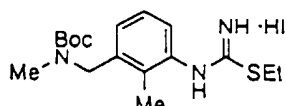
实施例407



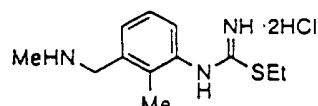
实施例408



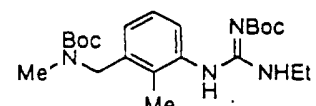
实施例409



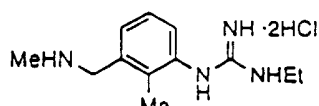
实施例410



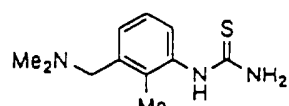
实施例411



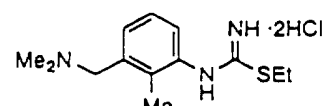
实施例412



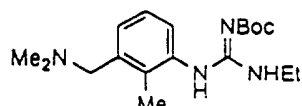
实施例413



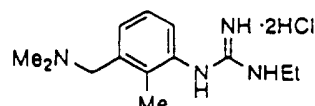
实施例414



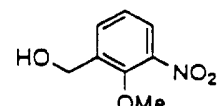
实施例415



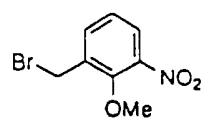
实施例416



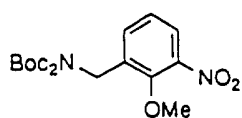
实施例417



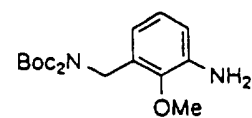
实施例418



实施例419

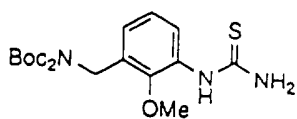


实施例420

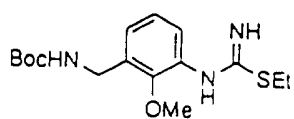


实施例421

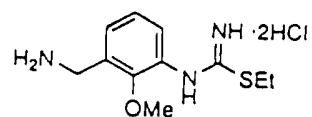
表 18



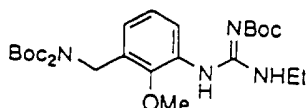
实施例422



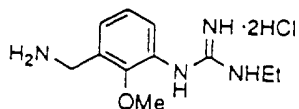
实施例423



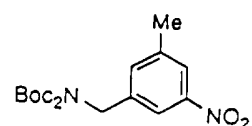
实施例424



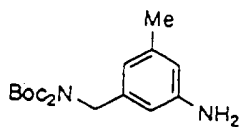
实施例425



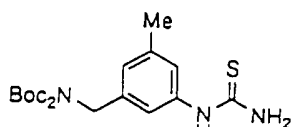
实施例426



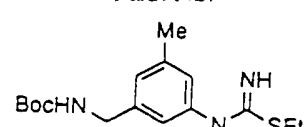
实施例427



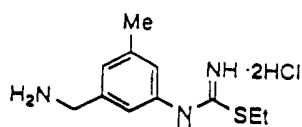
实施例428



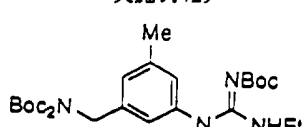
实施例429



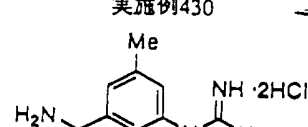
实施例430



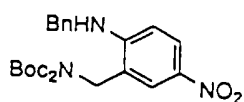
实施例431



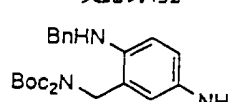
实施例432



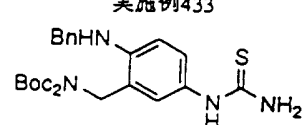
实施例433



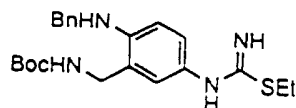
实施例434



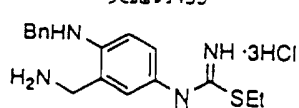
实施例435



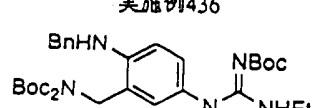
实施例436



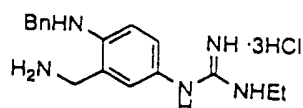
实施例437



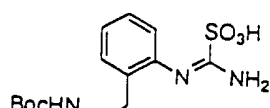
实施例438



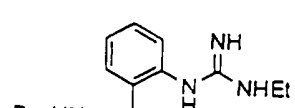
实施例439



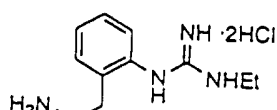
实施例440



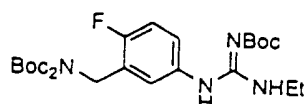
实施例441



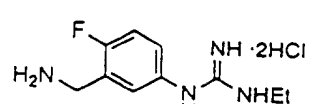
实施例442



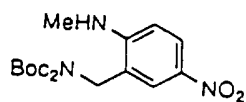
实施例443



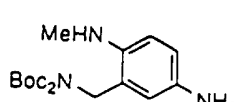
实施例444



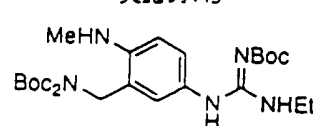
实施例445



实施例446

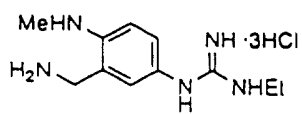


实施例447

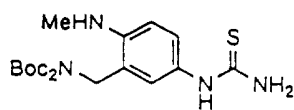


实施例448

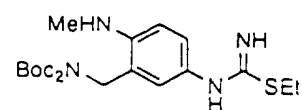
表 19



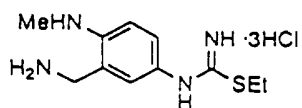
实施例449



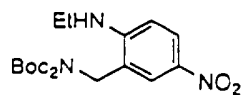
实施例450



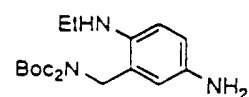
实施例451



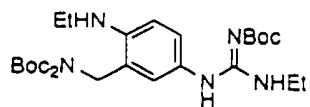
实施例452



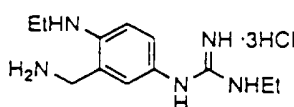
实施例453



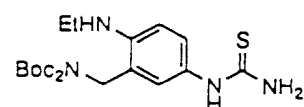
实施例454



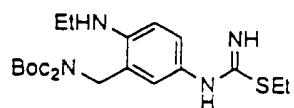
实施例455



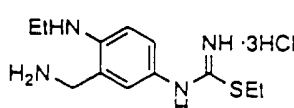
实施例456



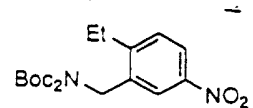
实施例457



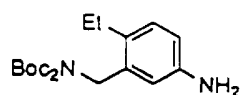
实施例458



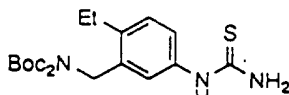
实施例459



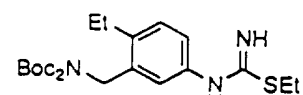
实施例460



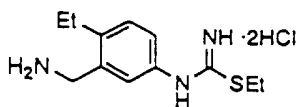
实施例461



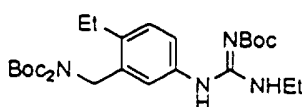
实施例462



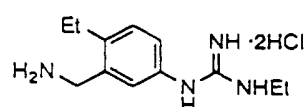
实施例463



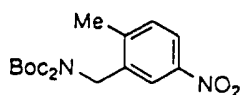
实施例464



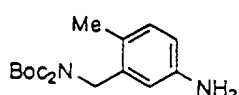
实施例465



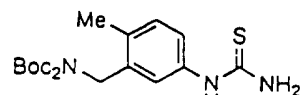
实施例466



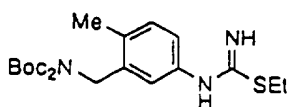
实施例467



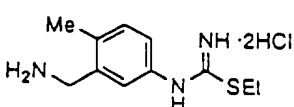
实施例468



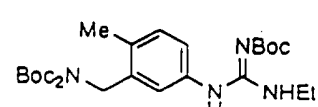
实施例469



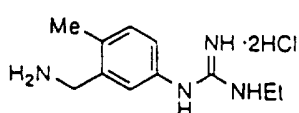
实施例470



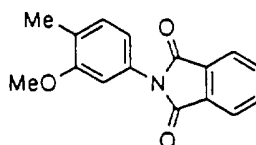
实施例471



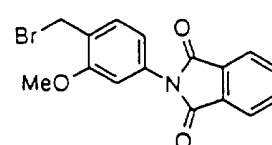
实施例472



实施例473



实施例474



实施例475

表 20

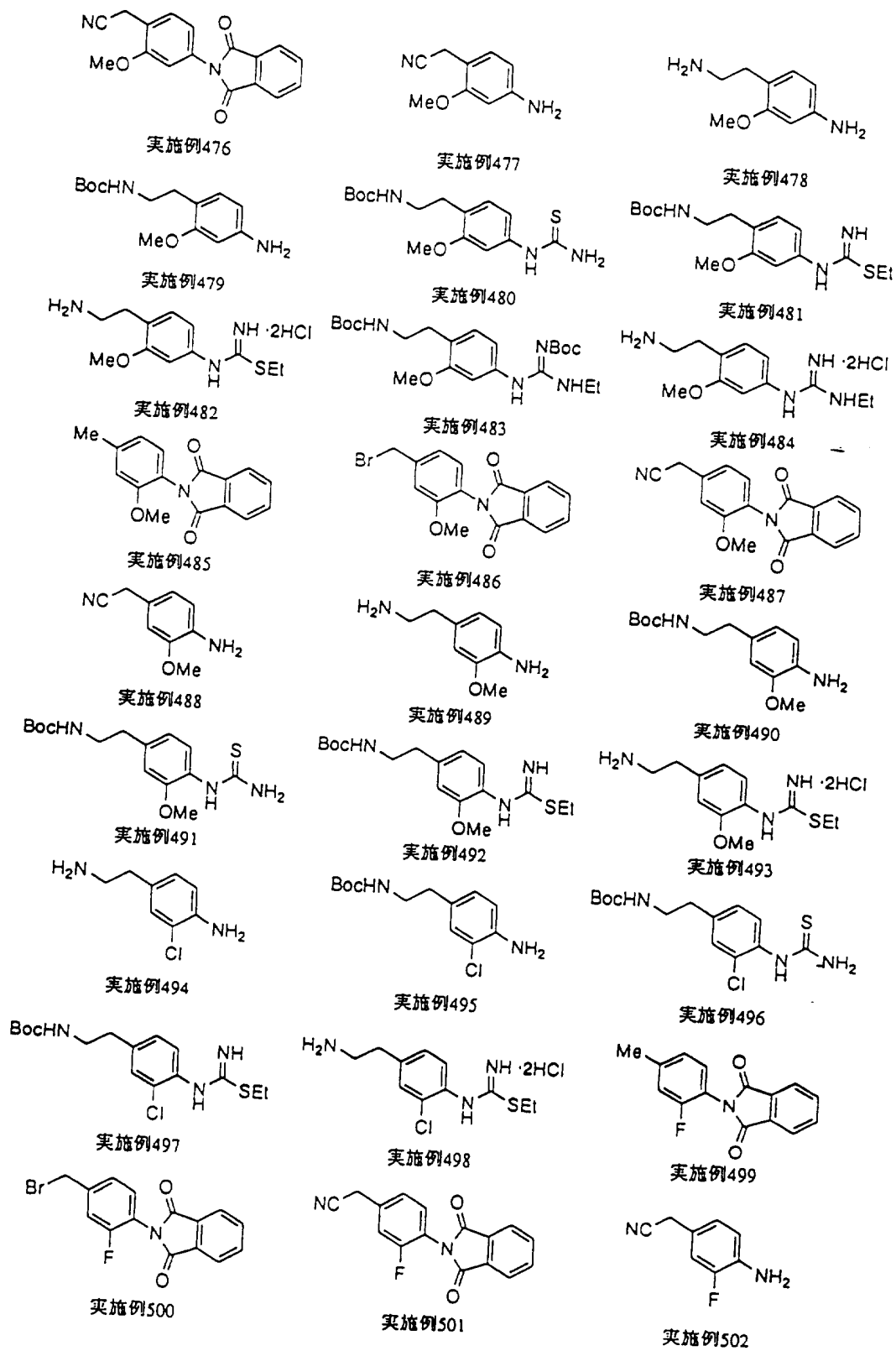


表 2 1

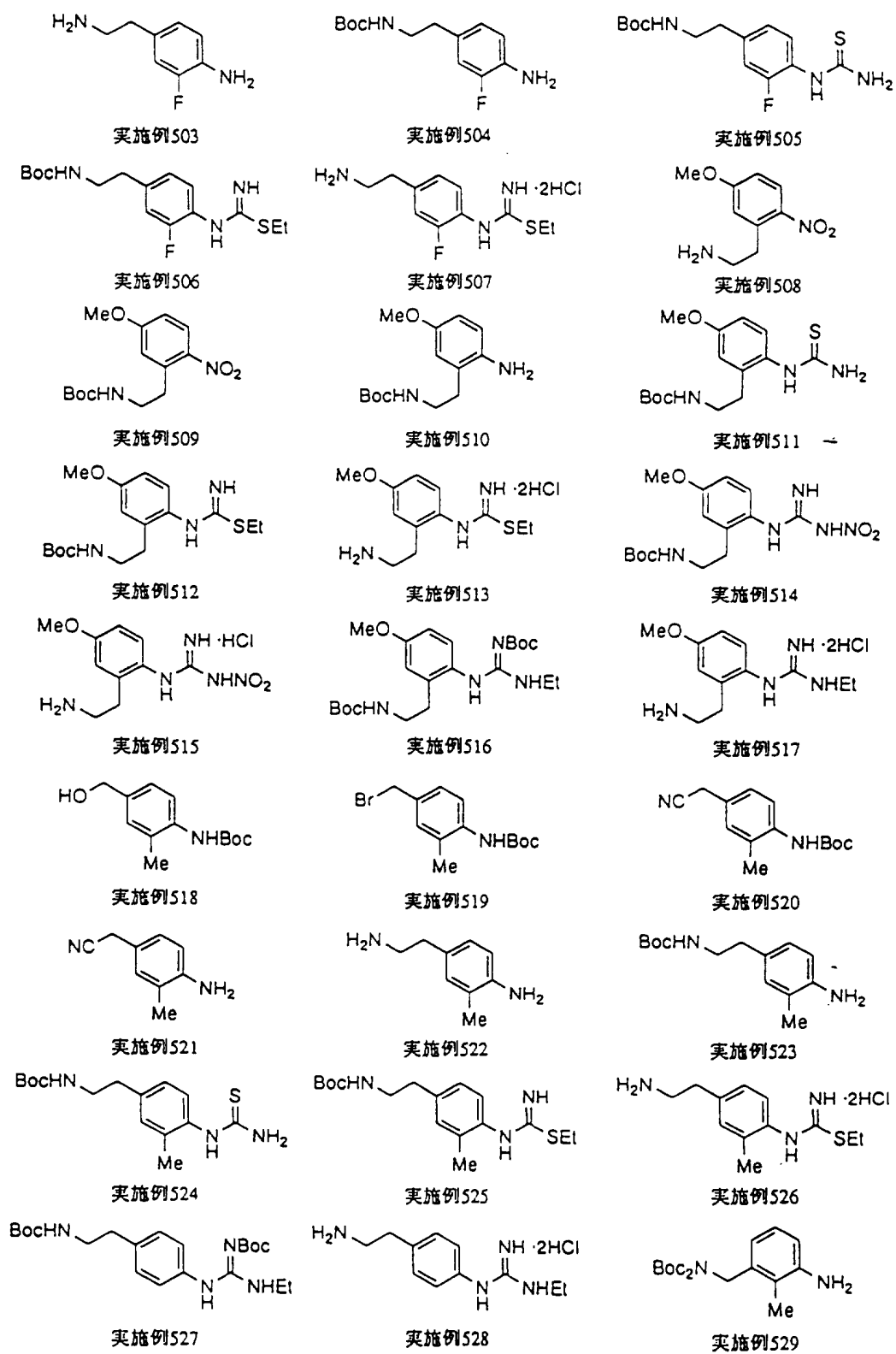


表 2 2

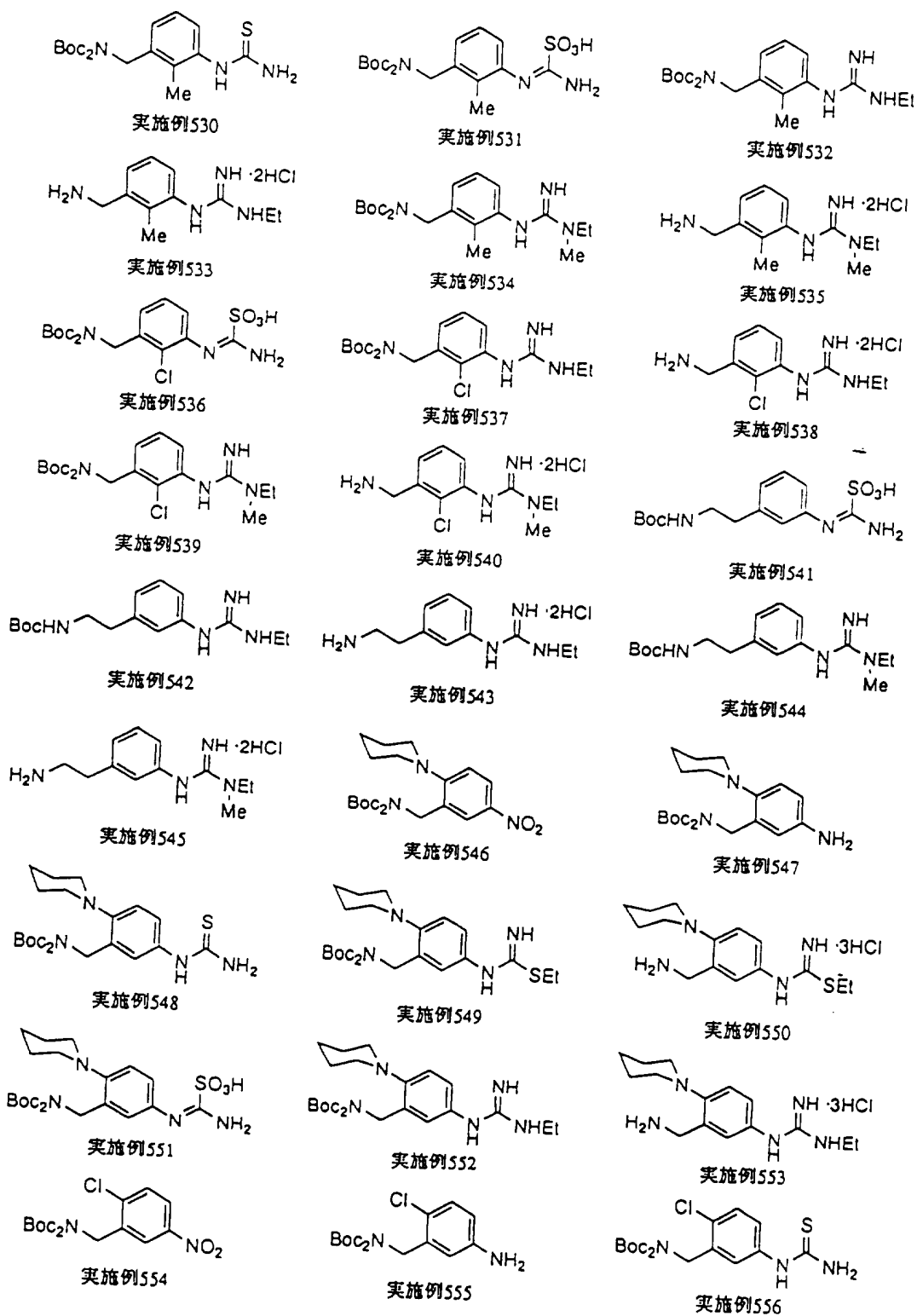
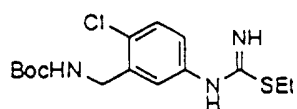
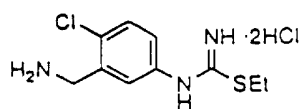


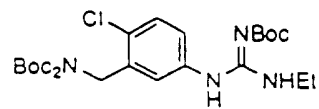
表 23



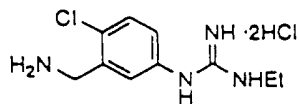
实施例557



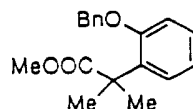
实施例558



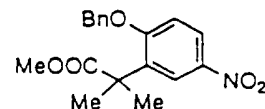
实施例559



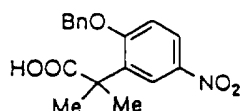
实施例560



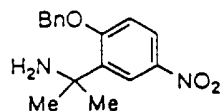
实施例561



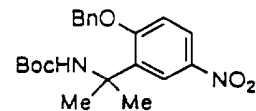
实施例562



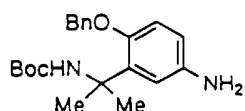
实施例563



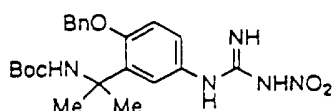
实施例564



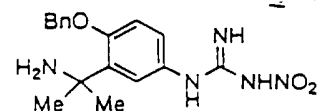
实施例565



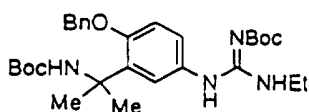
实施例566



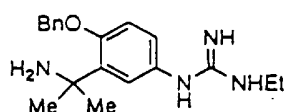
实施例567



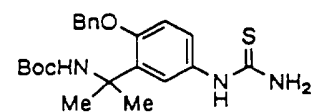
实施例568



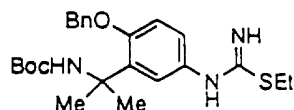
实施例569



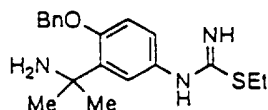
实施例570



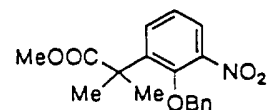
实施例571



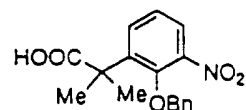
实施例572



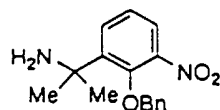
实施例573



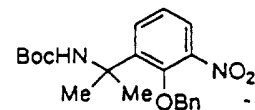
实施例574



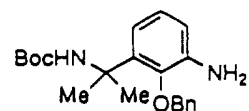
实施例575



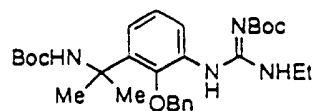
实施例576



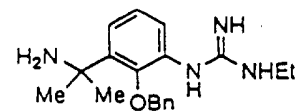
实施例577



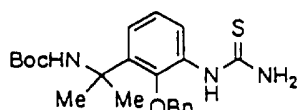
实施例578



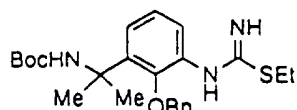
实施例579



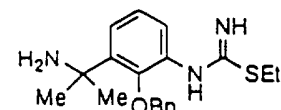
实施例580



实施例581



实施例582



实施例583

表 2 4

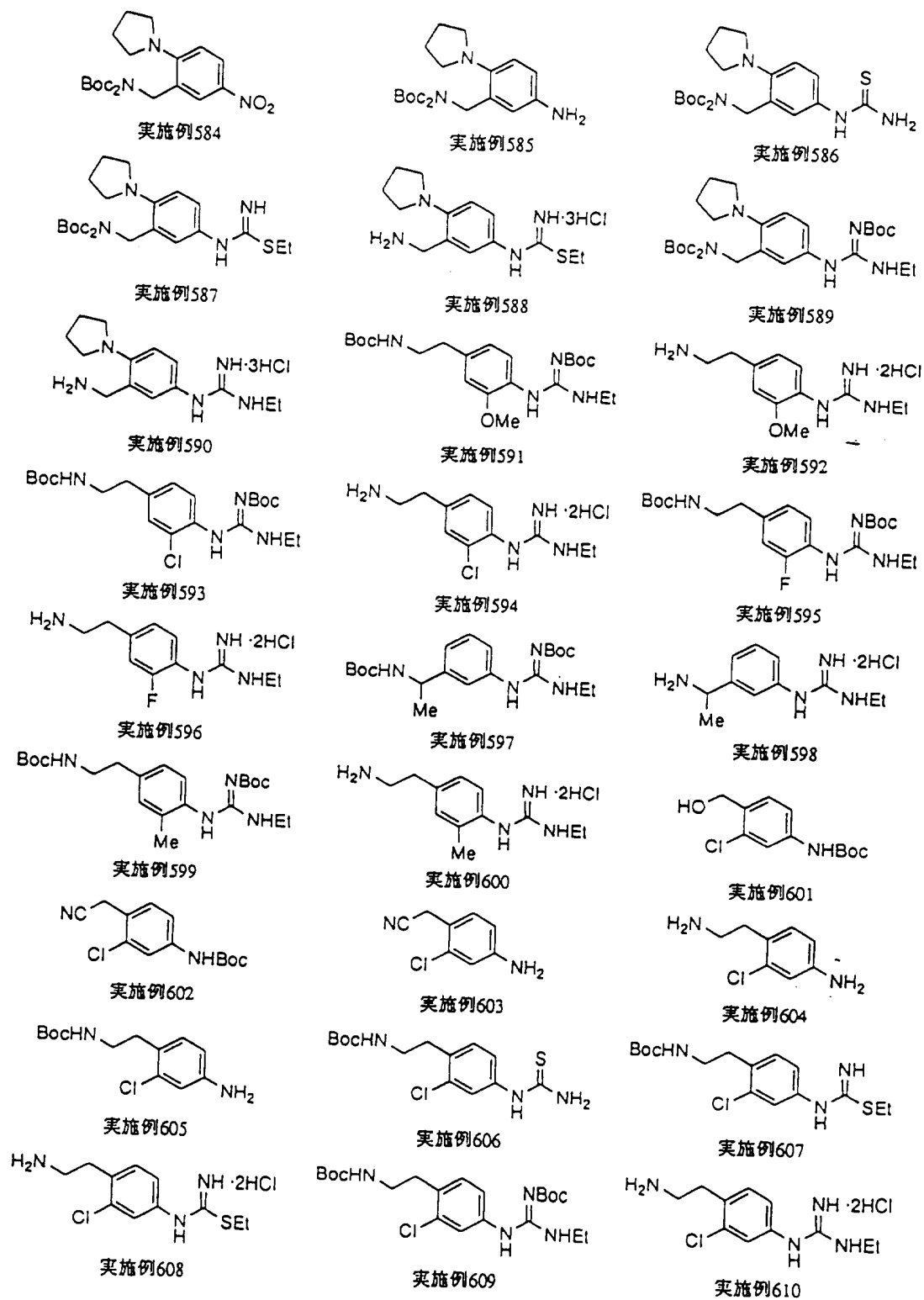


表 25

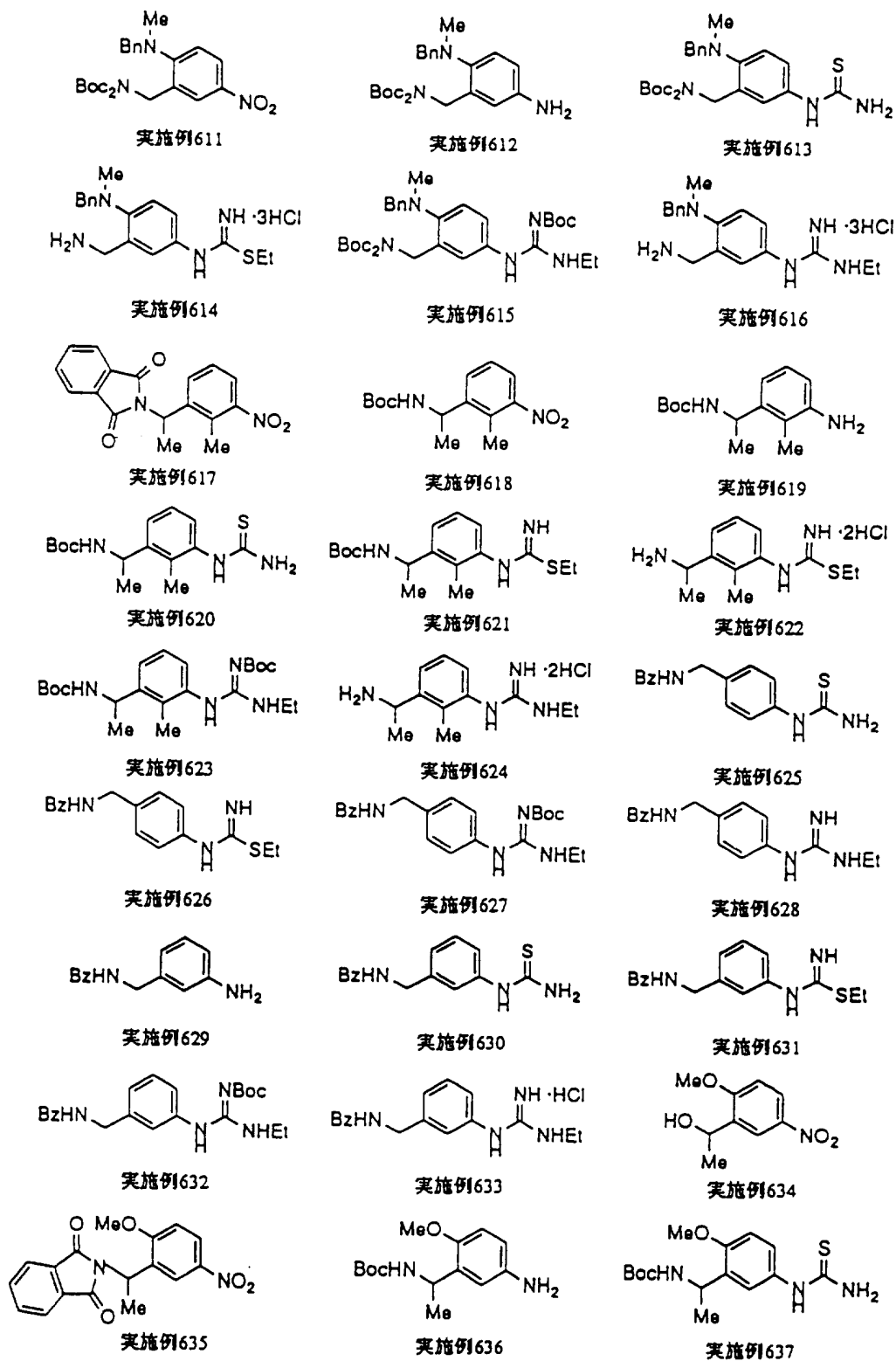
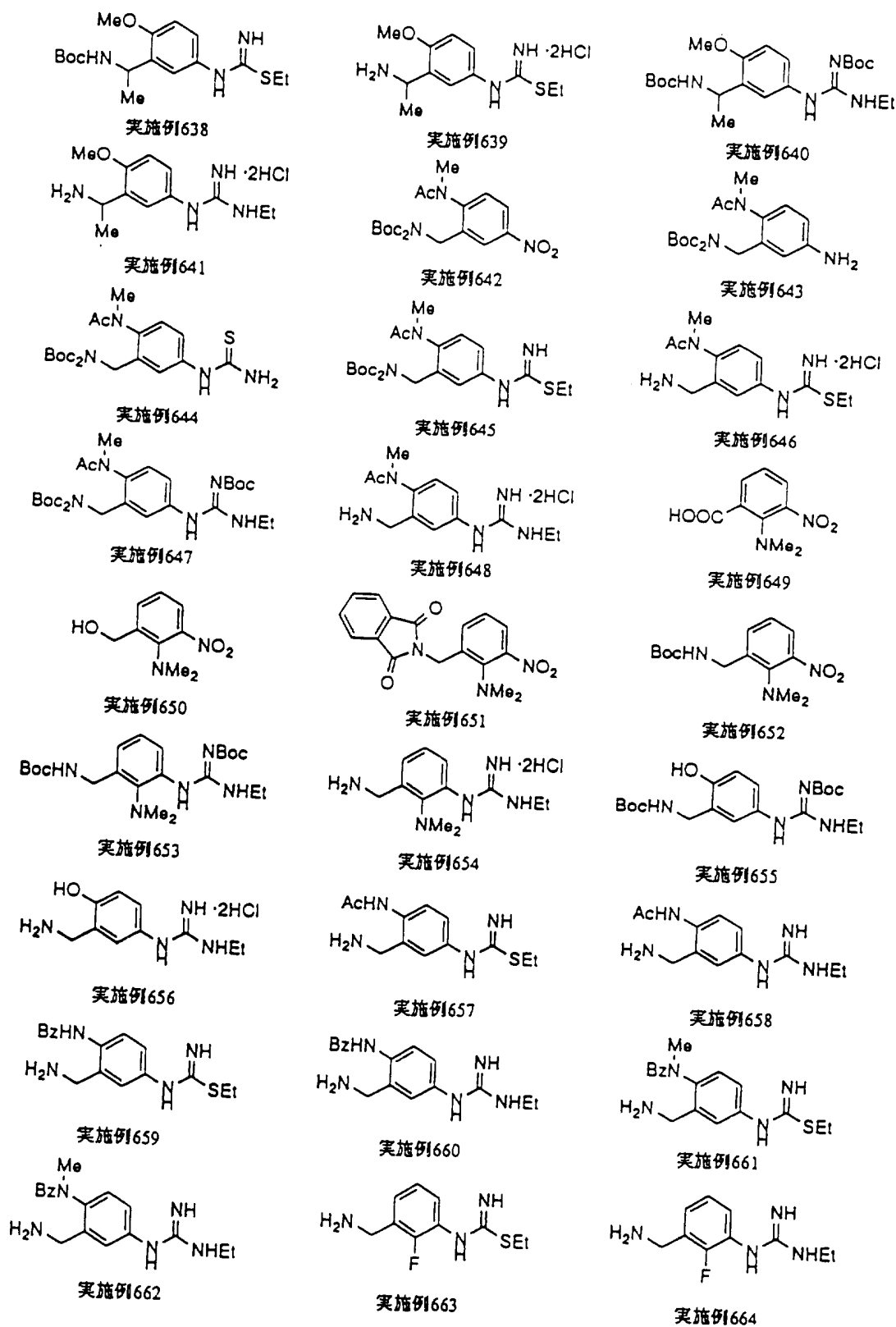


表 2 6



また、実施例のうち一般式（１）で表されるものを表２７～表４８に示す。

表 27

実施例番号	R ₁	Y ₁ *	Y ₂ *	Y ₃ *	Y ₄ *	Y ₅ *	Y ₆ *	Z*の位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
4	SMe	2-II	4-II	4-II	5-II	5-II	6-II	3	0	Me	Me	0	^t BuOCO	H	H
5	SMe	2-II	4-II	4-II	5-II	5-II	6-II	3	0	Me	Me	0	H	H	HCl
6	NIINO ₃	2-II	4-II	4-II	5-II	5-II	6-II	3	0	Me	Me	0	^t BuOCO	H	-
7	NIINO ₃	2-II	4-II	4-II	5-II	5-II	6-II	3	0	Me	Me	0	H	H	HCl
11	SMe	2-II	4-II	4-II	5-II	5-II	6-II	3	0	Me	H	0	^t BuOCO	H	H
12	SMe	2-II	4-II	4-II	5-II	5-II	6-II	3	0	Me	H	0	H	H	HCl
13	NIINO ₃	2-II	4-II	4-II	5-II	5-II	6-II	3	0	Me	H	0	^t BuOCO	H	-
14	NIINO ₃	2-II	4-II	4-II	5-II	5-II	6-II	3	0	Me	H	0	H	H	HCl
18	SMe	2-II	4-II	4-II	5-II	5-II	6-II	3	0	Et	H	0	^t BuOCO	H	H
19	SMe	2-II	4-II	4-II	5-II	5-II	6-II	3	0	Et	H	0	H	H	HCl
20	NIINO ₃	2-II	4-II	4-II	5-II	5-II	6-II	3	0	Et	H	0	^t BuOCO	H	-
21	NIINO ₃	2-II	4-II	4-II	5-II	5-II	6-II	3	0	Et	H	0	H	H	HCl
25	SMe	2-II	4-II	4-II	5-II	5-II	6-II	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	H
26	SMe	2-II	4-II	4-II	5-II	5-II	6-II	3	0	H	H	0	H	H	HCl
27	SEt	2-II	4-II	4-II	5-II	5-II	6-II	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	H

*：数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

★：
$$\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ (CH_2)_n - \dot{C} - (CH_2)_m - N - R_5 \\ | \\ R_3 \end{array}$$
 酸

表 28

実施例番号	R ₁	Y ₁ *	Y ₂ *	Y ₃ *	Y ₄ *	Y ₅ *	Y ₆ *	Z*の位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
28	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
29	SCl ₂ CH ₂ F	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	-
30	SCl ₂ CH ₂ F	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
31	SCl ₂ CH=CH ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	HBr
32	SCl ₂ CH=CH ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	HCl
33	NIINO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	-
34	NIINO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	-
35	NIH ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	-
36	NIH ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	HCOOH
39	NIINO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
41	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	Me	Me	CH ₃ COOH
46	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	Me	Me	HNO ₃ , HCl
47	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	Me	HI
51	SMe	2-H	3-H	5-H	6-H	6-H	6-H	4	0	H	H	1	^t BuOCO	H	HCl
52	SMe	2-H	3-H	5-H	6-H	6-H	6-H	4	0	H	H	1	H	H	HI

* : 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

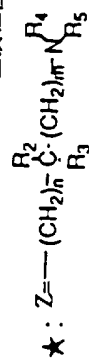


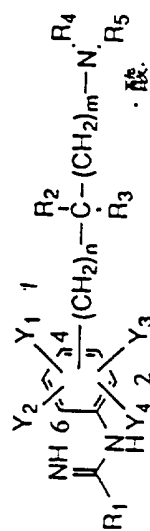
表 29

実施例番号	R ₁	Y ₁ *	Y ₁ *	Y ₁ *	Y ₁ *	Y ₁ *	Y ₁ *	Y ₁ *	Z*の位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
53	NIINO ₂	2-II	3-II	5-II	6-II	6-II	6-II	6-II	4	0	H	H	1	'BuOCO	H	-
54	NIINO ₂	2-II	3-II	5-II	5-II	6-II	6-II	6-II	4	0	H	H	1	H	H	-
59	SMe	2-II	4-II	5-II	5-II	6-II	6-II	6-II	3	0	H	H	1	'BuOCO	H	III
60	SMe	2-II	4-II	5-II	5-II	6-II	6-II	6-II	3	0	H	H	1	H	H	HCl
61	NIINO ₂	2-II	4-II	5-II	5-II	6-II	6-II	6-II	3	0	H	H	1	'BuOCO	H	-
62	NIINO ₂	2-II	4-II	5-II	5-II	6-II	6-II	6-II	3	0	H	H	1	H	H	HCl
67	SMe	2-II	3-II	5-II	5-II	6-II	6-II	6-II	4	1	COOMe	H	0	'BuOCO	H	III
68	SMe	2-II	3-II	5-II	5-II	6-II	6-II	6-II	4	1	COOMe	H	0	H	H	HCl
69	NIINO ₂	2-II	3-II	5-II	5-II	6-II	6-II	6-II	4	1	COOMe	H	0	'BuOCO	H	-
70	NIINO ₂	2-II	3-II	5-II	5-II	6-II	6-II	6-II	4	1	COOMe	H	0	H	H	-
74	SMe	2-II	3-II	5-II	5-II	6-II	6-II	6-II	4	1	COO ^t Bu	H	0	'BuOCO	H	III
75	SMe	2-II	3-II	5-II	5-II	6-II	6-II	6-II	4	1	COOH	H	0	H	H	HCl
76	NIINO ₂	2-II	3-II	5-II	5-II	6-II	6-II	6-II	4	1	COO ^t Bu	H	0	'BuOCO	H	-
77	NIINO ₂	2-II	3-II	5-II	5-II	6-II	6-II	6-II	4	1	COOH	H	0	H	H	HCl
80	SMe	2-II	3-II	5-II	5-II	6-II	6-II	6-II	4	0	COOMe	H	0	'BuOCO	H	III

* : 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

★ : Z = $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}$ $\begin{matrix} \text{R}_2 \\ \text{C} \\ \text{R}_3 \end{matrix}$ $\begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{N} \\ \text{R}_5 \end{matrix}$

表 30



実施例番号	R ₁	Y ₁ *	Y ₂ *	Y ₃ *	Y ₄ *	Y ₅ *	Z*の位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
81	SMe	2-H	3-H	3-H	5-H	6-H	4	0	COOMe	H	0	H	H	HCl
83	NiPr	2-H	3-H	3-H	5-H	6-H	4	0	H	H	0	^t BuOCO	H	-
84	NiPr	2-H	3-H	3-H	5-H	6-H	4	0	H	H	0	H	H	-
85	NIINO ₃	2-H	3-H	3-H	5-H	6-H	4	0	H	H	0	^t BuOCO	H	-
86	NIINO ₃	2-H	3-H	3-H	5-H	6-H	4	0	H	H	0	H	H	-
87	NiPr	2-H	4-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	-
88	NiPr	2-H	4-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	-
89	NIINO ₃	2-H	4-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	-
90	NIINO ₃	2-H	4-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	C(=NH)NiPr	H	-
91	S ⁺ Pr	2-H	4-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	C(=NH)NIINO ₃	H	-
92	S ⁺ Pr	2-H	4-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	-
93	S ⁺ Bu	2-H	4-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
94	S ⁺ Bu	2-H	4-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	-
95	SEt	2-H	4-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	^t BuOCO	H	HCl
96	SEt	2-H	4-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	H	H	-

* : 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

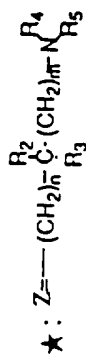


表 3 1

実施例番号	R ₁	Y ₁ *	Y ₂ *	Y ₃ *	Y ₄ *	Y ₅ *	Z [*] の位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
99	NO ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	6-H	4	1	H	H	0	Me	Me	-
101	Me	2-H	3-H	5-H	6-H	6-H	4	1	H	H	0	Me	Me	HNO ₃ , HCl
102	SEt	2-H	3-H	5-H	6-H	6-H	4	1	H	H	0	Me	Me	HNO ₃ , HCl
103	SEt	2-H	3-H	5-H	6-H	6-H	4	1	H	H	0	Me	H	-
104	SEt	2-H	3-H	5-H	6-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
109	Me	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	Me	H	0	Me	Me	H
110	Me	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	Me	H	0	H	Me	HCl
111	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	Me	H	0	Me	Me	H
112	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	Me	H	0	H	Me	HCl
113	NO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	Me	H	0	Me	Me	-
114	NO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	Me	H	0	H	Me	-
115	Me	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	Me	Me	H
116	Me	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	Me	HCl
121	SEt	2-H	4-OMe	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	Me	H	H
122	SEt	2-H	4-OMe	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl

* : 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

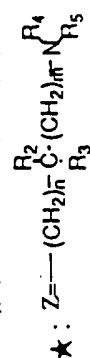
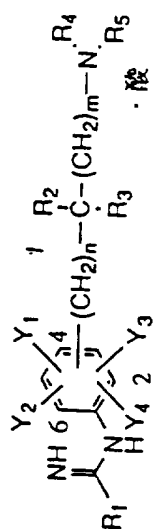


表 3 2



実施例番号	R ₁	Y ₁ *	Y ₂ *	Y ₃ *	Y ₄ *	Y ₅ *	Y ₆ *	Z*の位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
126	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	CH ₃ CO	H	H
130	SEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	H
131	SEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
136	SEt	2-Cl	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	^t BuOCO	H
137	SEt	2-Cl	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
141	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	0	^t BuOCO	H	-
142	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	0	H	H	HCl
143	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	0	^t BuOCO	H	-
144	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	0	H	H	HCl
145	S ^t Pr	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	0	^t BuOCO	H	-
146	S ^t Pr	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	0	H	H	HCl
150	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	0	^t BuOCO	H	-
151	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	0	H	H	HCl
152	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	0	^t BuOCO	H	-
153	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	0	H	H	HCl

* : 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

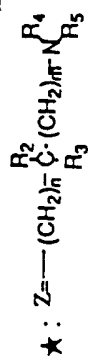
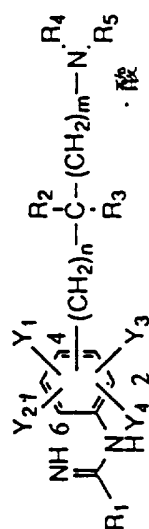


表 3 3



実施例番号	R ₁	Y ₁ [*]	Y ₂ [*]	Y ₃ [*]	Y ₄ [*]	Z [*] の位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
154	SPt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	(-CH ₂) ₄ -		0	^t BuOCO	H	-
155	SPt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	(-CH ₂) ₄ -		0	H	H	HCl
159	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	(-CH ₂) ₇ -		0	^t BuOCO	H	-
160	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	(-CH ₂) ₇ -		0	H	H	HCl
161	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	(-CH ₂) ₇ -		0	^t BuOCO	H	-
162	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	(-CH ₂) ₇ -		0	H	H	HCl
166	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	(-CH ₂) ₇ -		0	^t BuOCO	H	-
167	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	(-CH ₂) ₇ -		0	H	H	HCl
168	NiNO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	(-CH ₂) ₇ -		0	^t BuOCO	H	-
169	NiNO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	(-CH ₂) ₇ -		0	H	H	HCl
170	NiNO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	(-CH ₂) ₄ -		0	^t BuOCO	H	-
171	NiNO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	(-CH ₂) ₄ -		0	H	H	HCl
172	NiNO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	(-CH ₂) ₇ -		0	^t BuOCO	H	-
173	NiNO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	(-CH ₂) ₇ -		0	H	H	HCl
174	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	^t BuOCO	H	-

*：数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

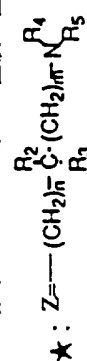


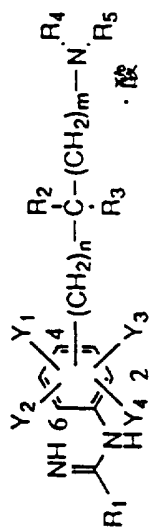
表 3 4

実施例番号	R ₁	Y ₁ *	Y ₁ *	Y ₁ *	Y ₁ *	Y ₁ *	Y ₁ *	Y ₁ *	Z [*] の位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
175	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	6-H	3	0	Me	H	0	H	H	HCl
176	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	6-H	3	0	Et	H	0	^t BuOCO	H	-
177	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	6-H	3	0	Et	H	0	H	H	HCl
184	SEt	2-H	3-H	5-H	6-H	6-H	6-H	6-H	4	0	Me	Me	1	^t BuOCO	H	-
185	SEt	2-H	3-H	5-H	6-H	6-H	6-H	6-H	4	0	Me	Me	1	H	H	HCl
186	NHNO ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	6-H	6-H	6-H	4	0	Me	Me	1	^t BuOCO	H	-
187	NHNO ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	6-H	6-H	6-H	4	0	Me	Me	1	H	H	HCl
192	SEt	2-H	3-H	5-H	6-H	6-H	6-H	6-H	4	0	Me	Me	1	^t BuOCO	H	-
193	SEt	2-H	3-H	5-H	6-H	6-H	6-H	6-H	4	1	Me	Me	0	^t BuOCO	H	-
194	NHNO ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	6-H	6-H	6-H	4	1	Me	Me	0	H	H	HCl
195	NHNO ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	6-H	6-H	6-H	4	1	Me	Me	0	^t BuOCO	H	-
201	SEt	2-H	4-H	5-H	6-OMe	6-OMe	6-OMe	6-OMe	3	0	H	Me	0	H	H	HCl
202	SEt	2-H	4-H	5-H	6-OMe	6-OMe	6-OMe	6-OMe	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	H
208	SEt	2-H	4-H	5-H	6-Cl	6-Cl	6-Cl	6-Cl	3	0	H	H	0	H	H	HCl
209	SEt	2-H	4-H	5-H	6-Cl	6-Cl	6-Cl	6-Cl	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	H

