(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年2月1日(01.02.2018)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2018/021520 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 213/36 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)
C07D 213/84 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2017/027395

(22) 国際出願日： 2017年7月28日(28.07.2017)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2016-150467 2016年7月29日(29.07.2016) JP
特願 2017-036506 2017年2月28日(28.02.2017) JP

(71) 出願人: 東レ株式会社(**TORAY INDUSTRIES, INC.**) [JP/JP]; 〒1038666 東京都中央区日本橋室町２丁目１番１号 Tokyo (JP).

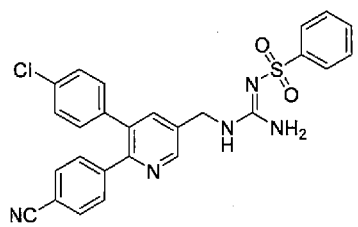
(72) 発明者: 沼尻 佳孝(**NUMAJIRI, Yoshitaka**); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広６丁目１０番１号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 沖村 慶一(**OKIMURA, Keiichi**); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広６丁目１０番１号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 松村 雄輝(**MATSUMURA, Yuki**); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広６丁目１０番１号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 浅場 絢ヌネッツ(**ASABA, Kennunettsu**); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広６丁目１０番１号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 増田 友秀(**MASUDA, Tomohide**); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広６丁目１０番１号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 徳丸 和之(**TOKUMARU, Kazuyuki**); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広６丁目１０番１号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 後藤 康文(**GOTO, Yasufumi**); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広６丁目１０番１号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 藤井 茂雄(**FUJII, Shigeo**); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広６丁目１０番１号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP).

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

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,

(54) **Title:** GUANIDINE DERIVATIVE AND USE THEREOF FOR MEDICAL PURPOSES

(54) 発明の名称： グアニジン誘導体及びその医薬用途



(57) **Abstract:** The present invention addresses the problem of providing a compound having a guanidine backbone, which can inhibit the protease activity of MALT1, and can exhibit a therapeutic effect or a prophylactic effect on autoimmune diseases including psoriasis or allergic diseases including atopic dermatitis. The present invention provides a guanidine derivative typified by formula (1) or a pharmacologically acceptable salt thereof.

(57) 要約：本発明は、ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性を阻害し、乾癬等の自己免疫疾患又はアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患に対して治療効果又は予防効果を発揮するグアニジン骨格を有する化合物を提供することを目的としている。本発明は、下式に代表されるグアニジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を提供する。

WO 2018/021520 A1

[続葉有]

TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： グアニジン誘導体及びその医薬用途

技術分野

[0001] 本発明は、グアニジン誘導体及びその医薬用途に関する。

背景技術

[0002] Ｍｕｃｏｓａ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｌｙｍｐｈｏｉｄ ｔｉｓｓｕｅ ｌｙｍｐｈｏｍａ ｔｒａｎｓｌｏｃａｔｉｏｎ ｐｒｏｔｅｉｎ １（以下、ＭＡＬＴ１）は、システインプロテアーゼであり、ｎｕｃｌｅａｒ ｆａｃｔｏｒ ｋａｐｐａ－ｌｉｇｈｔ－ｃｈａｉｎ－ｅｎｈａｎｃｅｒ ｏｆ ａｃｔｉｖａｔｅｄ Ｂ ｃｅｌｌｓ（以下、ＮＦ－κＢ）の転写活性のネガティブフィードバック機構を司るＡ２０やＣＹＬＤ等のタンパク質を分解することにより、ＮＦ－κＢのシグナル伝達を活性化する（非特許文献１及び２）。

[0003] ＮＦ－κＢシグナルは、Ｂ細胞及びＴ細胞の生存、分化、活性化等の免疫応答を制御するが、ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性の亢進によってＮＦ－κＢシグナルが過剰に活性化すると、様々な自己免疫疾患を発症し得ることが知られている。例えば、ＭＡＬＴリンパ腫や活性化Ｂ細胞様びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＡＢＣ－ＤＬＢＣＬ）では、ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性が亢進しており、免疫異常を伴う疾患の発症に関与している（非特許文献３）。

[0004] また、多発性硬化症の代表的な動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルでは、ＭＡＬＴ１遺伝子（Ｍｕｃｏｓａ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｌｙｍｐｈｏｉｄ ｔｉｓｓｕｅ ｌｙｍｐｈｏｍａ ｔｒａｎｓｌｏｃａｔｉｏｎ ｇｅｎｅ １；以下、ＭＡＬＴ１遺伝子）を欠損させると、その病態が完全に抑制されることが報告されている。このため、ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性の阻害は、多発性硬化症の治療や予防に有効であるとの報告もある（非特許文献４）。

[0005] さらに、ＭＡＬＴ１によって分解され、不活化するＡ２０やＣＹＬＤ等のタンパク質と自己免疫疾患との関連性についても報告されており、例えば、Ａ２０をコードする遺伝子を欠損したマウスでは、リウマチや乾癬、大腸炎といった自己免疫疾患様病態が自然発症することが報告されている（非特許文献５）。

[0006] また、接触性皮膚炎の代表的な動物モデルであるジニトロフルオロベンゼン誘発皮膚炎モデルにおいてＭＡＬＴ１遺伝子を欠損させると、その病態が顕著に抑制されることから、ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性を阻害することで接触性皮膚炎の治療効果及び予防効果が期待できることが報告されている（非特許文献６）。

[0007] ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性を阻害する化合物としては、例えば、オリゴペプチド化合物であるＺ－ＶＲＰＲ－ｆｍｋ（非特許文献７）、フェニルフラン誘導体（特許文献１）、フェノチアジン誘導体（特許文献２）、トリアゾール誘導体（非特許文献８）、β－ラパコン誘導体（非特許文献９）及びピラゾロピリミジン誘導体（特許文献３）が知られている。

[0008] 一方、ジフェニルピリジン、ジフェニルピリミジン、ジフェニルピリダジン又はジフェニルピラジン骨格を有する化合物としては、例えば、シクロオキシゲナーゼ阻害作用を有する化合物として、ジフェニルピリジン誘導体（特許文献４）が、プロスタグランジンI_2受容体作動性を有する化合物として、セレキシパグ；Ｎ－（２－（４－Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ）ブトキシ）アセチル）メタンスルホンアミド（特許文献５）が、カンナビノイド１受容体拮抗作用を有する化合物として、Ｎ－（（５，６－ジフェニルピリジン－３－イル）メチルアミン誘導体（特許文献６）が、利尿作用を有する化合物として、ピラジンカルボニルグアニジン誘導体（特許文献７）が報告されている。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：国際公開第２００９／０６５８９７号

特許文献2：国際公開第２０１３／０１７６３７号

特許文献3：国際公開第２０１５／１８１７４７号

特許文献4：特表２００４／５１７８７０号

特許文献5：国際公開第２００２／０８８０８４号

特許文献6：国際公開第２００６／０４２９５５号

特許文献7：米国特許第３３１３８１３号

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Ｂｅｙａｅｒｔら、Ｎａｔｕｒｅ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、２００８年、第９巻、ｐ．２６３－２７１

非特許文献2：Ｂｅｙａｅｒｔら、Ｔｈｅ ＥＭＢＯ Ｊｏｕｒｎａｌ、２０１１年、第３０巻、ｐ．１７４２－１７５２

非特許文献3：Ｓｔａｕｄｔら、Ｎａｔｕｒｅ、２００６年、第４４１巻、ｐ．１０６－１１０

非特許文献4：Ｍａｋら、Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ、２０１２年、第１２２巻、ｐ．４６９８－４７０９

非特許文献5：Ｍａら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２０００年、第２８９巻、ｐ．２３５０－２３５４

非特許文献6：Ｋｌｅｍｍら、Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、２００６年、第２０３巻、ｐ．３３７－３４７

非特許文献7：Ｔｈｏｍｅら、Ｎａｔｕｒｅ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、２００８年、第９巻、ｐ．２７２－２８１

非特許文献8：Ｍｅｌｎｉｃｋら、Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ、２０１２年、第２２巻、ｐ．８１２－８２４

非特許文献9：Ｌｉｍら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２０１５年、第５８巻、ｐ．８４９１－８５０２

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] しかしながら、特許文献１～７及び非特許文献１～９には、ジフェニルヘテロアリール骨格を有するグアニジン誘導体がＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性を阻害することについての開示はなく、その可能性について示唆もされていない。

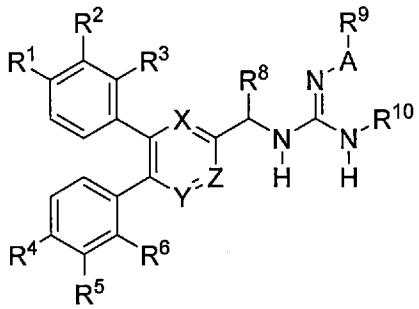
[0012] そこで本発明は、ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性を阻害し、乾癬等の自己免疫疾患又はアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患に対して治療効果又は予防効果を発揮する化合物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意研究を重ねた結果、ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性を阻害する作用を有する新規なグアニジン誘導体を見出すに至った。

[0014] すなわち、本発明は、以下の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を提供する。

[化1]



