



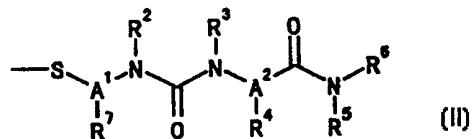
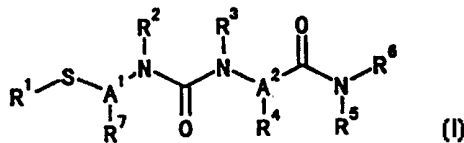
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07C 323/44, 327/22, 329/06, 275/16, 275/24, C07D 213/40, 233/61, 295/12, 295/18, C07F 7/18, A61K 31/17, 31/415, 31/44, 31/445, 31/495, 31/595</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/50238</p> <p>(43) 国際公開日 1999年10月7日(07.10.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/01554</p> <p>(22) 国際出願日 1999年3月25日(25.03.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/79154 1998年3月26日(26.03.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP] 〒533-8651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 三田四郎(MITA, Shiro)(JP/JP] 堀内正人(HORIUCHI, Masato)(JP/JP] 伴 正和(BAN, Masakazu)(JP/JP] 須原 寛(SUHARA, Hiroshi)(JP/JP] 〒533-8651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社 研究所内 Osaka, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 岸本瑛之助, 外(KISHIMOTO, Einosuke et al.) 〒542-0086 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目13番18号 イナバビル3階 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, CN, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title: NOVEL UREA DERIVATIVES

(54) 発明の名称 新規ウレア誘導体



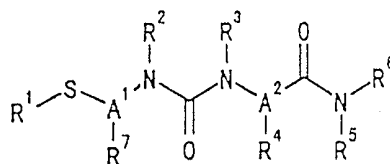
(57) Abstract

Compounds having a urea structure as the basic structure and carrying sulfur and amide bonds in side chains. It has been found out that these compounds have pharmacological effects, in particular, a TNF- α production inhibitory effect. The above compounds are represented by general formula [I] wherein R¹ represents H, alkyl, an aromatic group, R^A-CO-, R^C-S- or a group of formula [II]; R², R³ and R⁴ represent each H, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl or an aromatic group; R⁵ and R⁶ represent each H, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl or an aromatic group, or R⁵ and R⁶ may form together a nonaromatic heterocycle; R⁷ represents H, alkyl, cycloalkyl, hydroxy, mercapto, phenyl, R^B-O-, R^C-S-, R^D-COS-, R^E-OCO-, R^F-N(R^G)- or -CONHOH; and A¹ and A² represent each an alkylene.

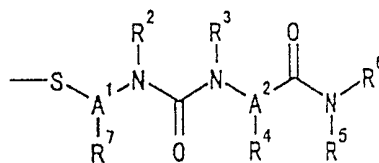
(57)要約

本発明は、ウレア構造を基本構造とし、側鎖に硫黄原子とアミド結合を有する化合物を創製し、その薬理作用、特にTNF- α 産生阻害作用を見出すことを目的とする。

本発明により、下記式[I]の化合物が提供される。式中、 R^1 はH、アルキル、芳香族、 R^A-CO- 、 R^C-S- または式[II]。 R^2 、 R^3 および R^4 はH、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香族。 R^5 と R^6 はH、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香族。 R^5 と R^6 非芳香族複素環を形成してもよい。 R^7 はH、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、メルカプト、フェニル、 R^B-O- 、 R^C-S- 、 R^D-COS- 、 $R^E-O-CO-$ 、 $R^F-N(R^G)-$ 、 $-CONHOH$ 。 A^1 と A^2 はアルキレン。



[I]



[II]

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴ
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサウ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
CG コンゴ	ID インドネシア	MN モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	VN ヴィエトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	YU ユーゴスラビア
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明 細 書

新規ウレア誘導体

5 技術分野

本発明は T N F - α 産生阻害作用を有し、種々の疾患の治療剤として、特に慢性関節リウマチ等の自己免疫性疾患の治療剤として有用な新規ウレア誘導体、およびその合成中間体として有用な新規化合物に関するものである。

10 背景技術

T N F - α (Tumor Necrosis Factor- α : 腫瘍壊死因子) は、腫瘍部位に出血性壊死を誘導する因子として発見されたが、現在では、炎症を通した生体防御・免疫機構に広く関わるサイトカインとして認識されている。しかしながら、T N F - α の持続的かつ過剰な産生は組織障害を引き起こしたりして、さまざまな病気の原因や増悪をもたらす要因となっている。従って、T N F - α が過剰に産生されている病的状態においては、T N F - α の過剰産生を抑制することが重要であると報告されている (山崎、臨床免疫, 27, 1270, 1995)。

15 F - α の持続的かつ過剰な産生は組織障害を引き起こしたりして、さまざまな病気の原因や増悪をもたらす要因となっている。従って、T N F - α が過剰に産生されている病的状態においては、T N F - α の過剰産生を抑制することが重要であると報告されている (山崎、臨床免疫, 27, 1270, 1995)。

20 その T N F - α が関係する病態例として、上記文献には関節リウマチ、全身性エリテマトーデス (S L E)、悪液質、急性感染症、アレルギー、発熱、貧血、糖尿病等多くの病態が挙げられている。

また、T N F - α が自己免疫性疾患である慢性関節リウマチおよびクローン病の発症に重要な役割を果たしていることが報告されている (Andreas Eigler et al., Immunology Today, 18, 487, 1997)。

T N F - α は、上記文献その他に報告されているように、

慢性関節リウマチ、クローン病、全身性エリテマトーデス等の自己免疫性疾患を初め種々の疾患に関与することが知られており、その産生を阻害または作用を抑制する化合物は、種々の疾患の治療に有用であると期待され、数多くの研究がな
5 されてきた。それらの薬物研究の概要は上記文献（山崎、臨床免疫、27, 1270, 1995、Andreas Eigler et al., Immunology Today, 18, 487, 1997) に紹介されている。また、最近、TNF- α の分泌に関与する蛋白質分解酵素がメタロプロテアーゼであることがわかり、メタロプロテアーゼ阻害剤のTNF- α 産生阻害作用についての研究も報告されている（特
10 表平9-508115）。

TNF- α 産生阻害作用を有する薬物の研究は、上述のように種々行われているが、その薬物の化学構造に着目してみると、本発明の化合物の化学構造的特徴を有する薬物は全く
15 知られていない。本発明の化合物の化学構造的特徴は、ウレア構造を基本構造とし、側鎖に硫黄原子とアミド結合を有するところにある。このようなウレア構造を基本骨格とする薬物についての研究はほとんど報告されておらず、しかも側鎖に硫黄原子を有する薬物となると、具体的報告はこれまでな
20 されていない。

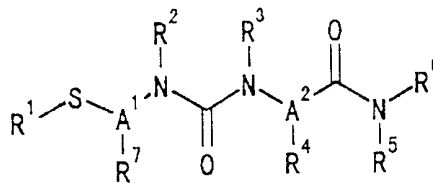
上記の様に、ウレア構造を基本構造とし、側鎖に硫黄原子とアミド結合を有する化合物についての具体的報告はなく、このような化合物の合成研究およびその薬理作用、特にTNF- α 産生阻害作用についての研究は非常に興味ある課題であ
25 った。

発明の開示

本発明者等は、薬物への応用がほとんど研究されていない
 ウレア構造に着目し、その一方の側鎖に硫黄原子を導入する
 と共に、他方の側鎖にアミド結合を導入した新規ウレア誘導
 5 体の合成研究を行い、数多くの新規化合物を創製することに
 成功した。さらにそれらの薬理作用を研究し、それらの新規
 化合物が優れたTNF- α 産生阻害作用を有することを見出
 した。また、上記の新規ウレア誘導体の創製研究過程におい
 て、それらの合成中間体として有用な新規化合物の創製にも
 10 成功した。

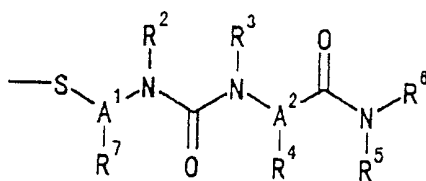
本発明は下記一般式 [I] で示される化合物およびその塩
 類（以下特記なき限り本発明化合物と総称する）、それらを
 有効成分とする医薬組成物、並びにそれらの合成中間体とし
 15 て有用な一般式 [III] で表わされる化合物およびその塩類
 （以下特記なき限り本発明合成中間体と総称する）に関する
 ものである。

20



[I]

25 [式中、R¹ は水素原子、低級アルキル基、芳香族基、R^A
 -CO-、R^C -S-または下記式 [II] を示す。



[II]

5

R^2 、 R^3 および R^4 は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基または芳香族基を示す。 R^4 が低級アルキル基である場合、該低級アルキル基はそれが結合している炭素原子に同アルキル基の末端炭素原子が連結してシクロアルキル環を形成してもよい。

R^5 および R^6 は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基または芳香族基を示し、 R^5 と R^6 が共に低級アルキル基である場合、これらが互いに連結して、窒素原子および/または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環を形成してもよく、該複素環は低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、芳香族基または $R^A - CO -$ で置換されていてもよい。

R^7 は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、メルカプト基、フェニル基、 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 $R^D - COS -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$ または $-CONHOH$ を示す。 R^7 はまた A^1 に隣接する硫黄原子と連結して硫黄原子を環内に含む非芳香族複素環を形成してもよく、該環はさらに環内にカルボニル基を有しているてもよい。

A^1 は低級アルキレン基を示す。

A² は低級アルキレン基を示す。

上記で規定した各低級アルキル基は、ヒドロキシ基、窒素原子および／または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アダマンチル基、芳香族基、フタルイミド基、低級アルキルスルホニル基若しくは芳香族スルホニル基で置換されていてもよい。グアニジノ基、R^A—CO—、R^B—O—、R^C—S—、R^D—COS—、R^E—OCO—、R^F—N(R^G)—、R^H—N(R^J)CO—、R^K—CONH—または—CONHOHで置換されていてもよい。

上記で規定した各低級アルケニル基は、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基または芳香族基で置換されていてもよい。

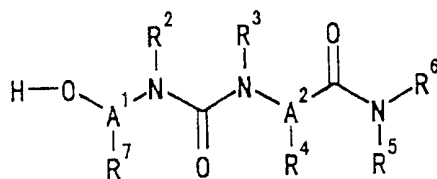
上記で規定した各シクロアルキル基は、低級アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基またはR^E—OCO—で置換されていてもよい。

上記で規定した各芳香族基は、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、芳香族基、低級アルキルスルホニル基、芳香族スルホニル基、R^E—OCO—、R^F—N(R^G)—またはR^K—CONH—で置換されていてもよい。

上記で規定した窒素原子および／または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環基は、低級アルキル基、シクロアルキル基、芳香族基またはR^A—CO—で置換されていてもよく、さらに該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、芳香族基、R^A—CO—、R^B—O—、R^E—OCO—またはR^F—N(R^G)—で置換されていてもよい。

R^A は低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、芳香族基、低級アルコキシ基、芳香族低級アルコキシ基または R^F -N(R^G)- を示す。 R^B は低級アルキル基または芳香族基を示す。 R^C は水素原子、低級アルキル基または芳香族基を示す。 R^D は低級アルキル基または芳香族基を示す。 R^E は水素原子、低級アルキル基または芳香族基を示す。 R^F および R^G は同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基または芳香族基を示す。 R^H および R^J は同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基または芳香族基を示す。 R^K は低級アルキル基、低級アルコキシ基または芳香族基を示す。以下同じ。]

15



[Ⅲ]

[但し、 R^7 が隣接する硫黄原子と連結して硫黄原子を環内に含む非芳香族複素環を形成する場合を除く。以下、合成中間体に用いる R^7 の定義は前記に同じ。]

上記で規定した基を以下に詳しく説明する。

低級アルキル基とはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、イソヘキシル、*t*-ブチル、3,3-ジメチルブチル等の1~8個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキルを示す。

低級アルケニル基とはビニル、アリル、3-ブテニル、5

ーヘキセニル、イソプロペニル等の2～8個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルケニルを示す。

シクロアルキル基とはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを示す。

シクロアルケニル基とはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル等の3～8個の炭素原子を有するシクロアルケニルを示す。

10 低級アルコキシ基とはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ヘキシルオキシ、イソプロポキシ、t-ブトキシ等の1～8個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルコキシを示す。

ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。

15 低級アルキレン基とはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、プロピレン、エチルエチレン、ジメチルエチレン、プロピルエチレン、イソプロピルエチレン、メチルトリメチレン等の1～8個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアル
20 キレンを示す。

芳香族基とは、フェニル基、ナフチル基等の単環式若しくは縮合多環式炭化水素系芳香族基、またはピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基等の複素環系芳香族基を示す。

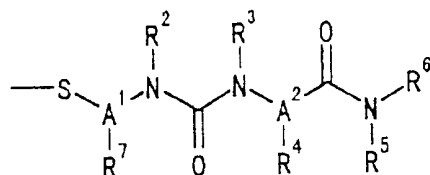
窒素原子および／または酸素原子を環内に有する非芳香族
25 複素環とは、ピペリジン、ピペラジン、ピロリン、ホモピペラジン等の1個または2個の窒素原子を環内に有する非芳香族複素環、モルホリン等の窒素原子と酸素原子を環内に有する非芳香族複素環を示す。

硫黄原子と連結して硫黄原子を環内に含む非芳香族複素環とは、ジチオラン等の1個または2個の硫黄原子を環内に含む非芳香族複素環や、環内にさらにケトン基を有するチオラク톤のような非芳香族複素環を示す。

- 5 本発明における塩類とは医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、塩酸、硝酸、硫酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、ジアシル酒石酸、安息香酸、置換安息香酸等の有機酸との塩、また、ナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩などが挙げられる。また、本発明化合物または
- 10 本発明中間体に幾何異性体または光学異性体が存在する場合には、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。尚、本発明化合物または本発明中間体は水和物、有機溶媒和物のような付加塩の形態をとっていてもよい。
- 15 本発明化合物の好ましい例としては、下記のもの挙げられる。

一般式 [I] で規定した各基が以下の基から選択され、またはそれらの組み合わせからなる化合物およびその塩類。

- 1) R^1 が水素原子、低級アルキル基、フェニル基、 R^A -
 20 $CO-$ 、 R^C-S- または下記式 [II] から選択され、



25

[II]

前記 R^A が低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル

- 基、ピリジル基、フェニル低級アルコキシ基または $R^F - N$
 $(R^G) -$ から選択され、 R^C が低級アルキル基またはフェ
 ニル基から選択され、 R^F および R^G が同一かまたは異なっ
 て水素原子、低級アルキル基またはフェニル基から選択され、
 5 前記の各低級アルキル基がフェニル基または低級アルコキシ
 カルボニル基で置換されているとしてもよく、さらに前記各フェニ
 ル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、
 ハロゲン原子またはニトロ基から選択される基で置換されて
 いてもよい基を示す；
- 10 2) R^2 、 R^3 および R^4 が同一かまたは異なって、水素原
 子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、
 シクロアルケニル基、フェニル基またはナフチル基から選択
 され、該低級アルキル基がヒドロキシ基、シクロアルキル基、
 シクロアルケニル基、アダマンチル基、フェニル基、ナフチ
 15 ル基、ピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基、低級アル
 キルスルホニル基若しくはフェニルスルホニル基で置換され
 ているとしてもよいグアニジノ基、 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 R^D
 $- C O S -$ 、 $R^E - O C O -$ 、 $R^F - N (R^G) -$ または R
 $K - C O N H -$ から選択される基で置換されているとしてもよく、
 20 該低級アルケニル基が低級アルキル基、フェニル基またはナ
 フチル基で置換されているとしてもよく、また前記 R^B が低級アル
 キル基またはフェニル基から選択され、 R^C が水素原子、低
 級アルキル基またはフェニル基から選択され、 R^D が低級ア
 ルキル基またはフェニル基から選択され、 R^E が水素原子、
 25 低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 R^F および
 R^G が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シ
 クロアルキル基またはフェニル基から選択され、 R^K が低級
 アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル基から選択さ

れ、さらに前記各フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、フェニル基または $R^E - OCO -$ から選択される基で置換されていてもよく、また前記各シクロアルキル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基または $R^E - OCO -$ で置換されていてもよい基を示す；

3) R^5 および R^6 が同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、フェニル基、ナフチル基またはピリジル基から選択され、該低級アルキル基がヒドロキシ基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基、フタルイミド基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$ 、 $R^H - N(R^J)CO -$ 、 $R^K - CONH -$ または $-CONHOH$ から選択される基で置換されていてもよく、前記ピペリジル基、ピペラジニル基またはモルホリニル基が低級アルキル基、フェニル基またはナフチル基で置換されていてもよく、また前記 R^E が水素原子、低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 R^F および R^G が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基から選択され、 R^H および R^J が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基から選択され、 R^K が低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル基から選択され、さらに前記各フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイ

ルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、フェニル基または R^E - O C O - から選択される基で置換されていてもよい基を示し、また前記各シクロアルキル基は低級アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基または R^E - O C O - から選択される基で置換されていてもよい基を示す；

4) R^5 と R^6 が連結して、モルホリン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピロリン環またはホモピペラジン環から選択される非芳香族複素環を形成し、それらの非芳香族複素環が低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、フェニル基、ナフチル基または R^A - C O - で置換されていてもよく、また該低級アルキル基がヒドロキシ基、フェニル基、ナフチル基、 R^B - O -、 R^E - O C O -、 R^F - N (R^G) - または - C O N H O H で置換されていてもよく、 R^A が低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル基を示し、 R^B が低級アルキル基またはフェニル基を示し、 R^E が水素原子、低級アルキル基またはフェニル基を示し、 R^F および R^G が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基を示し、さらに前記各フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、フェニル基または R^E - O C O - から選択される基で置換されていてもよい基を示し、また前記各シクロアルキル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基または R^E - O C O - から選択され

る基で置換されていてもよい基を示す；

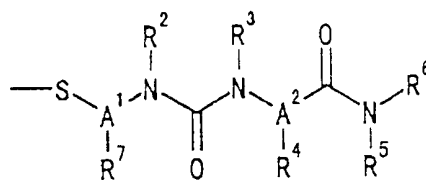
- 5) R^7 が水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、メルカプト基、フェニル基、 R^B-O- 、 R^C-S- 、 R^D-COS- 、 $R^E-O-CO-$ 、 $R^F-N(R^G)-$ または $-CONHOH$ から選択される基を示し、該低級アルキル基はシクロアルキル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、メルカプト基、フェニル基、 R^B-O- 、 R^C-S- 、 R^D-COS- 、 $R^E-O-CO-$ 、 $R^F-N(R^G)-$ または $-CONHOH$ から選択される基で置換されていてもよく、 R^B が低級アルキル基またはフェニル基を示し、 R^C が低級アルキル基またはフェニル基を示し、 R^D が低級アルキル基またはフェニル基を示し、 R^E が低級アルキル基またはフェニル基を示し、 R^F および R^G が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基を示し、さらに前記各フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、フェニル基または $R^E-O-CO-$ から選択される基で置換されていてもよく、また前記各シクロアルキル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基または $R^E-O-CO-$ で置換されていてもよい基を示す；
- 6) R^7 が A^1 に隣接する硫黄原子と連結してチオラクトン環またはジチオラン環から選択される非芳香族複素環を形成している基を示す；
- 7) A^1 が低級アルキレン基を示す；
- 8) A^2 が低級アルキレン基を示す。

本発明化合物のより好ましい例としては、下記のもの挙げられる。

一般式 [I] で規定した各基が以下の基から選択され、またはそれらの組み合わせからなる化合物およびその塩類。

- 5 1) R^1 が水素原子、低級アルキル基、フェニル基、 $R^A - CO -$ 、 $R^C - S -$ または下記式 [II] から選択され、該低級アルキル基がフェニル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、

10



[II]

15

前記 R^A が低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基、ピリジル基、フェニル低級アルコキシ基または $R^F - N(R^G) -$ から選択され、 R^C がフェニル基であり、 R^F が低級アルキルであり、 R^G が水素原子を示す；

- 20 2) R^2 が水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基またはフェニル基から選択され、該低級アルキル基が低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アダマンチル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基または $R^B - O -$ から選択される基で置換されていてもよく、さらに前記
- 25 フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはフェニル基から選択される基で置換されていてもよく、また前記低級アルケニル基がフェニル基で置換されてい

てもよく、また前記 R^B がフェニル基を示す；

3) R^3 が水素原子または低級アルキル基から選択され、該低級アルキル基がフェニル基で置換されていてもよい基を示す；

5 4) R^4 が水素原子、低級アルキル基またはフェニル基から選択され、該低級アルキル基がヒドロキシ基、シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基、トルエンスルホニルグアニジノ基、 $R^C - S -$ 、 $R^D - C O S -$ 、 $R^F - N (R^G) -$ または $R^K - C$
 10 $O N H -$ から選択される基で置換されていてもよく、さらに前記各フェニル基がヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルカノイルアミノ基、フェニルスルホニル基またはフェニル基から選択される基で置換されていてもよく、また前記 R^C が水素原子、低級アルキル基ま
 15 たはフェニル基から選択され、 R^D が低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 R^F および R^G が水素原子であり、 R^K が低級アルコキシ基を示す。 R^4 が低級アルキル基である場合、該低級アルキル基はそれが結合している炭素原子に同アルキル基の末端炭素原子が連結してシクロアルキル環を
 20 形成してもよい；

5) R^5 が水素原子または低級アルキル基から選択される基を示す；

6) R^6 が低級アルキル基またはピリジル基から選択され、該低級アルキル基がピリジル基、イミダゾリル基、フタルイ
 25 ミド基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、 $R^E - O C O -$ 、 $R^F - N (R^G) -$ 、 $R^H - N (R^J) C$
 $O -$ または $R^K - C O N H -$ から選択される基で置換されていてもよく、また前記 R^E が水素原子または低級アルキル基

から選択され、 R^F および R^G が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基から選択され、 R^H および R^J が同一かまたは異なって水素原子または低級アルキル基から選択され、 R^K が低級アルコキシ基であり、また前記ピペラジニル基が低級アルキル基で置換されていてもよい基を示す；

7) R^5 と R^6 が連結して、モルホリン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピロリン環またはホモピペラジン環から選択される非芳香族複素環を形成し、該ピペラジン環またはホモピペラジン環が低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基または $R^A - CO -$ で置換されていてもよく、また該低級アルキル基がヒドロキシ基、フェニル基または $R^E - OCO -$ で置換されていてもよく、 R^A が低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン低級アルキル基を示し、 R^E が水素原子または低級アルキル基である基を示す；

8) R^7 が水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、メルカプト基、フェニル基、 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 $R^D - COS -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $-CONHOH$ または $R^F - N(R^G) -$ から選択される基を示し、該低級アルキル基がヒドロキシ基、メルカプト基、フェニル基、 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 $R^D - COS -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $-CONHOH$ または $R^F - N(R^G) -$ から選択される基で置換されていてもよく、 R^B がフェニル基であり、 R^C がフェニル基であり、 R^D が低級アルキル基またはフェニル基であり、 R^E が水素原子または低級アルキル基であり、 R^F および R^G が低級アルキル基である基を示す；

9) R^7 が A^1 に隣接する硫黄原子と連結してチオラクトン環またはジチオラン環から選択される非芳香族複素環を形成

している基を示す；

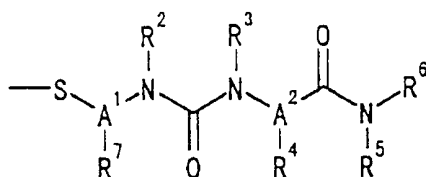
10) A^1 が低級アルキレン基を示す；

11) A^2 が低級アルキレン基を示す。

本発明化合物のさらに好ましい例としては、下記のものが
5 挙げられる。

一般式 [I] で規定した各基が以下の基から選択され、またはそれらの組み合わせからなる化合物およびその塩類。

1) R^1 が水素原子、 $R^A - CO -$ または下記式 [II] から
10 選択され、



[II]

15

前記 R^A が低級アルキル基、フェニル基またはピリジル基から
選択される基を示す；

2) R^2 が低級アルキル基またはフェニル基であり、該低級
20 アルキル基がシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アダ
マンチル基、フェニル基またはフェノキシ基から選択される
基で置換されていてもよく、さらに前記フェニル基がハロゲ
ン原子で置換されていてもよい基を示す；

3) R^3 が水素原子を示す；

25 4) R^4 が水素原子または低級アルキル基であり、該低級ア
ルキル基がフェニル基、ナフチル基、低級アルキルチオ基ま
たは $R^D - COS -$ から選択される基で置換されていてもよ
く、また前記 R^D が低級アルキル基であり、さらに前記フェ

ニル基がヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはフェニル基から選択される基で置換されていてもよい基を示す；

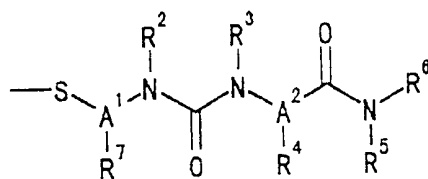
- 5) R^5 が水素原子を示す；
- 5 6) R^6 が低級アルキル基であり、該低級アルキル基がピリジル基、ピペリジル基、ピペラジニル基または $R^F - N(R^G)$ から選択される基で置換されていてもよく、 R^F および R^G が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基またはシクロアルキル基から選択され、また前記ピペラジニル
- 10 基が低級アルキル基で置換されていてもよい基を示す；
- 7) R^5 と R^6 が連結して、ピペリジン環、モルホリン環またはピペラジン環から選択される非芳香族複素環を形成し、該ピペラジン環が低級アルキル基で置換されていてもよい基を示す；
- 15 8) R^7 が水素原子を示す；
- 9) A^1 が低級アルキレン基を示す；
- 10) A^2 が低級アルキレン基を示す。

本発明化合物の最も好ましい例としては、下記のもの挙げられる。

- 20 一般式 [I] で規定した各基が以下の基から選択され、またはそれらの組み合わせからなる化合物およびその塩類。
- 1) R^1 がアセチル基、ベンゾイル基または下記式 [II] から選択される基を示す；

25

5



[II]

2) R^2 が 2-シクロヘキシルエチル基、2-シクロペンチルエチル基、2-(1-アダマンチル)エチル基、2-(シクロヘキセン-1-イル)エチル基、フェネチル基または 3-(4-フルオロフェニル)プロピル基から選択される基を示す；

3) R^3 が水素原子を示す；

4) R^4 がメチル基、アセチルチオメチル基、ベンジル基、2-ナフチルメチル基、4-フルオロベンジル基、4-クロロベンジル基、4-ビフェニリルメチル基、4-ニトロベンジル基、3-ニトロ-4-ビフェニリルメチル基、4-メトキシベンジル基または 4-イソプロポキシベンジル基から選択される基を示す；

5) R^5 が水素原子を示す；

6) R^6 が 2-(ジメチルアミノ)エチル基、2-(ジエチルアミノ)エチル基、2-(ジイソプロピルアミノ)エチル基、N-メチル-2-(シクロヘキシルアミノ)エチル基、2-(2-ピリジル)エチル基、2-(1-ピペリジル)エチル基または 2-(4-メチルピペラジニル)エチル基から

7) R^5 が R^6 と連結して、1-ピペリジル基、4-モルホリニル基または 4-メチル-1-ピペラジニル基から選択さ

れる基を示す；

8) R^7 が水素原子を示す；

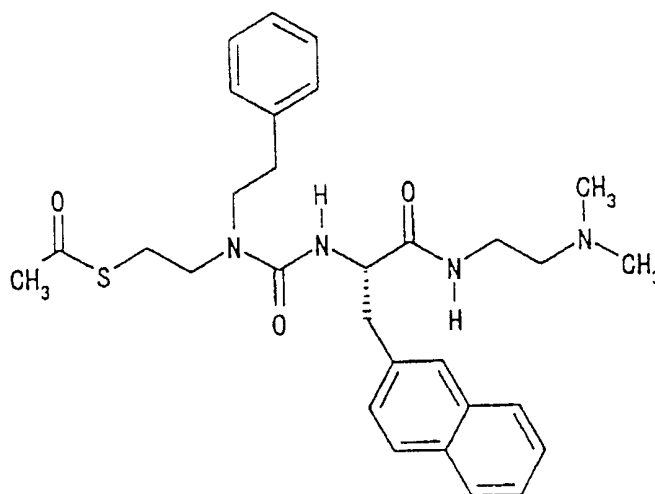
9) A^1 がエチレン基を示す；

10) A^2 がメチレン基を示す。

5 本発明化合物の最も好ましい具体例としては、下記化合物およびその塩類が挙げられる。

1) (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル]
- 3 - フェニルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ)
エチル] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸アミド

10



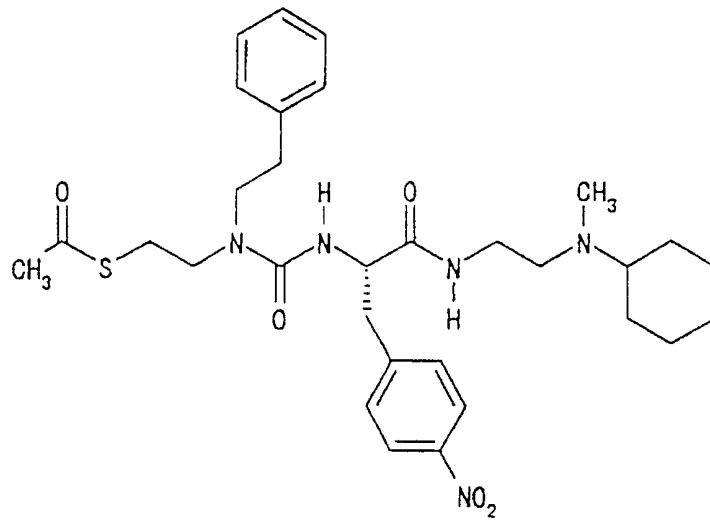
15

20

2) (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル]
- 3 - フェニルウレイド] - N - [2 - (N - メチルシクロ
ロヘキシルアミノ) エチル] - 3 - (4 - ニトロフェニル)
プロピオン酸アミド

25

5

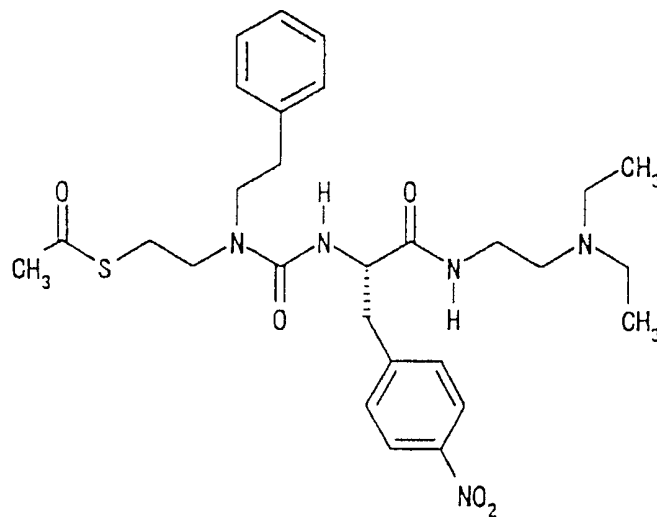


10

3) (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル]
 - 3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (ジエチルアミノ)
 エチル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸アミド

15

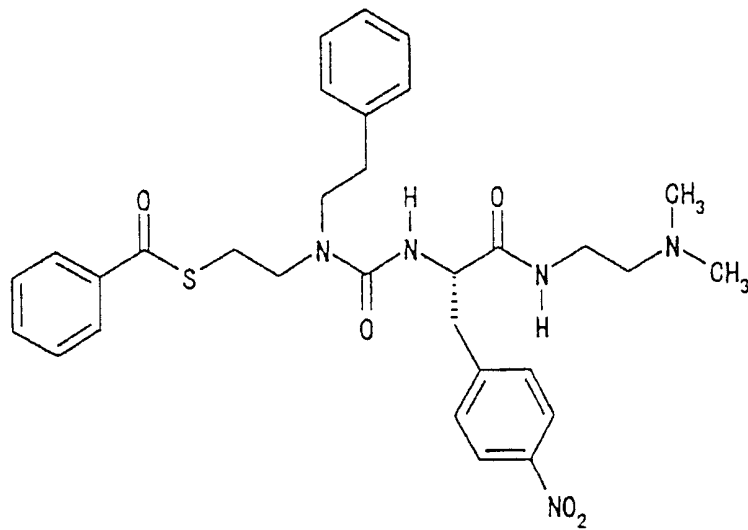
20



25

4) (2S) - 2 - [3 - [2 - (ベンゾイルチオ) エチル]
 - 3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ)
 エチル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸アミド

5

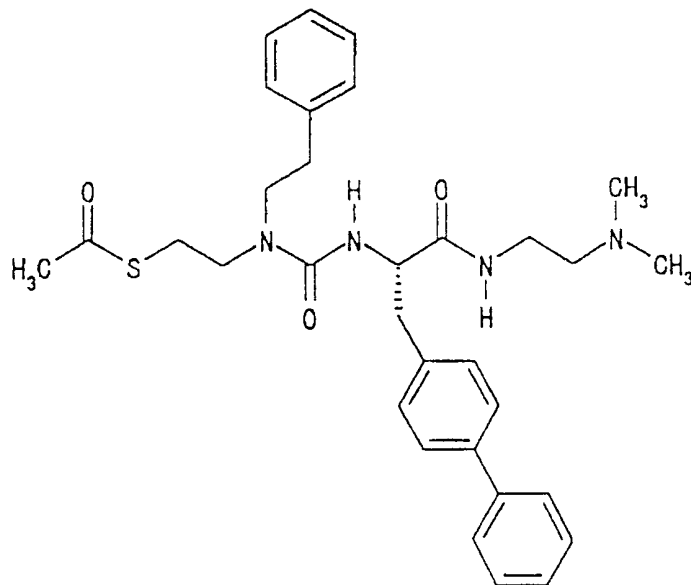


10

5) (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル]
 - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニリル) -
 N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] プロピオン酸アミド

15

20

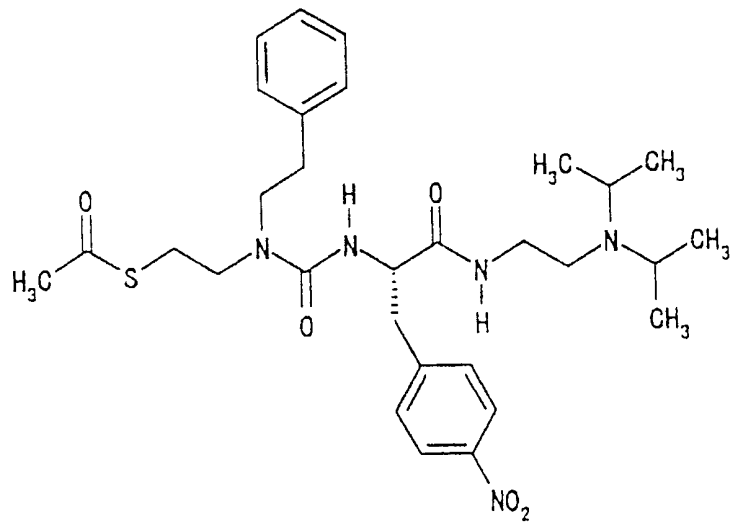


25

6) (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル]
 - 3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (ジイソプロピル
 アミノ) エチル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン

酸アミド

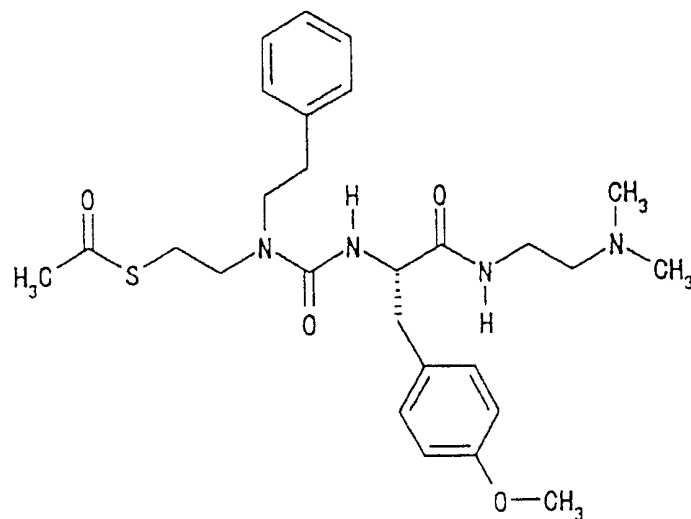
5



10

7) (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル]
 - 3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ)
 15 エチル] - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸アミ
 ド

20

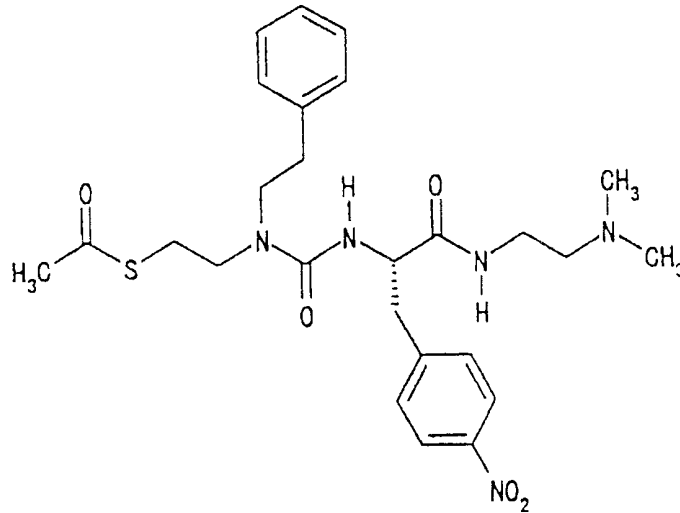


25

8) (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸アミド

5

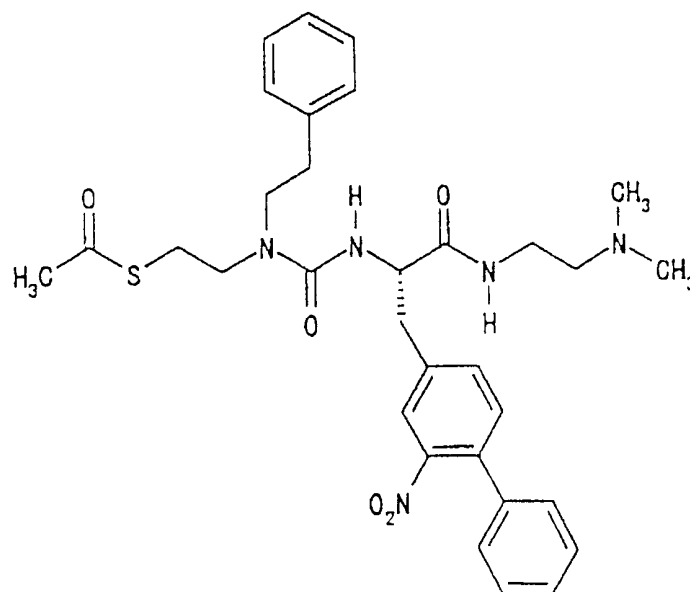
10



15 9) (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 3 - (2 - ニトロ - 4 - ビフェニリル) プロピオン酸アミド

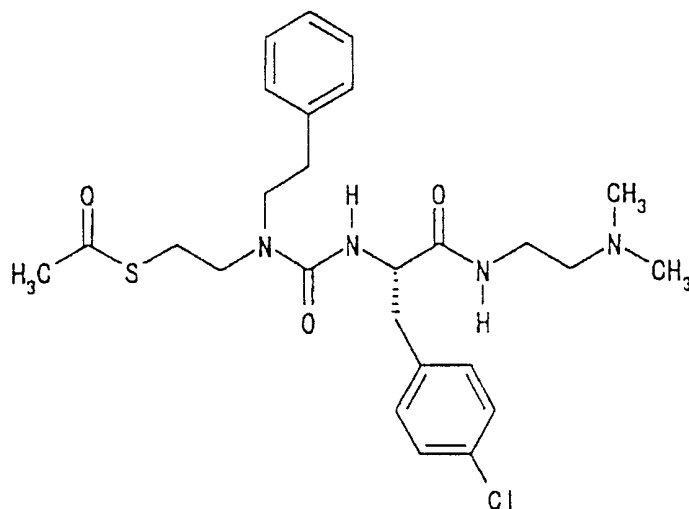
20

25



10) (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル]
- 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - クロロフェニル)
- N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] プロピオン酸アミ
ド

5

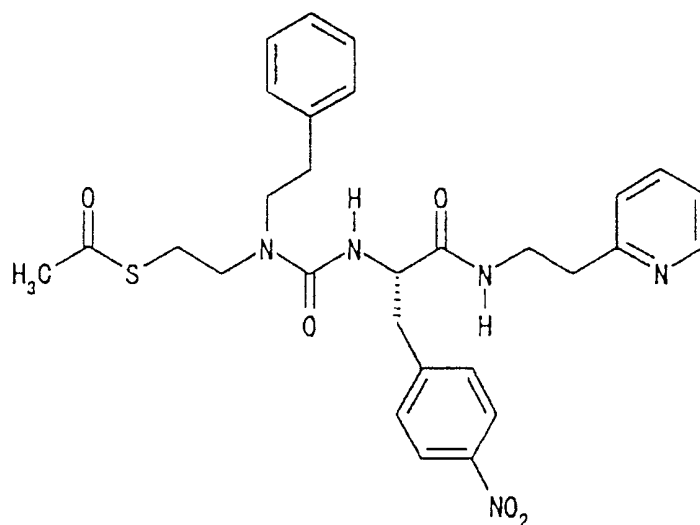


10

15

11) (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル]
- 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - ニトロフェニル)
- N - [2 - (2 - ピリジル) エチル] プロピオン酸アミ
ド

20

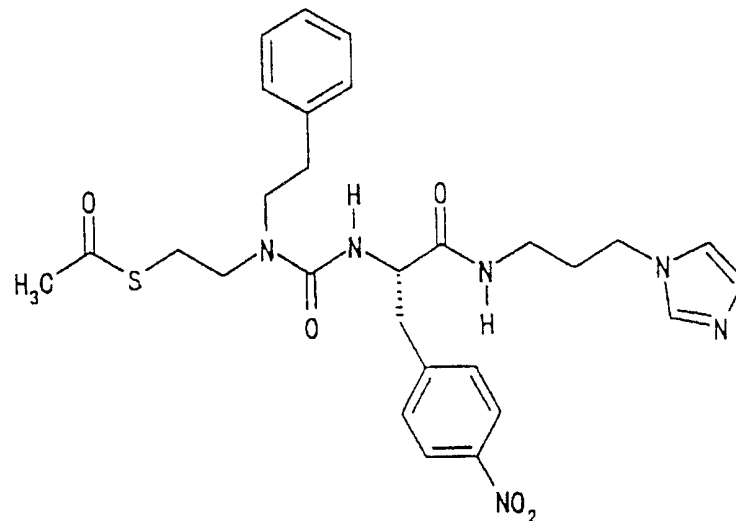


25

12) (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド

5

10

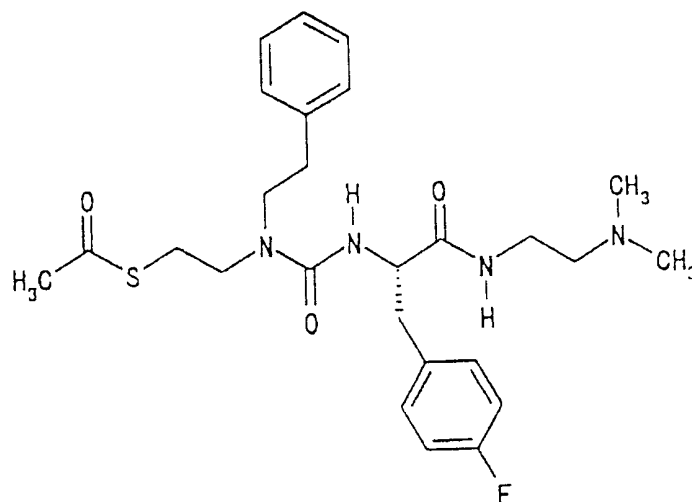


15

13) (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸アミド

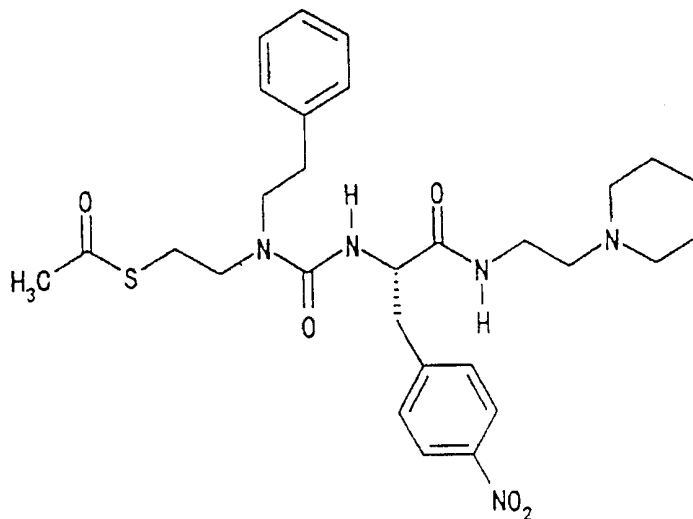
20

25



14) (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - ニトロフェニル) - N - [2 - (ピペリジノ) エチル] プロピオン酸アミド

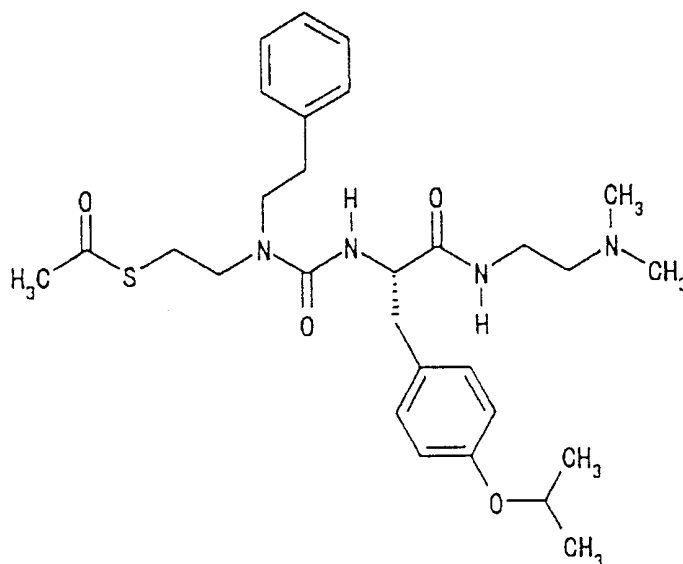
5



10

15) (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 3 - (4 - イソプロポキシフェニル) プロピオン酸アミド

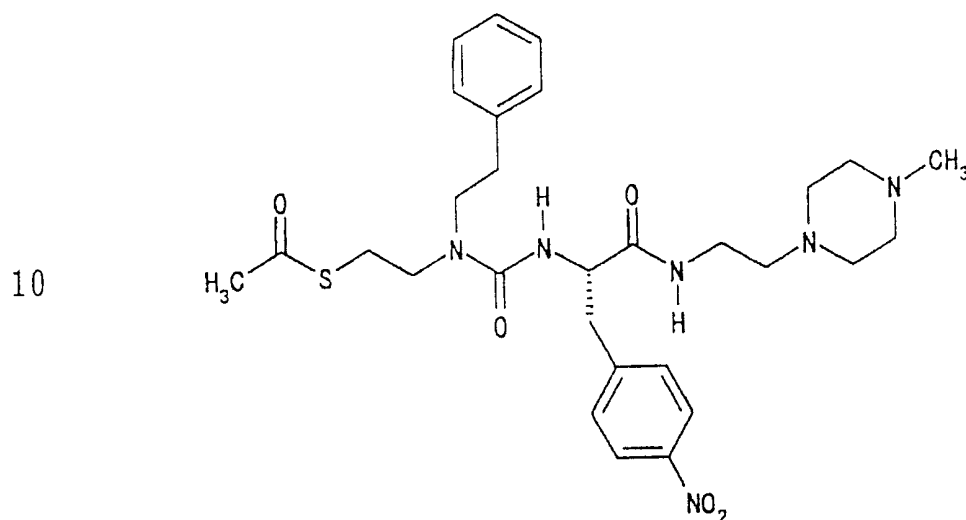
20



25

16) (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド

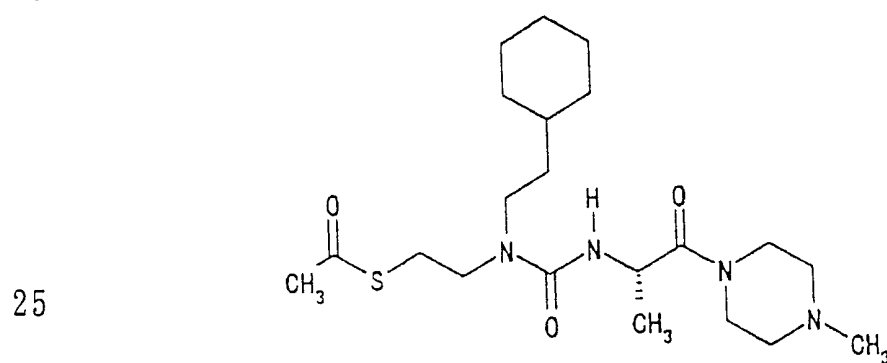
5



15

17) 1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン

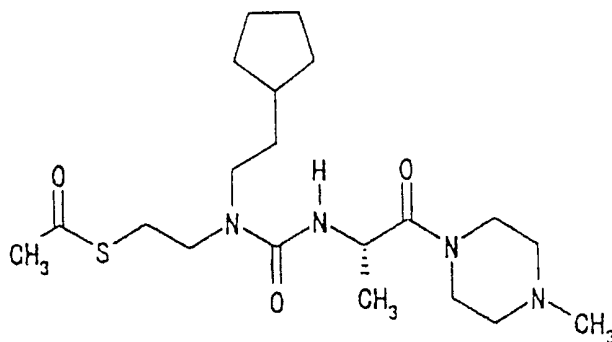
20



18) 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ)エチル] - 3 - (2 - シクロペンチルエチル) ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン

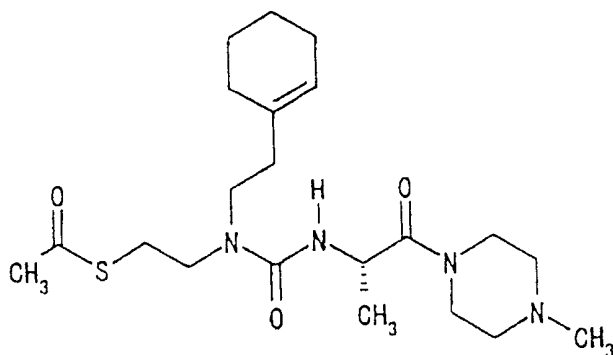
5

10



19) 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ)エチル] - 3 - [2 - (シクロヘキセン-1-イル)エチル] ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン

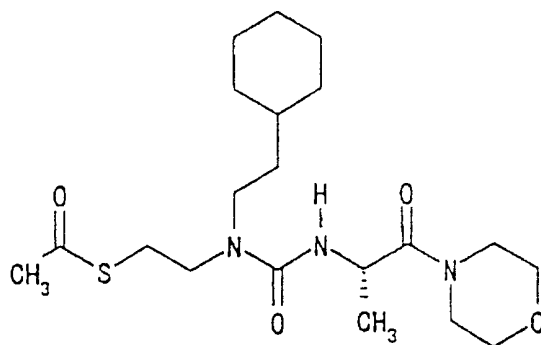
20



25

20) 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ)エチル] - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] - 4 - メチルピペラジン]