* : 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

★ : Z = $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}\overset{\text{R}_2}{\underset{\text{R}_3}{\text{C}}}\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}\overset{\text{R}_4}{\underset{\text{R}_5}{\text{N}}}$

表 3 5



実施例番号	R ₁	Y ₁ ⁺	Y ₂ ⁺	Y ₃ ⁺	Y ₄ ⁺	Z ⁺ の位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
211	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	COOMe	H	0	^t BuOCO	H	-
212	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	COOMe	H	0	H	H	HCl
216	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	1	COOMe	H	0	^t BuOCO	H	-
217	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	1	COOMe	H	0	H	H	HCl
220	NHNO ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	COOMe	H	1	^t BuOCO	H	-
221	NHNO ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	COOMe	H	1	H	H	HCl
222	NHNO ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	COOH	H	1	^t BuOCO	H	-
223	NHNO ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	COOH	H	1	H	H	HCl
225	SEt	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	COOMe	H	1	^t BuOCO	H	-
226	SEt	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	COOMe	H	1	H	H	HCl
231	SEt	3-H	4-H	5-H	6-H	2	0	H	H	0	^t BuOCO	H	H
232	SEt	3-H	4-H	5-H	6-H	2	0	H	H	0	H	H	HCl
234	NHEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₅ -		0	H	H	HCl
236	NHEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₆ -		0	H	H	HCl
238	NHEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₇ -		0	H	H	HCl

※：数字はペンセン環上の置換位置を表す。

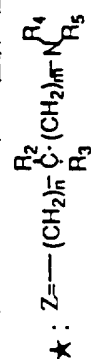


表 3 6

実施例番号	R ₁	Y ₁ *	Y ₂ *	Y ₃ *	Y ₄ *	Y ₅ *	Z*の位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
244	SEt	2-H	4-H	5-CF ₃	6-H	3	0	0	H	H	0	TbOCO	TbOCO	-
245	SEt	2-H	4-H	5-CF ₃	6-H	3	0	0	H	H	0	H	H	HCl
246	NHNO ₂	2-H	4-H	5-CF ₃	6-H	3	0	0	H	H	0	TbOCO	TbOCO	-
247	NHNO ₂	2-H	4-H	5-CF ₃	6-H	3	0	0	H	H	0	H	H	HCl
255	SEt	2-H	3-F	5-H	6-H	4	1	1	H	H	0	TbOCO	H	-
256	SEt	2-H	3-F	5-H	6-H	4	1	1	H	H	0	H	H	-
258	NHET	2-H	3-F	5-H	6-H	4	1	1	H	H	0	H	H	HCl
259	NHNO ₂	2-H	3-F	5-H	6-H	4	1	1	H	H	0	H	H	HCl
260	NHNO ₂	2-H	3-F	5-H	6-H	4	1	1	H	H	0	TbOCO	H	-
267	NHET	2-H	4-NMe ₂	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	H	H	HCl
269	SEt	2-H	4-NMe ₂	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	H	H	HCl
270	SEt	2-H	4-NMe ₂	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	TbOCO	TbOCO	-
271	NHNO ₂	2-H	4-OMe	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	H	H	HCl
272	NHNO ₂	2-H	4-OMe	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	TbOCO	H	-
274	NHET	2-H	4-OMe	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	H	H	HCl

* : 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

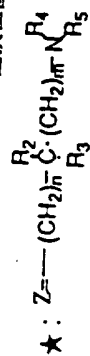


表 3 7

実施例番号	R ₁	Y ₁ *	Y ₂ *	Y ₃ *	Y ₄ *	Y ₅ *	Y ₆ *	Z [*] の位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
275	NHMe	2-H	4-OMe	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	-
276	NHMe	2-H	4-OMe	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
278	NHPr	2-H	4-OMe	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	-
279	NHPr	2-H	4-OMe	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
280	NHNO ₂	2-H	4-NMe ₃	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	^t BuOCO	-
281	NHNO ₂	2-H	4-NMe ₃	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
285	NHEt	2-H	4-NMeEt	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
287	SEt	2-H	4-NMeEt	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	^t BuOCO	-
288	SEt	2-H	4-NMeEt	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
291	NHOMe	2-H	3-H	5-H	6-H	6-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
297	SEt	2-OMe	4-OMe	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	^t BuOCO	-
298	SEt	2-OMe	4-OMe	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
300	NHEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	Me	Me	0	H	H	HCl
302	NMe ₃	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	^t BuOCO	-
303	NMe ₃	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl

* : 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

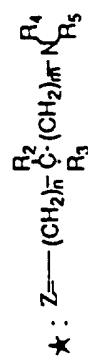
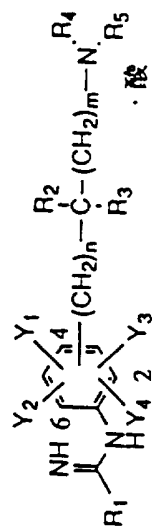


表 38



実施例番号	R ₁	Y ₁ *	Y ₂ *	Y ₃ *	Y ₄ *	Y ₅ *	Z*の位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
304	NMeEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	TbOCO	TbOCO	-
305	NMeEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
306	NHCH ₂ C≡CH	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	TbOCO	TbOCO	-
307	NHCH ₂ C≡CH	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
312	SEt	3-H	4-H	5-H	6-H	6-H	2	1	H	H	0	TbOCO	H	-
313	SEt	3-H	4-H	5-H	6-H	6-H	2	1	H	H	0	H	H	HCl
316	SEt	2-H	4-F	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	TbOCO	H	-
317	SEt	2-H	4-F	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
323	SEt	2-H	4-OEt	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	TbOCO	H	H
324	SEt	2-H	4-OEt	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
326	NIEt	2-H	4-OEt	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
327	NHNO ₂	2-H	4-OEt	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	TbOCO	H	-
328	NHNO ₂	2-H	4-OEt	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
336	SEt	2-H	4-OBn	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	TbOCO	H	-
337	SEt	2-H	4-OBn	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl

* : 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

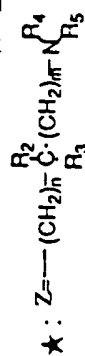


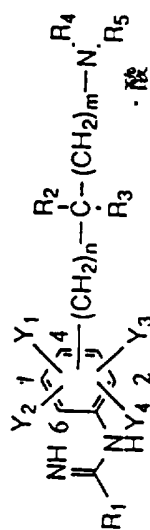
表 3 9

実施例番号	R ₁	Y ₁ [*]	Y ₂ [*]	Y ₃ [*]	Y ₄ [*]	Y ₅ [*]	Z [*] の位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
339	NHEt	2-H	4-OBn	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
340	NiNO ₂	2-H	4-OBn	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	-
341	NiNO ₂	2-H	4-OBn	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
349	SEt	2-H	4-OMe	5-H	6-H	6-H	3	0	Me	Me	0	^t BuOCO	H	H
350	SEt	2-H	4-OMe	5-H	6-H	6-H	3	0	Me	Me	0	H	H	HCl
354	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	^t BuCONH	H
355	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	NH ₂	HCl
356	NiNO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	^t BuCONH	-
357	NiNO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	NH ₂	HCl
360	NiNO ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	6-H	4	1	H	H	1	^t BuOCO	H	-
361	NiNO ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	6-H	4	1	H	H	1	H	H	HCl
365	SMc	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	^t BuOCO	H
366	NHMe	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	^t BuOCO	-
367	NHMe	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
368	NHEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	^t BuOCO	-

※：数字はペンゼン環上の置換位置を表す。

$$\star: Z = \begin{array}{c} R^2 \\ | \\ (CH_2)_n \\ | \\ \dot{C} \\ | \\ R^3 \end{array} \begin{array}{c} R^4 \\ | \\ (CH_2)_m \\ | \\ N \\ | \\ R^5 \end{array}$$

表 4 0



実施例番号	R ₁	Y ₁ *	Y ₂ *	Y ₃ *	Y ₄ *	Y ₅ *	Y ₆ *	Z*の位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
369	NHEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
370	NHEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
371	NHEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
372	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
374	NHEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
376	NHEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
380	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
382	NHEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
387	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
388	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
392	NHEt	2-H	4-OMe	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
394	SEt	2-H	4-OMe	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
395	SEt	2-H	4-OMe	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
399	NHEt	2-H	4-OMe	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
401	SEt	2-H	4-OMe	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl

* : 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

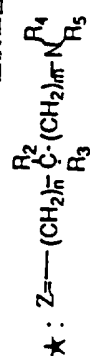


表 4 1

実施例番号	R ₁	Y ₁ *	Y ₂ *	Y ₃ *	Y ₄ *	Y ₅ *	Z [*] の位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
405	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	Bn	HI
406	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	Bn	HCl
410	SEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	Me	HI
411	SEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	Me	HCl
413	NHEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	Me	HCl
415	SEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	Me	Me	HCl
417	NHEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	Me	Me	HCl
423	SEt	2-OMe	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	-
424	SEt	2-OMe	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
426	NHEt	2-OMe	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
430	SEt	2-H	4-H	5-Me	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	-
431	SEt	2-H	4-H	5-Me	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
433	NHEt	2-H	4-H	5-Me	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
437	SEt	2-H	4-NHBn	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	-
438	SEt	2-H	4-NHBn	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl

* : 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

★ : $Z = \begin{matrix} R_2 \\ | \\ \text{C} \cdot (\text{CH}_2)_n \text{N} \\ | \quad | \\ R_3 \quad R_5 \end{matrix}$

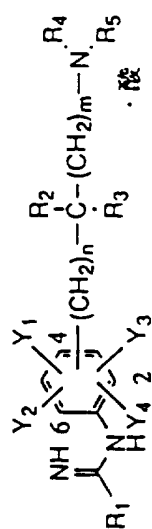
表 4 2

実施例番号	R ₁	Y ₁ *	Y ₁ *	Y ₁ *	Y ₁ *	Y ₁ *	Z*の位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
440	NHEt	2-H	4-NHIBn	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
442	NHEt	3-H	4-H	5-H	6-H	6-H	2	1	H	H	0	^t BuOCO	H	-
443	NHEt	3-H	3-H	5-H	6-H	6-H	2	1	H	H	0	H	H	HCl
445	NHEt	2-H	4-F	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
449	NHEt	2-H	4-NHMe	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
451	SEt	2-H	4-NHMe	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
452	SEt	2-H	4-NHMe	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	^t BuOCO	-
456	NHEt	2-H	4-NHEt	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
458	SEt	2-H	4-NHEt	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
459	SEt	2-H	4-NHEt	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	^t BuOCO	-
463	SEt	2-H	4-Et	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
464	SEt	2-H	4-Et	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	^t BuOCO	-
466	NHEt	2-H	4-Et	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
470	SEt	2-H	4-Me	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
471	SEt	2-H	4-Me	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	^t BuOCO	-
									H	H	0	H	H	HCl

* : 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

★ : $Z = \text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}\overset{\text{R}_2}{\underset{\text{R}_3}{\text{C}}}\text{---}\overset{\text{R}_4}{\underset{\text{R}_5}{\text{N}}}$

表 4 3



*: 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

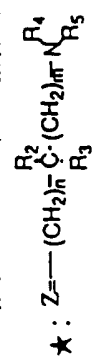
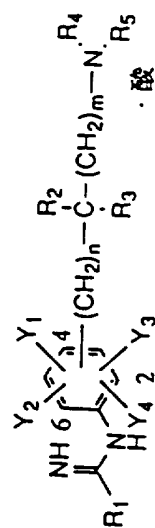


表 4 4



実施例番号	R ₁	Y ₁ *	Y ₂ *	Y ₃ *	Y ₄ *	Y ₆ *	Z*の位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
525	SEt	2-Me	3-H	5-H	6-H	4	1	1	H	H	0	TbOCO	H	-
526	SEt	2-Me	3-H	5-H	6-H	4	1	1	H	H	0	H	H	HCl
528	NHEt	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	1	H	H	0	H	H	HCl
532	NHEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	TbOCO	TbOCO	-
533	NHEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	H	H	HCl
534	NMeEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	TbOCO	TbOCO	-
535	NMeEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	H	H	HCl
537	NHEt	2-Cl	4-H	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	TbOCO	TbOCO	-
538	NHEt	2-Cl	4-H	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	H	H	HCl
539	NMeEt	2-Cl	4-H	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	TbOCO	TbOCO	-
540	NMeEt	2-Cl	4-H	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	H	H	HCl
542	NHEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	1	1	H	H	0	TbOCO	H	-
543	NHEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	1	1	H	H	0	H	H	HCl
544	NMeEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	1	1	H	H	0	TbOCO	H	-
545	NMeEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	1	1	H	H	0	H	H	HCl

* : 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

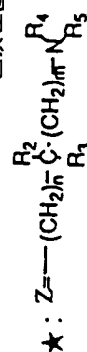


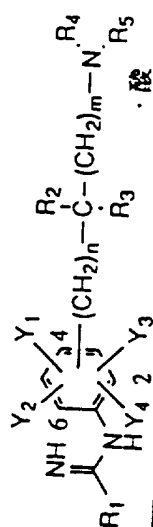
表 4 5

実施例番号	R ₁	Y ₁ *	Y ₁ *	Y ₁ *	Y ₂ *	Y ₃ *	Y ₄ *	Z ^a の位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
549	SEt	2-H	4-pipelidino	5-H	6-H	3	0	H	H	0	'BuOCO	'BuOCO	H	H	HCl
550	SEt	2-H	4-pipelidino	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	H	H	HCl
552	NHEt	2-H	4-pipelidino	5-H	6-H	3	0	H	H	0	'BuOCO	'BuOCO	H	H	HCl
553	NHEt	2-H	4-pipelidino	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	H	H	HCl
557	SEt	2-H	4-Cl	5-H	6-H	3	0	H	H	0	'BuOCO	'BuOCO	H	H	H
558	SEt	2-H	4-Cl	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	H	H	HCl
560	NHEt	2-H	4-Cl	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	H	H	HCl
567	NHNO ₂	2-H	4-OBn	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	'BuOCO	'BuOCO	H	H	H
568	NHNO ₂	2-H	4-OBn	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	H	H	H	H	H
570	NHEt	2-H	4-OBn	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	H	H	H	H	H
572	SEt	2-H	4-OBn	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	'BuOCO	'BuOCO	H	H	H
573	SEt	2-H	4-OBn	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	H	H	H	H	H
580	NHEt	2-OBn	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	H	H	H	H	H
582	SEt	2-OBn	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	'BuOCO	'BuOCO	H	H	H
583	SEt	2-OBn	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	H	H	H	H	H

* : 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

★ : $Z = \text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}\overset{\text{R}_2}{\underset{\text{R}_3}{\text{C}}}\cdot(\text{CH}_2)_m\text{---}\overset{\text{R}_4}{\underset{\text{R}_5}{\text{N}}}\cdot$ 酸

表 4 6



実施例番号	R_1	Y_1^*	Y_2^*	Y_3^*	Y_4^*	Y_5^*	Z [*] の位置	n	R_2	R_3	m	R_4	R_5	酸
587	SEt	2-H	4-pyrrolidinyl	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	^t BuOCO	-
588	SEt	2-H	4-pyrrolidinyl	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
590	NHEt	2-H	4-pyrrolidinyl	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
592	NHEt	2-OMe	3-H	5-H	6-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
594	NHEt	2-Cl	3-H	5-H	6-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
596	NHEt	2-F	3-H	5-H	6-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
598	NHEt	2-H	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	Me	H	0	H	H	HCl
600	NHEt	2-Me	3-H	5-H	6-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
607	SEt	2-H	3-Cl	5-H	6-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
608	SEt	2-H	3-Cl	5-H	6-H	6-H	4	1	H	H	0	^t BuOCO	H	-
610	NHEt	2-H	3-Cl	5-H	6-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
614	SEt	2-H	4-NMeBn	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
616	NHEt	2-H	4-NMeBn	5-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
621	SEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	Me	H	0	^t BuOCO	H	-
622	SEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	6-H	3	0	Me	H	0	H	H	HCl

* : 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

★ : $Z = -(CH_2)_n-CH(R_2)-N(R_4)(R_5)$

表 47

実施例番号	R ₁	Y ₁ [*]	Y ₂ [*]	Y ₃ [*]	Y ₄ [*]	Y ₅ [*]	Z [*] の位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
624	NHEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	H	H	HCl	
626	SEt	2-H	3-H	3-H	6-H	4	0	H	H	0	PhCO	-		
628	NHEt	2-H	4-H	5-H	6-H	4	0	H	H	0	PhCO	-		
631	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	PhCO	-		
633	NHEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	PhCO	HCl		
638	SEt	2-H	4-OMe	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	^t BuOCO	-		
639	SEt	2-H	4-OMe	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	H	HCl		
641	NHEt	2-H	4-OMe	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	H	HCl		
645	SEt	2-H	4-NMeAc	5-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	-		
646	SEt	2-H	4-NMeAc	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	HCl		
648	NHEt	2-H	4-NMeAc	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	HCl		
654	NHEt	2-NMe ₃	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	HCl		
656	NHEt	2-H	4-OH	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	HCl		
657	SEt	2-H	4-NHAc	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	-		
658	NHEt	2-H	4-NHAc	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	-		

※：数字はペンセン類上の置換位置を表す。

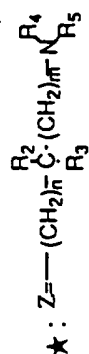


表 4 8

実施例番号	R ₁	Y ₁ *	Y ₂ *	Y ₃ *	Y ₄ *	Y ₅ *	Y ₆ *	Z*	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
659	SEt	2-H	4-NHBz	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	.
660	NHEt	2-H	4-NHBz	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	.
661	SEt	3-H	4-NMeBz	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	.
662	NHEt	3-H	4-NMeBz	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	.
663	SEt	2-F	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	.
664	NHEt	2-F	4-H	5-H	6-H	6-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	.

* : 数字はベンゼン環上の置換位置を表す。

★ : Z = $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}\overset{\text{R}_2}{\underset{\text{R}_3}{\text{C}}}\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}\overset{\text{R}_4}{\underset{\text{R}_5}{\text{N}}}$

【実施例 1】

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

実施例 1 a

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

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

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

実施例 1 b

- 上記反応にて得られたジメチル体（1.1g）とトリフルオロ酢酸（25ml）
- 20 の混合物を、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；n-ヘキサン：酢酸エチル=4：6）に付して精製し、2-メチル-2-(3-ニトロフェニル)プロピオン酸 0.87g を定量的に得た。

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

- 25 δ : 1.67 (6H, s), 7.52–7.76 (2H, m), 8.12–8.29 (2H, m)

実施例 1 c

実施例 1 b で得た 2-メチル-2-(3-ニトロフェニル)プロピオン酸（8

66 mg), ジフェニルホスホリルアジド (0.89 ml), トリエチルアミン (0.58 ml) および t-ブタノール (15 ml) の混合物を 16 時間加熱還流した後、減圧下濃縮した。残留物をベンゼンに溶解した後、5%クエン酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 8: 15) に付して精製し、標記化合物 649 mg を得た (収率 56%)。

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

δ : 1.38 (9H, s), 1.65 (6H, s), 5.08 (1H, brs), 7.46–7.75 (2H, m), 8.07–8.28 (2H, m)

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

【実施例 2】

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

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

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

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

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

25 【実施例 3】

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

炭酸カルシウム (319 mg) および水 (5 ml) の懸濁液に、室温にてチオ

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

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

δ : 1.36 (9H, s), 1.60 (6H, s), 5.04 (1H, brs),
10 6.21 (2H, brs), 7.05–7.42 (4H, m), 8.07 (1H, brs)

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

【実施例 4】

N-(1-メチル-1-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成
15

実施例 3 で得られた化合物 (164 mg) およびアセトニトリル (15 ml) の混合物にヨウ化メチル (0.1 ml) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; クロロホルム: メタノール = 95: 5) に付して精製し、標記化合物 13
20 0 mg を得た (収率 54%)。

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

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

【実施例 5】

N-(1-メチル-1-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成
25

実施例 4 で得られた化合物 (130 mg) およびトリフルオロ酢酸 (15 ml) の混合物を室温下 2 時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエタノール (5

ml) に溶解後、塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (4 規定、0. 29 ml) を室温下加え、反応液を減圧下濃縮した。残留物を水に溶解し、酢酸エチルで洗浄後、凍結乾燥して、標記化合物 100 mg を得た (収率 84%)。

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

5 δ : 1. 77 (6H, s), 2. 70 (3H, s), 7. 40-7. 68 (4H, m)

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

【実施例 6】

N-(1-メチル-1-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)エチル)

10 カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 2 で得られた化合物 (145 mg)、アセトニトリル (10 ml)、N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトログアニジン (85 mg)、トリエチルアミン (0. 08 ml) および酢酸 (0. 03 ml) の混合物を室温下、16 時間

15 マトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1) に付して精製し、標記化合物 106 mg を得た (収率 54%)。

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

δ : 1. 36 (9H, s), 1. 62 (6H, s), 5. 06 (1H, brs), 7. 16-7. 47 (4H, m), 9. 73 (1H, brs)

20 FAB-MS (m/z) 338 ($\text{M}^+ + 1$)

【実施例 7】

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

実施例 6 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物
25 66 mg を得た (収率 77%)。

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

δ : 1. 76 (6H, s), 7. 37-7. 62 (4H, m)

FAB-MS (m/z) 238 ($\text{M}^+ + 1$)

【実施例 8】

N-(1-(3-ニトロフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 8 a

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

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

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

10 実施例 8 b

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

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

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

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

【実施例 9】

N-(1-(3-アミノフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

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

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

25 δ : 1. 40-1. 42 (12H, m), 3. 66 (2H, br s), 4. 58
-4. 86 (2H, m), 6. 55-6. 70 (3H, m), 7. 08-7. 1
4 (1H, m)

【実施例 10】

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

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

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

δ : 1.41 (9H, s), 1.43 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.67
5 -4.79 (1H, m), 4.80-4.98 (1H, m), 6.14 (2H, brs), 7.09-7.43 (4H, m), 7.97 (1H, brs)

【実施例 11】

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

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

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

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

15 【実施例 12】

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

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

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

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

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

【実施例 13】

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

実施例 9 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 6 と同様にして標記化合物 123 mg を得た (収率 40%)。

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

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

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

【実施例14】

N-(1-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)エチル)アミン・塩

酸塩の合成

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

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

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

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

15 【実施例15】

N-(1-(3-ニトロフェニル)プロピル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例15a

3-ニトロフェニル酢酸t-ブチルを出発原料とし、反応剤としてヨウ化エチル
20 酪酸を得た。

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

δ : 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.79–1.95 (1H, m), 2.10–2.26 (1H, m), 3.60 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.49–7.78 (2H, m), 8.13–8.28 (2H, m)

25 実施例15b

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

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

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

5 【実施例 16】

N-(1-(3-アミノフェニル)プロピル)カルバミン酸 t-ブチルの合成
 実施例 15 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物 701 mg を得た (収率 79%)。

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

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

【実施例 17】

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

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

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

20 δ : 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.40 (9H, s), 1.69–1.80 (2H, m), 4.40–4.60 (1H, m), 4.80–5.00 (1H, m), 6.15 (2H, brs), 7.09–7.42 (4H, m), 7.97 (1H, brs)

【実施例 18】

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

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

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

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

5 **【実施例19】**

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

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

10 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

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

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

15 **【実施例20】**

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

実施例16で得られた化合物を出発原料とし、実施例6と同様にして標記化合物406mgを得た(収率87%)。

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

δ : 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.40 (9H, s), 1.72–1.83 (2H, m), 4.43–4.58 (1H, m), 4.84–5.01 (1H, m), 7.19–7.48 (4H, m), 9.56 (1H, brs)

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

25 **【実施例21】**

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

実施例20で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合

物 270mg を得た (収率 83%)。

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

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

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

【実施例 22】

N-(3-ニトロフェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

3-ニトロベンジルアミン・塩酸塩 (1.5g) のジメチルホルムアミド (30ml) 溶液に、トリエチルアミン (2.8ml) および二炭酸ジ-t-ブチル
10 (2.3g) を加え、室温下 16 時間攪拌した。反応液に水および 2 規定塩酸を加え pH 3 とし、酢酸エチルで抽出した後、有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、
15 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 6:4) に付して精製し、標記化合物 1.9g を得た (収率 94%)。

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

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

20 【実施例 23】

N-(3-アミノフェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

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

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

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

【実施例 24】

N-(3-チオウレイドフェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

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

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

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

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

【実施例 25】

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

実施例 24 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 4 と同様にして標記化合物 489mg を得た (収率 85%)。

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

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

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

【実施例 26】

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

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

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

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

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

【実施例 27】

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

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

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

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

【実施例 28】

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

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

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

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

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

【実施例 29】

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

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

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

δ : 1.46 (9H, s), 3.36 (2H, distorted dt, $J=22.1, 5.9$ Hz), 4.27 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.66
 (2H, distorted dt, $J=47.2, 5.9$ Hz), 4.80–
 4.94 (1H, m), 6.77–6.97 (3H, m), 7.24–7.29
 5 (1H, m)

【実施例30】

N-(3-(S-(2-フルオロエチル)イソチオウレイド)フェニルメチル)

アミン・二塩酸塩の合成

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

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

δ : 3.61 (2H, distorted dt, $J=25.4, 5.3$ Hz),
 4.24 (2H, s), 4.82 (2H, distorted dt, $J=46.$
 5, 5.3 Hz), 7.41–7.71 (4H, m)

15 【実施例31】

N-(3-(S-(2-プロペニル)イソチオウレイド)フェニルメチル)カ

ルバミン酸t-ブチル・臭化水素酸塩の合成

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

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

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

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

【実施例32】

N-(3-(S-(2-プロペニル)イソチオウレイド)フェニルメチル)ア

ミン・二塩酸塩の合成

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

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

δ : 3.91 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.24 (2H, s), 5.36
5 (1H, d, $J=10.2\text{ Hz}$), 5.44 (1H, d, $J=16.8\text{ Hz}$),
5.93–6.08 (1H, m), 7.42–7.66 (4H, m)

MS (m/z) 221 (M^+)

【実施例 33】

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

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

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

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

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

【実施例 34】

N-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニルメチル)アミンの合成

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

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

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

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

【実施例35】

N-(3-グアニジノフェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチル・蟻酸塩の合成

- 5 パラジウム-黒 (200 mg) の 4.4% 蟻酸-メタノール (10 ml) 懸濁液に室温下、実施例33で得られた化合物 (190 mg) の 4.4% 蟻酸-メタノール (10 ml) 溶液を滴下し、室温下、16時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下で濃縮し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; クロロホルム: メタノール = 8:2) に付して精製し、標記化合物 7
- 10 1 mg を得た (収率 37%)。

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

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

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

【実施例36】

N-(3-グアニジノフェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

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

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

δ : 4.22 (2H, s), 7.35 – 7.60 (4H, m)

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

【実施例37】

N-(3-ニトロフェニルメチル)ジメチルアミンの合成

- 25 m-ニトロ- α -プロモトルエン (3.2 g) のジメチルホルムアミド溶液 (50 ml) をジメチルアミン・塩酸塩 (1.45 g) とトリエチルアミン (4.36 ml) のジメチルホルムアミド溶液 (50 ml) に滴下した。反応液を、室温下、1時間攪拌後、50℃まで温度を上げて3時間攪拌した。反応液を減圧下

留去した後、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液：n-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、標記化合物を2.56 g得た（収率96%）。

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

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

10 【実施例38】

N-(3-アミノフェニルメチル)ジメチルアミンの合成

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

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

15 δ : 2.24 (6H, s), 3.37 (2H, s), 3.45 (2H, brs), 6.58 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 6.66–6.69 (2H, m), 7.10 (1H, dd, $J=7.6, 6.6\text{ Hz}$)

【実施例39】

N-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニルメチル)ジメチルアミン・酢酸

20 塩の合成

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

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

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

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

【実施例40】

N-(3-チオウレイドフェニルメチル)ジメチルアミンの合成

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

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

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

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

【実施例 41】

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

実施例 40 で得られた化合物 (42.7 mg) とテトラヒドロフラン (2 ml) の混合物に 60% 硝酸 (0.1 ml) を加え、減圧下濃縮して硝酸塩とした後、実施例 4 と同様にして反応を行い、残留物をエタノール (1 ml) に溶解後、塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (4 規定、1 ml) を室温下加え、反応液を減圧下濃縮した。残留物を水に溶解し、酢酸エチルで洗浄後、凍結乾燥して標記化合物 46.9 mg を得た (収率 71%)。

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

δ : 2.34 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.54 (2H, s), 4.45 (3H, br), 6.86 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.92 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=7.$

9. 7. 6 Hz), 7. 69 (1H, s)

MS (m/z) 223 (M⁺)

【実施例 42】

N-(3-ニトロフェニルメチル)メチルアミンの合成

5 シアノ水素化ほう素ナトリウム (2. 52 g)、トリエチルアミン (18. 7 ml)、メチルアミン・塩酸塩 (5. 42 g) およびメタノール (660 ml) の混合物に室温下、m-ニトロベンズアルデヒド (10. 10 g) を20分かけて滴下した後、室温下、20時間攪拌した。反応液に10%塩酸を加え、pH 2とし、メタノールを減圧下留去した。残留物をクロロホルムで洗浄し、水層に10%水酸化カリウム水溶液を加え、pH 12とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; クロロホルム: メタノール=95:5) で精製し、標記化合物3. 0 gを得た (収率27%)。

15 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1. 52 (1H, brs), 2. 47 (3H, s), 3. 87 (2H, s), 7. 50 (1H, dd, J=7. 8, 7. 8 Hz), 7. 68 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 20 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 44 (1H, s)

【実施例 43】

20 N-(3-ニトロフェニルメチル)メチルカルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 42 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 22 と同様にして標記化合物 4. 1 gを得た (収率85%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

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

【実施例 44】

N-(3-アミノフェニルメチル)メチルカルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 43 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合

物 2.96 g を得た (収率 81%)。

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

δ : 1.48 (9H, s), 2.80 (3H, s), 3.40 (2H, br),
4.33 (2H, s), 6.44–6.64 (3H, m), 7.10 (1H, d
5 d, $J=7.8, 7.8\text{ Hz}$)

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

【実施例 45】

N-(3-チオウレイドフェニルメチル)メチルカルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 44 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 3 と同様にして標記化
10 物 2.21 g を得た (収率 86%)。

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

δ : 1.47 (9H, s), 2.84 (3H, s), 4.42 (2H, s), 6.
36 (2H, brs), 7.10–7.18 (3H, m), 7.39 (1H, d
d, $J=7.8, 7.8\text{ Hz}$), 8.56 (1H, s)

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

【実施例 46】

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

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

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

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

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

【実施例 47】

N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)メチルアミン・二

塩酸塩の合成

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

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

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

【実施例 48】

- 10 N-(4-ニトロフェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

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

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

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

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

【実施例 49】

N-(4-アミノフェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

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

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

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

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

【実施例 50】

N-(4-チオウレイドフェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

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

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

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

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

【実施例 51】

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

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

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

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

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

【実施例 52】

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

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

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

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

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

【実施例 53】

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

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

5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

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

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

10 **【実施例 54】**

N-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニルエチル)アミンの合成

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

15 して、標記化合物を得た (収率 57%)。

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

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

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

【実施例 55】

3-(2-ブロモエチル)ニトロベンゼンの合成

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

25

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

δ : 3. 29 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3. 65 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 7. 48–7. 61 (2H, m), 8. 08–8. 10 (2H, m)
MS (m/z) 230 (M^+)

【実施例56】

5 N-(3-ニトロフェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例55で得られた化合物(1. 58 g)とジメチルスルホキシド(30 ml)の混合物に28%アンモニア水溶液(15 ml)を加え、室温下、2. 5時間攪拌した。未反応の28%アンモニア水溶液を減圧下留去し、得られた残留物に、二炭酸ジ-t-ブチル(6. 5 g)及びトリエチルアミン(1. 3 ml)を加え、室温下、18時間反応した。反応液を酢酸エチルで希釈し、2規定塩酸、水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=4: 1)で精製して、標記化合物1. 22 gを得た(収率77%)。

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

δ : 1. 42 (9H, s), 2. 91–2. 97 (2H, m), 3. 41–3. 46 (2H, m), 4. 98–5. 13 (1H, m), 7. 45–7. 58 (2H, m), 8. 05–8. 08 (2H, m)

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

20 【実施例57】

N-(3-アミノフェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

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

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

25 δ : 1. 44 (9H, s), 2. 70 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3. 34–3. 48 (2H, m), 4. 48–4. 60 (1H, m), 6. 53–6. 60 (3H, m), 7. 80 (1H, t, $J=7.6$ Hz)

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

【実施例 58】

N-(3-チオウレイドフェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

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

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

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

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

10 【実施例 59】

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

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

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

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

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

【実施例 60】

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

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

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

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

MS (m/z) 209 (M⁺)

【実施例61】

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

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

¹H-NMR (CDCl₃)

- δ: 1.29 (9H, s), 2.79 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.38-3.43 (2H, m), 4.91-5.03 (1H, m), 7.11-7.3
10 6 (4H, m), 9.76 (1H, brs)

FAB-MS (m/z) 324 (M⁺+1)

【実施例62】

N-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニルエチル)アミン・塩酸塩の合成

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

¹H-NMR (D₂O)

δ: 3.04 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.31 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.26-7.55 (4H, m),

- 20 【実施例63】

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

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

物を定量的に得た。

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

δ : 1.36 (9H, s), 3.06–3.25 (2H, m), 4.01–4.78 (1H, m), 7.45 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.08 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)

MS (m/z) 310 (M^+)

【実施例64】

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

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

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

15 δ : 1.45 (9H, s), 3.08–3.31 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.38–4.78 (1H, m), 4.95–5.42 (1H, m), 7.28 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.09 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)

MS (m/z) 324 (M^+)

【実施例65】

20 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸メチルの合成

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

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

25 δ : 1.41 (9H, s), 2.95 (2H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 3.61 (2H, brs), 3.68 (3H, s), 4.40–4.58 (1H, m), 5.04–5.08 (1H, m), 6.58 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)

MS (m/z) 294 (M⁺)

【実施例66】

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-チオウレイドフェニル)プロピオン酸メチルの合成

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

¹H-NMR (CDCl₃)

- δ: 1.41 (9H, s), 2.97-3.19 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.56-4.60 (1H, m), 5.11 (1H, d, J=7.9 Hz)
10 , 6.28 (2H, br s), 7.18 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.21 (2H, d, J=5.9 Hz), 8.36 (1H, s)

FAB-MS (m/z) 354 (M⁺+1)

【実施例67】

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

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

¹H-NMR (CDCl₃)

- δ: 1.42 (9H, s), 2.64 (3H, s), 2.99-3.17 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.48-4.53 (1H, m), 5.04 (1
20 H, d, J=7.9 Hz), 6.25-6.53 (2H, m), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.6 Hz)

FAB-MS (m/z) 368 (M⁺+1)

【実施例68】

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

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

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

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

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

【実施例69】

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

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

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

δ : 1.41 (9H, s), 3.00-3.20 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.50-4.36 (1H, m), 5.20 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.20-7.28 (4H, m)

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

【実施例70】

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

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

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

δ : 2.80-2.91 (1H, m), 3.07-3.17 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.70-3.82 (1H, m), 7.24-7.34 (4H, m)

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

【実施例71】

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

実施例 63 で得られた化合物 (6.9 g) 及び塩化メチレン (70 ml) の混合物に *t*-ブタノール (20 ml)、N, N-ジメチルアミノピリジン (2.63 g) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドの塩酸塩 (4.9 g) を加え、室温下、4 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希
 5 釈し、2 規定塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; *n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して、標記化合物 7.64 g を得た (収率 97%)。

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

10 δ : 1.417 (9H, s), 1.419 (9H, s), 3.08-3.30 (2H, m), 4.45-4.53 (1H, m), 5.02-5.11 (1H, m), 7.36 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.16 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$) FAB-MS (m/z) 367 (M^++1)

【実施例 72】

15 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-アミノフェニル) プロピオン酸 *t*-ブチルの合成

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

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

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

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

【実施例 73】

25 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-チオウレイドフェニル) プロピオン酸 *t*-ブチルの合成

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

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

δ : 1.41 (9H, s), 1.42 (9H, s), 2.96–3.14 (2H, m), 4.22–4.46 (1H, m), 5.16 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.40 (2H, brs), 7.18 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.70 (1H, brs)

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

【実施例 7 4】

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

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

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

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

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

【実施例 7 5】

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

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

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

δ : 2.69 (3H, s), 3.23–3.36 (2H, m), 4.21–4.26 (1H, m), 7.37 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

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

【実施例 7 6】

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-(*N'*-ニトログアニジノ)

フェニル) プロピオン酸 t-ブチルの合成

実施例 72 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 6 と同様にして標記化合物を得た (収率 67%)。

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

5 δ : 1.36 (9H, s), 1.39 (9H, s), 2.80-2.98 (2H, m), 4.02-4.07 (1H, m), 7.10 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.19-7.26 (4H, m), 8.14 (1H, brs), 9.49 (1H, s)

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

10 【実施例 77】

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

実施例 76 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を定量的に得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$)

δ : 3.05-3.22 (2H, m), 4.12-4.17 (1H, m), 7.25-7.33 (4H, m)

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

【実施例 78】

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

4-ニトロフェニル酢酸 (2.0 g)、ベンゼン (40 ml)、及び N-ブromoコハク酸イミド (3.3 g) の混合物に 2, 2'-アゾビス (2-メチルプロピオニトリル) (0.16 g) を加え、22 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、2 規定塩酸、水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル: 酢酸 = 75:25:1) で精製し、2-ブromo-2-(4-ニトロフェニル)酢酸を得た。得られたブromo体および 2

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

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

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

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

【実施例79】

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

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

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

δ : 1.42 (9H, s), 3.73 (3H, s), 5.25-5.38 (1H, m), 5.73-5.90 (1H, m), 6.41 (2H, brs), 7.23
 25 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.70 (1H, brs)

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

【実施例80】

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

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

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

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

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

10 【実施例 81】

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

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

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

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

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

【実施例 82】

20 N-(4-アミノフェニルメチル)カルバミン酸tert-ブチルの合成

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

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

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

d, $J = 8.5 \text{ Hz}$)

【実施例 83】

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

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

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)

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

【実施例 84】

- 15 N-(4-(N'-シクロプロピルグアニジノ)フェニルメチル)アミンの合成

実施例 83 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 34 と同様にして標記化合物を得た (収率 53%)。

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

- 20 δ : 0.58-0.65 (2H, m), 0.73-0.86 (2H, m), 2.72-2.88 (1H, m), 3.76 (2H, s), 7.30 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.35 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)

【実施例 85】

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

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

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

δ : 1. 44 (9H, s), 4. 22 (2H, s), 7. 27 (2H, d, $J = 8. 5 \text{ Hz}$), 7. 34 (2H, d, $J = 8. 5 \text{ Hz}$)

【実施例 86】

N-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニルメチル)アミンの合成

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

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

δ : 4. 12 (2H, s), 7. 41 (2H, d, $J = 8. 6 \text{ Hz}$), 7. 49 (2H, d, $J = 8. 6 \text{ Hz}$)

10 【実施例 87】

N-(3-(N'-シクロプロピルグアニジノ)フェニルメチル)カルバミン

酸 t-ブチルの合成

実施例 23 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 83 と同様にして標記化合物を得た (収率 8. 8%)。

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

δ : 0. 62-0. 76 (2H, m), 0. 80-0. 95 (2H, m), 1. 46 (9H, s), 2. 73-2. 92 (1H, m), 4. 30 (2H, d, $J = 5. 5 \text{ Hz}$), 4. 93-5. 07 (1H, m), 6. 52 (1H, brs), 7. 12-7. 39 (4H, m), 7. 98 (1H, brs)

20 【実施例 88】

N-(3-(N'-シクロプロピルグアニジノ)フェニルメチル)アミンの合成

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

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)

δ : 0. 61-0. 69 (2H, m), 0. 80-0. 87 (2H, m), 2. 72-2. 90 (1H, m), 3. 77 (2H, s), 7. 13-7. 35 (4H, m)

【実施例 89】

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

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

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

δ : 0.57-0.62 (2H, m), 0.78-0.84 (2H, m), 2.
52-2.68 (1H, m), 4.86 (2H, s), 7.18-7.40 (4
H, m)

【実施例 90】

N-(3-(N'-ニトログアニジノメチル)フェニル)-N'-ニトログア
ニジンの合成

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

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

δ : 4.50 (2H, s), 7.20-7.22 (1H, m), 7.32-7.
43 (3H, m)

【実施例 91】

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

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

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

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

7. 35 (4H, m)

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

【実施例 92】

N-(3-(S-n-プロピルイソチオウレイド)フェニルメチル)アミン・

5 二塩酸塩の合成

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

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

10 δ : 1.05 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.73-1.87 (2H, m),
3.22 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.25 (2H, s), 7.43-7.66 (4H, m)

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

【実施例 93】

N-(3-(S-n-ブチルイソチオウレイド)フェニルメチル)カルバミン

15 酸 t-ブチルの合成

実施例 24 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてヨウ化 n-ブチルを用いて、実施例 29 と同様に反応を行い標記化合物 220mg を得た (収率 92%)。

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

20 δ : 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.39-1.53 (2H, m),
1.46 (9H, s), 1.64-1.75 (2H, m), 3.14 (2H, t,
 $J=7.3\text{Hz}$), 4.31 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.82-4.98 (1H, m), 7.02-7.36 (4H, m)

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

25 【実施例 94】

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

実施例 93 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合

物 194 mg を得た (収率 96%)。

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

δ : 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.40–1.53 (2H, m),
1.70–1.80 (2H, m), 3.23 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.
5 24 (2H, s), 7.43–7.65 (4H, m)

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

【実施例 95】

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

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

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

δ : 1.37 (9H, s), 1.37 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.60
15 (6H, s), 3.04 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.92 (1H, br
s), 6.77–7.28 (4H, m)

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

【実施例 96】

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

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

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

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

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

【実施例 97】

N-(4-ニトロフェニルエチル)ジメチルアミンの合成

臭化 p-ニトロフェニルを出発原料とし、塩基として炭酸水素ナトリウムを

用い、実施例 37 と同様にして標記化合物 2. 3 g を得た (収率 54%)。

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

δ : 2. 30 (6H, s), 2. 56 (2H, t, $J=7. 3\text{ Hz}$), 2. 89
(2H, t, $J=7. 3\text{ Hz}$), 7. 37 (2H, d, $J=8. 9\text{ Hz}$), 8.
14 (2H, d, $J=8. 9\text{ Hz}$)

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

【実施例 98】

N-(4-アミノフェニルエチル) ジメチルアミン・二塩酸塩の合成

実施例 97 で得られた化合物を出発原料として、塩化水素の 1, 4-ジオキサ
ン溶液 (4 規定) を加えた後、実施例 2 と同様にして標記化合物 2. 37 g を得
た (収率 85%)。

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

δ : 2. 27 (6H, s), 2. 55 (2H, t, $J=6. 9\text{ Hz}$), 2. 80
(2H, t, $J=6. 9\text{ Hz}$), 7. 23 (2H, d, $J=8. 3\text{ Hz}$), 7.
31 (2H, d, $J=8. 3\text{ Hz}$)

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

【実施例 99】

N-(4-(N'-ニトログアニジノ) フェニルエチル) ジメチルアミンの合 成

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

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

δ : 2. 28 (6H, s), 2. 43-2. 49 (2H, m), 2. 64-2.
69 (2H, m), 6. 61 (2H, d, $J=8. 2\text{ Hz}$), 6. 98 (2H,
d, $J=8. 2\text{ Hz}$)

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

【実施例 100】

N-(4-チオウレイドフェニルエチル)ジメチルアミンの合成

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

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

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

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

10 **【実施例101】**

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

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

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

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

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

【実施例102】

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

25 実施例100で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてヨウ化エチルを用い、実施例41と同様にして標記化合物107mgを得た(収率48%)。

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

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

q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 6.74 (2H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.07 (2H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$)

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

【実施例103】

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

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

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

10 δ : 1.22 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.38 (9H, s), 2.58-2.65 (2H, m), 2.90 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.06-3.15 (2H, m), 6.21-6.58 (1H, brs), 6.68-6.84 (2H, m), 7.05 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$)

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

15 【実施例104】

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

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

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

δ : 1.41 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.02-3.10 (2H, m), 3.18-3.34 (4H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.47 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$)

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

25 【実施例105】

N-(1-(3-ニトロフェニル)エチル)メチルアミンの合成

3'-ニトロアセトフェノンを出発原料とし、実施例42と同様にして標記化合物4.14gを得た(収率80%)。

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

δ : 1.38 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.32 (3H, s), 3.79 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=7.8, 7.8\text{ Hz}$), 7.69–7.74 (1H, m), 8.03–8.14 (1H, m), 8.17–8.26 (1H, m)

【実施例106】

N-(1-(3-ニトロフェニル)エチル)メチルカルバミン酸t-ブチルの合成

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

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

δ : 1.49 (9H, s), 1.55 (3H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 2.64 (3H, s), 5.34–5.71 (1H, m), 7.43–7.69 (2H, m), 8.07–8.20 (2H, m)

【実施例107】

N-(1-(3-アミノフェニル)エチル)メチルカルバミン酸t-ブチルの合成

実施例106で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物を得た(収率86%)。

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

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

【実施例108】

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

実施例107で得られた化合物を出発原料とし、実施例3と同様にして標記化

化合物を定量的に得た。

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

δ : 1.39–1.55 (12H, m), 2.61 (3H, s), 5.30–5.50 (1H, m), 6.32 (2H, brs), 7.11–7.22 (3H, m),
5 , 7.38 (1H, dd, $J=8.2, 7.9\text{ Hz}$), 8.72 (1H, brs)
MS (m/z) 309 (M^+)

【実施例109】

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

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

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

δ : 1.44–1.53 (12H, m), 2.61 (3H, s), 2.77 (3H, s), 5.26–5.57 (1H, m), 7.14–7.57 (4H, m),
15 8.51 (2H, br)

【実施例110】

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

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

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

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

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

【実施例111】

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

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

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

δ : 1.40 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.43-1.61 (12H, m),
 5 2.62 (3H, s), 3.35 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.29-
 5.56 (1H, m), 7.16-7.28 (2H, m), 7.28-7.34
 (1H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 8.17 (2H, br)

【実施例 112】

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

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

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

δ : 1.43 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.70 (3H, d, $J=6.8$
 15 Hz), 2.63 (3H, s), 3.25 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.
 44 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.40-7.74 (4H, m)