（Ｉ）

[式中、R^1～R^6は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素数１～３のアルキル基、炭素数１～３のアルコキシ基、シアノ基、メトキシカルボニル基又はヒドロキシ基を表し、上記炭素数１～３のアルキル基及び上記炭素数１～３のアルコキシ基は、それぞれ独立して、１～５個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子で置換されていてもよく、Ｘ及びＹは、それぞれ独立して、Ｎ又はＣＨを表し、Ｚは、Ｎ又はCR^7を表すが、Ｘ、Ｙ及びＺが、同時にＮを表すことはなく、同時にＮ以外の基を表すこともなく、

R^7は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数１～３のアルキル基、炭素数１～３のアルコキシ基又はヒドロキシ基を表し、R^8は、水素原子又は炭素数１～３のアルキル基を表し、Ａは、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、Ｃ（＝Ｏ）又はCH_2を表し、R^9は、炭素数１～３のアルコキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、１～３個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子、メトキシ基若しくはフェニル基、で置換されていてもよい炭素数１～６のアルキル基、１～３個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数３～６のシクロアルキル基、１又は２個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数１～３のアルコキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいアリール基、又は、１個の水素原子が、ハロゲン原子、メチル基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいヘテロアリール基を表し、R^{10}は、水素原子、炭素数１～３のアルキル基、ヒドロキシ基又はアミノ基を表す。］

[0015] ここで、「炭素数１～３のアルコキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、１～３個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子、メトキシ基若しくはフェニル基、で置換されていてもよい炭素数１～６のアルキル基、１～３個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数３～６のシクロアルキル基、１又は２個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数１～３のアルコキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいアリール基、又は、１個の水素原子がハロゲン原子、メチル基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいヘテロアリール基」は、炭素数１～３のアルコキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、炭素数１～６のアルキル基（該アルキル基は、１～３個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子、メトキシ基若しくはフェニル基、で置換されていてもよい。）、炭素数３～６のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、１～３個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子で置換されていてもよい。）、アリール基（該アリール基は、１又は２個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数１～３

のアルコキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよい。）、又は、ヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、１個の水素原子がハロゲン原子、メチル基若しくはシアノ基、で置換されていてもよい。）と同義である。

[0016] 上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体において、

R^1及びR^4は、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、イソプロポキシ基、トリフルオロメトキシ基又はシアノ基であり、R^2、R^3、R^5及びR^6は、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子又は塩素原子であり、Ｘ～Ｚの組み合わせは、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝Ｎ、かつ、Ｚ＝ＣR^7であるか、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝Ｎであるか、Ｘ＝Ｎ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝ＣＨであるか、又は、Ｘ＝Ｎ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝Ｎであり、R^7は、水素原子、フッ素原子、メチル基、メトキシ基又はヒドロキシ基であり、R^8は、水素原子又はメチル基であり、Ａは、Ｓ（＝Ｏ）$_2$であり、R^9は、ジメチルアミノ基、ベンジル基、炭素数３～６のシクロアルキル基、１個の水素原子がハロゲン原子、炭素数１～３のアルコキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基、又は、１個の水素原子がハロゲン原子、メチル基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいヘテロアリール基であり、R^{10}は、水素原子、メチル基、ヒドロキシ基又はアミノ基であること、

R^1及びR^4は、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基又はシアノ基であり、R^2、R^3、R^5及びR^6は、水素原子であり、Ｘ～Ｚの組み合わせは、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝Ｎ、かつ、Ｚ＝ＣR^7であるか、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝Ｎであるか、Ｘ＝Ｎ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝ＣＨであるか、又は、Ｘ＝Ｎ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝Ｎであり、R^7は、水素原子、フッ素原子、メチル基、メトキシ基又はヒドロキシ基であり、R^8は、水素原子であり、Ａは、Ｓ（＝Ｏ）$_2$であり、R^9は、ジメチルアミノ基、炭素数３～６のシクロアルキル基、２－チエニル基、５－クロロ－２－チエニル基、３－チエニ

ル基、２－フリル基、３－フリル基、２－ベンゾチエニル基、又は、１個の水素原子がハロゲン原子、炭素数１～３のアルコキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基であり、R^{10}は、水素原子、メチル基、ヒドロキシ基又はアミノ基であること、

R^1及びR^4は、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基又はシアノ基であり、R^2、R^3、R^5及びR^6は、水素原子であり、Ｘ～Ｚの組み合わせは、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝Ｎ、かつ、Ｚ＝ＣR^7であるか、又は、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝Ｎであり、R^7は、水素原子であり、R^8は、水素原子であり、Ａは、Ｃ（＝Ｏ）であり、R^9は、エトキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、２－チアゾリル基、４－チアゾリル基、２－チエニル基、３－チエニル基、２－ピリジル基、２－フリル基、１～３個の水素原子がそれぞれ独立してフッ素原子、メトキシ基若しくはフェニル基、で置換されてもよい炭素数２～５のアルキル基、１又は２個の水素原子がフッ素原子で置換されてもよい炭素数３～６のシクロアルキル基、又は、１個の水素原子がフッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基であり、R^{10}は、水素原子であること、

R^1及びR^4は、塩素原子であり、R^2、R^3、R^5及びR^6は、水素原子であり、Ｘ～Ｚの組み合わせは、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝Ｎ、かつ、Ｚ＝ＣR^7であるか、又は、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝Ｎであり、R^7は、水素原子であり、R^8は、水素原子であり、Ａは、Ｃ（＝Ｏ）であり、R^9は、エトキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、２－チアゾリル基、４－チアゾリル基、２－チエニル基、３－チエニル基、２－ピリジル基、２－フリル基、１～３個の水素原子がそれぞれ独立してフッ素原子、メトキシ基若しくはフェニル基、で置換されてもよい炭素数２～５のアルキル基、１又は２個の水素原子がフッ素原子で置換されてもよい炭素数３～６のシクロアルキル基、又は、１個の水素原子がフッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基であり、R^{10}は、水素原子

であること、又は、

R^1及びR^4は、塩素原子であり、R^2、R^3、R^5及びR^6は、水素原子であり、Xは、ＣＨであり、Ｙは、Ｎであり、Ｚは、ＣＲ^{7}であり、R^7は、水素原子であり、R^8は、水素原子であり、Ａは、Ｃ（＝Ｏ）であり、R^9は、エトキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、２－チアゾリル基、４－チアゾリル基、２－チエニル基、３－チエニル基、２－ピリジル基、２－フリル基、１～３個の水素原子がそれぞれ独立してフッ素原子、メトキシ基若しくはフェニル基、で置換されてもよい炭素数２～５のアルキル基、１又は２個の水素原子がフッ素原子で置換されてもよい炭素数３～６のシクロアルキル基、又は、１個の水素原子がフッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基であり、R^{10}は、水素原子であること、が好ましい。

[0017] この場合、高いＭＡＬＴ１阻害活性が期待できる。

[0018] また、上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体において、

R^1及びR^4は、塩素原子であり、R^2、R^3、R^5及びR^6は、水素原子であり、Ｘ～Ｚの組み合わせは、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝Ｎ、かつ、Ｚ＝ＣＲ^{7}であるか、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝Ｎであるか、Ｘ＝Ｎ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝ＣＨであるか、Ｘ＝Ｎ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝Ｎであり、R^7は水素原子、フッ素原子、メチル基、メトキシ基又はヒドロキシ基であり、R^8は、水素原子であり、Ａは、Ｓ（＝Ｏ）$_2$であり、R^9は、ジメチルアミノ基、炭素数３～６のシクロアルキル基、２－チエニル基、５－クロロ－２－チエニル基、３－チエニル基、２－フリル基、３－フリル基、２－ベンゾチエニル基、又は、１個の水素原子がハロゲン原子、炭素数１～３のアルコキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基であり、R^{10}は、水素原子、メチル基、ヒドロキシ基又はアミノ基であること、又は、

R^1及びR^4は、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基又はシアノ基であり、R^2、R^3、R^5及びR^6は、水素原子であり、Ｘは、ＣＨであ

り、Ｙは、Ｎであり、Ｚは、ＣＲ^{7}であり、Ｒ^{7}は、水素原子又はフッ素原子であり、Ｒ^{8}は、水素原子であり、Ａは、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$であり、Ｒ^{9}は、ジメチルアミノ基、炭素数３～６のシクロアルキル基、２－チエニル基、５－クロロ－２－チエニル基、３－チエニル基、２－フリル基、３－フリル基、２－ベンゾチエニル基、又は、１個の水素原子がハロゲン原子、メトキシ基、エトキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基であり、Ｒ^{10}は、水素原子であること、がより好ましい。

[0019] この場合、高いＭＡＬＴ１阻害活性が期待でき、さらに自己免疫疾患又はアレルギー性疾患における優れた治療効果又は予防効果が期待できる。

[0020] また、本発明は、上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、医薬及びＭＡＬＴ１阻害剤を提供する。

[0021] 上記の医薬は、自己免疫疾患の治療剤又は予防剤であることが好ましく、上記の自己免疫疾患の治療剤又は予防剤としては、乾癬の治療剤又は予防剤であることがより好ましい。また、上記の医薬は、アレルギー性疾患の治療剤又は予防剤であることが好ましく、上記のアレルギー性疾患の治療剤又は予防剤としては、アトピー性皮膚炎の治療剤又は予防剤であることがより好ましい。