5

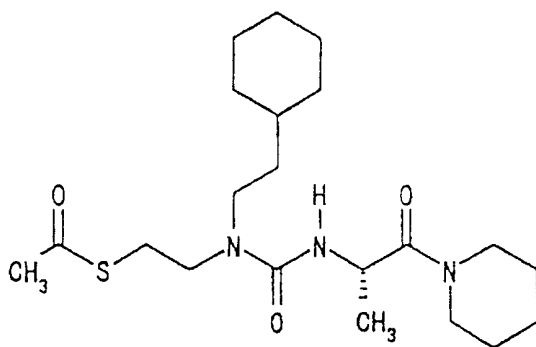


10

23) 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ)
エチル] - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] プ
ロピオニル] ピペリジン

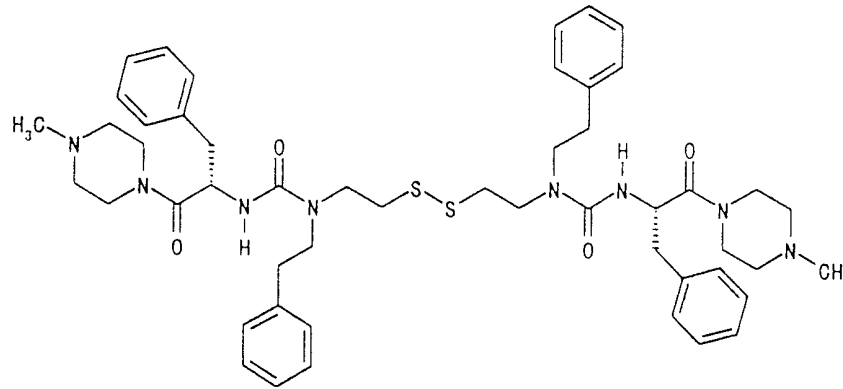
15

20



25) 24) 1, 1' - ジメチル - 4, 4' - [(2S, 2'S)
- 2, 2' - [3, 3' - ジフェネチル - 3, 3' - (2,
2' - ジチオジエチル) ジウレイド] - 3, 3' - ジフェニ
ルジプロピオニル] ジピペラジン

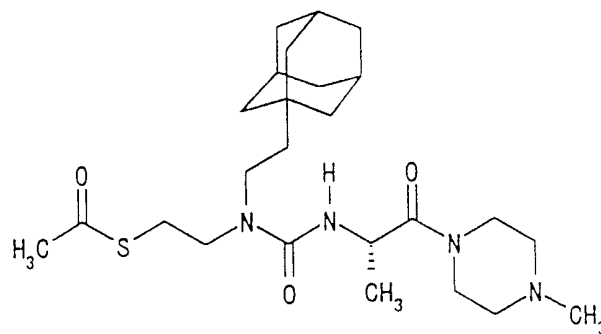
5



10

25) 1 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ)
 エチル] - 3 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] ウレイ
 15 ド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン

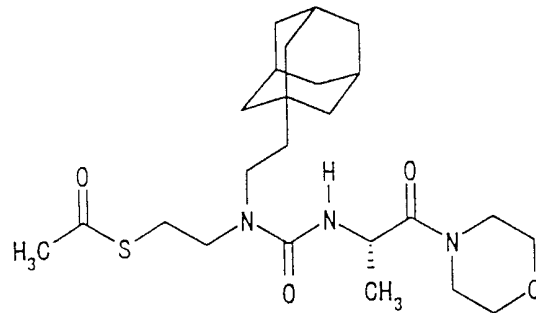
20



25

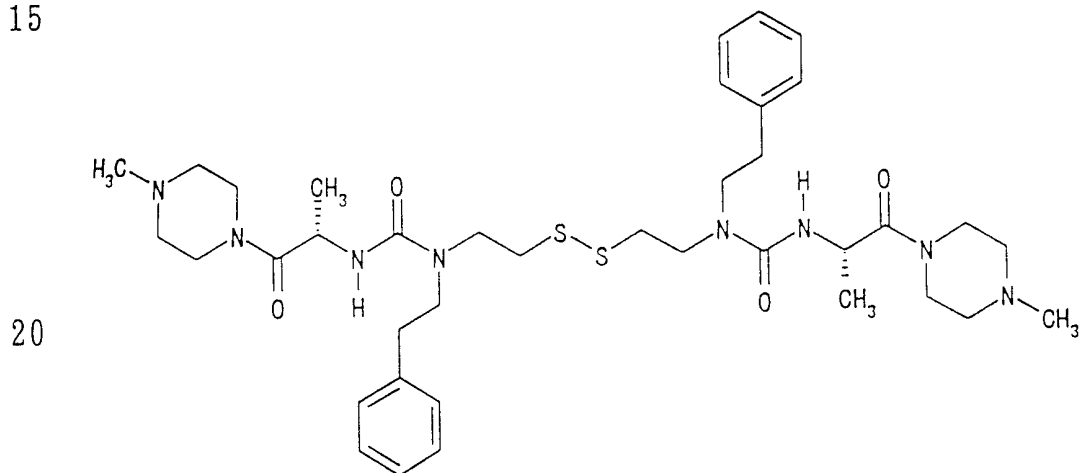
26) 4 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ)
 エチル] - 3 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] ウレイ
 ド] プロピオニル] モルホリン

5



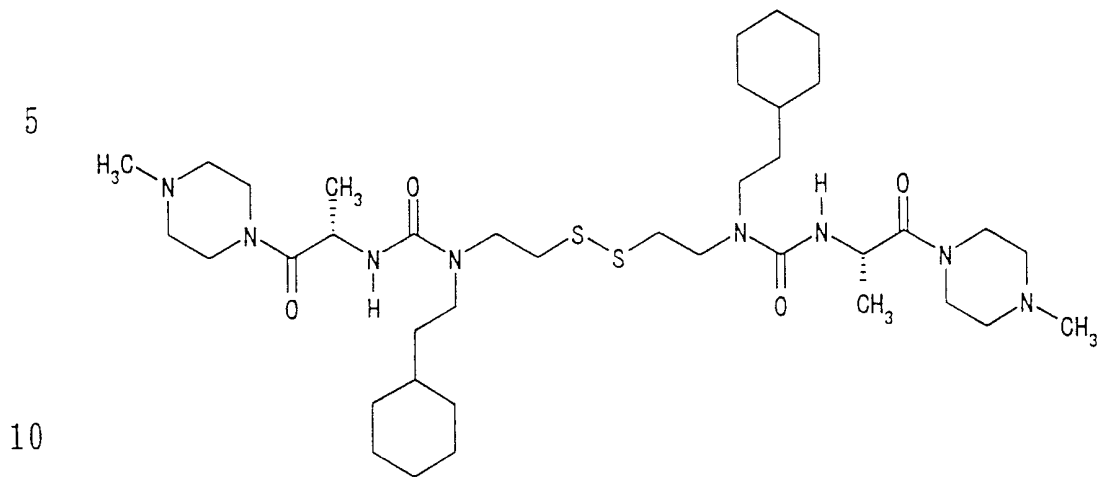
10 27) 1, 1' - ジメチル - 4, 4' - [(2 S, 2' S) - 2, 2' - [3, 3' - ジフェネチル - 3, 3' - [2, 2' - (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] ジプロピオニル] ジピペラジン

15

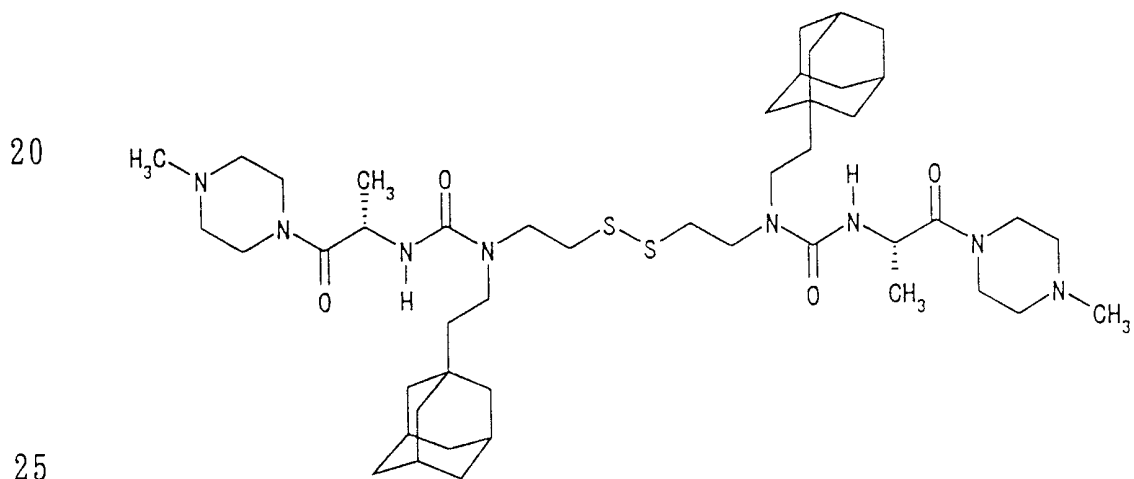


20

25 28) 1, 1' - [(2 S, 2' S) - 2, 2' - [3, 3' - ビス (2 - シクロヘキシルエチル) - 3, 3' - [2, 2' - (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] ジプロピオニル] - 4, 4' - ジメチルジピペラジン

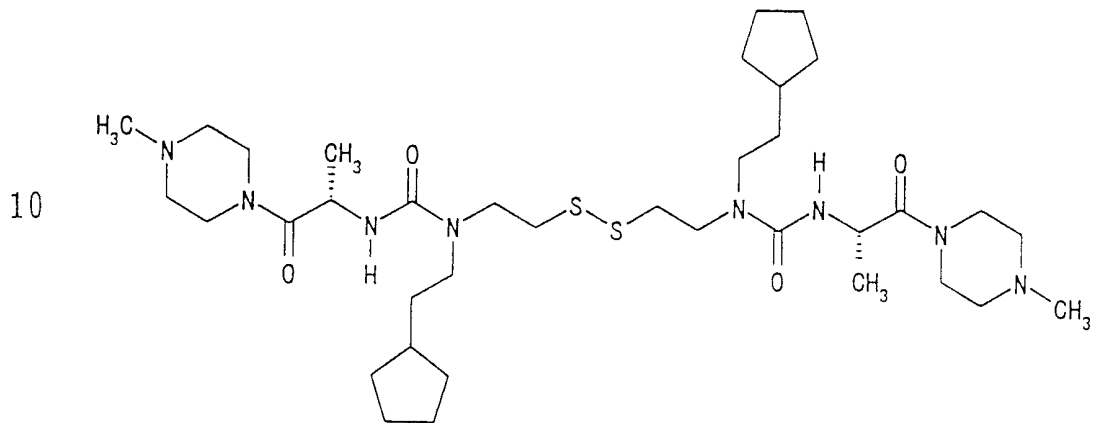


29) 1, 1' - [(2 S, 2' S) - 2, 2' - [3, 3' -
 ' - ビス [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 3, 3' -
 15 [2, 2' - (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] ジプロピオ
 ニル] - 4, 4' - ジメチルジピペラジン



30) 1, 1' - [(2S, 2' S) - 2, 2' - [3, 3'
 ' - ビス (2 - シクロペンチルエチル) - 3, 3' - [2,
 2' - (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] ジプロピオニル]
 - 4, 4' - ジメチルジピペラジン

5

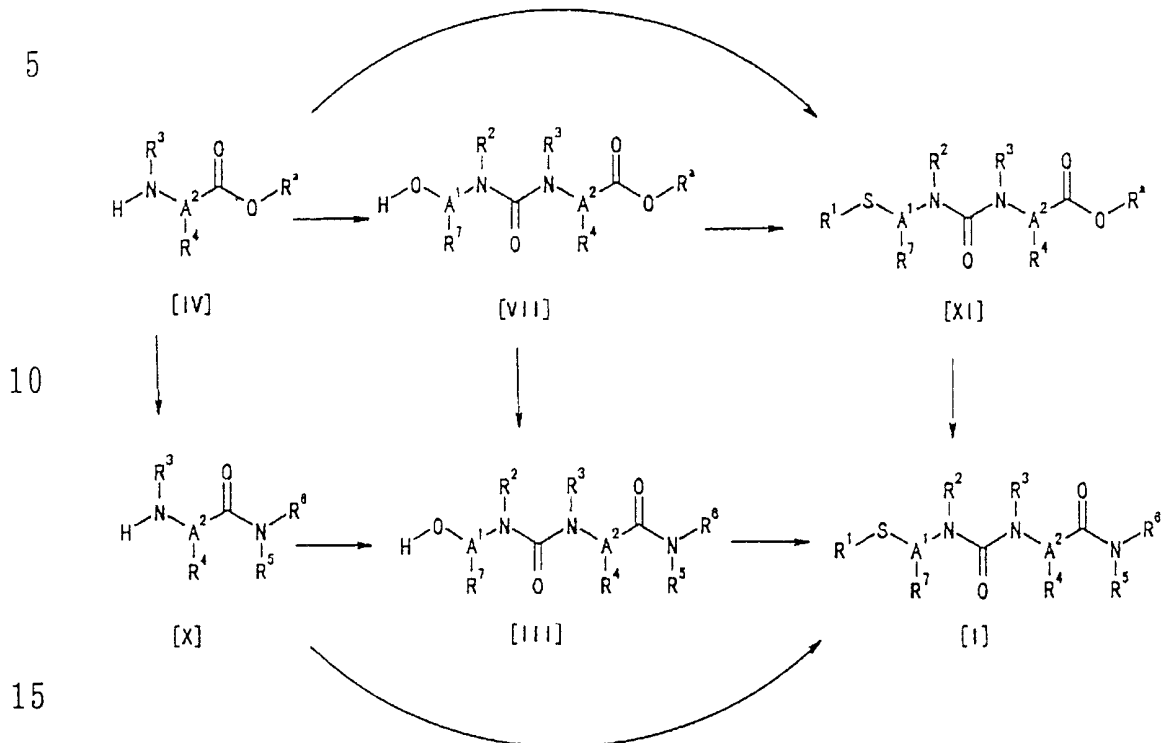


本発明合成中間体は、本発明化合物の化学構造に基づいて
 選択されるので、その好ましい例についても本発明化合物の
 好ましい例に基づいて選択される。

20

25

本発明化合物の代表的な合成経路図を次頁に示す。



本発明化合物 [I] は、例えば前記反応経路図に示される様に種々の合成ルートにて合成できる。この合成方法をルート別に示すと次の様になる。但し、これらのルートは代表的な

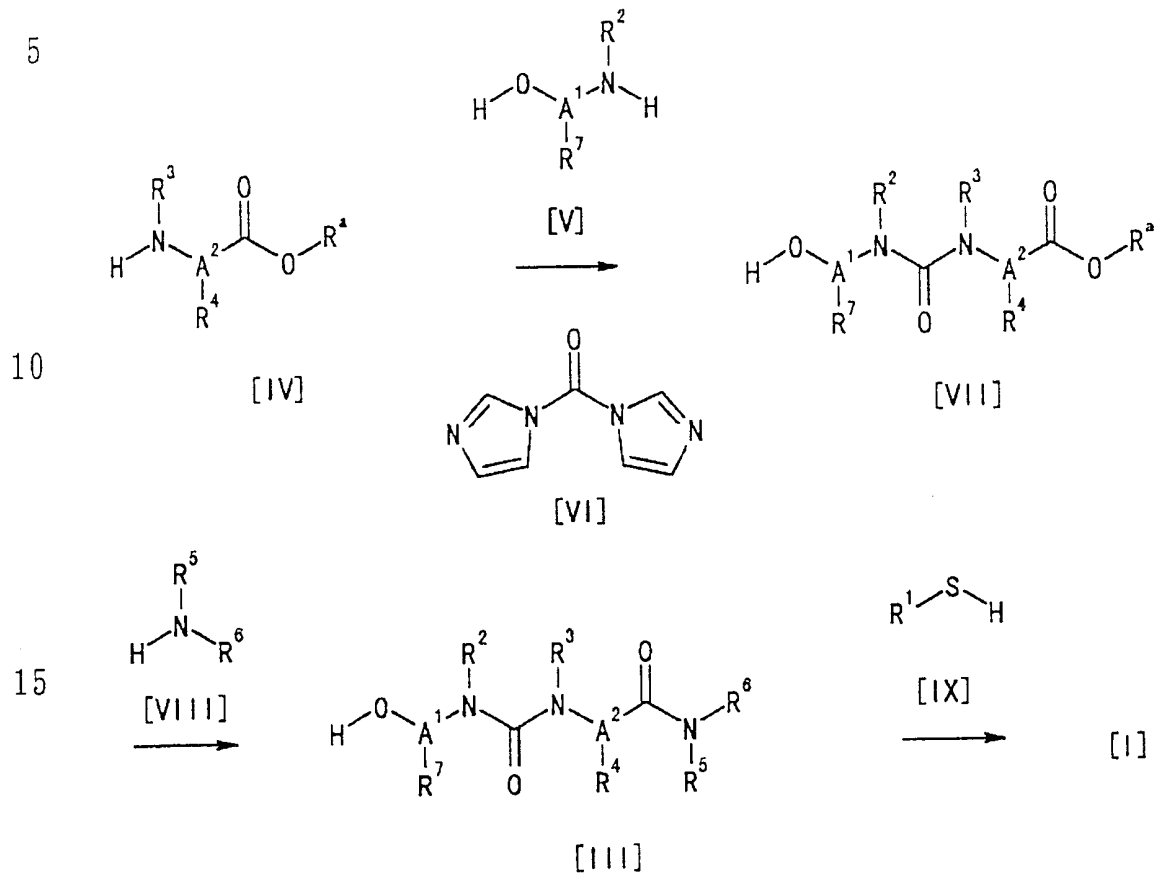
20

ルートを示すものであって、全ての方法を示すものではない。詳細な合成方法は後述の実施例で説明する。

- ルート A) [IV] → [VII] → [III] → [I]
- ルート B) [IV] → [X] → [III] → [I]
- 25
- ルート C) [IV] → [VII] → [XI] → [I]
- ルート D) [IV] → [XI] → [I]
- ルート E) [IV] → [X] → [I]

これらのルートの合成方法を以下により詳しく説明する。

ルート A)

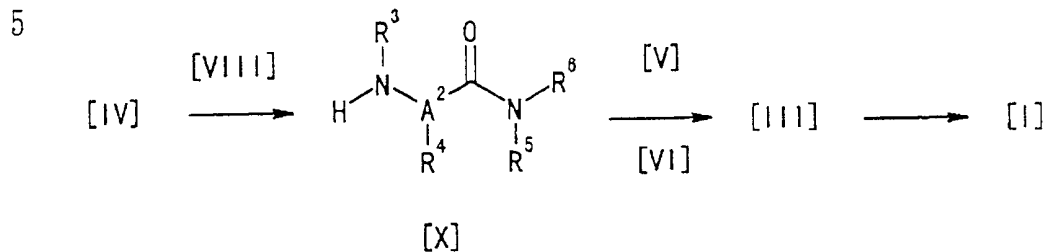


[式中、 R^a は水素原子、低級アルキル基、フェニル基またはベンジル基を示す。以下同じ。]

エステル誘導体 [IV] を縮合剤 (例えば 1, 1'-カルボニルジイミダゾール [VI]) 及び塩基存在下でアミノアルコール誘導体 [V] と反応させて、ウレア誘導体 [VII] に導き、このウレア誘導体をアミン誘導体 [VIII] と反応させ、式 [III] で表される化合物を得る (本発明合成中間体)。

次いで、化合物 [III] をチオール誘導体 [IX] と Mitsunobu 反応で縮合させ本発明化合物 [I] を得る。

ルート B)

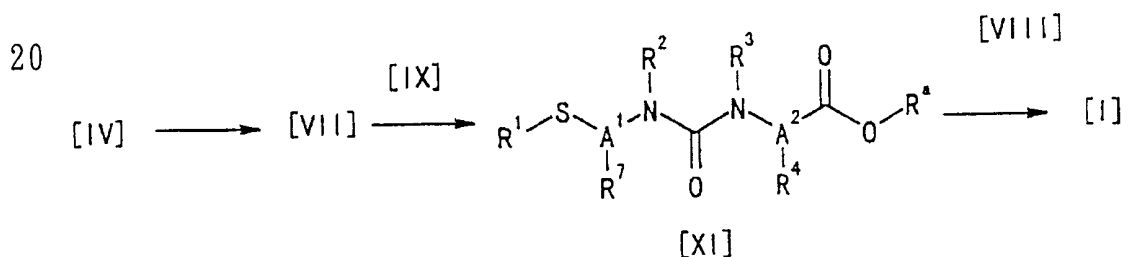


10

エステル誘導体 [IV] をアミン誘導体 [VIII] と反応させ、アミド誘導体 [X] に導き、このアミド誘導体を縮合剤（例えば 1, 1'-カルボニルジイミダゾール [VI]）及び塩基存在下でアミノアルコール誘導体 [V] と反応させて、式 [III] で表される化合物を得る（本発明合成中間体）。次いで、ルート A) と同様の方法にて本発明化合物 [I] を得る。

15

ルート C)

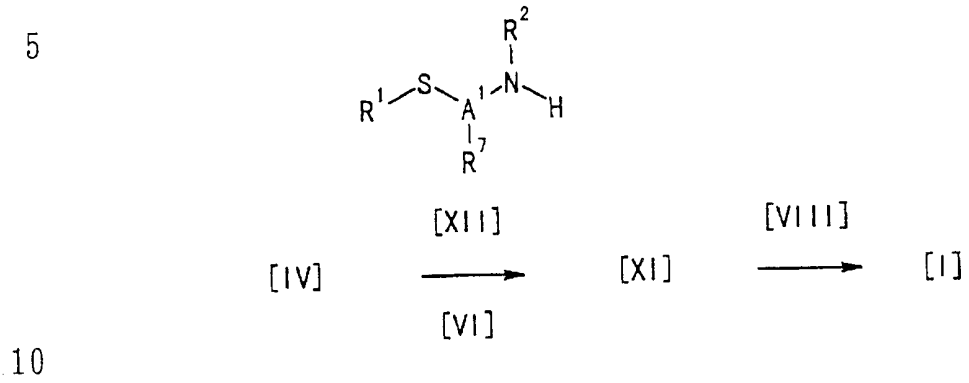


25

ルート A) の方法に従って得られたウレア誘導体 [VII] にチオール誘導体 [IX] を Mitsunobu 反応で縮合させ、式 [XI] で表される化合物を得る。次いで化合物 [XI] を常法

によりアミン誘導体 [VIII] と縮合させ、本発明化合物 [I] を得る。

ルート D)



エステル誘導体 [IV] を縮合剤（例えば 1, 1'-カルボニルジイミダゾール [VI]）及び塩基存在下でアミノチオール誘導体 [XII] と反応させて化合物 [XI] を得る。次いで

15 化合物 [XI] をアミン誘導体 [VIII] と常法により縮合させ、本発明化合物 [I] を得る。

ルート E)



25 ルート B) の方法により得られたアミド誘導体 [X] を縮合剤（例えば 1, 1'-カルボニルジイミダゾール [VI]）及び塩基存在下でアミノチオール誘導体 [XII] と反応させて本発明化合物 [I] を得る。

上記合成方法において、反応物質が分子内にヒドロキシ基、チオール基またはアミノ基を有する場合、それらの基は必要に応じて適当な保護基で保護しておいてもよく、またそれらの保護基は反応後常法により除去することもできる。また、

5 反応物質が分子内にカルボキシル基を有する場合、カルボキシル基は必要に応じてエステル化してもよく、またエステルは加水分解または酸分解によりカルボン酸にすることもできる。

本発明化合物において、 R^7 が A^1 に隣接する硫黄原子と

10 連結してチオラクトン環またはジチオラン環を形成する場合は、上記経路以外に次の様な方法によって合成することもできる。

チオラクトン環は、式 [I] において、 R^7 が $R^E - O C O -$ を、 R^1 が水素原子を示す場合に、それらの基を縮合させ合成することもできる。

15

ジチオラン環は、式 [I] において、 R^7 がメルカプト基を、 R^1 が水素原子を示す場合に、それらの基を結合させ合成することができる。即ち、分子内ジスルフィドを形成させジチオラン環を合成する。

20 上記の方法によって得られた化合物は、常法により前述の様な塩類とすることができる。

本発明化合物の化学構造的特徴は、ウレア構造を基本構造とし、側鎖に硫黄原子とアミド結合を有するところにある。このようなウレア構造を基本骨格とする薬物についての研究

25 はほとんど報告されておらず、しかも側鎖に硫黄原子を有する薬物となると、具体的報告はこれまでなされていない。本発明の目的である TNF- α 産生阻害作用を有する薬物の研究に限定してみると、本発明化合物と類似の化学構造を有す

る薬物は全く知られていない。

本発明者等は、このように従来ほとんど薬物としての研究がなされていないウレア構造を基本構造とする化合物の合成研究を鋭意行い、数多くの新規化合物の創製をすると共に、

5 それらの新規化合物が優れたTNF- α 産生阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。また、本発明化合物の合成研究の過程において、本発明化合物の合成中間体として有用な新規化合物も併せて見出した。本発明化合物は、側鎖の硫黄原子が種々の基（式[I]中のR¹で示される。但し

10 水素原子を除く。）と結合したままでも、SHの形状（式[I]中のR¹が水素原子で示される。）でも効果を発揮するが、R¹がSH基の保護基的に用いられている場合には、その保護基としての結合が加水分解等を受け最終的にSHの形状となって効果を発揮する場合もある。また、分子中にカル

15 ボン酸エステルを含む場合、エステルのままだでも効果を発揮するが、エステル結合が加水分解等を受け最終的にカルボン酸の形状となって効果を発揮する場合もある。さらに、分子中に遊離のヒドロキシ基またはアミノ基に変換される基を含む場合、それらの基は適切な保護基で保護されたまま投与

20 されてもよく、それらの保護基を除去して投与されてもよい。

本発明化合物の有用性を調べるべく、本発明化合物のTNF- α 産生阻害作用を検討した。詳細については後述の薬理試験の項で示すが、リポポリサッカライド(LPS)の刺激

25 によって引き起こされたTNF- α の遊離に対する抑制効果をin vitroまたはin vivoで検討した結果、本発明化合物は優れたTNF- α 産生阻害作用を示した。

ところで、TNF- α の産生は慢性関節リウマチ、クロー

ン病、全身エリテマトーデス等の自己免疫性疾患、悪液質、急性感染症、アレルギー、発熱、貧血、糖尿病等の発症と深く関わり合いがあることが知られており、本発明化合物の様に、その産生を阻害する化合物はそれらの幅広い疾患の治療
5 に有用であると期待される。

本発明化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤等が挙げられ、汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤
10 等の経口剤であれば、乳糖、結晶セルロース、デンプン、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース カルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒ
15 ドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼラチン皮膜等の皮膜剤などを必要に応じて加えればよい。

本発明化合物の投与量は症状、年齢、剤型等によって適宜選択できるが、経口剤であれば通常1日当たり0.1～500
20 0 mg、好ましくは1～1000 mgを1回または数回に分けて投与すればよい。

以下に、本発明化合物の製造例、製剤例および薬理試験の結果を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

25

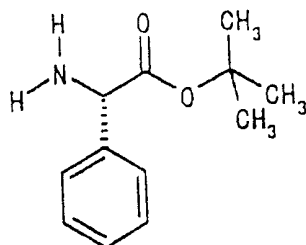
発明を実施するための最良の形態

[製造例]

参考例 1

L-2-フェニルグリシン t-ブチルエステル (参考化合物 1-1)

5



- 10 1) 窒素雰囲気下、ドライアイス-メタノールで冷却しながら、耐圧管中のイソブテン (5 ml) に N-ベンジルオキシカルボニル-L-2-フェニルグリシン (4.2 g)、無水塩化メチレン (10 ml) および濃硫酸 (0.5 ml) を順次加え、密栓後室温で一晩攪拌する。10%炭酸水素ナトリウム水溶液と氷の入った容器に、冷却した反応液を加え攪拌する。酢酸エチルを加えて抽出し、有機層は、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、N-ベンジルオキシカルボニル-L-2-フェニル
- 15
- 20 グリシン t-ブチルエステル 3.5 g (75%) を得る。

IR (Film, cm^{-1}) 3352, 2978, 1722, 1498, 1455, 1369, 1331, 1228, 1151, 1050

25

- 2) 窒素雰囲気下、1) で得た N-ベンジルオキシカルボニル-L-2-フェニルグリシン t-ブチルエステル (3.4 g) のテトラヒドロフラン (18 ml) -メタノール (1

8 ml) 溶液に、20%水酸化パラジウムオンカーボン(200 mg)を加える。水素雰囲気下、2日間攪拌する。セライト濾過により水酸化パラジウムオンカーボンを除去し、濾液を減圧濃縮し、標記化合物(参考化合物1-1) 1.3 g (63%)を結晶として得る。

(参考化合物1-1)

mp 220.9~223.5°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3411, 2980, 2931, 1732, 1496, 1394, 1372, 1250, 1157, 750

参考例1と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• L-フェニルアラニン t-ブチルエステル(参考化合物1-2)

15 mp 160~190°C(分解)

$[\alpha]_D^{20} +15.6^\circ$ (c=0.98, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 2834, 1734, 1507, 1244, 1160, 703

20 • D-アラニン t-ブチルエステル(参考化合物1-3)

IR (Film, cm^{-1}) 3376, 2978, 1731, 1368, 1251

25 • L-2-アミノ酪酸 t-ブチルエステル(参考化合物1-4)

IR (Film, cm^{-1}) 3381, 2975, 2935, 2878, 1729, 1479, 1459, 1393, 1368, 1253, 1157, 849

• L-ノルバリン t-ブチルエステル (参考化合物 1-5)

IR (Film, cm^{-1}) 3381, 2961, 2934,
5 2874, 1728, 1368, 1256, 1156, 84
7, 756

• DL-3-(t-ブトキシ)アラニン t-ブチルエステ
ル 塩酸塩 (参考化合物 1-6)

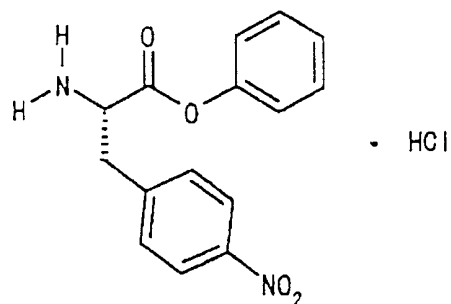
10 mp 150.7 ~ 151.3 °C

IR (KBr, cm^{-1}) 2979, 1747, 1497,
1248, 1156

参考例 2

15 L-3-(4-ニトロフェニル)アラニン フェニルエス
テル 塩酸塩 (参考化合物 2-1)

20



25 1) 窒素雰囲気下、N-(t-ブトキシカルボニル)-L
-3-(4-ニトロフェニル)アラニン (21.6 g)、フェ
ノール (7.86 g) およびジメチルアミノピリジン (0.
85 g) を無水塩化メチレン (174 ml) に溶解したのち、

氷冷下、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (17.2 g) を加え、室温で1時間攪拌する。析出物を濾去後、濾液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、5%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウム
5 で乾燥後減圧濃縮し、N-(t-ブトキシカルボニル)-L-3-(4-ニトロフェニル)アラニン フェニルエステル 21.25 g (79%) を結晶として得る。

mp 115.0~116.0°C

$[\alpha]_D^{20} -21.6^\circ$ (c=1.0, メタノール)

10 IR (KBr, cm^{-1}) 3385, 1744, 1688, 1523, 1347, 1231, 1191, 949, 745, 695

2) 1) で得たN-(t-ブトキシカルボニル)-L-3-
15 -(4-ニトロフェニル)アラニン フェニルエステル (1.93 g) のクロロホルム (10 ml) 溶液に4.6N塩化水素酢酸エチル溶液 (11 ml) を加え、室温で1時間攪拌する。反応液にエーテルを加え、析出物を濾取することにより標記化合物 (参考化合物2-1) 1.50 g (93%) を結
20 晶として得る。

(参考化合物2-1)

mp 202.5~204.6°C (分解)

$[\alpha]_D^{20} +42.7^\circ$ (c=1.0, メタノール)

25 IR (KBr, cm^{-1}) 2866, 1758, 1602, 1525, 1483, 1357, 1228, 1207, 761, 698

参考例2と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• L-フェニルアラニン フェニルエステル 塩酸塩 (参考化合物 2-2)

mp 187~190°C

$[\alpha]_D^{20} + 37.3^\circ$ (c=0.98, メタノール)

5 IR (KBr, cm^{-1}) 2864, 2646, 2610, 1764, 1616, 1591, 1455, 1226, 1208

10 • L-3-(4-フルオロフェニル)アラニン フェニルエステル 塩酸塩 (参考化合物 2-3)

mp 208.0~209.5°C

$[\alpha]_D^{20} + 30.2^\circ$ (c=0.51, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 2873, 1763, 1600, 1510, 1222, 1157, 823, 759, 695

15

• L-3-(4-メトキシフェニル)アラニン フェニルエステル 塩酸塩 (参考化合物 2-4)

mp 178.5~185.0°C (分解)

$[\alpha]_D^{20} + 27.4^\circ$ (c=0.51, メタノール)

20 IR (KBr, cm^{-1}) 2865, 1766, 1513, 1225, 1209

• L-3-(2-ナフチル)アラニン フェニルエステル 塩酸塩 (参考化合物 2-5)

25 mp 190.0~193.2°C

$[\alpha]_D^{20} + 37.1^\circ$ (c=0.49, ジメチルスルホキシド)

IR (KBr, cm^{-1}) 3467, 2853, 1776,

1 7 5 9, 1 4 9 1, 1 2 2 2, 1 1 9 9

• L-3-(4-ビフェニリル)アラニン フェニルエステル
塩酸塩 (参考化合物 2-6)

5 mp 215.0 ~ 216.5 °C

$[\alpha]_D^{20} + 56.8^\circ$ (c = 0.53, ジメチルスルホキシド)

IR (KBr, cm^{-1}) 2863, 1771, 1590,
1486, 1409, 1340, 1251, 1196

10

• L-3-(2-チエニル)アラニン フェニルエステル
塩酸塩 (参考化合物 2-7)

mp 167.0 ~ 167.6 °C

$[\alpha]_D^{20} + 12.9^\circ$ (c = 0.99, メタノール)

15 IR (KBr, cm^{-1}) 2843, 1764, 1731,
1588, 1524, 1495, 1456, 1240, 1201,
1164, 1139, 750, 699, 691

• L-チロシン フェニルエステル トシル酸塩 (参考化合物 2-8)

mp 213.0 ~ 217.0 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20} + 21.4^\circ$ (c = 0.49, メタノール)

25 IR (KBr, cm^{-1}) 3355, 2835, 1740,
1614, 1595, 1516, 1169, 1123, 1035,
1010, 818, 758, 688

• N^G-トシル-L-アルギニン ベンジルエステル 塩酸塩
(参考化合物 2-9)

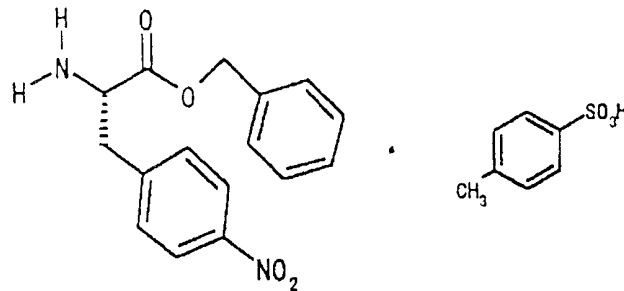
$[\alpha]_D^{20} + 1.6^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)
 IR (KBr, cm^{-1}) 2927, 1971; 1747,
 1677, 1620, 1362, 1215, 1170, 1088,
 907, 816, 744

5

参考例 3

L-3-(4-ニトロフェニル)アラニン ベンジルエス
 テル トシル酸塩 (参考化合物 3-1)

10



15

ディーンシュターク (Deanstark) 装置を付した反応容器
 に L-3-(4-ニトロフェニル)アラニン (2.0 g)、
 20 ベンジルアルコール (27 ml)、ベンゼン (29 ml) お
 よびトシル酸・1水和物 (2.0 g) を加え、攪拌しながら
 一晩加熱還流する。氷冷下、反応液にエーテルを加え、析出
 物を濾取し標記化合物 (参考化合物 3-1) 4.12 g (定
 量的) を結晶として得る。

25 (参考化合物 3-1)

mp 183.5 ~ 186.5 °C

$[\alpha]_D^{20} - 10.1^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3085, 2669, 1746,

1 6 0 1, 1 5 1 8, 1 3 4 8, 1 2 0 8, 1 1 7 5

参考例 3 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

- 5 • L-フェニルアラニン ベンジルエステル トシル酸塩
(参考化合物 3-2)

mp 166.6 ~ 167.9 °C

$[\alpha]_D^{20} -6.9^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3032, 1741, 1525,
1498, 1206, 1129, 1037, 1013

10

- L-3-(4-クロロフェニル)アラニン ベンジルエス
テル トシル酸塩 (参考化合物 3-3)

mp 171.0 ~ 177.5 °C

$[\alpha]_D^{20} -8.9^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

- 15 IR (KBr, cm^{-1}) 2950, 1916, 1743,
1587

- L-3-(4-メトキシフェニル)アラニン ベンジルエ
ステル トシル酸塩 (参考化合物 3-4)

20 mp 152.0 ~ 162.0 °C

$[\alpha]_D^{20} -12.8^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3000, 1742, 1613,
1514, 1177

- 25 • L-2-フェニルグリシン ベンジルエステル トシル酸
塩 (参考化合物 3-5)

mp 170.0 ~ 176.0 °C

$[\alpha]_D^{20} +44.4^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3039, 1748, 1598,
1497, 1222, 1173, 906, 697

- 5 • L-3-(2-ナフチル)アラニン ベンジルエステル
トシル酸塩 (参考化合物 3-6)

mp 174.8 ~ 184.5 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -23.0° (c=1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3059, 1742, 1514,
1222, 1156

10

- L-アラニン ベンジルエステル トシル酸塩 (参考化合物 3-7)

mp 92.0 ~ 100.1 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -3.4° (c=1.0, メタノール)

- 15 IR (KBr, cm^{-1}) 3031, 1765, 1737,
1612, 1284, 1211, 1127, 1039, 1013

- 20 • L-(3-シクロヘキシル)アラニン ベンジルエステル
トシル酸塩 (参考化合物 3-8)

mp 157.1 ~ 161.7 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -2.2° (c=1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 2931, 1754, 1287,
1124

25

- S-メチル-L-システイン ベンジルエステル トシル酸塩 (参考化合物 3-9)

mp 105.0 ~ 110.3 °C

$[\alpha]_D^{20} - 8.1^\circ$ (c = 1.0, メタノール)
IR (KBr, cm^{-1}) 3093, 1748, 1523,
1218, 1178, 1125, 1038, 1013, 816,
736

5

• S-ベンジル-L-システイン ベンジルエステル トシル酸塩 (参考化合物 3-10)

mp 141.8 ~ 153.3 °C

$[\alpha]_D^{20} - 19.4^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

10 IR (KBr, cm^{-1}) 3027, 1756, 1613,
1542, 1453, 1277, 1244, 1221, 1161,
1128, 1107, 1069, 1034, 1009,
976, 817, 740

15 • S-ベンジル-DL-ペニシラミン ベンジルエステル
塩酸塩 (参考化合物 3-11)

IR (Film, cm^{-1}) 3390, 2967, 1744,
1585, 1496, 1455, 1396, 1376, 1308,
1219

20

• N-メチル-L-アラニン ベンジルエステル 塩酸塩
(参考化合物 3-12)

mp 179.0 ~ 180.8 °C

$[\alpha]_D^{20} - 12.0^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

25 IR (KBr, cm^{-1}) 2992, 2734, 2643,
2470, 1732, 1497, 1482, 1239, 1207

• 4-アザ-DL-ロイシン エチルエステル 2トシル酸
塩 (参考化合物 3-13)

mp 104~110°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3424, 2986, 1756,
5 1740, 1469, 1376, 1190, 1124, 10
35, 1011, 815, 685

• D-フェニルアラニン ベンジルエステル トシル酸塩
(参考化合物 3-14)、参考化合物 3-2 のエナンチオマ
10 -

$[\alpha]_D^{20} +6.8^\circ$ (c=1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3033, 1741, 1609,
1206, 1129

15 • DL-ホモフェニルアラニン ベンジルエステル トシル
酸塩 (参考化合物 3-15)

• 2-アミノ-2-メチルプロピオン酸 メチルエステル
塩酸塩 (参考化合物 3-16

20)

mp 186.0~186.5°C (分解)

IR (KBr, cm^{-1}) 2960, 1748, 1596,
1522, 1468, 1438, 1388, 1366, 13
18, 1282, 1239, 1195, 1087

25

• 1-アミノ-1-シクロプロパンカルボン酸 ベンジルエ
ステル トシル酸塩 (参考化合物 3-17)

mp 90~110°C (分解)

IR (KBr, cm^{-1}) 2938, 1746, 1215,
684

• 1-アミノ-1-シクロペンタンカルボン酸 ベンジルエ
5 ステル トシル酸塩 (参考化合物 3-18)

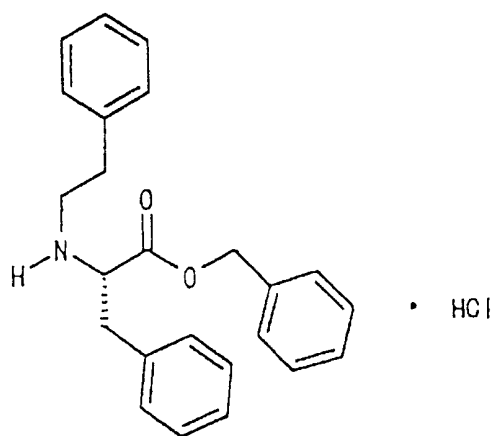
mp 175~189°C (分解)

IR (KBr, cm^{-1}) 2960, 2718, 1741,
1525, 1213, 1124, 1013

10 参考例 4

N-フェネチル-L-フェニルアラニン ベンジルエステ
ル 塩酸塩 (参考化合物 4-1)

15



20

L-フェニルアラニン ベンジルエステル トシル酸塩
25 (参考化合物 3-2、1.0 g) の無水ジメチルホルムアミ
ド (18 ml) 溶液に、臭化フェネチル (0.49 ml)、
無水炭酸カリウム (1.2 g) およびヨウ化ナトリウム (2.
7 g) を加え、60~70°C に加熱しながら一晩攪拌する。

氷冷下、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、得られる油状物をエーテルに溶解する。氷冷下、
 5 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (4 ml) を加えて析出物を濾取し、標記化合物 (参考化合物 4-1) 646 mg (45%) を結晶として得る。

(参考化合物 4-1)

mp 142~159°C

10 $[\alpha]_D^{20} +10.7^\circ$ (c=1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 2578, 1748, 1554, 1230, 1183

参考例 4 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

15 • N-イソアミル-DL-ホモフェニルアラニン ベンジルエステル (参考化合物 4-2)

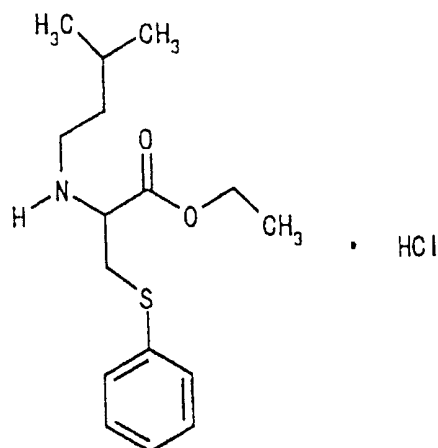
IR (Film, cm^{-1}) 2955, 1732, 1497, 1455, 1167, 750, 698

20 参考例 5

N-イソアミル-3-(フェニルチオ)-DL-アラニン
 エチルエステル 塩酸塩 (参考化合物 5-1)

25

5



10

窒素雰囲気下、1 M ボラン-テトラヒドロフラン錯塩テトラヒドロフラン溶液 (4.85 ml) に氷冷しながら N-イソバレリル-3-(フェニルチオ)-DL-アラニン エチルエステル (1.0 g) の無水テトラヒドロフラン (3.2 ml) 溶液を滴下し、攪拌しながら1時間加熱還流する。氷冷下、反応液に3 N 塩化水素エタノール溶液 (2 ml) を加え、更に1時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮後、5% 炭酸水素ナトリウムを加えエーテルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、得られる油状物をエーテルに溶解する。氷冷下、4.6 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加えて析出物を濾取し、標記化合物 (参考化合物 5-1) 163 mg (15%) を結晶として得る。

25

(参考化合物 5-1)

mp 113.0 ~ 115.5 °C

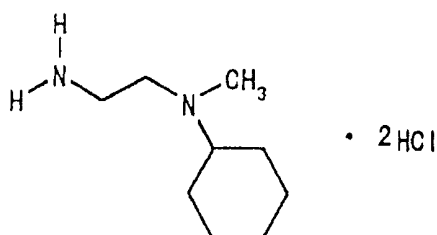
IR (KBr, cm^{-1}) 3459, 2963, 2660,

1 7 4 7, 1 7 3 7, 1 5 6 0, 1 4 7 2, 1 3 3 0, 1 2
5 4, 1 2 1 3, 1 0 3 3

参考例 6

5 N-シクロヘキシル-N-メチルエチレンジアミン 2塩
酸塩 (参考化合物 6-1)

10



1) N-(t-ブトキシカルボニル)-2-ブロモエチル
15 アミン (1.0 g) の無水ジメチルホルムアミド (15 ml)
溶液に、N-メチルシクロヘキシルアミン (0.64 ml)、
無水炭酸カリウム (0.9 g) およびヨウ化ナトリウム (2.
0 g) を加え、室温で3日間攪拌する。反応液に水を加え、
エーテルで抽出する。有機層を10%炭酸水素ナトリウム水
20 溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾
燥後、減圧濃縮する。得られる残留物をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィで精製し、N-(t-ブトキシカルボニル)
-N'-シクロヘキシル-N'-メチルエチレンジアミン
0.82 g (72%) を油状物として得る。

25 IR (Film, cm^{-1}) 3360, 2929, 1715,
1494, 1452, 1365, 1250, 1172, 10
50

2) 1) で得た N-(t-ブトキシカルボニル)-N'-シクロヘキシル-N'-メチルエチレンジアミン (793 mg) を 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (20 ml) に溶解し、室温で 1 晩攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルを加える。析出物を濾取し、標記化合物 (参考化合物 6-1) 463 mg (65%) を結晶として得る。

(参考化合物 6-1)

mp 197.0 ~ 198.3 °C

IR (KBr, cm^{-1}) 2859, 2603, 1601, 1521, 1472, 1454, 1339, 1016

参考例 6 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• N-メチル-N-フェニルエチレンジアミン 1 塩酸塩
(参考化合物 6-2)

15 mp 210.0 ~ 211.0 °C (分解)

IR (KBr, cm^{-1}) 3012, 2466, 1601, 1512, 1495, 1414, 1347, 1196, 1170, 1110, 1027

20 • N-(2-アミノエチル)フタルイミド 塩酸塩 (参考化合物 6-3)

mp 250 °C 以上

IR (KBr, cm^{-1}) 2909, 1708, 1507, 1428, 1396, 1361, 1324, 1072, 1045, 879, 718

• 1-(2-アミノエチル)-4-メチルピペラジン 2 塩酸塩 (参考化合物 6-4)

m p 250 °C 以上

I R (K B r, c m⁻¹) 2978, 1468, 1440,
1161, 1069, 1024, 975, 958, 793,
772

5

• 1-シクロヘキシルピペラジン 2 塩酸塩 (参考化合物 6-5)

m p 250 °C 以上

I R (K B r, c m⁻¹) 3487, 2932, 2679,
10 2578, 1434, 1397, 1315

• 1-(カルボキシメチル)ピペラジン 2 トリフルオロ酢酸塩 (参考化合物 6-6)

m p 173 ~ 175 °C

15 I R (K B r, c m⁻¹) 2794, 1744, 1664,
1196, 1133

• 1-(トリフルオロアセチル)ピペラジン 塩酸塩 (参考化合物 6-7)

20 m p 120 °C

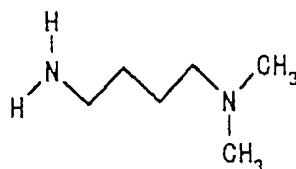
I R (K B r, c m⁻¹) 3524, 2937, 2753,
2480, 1716, 1699, 1457, 1216, 1189,
1182, 1169, 1151, 1130, 1022,
1013, 896, 754

25

参考例 7

4 - (ジメチルアミノ) ブチルアミン (参考化合物 7 - 1)

5



10

1) N - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - (メシルオキシ) ブチルアミン (2.51 g) の無水ジメチルホルムアミド (28 ml) 溶液に、ジメチルアミン (12.5 ml)、
 15 無水炭酸カリウム (1.72 g) およびヨウ化ナトリウム (3.74 g) を加え、室温で一晩攪拌する。反応液に水を加え、エーテルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、N
 20 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブチルアミン 1.59 g (76%) を得る。

IR (Film, cm^{-1}) 3331, 2942, 1715, 1536, 1455, 1260, 1037, 739, 698

25 2) 窒素雰囲気下、1) で得た N - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブチルアミン (1.39 g) のエタノール (19 ml) 溶液に、20% 水酸化パラジウムオンカーボン (200 mg) を加える。水素雰囲気下、

3日間攪拌する。セライト濾過により水酸化パラジウムオンカーボンを除去し、濾液を減圧濃縮し、標記化合物（参考化合物7-1）706mg（定量的）を非晶性粉末として得る。

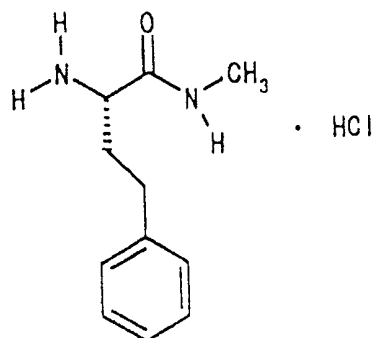
5 （参考化合物7-1）

IR (Film, cm^{-1}) 3408, 2361, 1633, 1480

参考例8

10 (2S)-2-アミノ-N¹-メチル-4-フェニル酪酸アミド 塩酸塩（参考化合物8-1）

15



20

1) 窒素雰囲気下、(2S)-2-(*t*-ブトキシカルボキサミド)-4-フェニル酪酸(400mg)、メチルアミン塩酸塩(193mg)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(193mg)を無水塩化メチレン(7ml)に懸濁したのち、氷冷下、*N*-メチルモルホリン(0.52ml)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(356mg)を順次加え、室温で一晩

5 攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる油状物に水を加え、
 酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無
 水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物に
 ヘキサンを加え、析出物を濾取し、(2S)-2-(t-ブ
 トキシカルボキサミド)-N¹-メチル-4-フェニル酪酸
 アミド 370 mg (89%) を結晶として得る。

mp 102.8~104.7°C

$[\alpha]_D^{20} -2.8^\circ$ (c=0.49, クロロホルム)

10 IR (KBr, cm⁻¹) 3338, 2969, 1682,
 1656, 1524, 1454, 1368, 1283, 11
 73

2) 1) で得た (2S)-2-(t-ブトキシカルボキサ
 ミド)-N¹-メチル-4-フェニル酪酸アミド (332 m
 15 g) の酢酸エチル (2 ml) -クロロホルム (1 ml) 溶液
 に 4.6 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (2 ml) を加え、室温
 で 1 時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチ
 ルを加える。析出物を濾取し、標記化合物 (参考化合物 8-
 1) 247 mg (95%) を結晶として得る。

20 (参考化合物 8-1)

mp 211.5~214.0°C

$[\alpha]_D^{20} +35.5^\circ$ (c=0.51, メタノール)