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

【実施例 113】

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

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

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

δ : 1.43-1.48 (12H, m), 2.56 (3H, s), 3.52-3.
 25 82 (1H, m), 6.52-6.68 (3H, m), 7.10 (1H, dd
 , $J=8.2, 7.6\text{ Hz}$)

【実施例 114】

N-(1-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)エチル)メチルアミン

の合成

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

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

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

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

【実施例 115】

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

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

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

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

【実施例 116】

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

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

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

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

【実施例 117】

N-(2-メトキシ-5-ニトロフェニルメチル)フタルイミドの合成

臭化 2-メトキシ-5-ニトロベンジル (1.01 g) のジメチルホルムアミ

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

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

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

【実施例 118】

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

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ : 1.47 (9H, s), 3.96 (3H, s), 4.23-4.40 (2H, m), 4.80-5.09 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$)

, 8.16-8.20 (2H, m)

【実施例119】

N-(5-アミノ-2-メトキシフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

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

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

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

10 【実施例120】

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

実施例119で得られた化合物(52mg)およびN,N-ジメチルアミノピ
リジン(53mg)の塩化メチレン(5ml)溶液に、チオホスゲン(0.02
15 ml)を滴下し、室温下、15分間攪拌した。反応液に28%アンモニア水溶液
(5ml)を加え、室温下、1.5時間攪拌した。反応液を2規定塩酸で中和後、
塩化メチレンで抽出し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、
無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー(展開液; 酢酸エチル)に付して精製し、標記化合物5
20 8mgを得た(収率91%)。

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

δ : 1.44 (9H, s), 3.86 (3H, s), 4.27 (2H, d, $J=$
6.3 Hz), 4.90-5.05 (1H, m), 5.95 (2H, br s),
6.88 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.09-7.16 (2H, m), 7.
25 66 (1H, br s)

【実施例121】

N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メトキシフェニルメチル)カ

ルバミン酸 t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

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

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

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

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

10 【0341】

【実施例 122】

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

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

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

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

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

【実施例 123】

N-(3-ニトロフェニルメチル) アセトアミドの合成

25 3-ニトロベンジルアミン・塩酸塩 (139mg) およびトリエチルアミン (0.22ml) の塩化メチレン (10ml) 溶液に、無水酢酸 (0.08ml) を滴下し、室温下、2時間攪拌した。反応液に2規定塩酸を加え、塩化メチレンで抽出した後、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（展開液：酢酸エチル）に付して精製し、標記化合物 102 mg を得た（収率 71%）。

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

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

【実施例 124】

N-(3-アミノフェニルメチル) アセトアミドの合成

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

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

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

15 【実施例 125】

N-(3-チオウレイドフェニルメチル) アセトアミドの合成

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

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

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

【実施例 126】

N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル) アセトアミド・ヨ

25 ウ化水素酸塩の合成

実施例 124 で得られた化合物を出発原料として、実施例 27 と同様にして標記化合物を得た（収率 67%）。

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

δ : 1. 33 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1. 89 (3H, s), 3. 31 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4. 30 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7. 19-7. 22 (2H, m), 7. 29 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7. 46 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz), 8. 30-8. 50 (1H, m), 9. 33 (2H, br)

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

【実施例127】

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

塩化2-メチル-3-ニトロベンジル (1. 07 g) のジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液をイミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチル (1. 38 g) と水素化ナトリウム (含量60%、0. 30 g) のジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、0℃にて滴下した。室温下、1時間攪拌後、80℃まで温度を上げて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; *n*-ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) に付して精製し、標記化合物 1. 49 g を得た (収率96%)。

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

δ : 1. 46 (9H, s), 1. 48 (9H, s), 2. 43 (3H, s), 4. 37-4. 41 (2H, m), 7. 30 (1H, dd, $J=8.1, 8.0$ Hz), 7. 51 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7. 69 (1H, d, $J=8.1$ Hz)

【実施例128】

N-(3-アミノ-2-メチルフェニルメチル) カルバミン酸 *t*-ブチルの合成

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

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

δ : 1. 46 (9H, s), 2. 11 (3H, s), 3. 62 (2H, brs),
 4. 29 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 4. 55-4. 78 (1H, m), 6.
 63-6. 71 (2H, m), 6. 99 (1H, dd, $J=7.9, 7.6$ Hz)
 MS (m/z) 236 (M^+)

5 **【実施例129】**

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

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

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

δ : 1. 46 (9H, s), 2. 27 (3H, s), 4. 34 (2H, d, $J=$
 5. 6 Hz), 4. 71-4. 94 (1H, m), 5. 83 (2H, br), 7.
 15-7. 30 (5H, m), 7. 71 (1H, brs)

【実施例130】

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

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

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

20 δ : 1. 40 (3H, t, $J=7.8$ Hz), 1. 47 (9H, s), 2. 32
 (3H, s), 3. 27 (2H, q, $J=7.8$ Hz), 4. 36 (2H, d,
 $J=5.7$ Hz), 4. 66-4. 86 (1H, m), 7. 19-7. 37 (3
 H, m)

【実施例131】

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

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

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

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

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

【実施例132】

(2-クロロ-3-ニトロフェニル) メタノールの合成

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

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

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

【実施例133】

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

実施例132で得られた化合物 (1.01 g) と塩化チオニル (50 ml) の混合物を、48時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残留物をジメチルホルムアミド (25 ml) に溶かし、 0°C にて水素化ナトリウム (含量 60%、0.24 g) およびイミノジカルボン酸ジ- t -ブチル (1.29 g) のジメチルホルムアミド (25 ml) 溶液に滴下した。反応混合物を、室温下1時間攪拌した後、 80°C にて2時間攪拌した。反応液に水、2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、

無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）に付して精製し、標記化合物 1.70 g を得た（収率 82 %）。

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

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

【実施例 134】

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

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

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

15 δ : 1.44 (9H, s), 1.48 (9H, s), 4.10 (2H, brs), 4.86 (2H, s), 6.53–6.66 (2H, m), 7.06 (1H, d, $J=8.3, 7.8\text{ Hz}$)

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

【実施例 135】

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

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

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

25 δ : 1.46 (9H, s), 1.47 (9H, s), 4.90 (2H, s), 6.35 (2H, brs), 7.11–7.13 (1H, m), 7.31–7.43 (2H, m), 8.05 (1H, brs)

【実施例 136】

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

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

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

δ : 1.40 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.45 (18H, s), 3.34 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.92 (2H, s), 7.22–7.36 (3H, m)

【実施例 137】

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

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

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

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

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

【実施例 138】

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

実施例 138a

20 3-ニトロフェニル酢酸 t-ブチルを出発原料とし、反応剤として 1,5-ジブロモペンタン (1当量) を用いて実施例 1a、1b と同様にして 1-(3-ニトロフェニル)シクロヘキサンカルボン酸を得た。

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

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

実施例 138b

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

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

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

5 **【実施例139】**

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

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

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

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

【実施例140】

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

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

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

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

【実施例141】

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

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

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

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

5 【実施例142】

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

実施例141で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物74mgを得た(収率94%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.43–2.02 (8H, m), 2.48–2.52 (2H, m), 2.69 (3H, s), 7.44–7.78 (4H, m)

FAB-MS (m/z) 264 ($M^+ + 1$)

【実施例143】

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

実施例140で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物108mgを得た(収率93%)。

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

20 δ : 1.34–1.39 (3H, m), 1.37 (9H, s), 1.49–1.82 (8H, m), 2.15–2.20 (2H, m), 2.92–3.20 (2H, m), 4.52 (1H, brs), 4.80 (1H, brs), 6.75–7.28 (4H, m)

【実施例144】

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

実施例143で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物79mgを得た(収率87%)。

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

δ : 1.32–2.08 (8H, m), 1.41 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$),
2.47–2.52 (2H, m), 3.23 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.
43–7.74 (4H, m)

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

【実施例145】

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

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

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

δ : 1.02 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.36 (9H, s), 1.49
–1.82 (10H, m), 2.15–2.20 (2H, m), 2.90–3.
14 (2H, m), 4.52 (1H, brs), 4.80 (1H, brs), 6.
15 73–7.28 (4H, m)

【実施例146】

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

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

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

δ : 1.04 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.39–2.05 (10H, m)
, 2.47–2.52 (2H, m), 3.20 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)
, 7.43–7.74 (4H, m)

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

【実施例147】

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

実施例 147a

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

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

δ : 1.78-2.05 (6H, m), 2.68-2.74 (2H, m), 7.46-7.74 (2H, m), 8.10-8.25 (2H, m)

実施例 147b

10 1-(3-ニトロフェニル) シクロペンタンカルボン酸を出発原料とし、実施例 1cと同様にして標記化合物 211mgを得た (収率54%)。

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

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

【実施例 148】

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

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

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

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

【実施例 149】

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

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

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

δ : 1.33 (9H, s), 1.84-2.21 (8H, m), 4.91 (1H,

brs), 6.24 (2H, brs), 6.87-7.40 (4H, m), 7.90 (1H, brs)

【実施例150】

N-(1-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)シクロペンチル)

5 カルバミン酸t-ブチルの合成

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

。

¹H-NMR (CDCl₃)

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

【実施例151】

N-(1-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)シクロペンチル)

15 アミン・二塩酸塩の合成

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

¹H-NMR (D₂O)

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

FAB-MS (m/z) 250 (M⁺+1)

【実施例152】

N-(1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)シクロペンチル)

25 カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例149で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物97mgを得た(収率97%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.26-1.39 (12H, m), 1.80-2.30 (8H, m), 2.

9.5-10.2 (2H, m), 4.55 (1H, brs), 4.86 (1H, brs), 6.77-7.24 (4H, m)

【実施例153】

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

実施例152で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物79mgを得た(収率88%)。

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

10 δ : 1.42 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.88-1.98 (4H, m),
2.30-2.35 (4H, m), 3.24 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.39-7.68 (4H, m)

FAB-MS (m/z) 264 (M^++1)

【実施例154】

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

実施例149で得られた化合物を出発原料とし、実施例91と同様にして標記化合物94mgを得た(収率98%)。

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

20 δ : 1.03 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.34 (9H, s), 1.70-2.17 (10H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 4.54 (1H, brs), 4.85 (1H, brs), 6.76-7.25 (4H, m)

【実施例155】

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

25 実施例154で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物83mgを定量的に得た。

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

δ : 1.04 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.73-1.97 (6H, m),

2. 29–2. 35 (4H, m), 3. 20 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7. 40–7. 64 (4H, m)

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

【実施例156】

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

実施例156a

3-ニトロフェニル酢酸t-ブチルを出発原料とし、反応剤として1, 3-ジ
10 ブロモプロパン(1当量)を用いて実施例1a、1bと同様にして1-(3-ニ
トロフェニル)シクロブタンカルボン酸を得た。

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

δ : 1. 86–2. 27 (2H, m), 2. 50–2. 62 (2H, m), 2. 88–2. 97 (2H, m), 7. 48–7. 64 (2H, m), 8. 10–8. 17 (2H, m)

15 実施例156b

1-(3-ニトロフェニル)シクロブタンカルボン酸を出発原料とし、実施例
1cと同様にして標記化合物2. 0gを得た(収率89%)。

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

20 δ : 1. 36 (9H, s), 1. 85–2. 26 (2H, m), 2. 46–2. 62 (4H, m), 5. 28 (1H, brs), 7. 51–8. 28 (4H, m)

【実施例157】

N-(1-(3-アミノフェニル)シクロブチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

25 実施例156で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化
合物1. 2gを得た(収率62%)。

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

δ : 1. 36 (9H, s), 1. 72–2. 12 (2H, m), 2. 48–2. 53 (4H, m), 3. 64 (2H, brs), 4. 99 (1H, brs), 6.

5 4-7. 15 (4H, m)

【実施例158】

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

- 5 実施例157で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物302mgを定量的に得た。

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

- δ : 1.34 (9H, s), 1.80-2.24 (2H, m), 2.37-2.59 (4H, m), 5.24 (1H, brs), 6.34 (2H, brs), 7.04-7.45 (4H, m), 8.24 (1H, s)
- 10

【実施例159】

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

- 15 実施例158で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてヨウ化メチルを用いて実施例29と同様に反応を行い、標記化合物150mgを得た(収率96%)。

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

- δ : 1.35 (9H, s), 1.76-2.20 (2H, m), 2.46-2.72 (7H, m), 4.56 (1H, brs), 5.07 (1H, brs), 6.78-7.25 (4H, m)
- 20

【実施例160】

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

- 25 実施例159で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物110mgを得た(収率86%)。

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

- δ : 1.88-2.29 (2H, m), 2.60-2.84 (7H, m), 7.42-7.69 (4H, m)

【実施例 161】

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

実施例 158 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 95 と同様にして標記
5 化合物 150 mg を得た (収率 91%)。

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

δ : 1.26–1.43 (12H, m), 1.79–2.16 (2H, m), 2.48–2.54 (4H, m), 2.90–3.14 (2H, m), 4.54 (1H, brs), 5.07 (1H, brs), 6.78–7.24 (4H, m)

10 【実施例 162】

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

実施例 161 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化
合物 100 mg を得た (収率 83%)。

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

δ : 1.42 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.94–2.23 (2H, m), 2.60–2.84 (4H, m), 3.24 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.42–7.69 (4H, m)

【実施例 163】

20 N-(1-(3-ニトロフェニル)シクロプロピル)カルバミン酸 t-ブチル
の合成

実施例 163 a

3-ニトロフェニル酢酸 t-ブチルを出発原料とし、反応剤として 1, 2-ジ
ブromoエタン (1当量) を用いて実施例 1 a、1 b と同様にして 1-(3-ニト
25 ロフェニル)シクロプロパンカルボン酸を得た。

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

δ : 1.34 (2H, dd, $J=7.3, 4.3\text{ Hz}$), 3.56 (2H, dd, $J=7.3, 4.3\text{ Hz}$), 7.46–7.71 (2H, m), 8.13–8

. 21 (2H, m)

実施例 163b

1-(3-ニトロフェニル)シクロプロパンカルボン酸を出発原料とし、実施例 1c と同様にして標記化合物 162mg を得た (収率 78%)。

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

δ : 1.31-1.45 (13H, m), 5.34 (1H, brs), 7.43-7.48 (2H, m), 8.03-8.08 (2H, m)

【実施例 164】

N-(1-(3-アミノフェニル)シクロプロピル)カルバミン酸 t-ブチル

10 の合成

実施例 163 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物 18.7mg を得た (収率 2%)。

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

15 δ : 1.18-1.28 (4H, m), 1.43 (9H, s), 3.61 (2H, brs), 5.24 (1H, brs), 6.49-6.61 (2H, m), 7.03-7.09 (2H, m)

【実施例 165】

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

20 実施例 164 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物 20mg を得た (収率 87%)。

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

25 δ : 1.24-1.35 (4H, m), 1.43 (9H, s), 5.31 (1H, brs), 6.21 (2H, brs), 7.03-7.37 (4H, m), 8.10 (1H, brs)

【実施例 166】

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

実施例 165 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 95 と同様にして標記化合物 20 mg を得た (収率 92%)。

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

δ : 1.21–1.25 (4H, m), 1.35 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$),
 5 1.43 (9H, s), 2.95–3.10 (2H, m), 5.29 (1H, b
 r s), 6.73–6.88 (2H, m), 7.18–7.27 (2H, m)

【実施例 167】

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

10 実施例 166 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 21 mg を定量的に得た。

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

δ : 1.31–1.49 (7H, m), 3.23 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$),
 7.39–7.44 (2H, m), 7.59–7.61 (2H, m)

15 【実施例 168】

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

実施例 139 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 6 と同様にして標記化合物 63 mg を得た (収率 32%)。

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

δ : 1.35 (9H, s), 1.51–1.86 (8H, m), 2.14–2.
 19 (2H, m), 4.95 (1H, b r s), 7.15–7.47 (4H, m)
 , 9.66 (1H, b r s)

【実施例 169】

25 N-(1-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)シクロヘキシル)ア
ミン・塩酸塩の合成

実施例 168 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 51 mg を得た (収率 97%)。

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

δ : 1. 43–2. 07 (8H, m), 2. 48–2. 53 (2H, m), 7. 37–7. 62 (4H, m)

【実施例170】

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

実施例148で得られた化合物を出発原料とし、実施例6と同様にして標記化合物121mgを得た(収率61%)。

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

10 δ : 1. 34 (9H, s), 1. 87–2. 24 (8H, m), 4. 94 (1H, brs), 7. 14–7. 45 (4H, m), 9. 67 (1H, brs)

【実施例171】

N-(1-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)シクロペンチル)アミン・塩酸塩の合成

15 実施例170で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物78mgを得た(収率98%)。

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

δ : 1. 90–1. 97 (4H, m), 2. 29–2. 32 (4H, m), 7. 37–7. 61 (4H, m)

20 【実施例172】

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

実施例157で得られた化合物を出発原料とし、実施例6と同様にして標記化合物106mgを得た(収率53%)。

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

δ : 1. 35 (9H, s), 1. 87–2. 28 (2H, m), 2. 38–2. 63 (4H, m), 5. 26 (1H, brs), 7. 15–7. 48 (4H, m), 9. 69 (1H, brs)

【実施例 173】

N-(1-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)シクロブチル)アミン・塩酸塩の合成

実施例 172 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 72 mg を得た (収率 98%)。

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

δ : 1.90-2.28 (2H, m), 2.59-2.84 (4H, m), 7.38-7.63 (4H, m)

【実施例 174】

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

実施例 10 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 95 と同様にして標記化合物 71 mg を得た (収率 74%)。

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

15 δ : 1.34-1.44 (15H, m), 2.90-3.12 (2H, m), 4.42-4.54 (1H, m), 4.76 (1H, brs), 6.82-7.29 (4H, m)

【実施例 175】

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

実施例 174 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 53 mg を得た (収率 97%)。

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

25 δ : 1.42 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.67 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.25 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.60 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.42-7.67 (4H, m)

【実施例 176】

N-(1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)プロピル)カル

バミン酸 t-ブチルの合成

実施例 17 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 95 と同様にして標記化合物 820mg を得た (収率 91%)。

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

- 5 δ : 0.88 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.30–1.50 (12H, m), 1.72–1.78 (2H, m), 3.00–3.17 (2H, m), 4.40–4.58 (2H, m), 4.78 (1H, brs), 6.80–6.94 (2H, m), 7.22–7.28 (2H, m)

【実施例 177】

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

実施例 176 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 653mg を得た (収率 82%)。

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

- 15 δ : 0.89 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.42 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.94–2.13 (2H, m), 3.24 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.33 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.44–7.68 (4H, m)

【実施例 178】2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロパノールの合成

- 20 実施例 178a

4-ニトロフェニル酢酸ジフェニルメチルを出発原料とし、反応剤としてヨウ化メチル (2当量) を用いて実施例 1a、1b と同様にして 2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸を得た。

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

- 25 δ : 1.65 (6H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.20 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$)

実施例 178b

2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸を出発原料とし、実施

例 1 3 2 と同様にして標記化合物 1 7 2 m g を得た (収率 8 8 %)。

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

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

5 **【実施例 1 7 9】**

N-(2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロピル)フタルイミドの合成

トリフェニルホスフィン (4 8 4 m g)、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 2 9 m l) および無水テトラヒドロフラン (2 0 m l) の混合物に、窒素雰囲気下、
10 0℃にて、実施例 1 7 8 で得られた化合物 (1 5 2 m g) の無水テトラヒドロフラン (1 0 m l) 溶液を滴下した。次いで反応混合物に、フタルイミド (2 7 2 m g) の無水テトラヒドロフラン (1 0 m l) 溶液を 0℃にて滴下し、1 0 分間攪拌した後、室温にてさらに 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 2) に付して精製し、標記化合物 4 3 9 m g を得た (収率 8 8 %)
15 。

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

δ : 1. 4 6 (6 H, s), 3. 8 4 (2 H, s), 7. 7 2 (2 H, d, $J = 8. 9 \text{ Hz}$), 7. 7 5-7. 8 3 (4 H, m), 8. 1 7 (2 H, d, $J = 8. 9 \text{ Hz}$)
20 。

【実施例 1 8 0】

N-(2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロピル)アミンの合成

実施例 1 7 9 で得られた化合物 (1 5 2 m g)、メタノール (1 0 m l) およびクロロホルム (1 0 m l) の混合物に、ヒドラジン・一水和物 (0. 0 5 m l)
25 を加え、2 4 時間加熱還流した。反応液を濾過した後、濾液を減圧下濃縮し、2 規定塩酸を加えた後、酢酸エチルで洗浄した。次いで、水層を 2 規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標記化

物 71 mg を得た (収率 78%)。

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

δ : 1.36 (6H, s), 2.87 (2H, s), 7.52 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.18 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)

5 【実施例 181】

N-(2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロピル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 180 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 22 と同様にして標記化合物 77 mg を得た (収率 86%)。

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

δ : 1.37 (6H, s), 1.38 (9H, s), 3.36 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.30-4.40 (1H, m), 7.53 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.18 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)

【実施例 182】

15 N-(2-(4-アミノフェニル)-2-メチルプロピル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 181 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物 796 mg を得た (収率 65%)。

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

20 δ : 1.26 (6H, s), 1.40 (9H, s), 3.26 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.60 (2H, br s), 4.20-4.38 (1H, m), 6.66 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

【実施例 183】

25 N-(2-メチル-2-(4-チオウレイドフェニル)プロピル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 182 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物 240 mg を得た (収率 98%)。

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

δ : 1. 32 (6H, s), 1. 38 (9H, s), 3. 30 (2H, d, $J = 6. 3 \text{ Hz}$), 4. 38–4. 50 (1H, m), 6. 20 (2H, br s), 7. 20 (2H, d, $J = 8. 3 \text{ Hz}$), 7. 42 (2H, d, $J = 8. 3 \text{ Hz}$), 8. 19 (1H, br s)

5 【実施例184】

N-(2-(4-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)-2-メチルプロピル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例183で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物120mgを得た(収率91%)。

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

δ : 1. 30 (6H, s), 1. 34–1. 40 (12H, m), 3. 00–3. 18 (2H, m), 3. 29 (2H, d, $J = 6. 3 \text{ Hz}$), 4. 20 (1H, br s), 4. 40–4. 60 (1H, m), 6. 80–6. 95 (2H, m), 7. 28 (2H, d, $J = 7. 6 \text{ Hz}$)

15 【実施例185】

N-(2-(4-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)-2-メチルプロピル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例184で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物110mgを定量的に得た。

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

δ : 1. 39–1. 46 (9H, m), 3. 19–3. 29 (4H, m), 7. 40 (2H, d, $J = 8. 6 \text{ Hz}$), 7. 63 (2H, d, $J = 8. 6 \text{ Hz}$)

【実施例186】

N-(2-メチル-2-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)プロピル)カルバミン酸t-ブチルの合成

25

実施例182で得られた化合物を出発原料とし、実施例6と同様にして標記化合物163mgを得た(収率82%)。

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

δ : 1. 34 (6H, s), 1. 39 (9H, s), 3. 32 (2H, d, $J = 6. 3 \text{ Hz}$), 4. 18–4. 28 (1H, m), 7. 29 (2H, d, $J = 8. 3 \text{ Hz}$), 7. 48 (2H, d, $J = 8. 3 \text{ Hz}$), 9. 85 (1H, br s)

【実施例187】

5 N-(2-メチル-2-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)プロピル)アミン・塩酸塩の合成

実施例186で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物90mgを得た(収率92%)。

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

10 δ : 1. 45 (6H, s), 3. 27 (2H, s), 7. 38 (2H, d, $J = 8. 6 \text{ Hz}$), 7. 58 (2H, d, $J = 8. 6 \text{ Hz}$)

【実施例188】

N-(1,1-ジメチル-2-(4-ニトロフェニル)エチル)アミンの合成

15 硫酸(3. 57ml)に、0℃にて、フェンテルミン(1. 0g)のクロロホルム(20ml)溶液を滴下し、次いで、発煙硝酸(比重=1. 52、2. 8ml)を0℃にて滴下した。反応液を0℃にて2時間攪拌した後、水および2規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; クロロホルム: メタノール=9:1)に付して精製し、標記化合物367mgを得た(収率28%)。

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

δ : 1. 15 (6H, s), 2. 78 (2H, s), 7. 37 (2H, d, $J = 8. 6 \text{ Hz}$), 8. 16 (2H, d, $J = 8. 6 \text{ Hz}$)

25 【実施例189】

N-(1,1-ジメチル-2-(4-ニトロフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例188で得られた化合物を出発原料とし、実施例22と同様にして標記

化合物 473 mg を得た (収率 89%)。

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

δ : 1.28 (6H, s), 1.48 (9H, s), 3.15 (2H, s), 4.24 (1H, brs), 7.31 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.07 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

【実施例 190】

N-(2-(4-アミノフェニル)-1,1-ジメチルエチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 189 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物 350 mg を得た (収率 87%)。

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

δ : 1.24 (6H, s), 1.46 (9H, s), 2.84 (2H, s), 3.58 (2H, brs), 4.27 (1H, brs), 6.61 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$)

15 【実施例 191】

N-(1,1-ジメチル-2-(4-チオウレイドフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 190 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物 152 mg を得た (収率 93%)。

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

δ : 1.26 (6H, s), 1.47 (9H, s), 3.02 (2H, s), 4.26 (1H, brs), 6.06 (2H, brs), 7.14 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.85 (1H, brs)

25 【実施例 192】

N-(1,1-ジメチル-2-(4-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 191 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 95 と同様にして標記

化合物 150 mg を得た (収率 91%)。

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

δ : 1.25 (6H, s), 1.37 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.46 (9H, s), 2.92 (2H, s), 2.98–3.18 (2H, m), 4.25 (1H, brs), 4.49 (1H, brs), 6.78–6.90 (2H, m), 7.09 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)

【実施例 193】

N-(1, 1-ジメチル-2-(4-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

10 実施例 192 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 140 mg を定量的に得た。

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

δ : 1.37 (6H, s), 1.41 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.02 (2H, s), 3.23 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.37 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)

【実施例 194】

N-(1, 1-ジメチル-2-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

20 実施例 190 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 6 と同様にして標記化合物 70 mg を得た (収率 43%)。

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

δ : 1.28 (6H, s), 1.48 (9H, s), 3.05 (2H, s), 4.30 (1H, brs), 7.23 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 9.73 (1H, brs)

25 【実施例 195】

N-(1, 1-ジメチル-2-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)エチル)アミン・塩酸塩の合成

実施例 194 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化

合物 56 mg を得た (収率 97%)。

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

δ : 1.37 (6H, s), 3.00 (2H, s), 7.34–7.44 (4H, m)

5 **【実施例 196】**

(4-メトキシ-3-ニトロフェニル) メタノールの合成

4-メトキシ-3-ニトロ安息香酸を出発原料とし、実施例 132 と同様にし
て標記化合物 5.4 g を得た (収率 98%)。

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

10 δ : 1.87 (1H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.96 (3H, s), 4.69
(2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.
55 (1H, dd, $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=2.$
3 Hz)

【実施例 197】

15 N-(4-メトキシ-3-ニトロフェニルメチル) フタルイミドの合成

実施例 196 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 179 と同様にし
て標記化合物 2.74 g を得た (収率 59%)。

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

20 δ : 3.93 (3H, s), 4.82 (2H, s), 7.03 (1H, d, $J=$
8.8 Hz), 7.65 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.70–
7.75 (2H, m), 7.84–7.89 (2H, m), 7.92 (1H, d,
 $J=2.4\text{ Hz}$)

【実施例 198】

25 N-(4-メトキシ-3-ニトロフェニルメチル) カルバミン酸 t-ブチルの
合成

実施例 197 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 118 と同様に反応を
行い標記化合物 1.47 g を得た (収率 92%)。

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

δ : 1.46 (9H, s), 3.95 (3H, s), 4.29 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 4.93 (1H, br), 7.05 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=2.4$ Hz)

5 【実施例199】

N-(3-アミノ-4-メトキシフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例198で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物1.24gを得た(収率96%)。

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

δ : 1.46 (9H, s), 3.79 (2H, br), 3.83 (3H, s), 4.16 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.71 (1H, br), 6.60-6.65 (2H, m), 6.72 (1H, d, $J=8.3$ Hz)

【実施例200】

15 N-(4-メトキシ-3-チオウレイドフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例199で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様に反応を行い標記化合物605mgを得た(収率97%)。

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

20 δ : 1.39 (9H, s), 3.79 (3H, s), 4.03 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 6.92-7.03 (2H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.30 (2H, br), 7.61 (1H, s), 8.96 (1H, s)

【実施例201】

25 N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)-4-メトキシフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例200で得られた化合物を出発原料とし、実施例27と同様にして標記化合物591mgを得た(収率89%)。

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

δ : 1. 39 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1. 46 (9H, s), 3. 30 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3. 86 (3H, s), 4. 25 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4. 93 (1H, br), 6. 93 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7. 22–7. 30 (3H, m)

5 【実施例202】

N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)-4-メトキシフェニルメチル)
アミン・二塩酸塩の合成

実施例201で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物102mgを定量的に得た。

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

δ : 1. 33 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3. 29 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3. 86 (3H, s), 3. 97–4. 01 (2H, m), 7. 24 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7. 44 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7. 56 (1H, dd, $J=8.6, 2.0$ Hz), 8. 45 (3H, br), 9. 53 (1H, br), 11. 28 (1H, br)

15 【実施例203】

(4-クロロ-3-ニトロフェニル)メタノールの合成

4-クロロ-3-ニトロ安息香酸を出発原料とし、実施例132と同様にして標記化合物1. 53gを得た(収率82%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$)

δ : 1. 96 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 4. 78 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 7. 48–7. 57 (2H, m), 7. 90 (1H, s)

【実施例204】

N-(4-クロロ-3-ニトロフェニルメチル)フタルイミドの合成

25 実施例203で得られた化合物を出発原料とし、実施例179と同様にして標記化合物1. 65gを得た(収率87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$)

δ : 4. 87 (2H, s), 7. 50 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7. 60

(1H, dd, $J=8.3, 2.0$ Hz), 7.73–7.80 (2H, m),
7.83–7.91 (2H, m), 7.93 (1H, d, $J=2.0$ Hz)

【実施例205】

N-(4-クロロ-3-ニトロフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合

5 成

実施例204で得られた化合物を出発原料とし、実施例118と同様に反応を行
い標記化合物626mgを得た(収率78%)。

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

10 δ : 1.46 (9H, s), 4.33–4.37 (2H, m), 5.01 (1H, br), 7.41–7.54 (2H, m), 7.79 (1H, d, $J=1.5$ Hz)

【実施例206】

N-(3-アミノ-4-クロロフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合
成

15 実施例205で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化
合物376mgを得た(収率87%)。

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

20 δ : 1.47 (9H, s), 4.18–4.22 (2H, m), 4.79 (1H, br), 6.59 (1H, dd, $J=8.3, 1.5$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.3$ Hz)

【実施例207】

N-(4-クロロ-3-チオウレイドフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチ
ルの合成

25 実施例206で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標
記化合物100mgを得た(収率81%)。

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

δ : 1.44 (9H, s), 4.28 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 5.26 (1H, br), 6.49 (2H, br), 7.14 (1H, dd, $J=8.3,$

1. 5 Hz), 7. 37-7. 42 (2H, m), 8. 15 (1H, br)

【実施例208】

N-(4-クロロ-3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)カルバミン酸t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

- 5 実施例207で得られた化合物を出発原料とし、実施例27と同様にして標記化合物113mgを得た(収率75%)。

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

δ : 1. 40 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 46 (9H, s), 3. 20 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 28 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 4. 94 (1H, br), 7. 10-7. 14 (2H, m), 7. 40 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$)

【実施例209】

N-(4-クロロ-3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

- 15 実施例208で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物97mgを定量的に得た。

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

δ : 1. 34 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3. 32 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 01-4. 08 (2H, m), 7. 56-7. 63 (2H, m), 7. 71 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8. 61 (3H, br), 9. 41 (2H, br), 11. 90 (1H, br)

【実施例210】

2-(3-アミノフェニル)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ酢酸メチルの合成

- 25 3-ニトロフェニル酢酸を出発原料として、実施例78と同様にして標記化合物2. 09gを得た(収率27%)。

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

δ : 1. 43 (9H, s), 3. 81 (3H, s), 5. 20 (1H, d, $J=$

7. 3 Hz), 5. 51–5. 66 (1H, m), 6. 61–6. 74 (3H, m), 7. 09–7. 15 (1H, m)

MS (m/z) 280 (M⁺)

【実施例211】

5 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)酢酸メチルの合成

実施例210で得られた化合物を出発原料とし、実施例40と同様にして2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(3-チオウレイド)酢酸を得た。得られた化合物をメタノール(10ml)とジエチルエーテル(5ml)の混合液に溶解し、反応液が発泡しなくなるまで、トリメチルシリルジアゾメタンのn-ヘキサン溶液(2.0M)を、室温下加えた。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1)で精製し、標記化合物0.15gを得た(収率21%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

15 δ: 1.42 (9H, s), 2.44 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.61 (2H, brs), 5.27 (1H, d, J=7.6Hz), 5.56–5.67 (1H, m), 6.86–6.92 (2H, m), 7.02 (1H, d, J=7.9Hz), 7.24–7.37 (1H, m)

FAB-MS (m/z) 354 (M⁺+1)

20 【実施例212】

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

実施例211で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物123mgを得た(収率90%)。

25 ¹H-NMR (D₂O)

δ: 2.70 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.37 (1H, s), 7.30–7.57 (3H, m), 7.65–7.71 (1H, m)

FAB-MS (m/z) 254 (M⁺+1)

【実施例 213】

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

酸の合成

3-ニトロフェニルアラニンを出発原料とし、実施例 63 と同様にして標記化
5 合物 2. 54 g を定量的に得た。

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

δ : 1. 41 (9H, s), 3. 01-3. 22 (1H, m), 3. 25-3. 45 (1H, m), 4. 60-4. 73 (1H, m), 5. 02-5. 11 (1H, m), 7. 45-7. 56 (2H, m), 8. 07-8. 14 (2H, m)

10 FAB-MS (m/z) 311 ($M^+ + 1$)

【実施例 214】

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

酸メチルの合成

実施例 213 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 64 と同様にして標記
15 化合物 2. 7 g を定量的に得た。

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

δ : 1. 41 (9H, s), 3. 12 (1H, dd, $J=13. 9, 6. 3 \text{ Hz}$),
, 3. 30 (1H, dd, $J=13. 9, 5. 6 \text{ Hz}$), 3. 76 (3H, s),
4. 57-4. 68 (1H, m), 5. 10-5. 17 (1H, m), 7. 46
20 -7. 53 (2H, m), 7. 99-8. 04 (1H, m), 8. 08-8
. 17 (1H, m)

【実施例 215】

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

酸メチルの合成

25 実施例 214 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化
合物 1. 84 g を得た (収率 81%)。

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

δ : 1. 42 (9H, s), 2. 90-3. 02 (2H, m), 3. 62 (2H,

b r s), 3. 71 (3H, s), 4. 47-4. 61 (1H, m), 4. 92-5. 00 (1H, m), 6. 45-6. 58 (3H, m), 7. 04-7. 10 (1H, m)

【実施例216】

5 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3-(*S*-メチルイソチオウレイド)フェニル)プロピオン酸メチルの合成

実施例215で得られた化合物を出発原料とし、実施例211と同様にして標記化合物0.10gを得た(収率4%)。

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

10 δ : 1. 36 (9H, s), 2. 46 (3H, s), 2. 85-2. 93 (1H, m), 3. 08-3. 15 (1H, m), 3. 73 (3H, s), 4. 57-4. 69 (2H, m), 4. 98-5. 01 (1H, m), 6. 72-6. 80 (3H, m), 7. 19-7. 27 (1H, m)

【実施例217】

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

実施例216で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物33mgを得た(収率81%)。

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

20 δ : 2. 69 (3H, s), 3. 30 (1H, dd, $J=14.5, 7.3\text{Hz}$), 3. 40 (1H, dd, $J=14.5, 6.3\text{Hz}$), 3. 84 (3H, s), 4. 45-4. 50 (1H, m), 7. 28-7. 40 (3H, m), 7. 54-7. 59 (1H, m)

【実施例218】

25 3-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸メチルの合成

3-フェニルコハク酸モノメチルを出発原料とし、実施例1cと同様にして標記化合物4.2gを得た(収率40%)。

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

δ : 1.42 (9H, s), 3.53–3.68 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.00–4.12 (1H, m), 4.85–4.95 (1H, m), 7.45 (2H, d, 8.6 Hz), 8.20 (2H, d, $J=8.6$ Hz)

5 **【実施例219】**

2-(4-アミノフェニル)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸メチルの合成

実施例218で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物3.1gを得た(収率81%)。

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

δ : 1.48 (9H, s), 3.47–3.82 (5H, m), 3.72 (3H, s), 4.87–4.95 (1H, m), 6.68 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.09 (2H, d, $J=8.5$ Hz)

【実施例220】

15 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)プロピオン酸メチルの合成

実施例219で得られた化合物を出発原料とし、実施例6と同様にして標記化合物0.86gを得た(収率68%)。

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

20 δ : 1.42 (9H, s), 3.39–3.89 (3H, m), 3.66 (3H, s), 4.80–4.92 (1H, m), 6.23 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.03 (2H, d, $J=8.3$ Hz)

【実施例221】

25 3-アミノ-2-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)プロピオン酸メチル・塩酸塩の合成

実施例220で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物348mgを定量的に得た。

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

δ : 3.44 (1H, dd, $J=13.2, 6.9$ Hz), 3.63–3.80 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.22–4.28 (1H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=8.9$ Hz)

【実施例222】

5 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)プロピオン酸の合成

実施例220で得られた化合物(0.42g)、2規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)およびメタノール(10ml)の混合物を、室温下5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物に5%クエン酸水溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を水洗乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液;メタノール:塩化メチレン=5:95)で精製し、
10 標記化合物0.34gを得た(収率84%)。

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

δ : 1.35 (9H, s), 3.05–3.18 (1H, m), 3.32–3.41 (3H, m), 3.52–3.58 (1H, m), 6.50 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=8.6$ Hz)

【実施例223】

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

20 実施例222で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物287mgを定量的に得た。

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

δ : 3.40 (1H, dd, $J=13.2, 6.9$ Hz), 3.67 (1H, dd, $J=13.2, 7.9$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J=7.9, 6.9$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=8.9$ Hz)

【実施例224】

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

ピオン酸メチルの合成

実施例 219 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物 1. 10 g を得た (収率 94%)。

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

5 δ : 1. 41 (9H, s), 3. 38–3. 70 (2H, m), 3. 69 (3H, s), 3. 82–3. 97 (1H, m), 5. 04–5. 16 (1H, m), 6. 57 (2H, brs), 7. 22 (2H, d, $J=8. 3\text{ Hz}$), 7. 30 (2H, d, $J=8. 3\text{ Hz}$), 9. 00 (1H, brs)

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

10 **【実施例 225】**

3-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-(4-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)プロピオン酸メチルの合成

実施例 224 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてヨウ化エチルを用い、実施例 29 と同様にして標記化合物 0. 55 g を得た (収率 96%)。

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

δ : 1. 34 (3H, t, $J=7. 3\text{ Hz}$), 1. 42 (9H, s), 2. 92–3. 08 (2H, m), 3. 40–3. 72 (2H, m), 3. 67 (3H, s), 3. 78–3. 90 (1H, m), 4. 67 (1H, br), 4. 90–5. 06 (1H, m), 6. 78 (2H, d, $J=7. 9\text{ Hz}$), 7. 17 (2H, d, $J=7. 9\text{ Hz}$)

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

【実施例 226】

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

25 実施例 225 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 0. 199 g を得た (収率 83%)。

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

δ : 1. 41 (3H, t, $J=7. 3\text{ Hz}$), 3. 24 (2H, q, $J=7. 3$

Hz), 3.44 (1H, dd, $J=13.2, 6.9$ Hz), 3.69–3.74 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.21–4.27 (1H, m), 7.44 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.52 (2H, d, $J=8.9$ Hz)
 FAB-MS (m/z) 282 (M^++1)

5 【実施例227】

N-(2-ニトロフェニルメチル)フタルイミドの合成

臭化2-ニトロフェニルメチルを出発原料とし、実施例117と同様にして標記化合物6.24gを得た(収率96%)。

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

10 δ : 5.31 (2H, s), 7.25–7.27 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.55 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.75–7.94 (4H, m), 8.11 (1H, d, $J=7.9$ Hz)

MS (m/z) 282 (M^+)

【実施例228】

15 N-(2-ニトロフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例227で得られた化合物を出発原料とし、実施例118と同様にして標記化合物7.59gを定量的に得た。

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

20 δ : 1.43 (9H, s), 4.57 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 5.30–5.43 (1H, m), 7.38–7.50 (1H, m), 7.62–7.64 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J=7.9$ Hz)

【実施例229】

N-(2-アミノフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

25 実施例228で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物4.54gを得た(収率92%)。

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

δ : 1.42 (9H, s), 4.18 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 6.40–6.79 (1H, m), 6.85–7.23 (2H, m), 7.80 (1H,

d, $J = 8.0 \text{ Hz}$)

MS (m/z) 222 (M^+)

【実施例230】

N-(2-チオウレイドフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

- 5 実施例229で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物525mgを得た(収率26%)。

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

- δ : 1.40 (9H, s), 4.26 (2H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 5.38
 10 -5.57 (1H, m), 6.42 (2H, brs), 7.28-7.38 (4
 H, m), 9.27 (1H, brs)

MS (m/z) 281 (M^+)

【実施例231】

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

- 15 実施例230で得られた化合物を出発原料とし、実施例27と同様にして標記化合物0.60gを定量的に得た。

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

- δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.43 (9H, s), 2.88
 -3.06 (2H, m), 4.15 (2H, d, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 4.80
 20 (2H, brs), 5.25-5.38 (1H, m), 6.80 (1H, d, J
 =7.8 Hz), 6.98 (1H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.13-7.34
 (2H, m)

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

【実施例232】

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

実施例231で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物451mgを得た(収率86%)。

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

δ : 1.40 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.24 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.23 (2H, s), 7.47–7.64 (4H, m)

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

5 【実施例233】

N-(1-(3-(N'-t-ブトキシカルボニル-N''-エチルグアニジノ)フェニル)シクロヘキシル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例139で得られた化合物(100mg)、N-エチル-N'-t-ブトキシカルボニルチオウレア(85mg)およびジメチルホルムアミド(5ml)の混合物に、室温下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(79mg)を加え、室温下、16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液;クロロホルム:メタノール=98:2)に付して精製し、
15 標記化合物156mgを得た(収率98%)。

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

δ : 1.00–1.08 (3H, m), 1.27–1.82 (8H, m), 1.53 (9H, s), 1.62 (9H, s), 2.07–2.30 (2H, m), 3.32–3.48 (2H, m), 4.84 (1H, brs), 6.98–7.40 (4H, m), 8.02 (1H, s)

20 【実施例234】

N-(1-(3-(N'-エチルグアニジノ)フェニル)シクロヘキシル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例233で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物85mgを得た(収率78%)。

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

δ : 1.23 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.31–1.64 (4H, m), 1.64–1.86 (2H, m), 1.90–2.06 (2H, m), 2.40

- 2. 60 (2H, m), 3. 33 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7. 30 - 7. 77 (4H, m)

【実施例 235】

N - (1 - (3 - (N' - t - ブトキシカルボニル - N'' - エチルグアニジノ)

5 フェニル) シクロペンチル) カルバミン酸 t - ブチルの合成

実施例 148 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 233 と同様にして標記化合物 160 mg を得た (収率 99%)。

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

δ : 1. 00 - 1. 20 (3H, m), 1. 34 (9H, s), 1. 53 (9H, s), 1. 72 - 1. 92 (4H, m), 1. 93 - 2. 10 (2H, m), 2. 12 - 2. 35 (2H, m), 3. 30 - 3. 50 (2H, m), 4. 82 (1H, brs), 6. 90 - 7. 20 (4H, m), 8. 02 (1H, s)

【実施例 236】

N - (1 - (3 - (N' - エチルグアニジノ) フェニル) シクロペンチル) アミ

15 ン・二塩酸塩の合成

実施例 235 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 88 mg を得た (収率 79%)。

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

δ : 1. 23 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1. 82 - 2. 06 (4H, m), 2. 22 - 2. 40 (4H, m), 3. 33 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7. 34 - 7. 61 (4H, m)

【実施例 237】

N - (1 - (3 - (N' - t - ブトキシカルボニル - N'' - エチルグアニジノ)

フェニル) シクロブチル) カルバミン酸 t - ブチルの合成

25 実施例 157 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 233 と同様にして標記化合物 171 mg を定量的に得た。

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

δ : 1. 00 - 1. 21 (3H, m), 1. 36 (9H, s), 1. 53 (9H,

s), 1.65–1.98 (1H, m), 2.01–2.22 (1H, m), 2.26–2.60 (4H, m), 3.35–3.50 (2H, m), 5.17 (1H, brs), 6.95–7.20 (4H, m), 8.01 (1H, s)

【実施例238】

5 N-(1-(3-(N'-エチルグアニジノ)フェニル)シクロブチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例237で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物85mgを得た(収率73%)。

¹H-NMR (D₂O)

10 δ: 1.24 (3H, t, J=7.3Hz), 1.94–2.04 (1H, m), 2.19–2.24 (1H, m), 2.60–2.84 (4H, m), 3.33 (2H, q, J=7.3Hz), 7.35–7.63 (4H, m)

【実施例239】

(3-ニトロ-5-トリフルオロメチルフェニル)メタノールの合成

15 3-ニトロ-5-トリフルオロメチル安息香酸を出発原料とし、実施例132と同様にして標記化合物4.6gを得た(収率98%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 2.21 (1H, t, J=5.6Hz), 4.92 (2H, d, J=5.6Hz), 7.99 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.44 (1H, s)

20 【実施例240】

3-ブロモメチル-5-トリフルオロメチルニトロベンゼンの合成

実施例239で得られた化合物を出発原料とし、実施例55と同様にして標記化合物7.72gを定量的に得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

25 δ: 4.58 (2H, s), 7.99 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.46 (1H, s)

【実施例241】

N-(3-ニトロ-5-トリフルオロメチルフェニルメチル)イミノジカルボン

酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例240で得られた化合物を出発原料とし、実施例127と同様にして標記化合物2.6gを得た(収率59%)。

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

- 5 δ : 1.51 (18H, s), 4.92 (2H, s), 7.93 (1H, s),
8.41 (2H, s)

【実施例242】

N-(3-アミノ-5-トリフルオロメチルフェニルメチル)イミノジカルボン

酸ジ-tert-ブチルの合成

- 10 実施例241で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物2.19gを得た(収率99%)。

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

δ : 1.46 (18H, s), 4.71 (2H, s), 6.76-6.90 (3H, m)

- 15 **【実施例243】**

N-(3-チオウレイド-5-トリフルオロメチルフェニルメチル)イミノジカル

ボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例242で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物1.02gを定量的に得た。

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

δ : 1.48 (18H, s), 4.82 (2H, s), 6.26 (2H, brs),
7.45-7.50 (3H, m), 8.32 (1H, s)

【実施例244】

N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)-5-トリフルオロメチルフェニ

- 25 ルメチル)イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例243で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物99mgを得た(収率59%)。

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

δ : 1. 36 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1. 47 (18H, s), 2. 90-3. 12 (2H, m), 4. 78 (2H, s), 7. 00-7. 22 (3H, m)

【実施例 245】

5 N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)-5-トリフルオロメチルフェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例 244 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 81 mg を得た (収率 88%)。