発明の効果

[0022] 本発明のグアニジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩は、ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性を強力に阻害する作用を有し、乾癬等の自己免疫疾患又はアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患に対して治療効果又は予防効果を発揮できる。

図面の簡単な説明

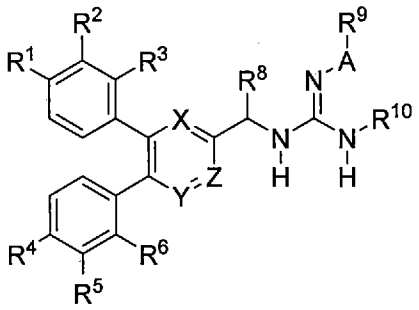
[0023] [図1]イミキモド誘発乾癬モデルマウスにおける耳介の厚みに対する実施例２の化合物の作用を示す図である。

[図2]オキサゾロン誘発アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける耳介の厚みに対する実施例２の化合物の作用を示す図である。

発明を実施するための形態

[0024] 本発明のグアニジン誘導体は、以下の一般式（Ｉ）で示されることを特徴としている。

[化2]



（Ｉ）

［式中、Ｒ^{1}～Ｒ^{6}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素数１～３のアルキル基、炭素数１～３のアルコキシ基、シアノ基、メトキシカルボニル基又はヒドロキシ基を表し、

上記炭素数１～３のアルキル基及び上記炭素数１～３のアルコキシ基は、それぞれ独立して、１～５個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子で置換されていてもよく、

Ｘ及びＹは、それぞれ独立して、Ｎ又はＣＨを表し、Ｚは、Ｎ又はＣＲ^{7}を表すが、Ｘ、Ｙ及びＺが、同時にＮを表すことはなく、同時にＮ以外の基を表すこともなく、

Ｒ^{7}は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数１～３のアルキル基、炭素数１～３のアルコキシ基又はヒドロキシ基を表し、

Ｒ^{8}は、水素原子又は炭素数１～３のアルキル基を表し、

Ａは、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＨ$_{2}$を表し、

Ｒ^{9}は、炭素数１～３のアルコキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、１～３個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子、メトキシ基若しくはフェニル基、で置換されていてもよい炭素数１～６のアルキル基、１～３個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数３～６のシクロアルキル基、１又は２個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン

原子、トリフルオロメチル基、炭素数１～３のアルコキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいアリール基、又は、１個の水素原子がハロゲン原子、メチル基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいヘテロアリール基を表し、

R^{10}は、水素原子、炭素数１～３のアルキル基、ヒドロキシ基又はアミノ基を表す。］

[0025] 本明細書で使用する次の用語は、特に断りがない限り、下記の定義のとおりである。

[0026] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

[0027] 「炭素数１～３のアルキル基」とは、メチル基、エチル基、プロピル基又はイソプロピル基を意味する。

[0028] 「１～５個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数１～３のアルキル基」とは、上記の「炭素数１～３のアルキル基」の１個～５個の水素原子が、それぞれ独立して、ハロゲン原子で置換されていてもよい基を意味し、例えば、メチル基、クロロメチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、エチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、プロピル基又はイソプロピル基が挙げられる。

[0029] 「炭素数２～５のアルキル基」とは、炭素数２～５の直鎖状又は分岐状の炭化水素基を意味し、例えば、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ｓｅｃ－ペンチル基、ｔｅｒｔ－ペンチル基又はネオペンチル基が挙げられる。

[0030] 「炭素数１～６のアルキル基」とは、炭素数１～６の直鎖状又は分岐状の炭化水素基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ｓｅｃ－ペンチル基、ｔｅｒｔ－ペンチル

基、ネオペンチル基、１－メチルペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ｓｅｃ－ヘキシル基、ｔｅｒｔ－ヘキシル基又はネオヘキシル基が挙げられる。

[0031] 「炭素数３～６のシクロアルキル基」とは、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基を意味する。

[0032] 「１～３個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数３～６のシクロアルキル基」とは、上記の「炭素数３～６のシクロアルキル基」の１個～３個の水素原子が、それぞれ独立して、ハロゲン原子で置換されていてもよい基を意味し、例えば、シクロプロピル基、２－クロロシクロプロピル基、２－フルオロシクロプロピル基、２，２－ジフルオロシクロプロピル基、シクロブチル基、３，３－ジフルオロシクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基又は４，４－ジフルオロシクロヘキシル基が挙げられる。

[0033] 「炭素数１～３のアルコキシ基」とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基又はイソプロポキシ基を意味する。

[0034] 「１～５個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数１～３のアルコキシ基」とは、上記の「炭素数１～３のアルコキシ基」の１個～５個の水素原子が、それぞれ独立して、ハロゲン原子で置換されていてもよい基を意味し、例えば、メトキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、エトキシ基、２－クロロエトキシ基、２，２，２－トリフルオロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、プロポキシ基又はイソプロポキシ基が挙げられる。

[0035] 「１～３個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子、メトキシ基若しくはフェニル基、で置換されていてもよい炭素数１～６のアルキル基」とは、上記の「炭素数１～６のアルキル基」の１個～３個の水素原子が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、メトキシ基又はフェニル基で置換されていてもよい基を意味し、例えば、メチル基、フルオロメチル基、クロロメチル基、メトキシメチル基、ベンジル基、エチル基、２，２，２－トリフルオロエチ

ル基、２－フェニルエチル基、プロピル基、イソプロピル基、２－フェニルプロパン－２－イル基、ブチル基、イソブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、４－フェニルブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、ｓｅｃ－ヘキシル基又はｔｅｒｔ－ヘキシル基が挙げられる。

[0036] 「１～３個の水素原子がそれぞれ独立してフッ素原子、メトキシ基若しくはフェニル基、で置換されてもよい炭素数２～５のアルキル基」とは、上記の「炭素数２～５のアルキル基」の１個～３個の水素原子が、それぞれ独立して、フッ素原子、メトキシ基又はフェニル基で置換されていてもよい基を意味し、例えば、エチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、２－メトキシエチル基、２－フェニルエチル基、プロピル基、イソプロピル基、２－フェニルプロパン－２－イル基、ブチル基、イソブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、４－フェニルブチル基、ペンチル基、イソペンチル基が挙げられる。

[0037] 「アリール基」とは、単環式又は二環式の芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル基又はナフチル基（例えば、１－ナフチル基又は２－ナフチル基）が挙げられる。

[0038] 「ヘテロアリール基」とは、環構成原子として窒素原子、酸素原子及び酸化されていてもよい硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を１個～４個含有する、４員～７員の、単環式芳香族複素環基又は縮合芳香族複素環基を意味する。例えば、フリル基（例えば、２－フリル基又は３－フリル基）、チエニル基（例えば、２－チエニル基又は３－チエニル基）、ピリジル基（例えば、２－ピリジル基、３－ピリジル基又は４－ピリジル基）、ピリミジニル基（例えば、２－ピリミジニル基、４－ピリミジニル基、５－ピリミジニル基又は６－ピリミジニル基）、ピロリル基（例えば、１－ピロリル基、２－ピロリル基又は３－ピロリル基）、イミダゾリル基（例えば、１－イミダゾリル基、２－イミダゾリル基、４－イミダゾリル基又は５－イミダゾリル基）、ピラゾリル基（例えば、１－ピラゾリル基、３－ピラゾリル基又は４－ピラゾリル基）、チアゾリル基（例えば、２－チアゾリル基、４－チアゾリル基又は５－チアゾリル基）、イソチアゾリル基（例えば、３－イソチアゾリル

基、４－イソチアゾリル基又は５－イソチアゾリル基）、オキサゾリル基（例えば、２－オキサゾリル基、４－オキサゾリル基又は５－オキサゾリル基）、イソオキサゾリル基（例えば、３－イソオキサゾリル基、４－イソオキサゾリル基又は５－イソオキサゾリル基）、オキサジアゾリル基（例えば、１，２，４－オキサジアゾール－５－イル基又は１，３，４－オキサジアゾール－２－イル基）、チアジアゾリル基（例えば、１，３，４－チアジアゾール－２－イル基）、トリアゾリル（例えば、１，２，４－トリアゾール－１－イル基、１，２，４－トリアゾール－３－イル基、１，２，３－トリアゾール－１－イル基、１，２，３－トリアゾール－２－イル基又は１，２，３－トリアゾール－４－イル基）、テトラゾリル基（例えば、テトラゾール－１－イル基又はテトラゾール－５－イル基）、トリアジニル基（例えば、１，２，４－トリアジン－１－イル基又は１，２，４－トリアジン－３－イル基）、キノリル基（例えば、２－キノリル基、３－キノリル基、４－キノリル基又は６－キノリル基）、イソキノリル基（例えば、３－イソキノリル基）、キナゾリル基（例えば、２－キナゾリル基又は４－キナゾリル基）、ベンゾフリル基（例えば、２－ベンゾフリル基又は３－ベンゾフリル基）、ベンゾチエニル基（例えば、２－ベンゾチエニル基又は３－ベンゾチエニル基）、ベンズオキサゾリル基（例えば、２－ベンズオキサゾリル基）、ベンゾチアゾリル基（例えば、２－ベンゾチアゾリル基）、ベンズイミダゾリル基（例えば、ベンズイミダゾール－１－イル基、ベンズイミダゾール－２－イル基又はベンズイミダゾール－５－イル基）、インドリル基（例えば、インドール－１－イル基、インドール－２－イル基、インドール－３－イル基又はインドール－５－イル基）、インダゾリル基（例えば、１Ｈ－インダゾール－３－イル基）、ピロロピラジニル基（例えば、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル基又は１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル基）、イミダゾピリジル基（例えば、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル基、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル基又は２Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル基）、イミダゾピ