25 IR (KBr, cm⁻¹) 3346, 2861, 2005,
 1658, 1570, 1523, 1500, 1420, 74
 9, 702

参考例 8 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (2S)-2-アミノ-N¹-メチル-3-フェニルプロ

ピオン酸アミド 塩酸塩 (参考化合物 8-2)

mp 197.0 ~ 199.6 °C

$[\alpha]_D^{20} + 64.5^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3342, 2884, 2602,
5 1665, 1603, 1569, 1501, 1457, 1336, 1265, 1118

• (2S)-2-アミノ-N¹, N¹-ジメチル-3-フェニルプロピオン酸アミド 塩酸塩 (参考化合物 8-3)

10 mp 207.5 ~ 219.5 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20} + 76.3^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3419, 3029, 1960,
1653, 1446, 1398, 1366, 1139, 1096, 1035, 767, 748, 700

15

• 1-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピオニル]-4-メチルピペラジン 2塩酸塩 (参考化合物 8-4)

$[\alpha]_D^{20} + 41.5^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3423, 2938, 1655,
20 1494, 1456, 1366, 1255, 1167

• (2S)-2-アミノ-N¹-メチルプロピオン酸アミド 塩酸塩 (参考化合物 8-5)

mp 200 ~ 205 °C (分解)

25 $[\alpha]_D^{20} + 11.6^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3261, 2862, 2641,
1666, 1611, 1510, 1413, 1278, 1121, 1013, 701

• 1 - [(2S) - 2 - アミノプロピオニル] - 4 - メチル
ピペラジン 2 塩酸塩 (参考化合物 8 - 6)

$[\alpha]_D^{20} + 3.9^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

5

• (2S) - 2 - アミノ - N¹ - ブチル - 3 - (4 - ビフェ
ニリル) プロピオン酸アミド 塩酸塩 (参考化合物 8 - 7)

mp 167.5 ~ 170.0 °C

$[\alpha]_D^{20} + 52.9^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

10 IR (KBr, cm⁻¹) 3331, 2955, 2643,
2587, 1659, 1601, 1568, 1486, 12
59, 1166, 759, 696

• (2S) - 2 - アミノ - N¹ - [2 - (ジメチルアミノ)
15 エチル] - 3 - フェニルプロピオン酸アミド 2 塩酸塩 (参
考化合物 8 - 8)

$[\alpha]_D^{20} + 60.1^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (Film, cm⁻¹) 3417, 3211, 2958,
1684, 1564, 1495, 1262, 1169, 75
20 0, 703

• 2 - (イソアミルアミノ) - N¹ - [2 - (ジメチルアミ
ノ) エチル] 酢酸アミド 2 塩酸塩 (参考化合物 8 - 9)

mp 154.5 ~ 157.5 °C

25 IR (KBr, cm⁻¹) 3228, 2958, 1676,
1570, 1468, 1443, 1277

• 4 - [(2S) - 2 - アミノプロピオニル] モルホリン

塩酸塩 (参考化合物 8-10)

mp 250℃以上

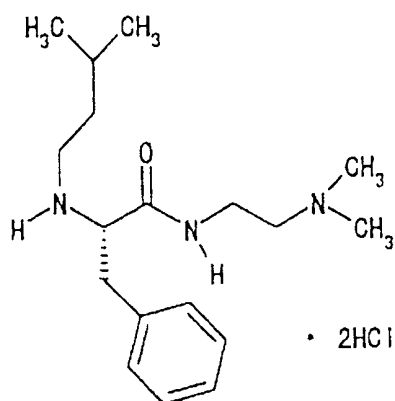
$[\alpha]_D^{20} +5.1^\circ$ (c=1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3007, 2787, 2719,
5 2626, 2580, 1645, 1517, 1480, 13
80, 1271, 1246, 1114

参考例 9

(2S)-2-(イソアミルアミノ)-N¹-[2-(ジ
10 メチルアミノ)エチル]-3-フェニルプロピオン酸アミド
2塩酸塩 (参考化合物 9-1)

15



20

(2S)-2-アミノ-N¹-[2-(ジメチルアミノ)
エチル]-3-フェニルプロピオン酸アミド 2塩酸塩 (参
25 考化合物 8-8、2.47g) およびイソ吉草酸アルデヒド
(0.69g) のエタノール (40ml) 溶液に、無水炭酸
カリウム (3.32g) およびモレキュラシーブス 3A (5
g) を順次加え、室温で2時間攪拌する。さらにシアノ水素

化ホウ素ナトリウム (0.55 g) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液に水を加えセライト濾過する。濾液を減圧濃縮し、残留物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を10%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、得られる油状物をエーテル (5 ml) に溶解する。4.6 N塩化水素酢酸エチル溶液 (4 ml) を加えて析出物を濾取し、標記化合物 (参考化合物9-1) 0.40 g (13%) を結晶として得る。

(参考化合物9-1)

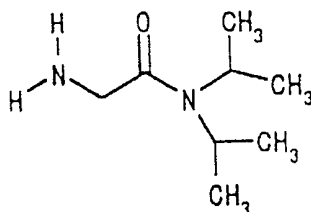
mp 163.0 ~ 166.5 °C

$[\alpha]_D^{20} +58.9^\circ$ (c = 0.50, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3496, 3394, 3211, 2964, 2805, 2681, 1666, 1565, 1453, 1387, 1278, 750, 703

参考例10

2-アミノ-N¹, N¹-ジイソプロピル酢酸アミド (参考化合物10-1)



25

1) 窒素雰囲気下、N-(ベンジルオキシカルボニル)グリシン(7.0g)、ジイソプロピルアミン(6.6ml)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(4.52g)を無水塩化メチレン(84ml)に懸濁したのち、N-メチルモルホリン(5.5ml)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(9.62g)を順次加え、室温で一晩攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる油状物に水を加え、クロロホルムで抽出する。有機層を10%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、2-(ベンジルオキシカルボキサミド)-N¹, N¹-ジイソプロピル酢酸アミド 2.74g(28%)を得る。

IR (Film, cm⁻¹) 3403, 2968, 1719, 1645, 1214, 1044, 698

2) 窒素雰囲気下、1)で得た2-(ベンジルオキシカルボキサミド)-N¹, N¹-ジイソプロピル酢酸アミド(2.61g)のエタノール(22ml)溶液に、20%水酸化パラジウムオンカーボン(200mg)を加える。水素雰囲気下、2日間攪拌する。セライト濾過により水酸化パラジウムオンカーボンを除去し、濾液を減圧濃縮し、標記化合物(参考化合物10-1) 0.92g(65%)を結晶として得る。

25 (参考化合物10-1)

mp 225~230°C(分解)

IR (KBr, cm⁻¹) 2971, 1652, 1456, 1326, 1213, 1135, 1038, 913, 885

参考例 10 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

- 2-アミノ-N¹, N¹-ジシクロヘキシル酢酸アミド
5 (参考化合物 10-2)

IR (Film, cm⁻¹) 3422, 2932, 1645,
1480, 1446

- 1-メチル-4-[(2S)-2-(フェネチルアミノ)
10 プロピオニル]ピペラジン (参考化合物 10-3)

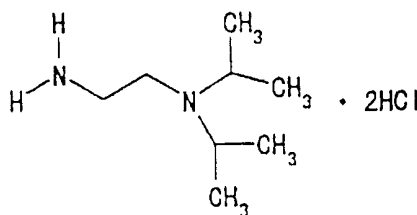
$[\alpha]_D^{20} -9.0^\circ$ (c=0.98, メタノール)

IR (Film, cm⁻¹) 2935, 2791, 1642,
1435, 1140

- 15 参考例 11

N, N-ジイソプロピルエチレンジアミン 2塩酸塩 (参
考化合物 11-1)

20



25

窒素雰囲気下、氷冷しながら水素化リチウムアルミニウム
(408 mg) を無水エーテル (13 ml) に懸濁し、2-

アミノ-N¹, N¹-ジイソプロピル酢酸アミド (参考化合物 10-1、850 mg) の無水テトラヒドロフラン (13 ml) 懸濁液を滴下する。室温で1時間攪拌する。氷冷下、反応液に含水 (0.8 ml) テトラヒドロフラン (2 ml) 5 溶液を滴下する。4 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をクロロホルム (2 ml) に溶解し、4.6 N 塩化水素酢酸エチル 10 ルを加え析出物を濾取すると、標記化合物 (参考化合物 11-1) 734 mg (63%) を結晶として得る。

(参考化合物 11-1)

mp 145 ~ 150 °C (分解)

IR (KBr, cm⁻¹) 2990, 1699, 1520, 15 1397

参考例 11 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• N, N-ジシクロヘキシルエチレンジアミン 2 塩酸塩
 20 (参考化合物 11-2)

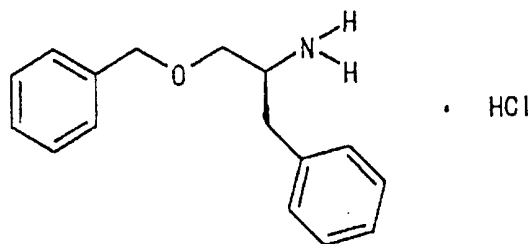
mp 72 ~ 80 °C (分解)

IR (KBr, cm⁻¹) 3406, 2938, 1454, 1024, 988

参考例 12

25 (1S)-1-ベンジル-2-(ベンジルオキシ)エチル
 アミン 塩酸塩 (参考化合物 12-1)

5



(1S) - 1 - ベンジル - 2 - (ベンジルオキシ) - N -
 10 (t - ブトキシカルボニル) エチルアミン (205 mg) を
 2.3 N 塩化水素メタノール溶液 (3 ml) に溶解し 1 時間
 攪拌する。反応液を減圧濃縮し、エーテルを加えて析出物を
 濾取すると、標記化合物 (参考化合物 12 - 1) 143 mg
 (99%) を結晶として得る。

15 (参考化合物 12 - 1)

mp 155.3 ~ 156.4 °C

$[\alpha]_D^{20} + 34.7^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 2863, 1598, 1509,
 1496, 1453, 1362, 1171, 1117, 10
 20 86, 739, 697

参考例 12 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (1R) - 1 - ベンジル - 2 - (ベンジルオキシ) エチル
 25 アミン 塩酸塩 (参考化合物 12 - 2)、参考化合物 12 -
 1 のエナンチオマー

mp 153.9 ~ 154.6 °C

$[\alpha]_D^{20} - 33.1^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

I R (K B r, cm^{-1}) 2 8 6 2, 1 5 9 8, 1 5 0 9,
1 4 9 6, 1 4 5 3, 1 3 6 2, 1 1 7 1, 1 1 1 6, 1 0
8 6, 1 0 7 4, 1 0 6 0

- 5 • 2 - (ベンジルオキシ) エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物 1 2 - 3)

m p 1 2 5 ~ 1 3 7 °C

I R (K B r, cm^{-1}) 2 9 0 7, 2 0 3 4, 1 6 0 6,
1 5 0 8, 1 4 9 6, 1 4 5 7, 1 3 6 0, 1 1 2 6, 1 0
10 4 9, 1 0 2 7, 1 0 0 6, 7 3 5, 6 9 6

- (2 S) - 2 - アミノ - 4 - ブタノリド 塩酸塩 (参考化合物 1 2 - 4)

- 15 • 2 - (メチルチオ) エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物 1 2 - 5)

m p 1 3 9 ~ 1 4 5 °C

I R (K B r, cm^{-1}) 2 9 6 3, 2 5 9 7, 1 5 7 9,
1 4 6 6, 1 1 3 9, 1 0 8 2

20

- 2 - (フェニルチオ) エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物 1 2 - 6)

m p 1 1 1 . 3 ~ 1 1 4 . 0 °C

I R (K B r, cm^{-1}) 2 8 9 2, 2 5 8 2, 1 9 9 4,
25 1 5 8 8, 1 5 0 4, 1 4 7 3, 1 0 9 6, 8 9 7, 7 5 3,
6 9 7

- 2 - (フェニルジチオ) エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物

物 1 2 - 7)

mp 130.0 ~ 132.0 °C

IR (KBr, cm^{-1}) 2977, 1600, 1475,
733, 686

5

• 2 - (ベンジルチオ) エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物
1 2 - 8)

mp 118 ~ 120 °C

IR (KBr, cm^{-1}) 2670, 2575, 2440,
10 1960, 1586, 1490, 1452, 1096, 70
0

• 2 - メチル - 2 - (ベンジルチオ) プロピルアミン 塩酸
塩 (参考化合物 1 2 - 9)

15 mp 113 ~ 116 °C

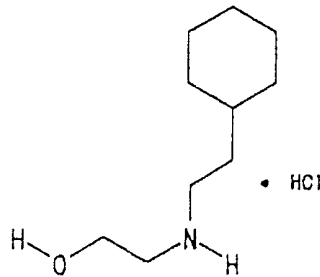
IR (KBr, cm^{-1}) 2934, 2612, 2031,
1601, 1522, 1494, 1461, 1435, 13
98, 1376, 1149, 784, 721, 698

20 参考例 1 3

2 - シクロヘキシル - N - (2 - ヒドロキシエチル) エチ
ルアミン 塩酸塩 (参考化合物 1 3 - 1)

25

5



- 10 2-アミノエタノール (1.9 ml) および臭化2-シクロ
 ロヘキシルエチル (4.0 g) のエタノール (42 ml) 溶
 液に、無水炭酸カリウム (3.5 g) およびヨウ化ナトリウ
 ム (9.4 g) を加え、攪拌しながら17時間加熱還流する。
 反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテルで洗
 15 浄する。水層に4N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロ
 ホルムで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
 マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる残留物を酢
 酸エチルに溶解し、氷冷下4N塩化水素酢酸エチル溶液 (4
 ml)、さらにエーテル (10 ml) を加え析出物を濾取す
 20 ると、標記化合物 (参考化合物13-1) 2.2 g (51%)
 を結晶として得る。

(参考化合物13-1)

mp 158.5 ~ 160.2 °C

- IR (KBr, cm^{-1}) 3316, 2922, 2856,
 25 1560, 1467, 1454, 1407, 1351, 10
 84, 1058, 1049, 1001, 932

参考例13と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

- N - (2 - ヒドロキシエチル) イソアミルアミン 塩酸塩
(参考化合物 13 - 2)
mp 150 ~ 162 °C
5 IR (KBr, cm^{-1}) 3376, 2961, 2471,
1595, 1472, 1369, 1075, 1004, 961,
775
- N - (2 - ヒドロキシエチル) イソブチルアミン (参考化
10 合物 13 - 3)
IR (Film, cm^{-1}) 3311, 2955, 1465,
1388, 1367, 1243, 1215, 1115, 1057,
755
- 15 • 3, 3 - ジメチル - N - (2 - ヒドロキシエチル) ブチル
アミン 塩酸塩 (参考化合物 13 - 4)
mp 115 ~ 133 °C
IR (KBr, cm^{-1}) 3386, 2960, 1751,
1593, 1478, 1368, 1248, 1092, 10
20 69, 997
- N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルペンチルアミ
ン 塩酸塩 (参考化合物 13 - 5)
mp 163.5 ~ 166.0 °C
25 IR (KBr, cm^{-1}) 3378, 2959, 2505,
2418, 1595, 1469, 1074
- N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - ブテニルアミン 塩

酸塩（参考化合物 13-6）

・N-（3-ヒドロキシプロピル）イソアミルアミン（参考化合物 13-7）

5 IR (Film, cm^{-1}) 3281, 2955, 1468, 1367, 1116, 1072

・N-（4-ヒドロキシブチル）イソアミルアミン（参考化合物 13-8）

10 IR (Film, cm^{-1}) 2955, 1470, 1367, 1115

・N- [(1RS)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル] イソアミルアミン 塩酸塩（参考化合物 13-9）

15 IR (Film, cm^{-1}) 3350, 2958, 1587, 1458, 1076, 761, 703

・N- [(1R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル] イソアミルアミン 塩酸塩（参考化合物 13-10）

20 mp 171~183°C

$[\alpha]_D^{20} + 8.3^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3321, 2961, 2468, 1604, 1568, 1456, 1055, 987, 747, 708

25

・N-（2-ヒドロキシエチル）フェネチルアミン 塩酸塩（参考化合物 13-11）

mp 134.7~138.5°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3386, 2791, 2464,
1590, 1498, 1453, 1336, 1070, 10
14, 743

5 • N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルフェネチルア
ミン 塩酸塩 (参考化合物 13-12)

mp 148°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3283, 2956, 2784,
2461, 1516, 1451, 1082, 1063, 10
108, 808

• 2-(4-ビフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)
エチルアミン (参考化合物 13-13)

mp 82~87°C

15 IR (KBr, cm^{-1}) 3029, 2925, 2887,
2825, 1488, 1126, 1098, 1071, 10
48, 909, 870

• 4-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)フェネチル
20 アミン 塩酸塩 (参考化合物 13-14)

mp 120°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3313, 2957, 2793,
1600, 1577, 1515, 1448, 1232, 10
63, 826

25

• 4-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)フェネチルア
ミン 塩酸塩 (参考化合物 13-15)

mp 125.0~126.0°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3312, 2960, 2793,
2462, 1591, 1536, 1495, 1453, 14
11, 1080, 1016, 918, 825, 804

5 • N-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロフェネチルア
ミン (参考化合物13-16)

mp 67.2~68.8°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3271, 2828, 1596,
1510, 1461, 1441, 1347, 1063, 10
10 35, 941, 846, 724

• N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシフェネチル
アミン 塩酸塩 (参考化合物13-17)

mp 135°C

15 IR (KBr, cm^{-1}) 3404, 2966, 2793,
2462, 1612, 1516, 1303, 1246, 10
28, 833, 815

• N-(2-ヒドロキシエチル)ベンジルアミン 塩酸塩
20 (参考化合物13-18)

mp 95°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3374, 2940, 2795,
1579, 1458, 1072

25 • N-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニルプロピルア
ミン 塩酸塩 (参考化合物13-19)

mp 97~103°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3382, 2957, 2789,

1 4 5 4, 1 0 6 9, 1 0 2 3, 7 4 8, 6 9 9

• 3 - (4 - フルオロフェニル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) プロピルアミン 塩酸塩 (参考化合物 1 3 - 2 0)

5 m p 7 8 ~ 8 4 °C

I R (K B r, c m⁻¹) 3 3 6 4, 3 2 7 7, 2 9 4 9, 2 7 5 1, 1 5 9 9, 1 5 1 1, 1 4 4 6, 1 2 2 2, 1 0 7 5, 8 2 1

10 • 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) プロピルアミン 塩酸塩 (参考化合物 1 3 - 2 1)

m p 1 0 7 °C

I R (K B r, c m⁻¹) 3 4 2 2, 2 9 6 6, 2 7 8 4, 1 6 0 7, 1 4 9 4, 1 4 7 2, 1 4 1 1, 1 3 1 6, 1 3 0 3, 1 0 8 5, 1 0 5 5, 9 3 0, 8 1 2

• N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - フェノキシエチルアミン 塩酸塩 (参考化合物 1 3 - 2 2)

m p 1 3 1 . 8 ~ 1 3 3 . 9 °C

20 I R (K B r, c m⁻¹) 3 3 5 5, 2 9 5 9, 2 7 4 4, 2 5 3 4, 1 9 2 7, 1 5 9 9, 1 5 0 0, 1 0 7 2, 1 0 3 6

• (E) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニル - 2 - プロピルアミン (参考化合物 1 3 - 2 3)

25 I R (F i l m, c m⁻¹) 3 2 9 8, 2 8 3 8, 1 4 9 5, 1 4 4 8, 1 3 5 7, 1 1 2 0, 1 0 4 9, 9 6 9, 7 4 7, 6 9 3

• N - (3 - ヒドロキシプロピル) フェネチルアミン 塩酸塩 (参考化合物 13 - 24)

IR (KBr, cm^{-1}) 3358, 2950, 2786,
5 2489, 2427, 1738, 1605, 1498, 1456,
1250, 1100, 1063, 1006, 745,
697

• N - [(2RS) - 2 - ヒドロキシプロピル] フェネチル
10 アミン 塩酸塩 (参考化合物 13 - 25)

mp 153.5 ~ 155.4 °C
IR (KBr, cm^{-1}) 3420, 2972, 2798,
2523, 2450, 1590, 1497, 1456, 1404,
1282, 1147, 1076, 1052, 1020,
15 936, 744, 697

• N - イソアミルセリノール 塩酸塩 (参考化合物 13 - 26)

mp 80 ~ 89 °C
20 IR (KBr, cm^{-1}) 3340, 2969, 1566,
1466, 1098, 1072, 1007, 968, 941,
777

• N - [2 - (シクロヘキシル) エチル] - 2 - (メチルチ
25 オ) エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物 13 - 27)

mp 210 ~ 225 °C (分解)
IR (KBr, cm^{-1}) 2920, 2783, 1450

• N-イソアミル-2-(メチルチオ)エチルアミン (参考化合物 13-28)

IR (Film, cm^{-1}) 3298, 2954, 1464, 1284, 1122, 957, 752

5

• 2-(メチルチオ)-N-(フェネチル)エチルアミン塩酸塩 (参考化合物 13-29)

mp 222~228°C

IR (KBr, cm^{-1}) 2944, 2774, 2447, 10
1476, 1450, 1430, 1090, 991, 889, 788, 743, 696

• N-イソアミル-2-(フェニルチオ)エチルアミン (参考化合物 13-30)

15 IR (Film, cm^{-1}) 3300, 2954, 1584, 1466, 1120, 740, 692

• N-フェネチル-2-(フェニルジチオ)エチルアミン塩酸塩 (参考化合物 13-31)

20 mp 149~160°C (分解)

IR (KBr, cm^{-1}) 2776, 1591, 1475, 739, 710

• 2-(ベンジルチオ)-N-(フェネチル)エチルアミン塩酸塩 (参考化合物 13-32)

mp 150~155°C

25 IR (KBr, cm^{-1}) 2935, 2767, 2452, 1584, 1494, 1452, 1241, 1029, 98

4, 780, 748, 698

• 2-(ベンジルチオ)-2-メチル-N-(フェネチル)
プロピルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-33)

5 mp 157.4~159.5°C

IR (KBr, cm^{-1}) 2956, 2708, 1590,
1571, 1496, 1470, 1460, 1420, 1372,
1291, 1146, 1064, 1030, 780,
748, 711, 697

10

• N-[4-(ベンジルオキシ)フェネチル]-2-(ベン
ジルチオ)エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-34)

mp 177~181°C

15 IR (KBr, cm^{-1}) 3061, 3029, 2948,
2769, 1610, 1582, 1513, 1494, 1455,
1380, 1338, 1300, 1280, 1245,
1177, 1113, 1006

20 • 2-シクロペンチル-N-(2-ヒドロキシエチル)エチ
ルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-35)

• 2-シクロヘプチル-N-(2-ヒドロキシエチル)エチ
ルアミン 塩酸塩 (参考化合物13-36)

25 mp 138.5~140.1°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3305, 2924, 2853,
1565, 1465

• 2-(1-アダマンチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)
エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物 13-37)

mp 195~205°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3359, 2901, 2845,
5 1450, 1085

• N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-3-ブテニ
ルアミン 塩酸塩 (参考化合物 13-38)

mp 141~146°C

10 IR (KBr, cm^{-1}) 3366, 2972, 2802,
1449, 1068, 893

• 2-シクロヘキシル-N-(3-ヒドロキシプロピル)エ
チルアミン 塩酸塩 (参考化合物 13-39)

15 mp 115°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3746, 3676, 3364,
2923, 2853, 2796, 2500, 2425, 15
78, 1451

20 • 2-(1-アダマンチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)
エチルアミン (参考化合物 13-40)

mp 63.9~66.5°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3283, 3104, 2903,
2842, 1450, 1437, 1063, 853

25

• 2-(1-アダマンチル)-N-[2-(メチルチオ)エ
チル]エチルアミン (参考化合物 13-41)

IR (Film, cm^{-1}) 2902, 2844, 1450

・ 2-シクロペンチル-N-[2-(メチルチオ)エチル]
エチルアミン (参考化合物 13-42)

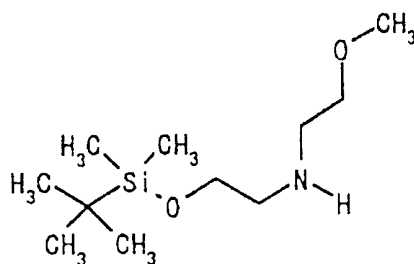
IR (Film, cm^{-1}) 3296, 2947, 2865,
5 1451, 1125

参考例 14

N-[2-(t-ブチルジメチルシロキシ)エチル]-2-
メトキシエチルアミン (参考化合物 14-1)

10

15



20 2-メトキシエチルアミン (14 ml) および臭化 2-
(t-ブチルジメチルシロキシ)エチル (7.00 g) のエ
タノール (65 ml) 溶液に、ヨウ化ナトリウム (14.4
8 g) を加え、攪拌しながら一晩加熱還流する。反応液を減
25 圧濃縮し、残留物に水を加え、クロロホルムで抽出する。有
機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、
減圧濃縮する。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマト
グラフィで精製し、標記化合物 (参考化合物 14-1) 4.
13 g (55%) を得る。

(参考化合物 14-1)

IR (Film, cm^{-1}) 2930, 2858, 1464,
1254, 1109, 952, 835, 777

5 参考例 14 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• N-[2-(t-ブチルジメチルシロキシ)エチル]-2-
-(4-ピリジル)エチルアミン (参考化合物 14-2)

10 IR (Film, cm^{-1}) 3308, 2930, 2856,
1602, 1465, 1414, 1254, 1088, 938,
836, 778

• 2-ヒドロキシ-N-フェニルエチルアミン (参考化合物
14-3)

15 IR (Film, cm^{-1}) 3395, 3051, 3022,
1603, 1506, 1057

• N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(2-ピリジル)エ
チルアミン 2塩酸塩 (参考化合物 14-4)

20 IR (KBr, cm^{-1}) 3385, 2760, 1619,
1470, 772

• N-[(1RS)-1-(ヒドロキシメチル)-2-フェ
ノキシエチル]イソアミルアミン 塩酸塩 (参考化合物 14
25 -5)

mp 91~110°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3213, 2962, 1601,
1567, 1499, 1471, 1450, 1252, 10

78, 1045, 753

- N - [2 - (t - ブチルジメチルシロキシ) エチル] - 2
- (1 - シクロヘキセニル) エチルアミン (参考化合物 14
5 - 6)

IR (Film, cm^{-1}) 2928, 2856, 1462,
1256, 1087, 836, 811, 777

- N - [2 - (t - ブチルジメチルシロキシ) エチル] - 2
10 - シクロプロピルエチルアミン (参考化合物 14 - 7)

IR (Film, cm^{-1}) 2928, 2857, 1463,
1256, 1098, 835, 776

- N - [2 - (t - ブチルジメチルシロキシ) エチル] - 2
15 - シクロブチルエチルアミン

(参考化合物 14 - 8)

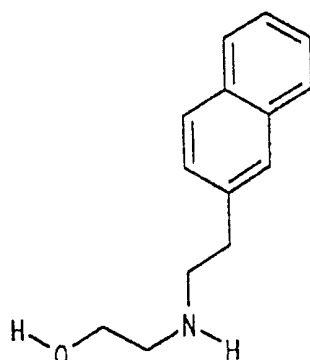
IR (Film, cm^{-1}) 3282, 2928, 2857,
1472, 1256, 1099, 835, 777

- 20 • 2 - [3, 5 - ジ (t - ブチル) - 4 - (メトキシメトキ
シ) フェニル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) エチルアミ
ン (参考化合物 14 - 9)

参考例 15

- 25 N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - (2 - ナフチル) エ
チルアミン (参考化合物 15 - 1)

5



10

窒素雰囲気下、氷冷しながら水素化アルミニウムリチウム
(0.66 g) を無水エーテル (10 ml) に懸濁し、2-
ヒドロキシ-N-(2-ナフチルアセチル) エチルアミン
15 (2.00 g) の無水テトラヒドロフラン (50 ml) 溶液
を滴下する。室温で1時間攪拌後、1時間加熱還流する。氷
冷下、反応液に含水テトラヒドロフラン溶液を滴下する。さ
らに4N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽
出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウム
20 で乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラム
クロマトグラフィで精製し、標記化合物 (参考化合物15-
1) 0.45 g (21%) を結晶として得る。

(参考化合物15-1)

mp 122~128°C

25 IR (KBr, cm^{-1}) 3132, 2902, 2834,
1442, 1357, 1118, 1058, 930, 899,
857, 823, 754

参考例 15 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• N-[(1RS)-1-(ジメチルアミノメチル)-2-
ヒドロキシエチル]フェネチルアミン (参考化合物 15-2)

5

IR (Film, cm^{-1}) 3300, 2941, 2820,
1635, 1603, 1496, 1455, 1264, 11
28, 1043, 840, 750, 700

10 • N-[(2RS)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]
フェネチルアミン 塩酸塩 (参考化合物 15-3)

mp 67~78°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3381, 2964, 1560,
1457, 1241, 1105, 1041, 751, 700

15

• N-[(1RS)-1-(ヒドロキシメチル)-3-フェ
ニルプロピル]イソアミルアミン 塩酸塩 (参考化合物 15
-4)

IR (KBr, cm^{-1}) 3312, 3030, 2961,
20 2844, 1559, 1457, 1336, 998, 750,
699

• N-[(1RS)-1-(ヒドロキシメチル)-2-(フ
ェニルチオ)エチル]イソアミルアミン 塩酸塩 (参考化合
25 物 15-5)

mp 104~106°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3306, 2963, 2824,
1560, 1460, 1106, 1066, 999, 924,

738, 689

- (2RS) - 2 - (ベンジルチオ) - 3 - メチル - N - (フェネチル) プチルアミン 塩酸塩 (参考化合物 15 - 6)

5

mp 79 ~ 88 °C

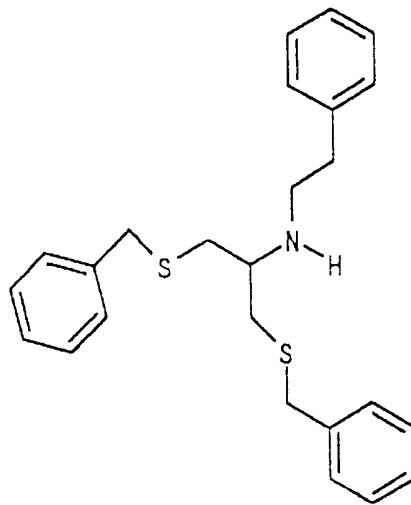
IR (KBr, cm^{-1}) 3062, 3028, 2963, 2693, 1602, 1558, 1494, 1454, 1388, 1368, 1336, 1288

10

参考例 16

- 2 - (ベンジルチオ) - 1 - (ベンジルチオメチル) - N - (フェネチル) エチルアミン (参考化合物 16 - 1)

15



20

- 25 1) 窒素雰囲気下、2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) - N - (フェネチル) エチルアミン 塩酸塩 (2.42 g) およびジイソプロピルエチルアミン (9.1 ml) の無水塩化メチレン (30 ml) 溶液に、氷 - メタノール冷却

下、塩化メタンスルホニル (2.7 ml) の無水塩化メチレン (5 ml) 溶液を滴下し、そのまま20分間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を1N塩酸、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、N-メシル-2-(メシルオキシ)-1-[(メシルオキシ)メチル]-N-(フェネチル)エチルアミン 2.19 g (61%) を得る。

IR (Film, cm^{-1}) 1357, 1175, 1146, 962, 830, 757

2) 窒素雰囲気下、水素化ナトリウム、油性 (60%) (636 mg) の無水メチルホルムアミド (14 ml) 懸濁液にベンジルメルカプタン (1.80 g) の無水ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を滴下後、さらに1) で得たN-メシル-2-(メシルオキシ)-1-[(メシルオキシ)メチル]-N-(フェネチル)エチルアミン (2.07 g) の無水ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を滴下する。室温で2時間攪拌したのち、反応液に水を加え、エーテルで抽出する。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、1N塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、2-(ベンジルチオ)-1-[(ベンジルチオ)メチル]-N-メシル-N-(フェネチル)エチルアミン 1.84 g (79%) を得る。

IR (Film, cm^{-1}) 3026, 1497, 1453, 1330, 1144, 960, 768, 701

3) 窒素雰囲気下、2) で得た 2-(ベンジルチオ)-1-
 - [(ベンジルチオ)メチル]-N-メシル-N-(フェネ
 チル)エチルアミン (1.34 g) の無水トルエン (5 ml)
 5 溶液に、65%水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミ
 ニウムリチウムトルエン溶液 (3.3 ml) を加え、一晩加
 熱還流する。氷冷下、反応液に 2N 水酸化ナトリウム水溶液
 を加え、エーテルで抽出する。有機層を 2N 水酸化ナトリウ
 ム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウ
 ムで乾燥後減圧濃縮する。得られる残留物をシリカゲルカラ
 10 ムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (参考化合物 16
 -1) 0.80 g (71%) を得る。

(参考化合物 16-1)

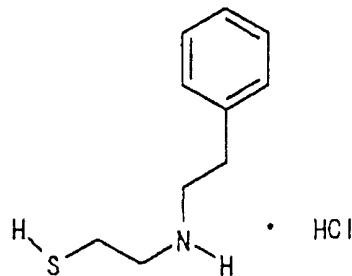
IR (Film, cm^{-1}) 3026, 2913, 1602,
 1494, 1452, 1238, 1114, 1071, 10
 15 28, 752, 699

参考例 17

N-(2-メルカプトエチル)フェネチルアミン 塩酸塩
 (参考化合物 17-1)

20

25



1) 窒素雰囲気下、2-メチルチアゾリン (2.0 g) のクロロベンゼン (20 ml) 溶液に臭化フェネチル (5.4 ml) を加え、攪拌しながら6時間加熱還流する。氷冷下、反応液に水を加え、クロロホルムで洗浄する。

5 窒素雰囲気下、氷冷しながら水層に水酸化ナトリウム (1.6 g) の水溶液 (5 ml) を加え、10分間攪拌する。反応液に6N塩酸を加えて酸性としたのち、エーテルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、N-アセチル-N-(2-メルカプトエチル) フェネチルアミン 2.45 g (55%) を得る。

IR (Film, cm^{-1}) 3447, 2933, 1637, 1477, 1420, 1364, 1291, 1243, 1204, 1150

15 2) 窒素雰囲気下、N-アセチル-N-(2-メルカプトエチル) フェネチルアミン (500 mg) の酢酸 (5 ml) 溶液に濃塩酸 (5 ml) を加え、24時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮後、10%炭酸ナトリウム水溶液を加える。液性の弱塩基性を確認して、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。4N塩化水素酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮する。エーテルを加え析出物を濾取すると、標記化合物 (参考化合物 17-1) 244 mg (50%) を結晶として得る。

(参考化合物 17-1)

25 mp 163~171°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3028, 2944, 2770, 2433, 2361, 1589, 1454, 743, 696

参考例 17 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• 2-シクロヘキシル-N-(2-メルカプトエチル)エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物 17-2)

5 mp 205 ~ 230 °C

IR (KBr, cm^{-1}) 2924, 2787, 2610, 2499, 2433, 1589, 1478, 1452

• 2-(1-アダマンチル)-N-(2-メルカプトエチル)エチルアミン 塩酸塩 (参考化合物 17-3)

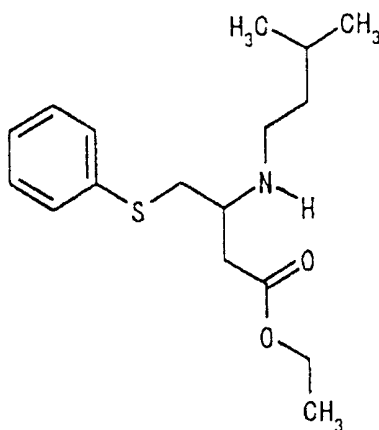
10 mp 250 °C 以上

IR (KBr, cm^{-1}) 2906, 2844, 2785, 1453

参考例 18

15 (3RS)-3-(イソアミルアミノ)-4-(フェニルチオ)酪酸 エチルエステル (参考化合物 18-1)

20



25

窒素雰囲気下、(E, Z) - 4 - (フェニルチオ) クロトン酸 エチルエステル (908 mg) のエタノール (12 ml) 溶液にイソアミルアミン (0.32 ml) を加え、攪拌しながら24時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、
5 標記化合物 (参考化合物18-1) 360 mg (50%) を得る。

(参考化合物18-1)

IR (Film, cm^{-1}) 2955, 1731, 1584,
10 1479, 1437, 1370, 1194

参考例18と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (2RS) - 2 - (イソアミルアミノ) メチル - 3 - (フェニルチオ) プロピオン酸 t-ブチルエステル (参考化合物18-2)
15

IR (Film, cm^{-1}) 3337, 2956, 1726, 1584, 1252, 1150

• (2RS) - 2 - (イソブチルアミノ) メチル - 3 - (フェニルチオ) プロピオン酸 t-ブチルエステル (参考化合物18-3)
20

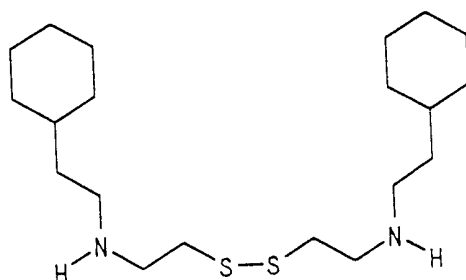
IR (Film, cm^{-1}) 3346, 2954, 1726, 1584, 1367, 1252, 1150

25

参考例19

ビス [2 - [N - (2 - シクロヘキシルエチル) アミノ] エチル] ジスルフィド (参考化合物19-1)

5



1) チアゾリジン (605 mg) のアセトニトリル (15
 10 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.81 ml) 及び2-シ
 クロヘキシルエチル メタンスルホナート (1.0 g) を加
 え、攪拌しながら一晩加熱還流する。反応液を減圧濃縮後、
 濃縮液に水を加え、エーテルで抽出する。有機層を飽和食塩
 水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得
 15 られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、
 N-(2-シクロヘキシルエチル) チアゾリジン 594 m
 g (61%) を得る。

I R (F i l m, cm^{-1}) 2920, 2849, 1308

20 2) N-(2-シクロヘキシルエチル) チアゾリジン (5
 94 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に、室温で攪拌し
 ながら、ヨウ素 (378 mg) のメタノール (5 ml) 溶液
 を滴下する。滴下後30分間、室温で攪拌する。反応液に4
 N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、減圧濃縮す
 25 る。濃縮液にクロロホルムを加え、抽出する。有機層を飽和
 食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、
 標記化合物 (参考化合物19-1) 571 mg (51%) を
 得る。

参考例 19 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

・ビス [2 - [N - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] アミノ] エチル] ジスルフィド (参考化合物 19 - 2)

5 IR (Film, cm^{-1}) 2899, 2844, 1450

・ビス [2 - (N - フェネチルアミノ) エチル] ジスルフィド (参考化合物 19 - 3)

10 ・ビス [2 - [N - (2 - シクロヘキシルエチル) アミノ] エチル] ジスルフィド 2 ヨウ化水素酸塩 (参考化合物 19 - 4)

mp 225.5 ~ 229.0 °C

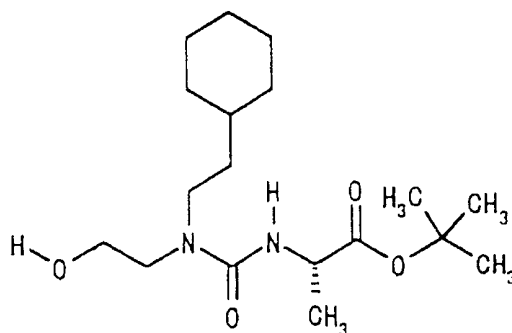
15 IR (KBr, cm^{-1}) 3442, 2921, 2851, 2800, 1566

実施例 1

(2S) - 2 - [3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 1 - 1)

20

25



窒素雰囲気下、L-アラニン t-ブチルエステル 塩酸塩 (787 mg)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (983 mg) およびイミダゾール (295 mg) にテトラヒドロフラン (11 ml) を加え、室温で30分間攪拌する。

5 反応液に、N-(2-ヒドロキシエチル)-2-シクロヘキシルエチルアミン塩酸塩 (参考化合物13-1、900 mg) を加え、1時間加熱還流する。氷冷下、反応液に5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。

10 得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物1-1) 1.5 g (定量的) を得る。

(化合物1-1)

$[\alpha]_D^{20} - 5.9^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

15 IR (Film, cm^{-1}) 3359, 2977, 2924, 2851, 1729, 1629, 1531, 1450, 1409, 1368, 1221, 1157, 1054

20

25

実施例 1 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] プロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 1 - 2)

5 $[\alpha]_D^{20} - 9.6^\circ$ (c = 0.97, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3342, 2977, 2934, 1732, 1633, 1454, 1368, 1156

• (2R) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] プロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 1 - 3)

10 $[\alpha]_D^{20} + 8.8^\circ$ (c = 1.0, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3336, 2977, 2933, 1733, 1631, 1533, 1221, 1156

15 • (2S) - 2 - [3 - (4 - フルオロフェネチル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 1 - 4)

20 IR (Film, cm^{-1}) 3335, 2979, 2934, 1730, 1632, 1510, 1456, 1369, 1222, 1157

25 • (2S) - 2 - [3 - (4 - クロロフェネチル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 1 - 5)

$[\alpha]_D^{20} - 10.4^\circ$ (c = 0.50, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3338, 2979, 1732, 1632, 1530, 1492, 1454, 1407, 13

68, 1306, 1221, 1156, 1091, 1058,
1016, 757

- (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 -
5 (4 - ニトロフェネチル) ウレイド] プロピオン酸 t - ブ
チルエステル (化合物 1 - 6)

$[\alpha]_D^{20} - 8.0^\circ$ (c = 0.50, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3340, 2979, 1732,
1633, 1519, 1368, 1346, 1156, 10
10 58, 856, 750

- (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 -
(4 - メトキシフェネチル) ウレイド] プロピオン酸 t -
ブチルエステル (化合物 1 - 7)

15 $[\alpha]_D^{20} - 11.4^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3343, 2978, 2935,
1732, 1633, 1513, 1454, 1368, 12
47, 1156, 1037

- 20 • (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 -
(4 - メチルフェネチル) ウレイド] プロピオン酸 t - ブ
チルエステル (化合物 1 - 8)

$[\alpha]_D^{20} + 4.1^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3338, 2979, 2932,
25 1732, 1633, 1515, 1368, 1220, 11
56, 1057, 755

- (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 -

(4-フェニルフェネチル)ウレイド]プロピオン酸 t-
ブチルエステル (化合物1-9)

mp 91.4~94.4°C

$[\alpha]_D^{20} -9.8^\circ$ (c=1.0, メタノール)

5 IR (KBr, cm^{-1}) 3282, 3074, 2975,
2940, 1741, 1628, 1559, 1366, 12
72, 1219, 1151, 762

• (2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-
10 [2-(2-ピリジル)エチル]ウレイド]プロピオン酸
t-ブチルエステル (化合物1-10)

$[\alpha]_D^{20} -4.9^\circ$ (c=0.23, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3328, 2978, 1734,
1634, 1595, 1533, 1476, 1456, 13
15 68, 1220, 1156

• (2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-
[2-(2-ナフチル)エチル]ウレイド]プロピオン酸
t-ブチルエステル (化合物1-11)

20 $[\alpha]_D^{20} -8.8^\circ$ (c=0.94, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3336, 2978, 2933,
1732, 1632, 1530, 1368, 1220, 11
56, 750

25 • (2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-
(3-フェニルプロピル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブ
チルエステル (化合物1-12)

$[\alpha]_D^{20} -6.7^\circ$ (c=0.50, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3346, 2977, 2938,
1733, 1634, 1532, 1157, 1058, 75
1, 700

- 5 • (2S) - 2 - [3 - [3 - (4-フルオロフェニル) プロ
ピル] - 3 - (2-ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピ
オン酸 t-ブチルエステル (化合物1-13)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 5.9^{\circ}$ (c = 0.50, メタノール)

10 IR (Film, cm^{-1}) 3337, 2979, 2935,
1732, 1632, 1510, 1369, 1221, 11
57, 1058, 848, 757

- (2S) - 2 - [3 - [3 - (4-クロロフェニル) プロ
ピル] - 3 - (2-ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピ
15 オン酸 t-ブチルエステル (化合物1-14)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 6.9^{\circ}$ (c = 1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3338, 2978, 2933,
1732, 1633, 1532, 1221, 1156, 10
58, 848, 759

20

- (2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3 -
(3-フェニル-2-プロペニル) ウレイド] プロピオン酸
t-ブチルエステル (化合物1-15)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 5.0^{\circ}$ (c = 0.98, クロロホルム)

25 IR (KBr, cm^{-1}) 3335, 2978, 1732,
1632, 1532, 1368, 1223, 1156, 10
50, 969, 747

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (2 - フェノキシエチル) ウレイド] プロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 1 - 16)

[α]_D²⁰ - 8.0° (c = 1.0, メタノール)
 5 IR (Film, cm⁻¹) 3368, 2978, 2877, 1732, 1633, 1600, 1498, 1242, 1158

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニルウレイド] プロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 1 - 17)

mp 94.5 ~ 97.4 °C
 [α]_D²⁰ + 34.0° (c = 1.0, メタノール)
 15 IR (KBr, cm⁻¹) 3452, 3284, 2978, 2939, 1728, 1642, 1594, 1526, 1452, 1367, 1235

• (2S) - 2 - [3 - ベンジル - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 1 - 18)

• (2S) - 2 - [3 - (3 - ブテニル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 1 - 19)
 25 [α]_D²⁰ + 6.4° (c = 0.99, クロロホルム)
 IR (Film, cm⁻¹) 3305, 2978, 2934, 1728, 1628, 1537, 1479, 1456, 1368, 1224, 1155, 1059

- 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウ
レイド] 酢酸 t - ブチルエステル (化合物 1 - 20)
mp 71.9 ~ 73.6 °C
5 IR (KBr, cm^{-1}) 3355, 2977, 2929,
1744, 1616, 1556, 1366, 1225
- 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチルウレイ
ド] 酢酸 t - ブチルエステル (化合物 1 - 21)
10 mp 85.5 ~ 87.0 °C
IR (KBr, cm^{-1}) 3357, 3254, 2950,
1749, 1630, 1555, 1390, 1365, 12
24, 1153, 1056, 983, 857, 775, 75
6, 572
- 15 • (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フ
ェネチルウレイド] 酪酸 t - ブチルエステル (化合物 1 -
22)
[α]_D²⁰ -11.1° (c = 1.0, メタノール)
20 IR (Film, cm^{-1}) 3326, 2973, 2934,
1732, 1632, 1530, 1455, 1368, 11
57
- (2RS) - 3 - (t - ブトキシ) - 2 - [3 - (2 - ヒ
25 ドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] プロピオン酸
t - ブチルエステル (化合物 1 - 23)
IR (Film, cm^{-1}) 3367, 2974, 1736,
1633, 1519, 1367, 1158, 1054

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニルウレイド] - 2 - フェニル酢酸 t - ブチルエステル (化合物 1 - 24)

5 mp 87.5 ~ 88.8 °C

$[\alpha]_D^{20} + 48.0^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3289, 2981, 1739, 1629, 1538, 1370, 1149

10 • (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 1 - 25)

$[\alpha]_D^{20} + 26.3^\circ$ (c = 0.50, クロロホルム)

15 IR (Film, cm^{-1}) 3358, 2977, 2932, 1730, 1633, 1530, 1455, 1393, 1368, 1220, 1155, 1050, 742, 701

20 • (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 1 - 26)

IR (Film, cm^{-1}) 3354, 2956, 1732, 1632, 1524, 1455, 1409, 1368, 1221, 1156

25

• (2S) - 2 - [3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチル)ウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 1 - 27)

$[\alpha]_D^{20} + 21.9^\circ$ ($c = 0.95$, クロロホルム)

I R (F i l m, cm^{-1}) 3340, 2977, 2924,
1730, 1631, 1520, 1368, 1221, 11
556, 1051, 755, 701

・ 3 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウ
レイド] プロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 1 - 2
8)

10 I R (F i l m, cm^{-1}) 3348, 2976, 2932,
1725, 1629, 1535, 1367, 1157, 10
61, 751, 701

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 3 - ヒドロキシ - 2
15 - メチルプロピル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェ
ニルプロピオン酸 t - ブチルエステル
(化合物 1 - 29)

20 I R (F i l m, cm^{-1}) 3324, 2974, 1734,
1631, 1522, 1497, 1455, 1410, 13
68, 1221, 1155, 1031, 987, 752, 7
01

・ (2 S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フ
25 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 t - ブチ
ルエステル (化合物 1 - 30)

$[\alpha]_D^{20} - 2.8^\circ$ ($c = 0.57$, メタノール)
I R (F i l m, cm^{-1}) 3365, 2977, 2932,
1728, 1632, 1523, 1368, 1155, 10

49, 752, 701

- (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - 4 - メチル吉草酸 エチルエステル

5 (化合物 1 - 31)

$[\alpha]_D^{20} - 12.2^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3339, 2957, 1737, 1631, 1531, 1199
- 10 • (2S) - 2 - [3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 エチルエステル (化合物 1 - 32)

$[\alpha]_D^{20} + 16.9^\circ$ (c = 0.96, クロロホルム)

15 IR (Film, cm^{-1}) 3326, 2934, 1736, 1632, 1527, 1497, 1454, 1409, 1371, 1291, 1241, 1199, 1030, 751, 701
- 20 • (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 エチルエステル (化合物 1 - 33)

IR (Film, cm^{-1}) 3338, 2977, 1736, 1633, 1525, 1497, 1454, 1408, 1372, 1199, 1079, 1057, 1030, 752, 701

25

• (2RS) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 -

フェネチルウレイド] - 4 - (メチルチオ) 酪酸 メチルエステル (化合物 1 - 3 4)

IR (Film, cm^{-1}) 3339, 2919, 1740, 1632, 1528, 1206, 1048, 750, 701

5

• (2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] - 3 - (4-ニトロフェニル) プロピオン酸 フェニルエステル (化合物 1 - 3 5)

$[\alpha]_D^{20}$ - 3.5° (c = 0.53, クロロホルム)
10 IR (Film, cm^{-1}) 3308, 1761, 1634, 1520, 1492, 1346, 1192, 1165, 751, 700

• (2S) - 3 - (4-クロロフェニル) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物 1 - 3 6)

15 IR (Film, cm^{-1}) 3367, 2935, 1739, 1631, 1528, 1493, 1454, 1176

20 • (2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-イソアミルウレイド] - 3 - (4-ニトロフェニル) プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物 1 - 3 7)

$[\alpha]_D^{20}$ - 31.2° (c = 0.54, クロロホルム)
25 IR (Film, cm^{-1}) 3321, 2955, 1740, 1634, 1520, 1456, 1346, 1180

• (2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フ

エネチルウレイド] - 3 - (2-ニトロ-4-ビフェニル)
 プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物 1-38)

$[\alpha]_D^{20} -14.5^\circ$ (c=0.61, クロロホルム)

5 IR (Film, cm^{-1}) 3339, 1738, 1633,
 1530, 1358, 756, 700

• (2S) - 3 - [4 - (ベンゼンスルホニル) - 3 - ニト
 ロフェニル] - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3 -
 10 フェネチルウレイド] プロピオン酸 ベンジルエステル (化
 合物 1-39)

$[\alpha]_D^{20} -9.2^\circ$ (c=0.53, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3338, 3028, 1740,
 1636, 1545, 1161, 752

15

• (2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3 - フ
 エネチルウレイド] - 3 - (2-ナフチル) プロピオン酸
 ベンジルエステル (化合物 1-40)

$[\alpha]_D^{20} -18.2^\circ$ (c=1.0, メタノール)

20 IR (Film, cm^{-1}) 3324, 1740, 1632,
 1523, 1190, 1050

• (2R) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3 - フ
 エネチルウレイド] - 3 - (メチルチオ) プロピオン酸 ベ
 25 ンジルエステル (化合物 1-41)