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

10 δ : 1. 42 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3. 26 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4. 33 (2H, s), 7. 72 (1H, s), 7. 83 (1H, s), 7. 89 (1H, s)

【実施例 246】

15 N-(3-(N'-ニトログアニジノ)-5-トリフルオロメチルフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

実施例 242 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 6 と同様にして標記化合物 17. 2 mg を得た (収率 5. 6%)。

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

20 δ : 1. 48 (18H, s), 4. 84 (2H, s), 7. 50-7. 60 (3H, m), 9. 79 (1H, s)

【実施例 247】

N-(3-(N'-ニトログアニジノ)-5-トリフルオロメチルフェニルメチル)アミン・塩酸塩の合成

25 実施例 246 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 81 mg を得た (収率 88%)。

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

δ : 4. 29 (2H, s), 7. 68-7. 78 (3H, m)

【実施例 248】

N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)フタルイミドの合成

3-フルオロ-4-メチルアニリン (12.5 g)、無水フタル酸 (17.8 g)、トリエチルアミン (27.9 ml) およびクロロホルム (100 ml) の混合物を6日間加熱環流した後、減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解した後、2規定塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。次いで、得られた残留物にクロロホルムを加えて不溶物を濾取した後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; クロロホルム: メタノール=98:2) に付して精製し、標記化合物 18.7 g を得た (収率73%)。

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

δ : 2.33 (3H, s), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.28-7.34 (1H, m), 7.79-7.82 (2H, m), 7.94-7.98 (2H, m)

【実施例249】15 N-(4-ブロモメチル-3-フルオロフェニル)フタルイミドの合成

実施例248で得られた化合物 (1.0 g)、N-ブロモコハク酸イミド (698 mg)、 α, α' -アゾビス (イソブチロニトリル) (触媒量) および四塩化炭素 (20 ml) の混合物を16時間加熱環流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=8:2) に付して精製し、標記化合物 605 mg を得た (収率46%)。

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

δ : 4.55 (2H, s), 7.28-7.33 (2H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 7.80-7.84 (2H, m), 7.96-7.99 (2H, m)

【実施例250】N-(4-シアノメチル-3-フルオロフェニル)フタルイミドの合成

シアン化ナトリウム (99 mg) のジメチルスルホキシド (5 ml) 溶液に、

60℃にて、実施例249で得られた化合物(605mg)のジメチルスルホキシド(10ml)溶液を滴下し、60℃にて、40分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチル-ジエチルエーテル(1:1)で抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; n-ヘキサン: 5 酢酸エチル=6:4)に付して精製し、標記化合物164mgを得た(収率32%)。

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

δ : 3.83 (2H, s), 7.33-7.41 (2H, m), 7.57-7.63 (1H, m), 7.81-7.84 (2H, m), 7.96-8.00 (2H, m)

【実施例251】

4-シアノメチル-3-フルオロアニリンの合成

実施例250で得られた化合物(164mg)のメタノール(5ml)溶液に、15 ヒドラジン・一水和物(0.057ml)を加え、3時間加熱環流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=6:4)に付して精製し、標記化合物67mgを得た(収率76%)。

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

20 δ : 3.62 (2H, s), 3.84 (2H, brs), 6.37-6.47 (2H, m), 7.09-7.16 (1H, m)

【実施例252】

4-(2-アミノエチル)-3-フルオロアニリンの合成

水素化リチウムアルミニウム(76mg)のジエチルエーテル(5ml)懸濁液に、氷冷下、濃硫酸(0.053ml)を加え、室温下、1時間攪拌した。次いで、室温下、実施例251で得られた化合物(100mg)のジエチルエーテル(15ml)溶液を滴下し、18時間加熱環流した。反応液に、氷冷下、水(1ml)および2規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加え、ジエチル

エーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し標記化合物 110 mg を定量的に得た。

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

δ : 2.65 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.70 (2H, brs), 6.34–6.42 (2H, m), 6.91–6.98 (1H, m)

【実施例 253】

N-(2-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

10 実施例 252 で得られた化合物 (110 mg) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、氷冷下、二炭酸ジ-t-ブチル (113 mg) を加え、氷冷下、1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 6:4) に付して精製し、標記化合物 51 mg を得た (収率 39%)。

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

δ : 1.43 (9H, s), 2.70 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.22–3.38 (2H, m), 3.70 (2H, brs), 4.58 (1H, brs), 6.34–6.40 (2H, m), 6.90–6.96 (1H, m)

【実施例 254】

20 N-(2-(2-フルオロ-4-チオウレイドフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 253 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物 172 mg を定量的に得た。

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

25 δ : 1.42 (9H, s), 2.84 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.30–3.44 (2H, m), 4.63 (1H, brs), 6.19 (2H, brs), 6.95–6.99 (2H, m), 7.20–7.35 (1H, m), 8.10 (1H, brs)

【実施例255】

N-(2-(4-(S-エチルイソチオウレイド)-2-フルオロフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例254で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記

5 化合物151mgを得た(収率92%)。

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

δ : 1.36 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.43 (9H, s), 2.78 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.92-3.15 (2H, m), 3.28-3.40 (2H, m), 4.58 (1H, brs), 6.60-6.70 (2H, m), 7.07-7.13 (1H, m)

【実施例256】

N-(2-(4-(S-エチルイソチオウレイド)-2-フルオロフェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例255で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物141mgを定量的に得た。

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

δ : 1.41 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.09 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.23 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.29 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.19-7.24 (2H, m), 7.45-7.52 (1H, m)

20 【実施例257】

N-(2-(4-(N'-t-ブトキシカルボニル-N''-エチルグアニジノ)-2-フルオロフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例253で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記化合物167mgを得た(収率76%)。

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

δ : 1.19 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.43 (9H, s), 1.48 (9H, s), 2.70-2.86 (2H, m), 3.22-3.48 (4H, m), 5.94 (1H, brs), 6.50-7.22 (3H, m), 8.02

(1 H, s)

【実施例 258】

N-(2-(4-(N'-エチルグアニジノ)-2-フルオロフェニル)エチル)
アミン・二塩酸塩の合成

- 5 実施例 257 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 75 mg を得た (収率 67%)。

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

δ : 1.23 (3 H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.07 (2 H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.27-3.36 (4 H, m), 7.11-7.45 (3 H, m)

10 【実施例 259】

N-(2-(2-フルオロ-4-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)エチル)
カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 253 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 6 と同様にして標記化合物 65 mg を得た (収率 48%)。

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

δ : 1.42 (9 H, s), 2.87 (2 H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.30-3.46 (2 H, m), 4.69 (1 H, br s), 7.00-7.12 (2 H, m), 7.28-7.40 (1 H, m), 9.84 (1 H, s)

【実施例 260】

- 20 N-(2-(2-フルオロ-4-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)エチル)
アミン・塩酸塩の合成

実施例 259 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 28 mg を得た (収率 57%)。

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

- 25 δ : 3.07 (2 H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.30 (2 H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.15-7.45 (3 H, m)

【実施例 261】

2-フルオロ-5-ニトロベンジルアルコールの合成

2-フルオロ-5-ニトロ安息香酸を出発原料とし、実施例132と同様にして標記化合物を得た(収率95%)。

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

δ : 2.10 (1H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.86 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.16-7.24 (1H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 8.40-8.47 (1H, m)

【実施例262】

臭化2-フルオロ-5-ニトロベンジルの合成

実施例261で得られた化合物を出発原料とし、実施例55と同様にして標記化合物を得た(収率98%)。

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

δ : 4.53 (2H, s), 7.22-7.30 (1H, m), 8.18-8.27 (1H, m), 8.40-8.47 (1H, m)

MS (m/z) 234 (M^+)

15 【実施例263】

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

実施例262で得られた化合物を出発原料とし、実施例127と同様にして標記化合物を得た(収率99%)。

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

δ : 1.50 (18H, s), 4.91 (2H, s), 7.15-7.22 (1H, m), 8.12-8.21 (2H, m)

【実施例264】

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

実施例263で得られた化合物(1.0g)、ジメチルアミン・塩酸塩(485mg)、トリエチルアミン(0.8ml)およびジメチルホルムアミド(10ml)の混合物を80℃にて5.5時間加熱した。反応液を減圧下留去し、残留

物に水、2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1）で精製し、標記化合物1.1gを定量的に得た。

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

δ : 1.39 (18H, s), 2.78 (6H, s), 4.78 (2H, s),
6.97 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.95-8.02 (2H, m)

【実施例265】

N-(5-アミノ-2-ジメチルアミノフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ

10 -t-ブチルの合成

実施例264で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物を得た（収率99%）。

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

15 δ : 1.42 (18H, s), 2.58 (6H, s), 3.48 (2H, br s),
4.85 (2H, s), 6.43-6.54 (2H, m), 6.94 (1H,
d, $J=8.3\text{ Hz}$)

MS (m/z) 365 (M^++1)

【実施例266】

N-(5-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ)-2-

20 ジメチルアミノフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

実施例265で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記化合物を得た（収率73%）。

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

25 δ : 1.08-1.12 (3H, m), 1.43 (18H, s), 1.53 (9
H, s), 2.68 (6H, s), 3.10-3.48 (2H, m), 4.85
(2H, s), 6.84-7.12 (3H, m)

MS (m/z) 535 (M^+)

【実施例267】

N-(2-ジメチルアミノ-5-(N'-エチルゲアニジノ)フェニルメチル)
アミン・三塩酸塩の合成

実施例266で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を得た(収率67%)。

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

δ : 1.24 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.24 (6H, s), 3.35 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.41 (2H, s), 7.49-7.58 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)

MS (m/z) 235 (M^+)

10 【実施例268】

N-(2-ジメチルアミノ-5-チオウレイドフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

実施例265で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物を得た(収率91%)。

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

δ : 1.44 (18H, s), 2.68 (6H, s), 4.84 (2H, s), 6.22 (2H, brs), 6.92-7.00 (1H, m), 7.04-7.16 (2H, m), 8.25 (1H, brs)

MS (m/z) 424 (M^+)

20 【実施例269】

N-(2-ジメチルアミノ-5-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

実施例268で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物を得た(収率92%)。

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

δ : 1.34 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.42 (18H, s), 2.63 (6H, s), 2.83-3.13 (2H, m), 4.87 (2H, s), 6.69-7.06 (3H, m)

MS (m/z) 452 (M⁺)

【実施例270】

N-(2-ジメチルアミノ-5-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)アミン・三塩酸塩の合成

- 5 実施例269で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を得た(収率67%)。

¹H-NMR (D₂O)

- δ: 1.43 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.27 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.33 (6H, s), 4.48 (2H, s), 7.66 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.72 (1H, dd, J=8.6, 2.3 Hz), 7.97 (1H, d, J=8.6 Hz)
- 10

MS (m/z) 252 (M⁺)

【実施例271】

N-(2-メトキシ-5-(N'-ニトログアニジノ)フェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

15

- 実施例119で得られた化合物(130mg)、トリエチルアミン(0.09ml)、S-メチル-N-ニトロイソチオ尿素(84mg)、アセトニトリル(3ml)、および、メタノール(1ml)の混合物を、20時間加熱還流した。反応液を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液:クロロホルム:酢酸エチル=1:1)に付して精製し、標記化合物57.2mgを得た(収率33%)。
- 20

¹H-NMR (CDCl₃)

- δ: 1.43 (9H, s), 3.87 (3H, s), 4.28 (2H, d, J=5.9 Hz), 5.20 (1H, brs), 6.91 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.19-7.28 (2H, m), 9.28 (1H, brs)
- 25

【実施例272】

N-(2-メトキシ-5-(N'-ニトログアニジノ)フェニルメチル)アミン・塩酸塩の合成

実施例 271 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 41 mg を得た (収率 90%)。

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

δ : 3.95 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.18 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$)

【実施例 273】

N-(5-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ)-2-メトキシフェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

10 実施例 119 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 233 と同様にして標記化合物を得た (収率 61%)。

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

δ : 1.00-1.20 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.53 (9H, s), 3.30-3.50 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.28 (2
15 H, brs), 5.00 (1H, brs), 6.80-7.20 (3H, m)

【実施例 274】

N-(5-(N'-エチルグアニジノ)-2-メトキシフェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

20 実施例 273 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た (収率 95%)。

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

δ : 1.21 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.29 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.17 (2H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.38 (1H,
25 dd, $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$)

MS (m/z) 222 (M^+)

【実施例 275】

N-(2-メトキシ-5-(N'-メチルグアニジノ)フェニルメチル)カルバ

ミン酸 t-ブチルの合成

実施例 121 で得られた化合物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物 (150 mg)、メチルアミン・塩酸塩 (33 mg)、トリエチルアミン (0.13 ml) およびジメチルホルムアミド (6 ml) の混合物を 80℃ にて 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; クロロホルム: メタノール = 6:1) に付して精製し、標記化合物 106.1 mg を得た (収率 78%)。

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

10 δ : 1.40 (9H, s), 2.96 (3H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 3.83 (3H, s), 4.20 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 5.50 (1H, br s), 6.85 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.00–7.20 (2H, m), 9.54 (1H, br s)

MS (m/z) 308 (M^+)

15 【実施例 276】

N-(2-メトキシ-5-(N'-メチルグアニジノ)フェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例 275 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た (収率 55%)。

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

δ : 2.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.17 (2H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$)

MS (m/z) 208 (M^+)

25 【実施例 277】

N-(3-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル)-4-メトキシフェニル)アミジノスルホン酸の合成

実施例 120 で得られた化合物 (327 mg)、モリブデン酸ナトリウム・2

水和物 (25 mg)、メタノール (10 ml)、および水 (10 ml) の混合物に、0℃にて過酸化水素水 (0.3 ml) を滴下した。反応液を、室温下、1.5 時間攪拌した後、メタノールを減圧下留去した。得られた懸濁溶液を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥し、標記化合物 335 mg を得た (収率 93%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1.40 (9H, s), 3.83 (3H, s), 4.12 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.03–7.19 (3H, m), 8.98 (1H, brs), 9.50 (1H, brs), 11.30 (1H, brs)

【実施例 278】

10 N-(2-メトキシ-5-(N'-n-プロピルグアニジノ)フェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 277 で得られた化合物 (160 mg) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に n-プロピルアミン (0.05 ml) を滴下し、室温下、1.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残留物に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2) に付して精製し、定量的に標記化合物 160 mg を得た。

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

20 δ : 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.42 (9H, s), 1.49–1.59 (2H, m), 3.15 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.80 (3H, s), 4.22 (2H, brs), 4.92 (1H, brs), 6.75–6.86 (3H, m)

MS (m/z) 336 (M^+)

25 【実施例 279】

N-(2-メトキシ-5-(N'-n-プロピルグアニジノ)フェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例 278 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化

合物を得た（収率71％）。

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

δ : 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.55–1.68 (2H, m),
3.22 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.17 (2
5 H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=$
2.6 Hz), 7.38 (1H, dd, $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$)

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

【実施例280】

N-(2-ジメチルアミノ-5-(N'-ニトロゲアニジノ)フェニルメチル)

10 イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例265で得られた化合物を出発原料とし、実施例6と同様にして標記化
合物を得た（収率52％）。

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

δ : 1.43 (18H, s), 2.71 (6H, s), 4.86 (2H, s),
15 7.02–7.16 (3H, m), 9.82 (1H, brs)

【実施例281】

N-(2-ジメチルアミノ-5-(N'-ニトロゲアニジノ)フェニルメチル)

アミン・二塩酸塩の合成

実施例280で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化
20 合物を得た（収率83％）。

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

δ : 3.13 (6H, s), 4.38 (2H, s), 7.51–7.55 (2H,
m), 7.73 (1H, dd, $J=7.9, 1.3\text{ Hz}$)

【実施例282】

25 N-(2-(N-エチル-N-メチルアミノ)-5-ニトロフェニルメチル)イ ミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例263で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてエチルメチルア
ミンを用い、実施例264と同様にして標記化合物を得た（収率42％）。

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

δ : 1. 18 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1. 45 (18H, s), 2. 81 (3H, s), 3. 05 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4. 82 (2H, s), 7. 06 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8. 04–8. 15 (2H, m)

5 【実施例 283】

N-(5-アミノ-2-(N-エチル-N-メチルアミノ)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

実施例 282 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物を得た (収率 58%)。

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

δ : 1. 04 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1. 42 (18H, s), 2. 56 (3H, s), 2. 79 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3. 55 (2H, br s), 4. 84 (2H, s), 6. 43–6. 56 (3H, m)

MS (m/z) 379 (M^+)

15 【実施例 284】

N-(5-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ)-2-(N-エチル-N-メチルアミノ)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

実施例 283 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 233 と同様にして標記化合物を得た (収率 77%)。

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

δ : 1. 09 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1. 29–2. 66 (21H, m), 2. 65 (3H, s), 2. 86 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 3. 30–3. 50 (2H, m), 4. 84 (2H, s), 6. 80–7. 11 (3H, m)

25 MS (m/z) 549 (M^+)

【実施例 285】

N-(5-(N'-エチルグアニジノ)-2-(N-エチル-N-メチルアミノ)フェニルメチル)アミン・三塩酸塩の合成

実施例 284 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た (収率 83%)。

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

δ : 1.15–1.26 (6H, m), 3.21 (3H, s), 3.26–3.38 (2H, m), 3.54–3.65 (2H, m), 4.39 (2H, s),
 5 7.35–7.57 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

【実施例 286】

N-(2-(N-エチル-N-メチルアミノ)-5-チオウレイドフェニルメチル) イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

10 実施例 283 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物を得た (収率 77%)。

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

δ : 1.14 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.45 (18H, s), 2.66 (3H, s), 2.89 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.83 (2H, s),
 15 6.15 (2H, brs), 6.94–7.14 (3H, m), 8.00 (1H, brs)

MS (m/z) 439 (M^++1)

【実施例 287】

N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-(N-エチル-N-メチルアミノ) フェニルメチル) イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

20 実施例 286 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 95 と同様にして標記化合物を得た (収率 66%)。

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

δ : 1.04 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.31–1.45 (21H, m),
 25 2.61 (3H, s), 2.83 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.00–3.20 (2H, m), 4.47 (1H, brs), 4.86 (2H, s), 6.60–6.85 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$)

MS (m/z) 466 (M^+)

【実施例 288】

N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-(N-エチル-N-メチルアミノ)フェニルメチル)アミン・三塩酸塩の合成

実施例 287 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化

5 合物を得た (収率 95%)。

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

δ : 1.24 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.43 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.27 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.37 (3H, s), 3.72 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.51 (2H, s), 7.69 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

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

【実施例 289】

N-(2-(4-(N'-t-ブトキシカルボニル-S-メチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 51 で得られた化合物 (280 mg)、炭酸水素ナトリウム (87 mg) および塩化メチレン (5 ml) の混合物に二炭酸ジ-t-ブチル (227 mg) を加え、室温下、15 時間攪拌した後、塩化メチレンおよび水を加えた。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) に付して精製して、標記化合物 303 mg を得た (収率 81%)。

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

δ : 1.26-1.56 (18H, m), 2.40 (3H, s), 2.77-2.80 (2H, m), 3.35-3.38 (2H, m), 4.69 (1H, brs), 7.20 (4H, s), 11.28 (1H, brs)

【実施例 290】

N-(2-(4-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-メトキシグアニジン)フェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 289 で得られた化合物 (190 mg)、トリエチルアミン (0.14 ml)、*O*-メチルヒドロキシルアミン・塩酸塩 (84 mg)、および、アセトニトリル (5 ml) の混合物に硝酸銀 (90 mg) のアセトニトリル (2 ml) 溶液を加え、0℃にて15分間攪拌した。反応液をセライトを用い濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; クロロホルム: 酢酸エチル = 3:1) に付して精製して、標記化合物 75 mg を得た (収率 38%)。

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

δ : 1.43 (9H, s), 1.51 (9H, s), 2.72 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 3.32–3.35 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.53 (1H, br s), 7.08 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.40 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.85 (1H, br s), 8.88 (1H, br s)

MS (m/z) 408 (M^+)

15 【実施例 291】

N -(2-(4-(N' -メトキシグアニジノ)フェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例 290 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を定量的に得た。

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

δ : 3.04 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.29 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.81 (3H, s), 7.30 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)

MS (m/z) 208 (M^+)

25 【実施例 292】

(2,6-ジメトキシ-3-ニトロフェニル)メタノールの合成

2,6-ジメトキシ-3-ニトロ安息香酸を出発原料とし、実施例 132 と同様にして標記化合物を得た (収率 39%)。

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

δ : 3.98 (6H, s), 4.79 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$)

【実施例293】

5 臭化2,6-ジメトキシ-3-ニトロベンジルの合成

実施例292で得られた化合物を出発原料とし、実施例55と同様にして標記化合物を得た(収率98%)。

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

10 δ : 4.00 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.74 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$)

MS (m/z) 276 (M^+)

【実施例294】

N-(2,6-ジメトキシ-3-ニトロフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

15 実施例293で得られた化合物を出発原料とし、実施例127と同様にして標記化合物を得た(収率71%)。

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

20 δ : 1.44-1.48 (18H, m), 3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.94 (2H, s), 6.68 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$)

【実施例295】

N-(3-アミノ-2,6-ジメトキシフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

25 実施例294で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物を得た(収率45%)。

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

δ : 1.42 (18H, s), 3.50 (2H, brs), 3.70 (6H, s), 4.91 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.63

(1H, d, J = 8.3 Hz)

MS (m/z) 382 (M⁺)

【実施例 296】

N-(2,6-ジメトキシ-3-チオウレイドフェニルメチル)イミノジカルボ

5 ン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例 295 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物を得た (収率 46%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

10 δ: 1.44 (18H, s), 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s),
4.89 (2H, s), 6.11 (2H, brs), 6.66 (1H, d, J =
8.9 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.63 (1H, brs)

MS (m/z) 441 (M⁺)

【実施例 297】

15 N-(2,6-ジメトキシ-3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例 296 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 95 と同様にして標記化合物を得た (収率 71%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

20 δ: 1.35-1.51 (21H, m), 3.00-3.12 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.58 (1H, brs), 4.91 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.75-6.78 (1H, m)

MS (m/z) 469 (M⁺)

25 【実施例 298】

N-(2,6-ジメトキシ-3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例 297 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化

化合物を定量的に得た。

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

δ : 1.43 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.34 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.63 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.28 (2H, s),
 5 7.01 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)
 MS (m/z) 269 (M^+)

【実施例299】

N-(1-(3-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ)
 フェニル)-1-メチルエチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

10 実施例2で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記化合物を得た(収率81%)。

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

δ : 1.11-1.60 (27H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 5.00 (2H, s), 7.00-7.34 (4H, m)

15 MS (m/z) 420 (M^+)

【実施例300】

N-(1-(3-(N'-エチルグアニジノ)フェニル)-1-メチルエチル)
 アミン・二塩酸塩の合成

20 実施例299で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を定量的に得た。

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

δ : 1.24 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.77 (6H, s), 3.33 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.36-7.68 (4H, m)

MS (m/z) 220 (M^+)

25 【実施例301】

N-(3-(ジ-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル)フェニル)アミジ
 ノスルホン酸の合成

N-(3-チオウレイドフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチル

を出発原料とし、実施例 277 と同様にして標記化合物を得た（収率 98%）。

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

δ : 1.42 (18H, s), 4.71 (2H, s), 7.15–7.24 (3H, m), 7.43–7.49 (1H, m), 9.61 (1H, brs), 11.50 (1H, brs)

【実施例 302】

N-(3-(N', N'-ジメチルグアニジノ)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

実施例 301 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてジメチルアミン・塩酸塩およびトリエチルアミンを用い実施例 278 と同様にして標記化合物を得た（収率 50%）。

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

δ : 1.45 (18H, s), 2.98 (6H, s), 4.73 (2H, s), 6.75–6.87 (3H, m), 7.16–7.19 (1H, m)

MS (m/z) 392 (M^+)

【実施例 303】

N-(3-(N', N'-ジメチルグアニジノ)フェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例 302 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た（収率 96%）。

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

δ : 3.14 (6H, s), 4.19 (2H, s), 7.31–7.57 (4H, m)

MS (m/z) 192 (M^+)

25 【実施例 304】

N-(3-(N'-エチル-N'-メチルグアニジノ)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

実施例 301 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてエチルメチルア

ミンを用い実施例 278 と同様にして標記化合物を得た (収率 27%)。

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

δ : 1.17 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.45 (18H, s), 2.95 (3H, s), 3.38 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.73 (2H, s)
5, 6.75–7.19 (4H, m)

MS (m/z) 406 (M^+)

【実施例 305】

N-(3-(N'-エチル-N'-メチルグアニジノ)フェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

10 実施例 304 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を定量的に得た。

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

δ : 1.28 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.12 (3H, s), 3.53 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.23 (2H, s), 7.30–7.70
15 (4H, m)

MS (m/z) 206 (M^+)

【実施例 306】

N-(3-(N'-(2-プロピニル)グアニジノ)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

20 実施例 301 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてプロパルギルアミンを用い実施例 278 と同様にして標記化合物を得た (収率 55%)。

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

δ : 1.45 (18H, s), 2.26 (1H, s), 4.04 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.78–6.90 (3H, m), 7.21 (1H, d
25 d, $J=7.6, 7.6\text{ Hz}$)

MS (m/z) 402 (M^+)

【実施例 307】

N-(3-(N'-(2-プロピニル)グアニジノ)フェニルメチル)アミン・

二塩酸塩の合成

実施例 306 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を定量的に得た。

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

- 5 δ : 2.81 (1H, t, $J=2.6\text{ Hz}$), 4.15 (2H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 4.24 (2H, s), 7.28–7.41 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{ Hz}$) MS (m/z) 202 (M^+)

【実施例 308】10 N-(2-ニトロフェニルエチル) フタルイミドの合成

2-ニトロフェネチルアルコールを出発原料とし、実施例 179 と同様にして標記化合物を得た (収率 97%)。

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

- 15 δ : 3.31 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.10 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.28–7.50 (3H, m), 7.68–7.74 (2H, m), 7.77–7.84 (2H, m), 7.96–8.20 (1H, m)

【実施例 309】N-(2-ニトロフェニルエチル) カルバミン酸 t-ブチルの合成

- 20 実施例 308 で得られた化合物 (2.18 g) を出発原料とし、実施例 180 と同様にして 2-ニトロフェニルエチルアミンを得た。得られたアミン体、二炭酸ジ-t-ブチル (1.77 g)、塩化メチレン (120 ml) および 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) の二層系混合物を、室温下、14 時間攪拌した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3
- 25 : 1) に付して精製し、標記化合物 1.95 g を得た (収率 99%)。

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

- δ : 1.42 (9H, s), 3.09 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.46 (2H, dt, $J=6.6, 6.6\text{ Hz}$), 4.70 (1H, brs), 7.3

4-7. 43 (2H, m), 7.50-7.59 (1H, m), 7.91-7.97 (1H, m)

MS (m/z) 266 (M⁺)

【実施例310】

5 N-(2-アミノフェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例309で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物を得た(収率94%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

10 δ: 1.45 (9H, s), 2.70 (2H, t, J=6.9Hz), 3.28 (2H, dt, J=6.9, 6.9Hz), 3.93 (2H, brs), 4.87 (1H, brs), 6.64-6.74 (2H, m), 6.96-7.09 (2H, m)

MS (m/z) 236 (M⁺)

【実施例311】

15 N-(2-チオウレイドフェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例310で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物を得た(収率98%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

20 δ: 1.35 (9H, s), 2.80 (2H, t, J=6.9Hz), 3.32 (2H, dt, J=6.9, 6.9Hz), 4.80 (1H, brs), 6.28 (2H, brs), 7.20-7.28 (4H, m)

MS (m/z) 295 (M⁺)

【実施例312】

25 N-(2-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例311で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物を得た(収率81%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.33-1.40 (3H, m), 1.39 (9H, s), 2.69 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.00-3.20 (2H, m), 3.32 (2H, d t, $J=6.3, 6.3$ Hz), 4.56 (2H, br s), 5.27 (1H, br s), 6.80-6.88 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m),
 5 , 7.12-7.24 (2H, m)
 MS (m/z) 323 (M^+)

【実施例313】

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

10 実施例312で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を得た(収率81%)。

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

δ : 1.35-1.50 (3H, m), 2.99 (2H, t, $J=7.3$ Hz),
 3.20-3.33 (4H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.44
 15 -7.60 (3H, m)

【実施例314】

N-(5-アミノ-2-フルオロフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*tert*-ブチルの合成

20 実施例263で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物を得た(収率87%)。

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

δ : 1.45 (18H, s), 3.50 (2H, br s), 4.78 (2H, s),
 , 6.47-6.54 (2H, m), 6.77-6.85 (1H, m)

【実施例315】

N-(2-フルオロ-5-チオウレイドフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*tert*-ブチルの合成

25 実施例314で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物を得た(収率99%)。

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

δ : 1.48 (18H, s), 4.84 (2H, s), 6.11 (2H, br s), 7.09–7.14 (3H, m), 8.06 (1H, br s)

【実施例316】

5 N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-フルオロフェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例315で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物を得た(収率53%)。

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

10 δ : 1.33–1.39 (3H, m), 1.45 (9H, s), 3.00–3.17 (2H, m), 4.32 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.49 (1H, br s), 4.85 (1H, br s), 6.71–7.01 (4H, m)

MS (m/z) 327 (M^+)

【実施例317】

15 N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-フルオロフェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例316で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を得た(収率83%)。

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

20 δ : 1.41 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.20–3.28 (2H, m), 4.29 (2H, s), 7.39–7.53 (3H, m)

MS (m/z) 227 (M^+)

【実施例318】

N-(2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニルメチル)フタルイミドの合成

25 実施例117で得られた化合物(937mg)の無水塩化メチレン(30ml)溶液に、窒素雰囲気下、 -78°C で三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液(1.0M、9ml)を滴下後、 -78°C で1時間、室温下、21時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、

無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）に付して精製し、標記化合物 743 mg を得た（収率 83 %）。

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

5 δ : 4.84 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.85–7.92 (4H, m), 7.95 (1H, dd, $J=9.2, 2.6\text{ Hz}$), 8.06 (1H, dd, $J=9.2, 2.6\text{ Hz}$), 11.4 (1H, s)

MS (m/z) 298 (M^+)

【実施例 319】

10 N-(2-エトキシ-5-ニトロフェニルメチル)フタルイミドの合成

水素化ナトリウム（含量 60 %、36 mg）および無水ジメチルホルムアミド（5 ml）の混合物に、窒素雰囲気下、0 °C で、実施例 318 で得られた化合物（224 mg）の無水ジメチルホルムアミド（3 ml）溶液、ヨウ化エチル（0.072 ml）を順次滴下し、室温下、24 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、
15 減圧下留去した後、残留物に酢酸エチルと水を加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）に付して精製し、標記化合物 213 mg を得た（収率 87 %）。

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

20 δ : 1.47 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.17 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.93 (2H, s), 6.90 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.74–7.91 (4H, m), 8.05 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.17 (1H, dd, $J=9.2, 2.6\text{ Hz}$)

MS (m/z) 326 (M^+)

25 【実施例 320】

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

実施例 319 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 309 と同様にして標

記化合物を得た（収率 95 %）。

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

δ : 1.45 (9H, s), 1.49 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.17
(2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.36 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.
5 98 (1H, brs), 6.86–6.91 (1H, m), 8.14–8.17
(2H, m)

【実施例 321】

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

10 実施例 320 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化
合物を得た（収率 75 %）。

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

δ : 1.38 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.44 (9H, s), 3.41
(2H, brs), 3.97 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.23 (2H,
15 d, $J=5.9\text{ Hz}$), 5.00 (1H, brs), 6.55 (1H, dd, J
= 8.6, 3.0 Hz), 6.66–6.69 (2H, m)

【実施例 322】

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

20 実施例 321 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標
記化合物を定量的に得た。

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

δ : 1.44 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.44 (9H, s), 4.07
(2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.28 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 5.
25 03 (1H, brs), 6.04 (2H, brs), 6.85 (1H, d, $J=$
8.6 Hz), 7.07–7.16 (2H, m), 7.85 (1H, brs)

MS (m/z) 325 (M^+)

【実施例 323】

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

実施例 3 2 2 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 7 と同様にして標記化合物を得た (収率 9 0 %)。

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

δ : 1. 3 8 (6H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1. 4 5 (9H, s), 3. 2 2 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 4. 0 7 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 4. 2 8-4. 2 9 (2H, m), 5. 0 2 (1H, brs), 6. 8 4 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 0 6-7. 1 0 (2H, m)

10 MS (m/z) 3 5 3 (M^+)

【実施例 3 2 4】

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

実施例 3 2 3 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を定量的に得た。

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

δ : 1. 4 1 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1. 4 3 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3. 1 5-3. 3 0 (2H, m), 4. 1 6-4. 3 1 (4H, m), 7. 2 0 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7. 3 4 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7. 4 2 (1H, dd, $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$)

20 , 7. 4 2 (1H, dd, $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$)

MS (m/z) 2 5 3 (M^+)

【実施例 3 2 5】

N-(5-(N'-t-ブトキシカルボニル-N''-エチルグアニジン)-2-エトキシフェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

25 実施例 3 2 1 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 3 3 と同様にして標記化合物を得た (収率 9 0 %)。

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

δ : 1. 0 6 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 4 0-1. 4 7 (3H, m),

1. 45 (9H, s), 1. 53 (9H, s), 3. 33-3. 43 (2H, m),
 4. 06 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 16 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$),
 4. 97 (1H, brs), 6. 83 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
 7. 04-7. 12 (2H, m)

5 【実施例326】

N-(2-エトキシ-5-(N'-エチルグアニジノ)フェニルメチル)アミン・
 二塩酸塩の合成

実施例325で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を定量的に得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 21 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 43 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$),
 3. 29 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 17-4. 28 (4H, m),
 7. 16 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7. 29 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$),
 7. 36 (1H, dd, $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$)

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

【実施例327】

N-(2-エトキシ-5-(N'-ニトログアニジノ)フェニルメチル)カルバ
 ミン酸t-ブチルの合成

実施例321で得られた化合物を出発原料とし、実施例6と同様にして標記化合物を定量的に得た。

20

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

δ : 1. 44 (9H, s), 1. 44-1. 48 (3H, m), 4. 05-4. 11 (2H, m),
 4. 30 (2H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 5. 08 (1H, brs),
 6. 88-6. 93 (1H, m), 7. 16-7. 27 (2H, m),
 9. 63 (1H, brs)

25

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

【実施例328】

N-(2-エトキシ-5-(N'-ニトログアニジノ)フェニルメチル)アミン・

塩酸塩の合成

実施例 3 2 7 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た（収率 9 5 %）。

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

- 5 δ : 1. 4 3 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 4. 1 9-4. 2 9 (4H, m),
7. 1 7 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 3 4 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$)
, 7. 3 9 (1H, dd, $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$)

【実施例 3 2 9】N-(5-アミノ-2-メトキシフェニルメチル) フタルイミドの合成

- 10 実施例 1 1 7 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物を得た（収率 9 1 %）。

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

- δ : 3. 3 6 (2H, br s), 3. 7 9 (3H, s), 4. 8 5 (2H, s),
6. 5 2-6. 5 9 (2H, m), 6. 7 0 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.
15 6 8-7. 7 6 (2H, m), 7. 8 2-7. 9 0 (2H, m)

【実施例 3 3 0】N-(2-メトキシ-5-(N'-トリフルオロアセトキシアミノ)フェニルメチル) フタルイミドの合成

- 20 実施例 3 2 9 で得られた化合物 (1 5 0 mg) とピリジン (0. 1 3 ml) の
無水塩化メチレン (5 ml) 溶液に室温下、無水トリフルオロ酢酸 (0. 1 6 5
ml) を滴下し、室温下、1 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、塩化メチレン
で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウム
で乾燥し、減圧下留去した。得られた残留物をクロロホルムで洗浄し、標記化合
物 1 7 6 mg を得た（収率 8 8 %）。

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

δ : 3. 8 6 (3H, s), 4. 8 9 (2H, s), 6. 8 7 (1H, d, $J=$
8. 9 Hz), 7. 1 7 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7. 6 6 (1H, dd,
 $J=8.9, 2.3\text{ Hz}$), 7. 7 1-7. 7 4 (2H, m), 7. 8 3-7

. 87 (2H, m)

MS (m/z) 378 (M⁺)

【実施例331】

N-(2-ヒドロキシ-5-(N'-トリフルオロアセトキシアミノ)フェニル

5 メチル)フタルイミドの合成

実施例330で得られた化合物を出発原料とし、実施例318と同様にして標記化合物を得た(収率93%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

10 δ: 4.71 (2H, s), 6.84 (1H, d, J=8.9Hz), 7.16
(1H, d, J=2.3Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.9, 2.3Hz), 7.86-7.97 (4H, m), 9.88 (1H, s), 10.88
(1H, s)

MS (m/z) 364 (M⁺)

【実施例332】

15 N-(2-ベンジルオキシ-5-(N'-トリフルオロアセトキシアミノ)フェニルメチル)フタルイミドの合成

実施例331で得られた化合物を出発原料とし、塩基として炭酸カリウム、反応剤として臭化ベンジルを用いて、実施例319と同様にして標記化合物を得た(収率53%)。

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ: 4.80 (2H, s), 5.19 (2H, s), 7.00-7.18 (2H, m), 7.27-7.52 (5H, m), 7.68 (1H, dd, J=8.9, 2.6Hz), 7.85-7.98 (4H, m), 10.99 (1H, brs)

MS (m/z) 454 (M⁺)

25 【実施例333】

N-(5-アミノ-2-ベンジルオキシフェニルメチル)アミンの合成

実施例332で得られた化合物(684mg)を出発原料とし、実施例180と同様にしてN-(3-アミノメチル-4-ベンジルオキシフェニル)-2,2,

2-トリフルオロアセトアミドを得た。得られたアミノ体の6%含水メタノール
 (10.6 ml) 溶液に、炭酸カリウム (265 mg) を加え、2時間加熱還流
 した。反応溶液を減圧下留去後、残留物に酢酸エチルと水を加えた。有機層を飽
 和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下留去し、
 5 標記化合物 339 mg を得た (収率 98%)。

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

δ : 3.79 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J
 = 8.6, 3.0 Hz), 6.65 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.76
 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.30–7.43 (5H, m)

10 MS (m/z) 228 (M^+)

【実施例 334】

N-(5-アミノ-2-ベンジルオキシフェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチ
ルの合成

実施例 333 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 253 と同様にして標
 15 記化合物を得た (収率 78%)。

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

δ : 1.44 (9H, s), 4.26 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.98
 (1H, br s), 5.01 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J = 8.3,
 2.6 Hz), 6.67 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.76 (1H, d
 20 , J = 8.3 Hz), 7.31–7.40 (5H, m)

MS (m/z) 328 (M^+)

【実施例 335】

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

25 実施例 334 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標
 記化合物を得た (収率 81%)。

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

δ : 1.40 (9H, s), 4.17 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.13

(2H, s), 7.00 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.11–7.22 (2H, m), 7.26–7.50 (4H, m), 9.51 (1H, brs)

【実施例336】

5 N-(2-ベンジルオキシ-5-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例335で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物を得た(収率93%)。

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

10 δ : 1.36 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.43 (9H, s), 3.00–3.07 (2H, m), 4.32 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.50 (1H, brs), 4.97 (1H, brs), 5.07 (2H, s), 6.72–6.90 (3H, m), 7.32–7.42 (5H, m)

MS (m/z) 415 (M^+)

15 【実施例337】

N-(2-ベンジルオキシ-5-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例336で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を得た(収率94%)。

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

δ : 1.42 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.23 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.24 (2H, s), 5.34 (2H, s), 7.24–7.60 (8H, m)

【実施例338】

25 N-(2-ベンジルオキシ-5-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ)フェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例334で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記化合物を得た(収率70%)。

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

δ : 1.07 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.44 (9H, s), 1.53 (9H, s), 3.36–3.41 (2H, m), 4.33 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.98 (1H, br s), 5.10 (2H, s), 6.92 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.01–7.19 (2H, m), 7.30–7.45 (5H, m)

【実施例339】

N-(2-ベンジルオキシ-5-(N'-エチルゲアニジノ)フェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

10 実施例338で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を得た(収率94%)。

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

δ : 1.21 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.29 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.22 (2H, s), 5.32 (2H, s), 7.20–7.58 (8H, m)

MS (m/z) 298 (M^+)

【実施例340】

N-(2-ベンジルオキシ-5-(N'-ニトロゲアニジノ)フェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

20 実施例334で得られた化合物を出発原料とし、実施例6と同様にして標記化合物を得た(収率87%)。

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

δ : 1.40 (9H, s), 4.19 (2H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 5.15 (2H, s), 7.02–7.20 (4H, m), 7.28–7.51 (5H, m), 8.30 (1H, s)

【実施例341】

N-(2-ベンジルオキシ-5-(N'-ニトロゲアニジノ)フェニルメチル)アミン・塩酸塩の合成

実施例 340 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た (収率 32%)。

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

δ : 4.22 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.20–7.24 (1H, m), 7.32–7.39 (2H, m), 7.40–7.57 (5H, m)

【実施例 342】

2-メトキシ-5-ニトロフェニル酢酸ジフェニルメチルの合成

2-メトキシフェニル酢酸 (5.00 g) を出発原料とし、実施例 188 と同様にして 2-メトキシ-5-ニトロフェニル酢酸を得た。得られたニトロ体の塩化メチレン溶液 (140 ml) に室温下、ジフェニルジアゾメタンの塩化メチレン溶液を反応液が紫色になるまで加えた後、反応液の紫色が消えるまで酢酸を加えた。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 1) に付して精製し、標記化合物 2.34 g を得た (収率 21%)。

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

δ : 3.73 (3H, s), 3.77 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 6.91 (1H, s), 7.20–7.39 (10H, m), 8.12 (1H, d, $J = 2.6 \text{ Hz}$), 8.20 (1H, dd, $J = 8.6, 2.6 \text{ Hz}$)

【実施例 343】

2-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)プロピオン酸ジフェニルメチルの合成

実施例 342 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてヨウ化メチル (1 当量) を用いて、実施例 1a と同様にして標記化合物を得た (収率 46%)。

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

δ : 1.55 (3H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.63 (3H, s), 4.08

(1H, q, $J=7.3$ Hz), 6.84 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 6.91 (1H, s), 7.15–7.38 (10H, m), 8.12 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.19 (1H, dd, $J=8.9, 2.6$ Hz)

【実施例344】

5 2-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-2-メチルプロピオン酸ジフェニルメチルの合成

実施例343で得られた化合物を出発原料とし、実施例343と同様にして標記化合物を得た(収率82%)。

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

10 δ : 1.60 (6H, s), 3.26 (3H, s), 6.73 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 6.94 (1H, s), 7.12–7.31 (10H, m), 8.19 (1H, dd, $J=8.9, 2.6$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=2.6$ Hz)

【実施例345】

15 2-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-2-メチルプロピオン酸の合成

実施例344で得られた化合物を出発原料とし、実施例1bと同様にして標記化合物を得た(収率88%)。

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

20 δ : 1.60 (6H, s), 3.92 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.18–8.23 (2H, m)

MS (m/z) 239 (M^+)

【実施例346】

N-(1-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-1-メチルエチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

25 実施例345で得られた化合物を出発原料とし、実施例1cと同様にして標記化合物を得た(収率40%)。

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

δ : 1.33 (9H, brs), 1.70 (6H, s), 3.95 (3H, s),

5. 06 (1H, brs), 6. 94 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8. 15 (1H, dd, $J=8.9, 2.6$ Hz), 8. 26 (1H, d, $J=2.6$ Hz)

【実施例347】

5 N-(1-(5-アミノ-2-メトキシフェニル)-1-メチルエチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例346で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物を得た(収率87%)。

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

10 δ : 1. 33 (9H, brs), 1. 65 (6H, s), 3. 77 (3H, s), 5. 21 (1H, brs), 6. 54 (1H, dd, $J=8.6, 3.0$ Hz), 6. 70-6. 74 (2H, m)

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

【実施例348】

15 N-(1-(2-メトキシ-5-チオウレイドフェニル)-1-メチルエチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例347で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物を定量的に得た。

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

20 δ : 1. 35 (9H, s), 1. 66 (6H, s), 3. 85 (3H, s), 5. 08 (1H, brs), 6. 14 (2H, brs), 6. 90 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7. 07 (1H, dd, $J=8.9, 2.0$ Hz), 7. 23 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7. 80 (1H, brs)

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

25 【実施例349】

N-(1-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メトキシフェニル)-1-メチルエチル)カルバミン酸 t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例348で得られた化合物を出発原料とし、実施例27と同様にして標記

化合物を得た（収率70％）。

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

δ : 1.34 (9H, s), 1.36 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.66
(6H, s), 3.03 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.81 (3H, s),
5 5.16 (1H, brs), 6.80–6.91 (3H, m)

MS (m/z) 367 (M^+)

【実施例350】

N-(1-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メトキシフェニル)-
1-メチルエチル)アミンの合成

10 実施例349で得られた化合物(111mg)を出発原料とし、実施例5と同様に反応させた後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；n-ヘキサン：クロロホルム=1：3）に付して精製し、標記化合物24.9mgを得た（収率42％）。

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

15 δ : 1.34–1.41 (3H, m), 1.51 (6H, s), 3.01–3.15 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.50 (1H, brs), 6.69–6.92 (3H, m)

MS (m/z) 267 (M^+)

【実施例351】

20 N, N'-ジ-(t-ブトキシカルボニル)-N-(3-ニトロフェニルメチル)
ヒドラジンの合成

トリフェニルホスフィン(2.06g)のテトラヒドロフラン溶液(20ml)に氷冷下、アゾジカルボン酸ジ-t-ブチル(1.80g)のテトラヒドロフラン溶液(15ml)を滴下し、15分間攪拌した。さらに、本反応液にm-ニトロベンジルアルコール(1.0g)のテトラヒドロフラン溶液(15ml)を滴下し、室温下、63時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1）に付して精製し、標記化合物2.25gを得た（収率94％）。

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

δ : 1.47 (9H, s), 1.49 (9H, s), 4.72 (2H, s), 6.30 (1H, brs), 7.51 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.16 (1H, s)

【実施例352】

N-(3-アミノフェニルメチル)-N, N'-ジ-(t-ブトキシカルボニル)ヒドラジンの合成

実施例35.1で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物985mgを得た(収率62%)。

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

δ : 1.44 (9H, s), 1.48 (9H, s), 4.56 (2H, s), 6.25 (1H, brs), 6.59 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 6.81-6.98 (2H, m)

【実施例353】

N, N'-ジ-(t-ブトキシカルボニル)-N-(3-チオウレイドフェニルメチル)ヒドラジンの合成

実施例352で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物173mgを得た(収率74%)。

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

δ : 1.35 (9H, s), 1.48 (9H, s), 4.60 (2H, s), 6.44 (1H, brs), 6.57 (2H, brs), 7.08-7.21 (2H, m), 7.26-7.40 (2H, m), 8.27 (1H, m)

【実施例354】

N, N'-ジ-(t-ブトキシカルボニル)-N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)ヒドラジン・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例353で得られた化合物を出発原料とし、実施例27と同様にして標記化合物143mgを得た(収率79%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.41 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.44 (9H, s), 1.48 (9H, s), 3.31 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.64 (2H, s), 6.40 (1H, brs), 7.23-7.41 (4H, m)

5 **【実施例 355】**

3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチルヒドラジン・三塩酸塩の合成

実施例 354 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 62 mg を得た (収率 79%)。

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ : 1.34 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.28-3.40 (2H, m), 4.08 (2H, s), 7.30 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.41 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.6 Hz), 9.26 (1H, brs), 9.61 (1H, brs), 11.