ラジニル基（例えば、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル基）、ピラゾロピリジル基（例えば、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル基）又はピラゾロチエニル基（例えば、２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］チオフェン－２－イル基）が挙げられる。

[0039] 「１又は２個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数１～３のアルコキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいアリール基」とは、上記の「アリール基」の１個又は２個の水素原子が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数１～３のアルコキシ基、ヒドロキシ基又はシアノ基で置換されていてもよい基を意味し、例えば、フェニル基、ナフチル基（例えば、１－ナフチル基又は２－ナフチル基）、フルオロフェニル基（例えば、２－フルオロフェニル基、３－フルオロフェニル基又は４－フルオロフェニル基）、クロロフェニル基（例えば、２－クロロフェニル基又は３－クロロフェニル基）、ブロモフェニル基（例えば、２－ブロモフェニル基）、ヨードフェニル基（例えば、２－ヨードフェニル基）、ジフルオロフェニル基（例えば、２，３－ジフルオロフェニル基、３，４－ジフルオロフェニル基又は２，５－ジフルオロフェニル基）、ジクロロフェニル基（例えば、２，３－ジクロロフェニル基、３，４－ジクロロフェニル基又は２，５－ジクロロフェニル基）、クロロフルオロフェニル基（例えば、４－クロロ－３－フルオロフェニル基）、トリフルオロメチルフェニル基（例えば、２－トリフルオロメチルフェニル基、３－トリフルオロメチルフェニル基、４－トリフルオロメチルフェニル基）、メトキシフェニル基（例えば、２－メトキシフェニル基、３－メトキシフェニル基又は４－メトキシフェニル基）、エトキシフェニル基（例えば、２－エトキシフェニル基又は３－メトキシフェニル基）、プロポキシフェニル基（例えば、２－プロポキシフェニル基）、イソプロポキシフェニル基（例えば、２－イソプロポキシフェニル基又は３－イソプロポキシフェニル基）、クロロメトキシフェニル基（例えば、３－クロロ－４－メトキシフェニル基）、フルオロメトキシフェニル基（例えば、３－フルオロ

－４－メトキシフェニル基）、ヒドロキシフェニル基（例えば、２－ヒドロキシフェニル基又は３－ヒドロキシフェニル基）、シアノフェニル基（例えば、２－シアノフェニル基、３－シアノフェニル基又は４－シアノフェニル基）、シアノフルオロフェニル基（例えば、４－シアノ－３－フルオロフェニル基）、フルオロナフチル基（例えば、２－フルオロナフタレン－１－イル基又は１－フルオロナフタレン－２－イル基）、クロロナフチル基（例えば、２－クロロナフタレン－１－イル基）、ブロモナフチル基（例えば、２－ブロモナフタレン－１－イル基）、メトキシナフチル基（例えば、２－メトキシナフタレン－１－イル基）又はエトキシナフチル基（例えば、２－エトキシナフタレン－１－イル基）等が挙げられる。

[0040] 「１個の水素原子がハロゲン原子、炭素数１～３のアルコキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基」とは、フェニル基の１個の水素原子が、ハロゲン原子、炭素数１～３のアルコキシ基、ヒドロキシ基又はシアノ基で置換されていてもよい基を意味し、例えば、フェニル基、フルオロフェニル基（例えば、２－フルオロフェニル基、３－フルオロフェニル基又は４－フルオロフェニル基）、クロロフェニル基（例えば、２－クロロフェニル基又は３－クロロフェニル基）、ブロモフェニル基（例えば、２－ブロモフェニル基）、ヨードフェニル基（例えば、２－ヨードフェニル基）、メトキシフェニル基（例えば、２－メトキシフェニル基、３－メトキシフェニル基又は４－メトキシフェニル基）、エトキシフェニル基（例えば、２－エトキシフェニル基又は３－メトキシフェニル基）、プロポキシフェニル基（例えば、２－プロポキシフェニル基）、イソプロポキシフェニル基（例えば、２－イソプロポキシフェニル基又は３－イソプロポキシフェニル基）、ヒドロキシフェニル基（例えば、２－ヒドロキシフェニル基又は３－ヒドロキシフェニル基）、シアノフェニル基（例えば、２－シアノフェニル基、３－シアノフェニル基又は４－シアノフェニル基）等が挙げられる。

[0041] 「１個の水素原子が、ハロゲン原子、メチル基若しくはシアノ基、で置換

されていてもよいヘテロアリール基」とは、上記の「ヘテロアリール基」の１個の水素原子が、ハロゲン原子、メチル基又はシアノ基で置換されていてもよい基を意味し、例えば、フリル基（例えば、２－フリル基又は３－フリル基）、チエニル基（例えば、２－チエニル基又は３－チエニル基）、ピリジル基（例えば、２－ピリジル基、３－ピリジル基又は４－ピリジル基）、ピリミジニル基（例えば、２－ピリミジニル基、４－ピリミジニル基、５－ピリミジニル基又は６－ピリミジニル基）、ピロリル基（例えば、１－ピロリル基、２－ピロリル基又は３－ピロリル基）、イミダゾリル基（例えば、１－イミダゾリル基、２－イミダゾリル基、４－イミダゾリル基又は５－イミダゾリル基）、ピラゾリル基（例えば、１－ピラゾリル基、３－ピラゾリル基又は４－ピラゾリル基）、チアゾリル基（例えば、２－チアゾリル基、４－チアゾリル基又は５－チアゾリル基）、イソチアゾリル基（例えば、３－イソチアゾリル基、４－イソチアゾリル基又は５－イソチアゾリル基）、オキサゾリル基（例えば、２－オキサゾリル基、４－オキサゾリル基又は５－オキサゾリル基）、イソオキサゾリル基（例えば、３－イソオキサゾリル基、４－イソオキサゾリル基又は５－イソオキサゾリル基）、オキサジアゾリル基（例えば、１，２，４－オキサジアゾール－５－イル基又は１，３，４－オキサジアゾール－２－イル基）、チアジアゾリル基（例えば、１，３，４－チアジアゾール－２－イル基）、トリアゾリル（例えば、１，２，４－トリアゾール－１－イル基、１，２，４－トリアゾール－３－イル基、１，２，３－トリアゾール－１－イル基、１，２，３－トリアゾール－２－イル基又は１，２，３－トリアゾール－４－イル基）、テトラゾリル基（例えば、テトラゾール－１－イル基又はテトラゾール－５－イル基）、トリアジニル基（例えば、１，２，４－トリアジン－１－イル基又は１，２，４－トリアジン－３－イル基）、キノリル基（例えば、２－キノリル基、３－キノリル基、４－キノリル基又は６－キノリル基）、イソキノリル基（例えば、３－イソキノリル基）、キナゾリル基（例えば、２－キナゾリル基又は４－キナゾリル基）、ベンゾフリル基（例えば、２－ベンゾフリル基又は３－ベ

ンゾフリル基）、ベンゾチエニル基（例えば、２－ベンゾチエニル基又は３－ベンゾチエニル基）、ベンズオキサゾリル基（例えば、２－ベンズオキサゾリル基）、ベンゾチアゾリル基（例えば、２－ベンゾチアゾリル基）、ベンズイミダゾリル基（例えば、ベンズイミダゾール－１－イル基、ベンズイミダゾール－２－イル基又はベンズイミダゾール－５－イル基）、インドリル基（例えば、インドール－１－イル基、インドール－２－イル基、インドール－３－イル基又はインドール－５－イル基）、インダゾリル基（例えば、１Ｈ－インダゾール－３－イル基）、ピロロピラジニル基（例えば、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル基又は１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル基）、イミダゾピリジル基（例えば、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル基、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル基又は２Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル基）、イミダゾピラジニル基（例えば、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル基）、ピラゾロピリジル基（例えば、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル基）、ピラゾロチエニル基（例えば、２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］チオフェン－２－イル基）、クロロフリル基（例えば、３－クロロフラン－２－イル基、４－クロロフラン－２－イル基又は５－クロロフラン－２－イル基）、クロロチエニル基（例えば、３－クロロチオフェン－２－イル基、４－クロロチオフェン－２－イル基、５－クロロチオフェン－２－イル基）、フルオロピリジル基（例えば、３－フルオロピリジン－２－イル基、４－フルオロピリジン－２－イル基、５－フルオロピリジン－２－イル基又は６－フルオロピリジン－２－イル基）、クロロピリジル基（例えば、３－クロロピリジン－２－イル基）、クロロピリミジニル基（例えば、２－クロロピリミジン－４－イル基）、クロロキノリル基（例えば、３－クロロキノリン－２－イル基）、メチルピラゾリル基（例えば、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル基）、メチルフリル基（例えば、３－メチルフラン－２－イル基）、メチルピリジル基（２－メチルピリジン－４－イル基）又はシアノピリジル基（２－シアノピリジン－４－イル基）等が