$[\alpha]_D^{20} -20.7^\circ$ (c=0.52, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3350, 2921, 1742,
 1632, 1524, 1454, 1409, 1190, 10

49, 752, 700

- (2R) - 3 - (ベンジルチオ) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] プロピオン酸
5 ベンジルエステル (化合物1-42)

$[\alpha]_D^{20} - 38.0^\circ$ (c = 0.53, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3354, 3027, 2926,
1741, 1632, 1523, 1454, 1410, 1309,
1186, 1048, 750, 699

10

- (2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] - 3-フェニルプロピオン酸 ベンジル
15 エステル (化合物1-43)

$[\alpha]_D^{20} - 14.4^\circ$ (c = 0.96, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3327, 3028, 2934,
1740, 1632, 1526, 749, 699

- (2R) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェ
20 エネチルウレイド] - 3-フェニルプロピオン酸 ベンジル
エステル (化合物1-44)、化合物1-43のエナンチオ
マー

$[\alpha]_D^{20} + 16.1^\circ$ (c = 0.51, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3328, 2933, 1740,
25 1630, 1528, 1178, 1048, 747, 699

- (2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェ
エネチルウレイド] - 3 - (4-イソプロポキシフェニル)

プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物 1-45)

$[\alpha]_D^{20} -18.7^\circ$ (c=0.50, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3344, 2975, 1739,
5 1632, 1509, 1242, 1184, 1120, 955,
751, 700

• (2S) - 2 - [3 - [(1RS) - 1 - (ジメチルアミノ
メチル) - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - フェネチルウレ
10 イド] - 3 - フェニルプロピオン酸 ベンジルエステル (化
合物 1-46)

$[\alpha]_D^{20} -14.1^\circ$ (c=1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3378, 2945, 1739,
15 1634, 1455, 1187

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イ
ソアミルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 ベンジル
エステル (化合物 1-47)

$[\alpha]_D^{20} -19.2^\circ$ (c=1.0, クロロホルム)

20 IR (Film, cm^{-1}) 3341, 2955, 2870,
1740, 1631, 1527, 1189, 1051, 753,
699

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イ
25 ソアミルウレイド] - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピ
オン酸 ベンジルエステル (化合物 1-48)

$[\alpha]_D^{20} -19.5^\circ$ (c=0.55, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3336, 2956, 1741,
1632, 1585, 1249, 1179, 1110, 75
5, 699

- 5 • (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イ
ソアミルウレイド] - 2 - フェニル酢酸 ベンジルエステル
(化合物 1 - 49)

mp 77.5 ~ 79.6 °C

$[\alpha]_D^{20} + 33.7^\circ$ (c = 0.50, クロロホルム)

10

IR (KBr, cm^{-1}) 3228, 2952, 1745,
1705, 1631, 1560, 1455, 1370, 12
39, 1180, 1163

- 15 • (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イ
ソアミルウレイド] - 4 - メチル吉草酸 ベンジルエステル
(化合物 1 - 50)

$[\alpha]_D^{20} - 22.9^\circ$ (c = 0.97, クロロホルム)

- 20 IR (Film, cm^{-1}) 3325, 2956, 1742,
1634, 1538, 1170, 1051, 752, 697

• 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウ
レイド] 酢酸 ベンジルエステル (化合物 1 - 51)

- 25 IR (Film, cm^{-1}) 3353, 2955, 1747,
1633, 1537, 1188, 1049, 754, 698

• (2S) - 3 - シクロヘキシル - 2 - [3 - (2 - ヒドロ

キシエチル) - 3 - イソアミルウレイド] プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物 1 - 5 2)

$[\alpha]_D^{20} - 21.8^\circ$ (c = 0.52, クロロホルム)

5 IR (Film, cm^{-1}) 3307, 2924, 1742, 1631, 1531, 1449, 1169, 1051

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド] - 3 - (4 - イミダゾリル) プロピオン

10 酸 ベンジルエステル (化合物 1 - 5 3)

$[\alpha]_D^{20} - 9.5^\circ$ (c = 0.53, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3198, 2955, 1742, 1630, 1532, 1174, 1051, 754, 698

15 • (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド] - 5 - (3 - トシルグアニジノ) 吉草酸
ベンジルエステル (化合物 1 - 5 4)

$[\alpha]_D^{20} + 1.6^\circ$ (c = 0.51, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3336, 2954, 1738, 20 1626, 1548, 1261, 1170, 1132, 1082, 815, 753

• (2S) - 2 - [3 - [4 - (ベンジルオキシ) フェネチル] - 3 - [2 - (ベンジルチオ) エチル] ウレイド] プロ

25 ピオン酸 ベンジルエステル (化合物 1 - 5 5)

$[\alpha]_D^{20} - 8.4^\circ$ (c = 0.98, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3350, 3062, 3030, 2934, 1740, 1641, 1583, 1511, 14

5 3, 1 4 0 1, 1 3 0 0, 1 2 3 9, 1 1 9 1, 1 0 2 5

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (ベンジルチオ) - 2 - メチ
ルプロピル] - 3 - フェネチルウレイド] プロピオン酸 ベ
5 ンジルエステル (化合物 1 - 5 6)

$[\alpha]_D^{20} - 9.8^\circ$ (c = 0.52, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3348, 3028, 2962,
1741, 1639, 1521, 1453, 1385, 13
64, 1305, 1264, 1188, 1089, 1070,
10 1029, 1004, 967, 912, 749, 698

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - (ベンジルチオ)
- 3 - メチルブチル] - 3 - フェネチルウレイド] プロピオン
酸 ベンジルエステル (化合物 1 - 5 7)

15 IR (Film, cm^{-1}) 3359, 3062, 3027,
2958, 1740, 1646, 1603, 1522, 14
53, 1402, 1383, 1364, 1306, 1168

• (2RS) - 3 - (ベンジルチオ) - 2 - [3 - [2 -
20 (ベンジルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3
- メチル酪酸 ベンジルエステル (化合物 1 - 5 8)

IR (Film, cm^{-1}) 3378, 3061, 3028,
2966, 2930, 1736, 1656, 1602, 14
95, 1454, 1367, 1320, 1189

25

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェ
ネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 フェニル
エステル (化合物 1 - 5 9)

$[\alpha]_D^{20} - 3.8^\circ$ ($c = 0.30$, クロロホルム)
 IR (Film, cm^{-1}) 3334, 1760, 1633,
 1527, 1493, 1454, 1408, 1367, 11
 92, 1047, 751, 700

5

• (2S) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 2 - [3 -
 (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] プロ
 ピオン酸 フェニルエステル (化合物 1-60)

10 $[\alpha]_D^{20} - 4.1^\circ$ ($c = 0.31$, クロロホルム)
 IR (Film, cm^{-1}) 3305, 2932, 1762,
 1632, 1510, 1223, 1192, 1163, 75
 1, 701

15 • (2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フ
 エネチルウレイド] - 3 - (4-ヒドロキシフェニル) プロ
 ピオン酸 フェニルエステル (化合物 1-61)

20 $[\alpha]_D^{20} - 4.6^\circ$ ($c = 0.33$, クロロホルム)
 IR (Film, cm^{-1}) 3409, 1757, 1630,
 1516, 1493, 1454, 1411, 1368, 11
 91, 1047, 831, 751, 701

• (2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フ
 エネチルウレイド] - 3 - (4-メトキシフェニル) プロピ
 オン酸 フェニルエステル (化合物 1-62)

25 mp 91.2 ~ 94.0 °C
 $[\alpha]_D^{20} - 4.9^\circ$ ($c = 1.0$, クロロホルム)
 IR (KBr, cm^{-1}) 3310, 2935, 1761,
 1633, 1513, 1249, 1192, 1164, 70

1

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (2 - チエニル) プロピオン酸

5 フェニルエステル (化合物 1 - 63)

$[\alpha]_D^{20} - 9.4^\circ$ (c = 0.66, クロロホルム)
 IR (Film, cm^{-1}) 3323, 1761, 1633,
 1523, 1492, 1192, 1046, 750, 700

10 • (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸
 フェニルエステル (化合物 1 - 64)

$[\alpha]_D^{20} - 8.6^\circ$ (c = 0.54, クロロホルム)
 IR (Film, cm^{-1}) 3312, 2931, 1760,
 15 1634, 1524, 1493, 1192, 1164, 750

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] プロピオン酸
 20 フェニルエステル (化合物 1 - 65)

$[\alpha]_D^{20} - 22.3^\circ$ (c = 0.55, ジメチルスルホキシド)

IR (Film, cm^{-1}) 3305, 2930, 1763,
 1633, 1520, 1487, 1192, 1164, 759,
 25 9, 699

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオ

ン酸 フェニルエステル (化合物 1-66)

$[\alpha]_D^{20} -6.1^\circ$ (c = 0.54, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3306, 2956, 1761, 1633, 1520, 1492, 1346, 1192, 11565, 753

• (2S) - 3 - (4-ビフェニル) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-イソアミルウレイド] プロピオン酸 フェニルエステル (化合物 1-67)

10 $[\alpha]_D^{20} -2.3^\circ$ (c = 0.98, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3306, 2955, 1763, 1633, 1519, 1487, 1192, 1164, 760, 698

15 • (2S) - 2 - [3-フェネチル - 3 - [2 - (フェニルジチオ) エチル] ウレイド] - 3-フェニルプロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 1-68)

$[\alpha]_D^{20} -7.5^\circ$ (c = 0.32, メタノール)

20 IR (Film, cm^{-1}) 3369, 2977, 1729, 1649, 1512, 1155, 741, 700

• (2S) - 2 - [3 - (2-メルカプトエチル) - 3-フェネチルウレイド] - 4-ブタノリド (化合物 1-69)

25 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (メチルチオ) エチル] - 3-フェネチルウレイド] - 3-フェニルプロピオン酸 エチルエステル (化合物 1-70)

$[\alpha]_D^{20} -12.3^\circ$ (c = 0.32, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3368, 2980, 2919,
1736, 1644, 1514, 1454, 1405, 13
69, 1195, 1092, 1029, 752, 701

- 5 • (2R) - 3 - (ベンジルチオ) - 2 - [3 - [2 - (ベン
ジルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] プロピオン
酸 ベンジルエステル (化合物 1 - 7 1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 38.1^{\circ}$ ($c = 0.50$, メタノール)
10 IR (Film, cm^{-1}) 3027, 2920, 1740,
1649, 1495, 1453, 1190, 753, 700

- (2S) - 2 - [3 - [2 - (ベンジルチオ) - 1 -
[(ベンジルチオ) メチル] エチル] - 3 - フェネチルウレ
15 イド] - 3 - フェニルプロピオン酸 ベンジルエステル (化
合物 1 - 7 2)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 2.4^{\circ}$ ($c = 0.51$, クロロホルム)
IR (Film, cm^{-1}) 3027, 1737, 1650,
1495, 1454, 1346, 1257, 1191, 75
3, 700

20

- (2S) - 6 - (ベンジルオキシカルボキサミド) - 2 -
[3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド]
ヘキサン酸 ベンジルエステル (化合物 1 - 7 3)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 14.9^{\circ}$ ($c = 0.47$, クロロホルム)
25

IR (Film, cm^{-1}) 3319, 2953, 1712,
1633, 1531, 1455, 1410, 1367, 12
56, 1174, 1052

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物 1 - 74)

5 $[\alpha]_D^{20} + 3.2^\circ$ (c = 0.51, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3324, 1740, 1632, 1511, 1241, 1026

• 2 - [3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] 酢酸 t - ブチルエステル (化合物 1 - 75)

10 IR (Film, cm^{-1}) 3354, 2977, 2924, 2851, 1743, 1632, 1536, 1368, 1221, 1157, 754

15

• (2S) - 2 - [3 - (2 - シクロペンチルエチル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 1 - 76)

20 • (2S) - 2 - [3 - (2 - シクロヘプチルエチル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 1 - 77)

25 $[\alpha]_D^{20} - 5.2^\circ$ (c = 1.0, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3350, 2977, 2922, 2854, 1738, 1633, 1531, 1455

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピオン酸

t-ブチルエステル (化合物 1-78)

$[\alpha]_D^{20} - 3.5^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3340, 2978, 2902,
2847, 1732, 1633, 1530, 1451, 12
5 18, 1156

• (2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3 -
(3-メチル-3-ブテニル) ウレイド] プロピオン酸 エ
チルエステル (化合物 1-79)

10 IR (Film, cm^{-1}) 3344, 2980, 2937,
1734, 1634, 1533, 1204, 1060, 88
9

• (2S) - 3 - (4-ビフェニル) - 2 - [3 - [(1
15 RS) - 1 - (エトキシカルボニルメチル) - 2 - (フェニ
ルチオ) エチル] - 3-イソアミルウレイド] プロピオン酸
フェニルエステル (化合物 1-80)

IR (Film, cm^{-1}) 3451, 2956, 1760,
1730, 1650, 1591, 1488, 1368, 13
20 00, 1196, 1026

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (メチルチオ) エチル] - 3
-フェネチルウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル
(化合物 1-81)

25 IR (Film, cm^{-1}) 3354, 3026, 2978,
2919, 1732, 1634, 1520, 1215, 11
55

• 2 - [3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] - 2 - メチルプロピオン酸 メチルエステル (化合物 1 - 8 2)

IR (Film, cm^{-1}) 3 3 0 6, 2 9 8 5, 2 9 2 3,
5 2 8 5 1, 1 7 4 1, 1 6 3 2, 1 5 3 6, 1 2 8 4, 1 1 5 2, 1 0 5 4, 7 5 6

• 1 - [3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] - 1 - シクロプロパンカルボン
10 酸 ベンジルエステル (化合物 1 - 8 3)

mp 1 0 1 ~ 1 0 8 °C

IR (Film, cm^{-1}) 3 4 0 3, 3 3 4 5, 2 9 1 9,
2 8 5 0, 1 7 3 1, 1 6 1 4, 1 5 2 7, 1 2 7 5, 1 1 6 6, 1 0 3 6, 7 4 8, 7 0 5

15

• 1 - [3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] - 1 - シクロペンタンカルボン
酸 ベンジルエステル (化合物 1 - 8 4)

20 mp 6 6 . 7 ~ 6 8 . 5 °C

IR (KBr, cm^{-1}) 3 2 2 0, 2 9 2 6, 1 7 8 5,
1 6 2 4, 1 5 6 0, 1 4 7 5, 1 4 4 8, 1 4 1 2, 1 2 7 4, 1 2 4 9, 1 0 7 7, 7 3 2

25 • (2 S) - 2 - [3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) ウレイド] プロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 1 - 8 5)

$[\alpha]_D^{20}$ - 5 . 7 ° (c = 1 . 0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3326, 2977, 2923,
2851, 1737, 1632, 1536, 1450, 13
68, 1304, 1218, 1157

- 5 • (2R) - 2 - [3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3
- (2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピオン酸 t -
ブチルエステル (化合物 1 - 86)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 6.3^{\circ}$ ($c = 1.0$, メタノール)

10 IR (Film, cm^{-1}) 3340, 2977, 2923,
1732, 1632, 1531, 1449, 1368, 11
57

- 2 - [3 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 3 -
(2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] 酢酸 t - ブチルエス
15 テル (化合物 1 - 87)

mp 120.0 ~ 120.5°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3289, 2901, 2843,
1751, 1630, 1567, 1223, 1155

- 20 • (2S) - 2 - [3 - [2 - [3, 5 - ジ (t - ブチル)
- 4 - (メトキシメトキシ) フェニル] エチル] - 3 - (2
- ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピオン酸 t - ブチル
エステル (化合物 1 - 88)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 16.2^{\circ}$ ($c = 1.0$, メタノール)

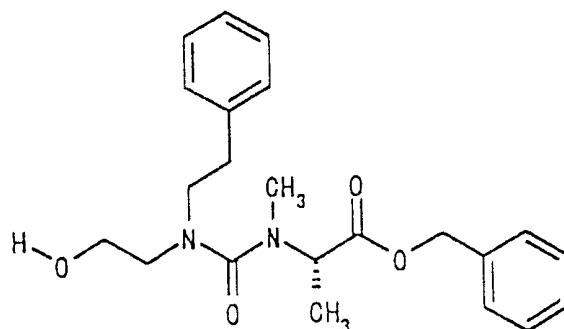
25 IR (Film, cm^{-1}) 3347, 2958, 1731,
1630, 1530, 1452, 1260, 1164

実施例 2

(2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-3-フェニルウレイド]プロピオン酸 ベンジルエステル (化合物 2-1)

5

10



窒素雰囲気下、トリホスゲン (5.5 g) の四塩化炭素
 15 (20 ml) 溶液に氷-メタノールで冷却しながら、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.5 ml) を加える。N-メチル-L-アラニン ベンジルエステル 塩酸塩 (参考化合物 3-12、2.10 g) から得られる遊離塩基の四塩化炭素 (5 ml) 溶液を、-5℃に保ちながら滴下し、滴下
 20 後30分間攪拌する。反応液に、N-(2-ヒドロキシエチル)フェニルアミン塩酸塩 (参考化合物 13-11、5.5 g) から得られる遊離塩基の四塩化炭素 (5 ml) 溶液を加え、室温で30分間攪拌したのち、1.5時間加熱還流する。氷冷下、反応液に10%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え
 25 エーテルで抽出する。有機層を10%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物 2-1) 2.74 g (78

%)を得る。

(化合物 2-1)

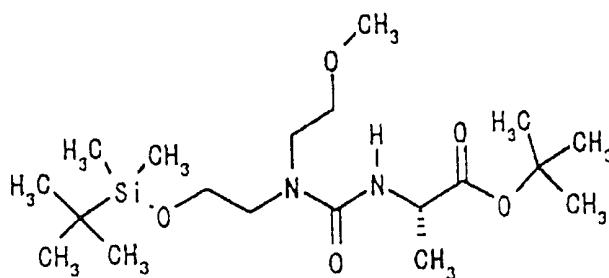
$[\alpha]_D^{20} -19.3^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3410, 3062, 3027,
5 2941, 1740, 1620, 1454, 1164, 10
89

実施例 3

(2S)-2-[3-[2-(t-ブチルジメチルシロキ
10 シ)エチル]-3-(2-メトキシエチル)ウレイド]プロ
ピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 3-1)

15



20 窒素雰囲気下、L-アラニン t-ブチルエステル 塩酸
塩 (1.70 g)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール
(1.54 g) およびイミダゾール (0.47 g) を無水テ
トラヒドロフラン (11 ml) に懸濁し、室温で30分間攪
拌する。反応液に、N-[2-(t-ブチルジメチルシロキ
25 シ)エチル]-2-メトキシエチルアミン (参考化合物 14
-1、1.77 g) の無水テトラヒドロフラン (6 ml) 溶
液を加え、1時間加熱還流する。放冷後、反応液を減圧濃縮
し、得られる油状物に水を加え、エーテルで抽出する。有機

層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物（化合物 3-1）2.91g（95%）を得る。

5 (化合物 3-1)

$[\alpha]_D^{20} + 6.3^\circ$ (c = 1.1, クロロホルム)
 IR (Film, cm^{-1}) 3348, 2931, 2858, 1737, 1650, 1530, 1462, 1368, 1225, 1159, 1117, 838, 779

10

実施例 3 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (t-ブチルジメチルシロキシ)エチル] - 3 - [2 - (4-ピリジル)エチル] ウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 3-2)

15

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (t-ブチルジメチルシロキシ)エチル] - 3 - [2 - (1-シクロヘキセニル)エチル] ウレイド] プロピオン酸 エチルエステル (化合物 3-3)

IR (Film, cm^{-1}) 3361, 2929, 2857, 1737, 1634, 1532, 1472, 1373, 1253, 1185, 1104, 836, 778

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (t-ブチルジメチルシロキシ)エチル] - 3 - (2-シクロプロピルエチル) ウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 3-4)

IR (Film, cm^{-1}) 3358, 2930, 2857, 1736, 1644, 1525, 1472, 1368, 1256, 1221, 1158, 1104, 837

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (t-ブチルジメチルシロキシ)エチル] - 3 - (2-シクロブチルエチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 3-5)

5 $[\alpha]_D^{20} - 4.3^\circ$ (c = 1.1, メタノール)

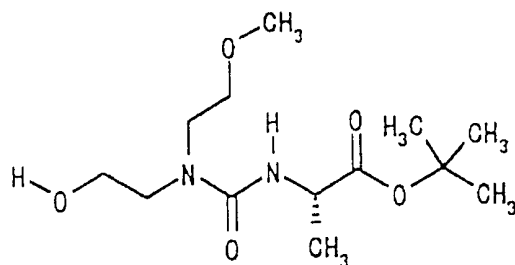
IR (Film, cm^{-1}) 3359, 2930, 2857, 1736, 1644, 1524, 1472, 1392, 1368, 1255, 1220, 1158, 1104, 1063, 928, 837, 778

10

実施例 4

(2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3 - (2-メトキシエチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 4-1)

15



20

窒素雰囲気下、(2S) - 2 - [3 - [2 - (t-ブチルジメチルシロキシ)エチル] - 3 - (2-メトキシエチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 3-1、2.79 g) を無水テトラヒドロフラン (11 ml) に溶解し、室温で攪拌しながら、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (7.3 ml) を加え、1時間攪拌する。反応液

に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物（化合物 4-1）2.14 g（定量的）を得る。

5 (化合物 4-1)

$[\alpha]_D^{20} -2.0^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3334, 2979, 2933, 1732, 1633, 1537, 1455, 1405, 1368, 1159, 1118, 1057, 756

10

実施例 4 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3 - [2 - (4-ピリジル) エチル] ウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 4-2)

15 IR (Film, cm^{-1}) 3338, 2978, 1732, 1634, 1606, 1532, 1368, 1222, 1155, 1058, 848, 810, 758

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (1-シクロヘキセニル) エチル] - 3 - (2-ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピオン酸 エチルエステル (化合物 4-3)

20 $[\alpha]_D^{20} -7.5^\circ$ (c = 0.53, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3338, 2980, 2928, 1738, 1632, 1531, 1449, 1408, 1183, 1058

25

• (2S) - 2 - [3 - (2-シクロプロピルエチル) - 3 - (2-ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピオン酸 t-

ブチルエステル (化合物 4-4)

$[\alpha]_D^{20} - 8.2^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3342, 2979, 2933,
1732, 1632, 1530, 1456, 1368, 12
523, 1158, 1056, 756

• (2S) - 2 - [3 - (2-シクロブチルエチル) - 3 -
(2-ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピオン酸 t-ブ
チルエステル (化合物 4-5)

10 $[\alpha]_D^{20} - 7.2^\circ$ ($c = 0.54$, メタノール)

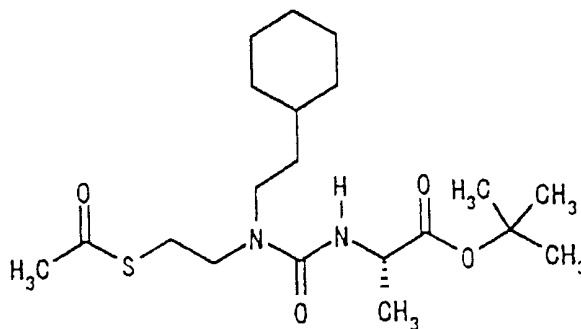
IR (Film, cm^{-1}) 3339, 2974, 1732,
1633, 1532, 1455, 1368, 1222, 11
58, 1055, 756

15 実施例 5

(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - (2-シクロヘキシルエチル) ウレイド] プロピオン酸
t-ブチルエステル (化合物 5-1)

20

25



窒素雰囲気下、(2S)-2-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 1-1、1.0 g) およびトリフェニルホスフィン (1.5 g) に無水テトラヒ
 5 ドロフラン (6 ml) を加え、塩-氷冷却下で 30 分間攪拌する。液温を 5 °C に保ちながらアゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル (1.2 ml) を滴下したのち、チオ酢酸 (0.4 ml) を 20 分間かけて滴下する。20 分間攪拌したのち、
 10 反応液に 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え、エーテルで抽出する。有機層を 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物 5-1) を得る。

15 実施例 5 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 5-2)

$[\alpha]_D^{20} - 4.1^\circ$ (c = 0.52, メタノール)

20 IR (Film, cm^{-1}) 2928, 1735, 1680, 1650, 1368, 1216, 1154

• (2R)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 5-3)、化合物 5-2 のエナンチオマー
 25

• (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(4-フルオロフェネチル)ウレイド]プロピオン酸

t-ブチルエステル (化合物 5-4)

$[\alpha]_D^{20} + 5.2^\circ$ (c = 0.99, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 2980, 1732, 1681,
1642, 1510, 1368, 1220, 1155, 11

5 10

• (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-
3-(4-クロロフェネチル)ウレイド]プロピオン酸 t
-ブチルエステル (化合物 5-5)

10

• (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-
3-(4-ニトロフェネチル)ウレイド]プロピオン酸 t
-ブチルエステル (化合物 5-6)

15 • (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-
3-(4-メトキシフェネチル)ウレイド]プロピオン酸
t-ブチルエステル (化合物 5-7)

20 • (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-
3-(4-メチルフェネチル)ウレイド]プロピオン酸 t
-ブチルエステル (化合物 5-8)

25 • (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-
3-(4-フェニルフェネチル)ウレイド]プロピオン酸
t-ブチルエステル (化合物 5-9)

• (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-
3-[2-(2-ピリジル)エチル]ウレイド]プロピオン

酸 t-ブチルエステル (化合物 5-10)

$[\alpha]_D^{20} -1.7^\circ$ (c = 0.58, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3390, 2978, 1732,
1683, 1651, 1531, 1437, 1367, 12
5 16, 1154, 1119, 722, 542

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - [2 - (2-ナフチル) エチル] ウレイド] プロピオン
酸 t-ブチルエステル (化合物 5-11)

10 IR (Film, cm^{-1}) 3383, 2981, 1737,
1682, 1641, 1530, 1368, 1255, 11
55

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
15 3 - (3-フェニルプロピル) ウレイド] プロピオン酸 t-
ブチルエステル (化合物 5-12)

$[\alpha]_D^{20} +10.1^\circ$ (c = 0.51, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3385, 2979, 2935,
20 1735, 1683, 1644, 1529, 1255, 12
17, 1155, 752, 700

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - [3 - (4-フルオロフェニル) プロピル] ウレイド]
25 プロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 5-13)

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - [3 - (4-クロロフェニル) プロピル] ウレイド] プ

ロピオン酸 t-ブチルエステル (化合物 5-14)

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - (3-フェニル-2-プロペニル) ウレイド] プロピオン

5 ン酸 t-ブチルエステル (化合物 5-15)

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - (2-フェノキシエチル) ウレイド] プロピオン酸 t-
ブチルエステル (化合物 5-16)

10 $[\alpha]_D^{20} + 2.2^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3379, 2979, 2935,
1735, 1682, 1654, 1600, 1529, 14
98, 1243, 1155, 1110

15 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェニルウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル
(化合物 5-17)

$[\alpha]_D^{20} + 19.9^\circ$ (c = 0.98, メタノール)

20 IR (Film, cm^{-1}) 3419, 2979, 2934,
1732, 1692, 1666, 1596, 1495, 14
53, 1259, 1227, 1157, 1110

25 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - ベンジルウレイド] プロピオン酸 t-ブチルエステル
(化合物 5-18)

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - (3-ブテニル) ウレイド] プロピオン酸 t-ブチル

エステル（化合物 5-19）

・ 2- [3- [2- (アセチルチオ) エチル] - 3- フェネチルウレイド] 酢酸 t-ブチルエステル（化合物 5-20）

5

・ 2- [3- [2- (アセチルチオ) エチル] - 3- メチルウレイド] 酢酸 t-ブチルエステル（化合物 5-21）

10 ・ (2S) - 2- [3- [2- (アセチルチオ) エチル] - 3- フェネチルウレイド] 酪酸 t-ブチルエステル（化合物 5-22）

$[\alpha]_D^{20} - 7.1^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3390, 2974, 2934,
15 1732, 1682, 1651, 1525, 1455, 1367, 1255, 1153

・ (2RS) - 2- [3- [2- (アセチルチオ) エチル] - 3- フェネチルウレイド] - 3- (t-ブトキシ) プロピオン酸 t-ブチルエステル（化合物 5-23）

20 IR (Film, cm^{-1}) 2975, 1738, 1691, 1653, 1509, 1366, 1251, 1155, 1098

25 ・ (2S) - 2- [3- [2- (アセチルチオ) エチル] - 3- フェネチルウレイド] - 2- フェニル酢酸 t-ブチルエステル（化合物 5-24）

IR (Film, cm^{-1}) 3391, 2978, 1734,

1685, 1652, 1497, 1368, 1208, 1152, 700

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - メチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 5 - 25)

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - イソアミルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 5 - 26)

IR (Film, cm^{-1}) 3389, 2956, 1731, 1689, 1653, 1516, 1368, 1258, 1156, 1102

15 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 5 - 27)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +16.2^{\circ}$ (c = 1.0, クロロホルム)
IR (Film, cm^{-1}) 3389, 2923, 1730, 1690, 1653, 1514, 1367, 1214, 1155, 701

25 • 3 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] プロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 5 - 28)

IR (Film, cm^{-1}) 3392, 2978, 2932, 1726, 1691, 1634, 1531, 1367, 1256, 1157, 951, 751, 701, 628

5
 • (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 3 - (アセチルチオ) - 2 - メチルプロピル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 5 - 29)

IR (Film, cm^{-1}) 3436, 2975, 2930, 1728, 1693, 1650, 1510, 1454, 1368, 1256, 1155, 956, 846, 751, 701, 629

10

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 5 - 30)

$[\alpha]_D^{20} - 9.5^\circ$ (c = 0.98, メタノール)

15 IR (Film, cm^{-1}) 3383, 2977, 1732, 1653, 1521, 1370, 1154, 701

20 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - (2 - メトキシエチル) ウレイド] プロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 5 - 31)

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - [2 - (4 - ピリジル) エチル] ウレイド] プロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 5 - 32)

25 IR (Film, cm^{-1}) 3382, 1732, 1682, 1644, 1602, 1530, 1367, 1217, 1154

• 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] 酢酸 t - ブチルエステル (化合物 5 - 3 3)

5 • (2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - (2 - シクロペンチルエチル) ウレイド] プロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 5 - 3 4)

10 • (2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - (2 - シクロヘプチルエチル) ウレイド] プロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 5 - 3 5)

$[\alpha]_D^{20} + 1.0^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

I R (F i l m, cm^{-1}) 3 3 8 9, 2 9 7 8, 2 9 2 3, 2 8 5 3, 1 7 3 4, 1 6 8 4, 1 6 4 6, 1 5 2 6, 1 4

15 5 6

• (2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] ウレイド] プロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 5 - 3 6)

20 m p 1 1 1 ~ 1 1 3 ° C

$[\alpha]_D^{20} + 2.2^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

I R (K B r, cm^{-1}) 3 3 7 6, 2 9 7 2, 2 9 0 1, 2 8 4 7, 1 7 4 9, 1 6 8 3, 1 6 5 1, 1 5 3 4, 1 4 5 3, 1 2 1 1, 1 1 5 2

25

• (2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - (2 - シクロプロピルエチル) ウレイド] プロピオン酸 t - ブチルエステル (化合物 5 - 3 7)

- (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - (2 - シクロブチルエチル) ウレイド] プロピオン酸
t - ブチルエステル (化合物 5 - 38)
- 5 IR (Film, cm^{-1}) 3390, 2978, 1738,
1682, 1644, 1530, 1454, 1368, 12
58, 1156, 1108
- (2S) - 2 - [3 - [3 - (アセチルチオ) プロピル]
10 - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] プロピオン
酸 t - ブチルエステル (化合物 5 - 39)
- $[\alpha]_D^{20}$ - 4.3° (c = 1.0, メタノール)
- IR (Film, cm^{-1}) 3362, 2978, 2924,
2852, 1732, 1694, 1633, 1520, 14
15 50, 1407, 1368, 1258, 1215, 1156
- (2R) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] プロピオン酸
t - ブチルエステル (化合物 5 - 40)
- 20 $[\alpha]_D^{20}$ - 8.9° (c = 1.0, メタノール)
- IR (Film, cm^{-1}) 3390, 2980, 2924,
1737, 1682, 1644, 1530, 1450, 13
68, 1216, 1156
- 25 • 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - [2 -
(1 - アダマンチル) エチル] ウレイド] 酢酸 t - ブチル
エステル (化合物 5 - 41)
- IR (Film, cm^{-1}) 3390, 2978, 2903,

2 8 4 6, 1 7 4 3, 1 6 9 2, 1 6 4 3, 1 5 3 6, 1 3
6 6, 1 2 1 7, 1 1 5 6, 7 5 5

• (2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
5 3 - [2 - [3, 5 - ジ (t - ブチル) - 4 - (メトキシメ
トキシ) フェニル] エチル] ウレイド] プロピオン酸 t -
ブチルエステル (化合物 5 - 4 2)

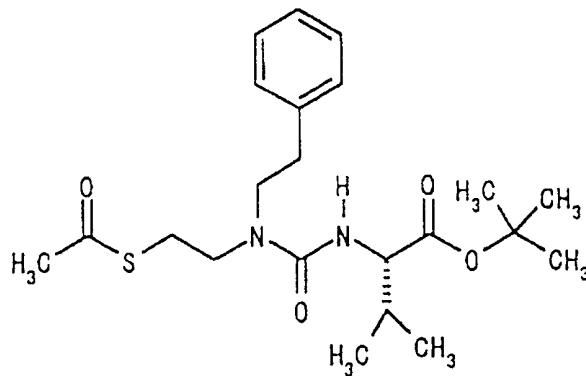
$[\alpha]_D^{20} + 2.0^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

10 I R (F i l m, cm^{-1}) 3 3 9 0, 2 9 6 3, 1 7 3 7,
1 6 8 3, 1 6 4 5, 1 5 2 6, 1 4 8 1, 1 4 5 3, 1 4
3 0, 1 3 9 2, 1 3 6 7, 1 2 6 0, 1 1 6 4

実施例 6

(2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
15 3 - フェネチルウレイド] - 3 - メチル酪酸 t - ブチルエ
ステル (化合物 6 - 1)

20



25

窒素雰囲気下、L - バリン t - ブチルエステル 塩酸塩
(1.5 g)、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (1.
4 g) およびイミダゾール (0.49 g) を無水テトラヒド

ロフラン (72 ml) に懸濁し、室温で30分間攪拌する。
 反応液に、N-(2-メルカプトエチル)フェネチルアミン
 塩酸塩 (参考化合物17-1、1.77 g) を加え、1時
 5 間加熱還流する。氷冷下、反応液に水を加え、エーテルで抽
 出する。有機層を水、10%クエン酸水溶液、水、飽和食塩
 水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮す
 る。窒素雰囲気下、得られる油状物をクロロホルム (14 ml
 1) に溶解し、氷冷しながらトリエチルアミン (1.5 ml)
 を加える。無水酢酸 (0.81 ml) を加え、そのまま30
 10 分間攪拌する。氷冷下、反応液に水を加え、エーテルで抽出
 する。有機層を10%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順
 次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得
 られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、
 標記化合物 (化合物6-1) 1.95 g (65%) を得る。

15 (化合物6-1)

$[\alpha]_D^{20} - 5.1^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 3392, 2967, 2932,
 1729, 1684, 1653, 1519, 1256, 12
 10, 1151

20

実施例6と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-
 3-フェネチルウレイド]吉草酸 t-ブチルエステル (化
 合物6-2)

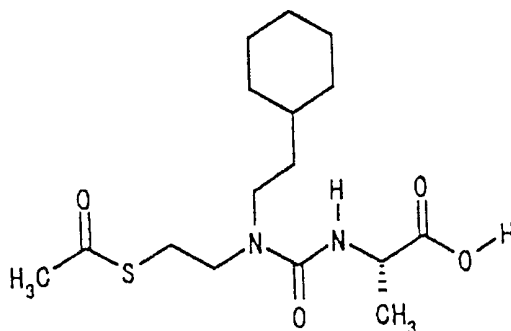
25 $[\alpha]_D^{20} + 5.9^\circ$ ($c = 1.0$, クロロホルム)
 IR (Film, cm^{-1}) 3385, 2962, 2873,
 1732, 1681, 1644, 1530, 1454, 13
 67, 1214, 1153, 753, 701

実施例 7

(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] プロピオン酸
(化合物 7 - 1)

5

10



(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
15 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] プロピオン酸
t - ブチルエステル (化合物 5 - 1、2. 3 g) に 4. 0
N 塩化水素 / ジオキサン 溶液 (1 4 m l) を加え、室温で一
晩攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる油状物に 5 % 炭
酸水素ナトリウム水溶液 (3 0 m l) および酢酸エチル (3
20 0 m l) を加え分液する。水層に 5 % クエン酸水溶液を加え
て酸性とし酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水
で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得ら
れる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、
標記化合物 (化合物 7 - 1) 8 2 6 m g (4 2 %) を結晶と
25 して得る。

(化合物 7 - 1)

m p 8 9 . 5 ~ 9 0 . 5 ° C

[α]_D²⁰ + 7 . 7 ° (c = 1 . 0 , メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3382, 2926, 2853,
1715, 1674, 1600, 1549, 1485, 14
54, 1421, 1381, 1355, 1328, 1298,
1223, 1168, 1136, 1106

5

実施例7と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ)エチル] -
3 - フェネチルウレイド] プロピオン酸 (化合物7-2)

10 • (2R) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ)エチル] -
3 - フェネチルウレイド] プロピオン酸 (化合物7-3)、
化合物7-2のエナンチオマー

mp 113.0 ~ 114.7 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -2.7° (c=1.0, メタノール)

15 IR (Film, cm^{-1}) 3368, 2940, 1716,
1675, 1598, 1548, 1298

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ)エチル] -
3 - (4-フルオロフェネチル)ウレイド] プロピオン酸
20 (化合物7-4)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -28.6° (c=1.0, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 2938, 1729, 1679,
1605, 1535, 1510, 1220, 1157

25 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ)エチル] -
3 - (4-クロロフェネチル)ウレイド] プロピオン酸 (化
合物7-5)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +1.8° (c=1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3376, 2938, 1732,
1681, 1614, 1537, 1492, 1205, 11
43

- 5 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - (4 - ニトロフェニル) ウレイド] プロピオン酸 (化
合物 7 - 6)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 19.4^{\circ}$ (c = 0.54, クロロホルム)

- 10 IR (Film, cm^{-1}) 3372, 2938, 1735,
1680, 1603, 1519, 1345, 1206, 75
1

- 15 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - (4 - メトキシフェニル) ウレイド] プロピオン酸
(化合物 7 - 7)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 37.9^{\circ}$ (c = 1.0, クロロホルム)

- IR (Film, cm^{-1}) 3380, 2937, 1732,
1682, 1613, 1513, 1455, 1247, 11
20 78, 1035, 756

- 25 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - (4 - メチルフェニル) ウレイド] プロピオン酸 (化
合物 7 - 8)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 44.1^{\circ}$ (c = 0.58, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3377, 2937, 1731,
1682, 1614, 1537, 1215, 1143, 81

0, 757, 631

- (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - (4 - フェニルフェネチル) ウレイド] プロピオン酸
5 (化合物 7 - 9)

IR (Film, cm^{-1}) 3377, 3025, 1732,
1681, 1614, 1537, 1486, 1216, 11
42, 761

- 10 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - [2 - (2 - ピリジル) エチル] ウレイド] プロピオン
酸 (化合物 7 - 10)

IR (Film, cm^{-1}) 3392, 1682, 1594,
1531, 1409

15

- (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - [2 - (2 - ナフチル) エチル] ウレイド] プロピオン
酸 (化合物 7 - 11)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 38.5^{\circ}$ ($c = 0.22$, クロロホルム)

20

IR (Film, cm^{-1}) 3375, 2921, 1734,
1679, 1609, 1533, 1205, 1141, 75
2

- 25 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - (3 - フェニルプロピル) ウレイド] プロピオン酸 (化
合物 7 - 12)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 4.9^{\circ}$ ($c = 0.50$, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3378, 2938, 1732,
1682, 1614, 1536, 1207, 1140, 753,
700, 631

- 5 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - [3 - (4-フルオロフェニル) プロピル] ウレイド]
プロピオン酸 (化合物 7-13)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 31.6^{\circ}$ ($c = 1.0$, クロロホルム)

10 IR (Film, cm^{-1}) 3377, 2938, 1736,
1680, 1604, 1535, 1510, 1219, 952,
832, 760, 630

- 15 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - [3 - (4-クロロフェニル) プロピル] ウレイド] プ
ロピオン酸 (化合物 7-14)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 33.1^{\circ}$ ($c = 1.0$, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3377, 2938, 1736,
1680, 1612, 1536, 1203, 951, 833,
759, 630

20

- (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - (3-フェニル-2-プロペニル) ウレイド] プロピオ
ン酸 (化合物 7-15)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 35.3^{\circ}$ ($c = 1.0$, クロロホルム)

25 IR (Film, cm^{-1}) 3375, 2985, 1730,
1680, 1611, 1534, 1210, 751, 629

- (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -

3 - (2 - フェノキシエチル) ウレイド] プロピオン酸 (化合物 7 - 16)

$[\alpha]_D^{20} + 5.1^\circ$ (c = 0.99, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3374, 2938, 1737,
5 1680, 1600, 1535, 1496, 1239

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェニルウレイド] プロピオン酸 (化合物 7 - 17)

$[\alpha]_D^{20} + 26.0^\circ$ (c = 0.98, メタノール)

10 IR (Film, cm^{-1}) 3408, 2985, 1736,
1692, 1625, 1594, 1453

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - ベンジルウレイド] プロピオン酸 (化合物 7 - 18)

15 $[\alpha]_D^{20} + 6.5^\circ$ (c = 0.5, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3375, 2985, 1730,
1679, 1612, 1534, 1496, 1452, 1410,
1357, 1211, 1140, 755, 630

20 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - (3 - ブテニル) ウレイド] プロピオン酸 (化合物 7 - 19)

IR (Film, cm^{-1}) 3378, 2980, 2938,
1732, 1682, 1614, 1535, 1456, 1411,
25 11, 1356, 1297, 1210, 1137

• 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェニルウレイド] 酢酸 (化合物 7 - 20)

mp 132.5 ~ 134.5 °C (分解)

IR (KBr, cm^{-1}) 2937, 1740, 1680,
1606, 1555, 1204

5 • 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - メチル
ウレイド] 酢酸 (化合物 7 - 21)

mp 94.8 ~ 101.0 °C

IR (KBr, cm^{-1}) 3385, 2926, 1756,
1684, 1603, 1560, 1398, 1220, 11
10 42, 1099, 912, 766, 694, 628

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェニルウレイド] 酪酸 (化合物 7 - 22)

mp 101.0 ~ 104.2 °C

15 $[\alpha]_D^{20}$ -2.5° (c = 1.0, メタノール)
IR (KBr, cm^{-1}) 3385, 2942, 1716,
1676, 1609, 1546, 1411, 1301, 12
54, 1217, 700

20 • (2RS) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル]
- 3 - フェニルウレイド] - 3 - ヒドロキシプロピオン酸
(化合物 7 - 23)

mp 113.0 ~ 119.0 °C

IR (KBr, cm^{-1}) 3156, 2942, 1741,
25 1682, 1630, 1546, 1212, 1018

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェニルウレイド] - 2 - フェニル酢酸 (化合物 7 -

24)

$[\alpha]_D^{20} + 51.2^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3378, 3027, 1732,
1686, 1613, 1519, 1454, 1356, 12
5 16, 1139, 754

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - メチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (化合物
7 - 25)

10 $[\alpha]_D^{20} - 19.6^\circ$ (c = 0.47, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3369, 2928, 1730,
1691, 1612, 1530, 1397, 1355, 13
01, 1209, 1136, 1048, 952, 756, 7
01, 627

15

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - イソアミルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (化
合物 7 - 26)

$[\alpha]_D^{20} - 18.9^\circ$ (c = 0.97, メタノール)

20 IR (Film, cm^{-1}) 3376, 2955, 1734,
1690, 1612, 1527, 1420, 1356, 12
11, 1135

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
25 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] - 3 - フェニ
ルプロピオン酸 (化合物 7 - 27)

$[\alpha]_D^{20} - 33.9^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3376, 2923, 2851,

1 7 3 2, 1 6 9 1, 1 6 1 3, 1 5 2 7, 1 2 0 2, 1 1
3 4, 9 5 0, 7 5 5, 7 0 1, 6 2 7

• 3 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネ
5 チルウレイド] プロピオン酸 (化合物 7 - 2 8)

mp 1 1 0. 4 ~ 1 1 3. 6 °C

IR (KBr, cm^{-1}) 3 3 6 4, 2 9 4 8, 1 7 0 8,
1 6 7 9, 1 5 9 9, 1 5 5 6, 1 2 2 8, 9 5 2, 7 4 4,
7 0 2

10

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 3 - (アセチルチオ)
- 2 - メチルプロピル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 -
フェニルプロピオン酸 (化合物 7 - 2 9)

IR (Film, cm^{-1}) 3 4 3 3, 2 9 2 8, 1 7 3 2,
15 1 6 9 2, 1 6 0 6, 1 5 2 3, 1 4 5 4, 1 4 1 8, 1 3
5 6, 1 2 0 2, 1 1 3 5, 9 5 5, 7 5 2, 7 0 1, 6 2
8

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
20 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (化
合物 7 - 3 0)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 1 7. 4^{\circ}$ (c = 0. 5 1, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3 3 6 9, 3 0 2 7, 2 9 2 7,
1 7 3 4, 1 6 7 8, 1 6 1 2, 1 5 2 9, 1 2 0 1, 7 5
25 1, 7 0 1

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - (2 - メトキシエチル) ウレイド] プロピオン酸 (化合

物 7 - 3 1)

$[\alpha]_D^{20} - 60.3^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3370, 2936, 1732,
1682, 1633, 1538, 1455, 1409, 13
5 57, 1205, 1115, 1066, 1008, 952,
758

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - [2 - (4 - ピリジル) エチル] ウレイド] プロピオン
10 酸 (化合物 7 - 3 2)

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - 3 - メチル酪酸 (化合物 7 - 3
3)

15 $[\alpha]_D^{20} + 9.1^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)
IR (Film, cm^{-1}) 3854, 3386, 2964,
1730, 1684, 1615, 1526, 1454, 14
16, 1203

20 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] 吉草酸 (化合物 7 - 3 4)

$[\alpha]_D^{20} - 22.0^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)
IR (Film, cm^{-1}) 3375, 2960, 2873,
1728, 1680, 1616, 1534, 1454, 12
25 03, 1143, 952, 701

• (2S) - 2 - [3 - フェネチル - 3 - [2 - (フェニル
ジチオ) エチル] ウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸

(化合物 7-35)

$[\alpha]_D^{20} -6.0^\circ$ (c=1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3434, 2925, 1728,
1603, 1524, 1199, 740, 700

5

• 2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)ウレイド]酢酸 (化合物 7-36)

IR (Film, cm^{-1}) 3386, 2923, 2851,
1732, 1692, 1614, 1538, 1417, 75

10 7

• (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロペンチルエチル)ウレイド]プロピオン酸
(化合物 7-37)

15 IR (Film, cm^{-1}) 3378, 2947, 2867,
1732, 1682, 1614, 1532, 1454, 14
13, 1374, 1356, 1298, 1216, 1138,
1110, 757

20 • (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-(2-シクロヘプチルエチル)ウレイド]プロピオン酸
(化合物 7-38)

$[\alpha]_D^{20} +4.6^\circ$ (c=1.0, メタノール)

25 IR (Film, cm^{-1}) 3379, 2922, 2853,
1729, 1685, 1602, 1534, 1457, 14
13

• (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-

3 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] ウレイド] プロピ
オン酸 (化合物 7 - 39)

$[\alpha]_D^{20} + 4.6^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3380, 2902, 2846,
5 1734, 1684, 1527, 1452, 1418, 12
07

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (メチルチオ) エチル] - 3
- フェネチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 7 - 40)

10 IR (Film, cm^{-1}) 3368, 2919, 1727,
1603, 1529, 1203

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - (2 - シクロプロピルエチル) ウレイド] プロピオン酸
15 (化合物 7 - 41)

$[\alpha]_D^{20} + 7.0^\circ$ (c = 0.52, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3379, 2998, 1732,
1682, 1614, 1536, 1454, 1413, 12
12, 1135, 757

20

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - (2 - シクロブチルエチル) ウレイド] プロピオン酸
(化合物 7 - 42)

$[\alpha]_D^{20} + 5.3^\circ$ (c = 0.49, メタノール)

25 IR (Film, cm^{-1}) 3379, 2936, 1729,
1690, 1612, 1533, 1454, 1412, 12
04, 1134

• (2S) - 2 - [3 - [3 - (アセチルチオ) プロピル] - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] プロピオン酸 (化合物 7 - 43)

5 $[\alpha]_D^{20} - 35.8^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)
 IR (Film, cm^{-1}) 3418, 2923, 2852, 1731, 1693, 1614, 1524, 1454, 1415, 1207

10 • (2R) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] プロピオン酸 (化合物 7 - 44)

15 $[\alpha]_D^{20} - 5.2^\circ$ (c = 1.0, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 3380, 2923, 2851, 1732, 1682, 1614, 1531, 1450, 1206

• 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] ウレイド] 酢酸 (化合物 7 - 45)

20 IR (Film, cm^{-1}) 3390, 2902, 2846, 1732, 1689, 1640, 1538, 1211, 756

25 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - [2 - [3, 5 - ジ (t - ブチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] エチル] ウレイド] プロピオン酸 (化合物 7 - 46)

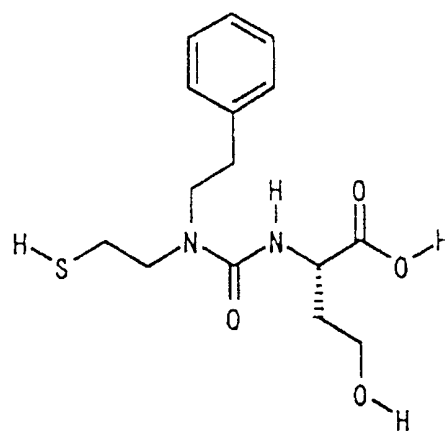
$[\alpha]_D^{20} - 11.9^\circ$ (c = 0.52, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3639, 3582, 3391,
2958, 1743, 1684, 1609, 1540, 14
35, 1236, 1197

5 実施例 8

(2S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [3 - (2 - メルカプト
エチル) - 3 - フェネチルウレイド] 酪酸 (化合物 8 - 1)

10



15

窒素雰囲気下、(2S) - 2 - [3 - (2 - メルカプトエ
チル) - 3 - フェネチルウレイド] - 4 - ブタノリド (化合
物 1 - 69、2.9 g) をメタノール (19 ml) に溶解し、
20 氷冷下、2 N 水酸化リチウム水溶液 (5.6 ml) を加えて
50 分間、さらに室温で 35 分間攪拌する。反応液を減圧濃
縮し、10%クエン酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出する。
有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾
燥後減圧濃縮し、標記化合物 (化合物 8 - 1) 1.5 g (4
25 8%) を得る。

実施例 8 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

・ (2S) - 2 - [3 - [2 - (メチルチオ) エチル] - 3
- フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (化合

物 8 - 2)

$[\alpha]_D^{20} - 2.8^\circ$ (c = 0.49, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3435, 3027, 2918,
1728, 1604, 1522, 1454, 1201, 75
52, 701

• (2R) - 3 - (ベンジルチオ) - 2 - [3 - [2 - (ベン
ジルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] プロピオン
酸 (化合物 8 - 3)

10 $[\alpha]_D^{20} - 32.4^\circ$ (c = 0.48, メタノール)