15 51 (1H, brs)

MS (m/z) 224 (M⁺)

【実施例 356】

N, N'-ジ-(t-ブトキシカルボニル)-N-(3-(N'-ニトログアニジノ)フェニルメチル)ヒドラジンの合成

20 実施例 352 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 6 と同様にして標記化合物 22 mg を得た (収率 18%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.32 (9H, s), 1.48 (9H, s), 4.62 (2H, s), 6.48 (1H, brs), 7.15-7.25 (2H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.49 (1H, s), 9.54 (1H, brs)

25

MS (m/z) 224 (M⁺-200)

【実施例 357】

3-(N'-ニトログアニジノ)フェニルメチルヒドラジン・二塩酸塩の合成

実施例356で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物15mgを得た(収率74%)。

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

δ : 3.75 (2H, s), 7.08–7.40 (6H, m), 8.26 (2H, brs)

MS (m/z) 208 (M^+-16)

【実施例358】

N-(4-ニトロフェニルプロピル)カルバミン酸t-ブチルの合成

4-(4-ニトロフェニル)酪酸を出発原料とし、実施例1cと同様にして標記化合物400mgを得た(収率30%)。

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

δ : 1.44 (9H, s), 1.84 (2H, quin, $J=7.3\text{Hz}$), 2.75 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.10–3.26 (2H, m), 4.57 (1H, brs), 7.34 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.15 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

MS (m/z) 281 (M^++1)

【実施例359】

N-(4-アミノフェニルプロピル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例358で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物170mgを得た(収率48%)。

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

δ : 1.45 (9H, s), 1.75 (2H, quin, $J=7.3\text{Hz}$), 2.53 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.04–3.18 (2H, m), 3.53 (2H, brs), 4.48 (1H, brs), 6.62 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.95 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

【実施例360】

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

実施例 359 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 6 と同様にして標記化合物 42 mg を得た (収率 37%)。

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

δ : 1.42 (9H, s), 1.82 (2H, quin, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.70 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.16 (2H, dt, $J=7.3, 7.3\text{ Hz}$), 4.54 (1H, brs), 7.24 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 9.60 (1H, brs)

【実施例 361】

10 N-(4-(N'-ニトログアニジノ)フェニルプロピル)アミン・塩酸塩の合成

実施例 360 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 35.5 mg を定量的に得た。

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

15 δ : 1.94 (2H, quin, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.67 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.74-2.86 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.16 (1H, brs), 9.58 (1H, s)

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

【実施例 362】

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

臭化 *m*-ニトロベンジルを出発原料とし、実施例 127 と同様にして標記化合物 11.7 g を定量的に得た。

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

25 δ : 1.48 (18H, s), 4.86 (2H, s), 7.49 (1H, dd, $J=7.9, 7.5\text{ Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.19 (1H, s)

【実施例 363】

N-(3-アミノフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

実施例 362 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物 5.45 g を得た (収率 41%)。

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

δ : 1.45 (18H, s), 3.60 (2H, brs), 4.68 (2H, s),
5, 6.53-6.58 (1H, m), 6.60 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=7.9, 7.6\text{ Hz}$)

【実施例 364】

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

10 実施例 363 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物 2.1 g を定量的に得た。

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

δ : 1.47 (18H, s), 4.78 (2H, s), 6.12 (2H, brs),
7.10-7.42 (4H, m), 7.96 (1H, brs)

15 【実施例 365】

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

実施例 364 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 4 と同様にして標記化合物 1.81 g を得た (収率 70%)。

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

δ : 1.46 (18H, s), 2.46 (3H, s), 4.49 (1H, brs),
4.75 (2H, s), 6.76-6.88 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.20-7.28 (1H, m)

【実施例 366】

25 N-(3-(N'-メチルグアニジノ)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

実施例 365 で得られた化合物 (158 mg)、メチルアミン・塩酸塩 (31 mg)、トリエチルアミン (156 mg) およびジメチルホルムアミド (3 ml)

の混合物を、80℃にて4時間加熱した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液：塩化メチレン：メタノール＝20：1）に付して精製し、標記化合物60mgを得た（収率72%）。

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

5 δ : 1.45 (18H, s), 2.85 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.85 (1H, s), 6.89 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J=7.9, 7.6\text{Hz}$)

【実施例367】

N-(3-(N'-メチルグアニジノ)フェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合

10 成

実施例366で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物49mgを定量的に得た。

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

15 δ : 2.84 (3H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 4.03 (2H, s), 7.22 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.44-7.51 (1H, m), 7.69-7.86 (2H, m), 9.82 (1H, brs)

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

【実施例368】

N-(3-(N'-エチルグアニジノ)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ

20 -t-ブチルの合成

実施例365で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてエチルアミン・塩酸塩を用いて実施例366と同様にして標記化合物59mgを得た（収率61%）。

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

25 δ : 1.19 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.45 (18H, s), 3.23 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.73 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.85 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J=7.9, 7.5\text{Hz}$)

【実施例 369】

N-(3-(N'-エチルグアニジノ)フェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例 368 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 28.6 mg を得た (収率 71%)。

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

δ : 1.16 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.26-3.38 (2H, m), 4.03 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.39 (1H, s), 7.48 (1H, dd, $J=7.9, 7.6\text{ Hz}$), 7.77 (1H, brs), 7.96-8.02 (1H, m), 8.47 (2H, brs), 9.92 (1H, brs) MS (m/z) 192 (M^+)

【実施例 370】

15 N-(3-(N'-n-プロピルグアニジノ)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

実施例 365 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤として n-プロピルアミンを用いて実施例 366 と同様にして標記化合物 15 mg を得た (収率 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$)

20 δ : 0.96 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.45 (18H, s), 1.54-1.66 (2H, m), 3.15 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.73 (2H, s), 6.84-6.97 (3H, m), 7.21 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)

【実施例 371】

25 N-(3-(N'-n-プロピルグアニジノ)フェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例 370 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 10.7 mg を定量的に得た。

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

δ : 0.92 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.50–1.62 (2H, m),
 3.20 (2H, dt, $J=6.6, 6.3\text{ Hz}$), 4.04 (2H, d, $J=$
 5.6 Hz), 7.23 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.34 (1H, s
 5) , 7.35 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=7.$
 9, 7.6 Hz), 7.67–7.73 (1H, m), 7.90–7.96 (1
 H, m), 9.73 (1H, brs)

MS (m/z) 206 (M^+)

【実施例 372】

10 N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)ジメチルアミンの
 合成

実施例 40 で得られた化合物 (43.5 mg) のアセトニトリル溶液 (5 ml)
 に、塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (4 規定、0.1 ml)、ヨウ化エチル
 (50 mg) を加え、5 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残
 15 留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; 塩化メチレン:メ
 タノール=5:1) に付して精製し、標記化合物 9.2 mg を得た (収率 19%)
 。

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

δ : 1.23 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.14 (6H, s), 2.89
 20 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.31 (2H, s), 6.16 (2H, br
 s), 6.60–6.64 (2H, m), 6.84 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$)
 , 7.16 (1H, dd, $J=7.6, 7.3\text{ Hz}$)

【実施例 373】

25 N-(3-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ)フェニ
 ルメチル)ジメチルアミンの合成

実施例 38 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 233 と同様にして標記
 化合物 104 mg を得た (収率 61%)。

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

δ : 1.05–1.10 (3H, m), 1.51 (9H, s), 2.25 (6H, s), 3.39–3.42 (4H, m), 7.16–7.33 (4H, m)

MS (m/z) 320 (M⁺)

【実施例374】

5 N-(3-(N'-エチルグアニジノ)フェニルメチル)ジメチルアミン・二塩酸塩の合成

実施例373で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物48.2mgを定量的に得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

10 δ : 1.15 (3H, t, J=6.8Hz), 2.70 (3H, d, J=5.0Hz), 3.29 (2H, q, J=6.8Hz), 4.27 (2H, d, J=4.9Hz), 7.28 (1H, d, J=7.6Hz), 7.42–7.56 (2H, m), 7.80 (1H, brs), 8.00–8.08 (1H, m), 9.92 (1H, s), 10.92 (1H, brs)

15 MS (m/z) 220 (M⁺)

【実施例375】

N-(3-(N'-t-ブトキシカルボニル-N''-エチルグアニジノ)フェニルメチル)メチルカルバミン酸t-ブチルの合成

実施例44で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記

20 化合物107mgを得た(収率69%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.06–1.18 (3H, m), 1.48 (18H, s), 2.83 (3H, s), 3.38 (2H, q, J=7.0Hz), 4.42 (2H, s), 7.06–7.34 (4H, m), 10.58 (1H, brs)

25 【実施例376】

N-(3-(N'-エチルグアニジノ)フェニルメチル)メチルアミン・二塩酸塩の合成

実施例375で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化

合物 57. 6 mg を定量的に得た。

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

δ : 1. 16 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2. 55 (3H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 3. 25–3. 35 (2H, m), 4. 12 (2H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 5 7. 25 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7. 40 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7. 41 (1H, brs), 7. 49 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7. 75 (1H, brs), 7. 94 (1H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 9. 22 (1H, brs), 9. 78 (1H, brs)

MS (m/z) 206 (M^+)

10 【実施例 377】

N-(3-ニトロフェニルメチル) ベンジルメチルアミンの合成

実施例 42 で得られた化合物 (630 mg)、および、トリエチルアミン (768 mg) のアセトニトリル溶液 (20 ml) に室温下、臭化ベンジル (778 mg) を滴下した。反応液を室温下、1 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチル
15 で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (展開液; n -ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、標記化合物 925 mg を得た (収率 95%)。

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

20 δ : 2. 21 (3H, s), 3. 57 (2H, s), 3. 60 (2H, s), 7. 26–7. 40 (5H, m), 7. 48 (1H, dd, $J=8.3, 7.6\text{ Hz}$), 7. 70 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8. 10 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8. 24 (1H, s)

【実施例 378】

25 N-(3-アミノフェニルメチル) ベンジルメチルアミンの合成

実施例 377 で得られた化合物を出発原料とし、触媒として 5% パラジウム-炭素および反応溶媒として酢酸エチルを用いて実施例 2 と同様にして反応を行ない、標記化合物 487 mg を得た (収率 61%)。

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

δ : 2.18 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.64 (2H, brs), 6.58 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.73 (s, 1H), 6.75 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=8.6, 7.6\text{ Hz}$), 7.21–7.39 (5H, m)

【実施例379】

N-(3-チオウレイドフェニルメチル)ベンジルメチルアミンの合成

実施例378で得られた化合物を出発原料とし、実施例40と同様にして標記化合物153mgを得た(収率32%)。

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

δ : 2.19 (3H, s), 3.54 (4H, s), 6.15 (2H, brs), 6.60 (s, 1H), 6.75–6.79 (1H, m), 7.10–7.20 (1H, m), 7.26–7.36 (6H, m), 8.01–8.18 (1H, brs)

15 【実施例380】

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

実施例379で得られた化合物を出発原料とし、実施例372と同様にして得られたN-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)ベンジルメチルアミンに、塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(4規定、0.1ml)を加え、減圧下濃縮して標記化合物9.3mgを得た(収率6%)。

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

δ : 1.34 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.54 (3H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 3.30–3.40 (2H, m), 4.20–4.31 (2H, m), 4.38–4.49 (2H, m), 7.40–7.50 (4H, m), 7.55–7.68 (5H, m), 9.43 (1H, brs), 9.72 (1H, brs), 11.24 (1H, brs), 11.66 (1H, brs)

【実施例381】

N-(3-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ)フェニルメチル)ベンジルメチルアミンの合成

実施例378で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記化合物96mgを得た(収率62%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.01-1.18 (3H, m), 1.52 (9H, s), 2.18 (3H, s), 3.36-3.41 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.54 (2H, s), 4.71 (1H, brs), 7.08 (1H, brs), 7.26-7.35 (9H, m), 10.70 (1H, brs)

10 【実施例382】

N-(3-(N'-エチルグアニジノ)フェニルメチル)ベンジルメチルアミン・二塩酸塩の合成

実施例381で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物133mgを定量的に得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1.16 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.56 (3H, s), 3.27-3.33 (2H, m), 4.17-4.27 (2H, m), 4.36-4.47 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.48-7.60 (8H, m), 7.73-7.80 (1H, m), 7.93-7.99 (2H,

20 m), 9.75 (1H, brs), 10.87 (1H, brs)

MS (m/z) 296 (M^+)

【実施例383】

N-(3-ニトロフェニルメチル)エチルアミンの合成

m-ニトロベンズアルデヒドを出発原料とし、反応剤としてエチルアミン・塩酸塩を用いて実施例42と同様にして標記化合物2.8gを得た(収率47%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.15 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.69 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.91 (2H, s), 7.49 (1H, dd, $J=7.9, 7.6\text{Hz}$)

z), 7.68 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.21 (1H, s)

【実施例384】

N-(3-ニトロフェニルメチル)エチルカルバミン酸t-ブチルの合成

- 5 実施例383で得られた化合物を出発原料とし、実施例22と同様にして標記化合物1.94gを得た(収率99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.11 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.48 (9H, s), 3.20-3.40 (2H, m), 4.50 (2H, s), 7.50 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.55-7.60 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J=7.6$ Hz)

【実施例385】

N-(3-アミノフェニルメチル)エチルカルバミン酸t-ブチルの合成

- 15 実施例384で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物890mgを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.06 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.47 (9H, s), 3.13-3.26 (2H, m), 3.64 (2H, s), 4.34 (2H, s), 6.55-6.65 (3H, m), 7.09 (1H, t, $J=7.9$ Hz)

20 【実施例386】

N-(3-チオウレイドフェニルメチル)エチルカルバミン酸t-ブチルの合成

実施例385で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物460mgを得た(収率78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25 δ : 1.09 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.47 (9H, s), 3.22-3.30 (2H, m), 4.42 (2H, s), 6.09 (2H, brs), 7.11 (1H, s), 7.12 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J=7.6, 5.9$ Hz),

7. 92 (1H, b r s)

【実施例387】

N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)エチルカルバミン酸 t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

- 5 実施例386で得られた化合物を出発原料とし、実施例27と同様にして標記化合物155mgを得た(収率49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 06 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1. 36 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 47 (9H, s), 2. 97-3. 12 (2H, m), 3. 12-
10 3. 37 (2H, m), 4. 39 (2H, s), 4. 48 (1H, b r s), 6. 75-6. 86 (2H, m), 6. 90 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7. 25 (1H, dd, $J=7.9, 7.3\text{ Hz}$)

【実施例388】

N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)エチルアミン・二塩酸塩の合成

- 15 実施例387で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物162mgを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1. 26 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1. 33 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2. 90-3. 01 (2H, m), 3. 35 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 11 (2H, s), 7. 35 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7. 50-7. 66 (3H, m), 9. 53 (2H, b r s), 9. 75 (1H, b r s), 11. 79 (1H, b r s)

MS (m/z) 237 (M^+)

- 25 【実施例389】

N-(2-メトキシ-5-ニトロフェニルメチル)メチルカルバミン酸 t-ブチルの合成

メチルアミン(40%メタノール溶液、50ml)に氷冷下、臭化5-ニトロ

−2−ペンジル (1.04 g) を加え、室温下、1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物を、実施例22と同様にして標記化合物を得た (収率39%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

5 δ : 1.46 (9H, s), 2.92 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.44 (2H, s), 6.92 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.90–8.19 (2H, m)

【実施例390】

N−(5−アミノ−2−メトキシフェニルメチル) メチルカルバミン酸 t−ブチルの合成

実施例389で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物436mgを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 1.46 (9H, s), 2.84 (3H, s), 3.41 (2H, s), 3.75 (3H, s), 4.39 (2H, s), 6.47–6.53 (1H, m), 6.56 (1H, dd, $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

【実施例391】

20 N−(5−(N′−t−ブトキシカルボニル−N″−エチルゲアニジノ)−2−メトキシフェニルメチル) メチルカルバミン酸 t−ブチルの合成

実施例390で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記化合物75mgを得た (収率65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25 δ : 1.06 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s), 1.54 (9H, s), 2.87 (3H, s), 3.38 (2H, quin, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.84 (3H, s), 4.42 (2H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.97 (1H, s), 7.02–7.13 (1H, m), 10.47 (1H, brs)

【実施例 392】

N-(5-(N'-エチルグアニジノ)-2-メトキシフェニルメチル)メチル
アミン・二塩酸塩の合成

実施例 391 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化
5 合物 42.6 mg を得た (収率 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1.15 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.52-2.58 (3H, m),
3.20-3.38 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.05-4.17
(2H, m), 7.15 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d,
10 $J=8.9\text{ Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.42-7.61 (1H, m),
7.66-7.81 (1H, m), 9.05 (1H, brs), 9.60 (1H,
brs)

MS (m/z) 236 (M^+)

【実施例 393】

15 N-(2-メトキシ-5-チオウレイドフェニルメチル)メチルカルバミン酸 t
-ブチルの合成

実施例 390 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標
記化合物 223 mg を得た (収率 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1.47 (9H, s), 2.89 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.
41 (2H, s), 5.98 (2H, brs), 6.88 (1H, d, $J=8$
.6 Hz), 7.01 (1H, s), 7.05-7.15 (1H, m), 7.7
1 (1H, s)

【実施例 394】

25 N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メトキシフェニルメチル)メ
チルカルバミン酸 t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例 393 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 27 と同様にして標記
化合物 217 mg を得た (収率 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.35 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.45 (9H, s), 2.84 (3H, s), 2.92–3.10 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.73–6.81 (3H, m)

5 【実施例395】

N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メトキシフェニルメチル)メチルアミン・二塩酸塩の合成

実施例394で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物207.8mgを定量的に得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1.33 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.52–2.59 (3H, m), 3.22–3.36 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.03–4.18 (2H, m), 7.20 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.47 (1H, s), 9.08 (2H, brs), 9.

15 57 (1H, brs), 11.45 (1H, brs)

MS (m/z) 253 (M^+)

【実施例396】

N-(2-メトキシ-5-ニトロフェニルメチル)ジメチルアミンの合成

臭化5-ニトロ-2-ベンジルを出発原料とし、実施例37と同様にして標記

20 化合物3.4gを得た(収率82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2.29 (6H, s), 3.47 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.92 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.17 (1H, dd, $J=8.9, 3.0\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$)

25 【実施例397】

N-(5-アミノ-2-メトキシフェニルメチル)ジメチルアミンの合成

実施例396で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物1.05gを得た(収率37%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2.26 (6H, s), 3.39 (4H, s), 3.76 (3H, s), 6.58 (1H, dd, $J=8.6, 3.0\text{ Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$)

5 【実施例398】

N-(5-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ)-2-メトキシフェニルメチル)ジメチルアミンの合成

実施例397で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記化合物44mgを得た(収率45%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.02-1.15 (3H, m), 1.53 (9H, s), 2.35 (6H, s), 3.39-3.48 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.85 (3H, s), 6.87 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.05-7.26 (2H, s)

15 【実施例399】

N-(5-(N'-エチルグアニジノ)-2-メトキシフェニルメチル)ジメチルアミン・二塩酸塩の合成

実施例398で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物44mgを定量的に得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1.15 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.73 (6H, d, $J=5.0\text{ Hz}$), 3.29 (2H, quin, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.88 (3H, s), 4.25 (2H, d, $J=5.0\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=8.9, 1.9\text{ Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.60 (1H, brs), 7.78-7.88 (1H, m), 9.65 (1H, brs), 10.41 (1H, brs)

MS (m/z) 250 (M^+)

【実施例400】

N-(2-メトキシ-5-チオウレイドフェニルメチル)ジメチルアミンの合成

実施例397で得られた化合物を出発原料とし、実施例40と同様にして標記化合物410mgを得た(収率62%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

- 5 δ: 2.26 (6H, s), 3.43 (2H, s), 3.85 (3H, s), 6.00 (2H, brs), 6.88 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.6, 2.6 Hz), 7.23 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.77 (1H, brs)

【実施例401】

10 N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メトキシフェニルメチル)ジメチルアミン・二塩酸塩の合成

実施例400で得られた化合物を出発原料とし、実施例380と同様にして標記化合物69.5mgを得た(収率98%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

- 15 δ: 1.33 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.73 (6H, d, J=5.0 Hz), 3.28-3.42 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.26 (2H, d, J=5.0 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.38-7.44 (1H, m), 7.57-7.60 (1H, m), 9.27 (1H, brs), 9.65 (1H, brs), 10.61 (1H, brs), 11.58 (1H, brs)
- 20

MS (m/z) 267 (M⁺)

【実施例402】N-(3-ニトロフェニルメチル)ベンジルアミンの合成

- 臭化m-ニトロベンジル(1.0g)、および、ジイソプロピルエチルアミン(1.19g)のメタノール溶液(50ml)に臭化ベンジル(495mg)を氷冷下、滴下した。反応混合物を室温下、3日間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラ
- 25

フィー（展開液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）で精製し、標記化合物 555 mg を得た（収率 50 %）。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 3.83 (2H, s), 3.91 (2H, s), 7.23-7.38 (5H, m), 7.49 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.70 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.07-8.14 (1H, m), 8.21 (1H, s)

【実施例 403】

N-(3-アミノフェニルメチル)ベンジルカルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 402 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 22 と同様に処理した後、得られた化合物を、続けて実施例 2 と同様にして反応を行い標記化合物 517 mg を得た（収率 73 %）。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.49 (9H, s), 3.65 (2H, br s), 4.25-4.43 (4H, m), 6.50-6.63 (3H, m), 7.11 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.20-7.40 (5H, m)

【実施例 404】

N-(3-チオウレイドフェニルメチル)ベンジルカルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 403 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物 223 mg を得た（収率 97 %）。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.49 (9H, s), 4.41 (4H, br s), 6.16 (2H, br s), 7.02-7.23 (5H, m), 7.26-7.41 (4H, m), 8.29 (1H, br s)

【実施例 405】

N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)ベンジルカルバミン酸 t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例 404 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 27 と同様にして標記化合物 205 mg を得た (収率 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.37 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.49 (9H, s), 3.00
5 -3.12 (2H, m), 4.25-4.48 (4H, m), 6.75-6.90 (2H, m), 7.18-7.38 (7H, m)

【実施例 406】

N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)ベンジルアミン・二塩酸塩の合成

10 実施例 405 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 176 mg を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1.35 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.30-3.42 (2H, m),
4.17-4.26 (4H, m), 7.38-7.65 (9H, m), 9.46
15 (1H, brs), 9.78 (1H, brs), 10.02 (1H, brs),
11.80 (1H, brs)

MS (m/z) 299 (M^+)

【実施例 407】

20 N-(2-メチル-3-ニトロフェニルメチル)メチルカルバミン酸 t-ブチルの合成

臭化 2-メチル-3-ニトロベンジルを出発原料とし、実施例 389 と同様にして標記化合物 900 mg を得た (収率 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.47 (9H, s), 2.38 (3H, s), 2.83 (3H, s), 4.
25 51 (2H, s), 7.30-7.34 (2H, m), 7.65-7.69 (1H, m)

【実施例 408】

N-(3-アミノ-2-メチルフェニルメチル)メチルカルバミン酸 t-ブチルの合成

の合成

実施例 407 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物 805 mg を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

- 5 δ : 1.48 (9H, s), 2.08 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.62 (2H, brs), 4.44 (2H, s), 6.59 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.99 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【実施例 409】

- 10 N-(2-メチルー3-チオウレイドフェニルメチル)メチルカルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 408 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物 225 mg を得た (収率 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

- 15 δ : 1.47 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.84 (3H, s), 4.46 (2H, s), 5.79 (2H, brs), 7.17 (1H, dd, $J=6.9, 6.6\text{ Hz}$), 7.23-7.32 (2H, m), 7.56 (1H, brs)

【実施例 410】

- 20 N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メチルフエニルメチル)メチルカルバミン酸 t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例 409 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 27 と同様にして標記化合物 114 mg を得た (収率 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

- 25 δ : 1.39 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s), 2.07 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.02-3.18 (2H, m), 4.35 (1H, brs), 4.45 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=7.6, 7.3\text{ Hz}$)

【実施例 4 1 1】

N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メチルフェニルメチル)メチルアミン・二塩酸塩の合成

実施例 4 1 0 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化
 5 合物 1 2 8 m g を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1. 3 4 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2. 2 7 (3H, s), 2. 6 0
 -2. 6 5 (3H, m), 3. 2 5-3. 3 5 (2H, m), 4. 2 0-4. 2
 7 (2H, m), 7. 3 1 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7. 4 1 (1H, d
 10 d, $J=7.6, 7.3\text{ Hz}$), 7. 6 0 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 9.
 2 3 (2H, b r s), 9. 4 5-9. 6 0 (1H, m), 11. 4 6 (1H,
 b r s)

MS (m/z) 2 3 8 (M^++1)

【実施例 4 1 2】

15 N-(3-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ)-2-メチルフェニルメチル)メチルカルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 4 0 8 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 3 3 と同様にして標
 記化合物 4 3 m g を得た (収率 5 3 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1. 0 1-1. 1 8 (3H, m), 1. 4 8 (9H, s), 1. 5 4 (9H,
 s), 2. 1 8 (3H, s), 2. 8 1 (3H, s), 3. 3 8-3. 4 2 (2
 H, m), 4. 4 5 (1H, s), 7. 0 5-7. 2 6 (3H, m), 10. 5
 6 (1H, b r s)

【実施例 4 1 3】

25 N-(3-(N'-エチルグアニジノ)-2-メチルフェニルメチル)メチルア
 ミン・二塩酸塩の合成

実施例 4 1 2 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化
 合物 3 0. 5 m g を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1. 15 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) 2. 28 (3H, s), 2. 63
(3H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3. 22-3. 35 (2H, m), 4. 19
(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7. 26 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.
5 35 (1H, dd, $J=7.6, 7.3\text{Hz}$), 7. 45 (1H, brs), 7.
. 52 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7. 61-7. 72 (1H, m), 9.
21 (2H, brs), 9. 55 (1H, brs)

MS (m/z) 220 (M^+)

【実施例 414】

10 N-(2-メチル-3-チオウレイドフェニルメチル)ジメチルアミンの合成

N-(3-アミノ-2-メチルフェニルメチル)ジメチルアミンを出発原料とし、実施例 40 と同様にして標記化合物 355mg を得た (収率 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2. 25 (6H, s), 2. 32 (3H, s), 3. 40 (2H, s), 5.
15 81 (2H, brs), 7. 14-7. 32 (3H, m), 7. 53-7. 72
(1H, m)

【実施例 415】

N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メチルフェニルメチル)ジメチルアミン・二塩酸塩の合成

20 実施例 414 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 380 と同様にして標記化合物 108mg を得た (収率 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1. 34 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2. 31 (3H, s), 2. 77
(6H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 3. 28-3. 40 (2H, m), 4. 40
25 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7. 35-7. 46 (2H, m), 7. 72
(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 9. 56 (1H, brs), 10. 66 (1H,
, brs), 11. 49 (1H, brs)

MS (m/z) 252 (M^++1)

【実施例 4 1 6】

N-(3-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ)-2-メチルフェニルメチル)ジメチルアミンの合成

N-(3-アミノ-2-メチルフェニルメチル)ジメチルアミンを出発原料とし、実施例 2 3 3 と同様にして標記化合物 4 6 m g を得た (収率 4 5 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 00-1. 08 (3H, m), 1. 52 (9H, s), 2. 26 (9H, s), 3. 33-3. 43 (2H, m), 3. 42 (2H, s), 4. 30 (1H, brs), 7. 02-7. 20 (3H, m), 10. 57 (1H, brs)

10 【実施例 4 1 7】

N-(3-(N'-エチルグアニジノ)-2-メチルフェニルメチル)ジメチルアミン・二塩酸塩の合成

実施例 4 1 6 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 3 7. 3 m g を得た (収率 9 2 %)。

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1. 15 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2. 32 (3H, s), 2. 77 (6H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 3. 23-3. 35 (2H, m), 4. 38 (2H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 7. 29 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7. 37 (1H, dd, $J=7.9, 7.6\text{ Hz}$), 7. 53 (1H, brs), 7. 64 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7. 70-7. 86 (1H, m), 9. 67 (1H, brs), 10. 71 (1H, brs)

MS (m/z) 235 (M^++1)

【実施例 4 1 8】

2-メトキシ-3-ニトロベンジルアルコールの合成

25 2-メトキシ-3-ニトロ安息香酸メチル (4. 82 g)、水素化ホウ素リチウム (298 mg)、ホウ酸トリメチル (0. 27 ml) および無水テトラヒドロフラン (200 ml) の混合物を、5 時間加熱還流した。反応液を減圧下留去した後、残留物に酢酸エチルと水を加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液

で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；n-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）に付して精製し、標記化合物3. 18 gを得た（収率76%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

- 5 δ : 2.08 (1H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 3.94 (3H, s), 4.81 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.23 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)

【実施例419】

臭化2-メトキシ-3-ニトロベンジルの合成

- 10 実施例418で得られた化合物を出発原料とし、実施例55と同様にして標記化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

- 15 δ : 4.03 (3H, s), 4.57 (2H, s), 7.21 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=7.9, 1.6\text{ Hz}$), 7.81 (1H, dd, $J=7.9, 1.6\text{ Hz}$)

【実施例420】

N-(2-メトキシ-3-ニトロフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

- 20 実施例419で得られた化合物を出発原料とし、実施例127と同様にして標記化合物を得た（収率64%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

- δ : 1.46 (18H, s), 3.92 (3H, s), 4.91 (2H, s), 7.19 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)

25 【実施例421】

N-(3-アミノ-2-メトキシフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例420で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化

化合物を得た（収率94％）。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.44 (18H, s), 3.75 (3H, s), 4.85 (2H, s),
6.54 (1H, d, J=7.3Hz), 6.64 (1H, d, J=7.3Hz)
5, 6.87 (1H, t, J=7.3Hz)

【実施例422】

N-(2-メトキシ-3-チオウレイドフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

10 実施例421で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物を得た（収率98％）。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.46 (18H, s), 3.83 (3H, s), 4.86 (2H, s),
6.29 (2H, brs), 7.11-7.20 (3H, m), 7.88 (1H, brs)

15 【実施例423】

N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メトキシフェニルメチル)カルバミン酸*t*-ブチルの合成

実施例422で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物を得た（収率86％）。

20 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.39 (3H, t, J=6.9Hz), 1.45 (9H, s), 3.08-3.18 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.31-4.32 (2H, m), 4.54 (2H, brs), 4.98 (1H, brs), 6.80-7.01 (3H, m)

25 【実施例424】

N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メトキシフェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例423で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化

合物を得た（収率88％）。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.43 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.27 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.87 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=7.9, 2.0\text{ Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J=7.9, 2.0\text{ Hz}$)

【実施例425】

N-(3-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ)-2-メトキシフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

10 実施例421で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記化合物を得た（収率50％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.45 (27H, s), 1.48-1.58 (3H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.86 (2H, s), 7.00-7.25 (3H, m)

【実施例426】

N-(3-(N'-エチルグアニジノ)-2-メトキシフェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

20 実施例425で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を得た（収率93％）。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.23 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.34 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.87 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.29 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.39-7.49 (2H, m)

25 【実施例427】

N-(3-メチル-5-ニトロフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

臭化3-メチル-5-ニトロベンジルを出発原料とし、実施例127と同様に

して標記化合物を得た（収率92％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.49 (18H, s), 2.44 (3H, s), 4.82 (2H, s),
7.44 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.98 (1H, s)

5 【実施例428】

N-(5-アミノ-3-メチルフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

実施例427で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物を得た（収率89％）。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.46 (18H, s), 2.23 (3H, s), 3.56 (2H, brs),
4.65 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.41 (1H, s), 6.49 (1H, s)

【実施例429】

15 N-(3-メチル-5-チオウレイドフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

実施例428で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1.48 (18H, s), 2.34 (3H, s), 4.74 (2H, s),
6.10 (2H, brs), 6.91 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.84 (1H, brs)

【実施例430】

25 N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-3-メチルフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例429で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物を得た（収率70％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 36 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1. 46 (9H, s), 2. 30 (3H, s), 2. 95–3. 10 (2H, m), 4. 24 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4. 49 (1H, brs), 4. 80 (1H, brs), 6. 64 (2H, s), 6. 76 (1H, s)

5 **【実施例431】**

N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-3-メチルフェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例430で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を得た(収率70%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 42 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2. 40 (3H, s), 3. 23 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4. 20 (2H, s), 7. 23 (1H, s), 7. 28 (1H, s), 7. 37 (1H, s)

【実施例432】

15 N-(5-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ)-3-メチルフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

実施例428で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記化合物を得た(収率64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1. 01–1. 15 (3H, m), 1. 47 (27H, s), 2. 32 (3H, s), 3. 34–3. 45 (2H, m), 4. 72 (2H, s), 6. 82–7. 00 (3H, m)

【実施例433】

N-(5-(N'-エチルグアニジノ)-3-メチルフェニルメチル)アミン・

25 二塩酸塩の合成

実施例432で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を得た(収率80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 22 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2. 38 (3H, s), 3. 32 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4. 17 (2H, s), 7. 15 (1H, s), 7. 20 (1H, s), 7. 26 (1H, s)

【実施例 434】

5 N-(2-ベンジルアミノ-5-ニトロフェニルメチル) イミノジカルボン酸ジ- α -ブチルの合成

実施例 263 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてベンジルアミンを用い実施例 264 と同様にして標記化合物を得た (収率 71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 1. 46 (18H, s), 4. 45-4. 48 (2H, m), 4. 75 (2H, s), 6. 42-6. 55 (1H, m), 7. 13-7. 39 (5H, m), 7. 97-8. 09 (1H, m), 8. 17-8. 23 (1H, m)

【実施例 435】

15 N-(5-アミノ-2-ベンジルアミノフェニルメチル) イミノジカルボン酸ジ- α -ブチルの合成

実施例 434 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物を得た (収率 32%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1. 44 (18H, s), 4. 31 (2H, s), 4. 69 (2H, s), 6. 43 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6. 52 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6. 68 (1H, s), 7. 19-7. 40 (5H, m)

【実施例 436】

N-(2-ベンジルアミノ-5-チオウレイドフェニルメチル) イミノジカルボン酸ジ- α -ブチルの合成

25 実施例 435 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物を得た (収率 32%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 45 (18H, s), 4. 39 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4. 7

0 (2H, s), 5.91 (2H, brs), 6.10 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 6.50 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.90-6.94 (1H, m), 7.13-7.14 (1H, m), 7.25-7.34 (5H, m), 7.55 (1H, brs)

5 【実施例437】

N-(2-ベンジルアミノ-5-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例436で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物を得た(収率48%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.34 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.40 (9H, s), 3.00 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.25 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 4.36 (2H, s), 4.83 (1H, brs), 5.16 (1H, brs), 6.50-6.54 (1H, m), 6.60-6.75 (2H, m), 7.20-7.

15 39 (5H, m)

【実施例438】

N-(2-ベンジルアミノ-5-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)アミン・三塩酸塩の合成

実施例437で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を得た(収率99%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.40 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.20 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.21 (2H, s), 4.53 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J=8.6, 2.6$ Hz), 7.2

25 6 (1H, d, $J=2.6$ Hz)

【実施例439】

N-(2-ベンジルアミノ-5-(N'-t-ブトキシカルボニル-N''-エチルグアニジノ)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

実施例 435 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 233 と同様にして標記化合物を得た（収率 54%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.04 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.44 (18H, s), 1.52 (9H, s), 3.30-3.41 (2H, m), 4.38 (2H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 4.53 (1H, brs), 4.69 (2H, s), 5.87 (1H, brs), 6.51 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.86-6.94 (1H, m), 7.08-7.13 (1H, m), 7.32-7.35 (5H, m)

10 【実施例 440】

N-(2-ベンジルアミノ-5-(N'-エチルグアニジノ)フェニルメチル)アミン・三塩酸塩の合成

実施例 439 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た（収率 89%）。

15 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.19 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.28 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.16 (2H, s), 4.52 (2H, s), 6.90 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.16-7.24 (2H, m), 7.32-7.48 (5H, m)

20 【実施例 441】

N-(2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル)アミジノスルホン酸の合成

実施例 311 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 277 と同様にして標記化合物を得た（収率 86%）。

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1.36 (9H, s), 2.64 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.16 (2H, dt, $J=5.3, 6.9\text{ Hz}$), 6.72 (1H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 7.12-7.20 (1H, m), 7.28-7.40 (3H, m), 9.

4.8 (1H, brs), 11.29 (1H, brs)

【実施例442】

N-(2-(N'-エチルグアニジノ)フェニルエチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

- 5 実施例441で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてエチルアミン・塩酸塩を用い、実施例302と同様にして定量的に標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

- δ : 1.22 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.36 (9H, s), 2.75 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.28-3.37 (4H, m), 3.99 (2H, brs), 5.89 (1H, brs), 6.91-7.03 (2H, m), 7.13-7.19 (2H, m)
- 10

【実施例443】

N-(2-(N'-エチルグアニジノ)フェニルエチル)アミン・二塩酸塩の合成

- 15 実施例442で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を得た(収率90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

- δ : 1.21 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.19-3.37 (4H, m), 7.32-7.50 (4H, m)
- 20 【実施例444】

N-(5-(N'-t-ブトキシカルボニル-N''-エチルグアニジノ)-2-フルオロフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

実施例314で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記化合物を得た(収率70%)。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.03-1.08 (3H, m), 1.47 (27H, s), 3.15-3.22 (2H, m), 4.83 (2H, s), 6.99-7.15 (3H, m)

【実施例445】

N-(5-(N'-エチルグアニジノ)-2-フルオロフェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例 4 4 4 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た (収率 9 0 %)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 2 2 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3. 3 1 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 2 7 (2H, s), 7. 2 8-7. 4 6 (3H, m)

【実施例 4 4 6】

10 N-(2-メチルアミノ-5-ニトロフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-
t-ブチルの合成

実施例 2 6 3 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてメチルアミン・塩酸塩を用い実施例 2 6 4 と同様にして標記化合物を得た (収率 9 9 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 1. 5 0 (18H, s), 2. 9 2 (3H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 4. 6 8 (2H, s), 6. 5 0 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 6. 7 2 (1H, br s), 8. 0 8-8. 1 5 (2H, m)

【実施例 4 4 7】

N-(5-アミノ-2-メチルアミノフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-
t-ブチルの合成

20 実施例 4 4 6 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物を得た (収率 6 1 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 4 6 (18H, s), 2. 7 8 (3H, s), 3. 6 0 (2H, br s), 4. 6 3 (2H, s), 6. 4 5-6. 6 8 (3H, m)

25 MS (m/z) 3 5 1 (M^+)

【実施例 4 4 8】

N-(5-(N'-t-ブトキシカルボニル-N''-エチルグアニジノ)-2-
メチルアミノフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

実施例 4 4 7 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 3 3 と同様にして標記化合物を得た (収率 4 7 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 0 5 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 4 7-1. 5 3 (27H, m)
 5 , 2. 8 4 (3H, s), 3. 3 5-3. 3 9 (2H, m), 4. 6 3 (2H
 , s), 5. 3 0 (1H, b r s), 6. 5 5 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$),
 6. 9 9-7. 0 7 (2H, m), 10. 3 9 (1H, b r s)

【実施例 4 4 9】

10 N-(5-(N'-エチルグアニジノ)-2-メチルアミノフェニルメチル)ア
 ミン・三塩酸塩の合成

実施例 4 4 8 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 2 5 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3. 1 0 (3H, s), 3. 3 5
 15 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 3 6 (2H, s), 7. 5 0-7. 5 1
 (3H, m)

MS (m/z) 2 2 1 (M^+)

【実施例 4 5 0】

20 N-(2-メチルアミノ-5-チオウレイドフェニルメチル)イミノジカルボン
 酸ジ-*t*-ブチルの合成

実施例 4 4 7 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 1 2 0 と同様にして標記化合物を得た (収率 6 1 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 4 8 (18H, s), 2. 8 4 (3H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 4. 6
 25 3 (2H, s), 5. 5 0 (2H, b r s), 6. 5 0 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)
 Hz), 7. 0 4 (1H, dd, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 7. 1 2 (1H,
 d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7. 9 9 (1H, b r s)

MS (m/z) 4 1 0 (M^+)

【実施例 4 5 1】

N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メチルアミノフェニルメチル)
イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例 4 5 0 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 9 5 と同様にして標記
 5 化合物を得た (収率 6 1 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 3 1 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 4 7 (18H, s), 2. 8
 2 (3H, s), 3. 0 1 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 6 4 (2H, s)
 , 6. 5 5 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 6. 8 1-6. 8 8 (2H, m)

10 MS (m/z) 4 3 8 (M^+)

【実施例 4 5 2】

N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メチルアミノフェニルメチル)
アミン・三塩酸塩の合成

実施例 4 5 1 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化
 15 化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 4 2 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3. 0 4 (3H, s), 3. 2 5
 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 3 2 (2H, s), 7. 4 0 (1H, d,
 $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 4 9-7. 5 5 (2H, m)

20 MS (m/z) 2 3 8 (M^+)

【実施例 4 5 3】

N-(2-エチルアミノ-5-ニトロフェニルメチル) イミノジカルボン酸ジ-
tert-ブチルの合成

実施例 2 6 3 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてエチルアミン・
 25 塩酸塩を用い実施例 2 6 4 と同様にして標記化合物を得た (収率 5 2 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 3 3 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 5 0 (18H, s), 3. 1
 4-3. 3 4 (2H, m), 5. 3 7 (2H, s), 6. 5 2 (1H, d, $J=$

8. 0 Hz), 6. 65 (1H, brs), 8. 05-8. 25 (2H, m)
MS (m/z) 395 (M⁺)

【実施例 454】

N-(5-アミノ-2-エチルアミノフェニルメチル) イミノジカルボン酸ジ-

5 t-ブチルの合成

実施例 453 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物を得た (収率 71%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1. 25 (3H, t, J=7. 3 Hz), 1. 46 (18H, s), 3. 0
10 7 (2H, q, J=7. 3 Hz), 3. 55 (2H, brs), 4. 64 (2H,
s), 6. 46-6. 67 (3H, m)

MS (m/z) 365 (M⁺)

【実施例 455】

N-(5-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルゲアニジノ)-2-

15 エチルアミノフェニルメチル) イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

実施例 454 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 233 と同様にして標記化合物を得た (収率 50%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1. 30 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 43-1. 53 (30H, m)
20 , 3. 11-3. 17 (2H, m), 3. 34-3. 40 (2H, m), 4. 4
5 (1H, brs), 4. 64 (2H, s), 5. 29 (1H, brs), 6
. 55 (1H, d, J=8. 5 Hz), 6. 98 (1H, dd, J=8. 5, 2.
7 Hz), 7. 07 (1H, d, J=2. 7 Hz)

【実施例 456】

25 N-(2-エチルアミノ-5-(N'-エチルゲアニジノ)フェニルメチル) ア

ミン・三塩酸塩の合成

実施例 455 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た (収率 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 24 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 36 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3. 34 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3. 48 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 44 (2H, s), 7. 50–7. 52 (3H, m)

5 MS (m/z) 235 (M^+)

【実施例 457】

N-(2-エチルアミノ-5-チオウレイドフェニルメチル) イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

実施例 45.4 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物を得た (収率 55%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 29 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 47 (18H, s), 3. 14 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 64 (2H, s), 5. 90 (2H, brs), 6. 56 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6. 98–7. 12 (2H, m), 7. 55 (1H, brs)

15 MS (m/z) 424 (M^+)

【実施例 458】

N-(2-エチルアミノ-5-(S-エチルイソチオウレイド) フェニルメチル) イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

20 実施例 457 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 95 と同様にして標記化合物を得た (収率 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 28 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 34 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 47 (18H, s), 3. 01 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3. 12 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 66 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6. 55 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6. 79 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$), 6. 86 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)

25 MS (m/z) 453 (M^++1)

【実施例 459】

N-(2-エチルアミノ-5-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)
アミン・三塩酸塩の合成

実施例 458 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化
5 化合物を得た (収率 63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.31 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.41 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.23 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.32-3.42 (2H, m), 4.28 (2H, s), 7.30-7.49 (3H, m)

10 MS (m/z) 252 (M^+)

【実施例 460】

N-(2-エチル-5-ニトロフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブ
チルの合成

3-クロロメチル-4-エチルニトロベンゼンを出発原料とし、実施例 127
15 と同様にして標記化合物を得た (収率 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.28 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.49 (18H, s), 2.76 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.88 (2H, s), 7.33 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.99-8.10 (2H, m)

20 【実施例 461】

N-(5-アミノ-2-エチルフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブ
チルの合成

実施例 460 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化
化合物を得た (収率 99%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.16 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.44 (18H, s), 2.54 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.77 (2H, brs), 6.45-6.60 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)

MS (m/z) 350 (M⁺)

【実施例462】

N-(2-エチル-5-チオウレイドフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-
t-ブチルの合成

- 5 実施例461で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物を得た(収率87%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

10 δ: 1.23 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.47 (18H, s), 2.65 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.81 (2H, s), 6.11 (2H, br s), 7.00 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.0, 1.8 Hz), 7.23 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.99 (1H, br s)

【実施例463】

15 N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-エチルフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

実施例462で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物を得た(収率76%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

20 δ: 1.19 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.28-1.34 (3H, m), 1.43 (18H, s), 2.61 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.00-3.10 (2H, m), 4.80 (2H, s), 6.67-7.10 (3H, m)

MS (m/z) 437 (M⁺)

【実施例464】

25 N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-エチルフェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例463で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を得た(収率77%)。

¹H-NMR (D₂O)

δ : 1. 23 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1. 42 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 2. 74 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 3. 25 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 4. 29 (2H, s), 7. 34-7. 41 (2H, m), 7. 52 (1H, d, $J=8.2$ Hz)

5 MS (m/z) 237 (M^+)

【実施例465】

N-(5-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ)-2-エチルフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

実施例461で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記化合物を得た(収率80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 08 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1. 26 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1. 43-1. 69 (27H, m), 2. 66 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3. 39 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 4. 81 (2H, s), 6. 96-7. 27 (3H, m), 10. 61 (1H, brs)

【実施例466】

N-(2-エチル-5-(N'-エチルグアニジノ)フェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例465で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を得た(収率89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 19-1. 25 (6H, m), 2. 74 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 3. 10 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4. 27 (2H, s), 7. 29-7. 34 (2H, m), 7. 45 (1H, d, $J=7.9$ Hz)

25 MS (m/z) 221 (M^++1)

【実施例467】

N-(2-メチル-5-ニトロフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

3-クロロメチル-4-メチルニトロベンゼンを出発原料とし、実施例127と同様にして標記化合物を得た(収率37%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.49 (18H, s), 2.42 (3H, s), 4.83 (2H, s),
5 7.27-7.32 (1H, m), 7.99-8.03 (2H, m)

【実施例468】

N-(5-アミノ-2-メチルフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

10 実施例467で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物を得た(収率82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.44 (18H, s), 2.18 (3H, s), 3.51 (2H, brs),
4.71 (2H, s), 6.47-6.52 (2H, m), 6.85 (1H,
d, $J=8.1\text{ Hz}$)

15 【実施例469】

N-(2-メチル-5-チオウレイドフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例468で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物を得た(収率99%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.48 (18H, s), 2.30 (3H, s), 4.75 (2H, s),
6.04 (2H, brs), 6.95-7.01 (2H, m), 7.24 (1H,
d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.83 (1H, brs)

MS (m/z) 396 (M^++1)

25 【実施例470】

N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メチルフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例469で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記

化合物を得た（収率 87 %）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.36 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.44 (18H, s), 2.25 (3H, s), 2.95–3.05 (2H, m), 4.74 (2H, s), 6.63–6.75 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)

MS (m/z) 424 (M^++1)

【実施例 471】

N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メチルフェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

- 10 実施例 470 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た（収率 83 %）。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.42 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.43 (3H, s), 3.25 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.28 (2H, s), 7.31–7.50 (3H, m),

MS (m/z) 223 (M^+)

【実施例 472】

N-(5-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ)-2-メチルフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

- 20 実施例 471 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 233 と同様にして標記化合物を得た（収率 55 %）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.07 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.44–1.53 (27H, m), 2.30 (3H, s), 3.31–3.45 (2H, m), 4.65 (1H, brs), 4.75 (2H, s), 6.95–7.20 (3H, m)

MS (m/z) 507 (M^++1)

【実施例 473】

N-(5-(N'-エチルグアニジノ)-2-メチルフェニルメチル)アミン・

二塩酸塩の合成

実施例 472 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た (収率 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

5 δ : 1.23 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.71 (3H, s), 3.31 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.24 (2H, s), 7.24–7.29 (2H, m), 7.39–7.44 (1H, m)

MS (m/z) 206 (M^+)

【実施例 474】10 N-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)フタルイミドの合成

3-メトキシ-4-メチルアニリンを出発原料とし、実施例 248 と同様にして標記化合物 1.55 g を得た (収率 14%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 2.26 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.82–6.95 (2H, m), 7.21–7.30 (1H, m), 7.77–7.81 (2H, m), 7.94–7.97 (2H, m)

【実施例 475】N-(4-ブロモメチル-3-メトキシフェニル)フタルイミドの合成

20 実施例 474 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 249 と同様にして標記化合物 80 mg を得た (収率 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 3.93 (3H, s), 4.58 (2H, s), 6.96–7.10 (2H, m), 7.42–7.50 (1H, m), 7.79–7.82 (2H, m), 7.95–7.98 (2H, m)

25 **【実施例 476】**N-(4-シアノメチル-3-メトキシフェニル)フタルイミドの合成

実施例 475 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 250 と同様にして標記化合物 26 mg を得た (収率 42%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 3.73 (2H, s), 3.90 (3H, s), 7.01–7.14 (2H, m), 7.48–7.53 (1H, m), 7.80–7.83 (2H, m), 7.96–7.99 (2H, m)

5 **【実施例477】**

4-シアノメチル-3-メトキシアニリンの合成

実施例476で得られた化合物を出発原料とし、実施例251と同様にして標記化合物640mgを得た(収率94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 3.55 (2H, s), 3.75 (2H, brs), 3.80 (3H, s), 6.18–6.35 (2H, m), 7.00–7.14 (1H, m)

【実施例478】

4-(2-アミノエチル)-3-メトキシアニリンの合成

15 実施例477で得られた化合物を出発原料とし、実施例252と同様にして標記化合物608mgを得た(収率93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.68 (2H, brs), 2.64 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.84 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.61 (2H, brs), 3.76 (3H, s), 6.18–6.26 (2H, m), 6.84–6.95 (1H, m)

20 **【実施例479】**

N-(2-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例478で得られた化合物を出発原料とし、実施例253と同様にして標記化合物253mgを得た(収率31%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.43 (9H, s), 2.68 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.20–3.35 (2H, m), 3.62 (2H, brs), 3.77 (3H, s), 4.63 (1H, brs), 6.20–6.25 (2H, m), 6.82–6.