挙げられる。

[0042] 「１個の水素原子がハロゲン原子、メトキシ基、エトキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基」とは、フェニル基の１個の水素原子が、ハロゲン原子、メトキシ基、エトキシ基、ヒドロキシ基又はシアノ基で置換されていてもよい基を意味し、例えば、フェニル基、フルオロフェニル基（例えば、２－フルオロフェニル基、３－フルオロフェニル基又は４－フルオロフェニル基）、クロロフェニル基（例えば、２－クロロフェニル基又は３－クロロフェニル基）、ブロモフェニル基（例えば、２－ブロモフェニル基）、ヨードフェニル基（例えば、２－ヨードフェニル基）、メトキシフェニル基（例えば、２－メトキシフェニル基、３－メトキシフェニル基又は４－メトキシフェニル基）、エトキシフェニル基（例えば、２－エトキシフェニル基又は３－メトキシフェニル基）、ヒドロキシフェニル基（例えば、２－ヒドロキシフェニル基又は３－ヒドロキシフェニル基）、シアノフェニル基（例えば、２－シアノフェニル基、３－シアノフェニル基又は４－シアノフェニル基）等が挙げられる。

[0043] 「１又は２個の水素原子がフッ素原子で置換されてもよい炭素数３～６のシクロアルキル基」とは、上記の「炭素数３～６のシクロアルキル基」の１個又は２個の水素原子が、フッ素原子で置換されていてもよい基を意味し、例えば、シクロプロピル基、２－フルオロシクロプロピル基、２，２－ジフルオロシクロプロピル基、シクロブチル基、３，３－ジフルオロシクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基又は４，４－ジフルオロシクロヘキシル基が挙げられる。

[0044] 「１個の水素原子がフッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基」とは、フェニル基の１個の水素原子が、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ基又はシアノ基で置換されていてもよい基を意味し、例えば、フェニル基、フルオロフェニル基（例えば、２－フルオロフェニル基、３－フルオロフェニル基又は４－フルオロフェニル基）、クロロフェニル基（例え

ば、２－クロロフェニル基又は３－クロロフェニル基）、トリフルオロメチルフェニル基（例えば、２－トリフルオロメチルフェニル基、３－トリフルオロメチルフェニル基、４－トリフルオロメチルフェニル基）、メトキシフェニル基（例えば、２－メトキシフェニル基、３－メトキシフェニル基又は４－メトキシフェニル基）、シアノフェニル基（例えば、２－シアノフェニル基、３－シアノフェニル基又は４－シアノフェニル基）等が挙げられる。

[0045] 「Ｘ及びＹは、それぞれ独立して、Ｎ又はＣＨを表し、Ｚは、Ｎ又はＣＲ^{7}を表すが、Ｘ、Ｙ及びＺが、同時にＮを表すことはなく、同時にＮ以外の基を表すこともなく」とは、Ｘ～Ｚの組み合わせが、Ｘ＝Ｎ、Ｙ＝Ｎ、かつ、Ｚ＝ＣＲ^{7}であるか、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝Ｎ、かつ、Ｚ＝ＣＲ^{7}であるか、Ｘ＝Ｎ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝ＣＲ^{7}であるか、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝Ｎであるか、Ｘ＝Ｎ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝Ｎであるか、又は、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝Ｎ、かつ、Ｚ＝Ｎを意味する。

[0046] 上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体において、Ｒ^{1}及びＲ^{4}は、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、イソプロポキシ基、トリフルオロメトキシ基又はシアノ基であることが好ましく、塩素原子であることがさらに好ましい。

[0047] Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}及びＲ^{6}は、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子又は塩素原子であることが好ましく、水素原子であることがさらに好ましい。

[0048] Ｘ～Ｚの組み合わせは、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝Ｎ、かつ、Ｚ＝ＣＲ^{7}であるか、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝Ｎであるか、Ｘ＝Ｎ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝ＣＨであるか、又は、Ｘ＝Ｎ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝Ｎであることが好ましい。

[0049] Ｒ^{7}は水素原子、フッ素原子、メチル基、メトキシ基又はヒドロキシ基であることが好ましく、水素原子又はフッ素原子であることがさらに好ましい。

[0050] Ｒ^{8}は、水素原子又はメチル基であることが好ましく、水素原子であることがさらに好ましい。

[0051] Ａは、Ｓ（＝Ｏ）$_2$であることが好ましい。

[0052] Ｒ^{9}は、ジメチルアミノ基、ベンジル基、炭素数３～６のシクロアルキル基、１個の水素原子が、ハロゲン原子、炭素数１～３のアルコキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基、又は、１個の水素原子が、ハロゲン原子、メチル基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいヘテロアリール基であることが好ましく、ジメチルアミノ基、炭素数３～６のシクロアルキル基、２－チエニル基、５－クロロ－２－チエニル基、３－チエニル基、２－フリル基、３－フリル基、２－ベンゾチエニル基、又は、１個の水素原子が、ハロゲン原子、炭素数１～３のアルコキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基であることがさらに好ましい。ここで、「ジメチルアミノ基、ベンジル基、炭素数３～６のシクロアルキル基、１個の水素原子が、ハロゲン原子、炭素数１～３のアルコキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基、又は、１個の水素原子が、ハロゲン原子、メチル基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいヘテロアリール基」は、ジメチルアミノ基、ベンジル基、炭素数３～６のシクロアルキル基、フェニル基（該フェニル基は、１個の水素原子が、ハロゲン原子、炭素数１～３のアルコキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよい。）、又は、ヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、１個の水素原子が、ハロゲン原子、メチル基若しくはシアノ基、で置換されていてもよい。）と同義であり、「ジメチルアミノ基、炭素数３～６のシクロアルキル基、２－チエニル基、５－クロロ－２－チエニル基、３－チエニル基、２－フリル基、３－フリル基、２－ベンゾチエニル基、又は、１個の水素原子が、ハロゲン原子、炭素数１～３のアルコキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基」は、ジメチルアミノ基、炭素数３～６のシクロアルキル基、２－チエニル基、５－クロロ－２－チエニル基、３－チエニル基、２－フリル基、３－フリル基、２－ベンゾチエニル基、又は、フェニル基（該フェニル基は、１個の水素原子が、ハロゲン原子、炭素数１～３のアルコキシ

基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよい。）と同義である。また、別の実施形態では、エトキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、２－チアゾリル基、４－チアゾリル基、２－チエニル基、３－チエニル基、２－ピリジル基、２－フリル基、１～３個の水素原子がそれぞれ独立してフッ素原子、メトキシ基若しくはフェニル基、で置換されてもよい炭素数２～５のアルキル基、１又は２個の水素原子がフッ素原子で置換されてもよい炭素数３～６のシクロアルキル基、又は、１個の水素原子がフッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基であることが好ましい。ここで、「エトキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、２－チアゾリル基、４－チアゾリル基、２－チエニル基、３－チエニル基、２－ピリジル基、２－フリル基、１～３個の水素原子がそれぞれ独立してフッ素原子、メトキシ基若しくはフェニル基、で置換されてもよい炭素数２～５のアルキル基、１又は２個の水素原子がフッ素原子で置換されてもよい炭素数３～６のシクロアルキル基、又は、１個の水素原子がフッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基」は、エトキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、２－チアゾリル基、４－チアゾリル基、２－チエニル基、３－チエニル基、２－ピリジル基、２－フリル基、炭素数２～５のアルキル基（該アルキル基は、１～３個の水素原子がそれぞれ独立してフッ素原子、メトキシ基若しくはフェニル基、で置換されてもよい。）、炭素数３～６のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、１又は２個の水素原子がフッ素原子で置換されてもよい。）、又は、フェニル基（該フェニル基は、１個の水素原子がフッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよい。）と同義である。