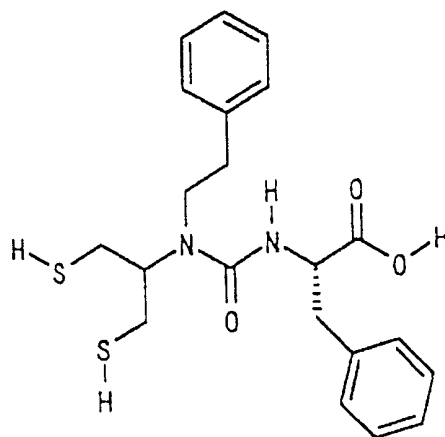
IR (Film, cm^{-1}) 3426, 3026, 2920,
1729, 1602, 1520, 1453, 1422, 13
64, 1303, 1201, 1071, 1028, 753,
701

15

実施例 9

(2S) - 2 - [3 - [2 - メルカプト - 1 - (メルカプ
トメチル) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェ
ニルプロピオン酸 (化合物 9 - 1)

20



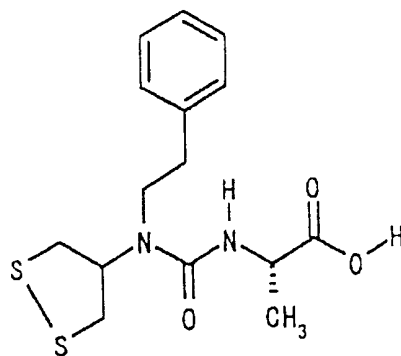
25

窒素雰囲気下、ドライアイス-メタノールで冷却しながら、
 液体アンモニア（80 ml）に（2S）-2-[3-[2-
 （ベンジルチオ）-1-[（ベンジルチオ）メチル]エチル]
 -3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸
 5 ベンジルエステル（化合物1-72、996 mg）の無水テ
 トラヒドロフラン（20 ml）溶液を滴下したのち、金属ナ
 トリウム（300 mg）を着色が消えなくなるまで少量ずつ
 加え、そのまま1時間攪拌する。反応液に塩化アンモニウム
 を少量ずつ加えて脱色したのち、室温で窒素ガスを通じなが
 10 らアンモニアを留去する。得られる残さに1N塩酸を加えて
 酸性としたのち、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和
 食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、
 標記化合物（化合物9-1）を得る。

実施例10

15 （2S）-2-[3-（1, 2-ジチオラン-4-イル）
 -3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸
 （化合物10-1）

20



25

（2S）-2-[3-[2-メルカプト-1-（メルカプ
 トメチル）エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェ

ニルプロピオン酸（化合物 9-1, 780 mg）をメタノール（2 ml）に溶解し、1 N アンモニア水（10 ml）および 1% 塩化第二鉄水溶液（0.5 ml）を加え、空気を通じながら室温で 2 時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、氷冷下、
 5 2 N 塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルを加えて抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物（化合物 10-1）514 mg（66%）を油状物として得る。

10 （化合物 10-1）

$[\alpha]_D^{20} -8.4^\circ$ (c = 0.50, メタノール)

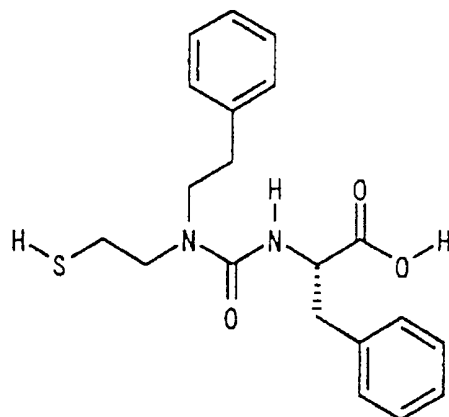
IR (Film, cm^{-1}) 3437, 3339, 3026, 2934, 1732, 1603, 1520, 1454, 1417, 1345, 1215, 753, 701

15

実施例 11

（2S）-2-[3-(2-メルカプトエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸（化合物 11-1）

20



25

窒素雰囲気下、(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチ
 オ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプ
 ロピオン酸 (化合物 7 - 30、646 mg) を 28% アンモ
 5 ニア水 (15 ml) に溶解し、室温で 1 時間攪拌する。反応
 液に水および酢酸エチルを加えて分液する。氷冷下、水層に
 6 N 塩酸を加えて酸性としたのち、酢酸エチルを加えて抽出
 する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム
 で乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラム
 クロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物 11 - 1)
 10 415 mg (81%) を得る。

(化合物 11 - 1)

$[\alpha]_D^{20} - 8.6^\circ$ ($c = 0.15$, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 3368, 3027, 2933,
 1727, 1604, 1526, 1203, 752, 701

15

実施例 11 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (2S, 2' S) - 2, 2' - [3, 3' - ジフェネチル
 - 3, 3' - (2, 2' - ジチオジエチル) ジウレイド] -
 20 3, 3' - ジフェニルジ (プロピオン酸) (化合物 11 - 2)

$[\alpha]_D^{20} - 10.0^\circ$ ($c = 0.43$, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 3372, 3026, 2926,
 1726, 1604, 1524, 1202, 752, 701

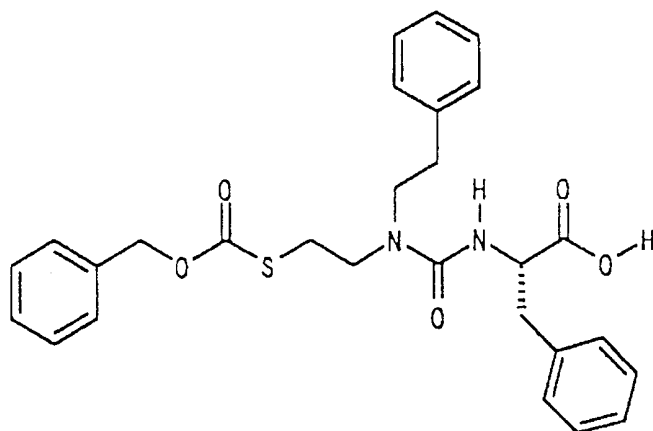
25

実施例 12

(2S) - 2 - [3 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル
 チオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニル

プロピオン酸（化合物 1 2 - 1）

5



10

窒素雰囲気下、(2S)-2-[[3-(2-メルカプトエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオン酸（化合物 1 1 - 1、1 0 8 m g）を無水塩化メチレン（1. 5 m l）に溶解し攪拌する。氷冷下、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0. 0 7 m l）および塩化ベンジルオキシカルボニル（0. 0 5 m l）を順次加え、室温で一晩攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残さに水を加えて酢酸エチルで抽出する。有機層を 1 0 % クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。

20 得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物（化合物 1 2 - 1）1 0 2 m g（6 9 %）を得る。

（化合物 1 2 - 1）

25 $[\alpha]_D^{20} -14.9^\circ$ (c = 0. 3 4, メタノール)
 I R (F i l m, cm^{-1}) 3 3 8 1, 3 0 2 8, 1 6 9 8,
 1 6 1 4, 1 5 3 0, 1 1 4 4, 7 5 1, 6 9 9

実施例 1 2 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

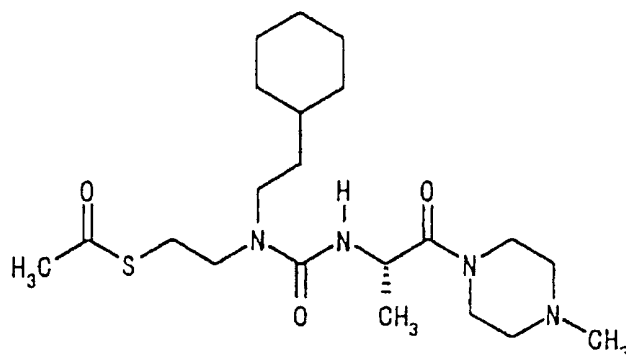
・ (2S) - 2 - [3 - [2 - (t - ブトキシカルボニルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (化合物 1 2 - 2)

5

実施例 1 3

1 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] プロピオン酸] - 4 - メチルピペラジン (化合物 1 3 - 1)

10



15

窒素雰囲気下、(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] プロピオン酸 (化合物 7 - 1、8 2 6 m g)、N - メチルピペラジン (0 . 2 7 m l) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (3 5 7 m g) を無水塩化メチレン (5 m l) に溶解したのち、氷冷下、N - メチルモルホリン (0 . 2 9 m l) および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (5 0 6 m g) を順次加え、室温で一晩攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる油状物に 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽

25

出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物（化合物13-1）801mg（78%）を得る。

5 (化合物13-1)

$$[\alpha]_D^{20} + 25.2^\circ \quad (c = 0.99, \text{クロロホルム})$$

IR (Film, cm^{-1}) 3378, 2923, 2850,
1691, 1633, 1519, 1448, 1292, 12
10 15, 1140, 754

実施例13と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
15 ル] - 3 - フェネチルウレイド] プロピオニル] - 4 - メチ
ルピペラジン (化合物13-2)

$[\alpha]_D^{20} + 11.9^\circ \quad (c = 0.50, \text{メタノール})$
IR (Film, cm^{-1}) 3377, 2976, 2938,
2794, 1688, 1636, 1530, 1448, 13
20 56, 1292, 1249, 1216, 1172, 1141,
1032, 1002, 952, 752, 702, 628

• 1 - [(2R) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
25 ル] - 3 - フェネチルウレイド] プロピオニル] - 4 - メチ
ルピペラジン (化合物13-3)、化合物13-2のエナン
チオマー

$[\alpha]_D^{20} - 11.4^\circ \quad (c = 1.0, \text{メタノール})$
IR (Film, cm^{-1}) 3376, 2938, 1688,

1 6 3 4, 1 5 2 9, 1 4 4 9, 1 2 9 2, 1 2 1 5, 1 1
4 1

• 1 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
5 ル] - 3 - (4 - フルオロフェネチル) ウレイド] プロピオ
ニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 1 3 - 4)

$[\alpha]_D^{20} + 10.4^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)

IR (F i l m, cm^{-1}) 2 9 3 9, 1 6 8 7, 1 6 3 2,
1 5 1 0, 1 4 4 8, 1 2 9 2, 1 2 2 0, 1 1 4 2, 1 0
10 0 2, 7 5 4

• 1 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - (4 - クロロフェネチル) ウレイド] プロピオニ
ル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 1 3 - 5)

15 $[\alpha]_D^{20} + 10.7^\circ$ ($c = 0.53$, メタノール)

IR (F i l m, cm^{-1}) 3 3 6 9, 2 9 3 8, 2 7 9 4,
1 6 8 8, 1 6 3 5, 1 5 3 2, 1 4 9 2, 1 4 4 8, 1 2
9 2, 1 2 1 6, 1 1 4 1, 1 0 0 2, 7 5 4

20 • 1 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - (4 - ニトロフェネチル) ウレイド] プロピオニ
ル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 1 3 - 6)

$[\alpha]_D^{20} + 13.2^\circ$ ($c = 0.55$, メタノール)

IR (F i l m, cm^{-1}) 3 3 7 0, 2 9 3 8, 2 7 9 5,
25 1 6 8 8, 1 6 3 3, 1 5 1 9, 1 3 4 5, 1 2 9 1, 1 2
1 6, 1 1 4 1, 7 5 0

• 1 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ

ル] - 3 - (4-メトキシフェネチル) ウレイド] プロピオ
 ニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13-7)

$[\alpha]_D^{20} + 8.8^\circ$ (c = 0.99, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3378, 2937, 2794,
 5 1688, 1632, 1513, 1463, 1292, 12
 47, 1215, 1141, 1002

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
 ル] - 3 - (4-メチルフェネチル) ウレイド] プロピオ
 10 ニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13-8)

$[\alpha]_D^{20} + 24.3^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3370, 2937, 1689,
 1632, 1514, 1447, 1291, 1214, 11
 41, 1102, 627

15

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
 ル] - 3 - (4-フェニルフェネチル) ウレイド] プロピオ
 ニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13-9)

$[\alpha]_D^{20} + 10.0^\circ$ (c = 0.55, メタノール)

20 IR (Film, cm^{-1}) 3378, 2937, 2794,
 1687, 1633, 1518, 1447, 1141, 10
 02, 756

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
 ル] - 3 - [2 - (2-ピリジル) エチル] ウレイド] プロ
 25 ピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13-10)

$[\alpha]_D^{20} + 11.0^\circ$ (c = 0.52, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3377, 2936, 2794,

1 6 8 9, 1 6 3 7, 1 4 4 1, 1 2 9 2, 1 1 4 1, 1 0
0 1

• 1 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
5 ル] - 3 - [2 - (2 - ナフチル) エチル] ウレイド] プロ
ピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 1 3 - 1 1)

$[\alpha]_D^{20} + 8.7^\circ$ ($c = 0.96$, メタノール)

IR (F i l m, cm^{-1}) 3 3 7 6, 1 6 8 7, 1 6 3 3,
1 5 0 8, 1 4 4 6, 1 1 4 1, 7 5 1

10

• 1 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - (3 - フェニルプロピル) ウレイド] プロピオニ
ル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 1 3 - 1 2)

$[\alpha]_D^{20} + 15.5^\circ$ ($c = 0.50$, メタノール)

15 IR (F i l m, cm^{-1}) 3 3 6 8, 2 9 3 7, 2 7 9 3,
1 6 8 9, 1 6 3 2, 1 5 3 0, 1 4 5 0, 1 2 9 1, 1 1
4 1, 7 5 1

• 1 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
20 ル] - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] ウレ
イド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 1 3
- 1 3)

$[\alpha]_D^{20} + 27.3^\circ$ ($c = 1.0$, クロロホルム)

25 IR (F i l m, cm^{-1}) 3 3 6 9, 2 9 3 8, 1 6 8 9,
1 6 3 6, 1 5 1 0, 1 4 4 8, 1 2 9 2, 1 2 1 9, 1 1
4 1, 7 5 5

• 1 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ

ル] - 3 - [3 - (4 - クロロフェニル) プロピル] ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 14)

$$[\alpha]_D^{20} + 26.2^\circ \quad (c = 0.95, \text{クロロホルム})$$

5

IR (Film, cm^{-1}) 3369, 2937, 1689, 1633, 1530, 1492, 1292, 1214, 1141, 754, 628

10 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - (3 - フェニル - 2 - プロペニル) ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 15)

$$[\alpha]_D^{20} + 30.0^\circ \quad (c = 1.0, \text{クロロホルム})$$

15 IR (Film, cm^{-1}) 3374, 2937, 2794, 1689, 1632, 1529, 1448, 1292, 1141, 752

20 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - (2 - フェノキシエチル) ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 16)

$$[\alpha]_D^{20} + 14.6^\circ \quad (c = 1.0, \text{メタノール})$$

IR (Film, cm^{-1}) 3369, 2794, 1688, 1638, 1497, 1462, 1242

25 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェニルウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 17)

$$[\alpha]_D^{20} + 35.1^\circ \quad (c = 1.0, \text{メタノール})$$

IR (Film, cm^{-1}) 3400, 2976, 2938,
1693, 1640, 1596, 1494, 1447

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
5 ル] - 3 - ベンジルウレイド] プロピオニル] - 4 - メチル
ピペラジン (化合物 13 - 18)

$[\alpha]_D^{20} + 12.1^\circ$ (c = 0.5, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3376, 2937, 1687,
1530, 1451, 1291, 1217, 1141, 10
10 02, 753

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - (3 - ブテニル) ウレイド] プロピオニル] - 4
- メチルピペラジン (化合物 13 - 19)

15 $[\alpha]_D^{20} + 15.2^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3350, 2976, 2937,
2793, 1690, 1637, 1530, 1447, 12
92, 1218, 1140

20 • 1 - [2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 -
フェネチルウレイド] アセチル] - 4 - メチルピペラジン
(化合物 13 - 20)

IR (Film, cm^{-1}) 2937, 1688, 1640,
1507, 1442, 1291, 1141

25

• 1 - [2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 -
メチルウレイド] アセチル] - 4 - メチルピペラジン (化合
物 13 - 21)

mp 74.6 ~ 77.0 °C

IR (KBr, cm^{-1}) 3361, 2937, 2794,
1688, 1653, 1633, 1547, 1459, 13
48, 1289, 1228, 1145, 1054, 1042,
5 998, 956, 629, 574

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - フェネチルウレイド] ブチリル] - 4 - メチルピ
ペラジン (化合物 13 - 22)

10 $[\alpha]_D^{20} + 10.1^\circ$ (c = 1.0, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3368, 2967, 2936,
1689, 1633, 1528, 1453, 1293, 11
41

15 • 1 - [(2RS) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エ
チル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - ヒドロキシプロピ
オニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 23)

IR (Film, cm^{-1}) 3376, 2939, 1689,
1628, 1520, 1454, 1292, 1142, 10
20 01

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - フェネチルウレイド] - 2 - フェニルアセチル]
- 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 24)

25 $[\alpha]_D^{20} + 36.4^\circ$ (c = 1.0, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3390, 2939, 1689,
1636, 1497, 1445, 1293, 1142, 10
01, 753, 701

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - メチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 25)

5 $[\alpha]_D^{20} + 29.7^\circ$ (c = 0.50, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3329, 2938, 2797, 1691, 1632, 1531, 1454, 1386, 1355, 1292, 1250, 1217, 1141, 1033, 1002, 752, 701, 626

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - イソアミルウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 26)

15 $[\alpha]_D^{20} + 27.5^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3345, 2951, 1690, 1630, 1528, 1449, 1357, 1292, 1217, 1140

20 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 27)

$[\alpha]_D^{20} + 30.3^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)

25 IR (Film, cm^{-1}) 3350, 2922, 1691, 1632, 1526, 1448, 1292, 1249, 1215, 753, 700, 627

• 1 - [3 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 28)

mp 81.3 ~ 84.8 °C

5 IR (KBr, cm^{-1}) 3312, 2936, 2789, 1694, 1626, 1532, 1477, 1292, 1140, 1003, 700, 629

10 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 3 - アセチルチオ - 2 - メチルプロピル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 29)

15 IR (Film, cm^{-1}) 3360, 2934, 2794, 1691, 1631, 1497, 1454, 1291, 1141, 1002, 751, 700, 628

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル] - 4 - エチルピペラジン (化合物 13 - 30)

20 $[\alpha]_D^{20} + 21.1^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3368, 2970, 2930, 1689, 1632, 1526, 1454, 1353, 1285, 1138

25 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル] - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン (化合物 13 - 31)

$[\alpha]_D^{20} + 18.4^\circ$ (c = 1.0, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 3374, 2936, 1688,
 1627, 1526, 1454, 1354, 1217, 1138

5

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル] - 4 - (カルボキシメチル) ピペラジン (化合物 13 - 32)

10 mp 230°C (分解)

IR (KBr, cm^{-1}) 3373, 1636, 1522,
 1123

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル] - 4 - メチルホモピペラジン (化合物 13 - 33)

15

$[\alpha]_D^{20} + 17.7^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3363, 2940, 1688,
 1628, 1527, 1496, 1454, 1357, 1288, 1202, 1134

20

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - N - (4 - ピリジル) プロピオン酸アミド (化合物 13 - 34)

25 $[\alpha]_D^{20} - 27.2^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3266, 3184, 3026,
 1686, 1628, 1595, 1530, 1415, 1290, 1194, 1140, 754

- (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - N - (3 - ピリジル) プロピオン酸アミド (化合物 13 - 35)
- 5 $[\alpha]_D^{20} - 34.0^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)
IR (Film, cm^{-1}) 3263, 3026, 1682, 1621, 1538, 1483, 1424, 1286, 1200, 1137, 752
- 10 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - (2 - メトキシエチル) ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 36)
 $[\alpha]_D^{20} + 30.0^\circ$ (c = 0.33, クロロホルム)
- 15 IR (Film, cm^{-1}) 3368, 2978, 2936, 1690, 1636, 1530, 1463, 1141, 1114, 1002, 628
- 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - [2 - (4 - ピリジル) エチル] ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 37)
- 20 $[\alpha]_D^{20} + 8.1^\circ$ (c = 1.0, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 2981, 1687, 1636, 1603, 1448, 1142, 754
- 25 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - メチルブチリル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 38)

$[\alpha]_D^{20} + 31.4^\circ$ (c = 1.1, クロロホルム)
 IR (Film, cm^{-1}) 3387, 2937, 2794,
 1689, 1633, 1519

5 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] バレリル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 39)

$[\alpha]_D^{20} + 22.4^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)
 IR (Film, cm^{-1}) 3370, 2938, 1688,
 10 1632, 1531, 1454, 1291, 1217, 1141, 753

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (ベンジルオキシカルボニルチオ) エチル] - 3 - フェネルチウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 40)

$[\alpha]_D^{20} + 8.7^\circ$ (c = 0.51, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 3382, 2937, 1705,
 1633, 1454, 1142, 751, 700

20

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (t-ブトキシカルボニルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 41)

25 IR (Film, cm^{-1}) 3367, 2979, 1698,
 1632, 1528, 1453, 1204, 1130, 752, 701

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - フェネチル - 3 - [2 - (フェニルチオ) エチル] ウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 42)

5 $[\alpha]_D^{20} + 16.4^\circ$ (c = 0.96, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3340, 2936, 1627, 1530, 1454, 746, 700

• 1 - [(2S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [3 - (2 - メルカプトエチル) - 3 - フェネチルウレイド] ブチリル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 43)

10

• 1 - メチル - 4 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (メチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル] ピペラジン (化合物 13 - 44)

15 $[\alpha]_D^{20} + 15.1^\circ$ (c = 0.52, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3346, 2918, 1628, 1497, 1452, 1291, 1214, 1144, 1002, 750, 700

20 • 1 - [(2R) - 3 - (ベンジルチオ) - 2 - [3 - [2 - (ベンジルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 45)
 $[\alpha]_D^{20} - 19.9^\circ$ (c = 0.48, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3349, 3026, 2937, 2794, 1632, 1495, 1452, 1365, 1293, 1206, 1143, 1072, 1029, 1001, 753, 701

25

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - (1, 2 - ジチオラン - 4 - イル) - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 46)

$[\alpha]_D^{20} + 16.2^\circ$ (c = 0.50, クロロホルム)

5

IR (Film, cm^{-1}) 3344, 2938, 2796, 1628, 1497, 1454, 1291, 1248, 1217, 1143, 1001, 752, 701

10 • 1, 1' - ジメチル - 4, 4' - [(2S, 2' S) - 2, 2' - [3, 3' - ジフェネチル - 3, 3' - (2, 2' - ジチオジエチル) ジウレイド] - 3, 3' - ジフェニルジプロピオニル] ジピペラジン (化合物 13 - 47)

$[\alpha]_D^{20} + 3.0^\circ$ (c = 0.86, メタノール)

15 IR (Film, cm^{-1}) 3341, 3026, 1628, 1514, 1452, 750, 700

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル] - 4 - (トリフルオロアセチル) ピペラジン (化合物 13 - 48)

20 $[\alpha]_D^{20} + 33.1^\circ$ (c = 0.52, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3370, 3026, 2928, 1694, 1644, 1524, 1454, 1366, 1284, 1243, 1200, 1142, 1010, 952, 753, 701

25 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル] - 4 - (トリフルオロアセチル) ピペラジン (化合物 13 - 49)

ル] - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] プロピ
 オニル] ピペリジン (化合物 13 - 49)

$[\alpha]_D^{20} + 29.3^\circ$ (c = 0.47, クロロホルム)

5 IR (Film, cm^{-1}) 3379, 2923, 2852,
 1691, 1632, 1530, 1447, 1214, 11
 35, 752

• 4 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
 10 ル] - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] プロピ
 オニル] モルホリン (化合物 13 - 50)

$[\alpha]_D^{20} + 26.1^\circ$ (c = 0.49, クロロホルム)

15 IR (Film, cm^{-1}) 3370, 2922, 2851,
 1690, 1635, 1526, 1447, 1270, 11
 16, 1030, 755

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] - N - [2 -
 20 (ジメチルアミノ) エチル] - N - メチルプロピオン酸アミ
 ド (化合物 13 - 51)

$[\alpha]_D^{20} + 6.2^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

25 IR (Film, cm^{-1}) 3341, 2923, 2851,
 1692, 1634, 1490, 1448, 1418, 13
 55, 1295, 1223, 1184, 1135, 1043

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] - N - [2 -

(ジメチルアミノ) エチル] プロピオン酸アミド (化合物 1
3-52)

[α]_D²⁰ + 12.7° (c = 0.99, メタノール)
IR (Film, cm⁻¹) 3296, 3089, 2923,
5 2851, 2818, 2768, 1691, 1662, 16
26, 1535, 1448, 1409, 1355, 1225,
1135

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
10 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] - N, N - ジ
メチルプロピオン酸アミド (化合物 13-53)

[α]_D²⁰ + 10.1° (c = 1.0, メタノール)
IR (Film, cm⁻¹) 3350, 2924, 2851,
1691, 1642, 1503, 1448, 1419, 13
15 56, 1297, 1227, 1184, 1135

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] プロピ
オニル] - 4 - メチルホモピペラジン (化合物 13-54)

20 [α]_D²⁰ + 21.9° (c = 1.1, クロロホルム)
IR (Film, cm⁻¹) 3350, 2922, 2849,
1691, 1633, 1527, 1449, 1203, 11
34, 951, 755

25 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] プロピ
オニル] - 3 - ピロリン (化合物 13-55)

[α]_D²⁰ + 19.7° (c = 1.0, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3338, 2980, 2922,
2851, 1690, 1644, 1621, 1530, 14
60, 1357, 1294, 1221, 1136, 950,
754

5

• 1 - [2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 -
(2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] アセチル] - 4 -
メチルピペラジン (化合物 13 - 56)

IR (Film, cm^{-1}) 3400, 2922, 2850,
10 1691, 1641, 1508, 1444, 1292, 11
42

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - (2 - シクロペンチルエチル) ウレイド] プロピ
15 オニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 57)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 13.5^{\circ}$ (c = 1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3377, 2942, 2865,
2794, 1690, 1632, 1510, 1448, 12
92, 1216, 1141

20

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - (2 - シクロヘプチルエチル) ウレイド] プロピ
オニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 58)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 12.2^{\circ}$ (c = 0.97, メタノール)

25 IR (Film, cm^{-1}) 3378, 2923, 2852,
1692, 1632, 1446, 1292

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ

ル] - 3 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] ウレイド]
 プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 59)

$[\alpha]_D^{20} + 14.0^\circ$ (c = 1.0, メタノール)
 5 IR (Film, cm^{-1}) 3380, 2902, 2845,
 1690, 1636, 1507, 1448, 1292

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
 ル] - 3 - (2 - シクロプロピルエチル) ウレイド] プロピ
 10 オニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 60)

$[\alpha]_D^{20} + 9.4^\circ$ (c = 1.5, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 3369, 2997, 2938,
 1691, 1632, 1510, 1447, 1141, 10
 02, 753

15

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
 ル] - 3 - (2 - シクロブチルエチル) ウレイド] プロピオ
 ニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 61)

20 $[\alpha]_D^{20} + 13.9^\circ$ (c = 0.53, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 3368, 2938, 1691,
 1632, 1530, 1447, 1140, 754

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
 25 ル] - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] プロピ
 オニル] - 4 - シクロヘキシルピペラジン (化合物 13 - 6
 2)

$[\alpha]_D^{20} + 13.6^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3382, 2925, 2852,
1693, 1632, 1510, 1448, 1298, 12
76, 1238, 1216, 1138

5 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] - N - (2 -
ピリジルメチル) プロピオン酸アミド (化合物 13 - 63)
[α]_D²⁰ + 16.0° (c = 1.0, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3293, 2923, 1682,
10 1632, 1594, 1531, 1449, 754

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] - N - (4 -
ピリジルメチル) プロピオン酸アミド (化合物 13 - 64)
15 [α]_D²⁰ + 17.1° (c = 1.0, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3286, 2923, 2851,
1682, 1632, 1531, 1449, 1416

• 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - (2 -
20 シクロヘキシルエチル) ウレイド] - N - (2 - ヒドロキシ
エチル) 酢酸アミド (化合物 13 - 65)
IR (Film, cm^{-1}) 3334, 2923, 2851,
1633, 1538, 755

25 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - [3 - (アセチルチオ) プロ
ピル] - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] プロ
ピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 66)
[α]_D²⁰ + 5.9° (c = 1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3354, 2922, 2850,
2793, 1693, 1632, 1507, 1448, 12
92, 1214, 1140

5 • 1 - [(2R) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] プロピ
オニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 67)

$[\alpha]_D^{20} - 11.9^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)

10 IR (Film, cm^{-1}) 3380, 2923, 2851,
1692, 1633, 1447, 1292, 1140

• 1 - [2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 -
[2 - (1 - アダマンチル) エチル] ウレイド] アセチル]
- 4 - メチルピペラジン (化合物 13 - 68)

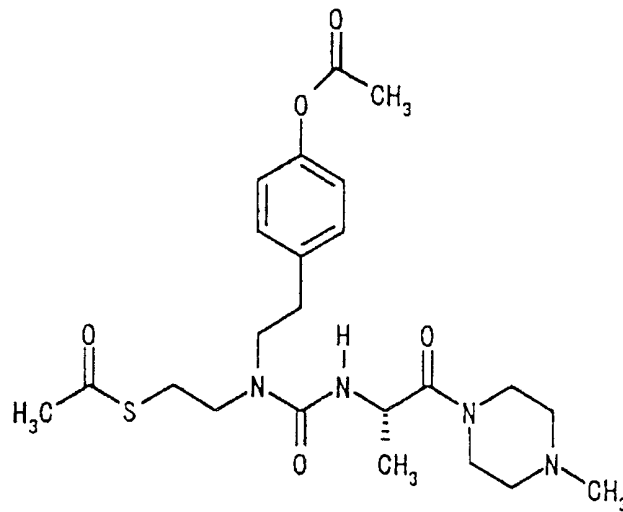
15 IR (Film, cm^{-1}) 3400, 2902, 2846,
2795, 1692, 1640, 1510, 1443, 75
4

20 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - [2 - [3, 5 - ジ (t - ブチル) - 4 - ヒドロ
キシフェニル] エチル] ウレイド] プロピオニル] - 4 - メ
チルピペラジン (化合物 13 - 69)

実施例 14

25 1 - [(2S) - 2 - [3 - [4 - (アセトキシ) フェネ
チル] - 3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] ウレイド] プ
ロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 14 - 1)

5



10

窒素雰囲気下、ドライアイス-メタノールで冷却しながら、液体アンモニア（40 ml）に（2S）-2-[3-[4-(ベンジルオキシ)フェネチル]-3-[2-(ベンジルチオ)エチル]ウレイド]プロピオン酸 ベンジルエステル
 15 （化合物 1-55、843 mg）の無水テトラヒドロフラン（10 ml）溶液を滴下したのち、金属ナトリウム（300 mg）を着色が消えなくなるまで少量ずつ加え、そのまま1時間攪拌する。反応液に塩化アンモニウムを加えて脱色したのち、室温で窒素ガスを通じながらアンモニアを留去する。
 20 得られる残さに1N塩酸（50 ml）を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。

窒素雰囲気下、得られる油状物を無水塩化メチレン（7.2 ml）に溶解し、N-メチルピペラジン（0.32 ml）および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（192 mg）を加える。氷冷下、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（360 mg）を加え、遮光下室温で一晩攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる油状

物に10%炭酸水素ナトリウム水溶液(50 ml)を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。

窒素雰囲気下、得られる油状物をアセトン(10 ml) -
 5 水(10 ml)に溶解し、トリ-n-ブチルホスフィン(0.25 ml)を加えて15分間攪拌する。氷冷下、トリエチルアミン(0.61 ml)および無水酢酸(0.41 ml)を順次加え、室温で30分間攪拌する。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を10%炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和
 10 食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物(化合物14-1)324 mg(47%)を得る。

(化合物14-1)

15 $[\alpha]_D^{20} + 21.8^\circ$ (c=0.98, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3375, 2937, 2794, 1762, 1688, 1636, 1508, 1447, 1368, 1292, 1195, 1141

20

実施例14と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• 1-[(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) - 2
 -メチルプロピル] - 3 - フェネチルウレイド] プロピオニ
 25 ル] - 4 - メチルピペラジン (化合物14-2)

$[\alpha]_D^{20} + 11.5^\circ$ (c=0.53, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3420, 2970, 2937, 2793, 1680, 1636, 1498, 1448, 13

(2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - 4 - メチル吉草酸 エチルエステル (化合物 1 - 31、1.00 g) をテトラヒドロフラン (3.5 ml) - エタノール (2.8 ml) の混媒に溶解し、氷冷下、2 N 水酸化リチウム水溶液 (1.7 ml) を加えて 25 分間、さらに室温で 1 時間攪拌する。反応液に 5% クエン酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、標記化合物 (化合物 15 - 1) 1.02 g (定量的) を得る。

10 (化合物 15 - 1)

$[\alpha]_D^{20} - 4.7^\circ$ (c = 0.95, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 3340, 2957, 1724, 1620, 1536, 1217

15 実施例 15 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (2S) - 2 - [3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (化合物 15 - 2)

20 $[\alpha]_D^{20} - 12.4^\circ$ (c = 0.50, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 3340, 3027, 2933, 1728, 1622, 1526, 1496, 1454, 1418, 1357, 1216, 1079, 1054, 1031, 946, 753, 701

25

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (化合物 15 - 3)

IR (Film, cm^{-1}) 3362, 3027, 2970,
1728, 1622, 1526, 1497, 1455, 14
16, 1375, 1217, 1079, 1057, 753,
701

5

• (2RS) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-
フェネチルウレイド] - 4 - (メチルチオ) 酪酸 (化合物 1
5-4)

IR (Film, cm^{-1}) 3374, 2918, 1732,
10 1614, 1532, 1219, 1047, 752, 701

• (2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-
フェネチルウレイド] - 3 - (4-ニトロフェニル) プロピオ
ン酸 (化合物 15-5)

15 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 34.4^{\circ}$ (c = 0.52, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3384, 2934, 1725,
1605, 1519, 1454, 1346, 1047

20 • (2S) - 3 - (4-クロロフェニル) - 2 - [3 - (2-
ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] プロピオ
ン酸 (化合物 15-6)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 46.4^{\circ}$ (c = 0.50, クロロホルム)

25 IR (Film, cm^{-1}) 3353, 2933, 1721,
1622, 1529, 1493, 1362, 1217

• (2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-イ

ソアミルウレイド] - 3 - (4-ニトロフェニル) プロピオン酸 (化合物 15-7)

$[\alpha]_D^{20} - 28.6^\circ$ (c = 0.96, クロロホルム)

5 IR (Film, cm^{-1}) 3352, 2955, 1725, 1606, 1520, 1468, 1346, 1219, 1049

• (2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] - 3 - (2-ニトロ-4-ビフェニル) プロピオン酸 (化合物 15-8)

$[\alpha]_D^{20} - 30.6^\circ$ (c = 0.51, クロロホルム)

15 IR (Film, cm^{-1}) 3371, 2933, 1726, 1620, 1529, 1358, 1218, 756, 701

• (2S) - 3 - [4 - (ベンゼンスルホニル) - 3-ニトロフェニル] - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 15-9)

20 $[\alpha]_D^{20} - 24.7^\circ$ (c = 0.48, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3390, 2932, 1728, 1604, 1544, 1159, 752

25 • (2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] - 3 - (2-ナフチル) プロピオン酸 (化合物 15-10)

$[\alpha]_D^{20} + 3.1^\circ$ (c = 1.1, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3366, 3025, 2932,
1727, 1620, 1530, 1217, 1047

• (2R) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (メチルチオ) プロピオン酸 (化合物 15 - 11)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 6.2^{\circ}$ ($c = 0.5$, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3369, 2921, 1729,
1616, 1526, 1454, 1420, 1367, 12
10 13, 1047, 751, 701

• (2R) - 3 - (ベンジルチオ) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 15 - 12)

15 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 31.8^{\circ}$ ($c = 0.50$, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3382, 2926, 1730,
1615, 1524, 1454, 1418, 1366, 13
05, 1210, 1047, 752, 701

20 • (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] プロピオン酸 (化合物 15 - 13)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 1.2^{\circ}$ ($c = 0.95$, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3364, 2932, 1728,
25 1613, 1511, 1241, 1043

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (1 - シクロヘキセニル) エチル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピオ

ン酸（化合物 15-14）

IR (Film, cm^{-1}) 3374, 2929, 1732,
1614, 1537, 1216, 757

- 5 • (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 -
(3 - メチル - 3 - ブテニル) ウレイド] プロピオン酸（化
合物 15-15）

$[\alpha]_D^{20} - 66.8^\circ$ (c = 0.52, クロロホルム)

- 10 IR (Film, cm^{-1}) 3370, 2937, 1728,
1614, 1536, 1218, 1046, 893, 758

- 2 - [3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3 - (2 - ヒ
ドロキシエチル) ウレイド] - 2 - メチルプロピオン酸（化
15 合物 15-16）

IR (Film, cm^{-1}) 3308, 2923, 2851,
1716, 1623, 1530, 1411, 1363, 12
76, 1168, 1051, 757

- 20 • 1 - [3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3 - (2 - ヒ
ドロキシエチル) ウレイド] - 1 - シクロプロパンカルボン
酸（化合物 15-17）

IR (Film, cm^{-1}) 3360, 2923, 2851,
1714, 1632, 1529, 1448, 1416, 12
25 73, 1194, 1050, 756

- 1 - [3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3 - (2 - ヒ
ドロキシエチル) ウレイド] - 1 - シクロペンタンカルボン

酸（化合物 15-18）

m p 126.0 ~ 127.5 °C（分解）

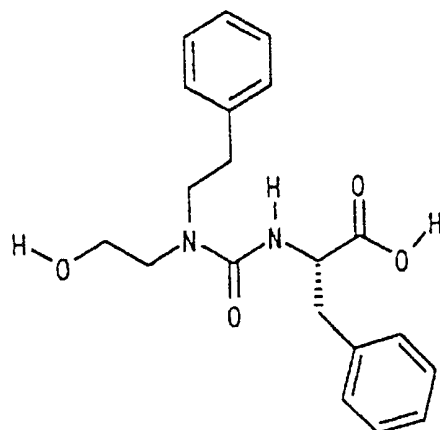
I R (K B r, c m⁻¹) 3300, 2923, 1670,
1629, 1533, 1302

5

実施例 16

(2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸（化合物 16-1）

10



15

20 窒素雰囲気下、(2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニルウレイド] - 4 - フェニルプロピオン酸 ベンジルエステル（化合物 1-43、1.92 g）のテトラヒドロフラン（14 ml）溶液に、20%水酸化パラジウムオンカーボン（200 mg）を加える。水素雰囲気下、

25 2.5日間攪拌する。セライト濾過により水酸化パラジウムオンカーボンを除去し、濾液を減圧濃縮し、標記化合物（化合物 16-1）1.50 g（98%）を得る。

（化合物 16-1）

$[\alpha]_D^{20} - 4.6^\circ$ ($c = 0.49$, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 3357, 2934, 1726,
 1623, 1528, 1216, 1047, 752, 701

5 実施例 16 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (2R) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (化合物 16 - 2)、化合物 16 - 1 のエナンチオマー

10 $[\alpha]_D^{20} + 5.1^\circ$ ($c = 0.52$, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 3339, 3027, 2931,
 1726, 1619, 1530, 1216, 1047, 753, 701

15 • (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - イソプロポキシフェニル)プロピオン酸 (化合物 16 - 3)

$[\alpha]_D^{20} - 53.0^\circ$ ($c = 0.36$, クロロホルム)
 20 IR (Film, cm^{-1}) 3369, 2977, 1732,
 1614, 1510, 1243, 1184, 1121, 1048, 955, 755, 701

• (2S) - 2 - [3 - [(1RS) - 1 - (ジメチルアミノメチル) - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (化合物 16 - 4)

25 $[\alpha]_D^{20} - 9.8^\circ$ ($c = 0.5$, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 3344, 2951, 1722,

1 6 3 2, 1 5 1 4, 1 4 0 2, 1 2 1 7, 7 5 3

- (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸 (化合物 1 5 6 - 5)

$[\alpha]_D^{20} - 43.5^\circ$ (c = 0.98, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3339, 2955, 1727, 1611, 1529, 1217, 1049, 757, 701

- 10 • (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド] - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸 (化合物 1 6 - 6)

$[\alpha]_D^{20} - 40.8^\circ$ (c = 0.53, クロロホルム)

- 15 IR (Film, cm^{-1}) 3367, 2956, 1732, 1614, 1513, 1249, 1179, 1037, 758

- 20 • (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド] - 2 - フェニル酢酸 (化合物 1 6 - 7)

$[\alpha]_D^{20} + 57.3^\circ$ (c = 0.45, クロロホルム)

- IR (Film, cm^{-1}) 3307, 2956, 1727, 1615, 1520, 1217, 1187, 1049, 758, 698

- (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド] - 4 - メチル吉草酸 (化合物 1 6 - 8)

$[\alpha]_D^{20} - 60.1^\circ$ ($c = 0.98$, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3342, 2955, 1720,
1612, 1529, 1219, 1048, 756

5

• 2- [3- (2-ヒドロキシエチル) - 3-イソアミルウ
レイド] 酢酸 (化合物 16-9)

IR (Film, cm^{-1}) 3357, 2957, 1730,
1613, 1538, 1415, 1219, 1048, 75

10 9

• (2S) - 3-シクロヘキシル-2- [3- (2-ヒドロ
キシエチル) - 3-イソアミルウレイド] プロピオン酸 (化
合物 16-10)

15 mp 68.5 ~ 71.5 °C

$[\alpha]_D^{20} - 62.7^\circ$ ($c = 0.96$, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 2926, 2611, 1750,
1725, 1620, 1538, 1450, 1367, 12

20 23, 1054

• (2S) - 2- [3- (2-ヒドロキシエチル) - 3-イ
ソアミルウレイド] - 3- (4-イミダゾリル) プロピオン
酸 塩酸塩 (化合物 16-11)

25 $[\alpha]_D^{20} - 21.1^\circ$ ($c = 0.53$, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3311, 3133, 2961,
1739, 1621, 1531, 1238, 1046, 83
2, 760

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド] - 5 - (3 - トシルグアニジノ) 吉草酸
(化合物 16 - 12)

5 $[\alpha]_D^{20} - 13.9^\circ$ (c = 0.52, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3340, 2956, 1723,
1625, 1548, 1412, 1255, 1132, 1082,
815, 756

10

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 3 - フェネチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 16 - 13)

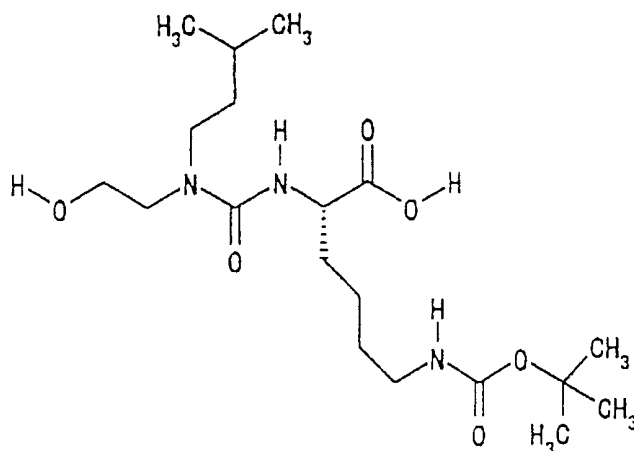
15 $[\alpha]_D^{20} - 25.8^\circ$ (c = 1.0, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3368, 3001, 1738,
1615, 1496

実施例 17

(2S) - 6 - (t - ブトキシカルボキサミド) - 2 -
20 [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド]
ヘキサン酸 (化合物 17 - 1)

25

5



10

窒素雰囲気下、(2S)-6-(ベンジルオキシカルボキサミド)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソアミルウレイド]ヘキサン酸ベンジルエステル(化合物1-73、2.85g)のテトラヒドロフラン(60ml)溶液に1N塩酸(12ml)および20%水酸化パラジウムオンカーボン(285mg)を加える。水素雰囲気下、2時間攪拌する。セライト濾過により水酸化パラジウムオンカーボンを除去する。

得られる濾液に氷冷下4N水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加えたのち、トリエチルアミン(1.09g)および二炭酸ジ-*t*-ブチル(2.36g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を順次滴下し、さらに室温で4時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残さに10%クエン酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出する。有機層を10%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物(化合物17-1)1.92g(88%)を得る。

(化合物 17-1)

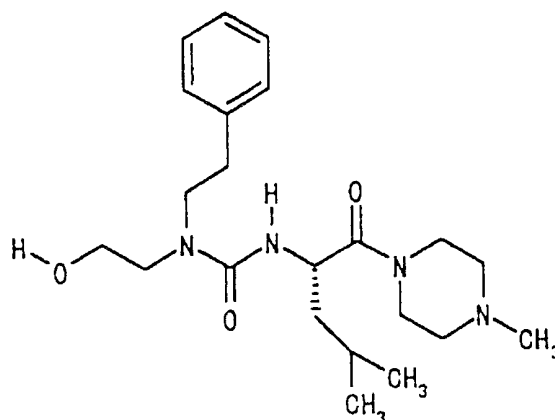
$[\alpha]_D^{20} -37.1^\circ$ ($c=0.53$, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3330, 2956, 1712,
5 1694, 1631, 1530, 1367, 1251, 11
72, 1051, 757

実施例 18

1 - [(2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) -
10 3-フェネチルウレイド] - 4-メチルバレリル] - 4-メ
チルピペラジン (化合物 18-1)

15



20

窒素雰囲気下、(2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエ
チル) - 3-フェネチルウレイド] - 4-メチル吉草酸 (化
合物 15-1、700mg)、N-メチルピペラジン (0.
25ml) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (44
25 0mg) を無水塩化メチレン (10ml) に溶解したのち、
氷冷下、N-メチルモルホリン (0.29ml) および 1-
エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミ
ド塩酸塩 (504mg) を順次加える。氷冷下 30 分間、室

温で2時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる油状物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物（化合物18-1）808mg（92%）を得る。

（化合物18-1）

$[\alpha]_D^{20} + 1.6^\circ$ (c = 0.99, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 3346, 2950, 1631,
 10 1449, 1291, 1223, 1171, 1143

実施例18と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - (3-ヒドロキシプロピル)
 15 - 3-フェネチルウレイド] - 3-フェニルプロピオニル]
 - 4-メチルピペラジン（化合物18-2）

$[\alpha]_D^{20} + 16.6^\circ$ (c = 0.50, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 3358, 2937, 1624,
 1528, 1496, 1453, 1290, 1249, 11
 20 44, 1001, 750, 701

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2-ヒドロキシ
 シプロピル] - 3-フェネチルウレイド] - 3-フェニルプロ
 ピオニル] - 4-メチルピペラジン（化合物18-3）

25 IR (Film, cm^{-1}) 3362, 2937, 1625,
 1522, 1454, 1291, 1234, 1144, 10
 01, 751, 701

• 1 - [(2RS) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - 4 - (メチルチオ) ブチリル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 18 - 4)

mp 115.7 ~ 117.2 °C

5 IR (KBr, cm^{-1}) 3421, 3289, 2932, 2794, 1621, 1532, 1449, 1255, 1218, 1053, 1002, 754, 704

• 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [(2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオニル] ピペラジン (化合物 18 - 5)

$[\alpha]_D^{20} + 11.4^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)

15 IR (Film, cm^{-1}) 3400, 2931, 1691, 1630, 1521, 1456, 1420, 1346, 1236, 1167

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 18 - 6)

$[\alpha]_D^{20} + 2.6^\circ$ (c = 0.53, クロロホルム)

20 IR (Film, cm^{-1}) 3376, 2941, 1627, 1519, 1451, 1346, 1291, 1224, 1144, 1049, 1000, 751, 700

25

• 1 - シクロヘキシル - 4 - [(2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオニル] ピペラジン (化合物 18

- 7)

$[\alpha]_D^{20} + 6.1^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3341, 2930, 2855,
1627, 1520, 1451, 1346, 1225

5

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) -
3-フェネチルウレイド] - 3 - (4-ニトロフェニル) プ
ロピオニル] - 4-フェニルピペラジン (化合物 18-8)

IR (Film, cm^{-1}) 3412, 2928, 1627,
10 1602, 1519, 1346, 1228, 755, 698

• 1-ベンジル-4-[(2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロ
キシエチル) - 3-フェネチルウレイド] - 3 - (4-ニト
ロフェニル) プロピオニル] ピペラジン (化合物 18-9)

15 $[\alpha]_D^{20} + 7.7^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)
IR (Film, cm^{-1}) 3371, 2936, 1626,
1519, 1453, 1346, 1221, 750, 700

• (2S) - N - [2 - (ジイソプロピルアミノ) エチル]
20 - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウ
レイド] - 3 - (4-ニトロフェニル) プロピオン酸アミド
(化合物 18-10)

$[\alpha]_D^{20} - 12.9^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3389, 2968, 1630,
25 1520, 1346, 751, 700

• (2S) - N - [2 - (ジシクロヘキシルアミノ) エチル]
- 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウ

レイド] - 3 - (4-ニトロフェニル) プロピオン酸アミド
(化合物 18-11)

$[\alpha]_D^{20} -10.3^\circ$ (c = 0.50, クロロホルム)

5 IR (Film, cm^{-1}) 3301, 2929, 1634,
1520, 1346, 755

• (2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェ
ネチルウレイド] - N - [2 - (4-メチルピペラジン-
10 1-イル) エチル] - 3 - (4-ニトロフェニル) プロピオ
ン酸アミド (化合物 18-12)

mp 89.0 ~ 91.5 °C

$[\alpha]_D^{20} -20.0^\circ$ (c = 0.50, クロロホルム)

15 IR (KBr, cm^{-1}) 3289, 2939, 2804,
1668, 1617, 1518, 1455, 1347, 12
84, 1235, 1165, 1012, 700

• (2S) - N - [2 - (t-ブトキシカルボキサミド) エ
20 チル] - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネ
チルウレイド] - 3 - (4-ニトロフェニル) プロピオン酸
アミド (化合物 18-13)

$[\alpha]_D^{20} -25.9^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)

25 IR (Film, cm^{-1}) 3304, 2976, 2933,
1693, 1625, 1519, 1346, 1168, 75
3

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) -

3-フェネチルウレイド] - 3 - (4-ニトロフェニル) プロピオニル] ピペリジン (化合物 18-14) :

$[\alpha]_D^{20} + 11.1^\circ$ ($c = 0.53$, クロロホルム)

5 IR (Film, cm^{-1}) 3348, 2939, 1622, 1519, 1346, 1221, 1050, 1016, 855, 750, 700

10 • 4 - [(2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] - 3 - (4-ニトロフェニル) プロピオニル] モルホリン (化合物 18-15)

$[\alpha]_D^{20} + 9.4^\circ$ ($c = 1.0$, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3415, 2927, 2860, 1626, 1519, 1346, 751

15

• (2S) - N - (t-ブトキシカルボニルメチル) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] - 3 - (4-ニトロフェニル) プロピオン酸アミド (化合物 18-16)

20 $[\alpha]_D^{20} - 17.7^\circ$ ($c = 0.54$, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3292, 2979, 2933, 1740, 1663, 1624, 1521, 1346, 1225, 1156, 752

25 • (2S) - 3 - (4-クロロフェニル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] プロピオン酸アミド (化合物 18-17)

$[\alpha]_D^{20} - 20.7^\circ$ (c = 0.51, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3291, 2944, 1714,
1626, 1534, 1493, 1365, 1232, 10
592

• (2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-イ
ソアミルウレイド] - N-メチル-3-(4-ニトロフェニ
ル)プロピオン酸アミド (化合物18-18)

10 $[\alpha]_D^{20} - 18.4^\circ$ (c = 0.50, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3304, 2957, 1670,
1616, 1519, 1408, 1348, 1047