9 2 (1 H, m)

【実施例 4 8 0】

N-(2-(2-メトキシ-4-チオウレイドフェニル)エチル)カルバミン酸
t-ブチルの合成

- 5 実施例 4 7 9 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 1 2 0 と同様にして標記化合物 7 0 m g を得た (収率 9 1 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 4 2 (9 H, s), 2. 7 9 (2 H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3. 2 5
-3. 4 0 (2 H, m), 3. 8 2 (3 H, s), 4. 6 0 (1 H, b r s),
10 6. 1 2 (2 H, b r s), 6. 7 1-6. 7 9 (2 H, m), 7. 1 6-7.
1 8 (1 H, m), 7. 9 3 (1 H, s)

【実施例 4 8 1】

N-(2-(4-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メトキシフェニル)エ
チル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

- 15 実施例 4 8 0 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 9 5 と同様にして標記化合物 5 0 m g を得た (収率 6 6 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 3 7 (3 H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 4 3 (9 H, s), 2. 7 5
(2 H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2. 9 5-3. 2 0 (2 H, m), 3. 2 0-
20 3. 3 8 (2 H, m), 3. 7 9 (3 H, s), 4. 5 4 (1 H, b r s), 4.
6 1 (1 H, b r s), 6. 3 8-6. 6 0 (2 H, m), 7. 0 0-7. 0 5
(1 H, m)

【実施例 4 8 2】

N-(2-(4-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メトキシフェニル)エ
チル)アミン・二塩酸塩の合成

- 25 実施例 4 8 1 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 4 5 m g を得た (収率 8 1 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 42 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3. 03 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3. 19–3. 28 (4H, m), 3. 88 (3H, s), 6. 95–7. 00 (2H, m), 7. 36–7. 39 (1H, m)

【実施例 483】

- 5 N-(2-(4-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ)-2-メトキシフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 479 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 233 と同様にして標記化合物 118 mg を得た (収率 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

- 10 δ : 1. 19 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1. 43 (9H, s), 1. 52 (9H, s), 2. 78 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3. 32–3. 44 (4H, m), 3. 80 (3H, s), 4. 62 (1H, brs), 6. 56–6. 90 (2H, m), 7. 30–7. 80 (1H, m), 8. 02 (1H, brs) 【実施例 484】

- 15 N-(2-(4-(N'-エチルグアニジノ)-2-メトキシフェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例 483 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 72 mg を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

- 20 δ : 1. 23 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3. 01 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3. 22–3. 61 (4H, m), 3. 87 (3H, s), 6. 89–6. 96 (2H, m), 7. 30–7. 33 (1H, m)

【実施例 485】

N-(2-メトキシ-4-メチルフェニル)フタルイミドの合成

- 25 2-メトキシ-4-メチルアニリンを出発原料とし、実施例 248 と同様にして標記化合物 4. 46 g を得た (収率 11%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2. 41 (3H, s), 3. 77 (3H, s), 6. 86–6. 90 (2H,

m), 7.11–7.14 (1H, m), 7.75–7.78 (2H, m),
7.89–7.95 (2H, m)

【実施例486】

N-(4-ブロモメチル-2-メトキシフェニル)フタルイミドの合成

5 実施例485で得られた化合物を出発原料とし、実施例249と同様にして標記化合物4.46gを得た(収率76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 3.82 (3H, s), 4.52 (2H, s), 7.08–7.24 (3H, m), 7.76–7.80 (2H, m), 7.93–7.96 (2H, m)

10 【実施例487】

N-(4-シアノメチル-2-メトキシフェニル)フタルイミドの合成

実施例486で得られた化合物を出発原料とし、実施例250と同様にして標記化合物2.0gを得た(収率50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 3.83 (5H, s), 7.02–7.29 (3H, m), 7.77–7.81 (2H, m), 7.93–7.96 (2H, m)

【実施例488】

4-シアノメチル-2-メトキシアニリンの合成

20 実施例487で得られた化合物を出発原料とし、実施例251と同様にして標記化合物844mgを得た(収率77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 3.65 (2H, s), 3.70–3.95 (5H, m), 6.65–6.72 (3H, m)

【実施例489】

25 4-(2-アミノエチル)-2-メトキシアニリンの合成

実施例488で得られた化合物を出発原料とし、実施例252と同様にして標記化合物230mgを得た(収率62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 43 (2H, brs), 2. 65 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2. 92 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3. 69 (2H, brs), 3. 84 (3H, s), 6. 61–6. 72 (3H, m)

【実施例 490】

5 N-(2-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 489 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 253 と同様にして標記化合物 95 mg を得た (収率 26%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 1. 44 (9H, s), 2. 69 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3. 28–3. 44 (2H, m), 3. 84 (3H, s), 4. 54 (1H, brs), 6. 59–6. 72 (3H, m)

【実施例 491】

15 N-(2-(3-メトキシ-4-チオウレイドフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 490 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物 38 mg を得た (収率 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1. 43 (9H, s), 2. 80 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3. 30–3. 44 (2H, m), 3. 85 (3H, s), 4. 57 (1H, brs), 6. 07 (2H, brs), 6. 80–6. 83 (2H, m), 7. 21–7. 24 (1H, m), 7. 62 (1H, brs)

【実施例 492】

25 N-(2-(4-(S-エチルイソチオウレイド)-3-メトキシフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 491 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 95 と同様にして標記化合物 25 mg を得た (収率 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 38 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1. 44 (9H, s), 2. 75 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2. 88–3. 14 (2H, m), 3. 30–3. 42 (2H, m), 3. 82 (3H, s), 4. 52 (1H, brs), 6. 72–6. 76 (2H, m), 7. 26 (1H, s)

5 【実施例 493】

N-(2-(4-(S-エチルイソチオウレイド)-3-メトキシフェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例 492 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 19 mg を得た (収率 92%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 42 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3. 05 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3. 18–3. 34 (4H, m), 3. 90 (3H, s), 7. 02 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7. 15 (1H, s), 7. 30 (1H, d, $J=7.9$ Hz)

15 【実施例 494】

4-(2-アミノエチル)-2-クロロアニリンの合成

2-クロロ-4-シアノメチルアニリンを出発原料とし、実施例 252 と同様にして標記化合物 614 mg を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1. 21 (2H, brs), 2. 61 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2. 90 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3. 96 (2H, brs), 6. 69–7. 09 (3H, m)

【実施例 495】

N-(2-(4-アミノ-3-クロロフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

25

実施例 494 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 253 と同様にして標記化合物 912 mg を得た (収率 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 44 (9H, s), 2. 66 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3. 20–3. 40 (2H, m), 3. 97 (2H, brs), 4. 54 (1H, brs), 6. 69–7. 07 (3H, m)

【実施例 496】

- 5 N-(2-(3-クロロ-4-チオウレイドフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 495 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物 114 mg を得た (収率 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

- 10 δ : 1. 43 (9H, s), 2. 79 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3. 33–3. 40 (2H, m), 4. 68 (1H, brs), 6. 24 (2H, brs), 7. 15–7. 18 (1H, m), 7. 34–7. 39 (2H, m), 7. 93 (1H, brs)

【実施例 497】

- 15 N-(2-(3-クロロ-4-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 496 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 95 と同様にして標記化合物 118 mg を得た (収率 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

- 20 δ : 1. 40 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1. 44 (9H, s), 2. 73 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2. 96–3. 20 (2H, m), 3. 31–3. 35 (2H, m), 4. 52 (1H, brs), 6. 92–7. 04 (2H, m), 7. 22 (1H, s)

【実施例 498】

- 25 N-(2-(3-クロロ-4-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例 497 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 95 mg を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.44 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.07 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.22–3.35 (4H, m), 7.40–7.49 (2H, m), 7.62 (1H, s)

5 **【実施例499】**

N-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)フタルイミドの合成

2-フルオロ-4-メチルアニリンを出発原料とし、実施例248と同様にして標記化合物8.8gを得た(収率22%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 2.42 (3H, s), 7.06–7.26 (3H, m), 7.78–7.81 (2H, m), 7.94–7.97 (2H, m)

【実施例500】

N-(4-ブロモメチル-2-フルオロフェニル)フタルイミドの合成

15 実施例499で得られた化合物を出発原料とし、実施例249と同様にして標記化合物6.0gを得た(収率92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 4.49 (2H, s), 7.30–7.38 (3H, m), 7.80–7.83 (2H, m), 7.96–7.99 (2H, m)

【実施例501】

20 N-(4-シアノメチル-2-フルオロフェニル)フタルイミドの合成

実施例500で得られた化合物を出発原料とし、実施例250と同様にして標記化合物2.0gを得た(収率40%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25 δ : 3.84 (2H, s), 7.27–7.47 (3H, m), 7.79–7.84 (2H, m), 7.96–8.00 (2H, m)

【実施例502】

4-シアノメチル-2-フルオロアニリンの合成

実施例501で得られた化合物を出発原料とし、実施例251と同様にして標

記化合物 290 mg を得た (収率 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 3.62 (2H, s), 3.78 (2H, brs), 6.72–6.97 (3H, m)

5 【実施例 503】

4-(2-アミノエチル)-2-フルオロアニリンの合成

実施例 502 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 252 と同様にして標記化合物 290 mg を得た (収率 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 1.21 (2H, brs), 2.62 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.64 (2H, brs), 6.67–6.85 (3H, m)

【実施例 504】

N-(2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

15

実施例 503 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 253 と同様にして標記化合物 290 mg を得た (収率 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1.44 (9H, s), 2.67 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.65–2.75 (2H, m), 3.64 (2H, brs), 4.53 (1H, brs), 6.68–6.84 (3H, m)

【実施例 505】

N-(2-(3-フルオロ-4-チオウレイドフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

25

実施例 504 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物 88 mg を得た (収率 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.43 (9H, s), 2.80 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.33

- 3. 40 (2H, m), 4. 62 (1H, brs), 6. 15 (2H, brs),
7. 03-7. 06 (2H, m), 7. 29-7. 35 (1H, m), 7. 7
4 (1H, brs)

【実施例506】

5 N-(2-(4-(S-エチルイソチオウレイド)-3-フルオロフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例505で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物79mgを得た(収率83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 1. 37 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1. 44 (9H, s), 2. 74 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2. 95-3. 20 (2H, m), 3. 28-3. 44 (2H, m), 4. 53 (1H, brs), 6. 85-7. 00 (3H, m)

【実施例507】

15 N-(2-(4-(S-エチルイソチオウレイド)-3-フルオロフェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例506で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物44mgを得た(収率64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

20 δ : 1. 42 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3. 07 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3. 20-3. 34 (4H, m), 7. 25-7. 45 (3H, m)

【実施例508】

2-(5-メトキシ-2-ニトロフェニル)エチルアミンの合成

25 2-(3-メトキシフェニル)エチルアミン(1. 51g)のクロロホルム(30ml)溶液に、氷冷下、発煙硝酸(比重=1. 52、0. 84ml)および硫酸(1. 07ml)を順次滴下し、氷冷下、3時間攪拌した。反応液に水および2規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し

た。得られた残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（展開液；クロロホルム：メタノール＝9：1）に付して精製し、標記化合物400mgを得た（収率21％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

5 δ : 1.51 (2H, brs), 3.00–3.20 (4H, m), 3.89 (3H, s), 6.81–6.84 (2H, m), 8.04–8.08 (1H, m) 【実施例509】

N-(2-(5-メトキシ-2-ニトロフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

10 実施例508で得られた化合物を出発原料とし、実施例22と同様にして標記化合物448mgを得た（収率74％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.43 (9H, s), 3.14 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.42–3.50 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.73 (1H, brs),
15 6.82–6.86 (2H, m), 8.05–8.08 (1H, m)

【実施例510】

N-(2-(2-アミノ-5-メトキシフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

20 実施例509で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物300mgを得た（収率75％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.45 (9H, s), 2.70 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.27–3.35 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.82 (1H, brs),
25 6.62–6.64 (3H, m)

【実施例511】

N-(2-(5-メトキシ-2-チオウレイドフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例510で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標

記化合物 170 mg を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.34 (9H, s), 2.76 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.28
-3.40 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.82 (1H, brs),
5 6.32 (2H, brs), 6.78-6.81 (2H, m), 7.15-7.
27 (1H, m), 8.03 (1H, brs)

【実施例 512】

N-(2-(2-(S-エチルイソチオウレイド)-5-メトキシフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

10 実施例 511 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 95 と同様にして標記化合物 54 mg を得た (収率 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.37 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.40 (9H, s), 2.67
(2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.00-3.20 (2H, m), 3.28-
15 3.40 (2H, m), 3.77 (3H, s), 5.30 (1H, brs), 6.
70-6.81 (3H, m)

【実施例 513】

N-(2-(2-(S-エチルイソチオウレイド)-5-メトキシフェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

20 実施例 512 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 52 mg を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.40-1.50 (3H, m), 2.94 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$),
3.19-3.25 (4H, m), 3.87 (3H, s), 7.00-7.10
25 (2H, m), 7.30-7.34 (1H, m)

【実施例 514】

N-(2-(5-メトキシ-2-(N'-ニトロゲアニジノ)フェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 510 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 6 と同様にして標記化合物 59mg を得た (収率 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.29 (9H, s), 2.77 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.30
5 -3.37 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.78 (1H, brs),
6.79-6.85 (2H, m), 7.19-7.22 (1H, m)

【実施例 515】

N-(2-(5-メトキシ-2-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)エチル)
アミン・塩酸塩の合成

10 実施例 514 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 45mg を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 2.97 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 3.22 (2H, t, $J=7.9$
15 Hz), 3.87 (3H, s), 7.00-7.06 (2H, m), 7.31-
7.34 (1H, m)

【実施例 516】

N-(2-(2-(N'-t-ブトキシカルボニル-N''-エチルグアニジノ)
-5-メトキシフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

20 実施例 510 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 233 と同様にして標記化合物 112mg を得た (収率 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 0.96-1.18 (3H, m), 1.35 (9H, s), 1.54 (9H,
s), 2.70-2.72 (2H, m), 3.28-3.41 (4H, m), 3.
79 (3H, s), 4.67 (1H, brs), 6.70-6.82 (2H
25 , m), 7.02-7.20 (1H, m), 8.02 (1H, brs)

【実施例 517】

N-(2-(2-(N'-エチルグアニジノ)-5-メトキシフェニル)エチル)
アミン・二塩酸塩の合成

実施例 5 1 6 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 7 0 m g を得た（収率 9 4 %）。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 2 1 (3H, t, $J = 7. 3 \text{ Hz}$), 2. 9 6 (2H, t, $J = 7. 6 \text{ Hz}$), 3. 2 0 - 3. 3 4 (4H, m), 3. 8 7 (3H, s), 7. 0 0 - 7. 1 0 (2H, m), 7. 2 8 - 7. 3 2 (1H, m)

【実施例 5 1 8】

N - (4 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルフェニル) カルバミン酸 t - ブチルの合成

10 水素化リチウムアルミニウム (5. 0 2 g) をテトラヒドロフラン (3 0 0 m l) に懸濁させ、室温下、4 - アミノ - 3 - メチル安息香酸 (1 0. 5 3 g) をゆっくり加え、反応混合物を 3 時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル、水を加え 3 0 分間攪拌後、セライト、無水硫酸ナトリウムを加えた。この反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮して粗精製物を得た。次にこの粗生成物に室温下、水、

15 水酸化ナトリウム (3. 0 7 g)、および、二炭酸ジ - t - ブチル (1 5. 2 g) を順次加え、室温下、終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を水で 1 回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；n - ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1）で精製して標記化合物 7. 6 5 8 g を得た（収率 4 6 %）。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7. 7 7 (1H, d, $J = 9. 0 \text{ Hz}$), 7. 2 2 - 7. 1 3 (2H, m), 6. 2 7 (1H, b r s), 4. 5 9 (2H, s), 2. 2 5 (3H, s), 1. 7 9 (1H, b r s), 1. 5 2 (9H, s)

【実施例 5 1 9】

25 N - (4 - ブロモメチル - 2 - メチルフェニル) カルバミン酸 t - ブチルの合成

実施例 5 1 8 で得られた化合物 (1. 0 3 5 g) を塩化メチレン (2 0 m l) に溶かし氷冷下、トリフェニルホスフィン (1. 3 8 g)、四臭化炭素 (1. 7 4 g) を順次加えた。反応混合物を氷冷下、3 0 分間攪拌後、室温下、3 0 分間

攪拌し、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製して標記化合物 476. 6 mg を得た（収率 36 %）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

5 δ : 7. 84 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7. 29–7. 15 (2H, m), 6. 28 (1H, brs), 4. 46 (2H, s), 2. 24 (3H, s), 1. 52 (9H, s)

【実施例 520】

N-(4-シアノメチル-2-メチルフェニル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

10 実施例 519 で得られた化合物 (155. 1 mg) をジメチルスルホキシド (5 ml) に溶かしシアン化ナトリウム (127 mg) を加え 50 °C に加熱し、10 分間攪拌した。得られた反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を水で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製して標記化合物 77. 7 mg を得た（収率 61 %）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7. 84 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 17–7. 08 (2H, m), 6. 28 (1H, brs), 3. 67 (2H, s), 2. 25 (3H, s), 1. 52 (9H, s)

20 【実施例 521】

4-シアノメチル-2-メチルアニリンの合成

実施例 520 で得られた化合物 (1. 16 g) を塩化メチレン (15 ml) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (4 ml) を加え、室温下、1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製して標記化合物 480. 5 mg を得た（収率 70 %）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7.06–6.93 (2H, m), 6.65 (1H, d, $J=8.1$ Hz),
3.67 (2H, brs), 3.61 (2H, s), 2.16 (3H, s)

【実施例522】

4-(2-アミノエチル)-2-メチルアニリンの合成

- 5 実施例521で得られた化合物を出発原料とし、実施例252と同様にして標記化合物486.5mgを得た(収率100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 6.93–6.83 (2H, m), 6.62 (1H, d, $J=8.3$ Hz),
3.52 (2H, brs), 2.90 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.62
10 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.15 (3H, s), 1.69 (2H, brs)

【実施例523】

N-(2-(4-アミノ-3-メチルフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

- 15 実施例522で得られた化合物を出発原料とし、実施例253と同様にして標記化合物477.4mgを得た(収率59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 6.91–6.83 (2H, m), 6.62 (1H, d, $J=7.8$ Hz),
4.52 (1H, brs), 3.53 (2H, brs), 3.31 (2H, dt,
20 $J=5.4, 7.3$ Hz), 2.66 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.15
(3H, s), 1.44 (9H, s)

【実施例524】

N-(2-(3-メチル-4-チオウレイドフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

- 25 実施例523で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物82.7mgを得た(収率96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7.84 (1H, brs), 7.20–7.04 (3H, m), 6.00

(2H, brs), 4.62 (1H, brs), 3.36 (2H, dt, $J=6.3, 6.6$ Hz), 2.77 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.29 (3H, s), 1.43 (9H, s)

【実施例525】

5 N-(2-(4-(S-エチルイソチオウレイド)-3-メチルフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例524で得られた化合物を出発原料とし、実施例27と同様にして標記化合物82.4mgを得た(収率94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 7.00 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.75 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 4.52 (1H, brs), 4.37 (1H, brs), 3.34 (2H, dt, $J=6.3, 6.6$ Hz), 3.20-2.95 (2H, m), 2.71 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.13 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.38 (3H, t, $J=7.3$ Hz)

15 【実施例526】

N-(2-(4-(S-エチルイソチオウレイド)-3-メチルフェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例525で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物75.5mgを得た(収率100%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 11.55 (1H, brs), 9.50 (2H, brs), 8.23 (3H, brs), 7.28 (1H, s), 7.20 (2H, s), 3.45-3.23 (2H, m), 3.15-2.87 (4H, m), 2.19 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J=7.1$ Hz)

25 【実施例527】

N-(2-(4-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルゲアニジノ)フェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例49で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記

化合物 74. 4 mg を得た (収率 10%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.03–1.16 (3H, m), 1.43 (9H, s), 1.51 (9H, s), 2.76–2.82 (2H, m), 3.27–3.46 (4H, m), 4.62 (1H, brs), 6.98–7.28 (5H, m)

MS (m/z) 406 (M^+)

【実施例 528】

N-(2-(4-(N'-エチルグアニジノ)フェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

10 実施例 527 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 44. 6 mg を得た (収率 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.21 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.25–3.35 (4H, m), 7.29 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

MS (m/z) 206 (M^+)

【実施例 529】

N-(3-アミノ-2-メチルフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

20 実施例 127 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物 4. 4 g を得た (収率 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.43 (18H, s), 2.03 (3H, s), 3.45 (2H, brs), 4.74 (2H, s), 6.43–6.98 (3H, m)

25 MS (m/z) 336 (M^+)

【実施例 530】

N-(2-メチル-3-チオウレイドフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

実施例 529 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物 1.896 g を得た (収率 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.46 (18H, s), 2.25 (3H, s), 4.80 (2H, s),
5 5.83 (2H, brs), 7.15 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.23
-7.29 (1H, m), 7.80 (1H, s)

【実施例 531】

N-(3-(ジ-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル)-2-メチルフェニル)アミジノスルホン酸の合成

10 実施例 530 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 277 と同様にして標記化合物 1.96 g を得た (収率 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.48 (18H, s), 2.22 (3H, s), 4.80 (2H, s),
7.13-7.24 (2H, m), 7.28-7.36 (1H, m)

15 【実施例 532】

N-(3-(N'-エチルグアニジノ)-2-メチルフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例 531 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてエチルアミン・塩酸塩を用い、実施例 278 と同様にして標記化合物を定量的に得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.17 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.43 (18H, s), 2.09 (3H, s), 3.24 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.89 (2H, brs), 4.76 (2H, s), 6.72-6.79 (2H, m), 7.02-7.10 (1H, m), 7.28 (1H, s)

25 MS (m/z) 406 (M^+)

【実施例 533】

N-(3-(N'-エチルグアニジノ)-2-メチルフェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例 5 3 2 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 21 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2. 28 (3H, s), 3. 31
5 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 29 (2H, s), 7. 32-7. 46
(3H, m)

MS (m/z) 206 (M^+)

【実施例 5 3 4】

10 N-(3-(N'-エチル-N'-メチルグアニジノ)-2-メチルフェニルメ
チル) イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例 5 3 1 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 3 0 4 と同様にして標記化合物 77. 6mg を得た (収率 27%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 19 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1. 43 (18H, s), 2. 0
15 8 (3H, s), 2. 96 (3H, s), 3. 41 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$)
, 4. 77 (2H, s), 6. 73 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7. 05
(1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

MS (m/z) 420 (M^+)

【実施例 5 3 5】

20 N-(3-(N'-エチル-N'-メチルグアニジノ)-2-メチルフェニルメ
チル) アミン・二塩酸塩の合成

実施例 5 3 4 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 42. 7mg を得た (収率 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

25 δ : 1. 28 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2. 27 (3H, s), 3. 15
(3H, s), 3. 52 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 30 (2H, s),
7. 34 (1H, dd, $J=7.6, 2.0\text{ Hz}$), 7. 41-7. 48 (2H,
m)

MS (m/z) 220 (M⁺)

【実施例536】

N-(2-クロロ-3-(ジ-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル)フェニル)アミノスルホン酸の合成

- 5 実施例135で得られた化合物を出発原料とし、実施例277と同様にして標記化合物0.68gを得た(収率97%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.45 (18H, s), 4.90 (2H, s), 7.22-7.29 (1H, m), 7.38-7.46 (2H, m)

10 【実施例537】

N-(2-クロロ-3-(N'-エチルグアニジノ)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例536で得られた化合物を出発原料とし、実施例442と同様にして標記化合物を定量的に得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.20 (3H, t, J=7.3Hz), 1.45 (18H, s), 3.28 (2H, q, J=7.3Hz), 4.89 (2H, s), 6.77 (1H, d, J=7.7Hz), 6.87 (1H, d, J=7.7Hz), 7.13 (1H, t, J=7.7Hz)

20 MS (m/z) 426 (M⁺)

【実施例538】

N-(2-クロロ-3-(N'-エチルグアニジノ)フェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

- 25 実施例537で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を定量的に得た。

¹H-NMR (D₂O)

δ: 1.22 (3H, t, J=7.3Hz), 3.33 (2H, q, J=7.3Hz), 4.39 (2H, s), 7.51-7.62 (3H, m)

MS (m/z) 226 (M⁺)

【実施例539】

N-(2-クロロ-3-(N'-エチル-N'-メチルグアニジノ)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

5 実施例536で得られた化合物を出発原料とし、実施例304と同様にして標記化合物0.12gを得た(収率38%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

10 δ: 1.21 (3H, t, J=6.9Hz), 1.44 (18H, s), 2.98 (3H, s), 3.43 (2H, q, J=6.9Hz), 3.85 (1H, br s), 4.88 (2H, s), 6.75 (1H, d, J=7.6Hz), 6.84 (1H, d, J=7.6Hz), 7.11 (1H, t, J=7.6Hz)

MS (m/z) 440 (M⁺)

【実施例540】

15 N-(2-クロロ-3-(N'-エチル-N'-メチルグアニジノ)フェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例539で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物76.2mgを得た(収率90%)。

¹H-NMR (D₂O)

20 δ: 1.28 (3H, t, J=7.3Hz), 3.16 (3H, s), 3.53 (2H, q, J=7.3Hz), 4.40 (2H, s), 7.51-7.60 (3H, m)

MS (m/z) 240 (M⁺)

【実施例541】

25 N-(3-(t-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル)アミノスルホン酸の合成

実施例58で得られた化合物を出発原料とし、実施例277と同様にして標記化合物1.99gを得た(収率80%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ : 1. 35 (9H, s), 2. 74 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3. 12-3. 33 (2H, m), 6. 74 (1H, brs), 7. 10-7. 20 (3H, m), 7. 39 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 9. 08 (1H, brs), 9. 63 (1H, s), 11. 45 (1H, s)

5 【実施例542】

N-(3-(N'-エチルグアニジノ)フェニルエチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例541で得られた化合物を出発原料とし、実施例442と同様にして標記化合物0. 415 gを得た(収率93%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 16-1. 21 (3H, m), 1. 46 (9H, s), 2. 68-2. 81 (2H, m), 3. 22-3. 47 (4H, m), 4. 95 (2H, brs), 5. 35 (1H, brs), 6. 81-6. 85 (3H, m), 7. 15-7. 22 (1H, m)

15 MS (m/z) 306 (M^+)

【実施例543】

N-(3-(N'-エチルグアニジノ)フェニルエチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例542で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物0. 356 gを得た(収率94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 22 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3. 03 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3. 26-3. 36 (4H, m), 7. 22-7. 25 (2H, m), 7. 31 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7. 47 (1H, d, $J=8.6$ Hz)

25 MS (m/z) 206 (M^+)

【実施例544】

N-(3-(N'-エチル-N'-メチルグアニジノ)フェニルエチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例541で得られた化合物を出発原料とし、実施例304と同様にして標記化合物126.5mgを得た(収率27%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.17 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.40 (9H, s), 2.70
5 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.93 (3H, s), 3.33-3.41
(4H, m), 3.86 (2H, br), 4.74 (1H, brs), 6.65
-6.78 (3H, m), 7.16 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$)

FAB-MS (m/z) 321 (M^++1)

【実施例545】

10 N-(3-(N'-エチル-N'-メチルグアニジノ)フェニルエチル)アミン・
二塩酸塩の合成

実施例544で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物106mgを得た(収率93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

15 δ : 1.26 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.13 (3H, s), 3.30 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.
50 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 7.21-7.23 (2H, m), 7.3
1 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.48 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$)

MS (m/z) 220 (M^+)

20 【実施例546】

N-(5-ニトロ-2-ピペリジノフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-
t-ブチルの合成

25 実施例263で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてピペリジンを用い、無溶媒で反応させ、実施例264と同様にして標記化合物1.524gを得た(収率98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.45 (18H, s), 1.60-1.79 (6H, m), 2.91-2.
95 (4H, m), 4.82 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

z), 8.00 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.09 (1H, dd, J=8.6, 2.3 Hz)

FAB-MS (m/z) 436 (M⁺+1)

【実施例547】

5 N-(5-アミノ-2-ピペリジノフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例546で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物1.01gを得た(収率72%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

10 δ: 1.41 (18H, s), 1.43-1.72 (6H, m), 2.65-2.73 (4H, m), 3.45 (2H, br), 4.84 (2H, s), 6.44 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.52 (1H, dd, J=8.3, 2.6 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.3 Hz)

FAB-MS (m/z) 406 (M⁺+1)

15 【実施例548】

N-(2-ピペリジノ-5-チオウレイドフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例547で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物0.59gを得た(収率81%)。

20 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.44 (18H, s), 1.56-1.79 (6H, m), 2.78-2.83 (4H, m), 4.83 (2H, s), 5.99 (2H, brs), 6.93-6.94 (1H, m), 7.05-7.06 (2H, m), 7.72 (1H, brs)

25 MS (m/z) 464 (M⁺)

【実施例549】

N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-ピペリジノフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例 5 4 8 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 9 5 と同様にして標記化合物 0. 2 7 1 g を得た (収率 8 5 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 2 6 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 4 1 (18H, s), 1. 4
5 8-1. 7 3 (6H, m), 2. 6 7-2. 8 5 (4H, m), 2. 9 2-3.
1 3 (2H, m), 4. 8 2 (1H, br), 4. 8 6 (2H, s), 6. 6 2
-6. 7 8 (2H, m), 7. 0 0 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)

MS (m/z) 4 9 2 (M^+)

【実施例 5 5 0】

10 N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-ピペリジノフェニルメチル) アミン・三塩酸塩の合成

実施例 5 4 9 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 1 2 8. 4 mg を得た (収率 5 8 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

15 δ : 1. 4 1 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 6 7-1. 8 5 (2H, m),
1. 9 4-2. 1 1 (4H, m), 3. 2 4 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.
4 0-3. 6 9 (4H, m), 4. 4 2 (2H, s), 7. 5 6-7. 6 8 (2
H, m), 7. 7 8-7. 9 2 (1H, m)

MS (m/z) 2 9 2 (M^+)

20 【実施例 5 5 1】

N-(3-(ジ-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル)-4-ピペリジノ フェニル)アミノスルホン酸の合成

実施例 5 4 8 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 7 7 と同様にして標記化合物 1 5 2 mg を得た (収率 7 4 %)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 4 2 (18H, s), 1. 5 0-1. 7 3 (6H, m), 2. 6 7-2.
8 5 (4H, m), 4. 8 3 (2H, s), 7. 0 6 (1H, s), 7. 1 5
(1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 2 2-7. 3 2 (1H, m)

【実施例 5 5 2】

N-(5-(N'-エチルグアニジノ)-2-ピペリジノフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例 5 5 1 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 4 4 2 と同様にして標記化合物 0. 1 1 g を得た (収率 5 3 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 17 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 40 (18H, s), 1. 47-1. 75 (6H, m), 2. 68-2. 83 (4H, m), 3. 21 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 84 (2H, s), 6. 69 (1H, s), 6. 75 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6. 97 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)

MS (m/z) 475 (M^+)

【実施例 5 5 3】

N-(5-(N'-エチルグアニジノ)-2-ピペリジノフェニルメチル)アミン・三塩酸塩の合成

実施例 5 5 2 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 7 6. 7 mg を得た (収率 8 7 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 23 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 69-1. 81 (2H, m), 1. 97-2. 09 (4H, m), 3. 34 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3. 51 (4H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 4. 39 (2H, s), 7. 48 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7. 53 (1H, dd, $J=8.9, 2.3\text{ Hz}$), 7. 77 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/z) 276 (M^++1)

【実施例 5 5 4】

N-(2-クロロ-5-ニトロフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

臭化 2-クロロ-5-ニトロベンジルを出発原料とし実施例 1 2 7 と同様にして標記化合物 3. 5 g を得た (収率 9 2 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.49 (9H, s), 1.50 (9H, s), 4.95 (2H, s), 7.53 (1H, dd, $J=5.6, 3.2\text{ Hz}$), 8.02–8.13 (2H, m)

FAB-MS (m/z) 387 (M^++1)

5 【実施例555】

N-(5-アミノ-2-クロロフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

実施例554で得られた化合物を出発原料とし、触媒としてラネーニッケルを用い、実施例2と同様にして標記化合物3.17gを得た(収率98%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.48 (18H, s), 3.69 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 6.47 (1H, s), 6.49–6.52 (1H, m), 7.08 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)

MS (m/z) 356 (M^+)

15 【実施例556】

N-(2-クロロ-5-チオウレイドフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

実施例555で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物0.45gを得た(収率74%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.48 (18H, s), 4.87 (2H, s), 6.12 (2H, brs), 7.04 (1H, s), 7.09 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.03 (1H, brs)

MS (m/z) 415 (M^+)

25 【実施例557】

N-(2-クロロ-5-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)カルバミン酸-*t*-ブチルの合成

実施例556で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記

化合物0. 37 gを得た(収率99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.26 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.44 (9H, s), 4.12
 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.35 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 5.
 5 00 (1H, brs), 6.68–6.83 (1H, m), 6.93 (1H, s)
 , 7.21–7.33 (1H, m)

FAB-MS (m/z) 343 (M^++1)

【実施例558】

10 N-(2-クロロ-5-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)アミ
 ン・二塩酸塩の合成

実施例557で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化
 合物198. 3mgを得た(収率59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.42 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.25 (2H, q, $J=7.3$
 15 Hz), 4.38 (2H, s), 7.47 (1H, dd, $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$)
 z), 7.55 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=8.$
 6 Hz)

FAB-MS (m/z) 244 (M^++1)

【実施例559】

20 N-(5-(N'-t-ブトキシカルボニル-N''-エチルグアニジノ)-2-
 クロロフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

実施例555で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標
 記化合物0. 159 gを得た(収率52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25 δ : 1.07–1.40 (3H, m), 1.46 (18H, s), 1.48 (9
 H, s), 3.38–3.43 (2H, m), 4.87 (2H, s), 6.75
 –6.98 (1H, m), 7.28–7.42 (2H, m)

FAB-MS (m/z) 527 (M^++1)

【実施例560】

N-(2-クロロ-5-(N'-エチルグアニジノ)フェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例559で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物62. 2mgを得た(収率69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 23 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3. 33 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 35 (2H, s), 7. 38 (1H, dd, $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$), 7. 45 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7. 64 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/z) 277 (M^++1)

【実施例561】

2-(2-ベンジルオキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチルの合成

2-ベンジルオキシフェニル酢酸メチルを出発原料とし、塩基としてカリウムt-ブトキシドを用い、実施例1aと同様にして2-(2-ベンジルオキシフェニル)プロピオン酸メチルを得た。得られた2-(2-ベンジルオキシフェニル)プロピオン酸メチルを、さらに塩基としてリチウムジイソプロピルアミドを用い、実施例1aと同様にして標記化合物4. 72gを得た(収率70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 58 (6H, s), 3. 42 (3H, s), 5. 07 (2H, s), 6. 91 (1H, dd, $J=7.3, 1.2\text{ Hz}$), 6. 99 (1H, dd, $J=7.3, 1.2\text{ Hz}$), 7. 21 (1H, dd, $J=7.9, 1.8\text{ Hz}$), 7. 33 (1H, dd, $J=7.9, 1.8\text{ Hz}$), 7. 35-7. 40 (5H, m)

【実施例562】

2-(2-ベンジルオキシ-5-ニトロフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチルの合成

硫酸(0. 27ml)および硝酸(0. 34ml)の混合物に、5℃にて、実施例561で得られた化合物(1. 0g)の酢酸(30ml)溶液を滴下した。

反応混合物を45℃にて4時間攪拌した後、氷冷水に注ぎ、酢酸エチルを加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；n-ヘキサン：酢酸エチル＝
 5 9：1）に付して精製し、標記化合物530mgを得た（収率46％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.60 (6H, s), 3.42 (3H, s), 5.29 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.33–7.45 (5H, m), 8.16 (1H, dd, $J=9.2, 3.1\text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=3.1$
 10 Hz)

【実施例563】

2-(2-ベンジルオキシ-5-ニトロフェニル)-2-メチルプロピオン酸の合成

実施例562で得られた化合物(1.54g)および1,4-ジオキサン(2
 15 0ml)に水酸化リチウム水溶液(1.0M, 47ml)を加えた。反応混合物を100℃にて、12時間加熱還流した後、2規定塩酸および酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を酢酸エチルから再結晶して、標記化合物1.355gを得た（収率92％）。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.60 (6H, s), 5.02 (2H, s), 6.91 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.30–7.37 (5H, m), 8.16 (1H, dd, $J=9.2, 3.1\text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$)

【実施例564】

25 N-(1-(2-ベンジルオキシ-5-ニトロフェニル)-1-メチルエチル)アミンの合成

実施例563で得られた化合物(1.6g)、塩化メチレン(20ml)およびトリエチルアミン(0.92ml)の混合物に、ジフェニルホスホリルアジド

(1.37 ml)を加えた。反応混合物を室温下、10時間攪拌した後、2規定塩酸およびクロロホルムを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物に水(16 ml)および1,4-ジオキサン(32 ml)を加えた。反応混合物を2時間加熱還流した後、2規定塩酸およびクロロホルムを加えた。水層に2規定水酸化ナトリウム水溶液およびクロロホルムを加え、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を酢酸エチルおよびn-ヘキサンの混合液から再結晶して、標記化合物1.09 gを得た(収率75%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.58 (6H, s), 2.01 (2H, br s), 5.25 (2H, s), 7.03 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.37-7.45 (5H, m), 8.13 (1H, dd, $J=9.2, 3.1\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$)

15 【実施例565】

N-(1-(2-ベンジルオキシ-5-ニトロフェニル)-1-メチルエチル)
カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例564で得られた化合物を出発原料とし、塩基として炭酸カリウムを用い、実施例63と同様にして標記化合物828 mgを得た(収率94%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.34 (9H, s), 1.71 (6H, s), 5.07 (1H, br s), 5.18 (2H, s), 7.00 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.35-7.48 (5H, m), 8.13 (1H, dd, $J=9.2, 3.1\text{ Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$)

25 【実施例566】

N-(1-(5-アミノ-2-ベンジルオキシフェニル)-1-メチルエチル)
カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例565で得られた化合物(100 mg)、塩化第2ニッケル・6水和物

(123 mg) およびメタノール (6 ml) の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム (39 mg) を加えた。反応液を室温下 10 分間攪拌した後、2 規定塩酸を加え、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびクロロホルムを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 2) に付して精製し、標記化合物 87 mg を得た (収率 94%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.34 (9H, s), 1.66 (6H, s), 2.80 (2H, br),
 4.99 (2H, s), 5.27 (1H, brs), 6.54 (1H, dd, J
 = 8.6, 2.4 Hz), 6.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.78
 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29-7.49 (5H, m)

【実施例 567】

N-(1-(2-ベンジルオキシ-5-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)-1-メチルエチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 566 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 6 と同様にして標記化合物 110 mg を得た (収率 89%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.36 (9H, s), 1.69 (6H, s), 5.11 (2H, s), 7.
 01 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.5, 2
 .4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.34-7.46 (5
 H, m), 9.35 (1H, brs)

【実施例 568】

N-(1-(2-ベンジルオキシ-5-(N'-ニトログアニジノ)フェニル)-1-メチルメチル)アミンの合成

実施例 567 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 34 と同様にして標記化合物 47.4 mg を得た (収率 58%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.58 (6H, s), 5.16 (2H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=8.5\text{ Hz}$, 2.4 Hz), 7.34 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.35–7.46 (5H, m)

【実施例569】

- 5 N-(1-(2-ベンジルオキシ-5-(N'-t-ブトキシカルボニル-N''-エチルグアニジノ)フェニル)-1-メチルエチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例566で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記化合物106mgを得た(収率72%)。

- 10 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$

δ : 1.09 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.34 (9H, s), 1.53 (9H, s), 1.67 (6H, s), 3.34–3.46 (2H, m), 4.80 (1H, brs), 5.07 (2H, s), 5.14 (1H, brs), 6.94 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.02–7.07 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.32–7.50 (5H, m), 10.53 (1H, br)

【実施例570】

- 15 N-(1-(2-ベンジルオキシ-5-(N'-エチルグアニジノ)フェニル)-1-メチルエチル)アミンの合成

実施例569で得られた化合物を出発原料とし、実施例34と同様にして標記

- 20 化合物58mgを得た(収率88%)。

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$

δ : 1.16 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.51 (6H, s), 3.23 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.69 (2H, br), 5.09 (2H, s), 6.75 (1H, dd, $J=8.5$, 2.4 Hz), 6.89 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.29–7.47 (5H, m)

【実施例571】

- 25 N-(1-(2-ベンジルオキシ-5-チオウレイドフェニル)-1-メチルエ

チル) カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 566 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 120 と同様にして標記化合物 114 mg を得た (収率 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

- 5 δ : 1.35 (9H, s), 1.67 (6H, s), 5.09 (2H, s), 6.16 (2H, brs), 6.95 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=8.6, 2.4\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.36–7.46 (5H, m), 7.80 (1H, brs)

【実施例 572】

- 10 N-(1-(2-ベンジルオキシ-5-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)-1-メチルエチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 571 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 95 と同様にして標記化合物 105.5 mg を得た (収率 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

- 15 δ : 1.32–1.37 (3H, m), 1.34 (9H, s), 1.67 (6H, s), 3.03 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.04 (2H, s), 5.22 (1H, brs), 6.78 (1H, dd, $J=8.6, 2.4\text{ Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.31–7.50 (5H, m)

20 **【実施例 573】**

- N-(1-(2-ベンジルオキシ-5-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)-1-メチルエチル)アミンの合成

実施例 572 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 34 と同様にして標記化合物 51 mg を得た (収率 63%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

- δ : 1.32 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.68 (6H, s), 2.97 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.15 (2H, s), 5.63 (4H, br), 6.67 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.77–6.82 (2H, m)

, 7.32-7.42 (5H, m)

【実施例574】

2-(2-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチルの合成

5 実施例562と同様にして、標記化合物140mgを得た(収率12%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.57 (6H, s), 3.38 (3H, s), 4.84 (2H, s), 7.20 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.31-7.45 (5H, m), 7.58 (1H, dd, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$), 7.75 (1H, dd, $J=7$
10 . 9, 1.8Hz)

【実施例575】

2-(2-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-メチルプロピオン酸の合成

15 実施例574で得られた化合物を出発原料とし、実施例563と同様にして標記化合物370mgを得た(収率86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.54 (6H, s), 4.83 (2H, s), 7.19 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.29-7.41 (5H, m), 7.57 (1H, dd, $J=7.9, 1.2\text{Hz}$), 7.76 (1H, dd, $J=7.9, 1.2\text{Hz}$)

20 【実施例576】

N-(1-(2-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルエチル)アミンの合成

実施例575で得られた化合物を出発原料とし、実施例564と同様にして標記化合物268mgを得た(収率81%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.52 (6H, s), 2.03 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.14 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.34-7.49 (5H, m), 7.68 (1H, dd, $J=3.7, 1.8\text{Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=3$

. 7. 1. 8 Hz)

【実施例 577】

N-(1-(2-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルエチル)

カルバミン酸 t-ブチルの合成

- 5 実施例 576 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 565 と同様にして標記化合物 329 mg を得た (収率 91%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1. 37 (9H, s), 1. 69 (6H, s), 4. 86 (2H, s), 5.
03 (1H, br s), 7. 18 (1H, t, J=7. 9 Hz), 7. 33-7.
10 46 (3H, m), 7. 50-7. 66 (2H, m), 7. 67 (1H, dd,
J=7. 9, 1. 8 Hz), 7. 73 (1H, dd, J=7. 9, 1. 8 Hz)

【実施例 578】

N-(1-(3-アミノ-2-ベンジルオキシフェニル)-1-メチルエチル)

カルバミン酸 t-ブチルの合成

- 15 実施例 577 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 566 と同様にして標記化合物 244 mg を得た (収率 81%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1. 35 (9H, s), 1. 72 (6H, s), 3. 67 (2H, s), 4.
96 (2H, s), 5. 34 (1H, br), 6. 69 (1H, dd, J=7
20 . 9, 1. 8 Hz), 6. 82 (1H, dd, J=7. 9, 1. 8 Hz), 6.
90 (1H, t, J=7. 9 Hz), 7. 30-7. 46 (3H, m), 7. 5
1-7. 55 (2H, m)

【実施例 579】

N-(1-(2-ベンジルオキシ-3-(N'-t-ブトキシカルボニル-N''

25 -エチルグアニジノ)フェニル)-1-メチルエチル)カルバミン酸 t-ブチル

の合成

実施例 578 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 233 と同様にして標記化合物 82. 4 mg を得た (収率 70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.03–1.14 (3H, m), 1.37 (9H, s), 1.20–1.60 (9H, m), 1.69 (6H, s), 3.15–3.43 (2H, m), 4.81–5.16 (3H, m), 6.97–7.23 (3H, m), 7.30–7.42 (3H, m), 7.45–7.53 (2H, m)

【実施例580】

N-(1-(2-ベンジルオキシ-3-(N'-エチルグアニジノ)フェニル)-1-メチルエチル)アミンの合成

実施例579で得られた化合物を出発原料とし、実施例34と同様にして標記化合物46.5mgを得た(収率92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.12 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.53 (6H, s), 3.19 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.17 (2H, s), 6.86 (1H, dd, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$), 6.97 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$), 7.25–7.46 (3H, m), 7.47–7.49 (2H, m)

【実施例581】

N-(1-(2-ベンジルオキシ-3-チオウレイドフェニル)-1-メチルエチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例578で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物94mgを得た(収率99.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.34 (9H, s), 1.65 (6H, s), 4.92 (2H, s), 5.13 (1H, s), 6.38 (2H, brs), 7.11 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.17–7.21 (1H, m), 7.30–7.44 (4H, m), 7.56–7.61 (2H, m), 8.37 (1H, s)

【実施例582】

N-(1-(2-ベンジルオキシ-3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)-1-メチルエチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

ル) - 1 - メチルエチル) カルバミン酸 t - ブチルの合成

実施例 581 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 95 と同様にして標記化合物 98 mg を得た (収率 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

5 δ : 1.28 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.35 (9H, s), 1.68 (6H, s), 3.00-3.07 (2H, m), 4.52 (2H, brs), 4.99 (2H, s), 5.17 (1H, brs), 6.80-6.85 (1H, m), 7.01 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=7.9, 1.8\text{ Hz}$), 7.27-7.42 (3H, m), 7.49-7.54 (2
10 H, m)

【実施例 583】

N - (1 - (2 - ベンジルオキシ - 3 - (S - エチルイソチオウレイド) フェニル) - 1 - メチルエチル) アミンの合成

15 実施例 582 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 34 と同様にして標記化合物 72 mg を得た (収率 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.30 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.53 (6H, s), 2.12 (2H, brs), 2.96-3.08 (2H, m), 4.60 (1H, brs), 5.10 (2H, s), 6.79-6.87 (1H, m), 7.00 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=7.9, 1.8\text{ Hz}$), 7.28-7.41 (5H, m), 7.47 (1H, dd, $J=7.9, 1.8\text{ Hz}$)
20

【実施例 584】

N - (5 - ニトロ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニルメチル) イミノジカルボン酸ジ - t - ブチルの合成

25 実施例 263 で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてピロリジンを用い、実施例 264 と同様にして標記化合物を得た (収率 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.47 (18H, s), 1.95-2.05 (4H, m), 3.38-3.