[0053] R^{10}は、水素原子、メチル基、ヒドロキシ基又はアミノ基であることが好ましく、水素原子であることがさらに好ましい。

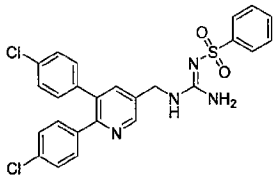
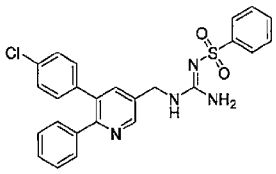
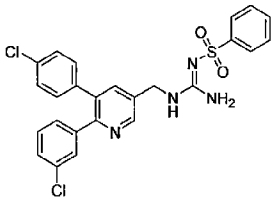
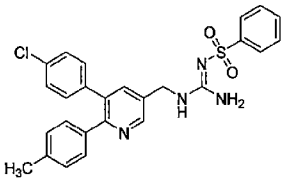
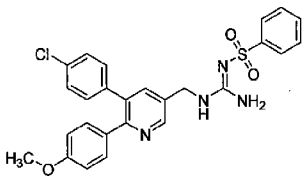
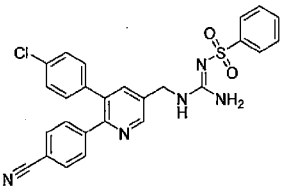
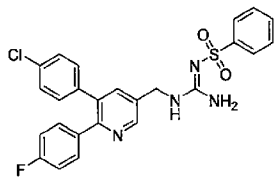
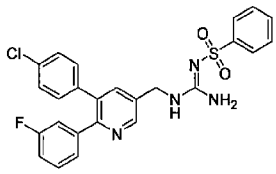
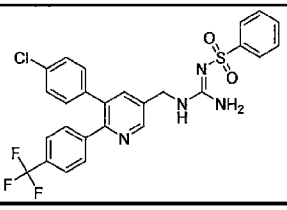
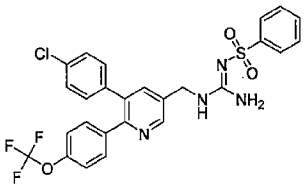
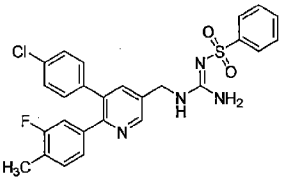
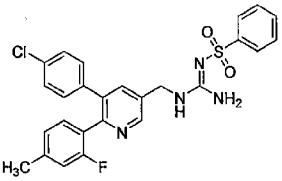
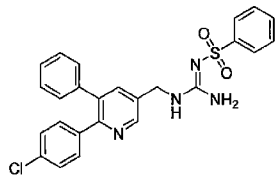
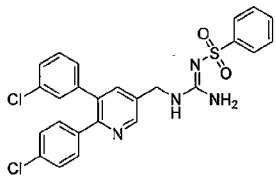
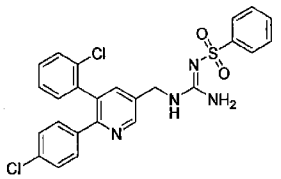
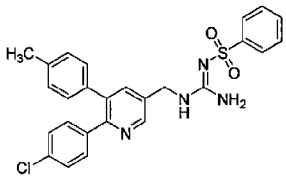
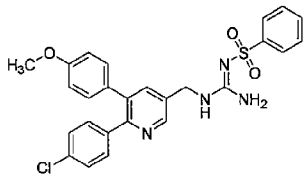
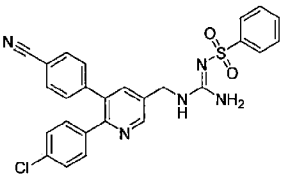
[0054] なお、本発明の好ましい形態は、任意に組み合わせてもよい。

[0055] 上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体の好ましい化合物の具体

例を表１－１～表１－６に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0056] [表1-1]

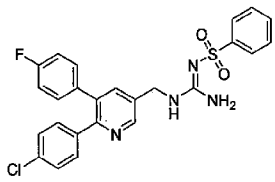
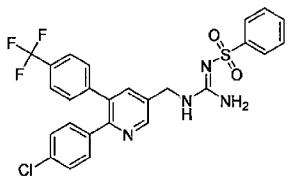
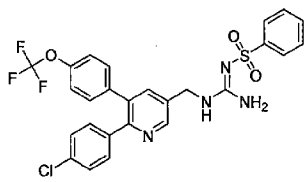
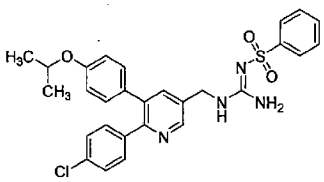
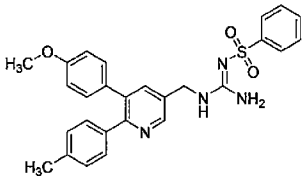
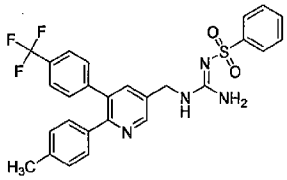
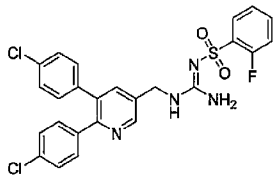
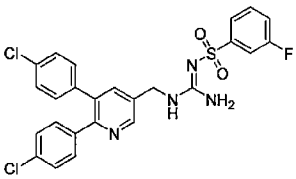
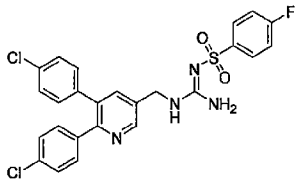
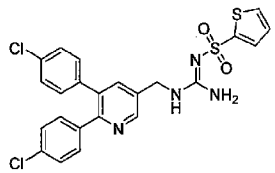
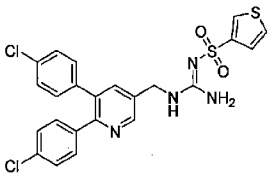
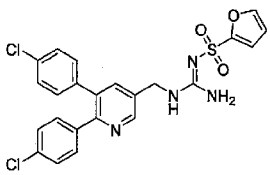
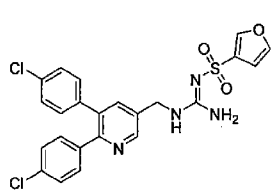
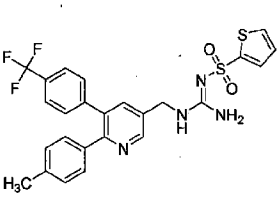
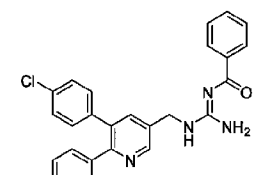
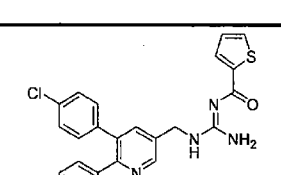
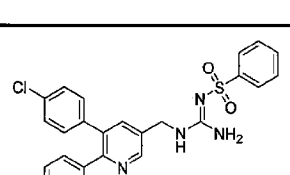
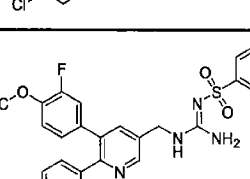
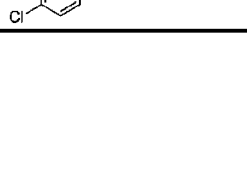
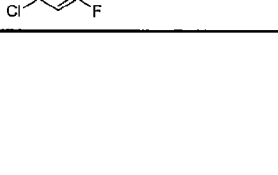
【表１－１】

構造式	構造式	構造式
		
		
		
		
		
		

[0057]

[表1-2]

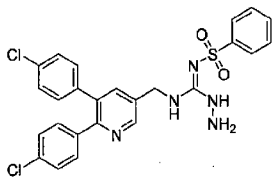
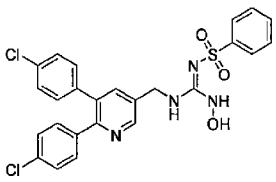
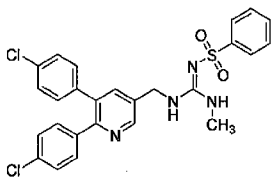
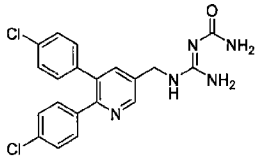
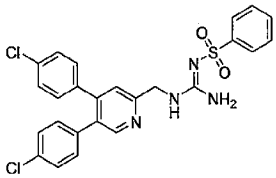
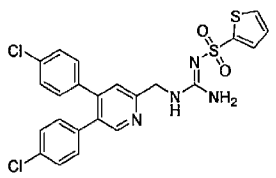
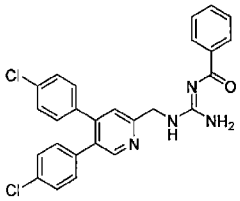
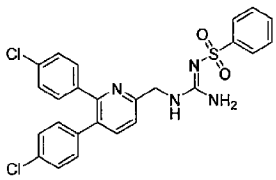
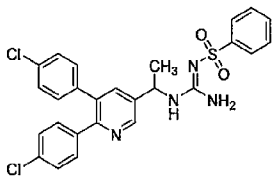
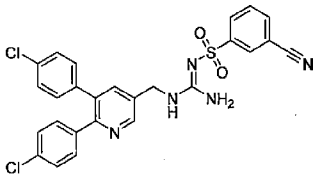
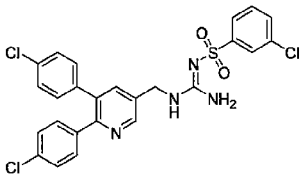
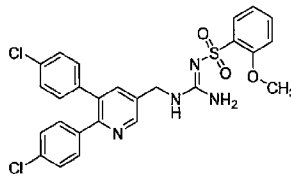
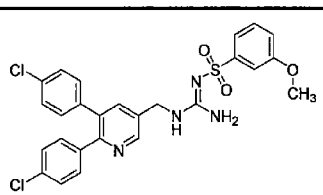
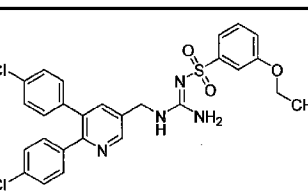
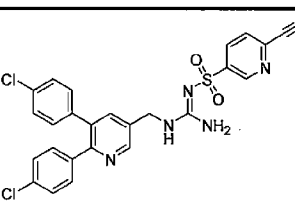
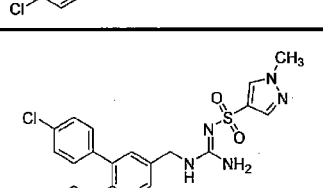
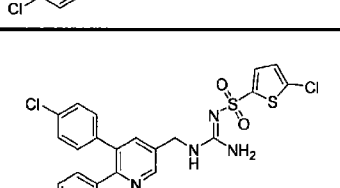
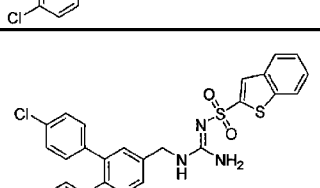
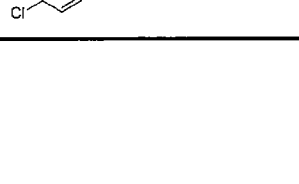
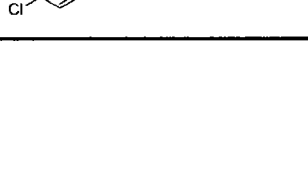
【表１－２】