15 • (2S) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 2 -
[3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド]
- 3 - (2-ニトロ-4-ビフェニル)プロピオン酸アミ
ド (化合物18-19)

20 $[\alpha]_D^{20} - 21.9^\circ$ (c = 0.50, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3305, 2945, 1626,
1529, 755, 701

25 • (2S) - 3 - [4 - (ベンゼンスルホニル) - 3-ニト
ロフェニル] - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 2
- [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイ
ド]プロピオン酸アミド (化合物18-20)

$[\alpha]_D^{20} - 21.0^\circ$ (c = 0.50, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3297, 2943, 1625,
1544, 752

- 5 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) -
3-フェネチルウレイド] - 3 - (2-ナフチル) プロピオ
ニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物18-21)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 2.0^{\circ}$ ($c = 1.0$, メタノール)

- 10 IR (Film, cm^{-1}) 3348, 2937, 1626,
1524, 1447, 1225

- 1 - [(2R) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) -
3-フェネチルウレイド] - 3 - (メチルチオ) プロピオニ
ル] - 4 - メチルピペラジン (化合物18-22)

- 15 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 4.1^{\circ}$ ($c = 0.51$, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3352, 2921, 1628,
1521, 1455, 1365, 1293, 1224, 11
70, 1143, 1047, 1000, 752, 701

- 20 • 1 - [(2R) - 3 - (ベンジルチオ) - 2 - [3 - (2-
ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド] プロピオ
ニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物18-23)

mp 88.2 ~ 90.7 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 25.2^{\circ}$ ($c = 0.50$, メタノール)

- 25 IR (KBr, cm^{-1}) 3423, 3309, 2941,
2788, 1620, 1549, 1451, 1293, 12
29, 1141, 1060, 1002, 786, 754, 7
10

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) -
3-フェネチルウレイド] - 3-フェニルプロピオニル] -
4-メチルピペラジン (化合物18-24)

5 $[\alpha]_D^{20} + 14.7^\circ$ (c = 0.46, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3354, 2938, 1626,
1526, 1452, 751, 701

• 1 - [(2R) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) -
10 3-フェネチルウレイド] - 3-フェニルプロピオニル] -
4-メチルピペラジン (化合物18-25)、化合物18-
24のエナンチオマー

$[\alpha]_D^{20} - 14.6^\circ$ (c = 0.53, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3348, 2935, 1626,
15 1526, 1450, 750, 701

• (2S) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 2 -
[3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウレイド]
- 3 - (4-イソプロポキシフェニル) プロピオン酸アミド
20 (化合物18-26)

mp 87.5 ~ 100.0 °C

$[\alpha]_D^{20} - 14.9^\circ$ (c = 0.32, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3276, 2975, 1669,
25 1614, 1550, 1510, 1238, 1183, 1119,
1053, 956, 748, 701

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [(1RS) - 1 - (ジメチ

ルアミノメチル) - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 18 - 27)

[α]_D²⁰ + 14.3° (c = 0.30, メタノール)
 5 IR (Film, cm⁻¹) 3420, 2941, 1626, 1496, 1291, 1145, 752

• (2S) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸アミド (化合物 18 - 28)

[α]_D²⁰ - 21.3° (c = 1.0, クロロホルム)
 10 IR (Film, cm⁻¹) 3305, 2954, 1630, 1530, 1234, 1051, 754, 701

15 • (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド] - N - [(1S) - 1 - (メチルカルバモイル)エチル] - 3 - フェニルプロピオン酸アミド (化合物 18 - 29)

mp 106.5 ~ 111.0°C
 20 [α]_D²⁰ - 13.2° (c = 1.0, クロロホルム)
 IR (KBr, cm⁻¹) 3276, 2950, 1647, 1554, 1456, 1410, 1050, 701

25 • (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド] - 3 - (4 - メトキシフェニル) - N - メチルプロピオン酸アミド (化合物 18 - 30)

mp 96.5 ~ 99.0°C
 [α]_D²⁰ + 5.2° (c = 0.50, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3270, 2955, 1668,
1620, 1550, 1513, 1410, 1246, 1177,
1042, 824

- 5 • (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド] - N - メチル - 2 - フェニル酢酸アミド
(化合物 18 - 31)

mp 164.5 ~ 165.5 °C

$[\alpha]_D^{20} + 1.7^\circ$ (c = 0.50, メタノール)

- 10 IR (KBr, cm^{-1}) 3410, 3274, 2961,
1659, 1618, 1539, 1375, 1361, 1232,
1160, 1087, 727, 700

- 15 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド] - 4 - メチルバレリル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 18 - 32)

$[\alpha]_D^{20} + 2.2^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3344, 2954, 2868,
1633, 1463, 1172, 1144

20

- (2S) - N, 4 - ジメチル - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド] 吉草酸アミド (化合物 18 - 33)

$[\alpha]_D^{20} - 23.4^\circ$ (c = 0.48, クロロホルム)

25

IR (Film, cm^{-1}) 3294, 2956, 2871,
1626, 1535, 1469, 1410, 1236, 1051,
756

• 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウ
レイド] - N - メチル酢酸アミド (化合物 18 - 34)

mp 124.5 ~ 126.0 °C

5 IR (KBr, cm^{-1}) 3420, 3352, 3272,
2955, 1668, 1616, 1533, 1413, 12
37, 1078, 751

• (2S) - 3 - シクロヘキシル - 2 - [3 - (2 - ヒドロ
10 キシエチル) - 3 - イソアミルウレイド] - N - メチルプロ
ピオン酸アミド (化合物 18 - 35)

$[\alpha]_D^{20} - 21.9^\circ$ (c = 0.51, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3297, 2924, 1630,
15 IR 1535, 1468, 1448, 1411, 1235, 10
51

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イ
ソアミルウレイド] - 3 - (4 - イミダゾリル) - N - メチ
20 ルプロピオン酸アミド (化合物 18 - 36)

mp 94.0 ~ 97.0 °C

$[\alpha]_D^{20} + 14.3^\circ$ (c = 0.33, ジメチルスル
ホキシド)

IR (KBr, cm^{-1}) 3270, 2956, 1663,
25 1412, 1241, 1070, 977, 770

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イ
ソアミルウレイド] - N - メチル - 5 - (3 - トシルグアニ

ジノ) 吉草酸アミド (化合物 18-37)

$[\alpha]_D^{20} + 11.6^\circ$ (c = 0.50, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3335, 2955, 1627,
5 1550, 1410, 1258, 1132, 1082, 814,
755

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) -
1-メチル-3-フェネチルウレイド] プロピオニル] - 4
10 -メチルピペラジン (化合物 18-38)

$[\alpha]_D^{20} - 11.4^\circ$ (c = 0.97, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3417, 2938, 1634,
15 1455, 1291, 1252, 1077, 1034

15

• (2S) - 6 - (t-ブトキシカルボキサミド) - 2 -
[3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-イソアミルウレイド]
- N-メチルヘキサノ酸アミド (化合物 18-39)

$[\alpha]_D^{20} - 6.2^\circ$ (c = 0.51, クロロホルム)

20 IR (Film, cm^{-1}) 3308, 2956, 1693,
1632, 1530, 1366, 1251, 1172, 1052,
756

• 1 - [(2S) - 3 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル]
25 - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウ
レイド] プロピオニル] - 4 -メチルピペラジン (化合物 1
8-40)

$[\alpha]_D^{20} + 2.2^\circ$ (c = 0.50, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3354, 2938, 1623,
1510, 1454, 1240, 1038

5 • (2S) - N - [2 - (t-ブトキシカルボニル) エチル]
- 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェネチルウ
レイド] - 3 - (4-ニトロフェニル) プロピオン酸アミド
(化合物18-41)

mp 109.0 ~ 111.5 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -27.2° (c=0.49, クロロホルム)

10 IR (KBr, cm^{-1}) 3271, 3078, 2937,
1729, 1653, 1617, 1521, 1347, 11
55, 844, 749, 702

15 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (1-シクロヘキセニ
ル) エチル] - 3 - (2-ヒドロキシエチル) ウレイド] プ
ロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物18-42)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +8.3° (c=0.99, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3361, 2930, 1632,
1520, 1447, 1292, 1225, 754

20

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) -
3 - (3-メチル-3-ブテニル) ウレイド] プロピオニル]
- 4 - メチルピペラジン (化合物18-43)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +10.3° (c=0.47, メタノール)

25 IR (Film, cm^{-1}) 3355, 2937, 1632,
1526, 1448, 1292, 1225, 1144, 10
34, 1002, 890, 757

• 1 - [2 - [3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3 -
(2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] - 2 - メチルプロピオ
ニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 18 - 44)

mp 50 ~ 60 °C

5 IR (KBr, cm^{-1}) 3294, 2924, 1645, 1
627, 1546, 1421, 1356, 1284, 117
0, 1140, 1048, 1001, 749

• 1 - [1 - [3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3 -
10 (2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] - 1 - シクロプロパン
カルボニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 18 - 45)

IR (Film, cm^{-1}) 3338, 2921, 2850,
2796, 1633, 1520, 1446, 1288, 12
13, 1143, 1050, 1002, 753

15

• 1 - [1 - [3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3 -
(2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] - 1 - シクロペンタン
カルボニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 18 - 46)

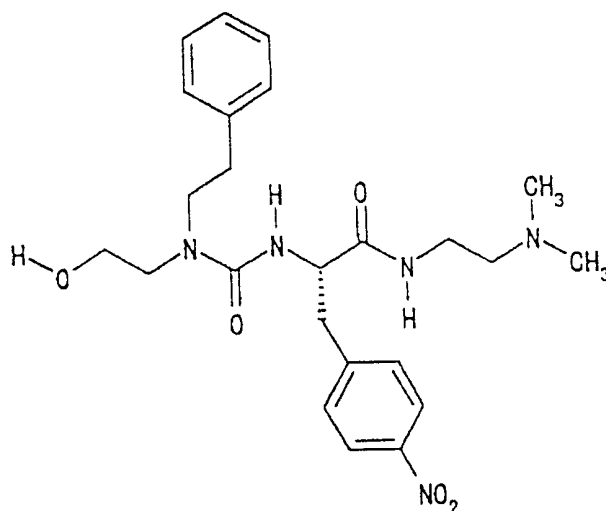
mp 128.5 ~ 131.4 °C

20 IR (KBr, cm^{-1}) 3306, 2927, 1652,
1542, 1444, 1418, 1284, 995, 779

実施例 19

(2S) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2 -
25 [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド]
- 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸アミド (化合物
19 - 1)

5



10

氷冷下、(2S)-2-[[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸 フェニルエステル (化合物1-35、392 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、2-(ジメチルアミノ)エチルアミン (362 mg) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液を加え、室温で1.5時間攪拌する。反応液を減圧濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物19-1) 314 mg (81%) を得る。

20

(化合物19-1)

$[\alpha]_D^{20} -39.3^\circ$ (c=0.27, クロロホルム)

25

IR (Film, cm^{-1}) 3293, 2943, 1625, 1519, 1346, 1231, 1044, 856, 751, 701

実施例 19 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (2S) - N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 2 -
 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイ
 5 ド] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸アミド (化
 合物 19 - 2)

$[\alpha]_D^{20} - 35.2^\circ$ (c = 0.50, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3270, 3100, 2943,
 10 1664, 1615, 1519, 1350, 749

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フ
 ェネチルウレイド] - N - [2 - (4 - モルホリニル) エチ
 ル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸アミド (化
 15 合物 19 - 3)

$[\alpha]_D^{20} - 17.2^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3295, 2941, 1627,
 1519, 1346, 1116, 752

20 • (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フ
 ェネチルウレイド] - 3 - (4 - ニトロフェニル) - N -
 [2 - (フタルイミド) エチル] プロピオン酸アミド (化
 合物 19 - 4)

$[\alpha]_D^{20} - 33.6^\circ$ (c = 0.49, クロロホルム)

25

IR (Film, cm^{-1}) 3289, 1712, 1622,
 1519, 1395, 1346, 1229, 1037, 75
 2, 720

- (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - [(N - メチル) シクロヘキシルアミノ] エチル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロ
- 5 ピオン酸アミド (化合物 19 - 5)

$[\alpha]_D^{20} - 16.5^\circ$ (c = 0.53, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3296, 2930, 1624,
1520, 1453, 1409, 1345, 1230, 10

10 48

- (2S) - N - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸アミド (化合物
- 15 19 - 6)

mp 89.0 ~ 92.5 °C

$[\alpha]_D^{20} - 17.6^\circ$ (c = 0.49, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3274, 2971, 1663,
20 1617, 1517, 1440, 1347

- (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - [(N - メチル) フェニルアミノ] エチル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン
- 25 酸アミド (化合物 19 - 7)

$[\alpha]_D^{20} - 26.3^\circ$ (c = 0.51, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3290, 2935, 1660,

1 6 2 4, 1 6 0 1, 1 5 1 9, 1 3 4 6, 1 2 1 6

- (2S) - N - [4 - (ジメチルアミノ) ブチル] - 2 -
[3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド]
5 - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸アミド (化合物
19 - 8)

$[\alpha]_D^{20} - 81.5^\circ$ (c = 0.51, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3291, 2940, 1625,
10 1519, 1346, 750

- (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェ
エネチルウレイド] - 3 - (4 - ニトロフェニル) - N -
[2 - (2 - ピリジル) エチル] プロピオン酸アミド (化合
15 物 19 - 9)

mp 112.0 ~ 118.0 °C

$[\alpha]_D^{20} - 26.0^\circ$ (c = 0.51, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3277, 3090, 2937,
20 1666, 1612, 1516, 1436, 1347, 12
79, 1224, 1049, 748, 703

- (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェ
エネチルウレイド] - N - [3 - (1 - イミダゾリル) プロ
25 ピル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸アミド
(化合物 19 - 10)

$[\alpha]_D^{20} - 46.3^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3416, 2938, 1628,

1 5 1 8, 1 3 4 6, 7 5 0

• (2 S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - ニトロフェニル) - N -
5 [2 - (1 - ピペリジル) エチル] プロピオン酸アミド (化合物 1 9 - 1 1)

$[\alpha]_D^{20} - 15.9^\circ$ ($c = 0.49$, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3 4 0 4, 2 9 3 7, 1 6 3 3,
10 1 5 1 9, 1 3 4 5, 7 4 9, 7 0 0

• (2 S) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2 -
[3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド]
- 3 - フェニルプロピオン酸アミド (化合物 1 9 - 1 2)
15 mp 9 7 . 5 ~ 1 0 1 . 2 ° C

$[\alpha]_D^{20} - 13.2^\circ$ ($c = 0.51$, クロロホルム)

IR (K B r, cm^{-1}) 3 2 7 1, 3 0 8 7, 2 9 4 2,
1 6 6 7, 1 6 1 7, 1 5 4 6, 1 4 9 8, 1 4 5 5, 1 2
20 8 0, 1 2 3 0, 1 0 4 8, 7 4 8, 6 9 9

• (2 S) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 3 -
(4 - フルオロフェニル) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] プロピオン酸アミド (化
25 合物 1 9 - 1 3)

mp 1 0 8 . 5 ~ 1 1 1 . 0 ° C

$[\alpha]_D^{20} - 15.7^\circ$ ($c = 0.53$, クロロホルム)

I R (K B r, cm^{-1}) 3 2 6 8, 3 0 8 8, 2 9 4 5,
1 6 6 6, 1 6 1 4, 1 5 4 9, 1 4 5 6, 1 4 1 7, 1 3
7 3, 1 2 8 0, 1 2 2 7, 1 0 4 9, 8 2 8, 7 4 8, 6
9 9

5

• (2 S) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2 -
[3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド]
- 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸アミド (化
合物 1 9 - 1 4)

10 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 4.7^{\circ}$ ($c = 0.50$, クロロホルム)
I R (F i l m, cm^{-1}) 3 2 9 3, 2 9 4 7, 1 6 2 9,
1 5 1 5, 1 4 5 4, 1 3 6 7, 1 2 3 8, 1 0 4 7, 7 5
2, 7 0 1

15 • (2 S) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2 -
[3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド]
- 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸アミド (化
合物 1 9 - 1 5)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 10.8^{\circ}$ ($c = 0.50$, クロロホルム)

20

I R (F i l m, cm^{-1}) 3 2 8 7, 2 9 3 9, 1 6 2 2,
1 5 1 3, 1 2 4 7, 1 0 3 7, 7 5 1

25 • (2 S) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2 -
[3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド]
- 3 - (2 - チエニル) プロピオン酸アミド (化合物 1 9 -
1 6)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 17.4^{\circ}$ ($c = 0.51$, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3295, 2944, 1629,
1531, 1454, 1408, 1231, 1043, 751,
700

5

• (2S) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2 -
[3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド]
- 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸アミド (化合物 19 -
17)

10 $[\alpha]_D^{20} - 8.1^\circ$ ($c = 0.97$, クロロホルム)
IR (Film, cm^{-1}) 3296, 2945, 1629,
1532, 1233, 1045, 751

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - N - [2 - (ジメ
15 チルアミノ) エチル] - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル)
- 3 - フェネチルウレイド] プロピオン酸アミド (化合物 1
9 - 18)

$[\alpha]_D^{20} - 14.4^\circ$ ($c = 1.0$, クロロホルム)
IR (Film, cm^{-1}) 3290, 2943, 1626,
20 1534, 1230, 1094, 757, 699

• (2S) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2 -
[3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド]
- 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸アミド (化合物
25 19 - 19)

$[\alpha]_D^{20} - 31.4^\circ$ ($c = 0.29$, クロロホルム)
IR (Film, cm^{-1}) 3290, 2954, 1660,

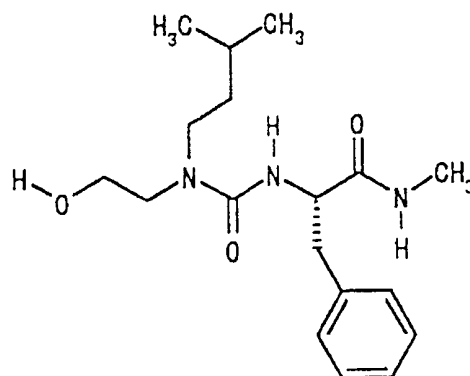
1 6 2 4, 1 5 2 1, 1 4 6 7, 1 3 4 6, 1 2 3 3, 1 0
5 2, 8 5 6, 7 5 5

- (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - N - ブチル - 2 -
5 [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド]
プロピオン酸アミド (化合物 19 - 20)

実施例 20

- (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イ
10 ソアミルウレイド] - N - メチル - 3 - フェニルプロピオン
酸アミド (化合物 20 - 1)

15



20

- 窒素雰囲気下、N - メチル - L - フェニルアラニンアミド
塩酸塩 (参考化合物 8 - 2、429 mg)、1, 1' - カ
ルボニルジイミダゾール (422 mg) およびイミダゾール
(136 mg) を無水テトラヒドロフラン (7 ml) に懸濁
25 し、室温で 20 分間攪拌する。反応液に、N - (2 - ヒドロ
キシエチル) イソアミルアミン (参考化合物 13 - 2、52
5 mg) の無水テトラヒドロフラン (3 ml) 溶液を加え、
0.5 時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮後、10%クエ

ン酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出する。有機層を10%ク
 エン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグ
 ネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲ
 ルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物（化合物2
 5 0-1）626mg（93%）を得る。

（化合物20-1）

$[\alpha]_D^{20} + 9.4^\circ$ (c = 0.24, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3295, 2955, 1625,
 1537, 1234, 1051

10

実施例20と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-イ
 ソブチルウレイド]-N-メチル-3-フェニルプロピオン
 15 酸アミド（化合物20-2）

$[\alpha]_D^{20} + 8.3^\circ$ (c = 0.54, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3296, 2958, 1626,
 1531, 1339, 1269, 1042

20 • (2S)-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-
 (4-メチルペンチル)ウレイド]-N-メチル-3-フェ
 ニルプロピオン酸アミド（化合物20-3）

$[\alpha]_D^{20} - 3.5^\circ$ (c = 0.56, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3340, 2954, 1630,
 25 1531, 1468, 1411, 1367, 1231, 11
 64, 1051

• (2S)-2-[3-(3,3-ジメチルブチル)-3-

(2-ヒドロキシエチル)ウレイド] -N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物20-4)

IR (Film, cm^{-1}) 3294, 2954, 2360, 1625, 1534, 1411, 1365, 1246, 1055, 754, 699

• (2S) - 2 - [3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-フェニルウレイド] -N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物20-5)

10 $[\alpha]_D^{20} - 3.0^\circ$ (c = 0.49, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3294, 2929, 1626, 1537, 1497, 1410, 1232, 750, 700

15 • (2S) - 2 - [3 - [2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル] - 3-イソアミルウレイド] -N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物20-6)

$[\alpha]_D^{20} + 4.6^\circ$ (c = 0.36, クロロホルム)

20 IR (Film, cm^{-1}) 3305, 2955, 1626, 1519, 1455, 1411, 1367, 1239, 1048, 754, 700

25 • (2S) - 2 - [3 - [(1RS) - 2-ヒドロキシ-1-(フェニルチオメチル)エチル] - 3-イソアミルウレイド] -N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物20-7)

IR (Film, cm^{-1}) 3297, 2955, 1626, 1519, 1237, 1088, 1026, 748, 699

• (2S) - N, N - ジメチル - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸アミド (化合物 20 - 8)

[α]_D²⁰ + 45. 1° (c = 0. 99, クロロホルム)

5

I R (F i l m, c m⁻¹) 3 3 4 9, 2 9 5 5, 1 6 3 2, 1 5 3 0, 1 4 2 2, 1 2 3 5, 1 0 5 4, 7 5 4, 7 0 1

• (2 S) - N, N - ジメチル - 2 - [3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - イソアミルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸アミド (化合物 20 - 9)

[α]_D²⁰ + 43. 2° (c = 1. 0, クロロホルム)

I R (F i l m, c m⁻¹) 3 4 1 8, 2 9 5 5, 1 6 3 4, 1 5 3 8, 1 2 4 0, 1 0 5 8, 9 4 6, 7 5 2, 7 0 2

15

• (2 S) - N, N - ジメチル - 2 - [3 - (4 - ヒドロキシブチル) - 3 - イソアミルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸アミド (化合物 20 - 10)

I R (F i l m, c m⁻¹) 3 4 1 8, 2 9 2 7, 1 6 2 8,

20 1 5 2 2, 7 5 4, 7 0 1

• (2 S) - N, N - ジメチル - 2 - [3 - [(1 R S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル] - 3 - イソアミルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸アミド (化合物 20 - 11)

25

I R (F i l m, c m⁻¹) 3 4 0 6, 2 9 5 5, 1 6 2 6, 1 4 9 5, 7 5 3, 7 0 1

• (2S) - N, N - ジメチル - 2 - [3 - [(1RS) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - フェニルプロピル] - 3 - イソアミルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸アミド
(化合物 20 - 12)

5

• (2S) - N, N - ジメチル - 2 - [3 - [(1RS) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (フェノキシメチル) エチル] - 3 - イソアミルウレイド] - 3 - フェニルプロピオン酸アミド
(化合物 20 - 13)

10 IR (Film, cm^{-1}) 3413, 2955, 1628, 1497, 1243, 754

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - イソアミルウレイド] - N - メチル - 4 - フェニル酪酸アミド
15 (化合物 20 - 14)

$[\alpha]_D^{20} - 17.3^\circ$ ($c = 0.51$, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3292, 2955, 1624, 1537, 1410, 1234, 1052, 754, 700

20

• (2S) - 2 - [3 - [(1R) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - イソアミルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニリル) - N - ブチルプロピオン酸アミド (化合物 20 - 15)

25 $[\alpha]_D^{20} + 22.6^\circ$ ($c = 0.70$, ジメチルスルホキシド)

IR (Film, cm^{-1}) 3421, 2957, 2060, 1626, 1558, 1520, 1291, 760, 698

・ 4 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (1 - アダマンチル)
エチル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピ
オニル] モルホリン (化合物 20 - 16)

5 $[\alpha]_D^{20} + 6.1^\circ$ ($c = 0.97$, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3372, 2902, 2846,
1628, 1520, 1448, 1361, 1346, 13
00, 1270, 1224, 1117, 1030, 754

10 ・ 4 - [(2 S) - 2 - [3 - (2 - シクロヘキシルエチル)
- 3 - (2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピオニル]
モルホリン (化合物 20 - 17)

$[\alpha]_D^{20} + 6.5^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3360, 2922, 2851,
15 1632, 1520, 1446, 1372, 1301, 12
70, 1226, 1116, 1030, 754

・ 1 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (1 - アダマンチル)
エチル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) ウレイド] プロピ
20 オニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 20 - 18)

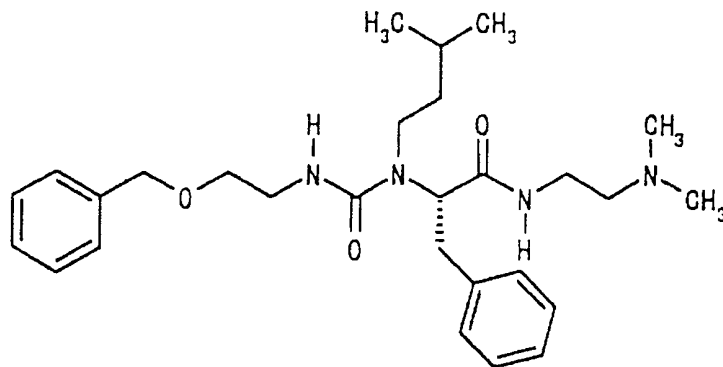
IR (Film, cm^{-1}) 3356, 2902, 2846,
2796, 1628, 1522, 1448, 1374, 12
92, 1221, 1144, 1051, 1002, 754

25 実施例 21

(2 S) - 2 - [3 - [2 - (ベンジルオキシ) エチル]
- 1 - イソアミルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ)
エチル] - 3 - フェニルプロピオン酸アミド (化合物 21 -

1)

5



10

窒素雰囲気下、2-(ベンジルオキシ)エチルアミン塩酸塩(参考化合物12-3、203mg)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(233mg)およびイミダゾール(74mg)を無水テトラヒドロフラン(9ml)に懸濁し、
 15 室温で15分間攪拌する。反応液に、N¹-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N²-イソアミル-L-フェニルアラニンアミド2塩酸塩(参考化合物9-1、341mg)を加え、一晩加熱還流する。反応液を減圧濃縮後、10%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出する。有機層
 20 を10%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物(化合物21-1)386mg(89%)を得る。

(化合物21-1)

25 $[\alpha]_D^{20} -43.5^\circ$ (c=0.51, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3294, 2952, 1634, 1524, 1455, 1366, 1289, 1099, 74

8, 699

実施例 21 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

- 5 • 2 - [3 - [(1 R) - 1 - ベンジル - 2 - (ベンジルオキシ) エチル] - 1 - イソアミルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] 酢酸アミド (化合物 21 - 2)
 $[\alpha]_D^{20} + 21.1^\circ$ ($c = 0.49$, クロロホルム)
- 10 IR (Film, cm^{-1}) 3384, 2956, 1634, 1527, 751

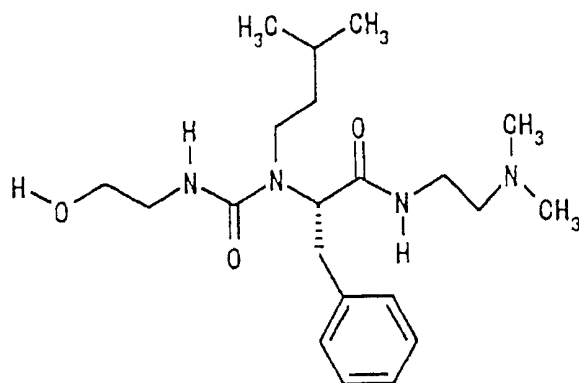
- 2 - [3 - [(1 S) - 1 - ベンジル - 2 - (ベンジルオキシ) エチル] - 1 - イソアミルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] 酢酸アミド (化合物 21 - 3)、
 15 化合物 21 - 2 のエナンチオマー
 $[\alpha]_D^{20} - 21.8^\circ$ ($c = 0.48$, クロロホルム)

- IR (Film, cm^{-1}) 3295, 2953, 1633,
 20 1533, 746, 699

実施例 22

- (2 S) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2 -
 [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - イソアミルウレイド]
 25 - 3 - フェニルプロピオン酸アミド (化合物 22 - 1)

5



- 10 窒素雰囲気下、(2S) - 2 - [3 - [2 - (ベンジルオキシ) エチル] - 1 - イソアミルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 3 - フェニルプロピオン酸アミド (化合物 21 - 1、300 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に、20% 水酸化パラジウムオンカーボン (30 mg) を加える。水素雰囲気下、4.5 時間攪拌する。セライト濾過により水酸化パラジウムオンカーボンを除去し、濾液を減圧濃縮する。濃縮液を酢酸エチルに溶解し、10% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物 22 - 1) 167 mg (68%) を得る。

20 (化合物 22 - 1)
 $[\alpha]_D^{20} - 44.8^\circ$ (c = 0.47, クロロホルム)

25 IR (Film, cm^{-1}) 3320, 2953, 1657, 1629, 1531, 1457, 1291, 1076, 751, 700

実施例 2 2 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

- 5 • 2 - [3 - [(1 R) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシエチル] - 1 - イソアミルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] 酢酸アミド (化合物 2 2 - 2)

$[\alpha]_D^{20} + 17.8^\circ$ ($c = 0.31$, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 3386, 2958, 1656, 1546, 1466, 1273, 1032, 750, 701

- 10 • 2 - [3 - [(1 S) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシエチル] - 1 - イソアミルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] 酢酸アミド (化合物 2 2 - 3)、化合物 2 2 - 2 のエナンチオマー

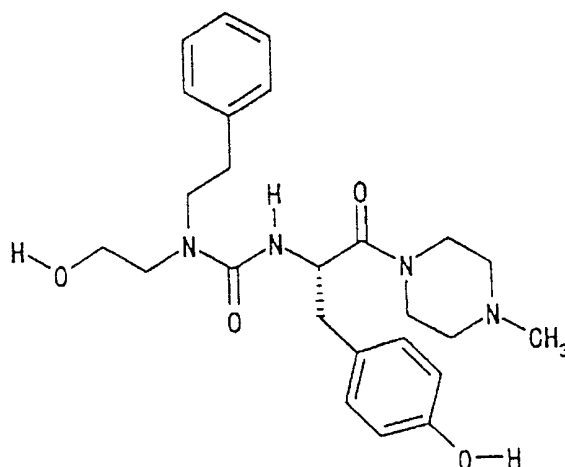
15 $[\alpha]_D^{20} - 40.6^\circ$ ($c = 0.22$, ジメチルスルホキシド)
 IR (KBr, cm^{-1}) 3413, 2957, 1636, 1542, 1248, 1088, 701

実施例 2 3

- 20 1 - [(2 S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 2 3 - 1)

25

5



10

窒素雰囲気下、1 - [(2 S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 18 - 40、1.09 g) のテトラヒドロフラン (2 ml) - メタノール (2 ml) 溶液に、20%水酸化パラジウムオンカーボン (200 mg) を加える。水素雰囲気下、3日間攪拌する。セライト濾過により水酸化パラジウムオンカーボンを除去し、濾液を減圧濃縮し、標記化合物 (化合物 23 - 1) 685 mg (75%) を非晶性粉末として得る。

20

(化合物 23 - 1)

$[\alpha]_D^{20} + 20.0^\circ$ ($c = 0.54$, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3364, 1626, 1515, 1452, 1229, 1029

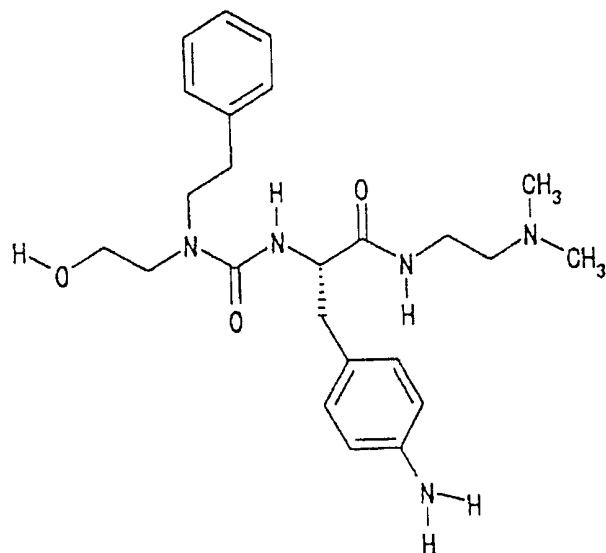
25

実施例 24

(2 S) - 3 - (4 - アミノフェニル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル)

ル) - 3 - フェネチルウレイド] プロピオン酸アミド (化合物 24-1)

5



10

窒素雰囲気下、(2S)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸アミド (化合物 19-1、921 mg) のエタノール (30 ml) 溶液に、5%パラジウムカーボン (92 mg) を加える。水素雰囲気下、3時間攪拌する。セライト濾過により

20 パラジウムカーボンを除去し、濾液を減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物 24-1) 418 mg (49%) を非晶性粉末として得る。

(化合物 24-1)

25 $[\alpha]_D^{20} -23.8^\circ$ (c=0.48, クロロホルム)

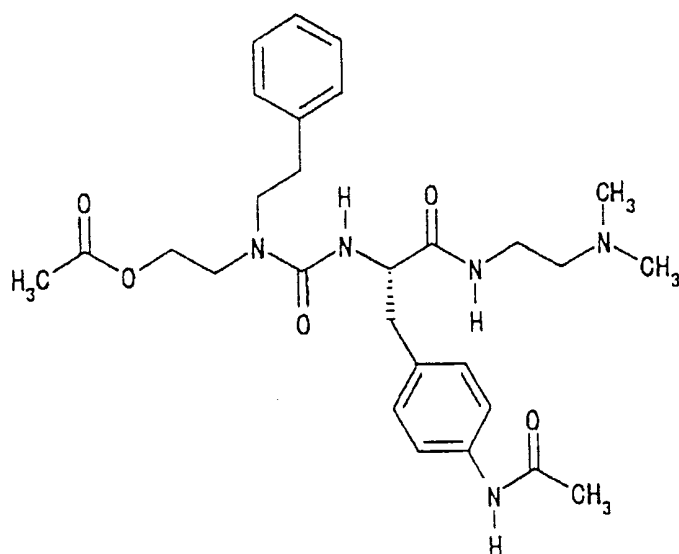
IR (Film, cm^{-1}) 3346, 2945, 1627, 1517, 1408, 1367, 1274, 1181, 10

43, 753, 702

実施例 25

(2S) - 2 - [3 - (2 - アセトキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - [4 - (アセチルアミノ) フェニル] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] プロピオン酸アミド (化合物 25 - 1)

10



15

20 窒素雰囲気下、(2S) - 3 - (4 - アミノフェニル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] プロピオン酸アミド (化合物 24 - 1、265 mg) を無水塩化メチレン (5 ml) に溶解し攪拌する。氷冷下、トリエチルアミン (152 mg) を加え、無水酢酸 (123 mg) の無水塩化メチレン (1 ml) 溶液を滴下し、そのまま30分間、さら

25 に室温で1.5時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残さに10%炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出

する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物（化合物 25-1）200mg（63%）を結晶として得る。

5 (化合物 25-1)

mp 87.0~100°C

$[\alpha]_D^{20} -2.7^\circ$ (c=0.50, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3292, 2943, 1742, 1665, 1625, 1539, 1455, 1412, 1370, 1319, 1232, 1040, 748, 702

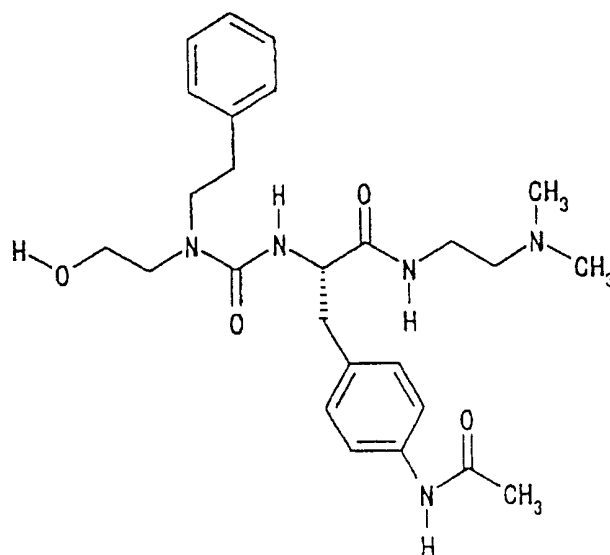
10

実施例 26

(2S)-3-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェネチルウレイド]プロピオン酸アミド (化合物 26-1)

15

20



(2S) - 2 - [3 - (2 - アセトキシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - [4 - (アセチルアミノ) フェニル] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] プロピオン酸アミド (化合物 25 - 1、158 mg) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解し、氷冷下、1 N 水酸化リチウム水溶液 (1.7 ml) を加えて 40 分間攪拌する。反応液をクロロホルムで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、標記化合物 (化合物 26 - 1) 140 mg (97%) を結晶として得る。

10 (化合物 26 - 1)

mp 132.0 ~ 137.0 °C

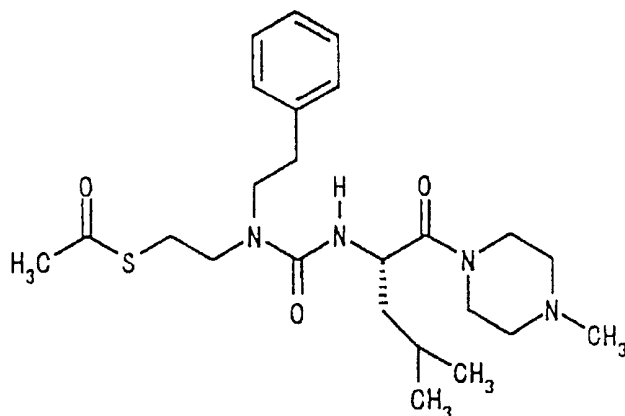
$[\alpha]_D^{20} -4.2^\circ$ (c = 0.51, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3288, 3095, 2939, 1667, 1613, 1541, 1411, 1372, 1320, 1242, 1052, 754, 700

実施例 27

1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 4 - メチルバレリル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 27 - 1)

25



窒素雰囲気下、1 - [(2 S) - 2 - [3 - (2 - ヒドロ
キシエチル) - 3 - フェネチルウレイド] - 4 - メチルバレ
リル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 1 8 - 1 、 5 0 0 m
g) およびトリフェニルホスフィン (6 5 4 m g) を無水テ
5 トラヒドロフラン (3 m l) に溶解し、塩 - 氷冷却下で 3 0
分間攪拌する。液温を 5 °C に保ちながら、アゾジカルボン酸
ジエチルエステル (4 3 5 m g) の無水テトラヒドロフラ
ン (1 m l) 溶液およびチオ酢酸 (0 . 2 m l) の無水テト
ラヒドロフラン (2 m l) 溶液を順次滴下する。1 時間攪拌
10 したのち、反応液に 1 0 % 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、
エーテルで抽出する。有機層を 1 0 % 炭酸水素ナトリウム水
溶液、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥
後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィで精製し、標記化合物 (化合物 2 7 - 1) 4 7 2
15 m g (8 2 %) を得る。

(化合物 2 7 - 1)

$[\alpha]_D^{20} + 1.2^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)

I R (F i l m , cm^{-1}) 2 9 5 3 , 1 6 8 9 , 1 6 3 3 ,
1 4 4 7 , 1 2 9 0 , 1 2 1 7 , 1 1 7 2 , 1 1 4 1

20

実施例 2 7 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• 1 - [(2 S) - 2 - [3 - [3 - (アセチルチオ) プロ
ピル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオ
25 ニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 2 7 - 2)

$[\alpha]_D^{20} + 10.4^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)

I R (F i l m , cm^{-1}) 3 3 5 1 , 2 9 3 9 , 1 6 9 0 ,
1 6 2 8 , 1 4 9 6 , 1 4 5 4 , 1 2 9 1 , 1 2 4 9 , 1 2

17, 1142, 1002, 753, 701

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - (アセチルチオ) プロピル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェ
5 ニルプロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 27 - 3)

IR (Film, cm^{-1}) 3370, 2937, 1684,
1633, 1497, 1454, 1355, 1291, 12
48, 1218, 1143, 1116, 1002, 751,
10 701

• 1 - [(2RS) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 4 - (メチルチオ) ブ
チリル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 27 - 4)

15 IR (Film, cm^{-1}) 3367, 2936, 2792,
1688, 1634, 1522, 1445, 1294, 12
13, 1002, 750, 701

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
20 ル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - ニトロフェニ
ル) プロピオニル] - 4 - (t - ブトキシカルボニル) ピペ
ラジン (化合物 27 - 5)

$[\alpha]_D^{20} + 6.9^\circ$ (c = 0.50, クロロホルム)
IR (Film, cm^{-1}) 3368, 2977, 2929,
25 1694, 1640, 1520, 1417, 1365, 13
46, 1286, 1235, 1167

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ

ル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - ニトロフェニ
 ル) プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 27 -
 6)

[α]_D²⁰ - 2.0° (c = 0.49, クロロホルム)
 5 IR (Film, cm⁻¹) 3368, 2939, 1687,
 1633, 1519, 1447, 1346, 1291, 12
 17, 1142, 752, 700

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
 10 ル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - ニトロフェニ
 ル) プロピオニル] - 4 - シクロヘキシルピペラジン (化合
 物 27 - 7)

[α]_D²⁰ - 28.8° (c = 0.53, ジメチルスル
 ホキシド)
 15 IR (Film, cm⁻¹) 3366, 2929, 1690,
 1633, 1519, 1452, 1345, 1281, 12
 17, 1138

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
 20 ル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - ニトロフェニ
 ル) プロピオニル] - 4 - フェニルピペラジン (化合物 27
 - 8)

IR (Film, cm⁻¹) 3429, 1536, 1519,
 1345, 1228, 757, 698

25

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
 ル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - ニトロフェニ
 ル) プロピオニル] - 4 - ベンジルピペラジン (化合物 27

- 9)

$[\alpha]_D^{20} - 6.7^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3426, 1634, 1519,
1345, 747

5

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (ジイソプロピルア
ミノ) エチル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸
アミド (化合物 27-10)

10 $[\alpha]_D^{20} - 38.1^\circ$ (c = 0.99, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3442, 2968, 1628,
1521, 1345

15 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (ジシクロヘキシル
アミノ) エチル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン
酸アミド (化合物 27-11)

$[\alpha]_D^{20} - 27.0^\circ$ (c = 0.52, クロロホルム)

20

IR (Film, cm^{-1}) 3428, 2929, 1628,
1520, 1345

25 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (4 - メチルピペラ
ジン - 1 - イル) エチル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プ
ロピオン酸アミド (化合物 27-12)

mp 103.0 ~ 105.5 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20} -19.4^\circ$ (c = 0.50, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3289, 2936, 2794,
1694, 1664, 1619, 1519, 1347, 12
584, 1166, 747, 699

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (t - ブトキシカル
ボキサミド) エチル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピ
10 オン酸アミド (化合物 27 - 13)

mp 66.4 ~ 73.7 °C

$[\alpha]_D^{20} -11.3^\circ$ (c = 0.52, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3305, 2977, 2932,
1711, 1697, 1658, 1622, 1520, 13
15 46, 750

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - ニトロフェニ
ル) プロピオニル] ピペリジン (化合物 27 - 14)

20 $[\alpha]_D^{20} +3.5^\circ$ (c = 0.51, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3369, 2939, 1688,
1633, 1519, 1445, 1345, 1215, 11
36, 749, 700

25 • 4 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - ニトロフェニ
ル) プロピオニル] モルホリン (化合物 27 - 15)

$[\alpha]_D^{20} -2.6^\circ$ (c = 0.50, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3422, 1634, 1519,
1346, 1114, 749, 700

5 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - N - (t - ブトキシカルボニル)
メチル - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸アミド
(化合物 27 - 16)

mp 125.5 ~ 130.0 °C

$[\alpha]_D^{20}$ -39.2° (c = 0.53, クロロホルム)

10

IR (KBr, cm^{-1}) 3299, 2981, 1741,
1674, 1620, 1522, 1348, 1222, 11
55

15 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - クロロフェニル) -
N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] プロピオン酸アミド
(化合物 27 - 17)

mp 111.0 ~ 115.0 °C

20 $[\alpha]_D^{20}$ -12.0° (c = 0.31, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3290, 2939, 1663,
1618, 1545, 1493, 1454, 1355, 12
29

25

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - イソアミルウレイド] - N - メチル - 3 - (4 - ニトロ
フェニル) プロピオン酸アミド (化合物 27 - 18)

m p 109.0 ~ 116.0 °C

$[\alpha]_D^{20} -35.0^\circ$ (c = 0.50, クロロホルム)

I R (K B r, cm^{-1}) 3303, 2957, 1694,
5 1668, 1617, 1516, 1469, 1346, 1237, 1134, 1109

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ)
10 エチル] - 3 - (2 - ニトロ - 4 - ビフェニル) プロピオン
酸アミド (化合物 27 - 19)

m p 90 °C

$[\alpha]_D^{20} -24.1^\circ$ (c = 0.52, クロロホルム)

15 I R (K B r, cm^{-1}) 3286, 2940, 1692,
1664, 1621, 1530, 1355, 700

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - 3 - [4 - (ベンゼンスルホニ
20 ル) - 3 - ニトロフェニル]] - N - [2 - (ジメチルアミ
ノ) エチル] プロピオン酸アミド (化合物 27 - 20)

$[\alpha]_D^{20} -22.3^\circ$ (c = 0.55, クロロホルム)

I R (F i l m, cm^{-1}) 3305, 2943, 1668,
25 1628, 1544, 1160, 753

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プ

ロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 27-21)

$[\alpha]_D^{20} + 14.5^\circ$ (c = 1.1, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 2937, 1688, 1632, 1527, 1447, 1216, 1142

5

• 1 - [(2R) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (メチルチオ) プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 27-22)

$[\alpha]_D^{20} - 6.0^\circ$ (c = 0.5, メタノール)

10 IR (Film, cm^{-1}) 3368, 2937, 2794, 1689, 1636, 1525, 1446, 1356, 1292, 1253, 1212, 1142, 1001, 751, 701

15 • 1 - [(2R) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (ベンジルチオ) プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 27-23)

$[\alpha]_D^{20} - 23.4^\circ$ (c = 0.50, メタノール)

20 IR (Film, cm^{-1}) 3367, 2938, 2794, 1689, 1633, 1494, 1453, 1356, 1293, 1213, 1141, 1002, 753, 701

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル]

25 - 4 - メチルピペラジン (化合物 27-24)

$[\alpha]_D^{20} + 19.6^\circ$ (c = 0.52, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3359, 2937, 1689, 1631, 1526, 1453, 1215, 1142, 75

1, 7 0 0

• 1-メチル-4-[(2S)-2-[3-フェネチル-3-
 -[2-(ピバロイルチオ)エチル]ウレイド]-3-フェ
 5 ニルプロピオニル]ピペラジン(化合物27-25)

$[\alpha]_D^{20} + 19.3^\circ$ (c = 0.98, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3349, 2968, 2936,
 1675, 1632, 1525, 1455, 950, 750,
 700

10

• 1-メチル-4-[(2S)-2-[3-[2-(ニコチ
 ノイルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]-3-フ
 ェニルプロピオニル]ピペラジン(化合物27-26)

$[\alpha]_D^{20} + 17.3^\circ$ (c = 0.57, メタノール)

15 IR (Film, cm^{-1}) 3370, 2938, 1632,
 1528, 1453, 1218, 916, 751, 701

• 1-[(2R)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチ
 ル]-3-フェネチルウレイド]-3-フェニルプロピオニ
 20 ル]-4-メチルピペラジン(化合物27-27)、化合物
 27-24のエナンチオマー

$[\alpha]_D^{20} - 18.1^\circ$ (c = 0.52, メタノール)

25 IR (Film, cm^{-1}) 3364, 2937, 2794,
 1687, 1636, 1522, 1496, 1453, 12
 91, 1142, 750, 700

• (2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-
 3-フェネチルウレイド]-N-[2-(ジメチルアミノ)]

エチル] - 3 - (4 - イソプロポキシフェニル) プロピオン
酸アミド (化合物 27 - 28)

mp 110.0 ~ 112.5 °C

$[\alpha]_D^{20} - 4.3^\circ$ (c = 0.30, クロロホルム)

5 IR (KBr, cm^{-1}) 3283, 2974, 1695,
1664, 1618, 1550, 1510, 1240, 11
32, 954, 750, 702

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [(1RS) - 2 - (アセチ
10 ルチオ) - 1 - (ジメチルアミノメチル) エチル] - 3 - フ
ェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル] - 4 - メ
チルピペラジン (化合物 27 - 29)

$[\alpha]_D^{20} + 11.8^\circ$ (c = 0.56, メタノール)

15 IR (Film, cm^{-1}) 2939, 2793, 1690,
1633, 1455, 1292, 1142, 752

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - イソアミルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ)
エチル] - 3 - フェニルプロピオン酸アミド (化合物 27 -
20 30)

$[\alpha]_D^{20} + 5.5^\circ$ (c = 0.50, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3285, 2954, 1694,
1659, 1620, 1544, 1228, 1135

25 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - イソアミルウレイド] - N - [(1S) - 1 - (メチル
カルバモイル) エチル] - 3 - フェニルプロピオン酸アミド
(化合物 27 - 31)

$[\alpha]_D^{20} - 7.6^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)
 IR (Film, cm^{-1}) 3293, 3064, 1629,
 1534, 1227, 1135, 754, 700

5 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
 3 - イソアミルウレイド] - 3 - (4 - メトキシフェニル)
 - N - メチルプロピオン酸アミド (化合物 27 - 32)

mp 113.0 ~ 118.0 °C

10 $[\alpha]_D^{20} - 9.1^\circ$ (c = 0.52, クロロホルム)
 IR (KBr, cm^{-1}) 3309, 2959, 1695,
 1667, 1616, 1545, 1514, 1247, 11
 36, 1036, 948, 832

15 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
 3 - イソアミルウレイド] - N - メチル - 2 - フェニル酢酸
 アミド (化合物 27 - 33)

20 $[\alpha]_D^{20} + 1.3^\circ$ (c = 0.79, クロロホルム)
 IR (Film, cm^{-1}) 3304, 2956, 2360,
 1688, 1629, 1513, 1411, 1355, 12
 14, 1135, 950, 755, 698

25 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
 ル] - 3 - イソアミルウレイド] - 4 - メチルバレリル] -
 4 - メチルピペラジン (化合物 27 - 34)

$[\alpha]_D^{20} + 8.0^\circ$ (c = 0.51, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 2954, 2868, 1691,
 1632, 1462, 1291, 1140

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - イソアミルウレイド] - N, 4 - ジメチル吉草酸アミド
(化合物 27 - 35)

$[\alpha]_D^{20} - 24.4^\circ$ (c = 0.97, クロロホルム)

5

IR (Film, cm^{-1}) 3295, 2956, 1661, 1623, 1537, 1235, 1136, 757

• 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - イソアミルウレイド] - N - メチル酢酸アミド (化合物 27 - 36)

10

IR (Film, cm^{-1}) 3399, 2956, 1633, 1535, 1412, 1299, 1236, 1136, 951, 756

15

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - イソアミルウレイド] - 3 - シクロヘキシル - N - メチルプロピオン酸アミド (化合物 27 - 37)

$[\alpha]_D^{20} - 23.1^\circ$ (c = 0.54, クロロホルム)

20

IR (Film, cm^{-1}) 3295, 2923, 1693, 1660, 1623, 1537, 1489, 1448, 1355, 1235, 1136

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - イソアミルウレイド] - 3 - (4 - イミダゾリル) - N - メチルプロピオン酸アミド (化合物 27 - 38)