4.2 (4H, m), 4.87 (2H, s), 6.70-6.80 (1H, m),
7.95-8.03 (2H, m)

【実施例585】

5 N-(5-アミノ-2-(ピロリジン-1-イル)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例584で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物を得た(収率98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 1.40 (18H, s), 1.84-1.88 (4H, m), 2.89-2.93 (4H, m), 4.50 (2H, brs), 4.81 (2H, s), 6.45-6.53 (2H, m), 6.88 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)

MS (m/z) 392 (M^++1)

【実施例586】

15 N-(2-(ピロリジン-1-イル)-5-チオウレイドフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例585で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物を得た(収率94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 1.44 (18H, s), 1.94-1.97 (4H, m), 3.12-3.16 (4H, m), 4.78 (2H, s), 5.94 (2H, brs), 6.91-7.00 (3H, m), 7.66 (1H, brs)

MS (m/z) 450 (M^+)

【実施例587】

25 N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-(ピロリジン-1-イル)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例586で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物を得た(収率85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.33 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.41 (18H, s), 1.87-1.90 (4H, m), 2.90-3.10 (4H, m), 4.39-4.69 (2H, m), 4.81 (2H, s), 6.62-6.82 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J=8.1$ Hz)

5 **【実施例588】**

N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-(ピロリジン-1-イル)フェニルメチル)アミン・三塩酸塩の合成

実施例587で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を得た(収率63%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.41 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.07-2.29 (4H, m), 3.25 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 3.60-3.83 (4H, m), 4.46 (2H, s), 7.60-7.82 (3H, m)

MS (m/z) 278 (M^+)

15 **【実施例589】**

N-(5-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ)-2-(ピロリジン-1-イル)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-t-ブチルの合成

20 実施例585で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記化合物を得た(収率71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.06 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.48 (18H, s), 1.59 (9H, s), 1.93-2.03 (4H, m), 3.00-3.10 (4H, m), 3.33-3.43 (2H, m), 4.58 (1H, brs), 4.79 (2H, s), 6.90-6.95 (3H, m), 10.49 (1H, brs)

25

【実施例590】

N-(5-(N'-エチルグアニジノ)-2-(ピロリジン-1-イル)フェニルメチル)アミン・三塩酸塩の合成

実施例 589 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た (収率 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.24 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.29–2.31 (4H, m),
 5 3.35 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.84–4.00 (4H, m), 4.45 (2H, s), 7.51–7.78 (3H, m)

MS (m/z) 261 (M^+)

【実施例 591】

10 N-(2-(4-(N'-t-ブトキシカルボニル-N''-エチルグアニジノ)-3-メトキシフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例 490 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 233 と同様にして標記化合物 12 mg を得た (収率 16%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.05–1.20 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.52 (9H, s),
 15 2.78 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.32–3.47 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.57 (1H, brs), 6.74–6.92 (3H, m)

【実施例 592】

20 N-(2-(4-(N'-エチルグアニジノ)-3-メトキシフェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例 591 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 8 mg を得た (収率 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.20 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$),
 25 3.24–3.33 (4H, m), 3.89 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.10 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)

【実施例 593】

N-(2-(4-(N'-t-ブトキシカルボニル-N''-エチルグアニジノ)-3-クロロフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例495で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記化合物27mgを得た(収率17%)。

5 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.27 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.44 (9H, s), 1.47 (9H, s), 2.75 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 4.53 (1H, brs), 7.00-7.30 (3H, m)

【実施例594】

10 N-(2-(3-クロロ-4-(N'-エチルグアニジノ)フェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例593で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物17mgを得た(収率88%)。

¹H-NMR (D₂O)

15 δ: 1.22 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.04 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.27-3.36 (4H, m), 7.33-7.44 (2H, m), 7.56 (1H, s)

【実施例595】

20 N-(2-(4-(N'-t-ブトキシカルボニル-N''-エチルグアニジノ)-3-フルオロフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例504で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記化合物90mgを得た(収率54%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

25 δ: 1.10-1.32 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.48 (9H, s), 2.77 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.35-3.46 (4H, m), 4.55 (1H, brs), 6.90-7.00 (3H, m)

【実施例596】

N-(2-(4-(N'-t-ブトキシカルボニル-N''-エチルグアニジノ)-3-フルオロフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

—3—フルオロフェニル) エチル) アミン・二塩酸塩の合成

実施例 595 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 53mg を得た (収率 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

5 δ : 1.22 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.04 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.27–3.36 (4H, m), 7.19–7.41 (3H, m)

【実施例 597】

N—(1—(3—(N'—t—ブトキシカルボニル—N''—エチルグアニジノ)フェニル)エチル)カルバミン酸 t—ブチルの合成

10 実施例 9 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 233 と同様にして標記化合物 280mg を得た (収率 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 1.02–1.20 (3H, m), 1.42 (12H, brs), 1.51 (9H, s), 3.38–3.43 (2H, m), 4.64–4.90 (2H, m), 6.90–7.20 (4H, m)

【実施例 598】

N—(1—(3—(N'—エチルグアニジノ)フェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

20 実施例 597 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 54mg を得た (収率 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.22 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.65 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.32 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.57 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.34–7.60 (4H, m)

25 **【実施例 599】**

N—(2—(4—(N'—t—ブトキシカルボニル—N''—エチルグアニジノ)—3—メチルフェニル)エチル)カルバミン酸 t—ブチル

実施例 523 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 233 と同様にして標

記化合物 43. 5mgを得た(収率39%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 10.5 (1H, brs), 7.18–7.00 (3H, m), 4.57
(1H, brs), 4.40 (1H, brs), 3.36 (2H, dt, $J=5$
5 . 4, 6.4 Hz), 2.76 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.23 (3H,
s), 1.52 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.03–1.19 (3
H, m)

【実施例600】

N-(2-(4-(N'-エチルグアニジノ)-3-メチルフェニル)エチル)

10 アミン・二塩酸塩

実施例599で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物 28.3mgを得た(収率93%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 9.54 (1H, s), 8.00–8.25 (4H, m), 7.80 (1H,
15 brs), 7.50 (2H, brs), 7.23 (1H, s), 7.20–7
. 12 (2H, m), 3.34–3.17 (2H, m), 3.18–2.82
(4H, m), 2.19 (3H, s), 1.11 (3H, t, $J=7.1$ Hz)

【実施例601】

N-(3-クロロ-4-ヒドロキシメチルフェニル)カルバミン酸 t-ブチルの

20 合成

4-アミノ-2-クロロベンジルアルコール (1.0125g) に水を加え、
室温下、水酸化ナトリウム (283mg)、二炭酸ジ-*t*-ブチル (1.543
g) を加え、室温下、終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を水で
1回洗浄したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られ
25 た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; *n*-ヘキサン: 酢酸
エチル = 3:1) に付して精製して標記化合物 1.0576gを得た(収率64
%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7.56 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J=2.1, 8.3$ Hz), 6.55 (1H, s), 4.71 (2H, s), 2.01 (1H, brs), 1.52 (9H, s)

【実施例602】

N-(3-クロロ-4-シアノメチルフェニル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例601で得られた化合物(555.3mg)を塩化メチレン(10ml)に溶かし氷冷下、トリフェニルホスフィン(735mg)、四臭化炭素(930mg)を順次加え、30分間攪拌したのち、室温下、30分間攪拌した。次いで、
5 溶媒を減圧下留去して得られた残留物をジメチルスルホキシド(5ml)に溶かし、シアン化ナトリウム(117.8mg)を加え50℃に加熱し、10分間攪拌した。得られた反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1)に
10 付して精製して標記化合物89.6mgを得た(収率16%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7.66 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=2.2, 8.6$ Hz), 6.53 (1H, brs), 3.78 (2H, s), 1.52 (9H, s)

15 【実施例603】

3-クロロ-4-シアノメチルアニリンの合成

実施例602で得られた化合物を出発原料とし、実施例521と同様にして標記化合物184.7mgを得た(収率88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 7.21 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J=2.5, 8.3$ Hz), 3.80 (2H, brs), 3.71 (2H, s)

【実施例604】

4-(2-アミノエチル)-3-クロロアニリンの合成

実施例603で得られた化合物を出発原料とし、実施例252と同様にして標記化合物189mgを得た(収率100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7.00 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=2.4$
 5 Hz), 6.52 (1H, dd, $J=2.4, 8.3\text{ Hz}$), 3.64 (2H, brs), 2.98–2.87 (2H, m), 2.83–2.71 (2H, m), 1.24 (2H, brs)

【実施例605】

N-(2-(4-アミノ-2-クロロフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチ
 10 ルの合成

実施例604で得られた化合物を出発原料とし、実施例253と同様にして標記化合物208.3mgを得た(収率64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 6.98 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=2.4$
 15 Hz), 6.52 (1H, dd, $J=2.4, 8.1\text{ Hz}$), 4.55 (1H, brs), 3.64 (2H, brs), 3.32 (2H, dt, $J=6.6, 6.6\text{ Hz}$), 2.81 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.43 (9H, s)

【実施例606】

N-(2-(2-クロロ-4-チオウレイドフェニル)エチル)カルバミン酸t
 20 -ブチルの合成

実施例605で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物78.9mgを得た(収率100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 8.42 (1H, brs), 7.38–7.20 (2H, m), 7.17–
 25 7.04 (1H, m), 6.30 (2H, brs), 4.69 (1H, brs), 3.38 (2H, dt, $J=6.6, 6.6\text{ Hz}$), 2.94 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.42 (9H, s)

【実施例607】

N-(2-(2-クロロ-4-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例606で得られた化合物を出発原料とし、実施例27と同様にして標記化合物66. 7mgを得た(収率78%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7.15 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.77 (1H, dd, $J=2.2, 8.3\text{ Hz}$), 4.58 (1H, brs), 4.28 (2H, brs), 3.36 (2H, dt, $J=6.6, 6.6\text{ Hz}$), 3.01 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.44 (9H, s), 1.36 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)

10 【実施例608】

N-(2-(2-クロロ-4-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

15 実施例607で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物65. 3mgを得た(収率100%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 11.88 (1H, brs), 9.58 (2H, brs), 8.32 (3H, brs), 7.53 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 4.10-3.60 (2H, m), 3.35 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.14-2.93 (2H, m), 1.30 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)

20 【実施例609】

N-(2-(4-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ)-2-クロロフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

25 実施例605で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記化合物71. 5mgを得た(収率52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 10.70 (1H, brs), 7.25-6.72 (4H, m), 4.58

(1H, b r s), 3. 47-3. 27 (4H, m), 2. 91 (2H, t, J = 6. 4 Hz), 1. 49 (9H, s), 1. 44 (9H, s), 1. 19 (3H, t, J = 7. 3 Hz)

【実施例610】

5 N-(2-(2-クロロ-4-(N'-エチルグアニジノ)フェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例609で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物51. 7mgを得た(収率100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

10 δ : 9. 98 (1H, s), 8. 35 (3H, b r s), 8. 11 (1H, b r s), 7. 83 (2H, b r s), 7. 44 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 35 (1H, d, J = 2. 2 Hz), 7. 18 (1H, dd, J = 2. 2, 8. 3 Hz), 5. 00-3. 50 (2H, m), 3. 36-3. 15 (2H, m), 3. 10-2. 90 (2H, m), 1. 13 (3H, t, J = 7. 1 Hz)

15 【実施例611】

N-(2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-5-ニトロフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

実施例263で得られた化合物を出発原料とし、反応剤としてN-メチルベンジルアミンを用い、実施例264と同様にして標記化合物を得た(収率56%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$)

δ : 1. 47 (18H, s), 2. 73 (3H, s), 4. 19 (2H, s), 4. 93 (2H, s), 7. 07 (1H, d, J = 8. 9 Hz), 7. 26-7. 33 (5H, m), 8. 03-8. 09 (2H, m)

【実施例612】

25 N-(5-アミノ-2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

実施例611で得られた化合物を出発原料とし、実施例566と同様にして標記化合物を得た(収率91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.43 (18H, s), 2.48 (3H, s), 3.50 (2H, brs),
 3.91 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.45-6.47 (1H,
 m), 6.52-6.56 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)
 5 , 7.25-7.40 (5H, m)

【実施例613】

N-(2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-5-チオウレイドフェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例612で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標
 10 記化合物を得た(収率94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.46 (18H, s), 2.59 (3H, s), 4.02 (2H, s),
 4.96 (2H, s), 6.03 (2H, brs), 6.98-7.00 (1H,
 m), 7.03-7.08 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)
 15 , 7.26-7.37 (5H, m), 7.80 (1H, brs)

【実施例614】

N-(2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-5-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)アミン・三塩酸塩の合成

実施例613で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様に処理した
 20 後、得られた化合物を実施例5と同様にして標記化合物を得た(収率95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.41 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.12 (3H, s), 3.23
 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.94 (2H, s), 4.46 (2H, s),
 7.20-7.23 (2H, m), 7.34-7.46 (4H, m), 7.58
 25 (1H, dd, $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)
 z)

【実施例615】

N-(2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-5-(N'-tert-ブトキシカ

ルボニル-N''-エチルグアニジノ) フェニルメチル) イミノジカルボン酸ジ-
t-ブチルの合成

実施例 612 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 233 と同様にして標記化合物を得た (収率 58%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.05–1.11 (3H, m), 1.45 (18H, s), 1.53 (9H, s), 2.58 (3H, s), 3.32–3.45 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.92–7.17 (3H, m), 7.26–7.39 (5H, m)

10 **【実施例 616】**

N-(2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-5-(N'-エチルグアニジノ) フェニルメチル) アミン・三塩酸塩の合成

実施例 615 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た (収率 89%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.23 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.33 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.82 (2H, s), 4.54 (2H, s), 7.18–7.25 (3H, m), 7.34–7.48 (3H, m), 7.53 (1H, dd, $J=8.9, 2.3\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)

20 z)

【実施例 617】

N-(1-(2-メチル-3-ニトロフェニル)エチル)フタルイミドの合成

1-(2-メチル-3-ニトロフェニル)エタノールを出発原料とし、実施例 179 と同様にして標記化合物を得た (収率 52%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1.81 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.31 (3H, s), 5.69 (1H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{ Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.84 (4H, s), 7.9

7 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)

【実施例618】

N-(1-(2-メチル-3-ニトロフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

- 5 実施例617で得られた化合物を出発原料とし、実施例309と同様にして標記化合物を得た(収率85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.40 (9H, s), 1.41 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.46 (3H, s), 4.83 (1H, brs), 4.98-5.14 (1H, m),
10 7.31 (1H, dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)

【実施例619】

N-(1-(3-アミノ-2-メチルフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

- 15 実施例618で得られた化合物を出発原料とし、実施例566と同様にして標記化合物を得た(収率70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.41 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.42 (9H, s), 2.14 (3H, s), 3.61 (2H, brs), 4.74 (1H, brs), 4.9
20 8-5.15 (1H, m), 6.62 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz)

【実施例620】

N-(1-(2-メチル-3-チオウレイドフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

- 25 実施例619で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.39 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.41 (9H, s), 2.33 (3H, s), 4.89 (1H, br s), 4.90–5.03 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.24–7.34 (2H, m), 7.71 (1H, br s)

5 **【実施例621】**

N-(1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メチルフェニル)エチル)カルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例620で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物を得た(収率80%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.36–1.45 (3H, m), 1.40 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.42 (9H, s), 2.16 (3H, s), 3.02–3.18 (2H, m), 4.36 (1H, br s), 4.75 (1H, br s), 4.93–5.08 (1H, m), 6.73 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz)

15 **【実施例622】**

N-(1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メチルフェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例621で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を得た(収率92%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.43 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.62 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 2.29 (3H, s), 3.24–3.28 (2H, m), 4.88 (1H, q, $J=6.9$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J=7.9, 1.3$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J=7.9, 7.9$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J=7.9, 1.3$ Hz)

25 **【実施例623】**

N-(1-(3-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジン)

－2－メチルフェニル）エチル）カルバミン酸 t－ブチルの合成

実施例 6 1 9 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 3 3 と同様にして標記化合物を得た（収率 3 8 %）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

5 δ : 1. 00–1. 20 (3H, m), 1. 40 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 41 (9H, s), 1. 54 (9H, s), 2. 29 (3H, s), 3. 36–3. 45 (2H, m), 4. 80 (1H, brs), 4. 90–5. 10 (1H, m), 7. 10–7. 30 (2H, m)

【実施例 6 2 4】

10 N－（1－（3－（N’－エチルグアニジノ）－2－メチルフェニル）エチル）アミン・二塩酸塩の合成

実施例 6 2 3 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た（収率 9 2 %）。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

15 δ : 1. 22 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 62 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2. 28 (3H, s), 3. 31 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 87 (1H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 7. 34 (1H, dd, $J=7.6, 1.3\text{ Hz}$), 7. 45 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{ Hz}$), 7. 53 (1H, dd, $J=7.6, 1.3\text{ Hz}$)

20 **【実施例 6 2 5】**

N－ベンゾイル－4－チオウレイドベンジルアミンの合成

4－アミノ－N－ベンゾイルベンジルアミンを出発原料とし、実施例 1 2 0 と同様にして標記化合物 1 4 3. 5 mg を得た（収率 7 6 %）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

25 δ : 4. 44 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7. 20–7. 38 (5H, m), 7. 40–7. 58 (4H, m), 7. 89 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 9. 03 (1H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 9. 64 (1H, s)

【実施例 6 2 6】

N-ベンゾイル-4-(S-エチルイソチオウレイド)ベンジルアミンの合成

N-ベンゾイル-4-チオウレイドベンジルアミン (139.1 mg) および
アセトニトリル (10 ml) の混合物にヨウ化エチル (0.5 ml) を加え、3
時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル
5 で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナ
トリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー (展開液; クロロホルム: メタノール = 20:1) に付して
精製し、標記化合物 134.8 mg を得た (収率 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 1.36 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.67 (1H, brs), 2.
90-3.11 (2H, m), 4.46 (1H, brs), 4.60 (2H, d,
 $J=5.6\text{ Hz}$), 6.25-6.41 (1H, m), 6.91 (2H, brd,
 $J=8.3\text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.38-7.
15 .53 (3H, m), 7.75-7.83 (3H, m), 7.79 (2H, d,
 $J=6.6\text{ Hz}$)

【実施例 627】

N-ベンゾイル-4-(N'-t-ブトキシカルボニル-N''-エチルグアニジ
ノ)ベンジルアミンの合成

実施例 625 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 233 と同様にして標
20 記化合物 180.8 mg を得た (収率 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.10-1.21 (3H, m), 1.47 (9H, s), 3.32-3.
48 (2H, m), 4.62 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.62 (1H,
brs), 7.11 (2H, brs), 7.25-7.60 (6H, m), 7.
25 78-7.88 (2H, m), 10.70 (1H, brs)

【実施例 628】

N-ベンゾイル-3-(N'-エチルグアニジノ)ベンジルアミンの合成

実施例 627 で得られた化合物 (180.8 mg) およびトリフルオロ酢酸

(5 ml) の混合物を、室温下、30 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し標記化合物 46. 1 mg を得た (収率 34%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1. 06 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3. 11 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 40 (2H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 5. 30 (2H, brs), 6. 73 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7. 14 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7. 43-7. 58 (3H, m), 7. 86-7. 96 (2H, m), 8. 96 (1
10 H, t, $J=6.5\text{ Hz}$)

【実施例 629】

3-アミノ-N-ベンゾイルベンジルアミンの合成

N-ベンゾイル-3-ニトロベンジルアミンを出発原料とし、実施例 566 と同様にして標記化合物 985 mg を得た (収率 86%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 3. 69 (2H, s), 4. 55 (2H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 6. 39 (1H, brs), 6. 57-6. 60 (1H, m), 6. 67 (1H, s), 6. 72 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7. 13 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7. 37-7. 54 (3H, m), 7. 77 (1H, s), 7. 78 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)
20

【実施例 630】

N-ベンゾイル-3-チオウレイドベンジルアミンの合成

実施例 629 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 3 と同様にして標記化合物 147 mg を得た (収率 58%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 4. 48 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7. 08 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7. 22-7. 57 (8H, m), 7. 90 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 8. 98 (1H, brs), 9. 68 (1H, s)

【実施例 6 3 1】

N-ベンゾイル-3-(S-エチルイソチオウレイド) ベンジルアミンの合成

実施例 6 3 0 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 6 2 6 と同様にして標記化合物 3 9. 0 m g を得た (収率 9 3 %)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 3 5 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3. 0 0 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 5 2 (1H, brs), 4. 5 9 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 6. 5 0 (1H, brs), 6. 8 5 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6. 9 0 (1H, s), 7. 0 1 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7. 2 7 (1H, dd, $J=8.1, 7.6\text{ Hz}$), 7. 3 8-7. 5 0 (3H, m), 7. 7 6-7. 7 9 (2H, m)

10

【実施例 6 3 2】

N-ベンゾイル-3-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ) ベンジルアミンの合成

15 実施例 6 2 9 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 3 3 と同様にして標記化合物 5 7 m g を得た (収率 5 9 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1. 0 3-1. 2 0 (3H, m), 1. 4 7 (9H, s), 3. 3 0-3. 4 2 (2H, m), 4. 6 1 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 4. 8 8 (1H, brs), 6. 9 1 (1H, brs), 6. 9 2-7. 2 0 (4H, m), 7. 2 6-7. 5 5 (5H, m), 7. 8 2 (2H, d, $J=6.9\text{ Hz}$)

20

【実施例 6 3 3】

N-ベンゾイル-3-(N'-エチルグアニジノ) ベンジルアミン・一塩酸塩の合成

25 実施例 6 3 2 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物 3 1. 7 m g を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1. 1 4 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3. 2 1-3. 3 8 (2H, m),

4. 50 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 7. 10 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 7. 19 (1H, s), 7. 24 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7. 34–7. 71 (5H, m), 7. 75–7. 79 (3H, m), 9. 04 (1H, br s), 9. 46–9. 59 (1H, m)

5 【実施例634】

1-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)エタノールの合成

2-メトキシ-5-ニトロベンズアルデヒド (450 mg) のトルエン溶液 (30 ml) に、トリメチルアルミニウムのヘキサン溶液 (3. 0 ml) を氷冷下にて滴下した。室温下、1時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) に付して精製し、標記化合物 385 mg を得た (収率 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 1. 51 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2. 25 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 3. 96 (3H, s), 5. 12–5. 23 (1H, m), 6. 93 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8. 18 (1H, dd, $J=9.2, 2.6$ Hz), 8. 35 (1H, d, $J=2.6$ Hz)

【実施例635】

20 N-((1-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル))エチル)フタルイミドの合成

実施例634で得られた化合物を出発原料とし、実施例179と同様にして標記化合物 358 mg を得た (収率 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25 δ : 1. 87 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 3. 87 (3H, s), 5. 82 (1H, q, $J=7.3$ Hz), 6. 89 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7. 70 (2H, dd, $J=5.3, 3.0$ Hz), 7. 81 (2H, dd, $J=5.3, 3.0$ Hz), 8. 21 (1H, dd, $J=9.2, 2.7$ Hz), 8. 5

4 (1H, d, J = 2.7 Hz)

【実施例636】

N-(1-(5-アミノ-2-メトキシフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

- 5 実施例635で得られた化合物を出発原料とし、実施例309と同様にしてN-(1-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルを得た。得られたニトロ体を実施例2と同様にして反応を行ない標記化合物165mgを得た(収率58%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

- 10 δ: 1.39 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.42 (9H, s), 3.40 (2H, brs), 3.79 (3H, s), 4.78-4.90 (1H, m), 5.28-5.41 (1H, m), 6.52-6.60 (2H, m), 6.71 (1H, d, J = 8.4 Hz)

【実施例637】

- 15 N-(1-(2-メトキシ-5-チオウレイドフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例636で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物110mgを得た(収率90%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

- 20 δ: 1.38 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.41 (9H, s), 3.87 (3H, s), 4.90-5.01 (1H, m), 5.02-5.09 (1H, m), 5.91 (2H, brs), 6.88 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.05-7.17 (2H, m), 7.58 (1H, s)

【実施例638】

- 25 N-(1-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メトキシフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチル・ヨウ化水素酸塩の合成

実施例637で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物129mgを得た(収率81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.36 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.39 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.42 (9H, s), 3.02 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.83 (3H, s), 4.82–4.95 (1H, m), 5.10–5.28 (1H, m), 6.73–7.01 (3H, m)

【実施例639】

N-(1-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メトキシフェニル)エチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例638で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物112.6mgを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1.33 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.52 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.22–3.40 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.50–4.71 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.49 (1H, s), 8.55 (2H, brs), 9.18 (1H, brs), 9.74 (1H, brs), 11.56 (1H, brs)

【実施例640】

N-(1-(5-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ)-2-メトキシフェニル)エチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例636で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記化合物66mgを得た(収率62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.06 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.38 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.42 (9H, s), 1.53 (9H, s), 3.31–3.46 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.53 (1H, brs), 4.90–5.03 (1H, m), 5.07 (1H, brs), 6.86 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.02–7.12 (2H, m), 10.50 (1H, brs)

【実施例641】

N-(1-(5-(N'-エチルグアニジノ)-2-メトキシフェニル)エチル)
アミン・二塩酸塩の合成

実施例640で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化
 5 合物58.8mgを定量的に得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ: 1.15 (3H, t, J=6.9Hz), 1.49 (3H, d, J=6.8
 Hz), 3.28 (2H, dq, J=6.0, 6.9Hz), 3.88 (3H,
 s), 4.52-4.65 (1H, m), 7.14 (1H, d, J=8.6Hz)
 10 , 7.18-7.26 (1H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.4
 3-7.58 (2H, m), 7.66-7.78 (1H, m), 8.36 (2H,
 brs), 9.59 (1H, brs)

【実施例642】

N-(2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)-5-ニトロフェニルメチル)
 15 イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例446で得られた化合物(540mg)、炭酸カリウム(1.96g)およ
 びアセトニトリル(30ml)の混合物に塩化アセチル(890mg)を加え2
 4時間加熱還流した。反応液に酢酸エチルを加え、水洗後硫酸マグネシウムで乾
 燥し、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 20 (展開液; 塩化メチレン: 酢酸エチル=5:1)に付して精製し、標記化合物
 (330mg)を得た(収率55%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.50 (18H, s), 1.84 (3H, s), 3.23 (3H, s),
 4.79 (2H, s), 7.33 (1H, d, J=8.4Hz), 8.12 (1
 25 H, d, J=2.3Hz), 8.19 (1H, dd, J=8.4, 2.3Hz)

【実施例643】

N-(2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)-5-アミノフェニルメチル)
イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチルの合成

実施例642で得られた化合物を出発原料とし、実施例2と同様にして標記化合物を得た(収率96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.48 (18H, s), 1.80 (3H, s), 3.15 (3H, s),
 5 3.77 (2H, brs), 4.64 (1H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 4.6
 5 (1H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 6.45 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$),
 6.55 (1H, dd, $J=8.3, 2.3\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=$
 8.3Hz)

【実施例644】

10 N-(2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)-5-チオウレイドフェニルメ
 チル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

実施例643で得られた化合物を出発原料とし、実施例120と同様にして標記化合物を得た(収率80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 1.48 (18H, s), 1.83 (3H, s), 3.19 (3H, s),
 4.70 (1H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 4.71 (1H, d, $J=17.2$
 Hz), 6.26 (2H, brs), 7.14-7.26 (3H, m), 8.3
 2 (1H, brs)

【実施例645】

20 N-(2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)-5-(S-エチルイソチオウ
 レイド)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-*t*-ブチルの合成

実施例644で得られた化合物を出発原料とし、実施例95と同様にして標記化合物を得た(収率83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25 δ : 1.35 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.45 (18H, s), 1.8
 2 (3H, s), 2.90-3.15 (2H, m), 3.18 (3H, s), 4.
 53 (2H, brs), 4.69 (1H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 4.70
 (1H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 6.76 (1H, brs), 6.79-6.

9.2 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J=7.9$ Hz)

【実施例646】

N-(2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)-5-(S-エチルイソチオウ
レイド)フェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

- 5 実施例645で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を得た(収率53%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1.43 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.37 (3H, s), 3.26
(2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.44 (3H, s), 4.12 (1H, d,
10 $J=14.2$ Hz), 4.14 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 7.50-7.
60 (3H, m)

【実施例647】

N-(2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)-5-(N'-t-ブトキシカ
ルボニル-N''-エチルグアニジノ)フェニルメチル)イミノジカルボン酸ジ-

- 15 t-ブチルの合成

実施例643で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記化合物を得た(収率69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.19 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.47 (27H, s), 1.8
20 2 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.30-3.44 (2H, m), 4.
70 (1H, d, $J=16.8$ Hz), 4.71 (1H, d, $J=16.8$ Hz)
, 6.85-7.05 (2H, m), (7.08, 1H, d, $J=7.6$ Hz)

【実施例648】

N-(2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)-5-(N'-エチルグアニジ
25 ノ)フェニルメチル)アミン・二塩酸塩の合成

実施例647で得られた化合物を出発原料とし、実施例5と同様にして標記化合物を得た(収率27%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ : 1. 24 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2. 36 (3H, s), 3. 34 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3. 42 (3H, s), 4. 09 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 4. 12 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 7. 43-7. 53 (3H, m)

5 【実施例649】

2-ジメチルアミノ-3-ニトロ安息香酸の合成

2-ブロモ-3-ニトロ安息香酸を出発原料とし、実施例264と同様にして標記化合物4. 8gを得た(収率96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 2. 99 (6H, s), 7. 56 (1H, dd, $J=7.9, 7.9$ Hz), 7. 91 (1H, dd, $J=7.9, 1.7$ Hz), 8. 60 (1H, dd, $J=7.9, 1.7$ Hz)

FAB-MS (m/z) 211 (M^++1)

【実施例650】

15 (2-ジメチルアミノ-3-ニトロフェニル)メタノールの合成

実施例650で得られた化合物を出発原料とし、実施例132と同様にして標記化合物4. 23gを得た(収率94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ : 2. 80 (6H, s), 3. 16-3. 28 (1H, m), 4. 80 (2H, d, $J=4.4$ Hz), 7. 19 (1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz), 7. 53-7. 61 (2H, m)

FAB-MS (m/z) 197 (M^++1)

【実施例651】

N-(2-ジメチルアミノ-3-ニトロフェニルメチル)フタルイミドの合成

25 実施例650で得られた化合物を出発原料とし、実施例179と同様にして標記化合物4. 4gを得た(収率63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2. 84 (6H, s), 4. 99 (2H, s), 7. 09 (1H, dd, J

= 7.9, 7.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.74-7.79 (2H, m), 7.87-7.91 (2H, m)

MS (m/z) 325 (M⁺)

5 【実施例652】

N-(2-ジメチルアミノ-3-ニトロフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例651で得られた化合物を出発原料とし、実施例309と同様にして標記化合物3.74gを得た(収率94%)。

10 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.46 (9H, s), 2.77 (6H, s), 4.42 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.02 (1H, brs), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.52 (2H, d, J = 7.9 Hz)

MS (m/z) 295 (M⁺)

15 【実施例653】

N-(3-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ)-2-ジメチルアミノフェニルメチル)カルバミン酸t-ブチルの合成

実施例652で得られた化合物を出発原料とし、実施例233と同様にして標記化合物を得た(収率71%)。

20 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.06-1.25 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.51 (9H, s), 2.78 (6H, s), 3.32-3.48 (2H, m), 4.28-4.43 (2H, m), 4.67-5.33 (2H, m), 6.55-6.68 (1H, m), 6.94 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.05-7.

25 23 (2H, m)

FAB-MS (m/z) 436 (M⁺+1)

【実施例654】

N-(3-(N'-エチルグアニジノ)-2-ジメチルアミノフェニルメチル)

アミン・三塩酸塩の合成

実施例 6 5 3 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

5 δ : 1. 2 2 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2. 9 0 (3H, s), 2. 9 1 (3H, s), 3. 3 3 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 3 2 (2H, s), 7. 3 7-7. 5 8 (3H, m)

【実施例 6 5 5】

N-(5-(N'-t-ブトキシカルボニル-N"-エチルグアニジノ)-2-

10 ヒドロキシフェニルメチル)カルバミン酸-t-ブチルの合成

実施例 3 3 8 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 2 と同様にして標記化合物を得た (収率 7 4 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

15 δ : 1. 0 6 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 4 6 (9H, s), 1. 5 2 (9H, s), 3. 3 2-3. 4 0 (2H, m), 4. 1 9 (2H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 5. 2 2-5. 3 0 (1H, m), 6. 8 8-7. 0 8 (3H, m)

【実施例 6 5 6】

N-(5-(N'-エチルグアニジノ)-2-ヒドロキシフェニルメチル)アミ

ン・二塩酸塩の合成

20 実施例 6 5 5 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 5 と同様にして標記化合物を得た (収率 7 7 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

25 δ : 1. 2 1 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3. 2 9 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 1 7 (2H, s), 7. 0 2-7. 0 4 (1H, m), 7. 2 2-7. 2 6 (2H, m)

試験例**【試験例 1】**

現在までに知られている3種類のNOSアイソフォームに対する本発明化合物の阻害作用を、既存のNOS阻害剤と比較検討した。

対照化合物として、

L-NNA,

5 L-CPA,

L-MIN,

L-EIN,

L-NAME,

N^ε-amino-L-arginine (L-AA),

10 L-NIO,

N^ε-monomethyl-L-arginine (L-NMMA)

を使用した。

以下の手順で各粗酵素標品を調製した (Nagafuji et al., Neuroreport 6, 1541-1545, 1995)。

- 15 N-cNOSの粗酵素標品は以下の手順で調製した。無処置の雄性Sprague Dawley (SD)系ラット(体重300-400g)を断頭し、素早く全脳を取り出し、氷上で大脳皮質を分取した。次いで、5倍量の50mM Tris-HCl, 1mM DTT (pH 7.4)溶液を加え、3分間ホモゲナイズし、これを1,000×gで10分間遠心した。得られた上清を、100,000×gで60分間遠心し、最終的に得られた上清の可溶性細胞質画分をN-cNOSの粗酵素標品とした。
- 20

E-cNOSの粗酵素標品は以下の手順で調製した。

- ウシ肺動脈血管内皮細胞株(CPAE)を20%FBS含有のMEM培地中で培養した。数日後、これを0.25%trypsin, 1mM EDTA溶液で
- 25 フラスコから剥離し、FBSを適量添加した後、1,000rpmで10分間遠心した。沈渣の細胞にカルシウムとマグネシウムを含まないリン酸緩衝液(pH 7.4)を適量加え、1,000rpmで10分間遠心した。同一操作を繰り返して細胞を洗浄した後、1% Triton X-100と1mM DTTを含む

50mM Tris-HCl (pH 7.4)を加え、1時間水中放置した。続いて、3分間ホモゲナイズした後、攪拌を繰り返しながら30分間水中放置した。最終的に100,000×gで60分間遠心して得られた上清をeNOSの粗酵素標品とした。iNOSの粗酵素標品は以下の手順で調製した。LPS

5 (10mg/kg)をラットに腹腔内投与し、6時間後に経心的に10U/mlのヘパリン含有の生理食塩水でかん流した後、肺を摘出した。次いで、5倍容量の50mM Tris-HCl, 1mM DTT (pH 7.4)溶液を加え、3分間ホモゲナイズし、これを1,000×gで10分間遠心した。得られた上清を、今度は100,000×gで60分間遠心し、最終的に得られた上清の可溶性細胞質画分をiNOSの粗酵素標品とした。

NOS活性は、基本的に本発明者らが報告した方法に従い、基質の一つであるL-[³H] arginineから反応産物の一つであるL-[³H] citrullineへの変換量を定量することによって測定した(Nagafuji et al., in Brain Edema IX (Ito et al. ed s.) 60, pp. 285-288, 1994; Nagafuji et al., Neuroreport 6, 1541-1545, 1995)。

反応液は、100nM L-[³H] arginine, 粗酵素標品(10-30μg/ml蛋白), 1.25mM CaCl₂, 1mM EDTA, 10μg/ml calmodulin, 1mM NADPH, 100μM tetrahydrobiopterine, 10μM FAD, 10μM FMN, 50mM Tris-HCl (pH 7.4)から構成され、これに、本発明の化合物、あるいは対照化合物を加えた。

L-[³H] arginineを加えて反応を開始し、37℃で10分間インキュベーションした後、50mM Tris-HCl (pH 5.5), 1mM EDTAを2ml加え、水中に置いて反応を停止させた。反応溶液を陽イオン交換樹脂カラム(Dowex AG50WX-8, Na⁺ form, 3.2ml)に通して、未反応で残存する基質L-[³H] arginineと反応産物であるL-[³H] citrullineを分離した。この溶出液と、さらに一定量

の蒸留水をカラムに通して得た溶出液をミニバイアルに入れ、L- ^3H citrullineを回収した。その後、シンチレーターを加え、放射能を液体シンチレーションカウンターで計測し、L- ^3H citrullineを定量した。

- 5 N-cNOSとE-cNOSの活性は、 CaCl_2 とcalmodulinの存在下で検出される活性から CaCl_2 とcalmodulinの非存在下で検出される活性を差し引いて求めた。iNOSの活性は、 CaCl_2 とcalmodulinの非存在下で検出した。粗酵素標品中の蛋白濃度は、バイオラッド社のマイクロアッセイキットを用いて決定した。実験は、すべてデュプリケートで
- 10 行った。

表49、表50、表51に、1回から4回の独立した実験で得られた試験化合物の各NOSアイソフォームに対する IC_{50} 値（50%活性阻害に必要な濃度）の平均値と、選択性を示す指標として、各 IC_{50} 値の比を表示した。

表 4 9

三種類のNOSアイソフォームに対する試験化合物の阻害作用と選択性

実施例番号 または 対照化合物	I C ₅₀ 値 (nM)			I C ₅₀ 値の比		
	<i>N</i> -cNOS (Type 1)	<i>E</i> -cNOS (Type 3)	<i>i</i> NOS (Type 2)	<i>E</i> -cNOS / <i>N</i> -cNOS	<i>i</i> NOS / <i>N</i> -cNOS	<i>E</i> -cNOS / <i>i</i> NOS
96	2.1	198.3	28.6	94.4	13.6	6.9
122	3.8	3,525.3	24,649.9	927.7	6486.8	0.1
175	4.0	199.8	n.d.	50.0	n.d.	n.d.
270	4.3	3,586.1	4528.7	834.0	1053.2	0.8
131	4.5	481.1	78.2	106.9	17.4	6.2
324	4.8	2,305.6	8728.2	480.3	1818.4	0.3
171	5.0	29.2	n.d.	5.8	n.d.	n.d.
104	5.2	117.8	86.5	22.7	16.6	1.4
28	5.5	n.d.	32.7	n.d.	5.9	n.d.
L-MIN	5.7	152.0	247.6	26.7	43.4	0.6
14	5.9	n.d.	3,681.3	n.d.	623.9	n.d.
21	5.9	n.d.	2,606.2	n.d.	441.7	n.d.
411	5.9	341.3	n.d.	57.8	n.d.	n.d.
452	6.4	3631.7	6,963.2	567.5	1088.0	0.5
137	7.1	484.6	n.d.	68.3	n.d.	n.d.
7	7.6	42.4	2,123.2	5.6	279.4	0.02
162	7.9	575.7	n.d.	72.9	n.d.	n.d.
173	8.2	24.1	n.d.	2.9	n.d.	n.d.
L-EIN	8.4	732.2	6,760.8	87.2	804.9	0.1
458	8.4	4101.1	n.d.	488.2	n.d.	n.d.
47	8.8	72.9	n.d.	8.3	n.d.	n.d.
112	10.8	407.6	n.d.	37.7	n.d.	n.d.
177	11.6	510	n.d.	44.0	n.d.	n.d.
317	12.2	238.6	n.d.	19.6	n.d.	n.d.
167	13.3	365.8	n.d.	27.5	n.d.	n.d.
169	14.0	41.5	n.d.	3.0	n.d.	n.d.
12	14.2	538.5	239.3	37.9	16.9	2.3
L-NNA	16.9	68.2	3,464.3	4.0	205.0	0.02
288	19.9	1263.8	n.d.	63.5	n.d.	n.d.
26	20.9	430.5	1,345.9	20.6	64.4	0.3
376	21.3	338.6	n.d.	15.9	n.d.	n.d.
153	22.2	422.8	n.d.	19.0	n.d.	n.d.
528	22.8	436.2	n.d.	19.1	n.d.	n.d.
5	23.4	429.2	448.7	18.3	19.2	1.0
372	23.6	359.9	n.d.	15.3	n.d.	n.d.
538	24.4	2543.3	305.9	104.2	12.5	8.3

(注) 「n.d.」は測定しなかったことを意味する。

表 5 0

三種類のNOSアイソフォームに対する試験化合物の阻害作用と選択性

実施例番号 または 対照化合物	I C ₅₀ 値 (nM)			I C ₅₀ 値の比		
	<i>N</i> -cNOS (Type 1)	<i>E</i> -cNOS (Type 3)	<i>i</i> NOS (Type 2)	<i>E</i> -cNOS / <i>N</i> -cNOS	<i>i</i> NOS / <i>N</i> -cNOS	<i>E</i> -cNOS / <i>i</i> NOS
L-CPA	27.3	986.6	7,153.9	36.1	262.0	0.1
52	35.2	483.5	2,760.6	13.7	78.4	0.2
298	36.4	4141.6	n.d.	113.8	n.d.	n.d.
160	36.6	477.2	n.d.	13.0	n.d.	n.d.
144	37.5	898.2	n.d.	24.0	n.d.	n.d.
151	37.6	262.3	n.d.	7.0	n.d.	n.d.
482	39.7	1992.1	n.d.	50.2	n.d.	n.d.
438	41.3	6946	n.d.	168.2	n.d.	n.d.
142	44.0	662.6	n.d.	15.1	n.d.	n.d.
337	44.8	5201.8	15473.6	116.1	345.4	0.3
355	46.0	662.5	n.d.	14.4	n.d.	n.d.
533	46.1	3771.3	n.d.	81.8	n.d.	n.d.
305	53.9	1706.9	n.d.	31.7	n.d.	n.d.
236	56.8	325.2	n.d.	5.7	n.d.	n.d.
226	57.9	1,436.8	n.d.	24.8	n.d.	n.d.
110	58.1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
238	63.9	1164.3	n.d.	18.2	n.d.	n.d.
54	67.0	n.d.	5,023.4	n.d.	75.0	n.d.
300	69.8	492.0	n.d.	7.0	n.d.	n.d.
258	72.7	1085.8	n.d.	14.9	n.d.	n.d.
374	77.1	1288.8	n.d.	16.7	n.d.	n.d.
L-NAME	79.4	923.0	13,533.1	11.6	170.4	0.1
19	88.4	n.d.	2,404.4	n.d.	27.2	n.d.
234	88.8	1167.2	n.d.	13.1	n.d.	n.d.
543	95.0	3120.6	n.d.	32.8	n.d.	n.d.
267	99.6	50,081.6	4,788.8	502.8	48.1	10.5
350	105.7	15,842.9	58,397.6	149.9	552.5	0.3
281	107.9	1,620.2	n.d.	15.0	n.d.	n.d.
39	116.4	n.d.	22,856.0	n.d.	196.4	n.d.
41	121.0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
193	127.8	1,541.9	n.d.	12.1	n.d.	n.d.
L-AA	152.5	167.0	1,281.0	1.1	8.4	0.1
341	160.2	874.0	n.d.	5.5	n.d.	n.d.
30	162.6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
60	170.6	n.d.	6,745.3	n.d.	39.5	n.d.
367	193.4	3,707.3	n.d.	19.2	n.d.	n.d.
285	198.9	7,305.4	n.d.	36.7	n.d.	n.d.