構造式	構造式	構造式
		
		
		
		
		
		
		

[0058]

[表1-3]

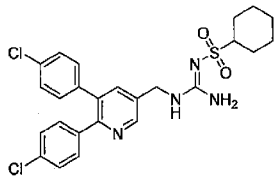
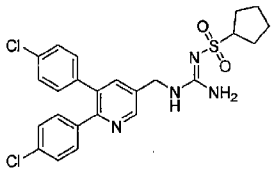
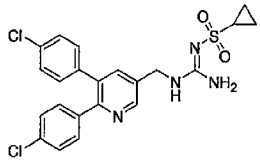
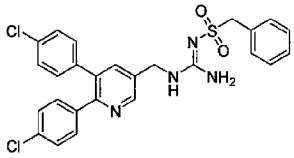
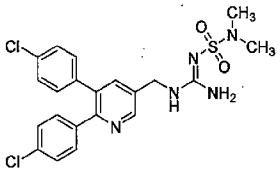
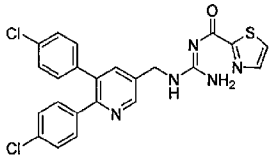
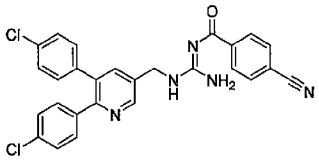
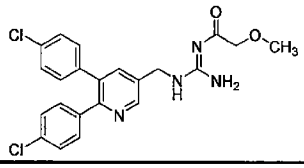
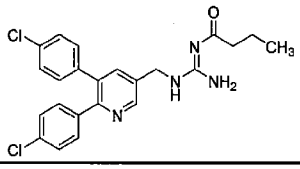
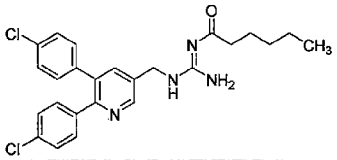
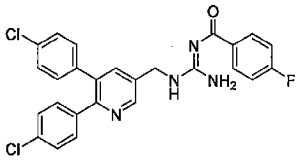
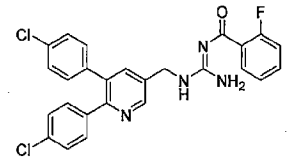
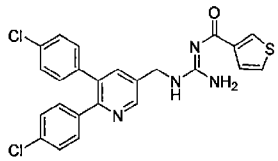
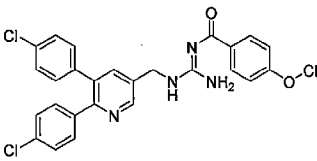
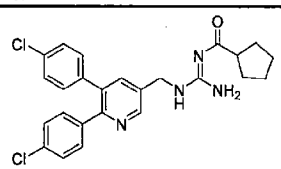
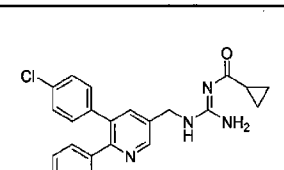
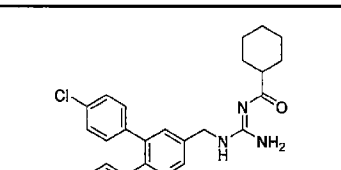
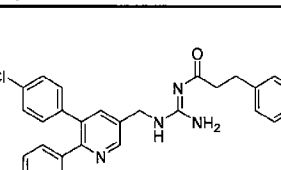
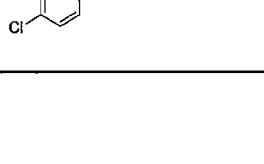
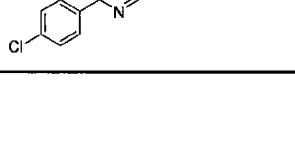
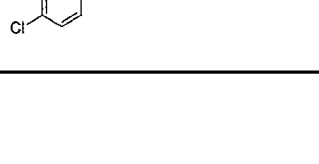
【表１－３】

構造式	構造式	構造式
		
		
		
		
		
		
		

[0059]

[表1-4]

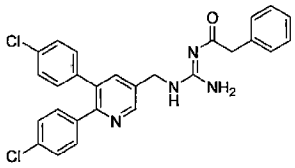
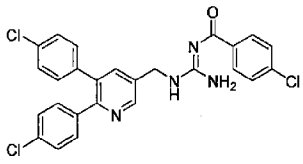
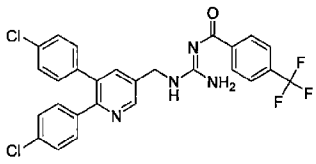
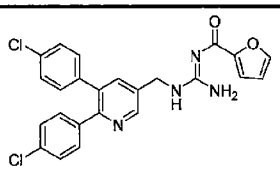
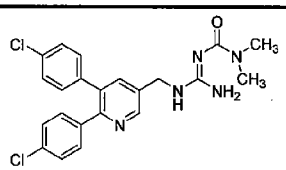
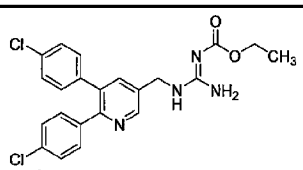
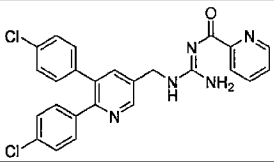
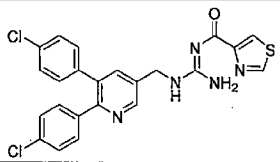
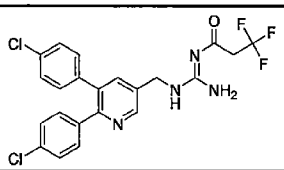
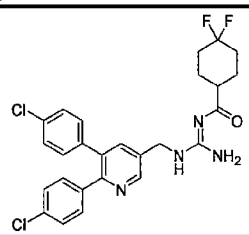
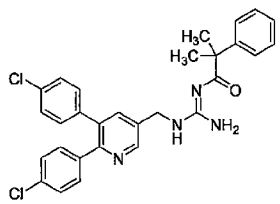
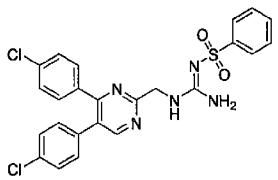
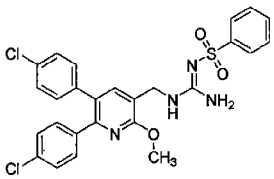
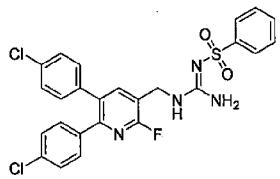
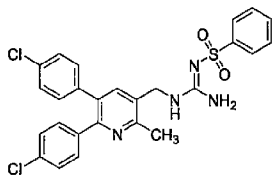
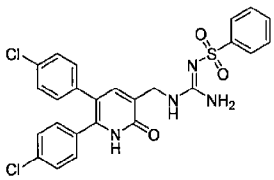
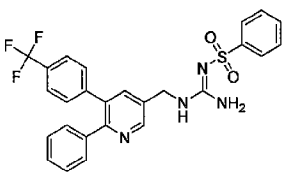
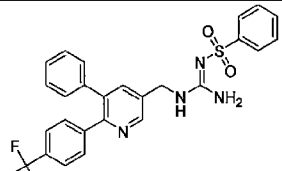
【表１－４】

構造式	構造式	構造式
		
		
		
		
		
		
		

[0060]

[表1-5]

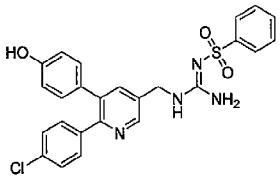
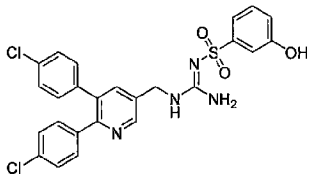
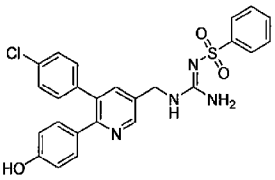
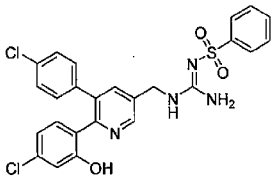
【表１－５】

構造式	構造式	構造式
		
		
		
		
		
		

[0061]

[表1-6]