25

$[\alpha]_D^{20} - 16.1^\circ$ (c = 0.12, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3292, 2956, 2361,
1633, 1532, 1411, 1236, 1135, 95
0, 756

5

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - イソアミルウレイド] - N - メチル - 5 - (3 - トシル
グアニジノ) 吉草酸アミド (化合物 27 - 39)

$[\alpha]_D^{20}$ - 7.2° (c = 0.51, クロロホルム)
10 IR (Film, cm^{-1}) 3338, 2955, 1630,
1549, 1410, 1259, 1132, 1083, 75
5

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
15 ル] - 1 - メチル - 3 - フェネチルウレイド] プロピオニル]
- 4 - メチルピペラジン (化合物 27 - 40)

$[\alpha]_D^{20}$ - 14.6° (c = 1.0, クロロホルム)
IR (Film, cm^{-1}) 2937, 2792, 1692,
1644, 1548, 1141, 1076

20

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ)
エチル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸アミド
(化合物 27 - 41)

25 mp 71 ~ 86°C
 $[\alpha]_D^{20}$ - 30.7° (c = 0.49, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3292, 3085, 1693,

1 6 6 4, 1 6 2 1, 1 5 1 9, 1 3 4 7, 1 2 8 7, 1 2
2 7, 1 1 3 5, 9 5 1, 8 6 0, 7 4 8, 7 0 0

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (ベンゾイルチオ) エチル]
5 - 3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ)
エチル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸アミド
(化合物 27 - 42)

$[\alpha]_D^{20} - 56.5^\circ$ (c = 0.47, クロロホルム)

10 IR (Film, cm^{-1}) 3408, 1632, 1519,
1345, 1208, 913, 750, 690

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - N - [3 - (ジメチルアミノ)
15 プロピル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸アミ
ド (化合物 27 - 43)

IR (Film, cm^{-1}) 3282, 2942, 1691,
1663, 1618, 1520, 1346, 750

20 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (4 - モルホリニル)
エチル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸アミド
(化合物 27 - 44)

$[\alpha]_D^{20} - 31.4^\circ$ (c = 0.50, クロロホルム)

25

IR (Film, cm^{-1}) 3368, 2941, 1667,
1631, 1519, 1454, 1346, 1116, 70

1

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - ニトロフェニル) -
 N - [2 - (フタルイミド) エチル] プロピオン酸アミド
 5 (化合物 27 - 45)

mp 110 °C

$[\alpha]_D^{20} - 41.6^\circ$ (c = 0.53, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3284, 1716, 1668,
 10 1618, 1519, 1395, 1345, 1280, 12
 27, 1137, 1108, 720, 703

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
 3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - [(N - メチル) シ
 15 クロヘキシルアミノ] エチル] - 3 - (4 - ニトロフェニル)
 プロピオン酸アミド (化合物 27 - 46)

mp 90 °C

$[\alpha]_D^{20} - 29.7^\circ$ (c = 0.47, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3295, 2930, 1693,
 20 1661, 1622, 1520, 1452, 1346, 12
 81, 1136

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
 25 3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (ジエチルアミノ)
 エチル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸アミド
 (化合物 27 - 47)

mp 65 °C

$[\alpha]_D^{20} - 34.7^\circ$ ($c = 0.49$, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3293, 2970, 1692,
1620, 1612, 1520, 1452, 1346, 12
5 28, 1135

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - [(N-メチル) フ
フェニルアミノ] エチル] - 3 - (4-ニトロフェニル) プロ
10 ピオン酸アミド (化合物 27-48)

mp 129.0 ~ 131.0 °C

$[\alpha]_D^{20} - 44.1^\circ$ ($c = 0.51$, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3284, 2928, 1693,
15 1665, 1618, 1518, 1450, 1347, 12
80, 1135

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - N - [4 - (ジメチルアミノ)
20 プチル] - 3 - (4-ニトロフェニル) プロピオン酸アミド
(化合物 27-49)

$[\alpha]_D^{20} - 26.2^\circ$ ($c = 0.53$, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3283, 2940, 1694,
25 1661, 1619, 1519, 1347, 748

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4-ニトロフェニル) -

N - [2 - (2 - ピリジル) エチル] プロピオン酸アミド
(化合物 27 - 50)

mp 106.0 ~ 112.5 °C

$[\alpha]_D^{20} - 39.5^\circ$ (c = 0.50, クロロホルム)

5

IR (KBr, cm^{-1}) 3282, 3084, 2929,
1692, 1667, 1618, 1519, 1436, 1346,
1228, 1135, 1108, 749, 701

10 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - N - [3 - (1 - イミダゾリル)
プロピル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸アミ
ド (化合物 27 - 51)

$[\alpha]_D^{20} - 33.9^\circ$ (c = 0.49, クロロホルム)

15

IR (Film, cm^{-1}) 3294, 2938, 1672,
1630, 1519, 1346, 1227, 753

20 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4 - ニトロフェニル) -
N - [2 - (1 - ピペリジル) エチル] プロピオン酸アミド
(化合物 27 - 52)

mp 104.0 ~ 106.0 °C

$[\alpha]_D^{20} - 20.5^\circ$ (c = 0.53, クロロホルム)

25

IR (KBr, cm^{-1}) 3291, 2934, 1694,
1664, 1620, 1520, 1347, 1132, 747,
700

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ)
エチル] - 3 - フェニルプロピオン酸アミド (化合物 27 -
5 53)

mp 111.5 ~ 114.5 °C
[α]_D²⁰ - 3.7° (c = 0.51, クロロホルム)
IR (KBr, cm⁻¹) 3290, 2939, 1693,
1662, 1620, 1542, 1497, 1454, 12
10 29, 1135, 749, 700

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ)
エチル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオン酸アミ
15 ド (化合物 27 - 54)

mp 90 °C
[α]_D²⁰ - 6.1° (c = 0.48, クロロホルム)
IR (KBr, cm⁻¹) 3286, 2943, 1695,
1662, 1621, 1542, 1511, 1454, 13
20 54, 1224, 1135, 949, 749, 700

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ)
エチル] - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸ア
25 ミド (化合物 27 - 55)

[α]_D²⁰ - 20.8° (c = 0.37, ジメチルスル
ホキシド)

IR (Film, cm⁻¹) 3290, 2946, 1629,

1 5 1 6, 1 4 5 4, 1 3 5 7, 1 2 2 9, 1 1 3 7, 1 0
2 9, 9 5 2, 8 3 1, 7 5 3, 7 0 1

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
5 3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ)
エチル] - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸アミ
ド (化合物 27 - 56)

m p 95.5 ~ 106.0 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20} - 5.3^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)

10 I R (K B r, cm^{-1}) 3288, 2941, 1695,
1664, 1619, 1547, 1250

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ)
15 エチル] - 3 - (2 - チエニル) プロピオン酸アミド (化
合物 27 - 57)

m p 89.0 ~ 92.0 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20} - 8.4^\circ$ (c = 0.99, クロロホルム)

20 I R (K B r, cm^{-1}) 3280, 2941, 1691,
1664, 1620, 1549, 1498, 1292, 12
29, 1136, 700

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ)
25 エチル] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸アミド (化
合物 27 - 58)

$[\alpha]_D^{20} - 7.2^\circ$ (c = 0.50, クロロホルム)

I R (F i l m, cm^{-1}) 3291, 2942, 1690,

1 6 6 0, 1 6 2 2, 1 5 3 8, 7 5 1

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェニルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニル) - N
5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] プロピオン酸アミド
(化合物 27 - 59)

$[\alpha]_D^{20} - 10.5^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3294, 2942, 1663,
1626, 1535, 1488, 759, 700

10

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - イソアミルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ)
エチル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸アミド
(化合物 27 - 60)

15 mp 112.5 ~ 114.5 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20} - 20.1^\circ$ (c = 0.51, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3290, 2954, 1696,
1663, 1618, 1520, 1349, 1237, 11

20 37, 954, 860

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - イソアミルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニル) - N
- ブチルプロピオン酸アミド (化合物 27 - 61)

25 mp 101.5 ~ 103.7 °C

$[\alpha]_D^{20} - 22.9^\circ$ (c = 0.51, ジメチルスル
ホキシド)

IR (KBr, cm^{-1}) 3279, 3096, 2958,

1 6 9 6, 1 6 6 4, 1 6 1 7, 1 5 4 6, 1 2 2 7, 1 1
3 5, 7 5 9, 6 9 8

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
5 3 - イソアミルウレイド] - N - メチル - 3 - フェニルプロ
ピオン酸アミド (化合物 27-62)

mp 116.5 ~ 120.5 °C

$[\alpha]_D^{20} -16.5^\circ$ (c = 0.97, クロロホルム)

10 IR (KBr, cm^{-1}) 3299, 3087, 2955,
1695, 1671, 1620, 1544, 1412, 12
30, 1135, 700

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
15 3 - イソブチルウレイド] - N - メチル - 3 - フェニルプロ
ピオン酸アミド (化合物 27-63)

$[\alpha]_D^{20} -6.7^\circ$ (c = 0.02, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3299, 2960, 1693,
1664, 1621, 1543, 1135, 950

20

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - (4 - メチルペンチル) ウレイド] - N - メチル - 3 -
フェニルプロピオン酸アミド (化合物 27-64)

$[\alpha]_D^{20} -20.9^\circ$ (c = 0.09, クロロホルム)

25

IR (KBr, cm^{-1}) 3298, 2954, 1691,
1661, 1622, 1537, 1494, 1410, 13
67, 1136

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - (3, 3 - ジメチルブチル) ウレイド] - N - メチル -
3 - フェニルプロピオン酸アミド (化合物 27 - 65)

5 $[\alpha]_D^{20} - 13.1^\circ$ (c = 0.33, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3294, 2956, 1693,
1666, 1620, 1537, 1411, 1228, 11
36, 756

10

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - N - メチル - 3 - フェニルプロ
ピオン酸アミド (化合物 27 - 66)

$[\alpha]_D^{20} - 21.7^\circ$ (c = 0.68, クロロホルム)

15

IR (Film, cm^{-1}) 3295, 2934, 1689,
1661, 1622, 1536, 1410, 1228, 11
36, 753, 700

20 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) - 1 - (ア
セチルチオメチル) エチル] - 3 - イソアミルウレイド] -
N - メチル - 3 - フェニルプロピオン酸アミド (化合物 27
- 67)

$[\alpha]_D^{20} - 8.8^\circ$ (c = 0.93, クロロホルム)

25 IR (Film, cm^{-1}) 3307, 2956, 1694,
1630, 1516, 1355, 1134, 957, 756

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) - 1 - (フ

エニルチオメチル) エチル] - 3 - イソアミルウレイド] -
 N - メチル - 3 - フェニルプロピオン酸アミド (化合物 27
 - 68)

IR (Film, cm^{-1}) 2955, 1690, 1624,
 5 1513, 1439, 1354, 1231, 1132, 95
 6, 743, 696

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
 3 - イソアミルウレイド] - N, N - ジメチル - 3 - フェニ
 10 ルプロピオン酸アミド (化合物 27 - 69)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 47.6^{\circ}$ ($c = 0.50$, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3340, 2955, 1692,
 1633, 1531, 1421, 1136, 952, 754,
 15 701

• (2S) - 2 - [3 - [3 - (アセチルチオ) プロピル]
 - 3 - イソアミルウレイド] - N, N - ジメチル - 3 - フェ
 ニルプロピオン酸アミド (化合物 27 - 70)

20 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 34.3^{\circ}$ ($c = 1.0$, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3343, 2955, 1694,
 1634, 1531, 1494, 1267, 1134, 95
 4, 753, 701

25 • (2S) - 2 - [3 - [4 - (アセチルチオ) ブチル] -
 3 - イソアミルウレイド] - N, N - ジメチル - 3 - フェニ
 ルプロピオン酸アミド (化合物 27 - 71)

IR (Film, cm^{-1}) 2962, 1732, 1694,

1 6 3 4, 1 5 0 5, 1 2 5 5, 7 5 5

- (2 S) - 2 - [3 - [(1 R S) - 2 - (アセチルチオ)
- 1 - フェニルエチル] - 3 - イソアミルウレイド] - N,
5 N - ジメチル - 3 - フェニルプロピオン酸アミド (化合物 2
7 - 7 2)

I R (F i l m, cm^{-1}) 2 9 2 7, 1 6 9 4, 1 6 3 4,
1 4 9 5, 7 5 6, 7 0 1

- 10 • (2 S) - 2 - [3 - [(1 R S) - 1 - (アセチルチオ
メチル) - 3 - フェニルプロピル] - 3 - イソアミルウレイ
ド] - N, N - ジメチル - 3 - フェニルプロピオン酸アミド
(化合物 2 7 - 7 3)

I R (F i l m, cm^{-1}) 3 4 2 3, 2 9 2 7, 1 6 9 1,
15 1 6 3 4, 1 4 9 6, 1 2 6 0, 1 1 3 3, 7 5 4, 7 0 0

- (2 S) - 2 - [3 - [(1 R S) - 2 - (アセチルチオ)
- 1 - (フェノキシメチル) エチル] - 3 - イソアミルウレ
イド] - N, N - ジメチル - 3 - フェニルプロピオン酸アミ
20 ド (化合物 2 7 - 7 4)

I R (F i l m, cm^{-1}) 2 9 5 5, 1 6 9 3, 1 6 3 4,
1 4 9 5, 1 2 4 2, 7 5 5

- (2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
25 3 - イソアミルウレイド] - N - メチル - 4 - フェニル酪酸
アミド (化合物 2 7 - 7 5)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 9.9^{\circ}$ (c = 0.50, クロロホルム)

I R (F i l m, cm^{-1}) 3 2 9 1, 2 9 5 5, 1 6 9 4,

1 6 6 0, 1 6 2 1, 1 5 3 8, 1 4 1 0, 1 2 2 5, 1 1
3 4, 7 4 9, 6 9 9

• (2 S) - 2 - [3 - [(1 R) - 2 - (アセチルチオ)
5 - 1 - ベンジルエチル] - 3 - イソアミルウレイド] - 3 -
(4 - ビフェニリル) - N - ブチルプロピオン酸アミド (化
合物 2 7 - 7 6)

$[\alpha]_D^{20} - 16.7^\circ$ (c = 1.1, ジメチルスルホ
キシド)

10 IR (Film, cm^{-1}) 3 4 2 2, 3 3 0 6, 2 9 5 7,
1 6 8 9, 1 6 6 1, 1 6 2 4, 1 5 1 2, 1 2 2 5, 1 1
3 3, 7 5 9, 6 9 9

• (2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
15 1 - イソアミルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ)
エチル] - 3 - フェニルプロピオン酸アミド (化合物 2 7 -
7 7)

$[\alpha]_D^{20} - 43.7^\circ$ (c = 0.30, クロロホルム)

20 IR (KBr, cm^{-1}) 3 3 5 0, 2 9 5 4, 1 6 9 0,
1 6 6 1, 1 6 3 2, 1 5 2 8, 1 4 6 6, 1 3 6 5, 1 2
4 3, 1 1 3 3, 7 5 3, 7 0 0

• 2 - [3 - [(1 R) - 2 - (アセチルチオ) - 1 - ベン
25 ジルエチル] - 1 - イソアミルウレイド] - N - [2 - (ジ
メチルアミノ) エチル] 酢酸アミド (化合物 2 7 - 7 8)

• 2 - [3 - [(1 S) - 2 - (アセチルチオ) - 1 - ベン

ジルエチル] - 1 - イソアミルウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] 酢酸アミド (化合物 27-79)、
化合物 27-78 のエナンチオマー

[α]_D²⁰ - 3.2° (c = 0.47, クロロホルム)
5 IR (Film, cm⁻¹) 3312, 2954, 1634,
1532, 1244, 752

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - イソアミルウレイド] - 6 - (t-ブトキシカルボキサ
10 ミド) - N - メチルヘキサ酸アミド (化合物 27-80)

[α]_D²⁰ - 14.6° (c = 0.37, クロロホルム)
IR (Film, cm⁻¹) 3305, 2955, 1693,
1624, 1534, 1365, 1248, 1172, 11
15 36, 756

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - (4-ヒドロキシフ
ェニル) プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 2
20 7-81)

[α]_D²⁰ + 20.4° (c = 0.50, メタノール)
IR (Film, cm⁻¹) 3232, 3009, 2940,
2800, 1684, 1626, 1515, 1450, 12
48

25

• (2S) - 3 - [4 - (アセチルアミノ) フェニル] - 2
- [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチル
ウレイド] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] プロピ

オン酸アミド (化合物 27-82)

mp 95°C (分解)

$[\alpha]_D^{20} -5.3^\circ$ (c = 0.48, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3279, 2941, 1668,
5 1614, 1540, 1411, 1369, 1318, 1138, 750, 702

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (t-ブトキシカル
10 ボニル) エチル] - 3 - (4-ニトロフェニル) プロピオン
酸アミド (化合物 27-83)

mp 142.0 ~ 143.5°C

$[\alpha]_D^{20} -35.0^\circ$ (c = 0.52, クロロホルム)

15 IR (KBr, cm^{-1}) 3298, 1729, 1695,
1676, 1661, 1617, 1550, 1517, 1348,
1158, 747, 735, 697

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
20 ル] - 3 - [2 - (1-シクロヘキセニル) エチル] ウレイド]
プロピオニル] - 4-メチルピペラジン (化合物 27-
84)

$[\alpha]_D^{20} +10.3^\circ$ (c = 1.1, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3370, 2929, 2793,
25 1690, 1632, 1529, 1447, 1292, 1214,
1140, 1002

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ

ル] - 3 - (3 - メチル - 3 - ブテニル) ウレイド] プロピ
 オニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 27 - 85)

$[\alpha]_D^{20} + 32.2^\circ$ (c = 0.50, クロロホルム)

5 IR (Film, cm^{-1}) 3368, 2937, 1689,
 1634, 1531, 1447, 1291, 1214, 11
 41, 1002

• 1 - [2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 -
 10 (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] - 2 - メチルプロ
 ピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 27 - 86)

IR (Film, cm^{-1}) 3369, 2923, 1644,
 1524, 1426, 1291, 1224, 1169, 11
 39, 1004, 753

15

• 1 - [1 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 -
 (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] - 1 - シクロプロ
 パンカルボニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 27 - 8
 7)

20 IR (Film, cm^{-1}) 3338, 2981, 2923,
 2851, 1650, 1524, 1446, 1288, 12
 14, 1142, 1109, 754

• 1 - [1 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 -
 25 (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] - 1 - シクロペン
 タンカルボニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 27 - 8
 8)

IR (Film, cm^{-1}) 3377, 2922, 2850,

2 7 9 4, 1 6 4 8, 1 5 2 2, 1 4 4 8, 1 2 9 1, 1 1
4 3, 1 1 1 0, 7 5 3

• 4 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
5 ル] - 3 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] ウレイド]
プロピオニル] モルホリン (化合物 2 7 - 8 9)

[α]_D²⁰ + 1 2 . 9 ° (c = 1 . 0 , メタノール)

IR (F i l m , c m⁻¹) 3 3 8 0 , 2 9 0 2 , 2 8 4 7 ,
2 6 7 7 , 1 6 9 2 , 1 6 3 3 , 1 5 1 4 , 1 4 4 6 , 1 3
10 5 7 , 1 2 9 6 , 1 2 7 1 , 1 2 3 8 , 1 2 1 4 , 1 1 1 6 ,
1 0 3 0 , 7 5 4

• 4 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] プロピ
15 オニル] モルホリン (化合物 2 7 - 9 0)

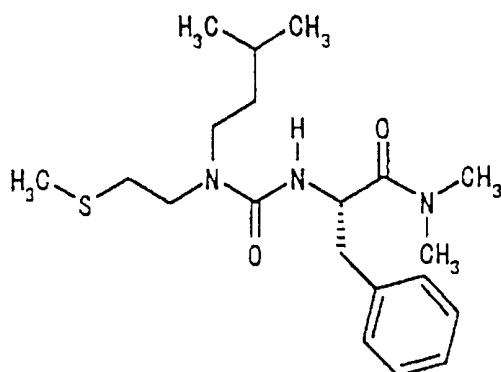
• 1 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] ウレイド]
プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 2 7 - 9 1)

20

実施例 2 8

(2 S) - N , N - ジメチル - 2 - [3 - イソアミル - 3
- [2 - (メチルチオ) エチル] ウレイド] - 3 - フェニル
25 プロピオン酸アミド (化合物 2 8 - 1)

5



- 10 窒素雰囲気下、 N^1 , N^1 -ジメチル-L-フェニルアラニンアミド 塩酸塩 (参考化合物 8-3、206 mg)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (190 mg) およびイミダゾール (61 mg) を無水テトラヒドロフラン (3.5 ml) に懸濁し、室温で20分間攪拌する。反応液に、N-
- 15 [2-(メチルチオ)エチル] イソアミルアミン (参考化合物 13-28、161 mg) の無水テトラヒドロフラン (1.5 ml) 溶液を加え、1時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮後、10%クエン酸水溶液を加えエーテルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム
- 20 で乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物 28-1) 306 mg (89%) を得る。

(化合物 28-1)

$[\alpha]_D^{20} + 39.1^\circ$ ($c = 0.96$, クロロホルム)

25

IR (Film, cm^{-1}) 3338, 2955, 1632, 1496, 1420, 1295, 1236, 753, 701

実施例 28 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

- (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - N - ブチル - 2 -
[3 - イソアミル - 3 - [2 - (メチルチオ) エチル] ウレ
5 イド] プロピオン酸アミド (化合物 28 - 2)

mp 134.0 ~ 136.2 °C

$[\alpha]_D^{20} - 17.5^\circ$ (c = 0.52, ジメチルスル
ホキシド)

IR (KBr, cm^{-1}) 3284, 3090, 2957,
10 1667, 1617, 1546, 1236, 759, 697

- 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2 - シクロヘキシル) エチ
ル - 3 - [2 - (メチルチオ) エチル] ウレイド] プロピオ
ニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 28 - 3)

15 IR (Film, cm^{-1}) 3352, 2921, 2850,
2794, 1633, 1506, 1447, 1292, 12
13, 1142, 1002, 754

- 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (メチルチオ) エチル]
20 - 3 - フェネチルウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピ
ペラジン (化合物 28 - 4)

IR (Film, cm^{-1}) 3418, 2976, 2937,
2794, 1632, 1510, 1292, 1215

- 25 • (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - N - ブチル - 2 -
[3 - イソアミル - 3 - [2 - (フェニルチオ) エチル] ウ
レイド] プロピオン酸アミド (化合物 28 - 5)

mp 111.0 ~ 111.7 °C

$[\alpha]_D^{20} - 15.2^\circ$ ($c = 0.48$, ジメチルスルホキシド)

IR (KBr, cm^{-1}) 3284, 3078, 2956, 1666, 1617, 1550, 1234, 737, 690

5

• (2S) - 3 - (4-ビフェニル) - N-ブチル - 2 - [3 - [(1RS) - 1 - (エトキシカルボニル) - 2 - (フェニルチオ)エチル] - 3 - イソアミルウレイド] プロピオン酸アミド (化合物 28-6)

10 IR (Film, cm^{-1}) 3310, 2957, 1736, 1626, 1520, 1411, 1368, 1301, 1231, 1093

15 • (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - (t-ブトキシカルボニル) - 3 - (フェニルチオ)プロピル] - 3 - イソアミルウレイド] - N-メチル - 3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物 28-7)

$[\alpha]_D^{20} - 28.2^\circ$ ($c = 0.40$, クロロホルム)

20 IR (Film, cm^{-1}) 3299, 2956, 1712, 1664, 1624, 1536, 1150

25 • (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - (t-ブトキシカルボニル) - 3 - (フェニルチオ)プロピル] - 3 - イソブチルウレイド] - N-メチル - 3-フェニルプロピオン酸アミド (化合物 28-8)

$[\alpha]_D^{20} - 29.6^\circ$ ($c = 0.48$, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3301, 2959, 1712,
1622, 1536, 1258, 1150

- 5 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (1 - アダマンチル)
エチル] - 3 - [2 - (メチルチオ) エチル] ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 28 - 9)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 10.0^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3419, 2903, 2846,
1632, 1508, 1448

10

- 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2 - シクロペンチルエチル)
- 3 - [2 - (メチルチオ) エチル] ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 28 - 10)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 8.3^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)

- 15 IR (Film, cm^{-1}) 3349, 2942, 1632,
1504, 1446

- 20 • 1, 1' - [(2S, 2' S) - 2, 2' - [3, 3' -
ビス (2 - シクロヘキシルエチル) - 3, 3' - [2, 2'
- (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] ジプロピオニル] - 4,
4' - ジメチルジピペラジン (化合物 28 - 11)

IR (Film, cm^{-1}) 3350, 2922, 1632,
1510, 1447

- 25 • 1, 1' - [(2S, 2' S) - 2, 2' - [3, 3' -
ビス [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 3, 3' - [2,
2' - (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] ジプロピオニル]
- 4, 4' - ジメチルジピペラジン (化合物 28 - 12)

• 1, 1' - (ジメチル) - 4, 4' - [(2S, 2' S)
 - 2, 2' - [3, 3' - ジフェネチル - 3, 3' - [2,
 2' - (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] ジプロピオニル]
 5 ジピペラジン (化合物 28 - 13)
 IR (Film, cm^{-1}) 3352, 1632, 1454,
 1292

• 1, 1' - ジメチル - 4, 4' - [(2S, 2' S) - 2,
 10 2' - [3, 3' - [2, 2' - (ジチオ) ジエチル] ジウ
 レイド] ジプロピオニル] ジピペラジン (化合物 28 - 14)

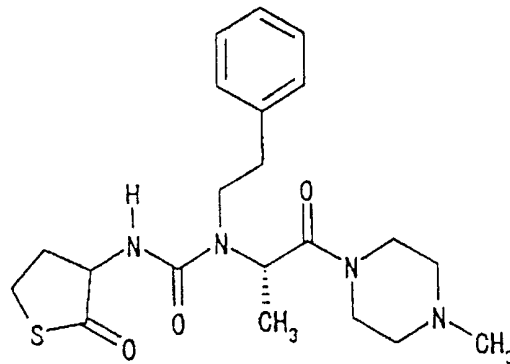
$[\alpha]_D^{20} - 8.1^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 3341, 2976, 2938,
 15 2796, 1632, 1555, 1446, 1367, 12
 93, 1237, 1173, 1144, 1074, 1034,
 1002

実施例 29

20 1 - メチル - 4 - [(2S) - 2 - [3 - [(3RS) -
 2 - オキソテトラヒドロチオフエン - 3 - イル] - 1 - フェ
 ネチルウレイド] プロピオニル] ピペラジン (化合物 29 -
 1)

25

5



10 窒素雰囲気下、DL-ホモシステイン チオラクトン 塩
 酸塩 (280 mg)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール
 (324 mg) およびイミダゾール (124 mg) を無水テ
 トラヒドロフラン (5 ml) に懸濁し、室温で15分間攪拌
 する。反応液に、1-メチル-4-[(2S)-2-(フェ
 15 ネチルアミノ)プロピオニル]ピペラジン (参考化合物10
 -3、500 mg) の無水テトラヒドロフラン (5 ml) 溶
 液を加え、20分間加熱還流する。反応液に10%炭酸水素
 ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出する。有機層を水、
 飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減
 20 圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィで精製し、標記化合物 (化合物29-1) 592 mg
 (78%) を得る。

(化合物29-1)

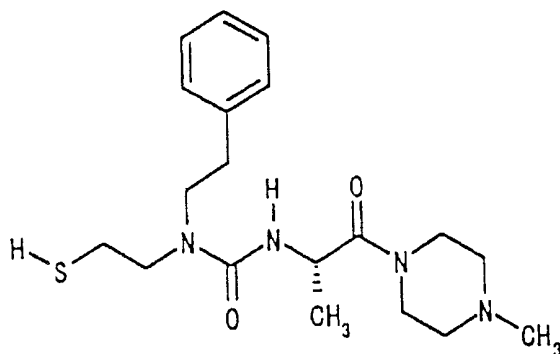
IR (Film, cm^{-1}) 2940, 1704, 1632,
 25 1524, 1454, 1291, 1253

実施例30

1-[(2S)-2-[3-(2-メルカプトエチル)-

3-フェネチルウレイド] プロピオニル] - 4-メチルピペ
ラジン (化合物 30-1)

5



10

窒素雰囲気下、1-[(2S)-2-[3-[2-(アセチルチオ)エチル]-3-フェネチルウレイド]プロピオニル]-4-メチルピペラジン (化合物 13-2、36.6g)
15 をメタノール (87ml) に溶解し、氷冷する。1N水酸化ナトリウム水溶液 (87ml) を滴下し、氷冷で10分間攪拌する。氷冷下、反応液に10%クエン酸水溶液を加えpH 7とする。減圧濃縮後、10%炭酸水素ナトリウム水溶液 (300ml) を加えて、酢酸エチルで抽出する。有機層を
20 水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物 30-1) を得る。

実施例 30 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

25 ・ 1-[(2S)-2-[3-(2-メルカプトエチル)-3-フェネチルウレイド]ブチリル]-4-メチルピペラジン (化合物 30-2)

$[\alpha]_D^{20} + 9.8^\circ$ (c = 0.44, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3345, 2936, 2793,
1630, 1529, 1451, 1293

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2-メルカプトエチル) -
5 3-フェネチルウレイド] - 3-フェニルプロピオニル] -
4-メチルピペラジン (化合物30-3)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 12.5^{\circ}$ (c = 0.52, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3343, 2937, 2795,
1628, 1528, 1452, 1291, 1215, 11
10 44, 1002, 751, 700

• (2S) - 6 - (t-ブトキシカルボキサミド) - 2 -
[3-イソアミル-3-(2-メルカプトエチル)ウレイド]
- N-メチルヘキサノ酸アミド (化合物30-4)

15 mp 119.0 ~ 124.0 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 14.5^{\circ}$ (c = 0.50, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3322, 2934, 2545,
1711, 1653, 1619, 1530, 1410, 13
20 66, 1246, 1166

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2-メルカプトエチル) -
3-フェネチルウレイド] - 3-フェニルプロピオニル] ピ
ペラジン (化合物30-5)

25

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2-シクロヘキシルエチル)
- 3 - (2-メルカプトエチル)ウレイド] プロピオニル]
- 4-メチルピペラジン (化合物30-6)

m p 85.5 ~ 88.0 °C

I R (K B r, c m⁻¹) 2925, 2848, 2791,
2544, 1647, 1621, 1534, 1451, 1290,
1219, 1142

5

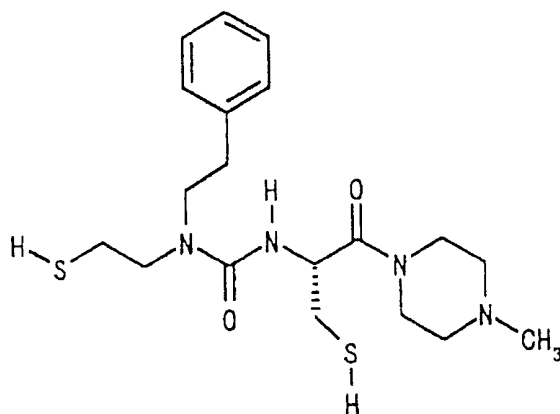
• 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2 - シクロペンチルエチル) - 3 - (2 - メルカプトエチル) ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 30 - 7)

10 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 3 - (2 - メルカプトエチル) ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 30 - 8)

実施例 31

15 1 - [(2R) - 3 - メルカプト - 2 - [3 - (2 - メルカプトエチル) - 3 - フェニルウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 31 - 1)

20



25

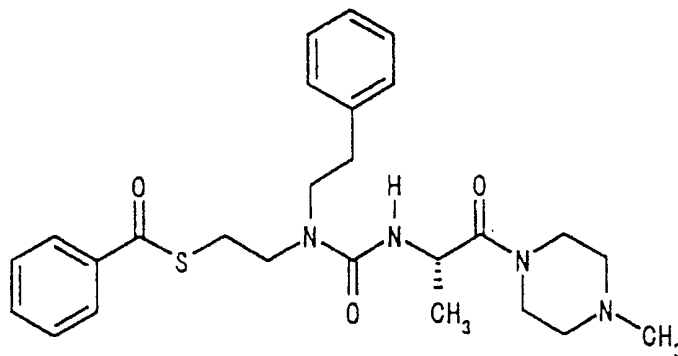
窒素雰囲気下、ドライアイス-メタノールで冷却しながら、
液体アンモニア (60 ml) に 1 - [(2R) - 3 - (ベン

ジルチオ) - 2 - [3 - [2 - (ベンジルチオ) エチル] -
 3 - フェネチルウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペ
 ラジン (化合物 1 3 - 4 5、1. 0 5 g) の無水テトラヒド
 ロフラン (1 0 m l) 溶液を滴下したのち、金属ナトリウム
 5 (2 7 1 m g) を着色が消えなくなるまで少量ずつ加え、そ
 のまま 1 時間攪拌する。反応液に塩化アンモニウム結晶を加
 えて脱色したのち、室温で窒素ガスを通じながらアンモニア
 を留去する。得られる残さに 1 0 % 炭酸水素ナトリウム水溶
 液を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水
 10 で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、標記化
 合物 (化合物 3 1 - 1) を得る。

実施例 3 2

1 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (ベンゾイルチオ) エ
 チル] - 3 - フェネチルウレイド] プロピオニル] - 4 - メ
 15 チルピペラジン (化合物 3 2 - 1)

20



25 窒素雰囲気下、1 - [(2 S) - 2 - [3 - (2 -メルカ
 プトエチル) - 3 - フェネチルウレイド] プロピオニル] -
 4 - メチルピペラジン (化合物 3 0 - 1、3 2. 9 g) をク
 ロロホルム (8 7 m l) に溶解し攪拌する。水冷下、トリエ

チルアミン (13.3 ml) を加え、塩化ベンゾイル (10.1 ml) を滴下し、25 分間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残さに 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出する。有機層を 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水、
5 飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物 32-1) を得る。

(化合物 32-1)

IR (Film, cm^{-1}) 3374, 2937, 2794,
10 1637, 1529, 1448, 1366, 1292, 1209, 1175, 1144, 1030, 1001

実施例 32 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

・ 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (イソプロピルカルバ
15 モイルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 32-2)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 18.7^{\circ}$ ($c = 1.0$, クロロホルム)
IR (Film, cm^{-1}) 3264, 2974, 2938,
2797, 1632, 1536, 1454, 1362, 12
20 91, 1218, 1172, 1144

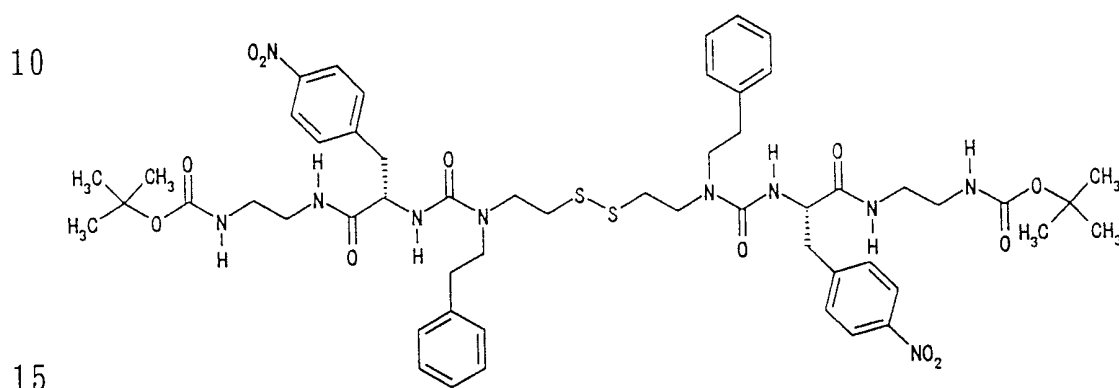
・ 1 - [(2R) - 3 - (アセチルチオ) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 32-3)

25 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 24.3^{\circ}$ ($c = 0.53$, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3363, 2937, 2794, 1689, 1638, 1528, 1450, 1355, 1293, 1255, 1212, 1138, 1001, 954,

752, 702

実施例 33

(2S, 2'S) - N, N' - ビス [2 - (t - ブトキシ
5 カルボキサミド) エチル] - 3, 3' - ビス (4 - ニトロフェ
ニル) - 2, 2' - [3, 3' - ジフェネチル - 3, 3'
- [2, 2' - (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] ビス (プロ
ピオン酸アミド) (化合物 33-1)



(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] -
3 - フェネチルウレイド] - N - [2 - (t - ブトキシカル
20 ボキサミド) エチル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピ
オン酸アミド (化合物 27-13、800 mg) をテトラヒ
ドロフラン (5 ml) に溶解し、1 N アンモニア水 (7 ml)
を加え、室温で 3.5 日間攪拌する。反応液に水を加えて酢
酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸
25 ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物
33-1) 738 mg (99%) を得る。

(化合物 33-1)

$[\alpha]_D^{20} - 15.3^\circ$ (c = 0.57, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 3293, 2977, 2933,
 1708, 1660, 1619, 1520, 1346, 1168, 755

5

実施例 33 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (2S, 2'S) - N, N' - ビス [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 3, 3' - ビス (4 - ニトロフェニル) - 2, 2' - [3, 3' - ジフェネチル - 3, 3' - [2, 2' - (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] ビス (プロピオン酸アミド) (化合物 33 - 2)

$[\alpha]_D^{20} - 21.0^\circ$ (c = 0.48, クロロホルム)
 IR (Film, cm^{-1}) 3291, 2940, 1658, 1620, 1520, 1346, 751

• (2S, 2'S) - 2, 2' - [3, 3' - ジイソブチル - 3, 3' - [2, 2' - (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] - N, N' - ジメチル - 3, 3' - ジフェニルビス (プロピオン酸アミド) (化合物 33 - 3)

IR (KBr, cm^{-1}) 3298, 3090, 2960, 1664, 1621, 1538, 1386, 1366

• (2S, 2'S) - 2, 2' - [3, 3' - ジイソアミル - 3, 3' - [2, 2' - (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] - N, N' - ジメチル - 3, 3' - ジフェニルビス (プロピオン酸アミド) (化合物 33 - 4)

IR (KBr, cm^{-1}) 3300, 3091, 2955,
1667, 1621, 1538, 1367, 1300

5 • (2S, 2'S) - N, N' - ビス [(1S) - 1 - (メ
チルカルバモイル) エチル] - 2, 2' - [3, 3' - ジイ
ソアミル - 3, 3' - [2, 2' - (ジチオ) ジエチル] ジ
ウレイド] - 3, 3' - ジフェニルビス (プロピオン酸アミ
ド) (化合物 33-5)

10 $[\alpha]_D^{20} - 20.2^\circ$ (c = 0.19, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3305, 2956, 1668,
1626, 1541, 1228, 732, 699

15 • 1, 1' - ジメチル - 4, 4' - [(2S, 2'S) - 2,
2' - [3, 3' - ジフェネチル - 3, 3' - [(2RS,
2'RS) - 2, 2' - (ジチオ) ジプロピル] ジウレイド]
- 3, 3' - ジフェニルジプロピオニル] ジピペラジン (化
合物 33-6)

20 IR (Film, cm^{-1}) 3357, 2938, 1628,
1514, 1454, 1364, 1291, 1218, 11
72, 1143, 1002, 752, 700

25 • 1, 1' - [(2S, 2'S) - 2, 2' - [3, 3' -
ビス (2-シクロペンチルエチル) - 3, 3' - [2, 2'
- (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] ジプロピオニル] - 4,
4' - ジメチルジピペラジン (化合物 33-7)

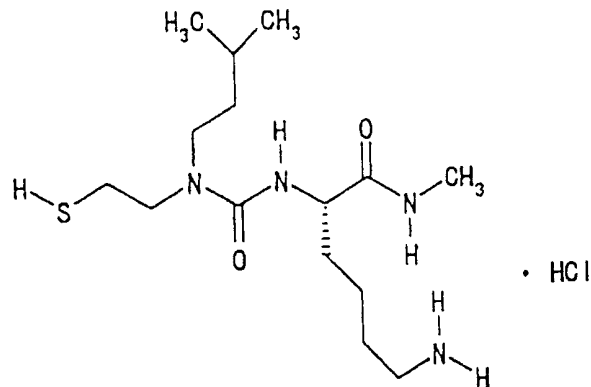
• 1, 1' - [(2S, 2'S) - 2, 2' - [3, 3' -

ビス [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 3, 3' - [2, 2' - (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] ジプロピオニル] - 4, 4' - ジメチルジピペラジン (化合物 33 - 8)

5 実施例 34

(2S) - 6 - アミノ - 2 - [3 - イソアミル - 3 - (2 - メルカプトエチル) ウレイド] - N - メチルヘキササン酸アミド 塩酸塩 (化合物 34 - 1)

10



15

窒素雰囲気下、(2S) - 6 - (t - ブトキシカルボキサ
20 ミド) - 2 - [3 - イソアミル - 3 - (2 - メルカプトエチ
ル) ウレイド] - N - メチルヘキササン酸アミド (化合物 30
- 4、346 mg) のクロロホルム (4 ml) 溶液に 4.6
N 塩化水素酢酸エチル溶液 (2 ml) を加える。1 時間攪拌
したのち、減圧濃縮すると、標記化合物 (化合物 34 - 1)
25 292 mg (99%) を得る。

(化合物 34 - 1)

$[\alpha]_D^{20} + 10.4^\circ$ (c = 0.48, ジメチルスル
ホキシド)

IR (Film, cm^{-1}) 3303, 2955, 1694,
1622, 1532, 1366, 1247, 1171, 757

5 実施例 34 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (2S, 2'S) - N, N' - ビス (2 - アミノエチル)
- 3, 3' - ビス (4 - ニトロフェニル) - 2, 2' - [3,
3' - ジフェネチル - 3, 3' - [2, 2' - (ジチオ) ジ
10 エチル] ジウレイド] ビス (プロピオン酸アミド) 2 塩酸
塩 (化合物 34 - 2)

$[\alpha]_D^{20} - 15.3^\circ$ ($c = 0.99$, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 2929, 1624, 1518,
1345, 748, 700

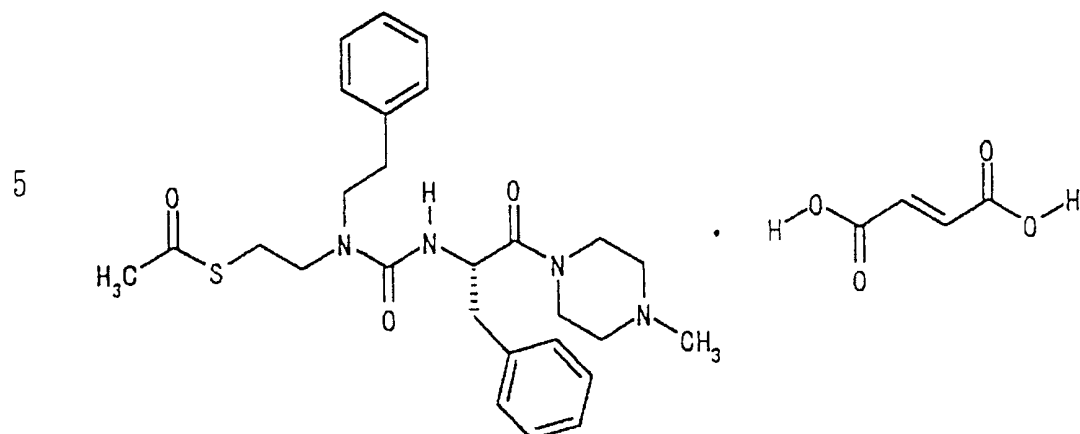
15

実施例 35

1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオニ
ル] - 4 - メチルピペラジン フマル酸塩 (化合物 35 - 1)

20

25



1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 27 - 24、16.39 g) をエーテル (150 ml) に溶解し、氷冷下、フマル酸 (3.83 g) のメタノール (100 ml) 溶液を加える。

15 減圧濃縮して得られる油状物をジエチルケトン (40 ml) に溶解し、一晚冷蔵庫に放置すると、標記化合物 (化合物 35 - 1) 9.04 g (45%) を結晶として得る。

(化合物 35 - 1)

20 mp 117.5 ~ 120.3 °C

$[\alpha]_D^{20} + 25.3^\circ$ (c = 0.99, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 3025, 2936, 2464, 1718, 1693, 1636, 1530, 1498, 1452, 1360, 1284, 1172, 979,

25 790, 754, 703

実施例 35 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• 1 - [(2RS) - 3 - (アセチルチオ) - 2 - [3 -
[2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド]
- 3 - メチルブチリル] - 4 - メチルピペラジン 酢酸塩
(化合物 35 - 2)

5 IR (Film, cm^{-1}) 3391, 2936, 2794,
1686, 1636, 1509, 1453, 1364, 12
94, 1249, 1202, 1143, 1110

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2 -メルカプトエチル) -
10 3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル] -
4 - メチルピペラジン フマル酸塩 (化合物 35 - 3)

[α]_D²⁰ +14.9° (c = 1.0, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3343, 3006, 2527,
1710, 1632, 1529, 1452, 1366, 12
15 46, 979, 752, 702

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (ベンゾイルチオ) エ
チル] - 3 - フェネチルウレイド] プロピオニル] - 4 - メ
チルピペラジン L - 酒石酸塩 (化合物 35 - 4)

20 mp 126.5 ~ 131.5 °C
[α]_D²⁰ +29.9° (c = 1.0, メタノール)
IR (KBr, cm^{-1}) 3270, 3026, 1736,
1662, 1614, 1518, 1458, 1301, 12
50, 1210, 1130, 1080, 1020, 976,
25 916, 688

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2 -メルカプトエチル) -
3 - フェネチルウレイド] - 3 - フェニルプロピオニル] ピ

ペラジン フマル酸塩 (化合物 35-5)

$[\alpha]_D^{20} + 16.1^\circ$ (c = 0.53, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3348, 3027, 1717,
1636, 1522, 1455, 1369, 1247, 10
583, 1029, 979, 750, 701

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] プロピ
オニル] - 4 - メチルピペラジン L - 酒石酸塩 (化合物 3
10 5-6)

mp 106 ~ 111 °C

$[\alpha]_D^{20} + 27.4^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3308, 2924, 2851,
1693, 1632, 1514, 1452, 1300, 12
15 50, 1215, 1130, 1083, 1018

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] プロピ
オニル] - 4 - メチルピペラジン クエン酸塩 (化合物 35
20 - 7)

mp 75 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20} + 18.3^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3392, 2925, 2852,
1733, 1691, 1628, 1531, 1456, 12
25 19, 1135

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) ウレイド] プロピ

オニル] - 4 - メチルピペラジン フマル酸塩 (化合物 3 5
- 8)

m p 6 9 ~ 8 0 °C

$[\alpha]_D^{20} + 20.6^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

5 I R (K B r, cm^{-1}) 3 3 8 5, 2 9 2 5, 2 8 5 2,
2 4 7 1, 1 7 1 0, 1 6 9 0, 1 6 5 2, 1 5 2 6, 1 4
4 8, 1 2 4 7, 1 1 3 7, 1 0 5 7

• 1 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
10 ル] - 3 - (2 - シクロペンチルエチル) ウレイド] プロピ
オニル] - 4 - メチルピペラジン L - 酒石酸塩 (化合物 3
5 - 9)

m p 1 0 0 °C

$[\alpha]_D^{20} + 27.8^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

15 I R (K B r, cm^{-1}) 3 3 2 5, 2 9 4 8, 1 6 3 3,
1 5 2 6, 1 4 5 4, 1 2 1 7, 1 1 3 3

• 1 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
20 ル] - 3 - (2 - シクロペンチルエチル) ウレイド] プロピ
オニル] - 4 - メチルピペラジン ジアセチル - L - 酒石酸
塩 (化合物 3 5 - 1 0)

m p 5 6 ~ 5 8 °C

$[\alpha]_D^{20} + 11.4^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

25 I R (K B r, cm^{-1}) 3 3 9 2, 1 7 4 0, 1 6 3 6,
1 5 4 0, 1 4 5 7, 1 3 7 4, 1 2 2 2

• ビス [1 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ)
エチル] - 3 - (2 - シクロペンチルエチル) ウレイド] プ

ロピオニル] - 4 - メチルピペラジン] ジベンゾイル - L -
酒石酸塩 (化合物 35 - 11)

mp 112.0 ~ 115.3 °C

$[\alpha]_D^{20} - 17.5^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

5 IR (KBr, cm^{-1}) 3412, 2949, 1717,
1694, 1636, 1522, 1452, 1374, 12
68, 1116

• ビス [1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ)
10 エチル] - 3 - (2 - シクロペンチルエチル) ウレイド] プ
ロピオニル] - 4 - メチルピペラジン] ジ - p - トルオイル
- L - 酒石酸塩 (化合物 35 - 12)

mp 131 ~ 136 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20} - 29.1^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

15 IR (KBr, cm^{-1}) 3419, 2949, 2868,
1710, 1643, 1503, 1275, 1128

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - (2 - シクロペンチルエチル) ウレイド] プロピ
20 オニル] - 4 - メチルピペラジン クエン酸塩 (化合物 35
- 13)

mp 75 ~ 83 °C

$[\alpha]_D^{20} + 18.4^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

25 IR (KBr, cm^{-1}) 3391, 2952, 1693

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチ
ル] - 3 - (2 - シクロペンチルエチル) ウレイド] プロピ
オニル] - 4 - メチルピペラジン 4 - ニトロ安息香酸塩

(化合物 35-14)

mp 76.5 ~ 78.5 °C

IR (KBr, cm^{-1}) 3390, 2947, 2360, 1691, 1631, 1516, 1350, 718

5

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - (2 - シクロヘプチルエチル) ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン L - 酒石酸塩 (化合物 35-15)

10 mp 85 ~ 100 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 24.5^{\circ}$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3322, 2922, 2853, 2699, 1693, 1632, 1528, 1460, 1303, 1264, 1216, 1135, 1068, 976

15

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - [2 - [3, 5 - ジ (t - ブチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] エチル] ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン L - 酒石酸塩 (化合物 35-16)

20 mp 85 °C (分解)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 5.3^{\circ}$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3391, 2968, 1736, 1690, 1632, 1530, 1435, 1365, 1234, 1122

25

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン L - 酒石酸塩 (化

合物 35-17)

mp 125.5 ~ 130.0 °C

$[\alpha]_D^{20} + 24.2^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3325, 2903, 2846,
5 1691, 1635, 1518, 1452, 1299, 1248, 1216, 1132, 1086, 976

・ビス [1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン] ジベンゾイル - L - 酒石酸塩 (化合物 35-18)

mp 137.5 ~ 138.3 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20} - 16.8^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3420, 2902, 2846,
15 2324, 1717, 1690, 1644, 1507, 1452, 1360, 1315, 1267, 1211, 1128

・1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン ジ-p-トルオイル - L - 酒石酸塩 (化合物 35-19)

mp 136.0 ~ 140.0 °C

$[\alpha]_D^{20} - 46.9^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 2903, 2846,
25 1717, 1688, 1636, 1532, 1451, 1408, 1381, 1347, 1265, 1211, 1177, 1127, 1113, 1022

・ビス [1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン] ジ- p - トルオイル-L - 酒石酸塩 (化合物 35 - 20)

5 mp 135.0 ~ 138.5 °C

$[\alpha]_D^{20} - 23.9^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3412, 2902, 2846, 2416, 2298, 1717, 1636, 1508, 1451, 1346, 1276, 1212, 1178, 1112,

10 1035, 980

・1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン クエン酸塩 (化合物 35 - 21)

mp 80 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20} + 15.1^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3392, 2903, 2846, 1728, 1636, 1534, 1451, 1218, 11

20 36, 1055

・1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン フマル酸塩 (化合物 35 - 22)

mp 90 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20} + 17.5^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3401, 2902, 2846,