(注) 「n.d.」は測定しなかったことを意味する。

表 5 1

三種類のNOSアイソフォームに対する試験化合物の阻害作用と選択性

実施例番号 または 対照化合物	I C ₅₀ 値 (nM)			I C ₅₀ 値の比		
	<i>N</i> -cNOS (Type 1)	<i>E</i> -cNOS (Type 3)	<i>i</i> NOS (Type 2)	<i>E</i> -cNOS / <i>N</i> -cNOS	<i>i</i> NOS / <i>N</i> -cNOS	<i>E</i> -cNOS / <i>i</i> NOS
L-NIO	277.0	1,226.3	457.8	4.4	1.7	2.7
339	280.5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
34	280.8	n.d.	6,760.8	n.d.	24.1	n.d.
185	298.6	3,165.1	n.d.	10.6	n.d.	n.d.
L-NMMA	337.8	489.9	3,480.9	1.5	10.3	0.1

(注) 「n.d.」は測定しなかったことを意味する。

表 4 9、表 5 0、表 5 1 より、以下の 4 点が明らかである。

1. 実施例 2 8、9 6、1 0 4、1 2 2、1 3 1、1 7 1、1 7 5、2 7 0、3 2 4 の化合物は、既存の NOS 阻害剤の中では最強の *N*-cNOS 阻害活性を示した L-MIN よりも強い阻害活性を有する。
2. 実施例 9 6、1 2 2、1 3 1、1 7 5、2 6 7、2 7 0、2 9 8、3 2 4、3 3 7、3 5 0、4 3 8、4 5 2、4 5 8、4 6 6、4 7 3、5 3 8、5 6 0 の化合物は、*E*-cNOS との選択性に於いて、既存の NOS 阻害剤の中では最も優れた *N*-cNOS 選択的阻害活性を示した L-EIN に優る *N*-cNOS 選択的阻害活性を有する。
3. 実施例 1 2、2 8、9 6、1 0 4、1 3 1 の化合物は、既存の NOS 阻害剤の中では最強の *i*NOS 阻害作用を示した L-MIN よりも強い *i*NOS を有する。
4. 実施例 9 6、1 3 1、2 6 7、5 3 8 の化合物は、*E*-cNOS との選択性に於いて、既存の NOS 阻害剤の中では最も優れた *i*NOS 選択的阻害活性を示した L-NIO に優る *i*NOS 選択的阻害活性を有する。

【試験例 2】

本発明化合物を用いて、ラットの局所脳虚血モデルに対する作用を検討した。

ラット左中大脳動脈 (middle cerebral artery, MC

A) 閉塞による局所脳虚血モデルは、本発明者らが報告した方法に従って作製した (Nagafuji et al., *Neurosci. Lett.* 147, 159-162, 1992; Nagafuji et al., in *Brain Edema IX* (Ito et al. eds.) 60, pp. 285-288, 1994, Springer-Verlag; Nagafuji et al., *Neuroreport* 6, 1541-1545, 1995)。

即ち、8～9週齢の雄性SD系ラットを2%ハロセン(70%N₂O, 30% O₂で希釈)吸入にて麻酔導入、1%ハロセン吸入にて維持し、右大腿静脈に薬物投与用のポリエチレンカテーテルを装着した。次いで、手術台上に側臥位に固定し、左外耳孔と外眼角の中間に線上皮肉切開をおき、側頭筋の前縁に沿って下方は頬骨弓まで切開した後、側頭筋を双極性凝固器を用いて摘出した。手術用顕微鏡下で、側頭骨底部の奥に認められ側頭筋内側を走行する三叉神経第3枝が出る卵円孔と眼窩裂の中間に、刃を氷冷した生理食塩水に浸しておいたマイクロドリルで径3mm位の小孔を開けた。薄い骨を一層残し、マイクロフックとマイクロ持針器を用いてこれを除去した。

続いて、27G針とマイクロフックを用いて硬膜とクモ膜を僅かに切り、レンズ核線条体動脈(lenticulostriate artery, LSA)との分岐部よりも末梢側の位置でMCA本幹をミニクリップを用いて閉塞した。

次いで、永久閉塞モデルの場合はミニクリップの中枢側のMCA本幹とLSAを双極性凝固器を用いて焼灼切断した。一時的閉塞モデルの場合はミニクリップによる閉塞のみを行い、再かん流させる際は手術用顕微鏡下でミニクリップを取り外した。

対照溶媒(0.9%生理食塩水、10μl/h)あるいは実施例96の化合物(0.12～3.6μg/kg)は、MCA閉塞後に右大腿静脈から投与し、引き続きこれに接続したAlzetの浸透圧ポンプをラットの皮下に埋め込み、持続投与を開始した(0.01～0.3μg/kg/min)。最後に、抗生剤含有の生理食塩水に浸しておいたゼルフォームを手術腔内に充填して創を閉じ、動物を個別ゲージに戻した。

脳浮腫形成の指標である脳内水分含量の測定は、乾燥重量法で行なった (Nagafuji et al., Neurosci. Lett. 147, 159-162, 1992)。即ち、MCA閉塞48時間後にラットを断頭し、60秒以内に
5 取り出した左右大脳半球の湿重量をそれぞれ化学天秤で90秒以内に測定した。その後、105℃のオープン中で3日間乾燥し、乾燥重量を測定した。脳内水分含量は、 $[(\text{湿重量} - \text{乾燥重量}) / (\text{湿重量}) \times 100\%]$ で求め、健常側(右)大脳半球に対する患塞側(左)大脳半球内水分含量の比率を図1に示した。

また、脳梗塞巣縮小作用を評価する実験では、3時間のMCA閉塞と24時間の再かん流後にラットを断頭し、取り出した全脳の前頭葉から2mm間隔の冠状
10 断連続切片を6枚作成した (Nagafuji et al., Neuroreport 6, 1541-1545, 1995)。これらを37℃の2, 3, 5-triphenyltetrazolium hydrochloride (TTC) の生理食塩水溶液(2%)中で30分間インキュベートした後、各切片の表と裏の写真撮影を行った。写真の画像をスキャナーで取り込み、浮腫形成による梗塞巣面積の過大評価を避けるためにコンピューター上で画像解析用ソフト
15 (NIH Image)を用いて、 $[(\text{患塞側大脳半球内梗塞巣の面積}) = (\text{健常側大脳半球内正常域の面積}) - (\text{患塞側大脳半球内正常域の面積})]$ にしたがって、各切片における梗塞巣の面積を定量した。

また梗塞巣の体積は、 $[(\text{梗塞巣の面積}) \times (1\text{mm})]$ で求められる体積の
20 総和として図2に表示した。

実験成績は、全て平均値±標準誤差で表示し、各群の動物数を括弧内に示した。統計学的解析は、パラメトリックなDunnett型多重比較検定を行い、危険率(P値)が0.05未満である場合を統計学的に有意であると見なした。図
1に示す様に、MCA閉塞48時間後に生理食塩水投与群の患塞側大脳半球内の水分含量は、健常側内のそれに対して約103.8%に増大し、明らかな浮腫形成を示した。この水分含量の増大は、実施例96の化合物の投与により用量依存的に改善され、 $3.6\mu\text{g/kg}$ の静脈内投与に続く $0.3\mu\text{g/kg/min}$ の持続投与群では約102.1%にまで減少し、統計学的にも1%未満の危険率
25

で有意であった。なお、生理食塩水投与群の健常側大脳半球内の水分含量は、79.29±0.06%であった。

図2に示す様に、3時間のMCA閉塞と24時間の再かん流により、左大脳半球内の背側線条体領域と大脳皮質の広範な領域に約104.2mm³の梗塞巣の形成が観察された。この梗塞巣の形成は、実施例96の化合物の投与により用量依存的に改善され、3.6μg/kgの静脈内投与に続く0.3μg/kg/minの持続投与群では約79.7%減少し、統計学的にも1%未満の危険率で有意であった。

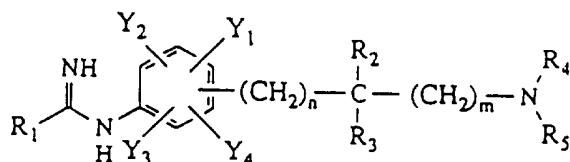
10 以上の実験成績は、実施例96をはじめとする本発明化合物が、脳血管障害の治療目的として有効かつ好ましい利点を提供することを開示するものである。

産業上の利用の可能性

15 本発明化合物は、既存のNOS阻害剤よりも強いN-cNOS阻害活性またはiNOS阻害活性を示し、あるいは、NOSのアイソフォームの中でも特にN-cNOSまたはiNOSに選択的な阻害作用を有し、脳血管障害、特に閉塞性脳血管障害における病態を始めとして、頭部外傷、痙攣、頭痛や痛み、モルヒネ耐性や依存、アルツハイマー病、パーキンソン氏病、敗血症ショック、慢性関節リウマチ、変形性関節症、ウイルス性または非ウイルス性感染症、糖尿病に対する治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 一般式(1)



(1)

(式中、

R_1 は、 SR_6 または NR_7R_8 を示し；

5 ここで、 R_6 は、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基を示し；

R_7 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～8のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数3～6のアルキニル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、または、ニトロ基を示し；

R_8 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を示し；

15 R_2 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基、カルボキシル基を示すか、または、 R_3 と一緒に3～8員環を形成してもよい；

R_3 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を示すか、または、 R_2 と一緒に3～8員環を形成してもよい；

20 R_4 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアシル基、窒素原子上におい

て直鎖もしくは分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～8のアルキル基またはニトロ基で置換されていてもよいアミノ基を示すか、または、 R_5 と一緒に3～8員環を形成してもよい；

- 5 R_5 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニルアミノ基、アミノ基を示すか、または、 R_4 と一緒に3～8員環を形成してもよい；

- 10 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 は、同一または異なってもよく、各々、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基、 NY_5Y_6 、 COY_7 を示し；

- ここで、 Y_5 、 Y_6 は、同一または異なってもよく、各々、水素原子、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基、炭素数1～8のアシル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基を示すか、または、一緒に3～8員環を形成してもよい；

また、 Y_7 は、水素原子、水酸基、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基、 NY_5Y_6 を示す；

- 25 ここで、 Y_5 、 Y_6 は、同一または異なってもよく、各々、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基を示す；

n 、 m は、各々、0または1の整数を示す)

で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

2. 一般式(1)において、

5 R_1 が、 SR_6 であり、ここで、 R_6 は、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基であり；

10 R_2 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、カルボキシル基であるか、または、 R_3 と一緒になって3～8員環を形成し；

R_3 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_2 と一緒になって3～8員環を形成し；

15 R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアシル基または、窒素原子上において直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～8のアルキル基またはニトロ基で置換されていてもよいアミノ基であるか、または、 R_5 と一緒になって3～8員環を形成し；

20 R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基であるか、または、 R_4 と一緒になって3～8員環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直

鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 OY_7 であり；

- ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、置換基を有しているもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または、
 5 は環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、炭素数 1～8 のアシル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシカルボニル基であるか、または、一緒になって 3～8 員環を形成してもよい；
 また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシ基または、
 10 NY_5Y_6 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基である；

- 15 n 、 m が、各々、0 または 1 の整数である請求項 1 記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

3. 一般式 (1) において、

R_1 が、 SR_6 であり、ここで、 R_6 は、置換基を有しているもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であり；

- 20 R_2 、 R_3 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるか、または、 R_2 、 R_3 が、一緒になって 3～8 員環を形成し；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

- Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、
 25 ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3 個のハロゲン原子で置換されているもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または、1～3 個のハロゲン原子で置換されているもよい環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 2～6 のアルケニル

基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 2～6 のアルキニル基または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 COY_7 であり；

- 5 ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、炭素数 1～8 のアシル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシカルボニル基であるか、または、一緒になって 3～8 員環を形成してもよい；
- 10 また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；
- ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、
- 15 直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基である；
- n 、 m が、各々、0 または 1 の整数である請求項 1 記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

4. 一般式 (1) において、

- 20 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；
- R_1 が、メチルチオ基またはエチルチオ基であり；
- R_2 が、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるか、または、 R_3 と一緒に 3～8 員環を形成し；
- R_3 が、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるか、
- 25 または、 R_2 と一緒に 3～8 員環を形成し；
- R_4 、 R_5 が、水素原子であり；
- Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3

個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または、1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 2～6 のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 2～6 のアルキニル基または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 COY_7 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、炭素数 1～8 のアシル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコシカルボニル基であるか、または、一緒になって 3～8 員環を形成してもよい；

また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基である；

n 、 m が、各々、0 または 1 の整数である請求項 1 記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

5. 一般式 (1) において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；

R_1 が、メチルチオ基またはエチルチオ基であり；

R_2 、 R_3 が、水素原子であり；

R_4 が、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるか、または、 R_5 と一緒に 3～8 員環を形成し；

R_5 が、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるか、

または、 R_4 と一緒にあって3～8員環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されているもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6の

- 5 アルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されているもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、置換基を有しているもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、C
10 OY_7 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、置換基を有しているもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、炭素数1～8のアシル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基であるか、または、一緒にあって3～8員環を形成してもよい；

- 15 また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

- 20 ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；

n 、 m が、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

- 25 6. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；

R_1 が、メチルチオ基または、エチルチオ基であり；

R_2 が、水素原子または、メチル基または、エチル基であり；

R_3 が、水素原子または、メチル基であり；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

- 5 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されているもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されているもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、置換基を有しているもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 C
10 OY_7 であり；

- ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、置換基を有しているもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、炭素数1～8のアシル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基であるか、または、一緒になって3～8員環を形成してもよい；
15 また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、
20 NY_5Y_6 であり；

- ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；
 n 、 m が、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。
25

7. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 p -置換であり；

R_1 が、メチルチオ基または、エチルチオ基であり；

R_2 が、水素原子または、メチル基または、エチル基であり；

R_3 が、水素原子または、メチル基であり；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、

- 5 ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されているもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されているもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、置換基を
- 10 有しているもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 $C O Y_7$ であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、置換基を有しているもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または

- 15 は環状の炭素数3～6のアルキル基または、炭素数1～8のアシル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコシカルボニル基であるか、または、一緒になって3～8員環を形成してもよい；

また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が

- 20 が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；

- 25 n 、 m が、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

8. 一般式(1)において、

R_1 が、 NR_7R_8 であり、ここで、 R_7 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素

数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～8のアルキル基または、ニトロ基であり、 R_8 は、水素原子、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であり；

- 5 R_2 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、カルボキシ基であるか、または、 R_3 と一緒になって3～8員環を形成し；

R_3 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_2 と一緒になって3～8員環を形成し；

- 10 R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、窒素原子上において直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～8のアルキル基またはニトロ基で置換されていてもよいアミノ基であるか、または、 R_5 と一緒になって3～8員環を形成し；

15 R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_4 と一緒になって3～8員環を形成し；

- Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3
20 個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直
25 鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 COY_7 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または

は環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、炭素数 1～8 のアシル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシカルボニル基であるか、または、一緒になって 3～8 員環を形成してもよい；

- 5 また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

- 10 ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基である；

n 、 m が、各々、0 または 1 の整数である請求項 1 記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

9. 一般式 (1) において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；

- 15 R_1 が、 NR_7R_8 であり、ここで、 R_7 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基、環状の炭素数 3～8 のアルキル基、または、ニトロ基であり、 R_8 は、水素原子、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であり；

- 20 R_2 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、カルボキシ基であるか、または、 R_3 と一緒にになって 3～8 員環を形成し；

R_3 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるか、または、 R_2 と一緒にになって 3～8 員環を形成し；

- 25 R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、窒素原子上において直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基、環状の炭素数 3～8 のアルキル基、またはニトロ基で置換さ

れていてもよいアミノ基であるか、または、 R_5 と一緒になって3～8員環を形成し；

R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_4 と一緒になって3～8員環を形成し；

- 5 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 C
10 OY_7 であり；

- ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、
15 置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、炭素数1～8のアシル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコシカルボニル基であるか、または、一緒になって3～8員環を形成してもよい；
また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1
20 ～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

- ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、
直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6の
25 アルキル基である；

n 、 m が、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

10. 一般式(1)において、

R_1 が、ニトロアミノ基または、エチルアミノ基であり；

R_2 、 R_3 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_2 、 R_3 が、一緒になって3～8員環を形成し；

5 R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素

10 数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 OY_7 であり；

15 ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、炭素数1～8のアシル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基であるか、または、一緒になって3～8員環を形成してもよい；

20 また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、
25 直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；

n 、 m が、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

1 1. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、*m*-置換であり；

R_1 が、ニトロアミノ基または、エチルアミノ基であり；

5 R_2 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_3 と一緒に3～8員環を形成し；

R_3 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_2 と一緒に3～8員環を形成し；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

10 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、置換基を
15 有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 OY_7 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、炭素数1～8のアシル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコシカルボニル基であるか、または、一緒に3～8員環を形成してもよい；
20 また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、
25 NY_5Y_6 であり；
ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6の

ルキル基である；

n、mが、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

12. 一般式(1)において、

- 5 Y₁、Y₂、Y₃、Y₄以外の置換基のベンゼン核置換位置が、m-置換であり；
R₁が、ニトロアミノ基または、エチルアミノ基であり；
R₂が、水素原子または、メチル基または、エチル基であり；
R₃が、水素原子または、メチル基であり；
R₄、R₅が、水素原子であり；
- 10 Y₁、Y₂、Y₃、Y₄が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、NY₅Y₆または、COY₇であり；
- 15 ここで、Y₅、Y₆が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、炭素数1～8のアシル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコシカルボニル基であるか、または、一緒になって3～8員環を形成してもよい；
また、Y₇が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1
- 20 ～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、NY₅Y₆であり；
- ここで、Y₅、Y₆が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、

直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基である；

n、mが、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

5 13. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、p-置換であり；

R_1 が、ニトロアミノ基または、エチルアミノ基であり；

R_2 が、水素原子または、メチル基または、エチル基であり；

R_3 が、水素原子または、メチル基であり；

10 R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素

15 数 3～6 のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 2～6 のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 2～6 のアルキニル基または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 COY_7 であり；

20 ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、炭素数 1～8 のアシル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコシカルボニル基であるか、または、一緒になって 3～8 員環を形成してもよい；

25 また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基である；

- 5 n 、 m が、各々、0 または 1 の整数である請求項 1 記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

14. 一般式 (1) において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；

R_1 が、ニトロアミノ基または、エチルアミノ基であり；

R_2 、 R_3 が、水素原子であり；

- 10 R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるか、または、 R_5 と一緒に becoming 3～8 員環を形成し；

R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるか、または、 R_4 と一緒に becoming 3～8 員環を形成し；

- 15 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または、1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 2～6 のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 2～6 のアルキニル基または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 OY_7 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、炭素数 1～8 のアシル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシカルボニル基であるか、または、一緒に becoming 3～8 員環を形成してもよい；

- 25 また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1

～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、
NY₅Y₆であり；

- 5 ここで、Y₅、Y₆が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、
直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；

n、mが、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

- 10 15. 一般式(1)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする脳血管障害治療剤。

16. 脳血管障害の病型が脳出血であることを特徴とする請求項15記載の治療剤。

- 15 17. 脳血管障害の病型がくも膜下出血であることを特徴とする請求項15記載の治療剤。

18. 脳血管障害の病型が脳梗塞であることを特徴とする請求項15記載の治療剤。

19. 脳血管障害の病型が脳浮腫であることを特徴とする請求項15記載の治療剤。

- 20 20. 一般式(1)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするアルツハイマー病治療剤。

21. 一般式(1)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする鎮痛剤。

22. 一般式(1)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするモルヒネ耐性や依存に対する治療剤。

23. 一般式(1)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする敗血症ショック治療剤。

24. 一般式(1)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする慢性関節リウマチ治療剤。

25. 一般式(1)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする変形性関節症治療剤。

26. 一般式(1)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするウイルス性または非ウイルス性感染症治療剤。

27. N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メトキシフェニルメチル)アミンであることを特徴とする請求項1記載の化合物または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする糖尿病治療剤。

28. N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メトキシフェニルメチル)アミンであることを特徴とする請求項1記載の化合物または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする脳血管障害治療剤。

29. 脳血管障害の病型が脳出血であることを特徴とする請求項28記載の治療剤。

30. 脳血管障害の病型がくも膜下出血であることを特徴とする請求項28記載の治療剤。

31. 脳血管障害の病型が脳梗塞であることを特徴とする請求項28記載の治療剤。

32. 脳血管障害の病型が脳浮腫であることを特徴とする請求項28記載の治療剤。

33. N-(1-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)-1-メチル)エチル)アミン、

- N- (1-メチル-1- (3- (N'-ニトログアニジノ) フェニル) エチル) アミン、
- N- (1- (3- (S-メチルイソチオウレイド) フェニル) エチル) アミン、
- N- (1- (3- (N'-ニトログアニジノ) フェニル) エチル) アミン、
- 5 N- (1- (3- (N'-ニトログアニジノ) フェニル) プロピル) アミン、
- N- (3- (S-メチルイソチオウレイド) フェニルメチル) アミン、
- N- (3- (S-エチルイソチオウレイド) フェニルメチル) アミン、
- N- (3- (S-エチルイソチオウレイド) フェニルメチル) メチルアミン、
- N- (4- (S-メチルイソチオウレイド) フェニルエチル) アミン、
- 10 N- (1- (3- (S-エチルイソチオウレイド) フェニル) -1-メチル) エチル) アミン、
- N- (4- (S-エチルイソチオウレイド) フェニルエチル) ジメチルアミン、
- N- (4- (S-エチルイソチオウレイド) フェニルエチル) アミン、
- N- (3- (S-メチルイソチオウレイド) フェニルメチル) メチルアミン、
- 15 N- (1- (3- (S-エチルイソチオウレイド) フェニル) エチル) メチルアミン、
- N- (1- (3- (S-エチルイソチオウレイド) フェニル) シクロペンチル) アミン、
- N- (1- (3- (N'-ニトログアニジノ) フェニル) シクロペンチル) ア
- 20 ミン、
- N- (1- (3- (S-メチルイソチオウレイド) フェニル) シクロヘキシル) アミン、
- N- (1- (3- (S-エチルイソチオウレイド) フェニル) シクロヘキシル) アミン、
- 25 N- (1- (3- (N'-ニトログアニジノ) フェニル) シクロヘキシル) ア
- ミン、
- N- (1- (3- (S-エチルイソチオウレイド) フェニル) エチル) アミン、
- N- (1- (3- (N'-ニトログアニジノ) フェニル) シクロブチル) アミ

ン、

N-(1-(3-(S-メチルイソチオウレイド)フェニル)シクロブチル)
アミン、

N-(1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)シクロブチル)

5 アミン、

N-(1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)シクロプロピル)
アミン、

N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メトキシフェニルメチル)
アミン、

10 N-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)-2-メチルフェニル
メチル)アミン、

N-(2-クロロ-3-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチ
ル)アミン、

15 N-(1-(3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)プロピル)アミ
ン、

N-(2-ジメチルアミノ-5-(N'-エチルグアニジノ)フェニルメチル)
アミン、

N-(2-ジメチルアミノ-5-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメ
チル)アミン、

20 N-(5-(S-エチルイソチオウレイド)フェニル)-2-(N-エチル-
N-メチルアミノ)フェニルメチル)アミン、

N-(2,6-ジメトキシ-3-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメ
チル)アミン、

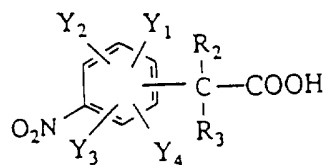
25 N-(2-エトキシ-5-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメチル)
アミン、

N-(2-ベンジルオキシ-5-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルメ
チル)アミン、

N-(1-(5-(S-エチルイソチオウレイド)-2-メトキシフェニル)

- 1 - メチルエチル) アミン、
 N - (3 - (N' - エチルグアニジノ) フェニルメチル) アミン、
 N - (3 - (S - エチルイソチオウレイド) - 2 - メチルフェニルメチル) メ
 チルアミン、
 5 N - (2 - ベンジルアミノ - 5 - (S - エチルイソチオウレイド) フェニルメ
 チル) アミン、
 N - (5 - (N' - エチルグアニジノ) - 2 - フルオロフェニルメチル) アミ
 ン、
 N - (5 - (S - エチルイソチオウレイド) - 2 - メチルアミノフェニルメチ
 10 ル) アミン、
 N - (2 - エチルアミノ - (S - エチルイソチオウレイド) フェニルメチル)
 アミン、
 N - (2 - エチル - 5 - (N' - エチルグアニジノ) フェニルメチル) アミン、
 N - (5 - (N' - エチルグアニジノ) - 2 - メチルフェニルメチル) アミン、
 15 N - (2 - (4 - (S - エチルイソチオウレイド) - 2 - メトキシフェニル)
 エチル) アミン、
 N - (3 - (N' - エチルグアニジノ) - 2 - メチルフェニルメチル) アミン、
 N - (2 - クロロ - 3 - (N' - エチルグアニジノ) フェニルメチル) アミン、
 N - (2 - クロロ - 5 - (N' - エチルグアニジノ) フェニルメチル) アミン、
 20 からなる化合物群から選択される請求項 1 記載の化合物またはその可能な光学活
 性体およびこれらの医薬として許容される塩。

34. 一般式 (21)



(21)

(式中、

R_1 は、 SR_6 または NHR_7 を示し；

ここで、 R_6 は、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基を示し；

- 5 R_7 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～8のアルキル基、または、ニトロ基を示す；

R_2 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基、カルボキシル基を示すか、または、 R_3 と一緒に3～8員環を形成

- 10 成してもよい；

R_3 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を示すか、または、 R_2 と一緒に3～8員環を形成してもよい；

R_4 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボ

- 15 ニル基、窒素原子上において直鎖もしくは分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～8のアルキル基またはニトロ基で置換されていてもよいアミジノ基を示すか、または、 R_5 と一緒に3～8員環を形成してもよい；

R_5 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を示すか、または、 R_4 と一緒に3～8員環を形成してもよい；

- 20 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 は、各々、水素原子を示し；

n は、0または1の整数を示し；

m は、0を示す)

で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

- 25 36. 一般式(1)において、

R_1 が、 SR_6 であり、ここで、 R_6 は、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基であり；

R_2 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、カルボキシル基であるか、または、 R_3 と一緒になって3～8員環を形成し；

- 5 R_3 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_2 と一緒になって3～8員環を形成し；

R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、窒素原子上において直鎖または分岐鎖状の炭素数1

- 10 ～6のアルキル基または環状の炭素数3～8のアルキル基またはニトロ基で置換されていてもよいアミノ基であるか、または、 R_5 と一緒になって3～8員環を形成し；

R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_4 と一緒になって3～8員環を形成し；

- 15 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

n が、0または1の整数であり；

m が、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

37. 一般式(1)において、

- 20 R_1 が、 SR_6 であり、ここで、 R_6 は、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であり；

R_2 、 R_3 が、同一または異なってもよく、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であり；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

- 25 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

n が、0または1の整数であり；

m が、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

38. 一般式(1)において、

- Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；
 R_1 が、メチルチオ基またはエチルチオ基であり；
 R_2 が、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、
5 または、 R_3 と一緒になって3～8員環を形成し；
 R_3 が、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_2 と一緒になって3～8員環を形成し；
 R_4 、 R_5 が、水素原子であり；
 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；
10 n が、0または1の整数であり；
 m が、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

39. 一般式(1)において、

- Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；
15 R_1 が、メチルチオ基またはエチルチオ基であり；
 R_2 、 R_3 が、水素原子であり；
 R_4 が、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、
または、 R_5 と一緒になって3～8員環を形成し；
 R_5 が、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_4
20 と一緒になって3～8員環を形成し；
 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；
 n が、0または1の整数であり；
 m が、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

25 40. 一般式(1)において、

- Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；
 R_1 が、メチルチオ基または、エチルチオ基であり；
 R_2 が、水素原子または、メチル基または、エチル基であり；

R_3 が、水素原子または、メチル基であり；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

n 、 m が、ともに0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、

5 光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

41. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 p -置換であり；

R_1 が、メチルチオ基または、エチルチオ基であり；

R_2 が、水素原子または、メチル基または、エチル基であり；

10 R_3 が、水素原子または、メチル基であり；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

n が、1であり；

m が、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性

15 体およびこれらの医薬として許容される塩。

42. 一般式(1)において、

R_1 が、 NHR_7 であり、ここで、 R_7 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～8のアルキル基または、ニトロ基であり；

20 R_2 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、カルボキシル基であるか、または、 R_3 と一緒になって3～8員環を形成し；

R_3 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_2 と一緒になって3～8員環を形成し；

25 R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、窒素原子上において直鎖または分岐鎖状の炭素数1

- ～6のアルキル基または環状の炭素数3～8のアルキル基またはニトロ基で置換されていてもよいアミノ基であるか、または、 R_5 と一緒に3～8員環を形成し；
- R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_4 と一緒に3～8員環を形成し；
- Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；
- n が、0または1の整数であり；
- m が、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。
- 10 43. 一般式(1)において、
- Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；
- R_1 が、 NHR_7 であり、ここで、 R_7 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～8のアルキル基、または、ニトロ基であり；
- 15 R_2 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、カルボキシル基であるか、または、 R_3 と一緒に3～8員環を形成し；
- R_3 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_2 と一緒に3～8員環を形成し；
- 20 R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、窒素原子上において直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～8のアルキル基、またはニトロ基で置換されていてもよいアミノ基であるか、または、 R_5 と一緒に3～8員環を形成し；
- 25 R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_4 と一緒に3～8員環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

n が、0または1の整数であり；

m が、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

5 44. 一般式(1)において、

R_1 が、ニトロアミノ基であり；

R_2 、 R_3 が、同一または異なっているもよく、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であり；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

10 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

n が、0または1の整数であり；

m が、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

45. 一般式(1)において、

15 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；

R_1 が、ニトロアミノ基であり；

R_2 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_3 と一緒になって3～8員環を形成し；

R_3 が、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_2

20 と一緒になって3～8員環を形成し；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

n が、0または1の整数であり；

m が、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性

25 体およびこれらの医薬として許容される塩。

46. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；

R_1 が、ニトロアミノ基であり；

R_2 が、水素原子または、メチル基または、エチル基であり；

R_3 が、水素原子または、メチル基であり；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

- 5 n 、 m が、ともに0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

47. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 p -置換であり；

R_1 が、ニトロアミノ基であり；

- 10 R_2 が、水素原子または、メチル基または、エチル基であり；

R_3 が、水素原子または、メチル基であり；

R_4 、 R_5 が、水素原子であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

n が、1であり；

- 15 m が、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

48. 一般式(1)において、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外の置換基のベンゼン核置換位置が、 m -置換であり；

R_1 が、ニトロアミノ基であり；

- 20 R_2 、 R_3 が、水素原子であり；

R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_5 と一緒に3～8員環を形成し；

R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_4 と一緒に3～8員環を形成し；

- 25 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が各々、水素原子であり；

n が、0または1の整数であり；

m が、0である請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

49. N-(4-(S-メチルイソチオウレイド)フェニルエチル)アミンである請求項35記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

50. N-(4-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルエチル)アミンである請求項35記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

5 51. 一般式(1)で表される請求項35記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする脳血管障害治療剤。

52. 脳血管障害の病型が脳出血であることを特徴とする請求項51記載の治療剤。

10 53. 脳血管障害の病型がくも膜下出血であることを特徴とする請求項51記載の治療剤。

54. 脳血管障害の病型が脳梗塞であることを特徴とする請求項51記載の治療剤。

15 55. 脳血管障害の病型が脳浮腫であることを特徴とする請求項51記載の治療剤。

56. N-(4-(S-メチルイソチオウレイド)フェニルエチル)アミンである請求項35記載の化合物または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする脳血管障害治療剤。

20 57. 脳血管障害の病型が脳出血であることを特徴とする請求項56記載の治療剤。

58. 脳血管障害の病型がくも膜下出血であることを特徴とする請求項56記載の治療剤。

59. 脳血管障害の病型が脳梗塞であることを特徴とする請求項56記載の治療剤。

25 60. 脳血管障害の病型が脳浮腫であることを特徴とする請求項56記載の治療剤。

61. N-(4-(S-エチルイソチオウレイド)フェニルエチル)アミンである請求項35記載の化合物または医薬として許容されるその塩を有効成分と

して含有することを特徴とする脳血管障害治療剤。

6 2. 脳血管障害の病型が脳出血であることを特徴とする請求項 6 1 記載の治療剤。

5 6 3. 脳血管障害の病型がくも膜下出血であることを特徴とする請求項 6 1 記載の治療剤。

6 4. 脳血管障害の病型が脳梗塞であることを特徴とする請求項 6 1 記載の治療剤。

6 5. 脳血管障害の病型が脳浮腫であることを特徴とする請求項 6 1 記載の治療剤。

10 6 6. 一般式 (1) で表される請求項 3 5 記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする敗血症ショック治療剤。

6 7. 一般式 (1) において、
R₁が、SR₆であり、ここで、R₆は、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数 2～6 のアルケニル基であり；

R₂、R₃が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるか、または、互いに一緒になって 3～8 員環を形成し；

20 R₄が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、置換基を有していてもよい炭素数 1～8 のアシル基または、窒素原子上において直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～8 のアルキル基またはニトロ基で置換されていてもよいアミジノ基であるか、または、R₅と一緒に 3～8 員環を形成し；

25 R₅が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシカルボニル基であるか、または、R₄と一緒に 3～8 員環を形成し；

- Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されているとしてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されているとしてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、置換基を有しているとしてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 OY_7 であり；
- 10 ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、置換基を有しているとしてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、炭素数1～8のアシル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基であるか、または、一緒になって3～8員環を形成してもよい；
- 15 また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；
- 20 ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；
- n 、 m が、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。
68. 一般式(1)において、
- 25 R_1 が、 NR_7R_8 であり、ここで、 R_7 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、環状の炭素数3～8のアルキル基または、ニトロ基であり、 R_8 は、水素原子、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であり；

R_2 、 R_3 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、互いに一緒になって3～8員環を形成し；

5 R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、窒素原子上において直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～8のアルキル基またはニトロ基で置換されていてもよいアミノ基であるか、または、 R_5 と一緒に3～8員環を形成し；

10 R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、 R_4 と一緒に3～8員環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、C

20 OY_7 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているとしてもよく、各々、水素原子または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、炭素数1～8のアシル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基であるか、または、一緒になって3～8員環を形成してもよい；

25 また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシ基または、

NY_5Y_6 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～6のアルキル基である；

- 5 n 、 m が、各々、0または1の整数である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩。

69. 一般式(1)において、

R_1 が、 SR_6 であり、ここで、 R_6 は、置換基を有しているもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアル

- 10 ケニル基であり；

R_2 、 R_3 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるか、または、互いに一緒になって3～8員環を形成し；

- 15 R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基または、置換基を有しているもよい炭素数1～8のアシル基または、窒素原子上において直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または環状の炭素数3～8のアルキル基またはニトロ基で置換されているもよいアミジノ基であるか、または、 R_5 と一緒に3～8員環を形成し；

- 20 R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基であるアルコキシカルボニル基であるか、または、 R_4 と一緒に3～8員環を形成し；
 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なっているもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3
 25 個のハロゲン原子で置換されているもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基または、1～3個のハロゲン原子で置換されているもよい環状の炭素数3～6のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6のアルキニル基または、置換基を

有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 OY_7 であり；

- 5 ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、炭素数 1～8 のアシル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコシカルボニル基であるか、または、一緒になって 3～8 員環を形成してもよい；

- 10 また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

- 15 ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基である；

n 、 m が、各々、0 または 1 の整数である請求項 1 記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする脳血管障害治療剤。

70. 一般式 (1) において、

- 20 R_1 が、 NR_7R_8 であり、ここで、 R_7 は、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基、環状の炭素数 3～8 のアルキル基または、ニトロ基であり、 R_8 は、水素原子、水素原子、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であり；

- 25 R_2 、 R_3 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるか、または、互いに一緒になって 3～8 員環を形成し；

R_4 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアル

コキシカルボニル基または、窒素原子上において直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～8 のアルキル基またはニトロ基で置換されていてもよいアミノ基であるか、または、 R_5 と一緒に becoming 3～8 員環を形成し；

- 5 R_5 が、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるか、または、 R_4 と一緒に becoming 3～8 員環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、ハロゲン原子または、ニトロ基または、シアノ基または、水酸基または、1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 の

- 10 アルキル基または、1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 2～6 のアルケニル基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 2～6 のアルキニル基または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルコキシ基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキルチオ基または、 NY_5Y_6 または、 C
15 OY_7 であり；

ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、置換基を有していてもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、炭素数 1～8 のアシル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシカルボニル基であるか、または、一緒に becoming 3～8 員環を形成してもよい；

- 20 また、 Y_7 が、水素原子または、水酸基または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基または、アルキル部分が直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基であるアルコキシ基または、 NY_5Y_6 であり；

- 25 ここで、 Y_5 、 Y_6 が、同一または異なってもよく、各々、水素原子または、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基または環状の炭素数 3～6 のアルキル基である；

n 、 m が、各々、0 または 1 の整数である請求項 1 記載の化合物またはその可能

な立体異性体、光学活性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする脳血管障害治療剤。

- 7 1. 一般式(1)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするパーキンソン氏病治療剤。

7 2. 一般式(1)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする頭部外傷に対する治療剤。

- 10 7 3. 一般式(1)で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およびこれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする抗癌剤。

図 1

ラット左中大脳動脈 48 時間閉塞後の
浮腫形成に対する実施例 96 の改善作用

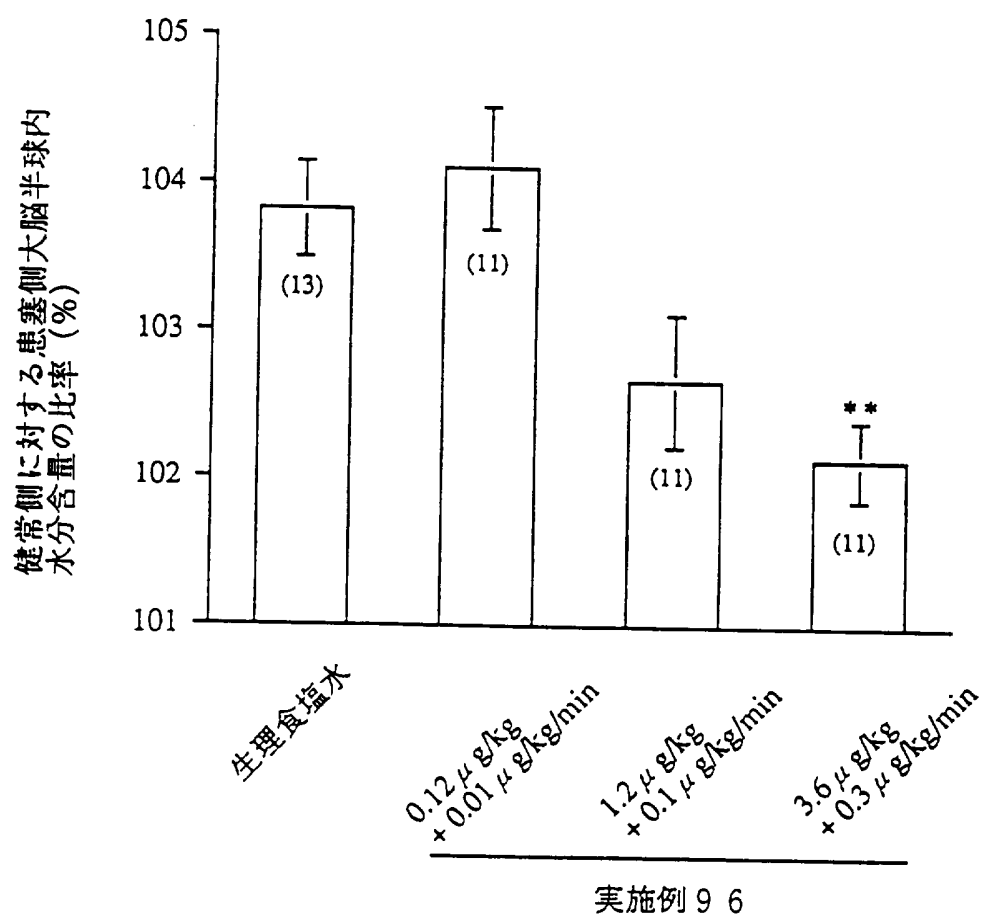
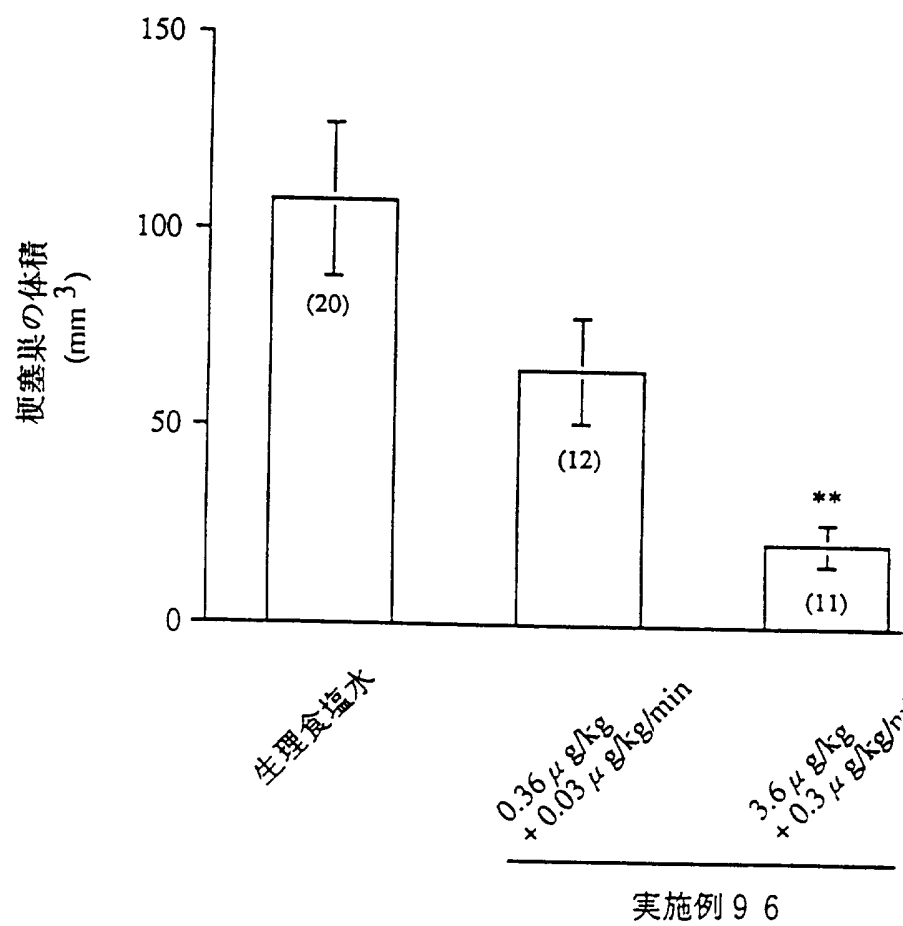


図 2

ラット左中大脳動脈 3 時間閉塞 2 4 時間再灌流後の
梗塞巣形成に対する実施例 9 6 の改善作用



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02540

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07C279/18, C07C279/30, C07C335/16, C07D295/135,
A61K31/155, A61K31/27, A61K31/275, A61K31/195, A61K31/21, A61K31/40
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07C279/18, C07C279/30, C07C335/16, C07D295/135,
A61K31/155, A61K31/27, A61K31/275, A61K31/195, A61K31/21, A61K31/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO, 95/00505, A (Wellcome Foundation Ltd.), October 5, 1995 (05. 10. 95) & AU, 9477056, A	1-33, 35-73
P,X	WO, 95/09619, A (Wellcome Foundation Ltd.), April 13, 1995 (13. 04. 95) & AU, 9461219, A & EP, 679153, A1	1-9, 11-13, 15-33, 35-43, 49-73
P,A		10-14, 44-48
X	JP, 59-31757, A (Kabivitrum AB.), February 20, 1984 (20. 02. 84), Refer to claim, upper left column, page 5	1, 8-14, 33, 35, 42-48, 68, 70
A	& US, 4537896, A & EP, 97630, B E & DE, 3366917, A	15-19
X	US, 4156734, A (Merck & Co., Inc.), August 17, 1977 (17. 08. 77) (Family: none)	1-7, 35-41, 67, 69
A		15-19, 28-33, 49-66
X	Derek E. Brandish "Journal of Chemical Society,	1, 8-14, 33,

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 22, 1996 (22. 02. 96)

Date of mailing of the international search report

March 19, 1996 (19. 03. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02540

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Perkin Transactions. 1" (18) (1977) p. 2025-30 particularly lower left column, page 2025	35, 42-48, 68, 70 15-19
X	JP, 52-99227, A (Merck & Co., Inc.), August 19, 1977 (19. 08. 77), A & BE, 851051, A & DE, 2705863, A & NL, 7700945, A & FR, 2340729, A & GB, 1527181, A & ZA, 7700815, A	1-7, 35-41, 67, 69 15-19, 28-33, 49-66
X	Joseph Weinstock "Journal of Medicinal Chemistry" 30 (1987) p. 1166-1176, particularly p. 1168	34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02540

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The compounds as set forth in claims 1 to 33 and 35 to 73 are characterized by having a guanidino or thioureido group, while the compound as set forth in claim 34 is free from a guanidino or thioureido group, and hence these two groups of inventions are irrelevant to each other and are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC)) Int. Cl.⁶ C07C279/18,
C07C279/30, C07C335/16, C07D295/135,
A61K31/155, A61K31/27, A61K31/275,
A61K31/195, A61K31/21, A61K31/40

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.⁶ C07C279/18,
C07C279/30, C07C335/16, C07D295/135,
A61K31/155, A61K31/27, A61K31/275,
A61K31/195, A61K31/21, A61K31/40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使っ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)

CAS ON LINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO, 95/00505, A (Wellcome Foundation Ltd.) 5. 10月. 1995 (05. 10. 95) &AU, 9477056, A	1-33, 35-73
P, X	WO, 95/09619, A (Wellcome Foundation Ltd.) 13. 4月. 1995 (13. 04. 95) &AU, 9461219, A&EP, 679153, A1	1-9, 11-13, 15-33, 35-43, 49-73
P, A		10-14,

☒ 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」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 02. 96

国際調査報告の発送日

19.03.96

名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

今村 玲英子

4 H 9 4 5 1

電話番号 03-3581-1101 内線

3445

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
		44-48
X	JP, 59-31757, A (ガビヴィトラム・アクチエボラーク), 20. 2月. 1984 (20. 02. 84), 特許請求の範囲, 第5頁左上欄参照, &US, 4537896, A&EP, 97630, B	1, 8-14, 33, 35, 42-48, 68, 70
A	&DE, 3366917, A	15-19
X	US, 4156734, A (メルク・エンド・カンパニー・インコーポレーテッド),	1-7, 35-41, 67, 69
A	17. 8月. 1977 (17. 08. 77) (ファミリーなし)	15-19, 28-33, 49-66
X	Derek E. Brandish "Journal of Chemical Society, Perkin Transactions. 1" (18) (1977) p. 2025-30 特許 p. 2025 左下欄	1, 8-14, 33, 35, 42-48, 68, 70
A		15-19
X	JP, 52-99227, A (メルク・エンド・カンパニー・インコーポレーテッド),	1-7, 35-41, 67, 69
A	19. 8月. 1977 (19. 08. 77) &BE, 851051, A&DE, 2705863, A &NL, 7700945, A&FR, 2340729, A &GB, 1527181, A&ZA, 7700815, A	15-19, 28-33, 49-66
X	Joseph Weinstock "Journal of Medicinal Chemistry" 30 (1987) p. 1166-1176, 特許 p. 1168	34

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 1 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求項 1 - 33, 35 - 73 は、グアニジノ基あるいはチオウレイド基を有する点に特徴があり、請求項 34 はグアニジノ基あるいはチオウレイド基を有していないので、これらの間には関連性がなく、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明とはいえない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。