2 6 5 8, 1 6 9 0, 1 6 3 6, 1 5 2 6, 1 4 5 2, 1 3
5 7, 1 2 9 7, 1 2 4 5, 1 1 4 6, 1 0 5 5, 9 7 9

5 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - [2 - (1-アダマンチル) エチル] ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン 4-ニトロ安息香酸塩 (化合物 35-23)

mp 111.0 ~ 114.0 °C

$[\alpha]_D^{20} +16.0^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

10 IR (KBr, cm^{-1}) 3391, 2900, 2845, 1691, 1633, 1516, 1477, 1403, 1352, 1319, 1288, 1245, 1217, 1137, 1104, 1039, 1010

15 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2-シクロヘキシルエチル) - 3 - (2-メルカプトエチル) ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン L-酒石酸塩 (化合物 35-24)

mp 70 ~ 90 °C

20 $[\alpha]_D^{20} +22.8^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3326, 2923, 2851, 1732, 1627, 1531, 1449, 1247, 1217, 1133, 1077

25 • 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2-シクロペンチルエチル) - 3 - (2-メルカプトエチル) ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン L-酒石酸塩 (化合物 35-25)

mp 60 ~ 80 °C

$[\alpha]_D^{20} + 23.1^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3322, 1627, 1529,
1453, 1304, 1216, 1135

5

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 3 - (2 - メルカプトエチル) ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン L - 酒石酸塩 (化合物 35 - 26)

10 mp 84 ~ 130 °C

$[\alpha]_D^{20} + 20.4^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3325, 2902, 2846,
2547, 1728, 1631, 1519, 1451, 1299,
1248, 1216, 1130, 1079

15

• 1, 1' - [(2S, 2' S) - 2, 2' - [3, 3' - ビス (2 - シクロペンチルエチル) - 3, 3' - [2, 2' - (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] ジプロピオニル] - 4, 4' - ジメチルジピペラジン ビス (L - 酒石酸塩) (化合物 35 - 27)

20

mp 55 ~ 70 °C

$[\alpha]_D^{20} + 11.2^\circ$ (c = 0.55, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3416, 2949, 1738,
1633, 1532, 1455, 1247, 1130

25

• 1, 1' - [(2S, 2' S) - 2, 2' - [3, 3' - ビス [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 3, 3' - [2, 2' - (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] ジプロピオニル]

- 4, 4' - ジメチルジピペラジン ビス (L - 酒石酸塩)
(化合物 35 - 28)

mp 73 ~ 90 °C

$[\alpha]_D^{20} + 11.4^\circ$ (c = 0.54, メタノール)

5 IR (KBr, cm^{-1}) 3406, 2902, 2846, 1738, 1632, 1524, 1451, 1246, 1134, 1078, 978

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (1 - アダマンチル) エチル] - 3 - [2 - (メチルチオ) エチル] ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン L - 酒石酸塩 (化合物 35 - 29)

mp 95 ~ 105 °C

$[\alpha]_D^{20} + 18.7^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

15 IR (KBr, cm^{-1}) 3306, 2903, 2846, 1736, 1624, 1522, 1452, 1247, 1129, 1083

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3 - [2 - [2 - (メトキシカルボニル) エチル] チオエチル] ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン L - 酒石酸塩 (化合物 35 - 30)

$[\alpha]_D^{20} + 16.3^\circ$ (c = 0.51, メタノール)

25 IR (KBr, cm^{-1}) 3418, 2923, 2851, 1738, 1632, 1526, 1450, 1361, 1247, 1130, 1078, 977

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2 - シクロペンチルエチル)

− 3 − [2 − [2 − (メトキシカルボニル) エチル] チオエチル] ウレイド] プロピオニル] − 4 − メチルピペラジン
L − 酒石酸塩 (化合物 3 5 − 3 1)

m p 4 7 ~ 6 0 °C

- 5 $[\alpha]_D^{20} + 17.6^\circ$ (c = 1.0, メタノール)
I R (K B r, cm^{-1}) 3 3 2 1, 2 9 5 0, 1 7 3 8,
1 6 3 4, 1 5 2 0, 1 4 3 6, 1 3 0 4, 1 2 4 9, 1 1
3 4, 1 0 6 8

- 10 • 1 − [(2 S) − 2 − [3 − [2 − (1 − アダマンチル) エチル] − 3 − [2 − [2 − (メトキシカルボニル) エチル] チオエチル] ウレイド] プロピオニル] − 4 − メチルピペラジン L − 酒石酸塩 (化合物 3 5 − 3 2)

m p 7 3 ~ 1 0 0 °C

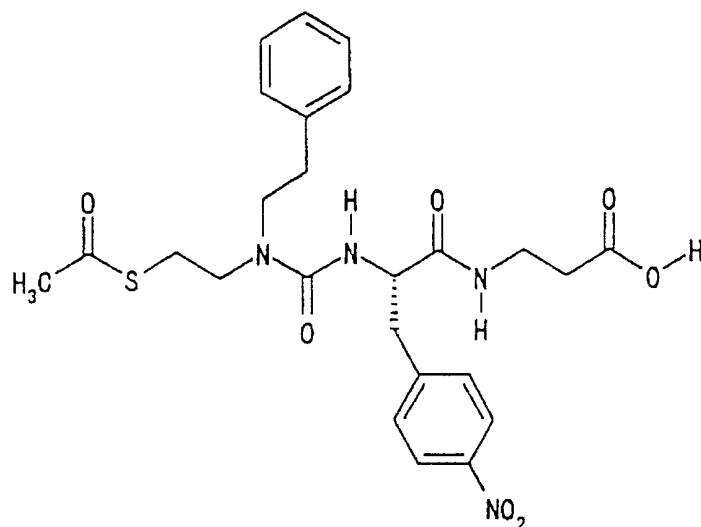
- 15 $[\alpha]_D^{20} + 16.5^\circ$ (c = 0.51, メタノール)
I R (K B r, cm^{-1}) 3 4 1 5, 2 9 0 3, 2 8 4 6,
1 7 3 6, 1 6 3 1, 1 5 2 7, 1 4 5 2, 1 3 6 4, 1 2
1 6, 1 1 3 4, 1 0 7 8, 1 0 2 1, 9 7 7

20 実施例 3 6

(2 S) − 2 − [3 − [2 − (アセチルチオ) エチル] − 3 − フェネチルウレイド] − N − (2 − カルボキシエチル) − 3 − (4 − ニトロフェニル) プロピオン酸アミド (化合物 3 6 − 1)

25

5



10

(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェニルウレイド] - N - [2 - (t - ブトキシカルボニル) エチル] - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸アミド (化合物 27 - 83、235 mg) を 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) に溶解し、一晚攪拌する。反応液を減圧濃縮すると、標記化合物 (化合物 36 - 1) 146 mg (69%) を結晶として得る。

(化合物 36 - 1)

mp 113.5 ~ 117.5 °C

20 $[\alpha]_D^{20} - 20.1^\circ$ (c = 0.51, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3346, 2929, 1699, 1664, 1603, 1510, 1345, 1201, 950, 891, 839, 750, 726, 698

25 実施例 36 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 3 - (フェニルチオ) プロピル] - 3 - イソアミルウレイド]

−N−メチル−3−フェニルプロピオン酸アミド（化合物3
6−2）

$[\alpha]_D^{20} -11.7^\circ$ (c=0.35, クロロホルム)

5 IR (KBr, cm^{-1}) 3305, 2957, 1707,
1621, 1534, 1228, 1165

• (2S)−2−[3−[(2RS)−2−カルボキシ−3
−(フェニルチオ)プロピル]−3−イソブチルウレイド]
10 −N−メチル−3−フェニルプロピオン酸アミド（化合物3
6−3）

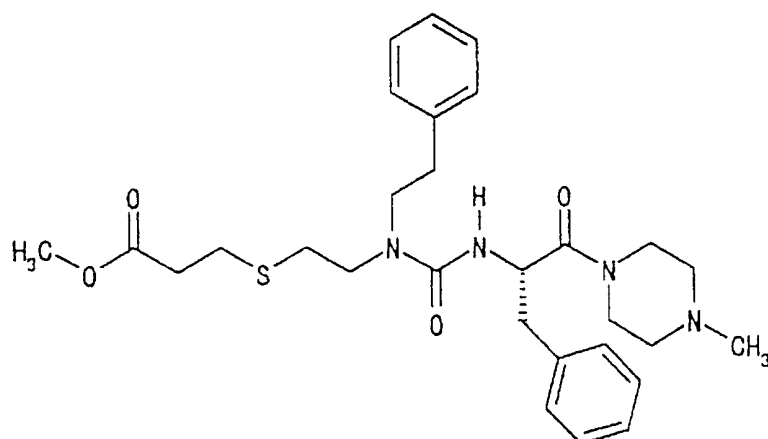
$[\alpha]_D^{20} -15.0^\circ$ (c=0.34, クロロホルム)

15 IR (KBr, cm^{-1}) 3306, 2958, 1707,
1624, 1531, 1265, 1165

実施例37

1−[(2S)−2−[3−[2−[2−(メトキシカル
ボニル)エチル]チオエチル]−3−フェネチルウレイド]
20 −3−フェニルプロピオニル]−4−メチルピペラジン（化
合物37−1）

5



10

窒素雰囲気下、1 - [(2 S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] - 3 - フェネチルウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 27 - 24、353 mg) およびアクリル酸メチル (0.26 ml) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解し、氷冷する。濃アンモニア水 (1 ml) を滴下し、氷冷で 30 分間さらに室温で 3.5 時間攪拌する。反応液を減圧濃縮後、水を加えてエーテルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物 37 - 1) 368 mg (96%) を得る。

20

(化合物 37 - 1)

$[\alpha]_D^{20} + 9.2^\circ$ ($c = 0.98$, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3347, 2937, 1737, 1630, 1497, 1448, 1360, 1291, 1214, 1144, 1001, 750, 701

25

実施例 37 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

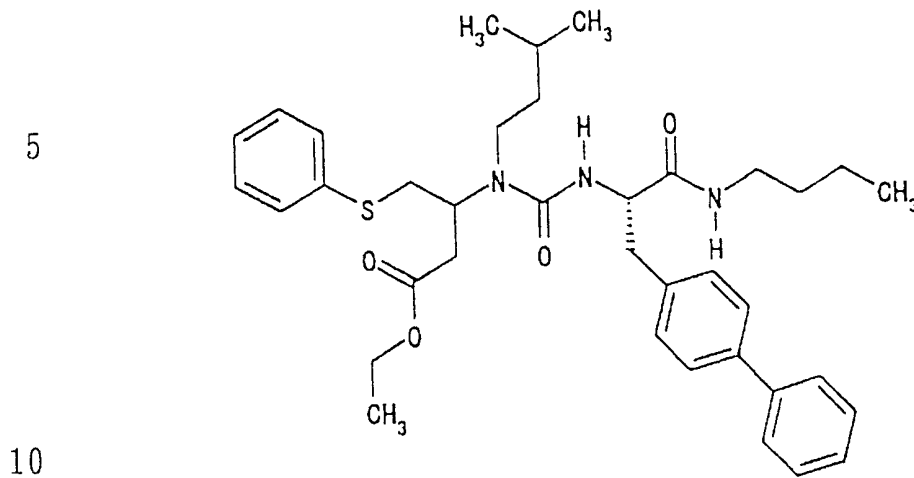
• 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2 - シクロヘキシルエチル)
 - 3 - [2 - [2 - (メトキシカルボニル) エチル] チオエ
 チル] ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン
 5 (化合物 37 - 2)

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - (2 - シクロペンチルエチル)
 - 3 - [2 - [2 - (メトキシカルボニル) エチル] チオエ
 チル] ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン
 10 (化合物 37 - 3)

• 1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (1 - アダマンチル)
 エチル] - 3 - [2 - [2 - (メトキシカルボニル) エチル]
 チオエチル] ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラ
 15 ジン (化合物 37 - 4)

実施例 38

(2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - N - ブチル - 2 -
 [3 - [(1RS) - 1 - (エトキシカルボニルメチル) -
 20 2 - (フェニルチオ) エチル] - 3 - イソアミルウレイド]
 プロピオン酸アミド (化合物 38 - 1)



(2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(1RS) - 1 - (エトキシカルボニルメチル) - 2 - (フェニルチオ) エチル] - 3 - イソアミルウレイド] プロピオン酸
 15 フェニルエステル (化合物 1 - 80、464 mg) のテトラヒドロフラン (7 ml) 溶液に n - ブチルアミン (0.35 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌する。反応液を減圧濃縮後、水を加え酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。
 20 得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物 38 - 1) 402 mg (90%) を得る。

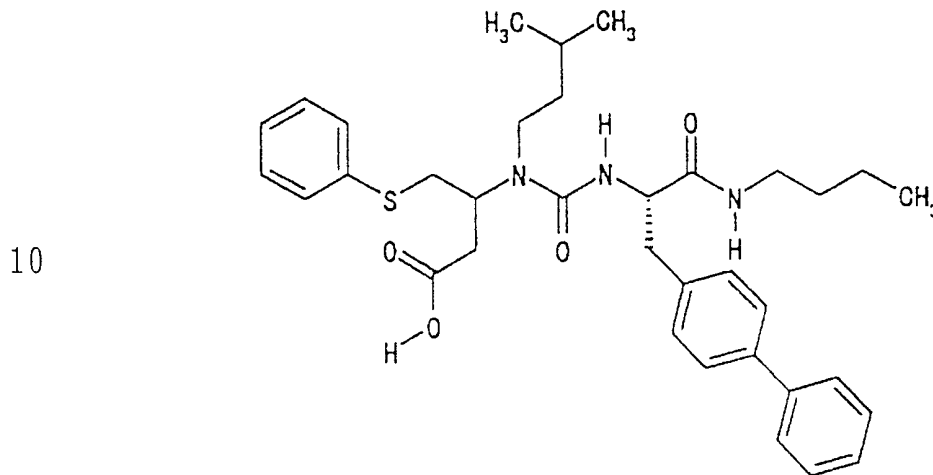
(化合物 38 - 1)

IR (Film, cm^{-1}) 3306, 2957, 1733,
 25 1664, 1622, 1520, 1369, 1299, 1207, 1027

実施例 39

(2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - N - ブチル - 2 -
 [3 - [(1RS) - 1 - (カルボキシメチル) - 2 - (フェ
 ニルチオ) エチル] - 3 - イソアミルウレイド] プロピオン
 酸アミド (化合物 39 - 1)

5



15

(2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - N - ブチル - 2 -
 [3 - [(1RS) - 1 - (エトキシカルボニルメチル) - 2 - (フェ
 ニルチオ) エチル] - 3 - イソアミルウレイド] プロピオン酸アミド (化合物 38 - 1, 402 mg) をエタ
 ノール (2 ml) に溶解し、1 N 水酸化リチウム水溶液 (0.
 96 ml) を加えて室温で 45 分間攪拌する。反応液に 10
 % クエン酸水溶液を加えエーテルで抽出する。有機層を水、
 飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮
 する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ
 で精製し、標記化合物 (化合物 39 - 1) 386 mg (定量
 的) を非晶性粉末として得る。

(化合物 39 - 1)

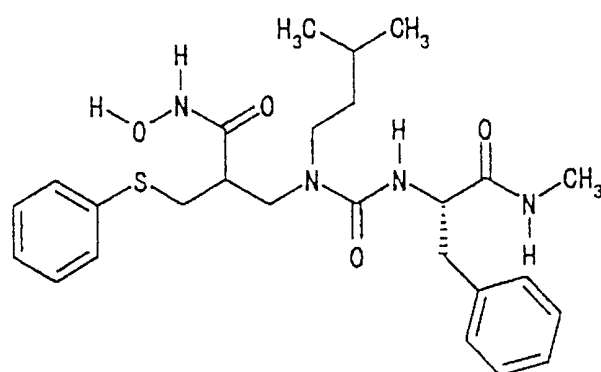
IR (KBr, cm^{-1}) 3306, 2957, 2871,

1705, 1623, 1520, 1439, 1366, 1295, 1225

実施例 40

- 5 (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - (ヒドロキシカルバモイル) - 3 - (フェニルチオ) プロピル] - 3 - イソアミルウレイド] - N - メチル - 3 - フェニルプロピオン酸アミド (化合物 40 - 1)

10



15

- 窒素雰囲気下、(2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシー - 3 - (フェニルチオ) プロピル] - 3 - イソアミルウレイド] - N - メチル - 3 - フェニルプロピオン酸アミド (化合物 36 - 2、100 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (68 mg) および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (96 mg) を無水塩化メチレン (4 ml) に溶解したのち、氷冷下、N - メチルモルホリン (0.05 ml) を加え 30 分間攪拌する。次いで、塩化ヒドロキシルアンモニウム (52 mg) および N - メチルモルホリン (0.08 ml) を含むジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液を加え、氷冷下で 10 分間、室

温で一晩攪拌する。反応液に5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物（化合物40-1）57mg（54%）を非晶性粉末として得る。

（化合物40-1）

$[\alpha]_D^{20} + 5.0^\circ$ ($c = 0.34$, クロロホルム)
 IR (KBr, cm^{-1}) 3291, 2955, 1625,
 10 1529, 1234, 1165

実施例40と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (2S)-2-[3-[(2RS)-2-(ヒドロキシカルバモイル)-3-(フェニルチオ)プロピル]-3-イソブチルウレイド]-N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド（化合物40-2）

IR (KBr, cm^{-1}) 3285, 2978, 1629,
 1530, 1253, 1164

20

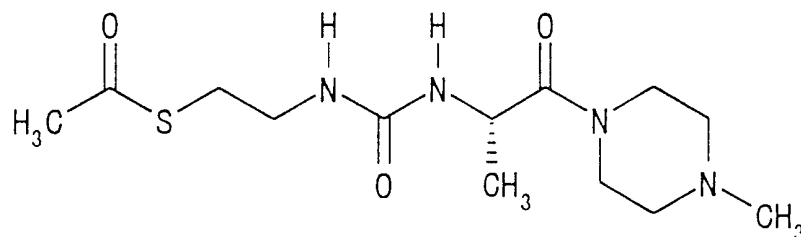
• (2S)-3-(4-ビフェニル)-N-ブチル-2-[3-[(1RS)-1-[(ヒドロキシカルバモイル)メチル]-2-(フェニルチオ)エチル]-3-イソアミルウレイド]プロピオン酸アミド（化合物40-3）

25 IR (Film, cm^{-1}) 3272, 2957, 2870,
 1625, 1518, 1220, 1157, 1075

実施例41

1 - [(2S) - 2 - [3 - [2 - (アセチルチオ) エチル] ウレイド] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン (化合物 41-1)

5



10

1, 1' - ジメチル - 4, 4' - [(2S, 2' S) - 2, 2' - [3, 3' - [2, 2' - (ジチオ) ジエチル] ジウレイド] ジプロピオニル] ジピペラジン (化合物 28-14, 487 mg) をアセトン (10 ml) - 水 (2.5 ml) に溶解し、トリ n-ブチルホスフィン (0.27 ml) を加えて、室温で 40 分間攪拌する。トリエチルアミン (0.31 ml) および無水酢酸 (0.21 ml) を順次加え、室温で 20 分間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残留物にクロロホルムを加える。有機層を 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、標記化合物 (化合物 41-1) 448 mg (79%) を得る。

25

(化合物 41-1)

$[\alpha]_D^{20} + 3.6^\circ$ (c = 0.97, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3358, 2976, 2938,

2 7 9 4, 1 6 9 2, 1 6 3 2, 1 5 5 6, 1 4 4 6, 1 3
 5 5, 1 2 9 3, 1 2 4 8, 1 1 7 2, 1 1 4 1, 1 0 3 4,
 1 0 0 2

5 [製剤例]

本発明化合物の経口剤および注射剤の一般的な製剤例を以下に示す。

1) 錠剤

処方1 100 mg 中

10	本発明化合物	1	mg
	乳糖	66.4	mg
	トウモロコシデンプン	20	mg
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	6	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	4	mg
15	ステアリン酸 マグネシウム	0.6	mg

上記処方の錠剤に、コーティング剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等通常のコーティング剤）2 mg を用いてコーティングを施し、
 20 目的とするコーティング錠を得る（以下の処方の錠剤も同じ）。

処方2 100 mg 中

	本発明化合物	5	mg
25	乳糖	62.4	mg
	トウモロコシデンプン	20	mg
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	6	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	4	mg

	ステアリン酸 マグネシウム	0.6 mg
	コーティング剤	2 mg
	処方3 100 mg 中	
5	本発明化合物	20 mg
	乳糖	51 mg
	トウモロコシデンプン	15 mg
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	5 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	5 mg
10	ステアリン酸 マグネシウム	1 mg
	タルク	1 mg
	コーティング剤	2 mg
	処方4 100 mg 中	
15	本発明化合物	40 mg
	乳糖	34 mg
	トウモロコシデンプン	10 mg
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	5 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	5 mg
20	ステアリン酸 マグネシウム	2 mg
	タルク	2 mg
	コーティング剤	2 mg
	処方5 220 mg 中	
25	本発明化合物	100 mg
	乳糖	67 mg
	トウモロコシデンプン	20 mg
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	10 mg

ヒドロキシプロピルセルロース	1 0 m g
ステアリン酸 マグネシウム	4 m g
タルク	4 m g
コーティング剤	5 m g

5

2) カプセル剤

処方1 1 5 0 m g 中

本発明化合物	5 m g
乳糖	1 4 5 m g

10

本発明化合物と乳糖の混合比を変えることにより、本発明化合物の成分量が1 0 m g / カプセル、3 0 m g / カプセル、5 0 m g / カプセル、1 0 0 m g / カプセルであるカプセル剤を調製する。

15

3) 顆粒剤

処方1 1 0 0 m g 中

本発明化合物	3 0 m g
マンニトール	4 6 . 5 m g
20 ポリビニルピロリドン K - 3 0	7 m g
オイドラギット R L	1 5 m g
トリアセチン	1 . 5 m g

処方2 1 3 0 m g 中

25 本発明化合物	5 0 m g
乳糖	5 5 m g
バレイショデンブ	2 0 m g
ヒドロキシプロピルセルロース	4 m g

タルク

微量

4) 注射剤

処方1 10ml中

5	本発明化合物	10 ~ 100 mg
	塩化ナトリウム	90 mg
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	適量

10 [薬理試験]

McGeehanらの方法 (Nature, 370, 558-561(1994)) に準じて、リポポリサッカライド (LPS) 刺激により引き起された TNF- α の産生に対する抑制効果を *in vitro* または *in vivo* 試験で検討した。

15 1) *in vitro* 試験

分析は、LPS の刺激によるヒト単球細胞系 THP-1 からの TNF- α の産生量を測定することにより行った。

20 培地としては、ウシ胎児血清 (10%)、L-グルタミン (2 mM)、2-メルカプトエタノール (50 μ M)、ペニシリン (50 units/ml) およびストレプトマイシン (50 μ g/ml) を含む RPMI 1640 培地を使用した。

細胞として、上記培地で培養されたヒト由来単球細胞株 THP-1 細胞を $100 \times g$ で5分間遠心分離して上清を除いたのち、培地に再懸濁したものを使用した。LPS としては、
25 S. Typhimurium 由来のものを精製水に溶解後、培地で希釈して使用した。被験化合物はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解後、培地で希釈して使用した。

上記のように調製した細胞 (10^6 個/ml)、LPS

- ($2 \mu\text{g} / \text{ml}$) および被験化合物 (10^{-5}M) を混合し、この混合物を 37°C で 2 時間インキュベートした後、 $1000 \times g$ で 5 分間遠心分離した。培養上清中の TNF- α レベルについてヒト TNF- α 特異 ELISA キットで測定した。
- 5 なお、LPS 不在下 (コントロール) では培養上清中に TNF- α の産生は認められなかった。

被験化合物の TNF- α の産生抑制率は、下記の式により求めた。

$$10 \quad \text{抑制率 (\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A : 被験化合物不在下での培養液上清中の TNF- α レベル

B : 被験化合物存在下での培養液上清中の TNF- α レベル

(結果)

- 15 表 1 に試験結果の一例として、 10^{-5}M 濃度における TNF- α の抑制率 (%) を示した。

20

25

表 1

	被験化合物	抑制率 (%)
	化合物 27-10	100
	化合物 27-17	93.5
5	化合物 27-19	93.5
	化合物 27-41	93.8
	化合物 27-42	100
	化合物 27-46	100
	化合物 27-47	100
10	化合物 27-56	96.9
	化合物 27-58	100
	化合物 27-59	100

表 1 に示されるように、本発明化合物は低濃度で TNF- α の産生を抑制する作用が認められた。

2) in vivo 試験

被験動物として体重約 200 g、8 週齢前後の雌性ラット（一群 5 匹）を使用した。LPS としてサルモレラ菌由来のものを生理食塩水に溶解して使用した（1 mg/ml）。被験化合物を 1% メチルセルロース水溶液で溶解または均一な懸濁液に調製した。

ラットに上記 LPS 溶液（0.5 ml/kg）を皮下投与した。LPS 投与後直ちに、被験化合物調製液（5 ml/kg、50 mg/kg 被験化合物含む）を経口投与した。LPS 投与 2 時間後、腹部大動脈より採血し、血液を 4℃、3000 rpm で 10 分間遠心分離した。得られた血漿中の TNF- α レベルをラット TNF- α 特異 ELISA キットで測定した。なお、LPS-非投与群（コントロール）では血漿

中に T N F - α の産生は認められなかった。

被験化合物の T N F - α の産生抑制率は、下記の式により求めた。

$$5 \quad \text{抑制率 (\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A : 被験化合物非投与群の血漿中の T N F - α レベル

B : 被験化合物投与群の血漿中の T N F - α レベル

(結果)

10 表 2 に 50 mg / kg 経口投与による T N F - α の産生抑制率 (%) を示した。

表 2

被験化合物	抑制率 (%)
化合物 13 - 1	84.6
化合物 13 - 3	66.8
化合物 13 - 12	62.3
化合物 13 - 16	54.1
化合物 13 - 17	50.3
化合物 13 - 20	66.6
化合物 13 - 49	90.0
化合物 13 - 50	93.5
化合物 13 - 57	90.1
化合物 27 - 4	60.9
化合物 27 - 84	56.7

25

以上のことから、本発明化合物は優れた T N F - α 産生阻害作用を有しており、T N F - α が関与する疾患、例えば慢性関節リウマチ、クローン病、全身エリテマトーデス等の自

己免疫性疾患、悪液質、急性感染症、アレルギー、発熱、貧血、糖尿病等の治療剤として広い医薬用途を有することは明らかである。

5 産業上の利用可能性

本発明は T N F - α 産生阻害作用を有し、種々の疾患の治療剤として、特に慢性関節リウマチ等の自己免疫性疾患の治療剤として有用な新規ウレア誘導体、およびその合成中間体として有用な新規化合物を提供するものである。

10

15

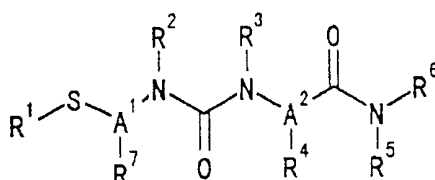
20

25

請求の範囲

1. 下記一般式 [I] で表される化合物およびその塩類。

5

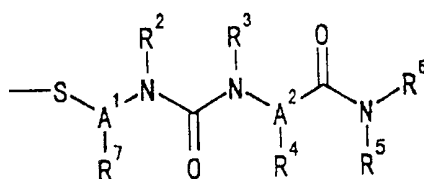


[I]

10

[式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、芳香族基、 $R^A - CO -$ 、 $R^C - S -$ または下記式 [II] を示す。

15



[II]

20

R^2 、 R^3 および R^4 は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基または芳香族基を示す。 R^4 が低級アルキル基である場合、該低級アルキル基はそれが結合している炭素原子に同アルキル基の末端炭素原子が連結してシクロアルキル環を形成してもよい。

25

R^5 および R^6 は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロ

アルケニル基または芳香族基を示し、 R^5 と R^6 が共に低級アルキル基である場合、これらが互いに連結して、窒素原子および／または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環を形成してもよく、該複素環は低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、芳香族基または $R^A - CO -$ で置換されていてもよい。

R^7 は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、メルカプト基、フェニル基、 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 $R^D - COS -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$ または $-CONHOH$ を示す。 R^7 はまた A^1 に隣接する硫黄原子と連結して硫黄原子を環内に含む非芳香族複素環を形成してもよく、該環はさらに環内にカルボニル基を有していてもよい。

A^1 は低級アルキレン基を示す。

A^2 は低級アルキレン基を示す。

上記で規定した各低級アルキル基は、ヒドロキシ基、窒素原子および／または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アダマンチル基、芳香族基、フタルイミド基、低級アルキルスルホニル基若しくは芳香族スルホニル基で置換されていてもよい。グアニジノ基、 $R^A - CO -$ 、 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 $R^D - COS -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$ 、 $R^H - N(R^J)CO -$ 、 $R^K - CONH -$ または $-CONHOH$ で置換されていてもよい。

上記で規定した各低級アルケニル基は、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基または芳香族基で置換されていてもよい。

上記で規定した各シクロアルキル基は、低級アルキル基、

ヒドロキシ基、オキシ基または $R^E - OCO -$ で置換されていてもよい。

上記で規定した各芳香族基は、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、芳香族基、低級アルキルスルホニル基、芳香族スルホニル基、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$ または $R^K - CONH -$ で置換されていてもよい。

上記で規定した窒素原子および／または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環基は、低級アルキル基、シクロアルキル基、芳香族基または $R^A - CO -$ で置換されていてもよく、さらに該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、芳香族基、 $R^A - CO -$ 、 $R^B - O -$ 、 $R^E - OCO -$ または $R^F - N(R^G) -$ で置換されていてもよい。

15 R^A は低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、芳香族基、低級アルコキシ基、芳香族低級アルコキシ基または $R^F - N(R^G) -$ を示す。 R^B は低級アルキル基または芳香族基を示す。 R^C は水素原子、低級アルキル基または芳香族基を示す。 R^D は低級アルキル基または芳香族基を示す。 R^E は水素原子、低級アルキル基または芳香族基を示す。 R^F および R^G は同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基または芳香族基を示す。 R^H および R^J は同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基または芳香族基を示す。 R^K は低級アルキル基、低級アルコキシ基または芳香族基を示す。]

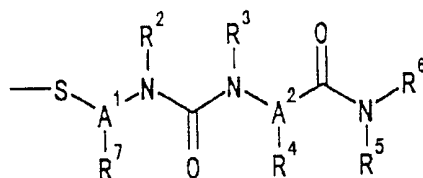
2. 芳香族基がフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基またはイミダゾリル基から選択され、窒素原子および／または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環が

モルホリン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピロリン環またはホモピペラジン環から選択され、硫黄原子を環内に有する非芳香族複素環がチオラクトン環またはジチオラン環から選択される請求項1記載の化合物およびその塩類。

5 3. 一般式 [I] で規定した各基が以下の基から選択され、またはそれらの組み合わせからなる請求項1記載の化合物およびその塩類。

1) R^1 が水素原子、低級アルキル基、フェニル基、 $R^A - CO -$ 、 $R^C - S -$ または下記式 [II] から選択され、

10



[II]

15

前記 R^A が低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基、ピリジル基、フェニル低級アルコキシ基または $R^F - N(R^G) -$ から選択され、 R^C が低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 R^F および R^G が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基またはフェニル基から選択され、前記の各低級アルキル基がフェニル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、さらに前記各フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、

20 ハロゲン原子またはニトロ基から選択される基で置換されていてもよい基を示す；

2) R^2 、 R^3 および R^4 が同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、

シクロアルケニル基、フェニル基またはナフチル基から選択され、該低級アルキル基がヒドロキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アダマンチル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基、低級アルキルスルホニル基若しくはフェニルスルホニル基で置換されていてもよいグアニジノ基、 R^B-O- 、 R^C-S- 、 R^D-COS- 、 $R^E-O-CO-$ 、 $R^F-N(R^G)-$ または $R^K-CONH-$ から選択される基で置換されていてもよく、該低級アルケニル基が低級アルキル基、フェニル基またはナフチル基で置換されていてもよく、また前記 R^B が低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 R^C が水素原子、低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 R^D が低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 R^E が水素原子、低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 R^F および R^G が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基から選択され、 R^K が低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル基から選択され、さらに前記各フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、フェニル基または $R^E-O-CO-$ から選択される基で置換されていてもよく、また前記各シクロアルキル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基または $R^E-O-CO-$ で置換されていてもよい基を示す；

3) R^5 および R^6 が同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、フェニル基、ナフチル基またはピリジル基

- から選択され、該低級アルキル基がヒドロキシ基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基、フタルイミド基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モル
- 5 ホリニル基、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$ 、 $R^H - N(R^J)CO -$ 、 $R^K - CONH -$ または $-CONHOH$ から選択される基で置換されていてもよく、前記ピペリジル基、ピペラジニル基またはモルホリニル基が低級アルキル基、フェニル基またはナフチル基で置換されていてもよく、また
- 10 前記 R^E が水素原子、低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 R^F および R^G が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基から選択され、 R^H および R^J が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基から選
- 15 択され、 R^K が低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル基から選択され、さらに前記各フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルス
- 20 ルホニル基、フェニルスルホニル基、フェニル基または $R^E - OCO -$ から選択される基で置換されていてもよい基を示し、また前記各シクロアルキル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基または $R^E - OCO -$ から選択される基で置換されていてもよい基を示す；
- 25 4) R^5 と R^6 が連結して、モルホリン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピロリン環またはホモピペラジン環から選択される非芳香族複素環を形成し、それらの非芳香族複素環が低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シ

クロアルケニル基、フェニル基、ナフチル基または $R^A - C$
 $O -$ で置換されていてもよく、また該低級アルキル基がヒド
 ロキシ基、フェニル基、ナフチル基、 $R^B - O -$ 、 $R^E - O$
 $CO -$ 、 $R^F - N (R^G) -$ または $- CONHOH$ で置換さ
 5 れていてもよく、 R^A が低級アルキル基、ハロゲン低級アル
 キル基、低級アルコキシ基またはフェニル基を示し、 R^B が
 低級アルキル基またはフェニル基を示し、 R^E が水素原子、
 低級アルキル基またはフェニル基を示し、 R^F および R^G が
 同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロア
 10 ルキル基またはフェニル基を示し、さらに前記各フェニル基
 が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級
 アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、
 低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級ア
 ルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、フェニル基ま
 15 たは $R^E - OCO -$ から選択される基で置換されていてもよ
 い基を示し、また前記各シクロアルキル基が低級アルキル基、
 ヒドロキシ基、オキソ基または $R^E - OCO -$ から選択され
 る基で置換されていてもよい基を示す；
 5) R^7 が水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、
 20 ヒドロキシ基、カルボキシ基、メルカプト基、フェニル基、
 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 $R^D - COS -$ 、 $R^E - OCO -$ 、
 $R^F - N (R^G) -$ または $- CONHOH$ から選択される基
 を示し、該低級アルキル基がシクロアルキル基、ヒドロキシ
 基、カルボキシ基、メルカプト基、フェニル基、 $R^B - O -$ 、
 25 $R^C - S -$ 、 $R^D - COS -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N$
 $(R^G) -$ または $- CONHOH$ から選択される基で置換さ
 れていてもよく、 R^B が低級アルキル基またはフェニル基を
 示し、 R^C が低級アルキル基またはフェニル基を示し、 R^D

が低級アルキル基またはフェニル基を示し、 R^E が低級アルキル基またはフェニル基を示し、 R^F および R^G が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基を示し、さらに前記各フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、フェニル基または $R^E - OCO -$ から選択される基で置換されていてもよく、また前記各シクロアルキル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、オキソ基または $R^E - OCO -$ で置換されていてもよい基を示す；

6) R^7 が A^1 に隣接する硫黄原子と連結してチオラクトン環またはジチオラン環から選択される非芳香族複素環を形成している基を示す；

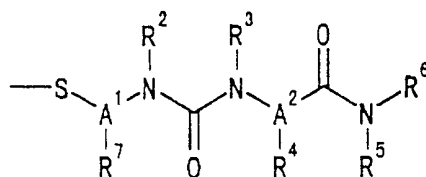
7) A^1 が低級アルキレン基を示す；

8) A^2 が低級アルキレン基を示す。

4. 一般式 [I] で規定した各基が以下の基から選択され、またはそれらの組み合わせからなる請求項 1 記載の化合物およびその塩類。

1) R^1 が水素原子、低級アルキル基、フェニル基、 $R^A - CO -$ 、 $R^C - S -$ または下記式 [II] から選択され、該低級アルキル基がフェニル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、

25



5

[II]

前記 R^A が低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基、ピリジル基、フェニル低級アルコキシ基または $R^F - N$
 10 (R^G) - から選択され、 R^C がフェニル基であり、 R^F が低級アルキル基であり、 R^G が水素原子を示す；

2) R^2 が水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基またはフェニル基から選択され、該低級アルキル基が低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アダマンチル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基または R^B
 15 -O- から選択される基で置換されていてもよく、さらに前記フェニル基が低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはフェニル基から選択される基で置換されていてもよく、また前記低級アルケニル基がフェニル基で置換されていてもよく、また前記 R^B がフェニル基を示す；

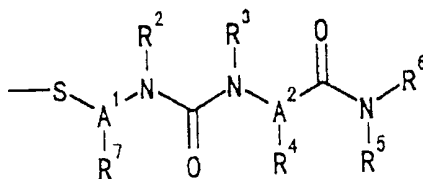
3) R^3 が水素原子または低級アルキル基から選択され、該低級アルキル基がフェニル基で置換されていてもよい基を示す；

25 4) R^4 が水素原子、低級アルキル基またはフェニル基から選択され、該低級アルキル基がヒドロキシ基、シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基、トルエンスルホニルグアニジノ基、 R^C -

- S-、 R^D -CO S-、 R^F -N(R^G)-または R^K -CONH-から選択される基で置換されていてもよく、さらに前記各フェニル基がヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルカノイルアミノ基、フェニル
- 5 スルホニル基またはフェニル基から選択される基で置換されていてもよく、また前記 R^C が水素原子、低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 R^D が低級アルキル基またはフェニル基から選択され、 R^F および R^G が水素原子であり、 R^K が低級アルコキシ基を示す。 R^4 が低級アルキル基である
- 10 る場合、該低級アルキル基はそれが結合している炭素原子に同アルキル基の末端炭素原子が連結してシクロアルキル環を形成してもよい；
- 5) R^5 が水素原子または低級アルキル基から選択される基を示す；
- 15 6) R^6 が低級アルキル基またはピリジル基から選択され、該低級アルキル基がピリジル基、イミダゾリル基、フタルイミド基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、 R^E -OCO-、 R^F -N(R^G)-、 R^H -N(R^J)CO-または R^K -CONH-から選択される基で置換されて
- 20 いてもよく、また前記 R^E が水素原子または低級アルキル基から選択され、 R^F および R^G が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基から選択され、 R^H および R^J が同一かまたは異なって水素原子または低級アルキル基から選択され、 R^K が低級アルコ
- 25 キシ基であり、また前記ピペラジニル基が低級アルキル基で置換されていてもよい基を示す；
- 7) R^5 と R^6 が連結して、モルホリン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピロリン環またはホモピペラジン環から選択

- される非芳香族複素環を形成し、該ピペラジン環またはホモピペラジン環が低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基または $R^A - CO -$ で置換されていてもよく、また該低級アルキル基がヒドロキシ基、フェニル基または $R^E - OC$
- 5 $O -$ で置換されていてもよく、 R^A が低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン低級アルキル基を示し、 R^E が水素原子または低級アルキル基である基を示す；
- 8) R^7 が水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、メルカプト基、フェニル基、 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 $R^D - C$
- 10 $OS -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $-CONHOH$ または $R^F - N$ (R^G) $-$ から選択される基を示し、該低級アルキル基がヒドロキシ基、メルカプト基、フェニル基、 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 $R^D - COS -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $-CONHOH$ または $R^F - N$ (R^G) $-$ から選択される基で置換されてい
- 15 てもよく、 R^B がフェニル基であり、 R^C がフェニル基であり、 R^D が低級アルキル基またはフェニル基であり、 R^E が水素原子または低級アルキル基であり、 R^F および R^G が低級アルキル基である基を示す；
- 9) R^7 が A^1 に隣接する硫黄原子と連結してチオラクトン
- 20 環またはジチオラン環から選択される非芳香族複素環を形成している基を示す；
- 10) A^1 が低級アルキレン基を示す；
- 11) A^2 が低級アルキレン基を示す；
5. 一般式 [I] で規定した各基が以下の基から選
- 25 択され、またはそれらの組み合わせからなる請求項1記載の化合物およびその塩類。
- 1) R^1 が水素原子、 $R^A - CO -$ または下記式 [II] から選択され、

5



[II]

- 前記 R^A が低級アルキル基、フェニル基またはピリジル基から選択される基を示す；
- 10 2) R^2 が低級アルキル基またはフェニル基であり、該低級アルキル基がシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アダマンチル基、フェニル基またはフェノキシ基から選択される基で置換されていてもよく、さらに前記フェニル基がハロゲン原子で置換されていてもよい基を示す；
- 15 3) R^3 が水素原子を示す；
- 4) R^4 が水素原子または低級アルキル基であり、該低級アルキル基がフェニル基、ナフチル基、低級アルキルチオ基または $R^D - C O S -$ から選択される基で置換されていてもよく、また前記 R^D が低級アルキル基であり、さらに前記フェ
- 20 ニル基がヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはフェニル基から選択される基で置換されていてもよい基を示す；
- 5) R^5 が水素原子を示す；
- 6) R^6 が低級アルキル基であり、該低級アルキル基がピリ
- 25 ジル基、ピペリジル基、ピペラジニル基または $R^F - N (R^G) -$ から選択される基で置換されていてもよく、 R^F および R^G が同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基またはシクロアルキル基から選択され、また前記ピペラジニル

基が低級アルキル基で置換されていてもよい基を示す；

7) R^5 と R^6 が連結して、ピペリジン環、モルホリン環またはピペラジン環から選択される非芳香族複素環を形成し、該ピペラジン環が低級アルキル基で置換されていてもよい基

5 を示す；

8) R^7 が水素原子を示す；

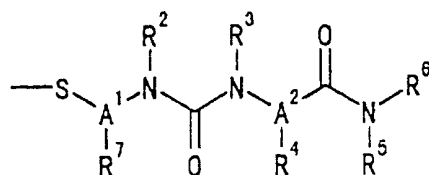
9) A^1 が低級アルキレン基を示す；

10) A^2 が低級アルキレン基を示す；

6. 一般式 [I] で規定した各基が以下の基から選択され、またはそれらの組み合わせからなる請求項1記載の化合物およびその塩類。

1) R^1 がアセチル基、ベンゾイル基または下記式 [II] から選択される基を示す；

15



[II]

20

2) R^2 が2-シクロヘキシルエチル基、2-シクロペンチルエチル基、2-(1-アダマンチル)エチル基、2-(シクロヘキセン-1-イル)エチル基、フェネチル基または3-(4-フルオロフェニル)プロピル基から選択される基を

25 示す；

3) R^3 が水素原子を示す；

4) R^4 がメチル基、アセチルチオメチル基、ベンジル基、2-ナフチルメチル基、4-フルオロベンジル基、4-クロ

- ロベンジル基、4-ビフェニルメチル基、4-ニトロベンジル基、3-ニトロ-4-ビフェニルメチル基、4-メトキシベンジル基または4-イソプロポキシベンジル基から選択される基を示す；
- 5) R^5 が水素原子を示す；
- 6) R^6 が2-(ジメチルアミノ)エチル基、2-(ジエチルアミノ)エチル基、2-(ジイソプロピルアミノ)エチル基、N-メチル-2-(シクロヘキシルアミノ)エチル基、2-(2-ピリジル)エチル基、2-(1-ピペリジル)エチル基または2-(4-メチルピペラジニル)エチル基から選択される基を示す；
- 7) R^5 が R^6 と連結して、1-ピペリジル基、4-モルホリニル基または4-メチル-1-ピペラジニル基から選択される基を示す；
- 8) R^7 が水素原子を示す；
- 9) A^1 がエチレン基を示す；
- 10) A^2 がメチレン基を示す；
7. R^5 と R^6 が連結して、モルホリン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ピロリン環またはホモピペラジン環から選択される非芳香族複素環を形成し、ピペラジン環またはホモピペラジン環が低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基または R^A -CO-で置換されていてもよく、また該低級アルキル基がヒドロキシ基、フェニル基または R^E -OCO-で置換されていてもよく、 R^A が低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン低級アルキル基を示し、 R^E が水素原子または低級アルキル基である基を示す請求項1記載の化合物およびその塩類。
8. R^6 が低級アルキル基またはピリジル基から選

択され、該低級アルキル基がピリジル基、イミダゾリル基、
 フタルイミド基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリ
 ニル基、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$ 、 $R^H - N$
 $(R^J)CO -$ または $R^K - CONH -$ から選択される基で
 5 置換されていてもよく、また前記 R^E が水素原子または低級
 アルキル基から選択され、 R^F および R^G が同一かまたは異
 なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基または
 フェニル基から選択され、 R^H および R^J が同一かまたは異
 なって水素原子または低級アルキル基から選択され、 R^K が
 10 低級アルコキシ基であり、また前記ピペラジニル基が低級ア
 ルキル基で置換されていてもよい基を示す請求項1記載の化
 合物およびその塩類。

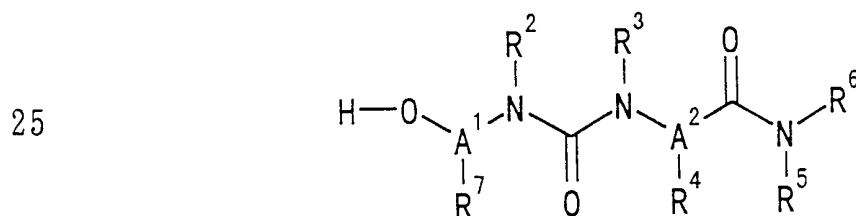
9. 請求項1記載の化合物またはその塩類を有効成分とする医薬組成物。

15 10. 請求項1記載の化合物またはその塩類を有効成分とするTNF- α 産生阻害剤。

11. 請求項1記載の化合物またはその塩類を有効成分とする自己免疫性疾患治療剤。

20 12. 請求項1記載の化合物またはその塩類を有効成分とする抗リウマチ剤。

13. 下記一般式[III]で表される化合物およびその塩類。



[III]

[式中、 R^2 、 R^3 および R^4 は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基または芳香族基を示す。 R^4 が低級アルキル基である場合、該低級アルキル基はそれが結合している炭素原子に同アルキル基の末端炭素原子が連結してシクロアルキル環を形成してもよい。

R^5 および R^6 は同一かまたは異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基または芳香族基を示し、 R^5 と R^6 は連結して、窒素原子および/または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環を形成してもよく、該複素環は低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、芳香族基または $R^A - CO -$ で置換されていてもよい。

R^7 は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、メルカプト基、フェニル基、 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 $R^D - COS -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$ または $-CONHOH$ を示す。

A^1 は低級アルキレン基を示す。

A^2 は低級アルキレン基を示す。

上記で規定した各低級アルキル基は、ヒドロキシ基、窒素原子および/または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アダマンチル基、芳香族基、フタルイミド基、低級アルキルスルホニル基若しくは芳香族スルホニル基で置換されていてもよいグアニジノ基、 $R^A - CO -$ 、 $R^B - O -$ 、 $R^C - S -$ 、 $R^D - COS -$ 、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$ 、 $R^H - N(R^J)CO -$ 、 $R^K - CONH -$ または $-CONHOH$ で置換されていてもよい。

上記で規定した各低級アルケニル基は、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基または芳香族基で置換されていてもよい。

上記で規定した各シクロアルキル基は、低級アルキル基、
5 ヒドロキシ基、オキソ基または $R^E - OCO -$ で置換されていてもよい。

上記で規定した各芳香族基は、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、芳香族基、
10 低級アルキルスルホニル基、芳香族スルホニル基、 $R^E - OCO -$ 、 $R^F - N(R^G) -$ または $R^K - CONH -$ で置換されていてもよい。

上記で規定した窒素原子および／または酸素原子を環内に有する非芳香族複素環基は、低級アルキル基、シクロアルキル基、芳香族基または $R^A - CO -$ で置換されていてもよく、
15 さらに該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、芳香族基、 $R^A - CO -$ 、 $R^B - O -$ 、 $R^E - OCO -$ または $R^F - N(R^G) -$ で置換されていてもよい。

20 R^A は低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、芳香族基、低級アルコキシ基、芳香族低級アルコキシ基または $R^F - N(R^G) -$ を示す。 R^B は低級アルキル基または芳香族基を示す。 R^C は低級アルキル基または芳香族基を示す。 R^D は低級アルキル基または芳香族基を示す。 R^E は水素原子、
25 低級アルキル基または芳香族基を示す。 R^F および R^G は同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基または芳香族基を示す。 R^H および R^J は同一かまたは異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基ま

たは芳香族基を示す。

R^K は低級アルキル基、低級アルコキシ基または芳香族基を示す。]

5

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP99/01554

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int.Cl⁶ C07C323/44, 327/22, 329/06, 275/16, 275/24, C07D213/40, 233/61, 295/12, 295/18, C07F7/18, A61K31/17, 31/415, 31/44, 31/445,
 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 C07C323/44, 327/22, 329/06, 275/16, 275/24, C07D213/40, 233/61, 295/12, 295/18, C07F7/18, A61K31/17, 31/415, 31/44, 31/445,

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)
 CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 7-179414, A (American Cyanamid Co.), 18 July, 1995 (18. 07. 95) & US, 5312831, A & FI, 9402186, A & HU, 67038, T & EP, 652228, A1 & AU, 669064, B & CN, 1100413, A	1-13
A	JP, 9-508115, A (British Biotech Pharmaceuticals Ltd.), 19 August, 1997 (19. 08. 97) & WO, 95/19957, A1 & GB, 2299335, A & EP, 740653, A1 & US, 5861436, A	1-13
A	JP, 9-118658, A (Japan Tobacco Inc.), 6 May, 1997 (06. 05. 97) & WO, 97/08133, A1 & EP, 849256, A1	1-13

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 15 June, 1999 (15. 06. 99)	Date of mailing of the international search report 22 June, 1999 (22. 06. 99)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01554

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

31/495, 31/695

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

31/495, 31/695

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl⁶ C07C323/44, 327/22, 329/06, 275/16, 275/24, C07D213/40, 233/61, 295/12, 295/18, C07F7/18, A61K31/17, 31/415, 31/44, 31/445, 31/495, 31/695</p>		
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl⁶ C07C323/44, 327/22, 329/06, 275/16, 275/24, C07D213/40, 233/61, 295/12, 295/18, C07F7/18, A61K31/17, 31/415, 31/44, 31/445, 31/495, 31/695</p>		
<p>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</p>		
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CA (STN), REGISTRY (STN)</p>		
<p>C. 関連すると認められる文献</p>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 7-179414, A(アメリカン・サイアナミド・カンパニー), 18. 7月. 1995(18. 07. 95) & US, 5312831, A & FI, 9402186, A & HU, 67038, T & EP, 652228, A1 & AU, 669064, B & CN, 1100413, A	1-13
A	JP, 9-508115, A(ブリテッシュ バイオテック ファーマシューティ カルズ リミテッド), 19. 8月. 1997(19. 08. 97) & WO, 95/19957, A1 & GB, 2299335, A & EP, 740653, A1 & US, 5861436, A	1-13
A	JP, 9-118658, A(日本たばこ産業株式会社), 6. 5月. 1997(06. 05. 97) & WO, 97/08133, A1 & EP, 849256, A1	1-13
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>		
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願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</p>		
国際調査を完了した日	15. 06. 99	国際調査報告の発送日
		22.06.99
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	4H 7419
日本国特許庁 (ISA/J P)	西川 和子	
郵便番号100-8915		
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	電話番号 03-3581-1101	内線 3443