【表１－６】

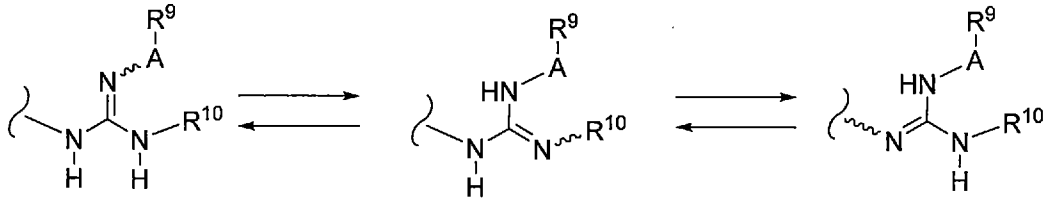
構造式	構造式	構造式
		
		

[0062] 表１－１～表１－６に記載される化合物は、その薬理学的に許容される塩も包含する。

[0063] 上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体は、光学異性体又はジアステレオマーが存在する場合があるが、上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体は、単一異性体のみならず、ラセミ体及びジアステレオマー混合物も包含する。

[0064] また、上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体には、置換基の種類によっては他の互変異性体や幾何異性体が存在する場合もある。本明細書中、それらの異性体の一形態のみで記載することがあるが、本発明にはこれらの異性体も包含し、異性体の分離したもの、あるいは混合物も包含する。例えば、上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体のグアニジン部位においては、以下のスキーム１に示す、二重結合の位置が異なる３つの異性体が存在しうる。更に、各々の異性体において、二重結合の幾何配置に基づくＥ-異性体及びＺ-異性体が存在しうる。本発明は、これらの全ての異性体を包含する。

[化3]



スキーム１

（式中の構造は、上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体のグアニジン部位を部分的に表記したものである。波線で記載した結合はＥ体、Ｚ体いずれの配置も取りうることを示す。）

[0065] また、本発明は、上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体のプロドラッグが含まれる。上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体のプロドラッグとは、生体内で酵素的又は化学的に、上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体に変換される化合物である。上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体のプロドラッグの活性本体は、上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体であるが、上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体のプロドラッグそのものが活性を有していてもよい。

[0066] 上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体のプロドラッグを形成する基としては、公知文献（例えば、「医薬品の開発」、広川書店、１９９０年、第７巻、ｐ．１６３－１９８及びＰｒｏｇｒｅｓｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、第５巻、１９８５年、ｐ．２１５７－２１６１）に記載の基が挙げられる。

[0067] 上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体の「薬理学的に許容される塩」としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩若しくはリン酸塩等の無機酸塩又はシュウ酸塩、マロン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、グルタル酸塩、マンデル酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸

塩、カンファースルホン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩若しくはケイ皮酸塩等の有機酸塩が挙げられるが、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩又はメタンスルホン酸塩が好ましい。

[0068] 上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体に包含される。

[0069] 上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体は、薬学的に許容され得る共結晶又は共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶又は共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性（例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性又は安定性）を持つ、室温で二種又はそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶又は共結晶塩は、公知の共結晶化法に従い製造することができる。

[0070] 上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩は、無水物、水和物又は溶媒和物を形成してもよい。

[0071] 上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体は、一つ以上の同位元素で標識されていてもよく、標識される同位元素としては、例えば、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ及び／又は^{125}Ｉが挙げられる。

[0072] 上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体は、その基本骨格や置換基の種類に由来する特徴に基づいた適切な方法で製造することができる。なお、これらの化合物の製造に使用する出発物質と試薬は、一般に購入することができるか又は公知の方法で製造できる。

[0073] 上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体並びにその製造に使用する中間体及び出発物質は、公知の手段によって単離精製することができる。単離精製のための公知の手段としては、例えば、溶媒抽出、再結晶又はクロマトグラフィーが挙げられる。

[0074] 上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体が、光学異性体又は立体異性体を含有する場合には、公知の方法により、それぞれの異性体を単一化合物として得ることができる。公知の方法としては、例えば、結晶化、酵素

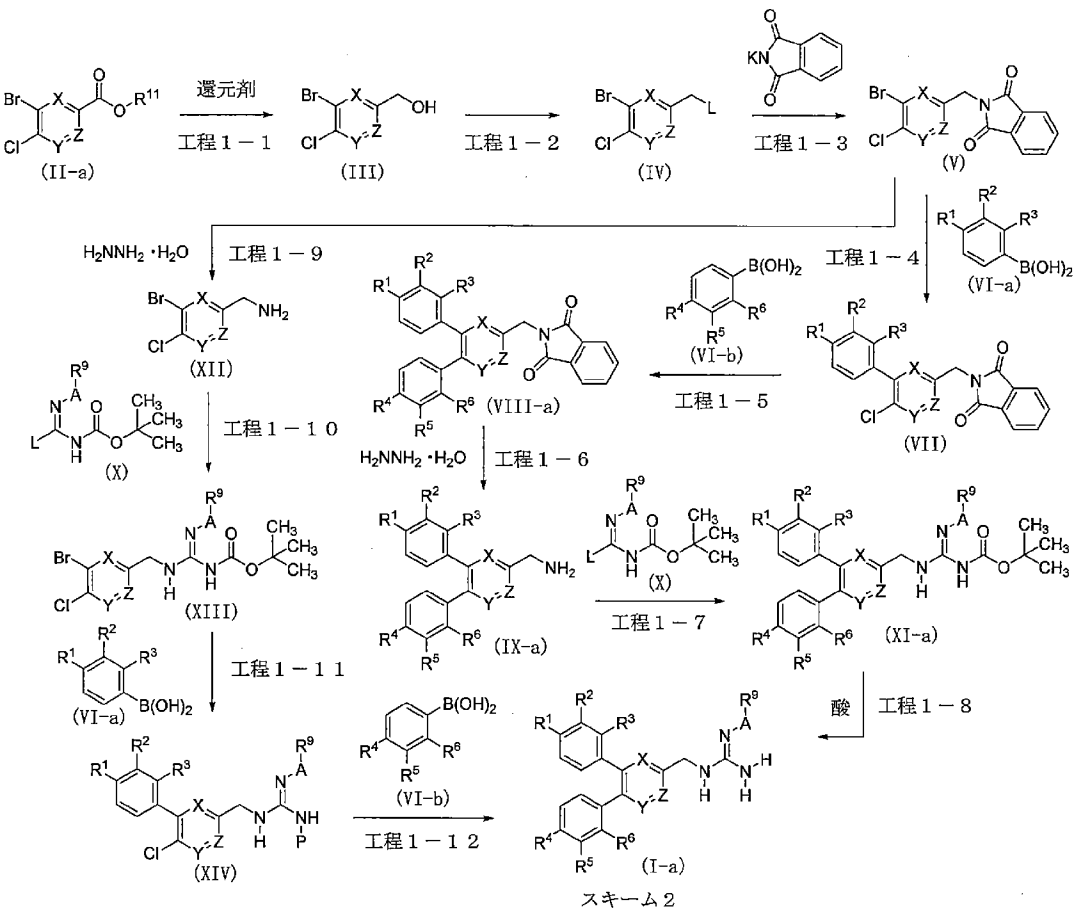
分割又はキラルクロマトグラフィーが挙げられる。

[0075] 以下、本発明化合物の代表的な製造法を説明する。なお、以下のスキーム中の化合物は、塩を形成している場合も含み、このような塩としては、例えば、上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体における塩と同様のものが用いられる。本発明の製造方法は以下に示した例には限定されない。

[0076] 製造方法１

上記の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体（以下、グアニジン誘導体（Ｉ））において、Ｒ[8]及びＲ[10]が水素原子であるグアニジン誘導体（Ｉ－ａ）は、例えば、スキーム２に記載の方法により得ることができる。

[化4]



スキーム２

[式中、Ｒ[11]は、カルボキシル基の保護基を表し、Ｌは、それぞれ独立して、脱離基を表し、Ｐは、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基又は水素原子を表し、その他の各記号は、上記の定義と同義である。]

[0077] Ｒ[11]は、カルボキシル基の保護基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基又はベンジル基が挙げられる。

[0078] Ｌは、脱離基であり、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子等のハロゲン原子、メチルチオ基、エチルチオ基若しくはドデシルチオ基等の炭素数１～１２のアルキルチオ基、フェノキシ基等のアリールオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基若しくはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルアミノ基等のアルキルスルホニルアミノ基又はイミダゾール－１－イル基若しくはピラゾール－１－イル基等のアゾリル基が挙げられる。

[0079] （工程１－１）

ヘテロアリールメチルアルコール誘導体（ＩＩＩ）は、ヘテロアリールエステル誘導体（ＩＩ－ａ）の還元反応により得ることができる。

[0080] 還元反応に用いる還元剤としては、例えば、水素化リチウムアルミニウム若しくは水素化ジイソブチルアルミニウム等のアルミニウム系還元剤又は水素化ホウ素ナトリウム若しくは水素化ホウ素リチウム等のホウ素系還元剤が挙げられるが、水素化リチウムアルミニウム又は水素化ジイソブチルアルミニウム等のアルミニウム系還元剤が好ましい。

[0081] 還元反応に用いる還元剤の量は、ヘテロアリールエステル誘導体（ＩＩ－ａ）に対して０．３～１００当量が好ましく、０．５～２０当量がより好ましい。

[0082] 還元反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール若しくはｔｅｒｔ－ブチルアルコール等のアルコール系溶媒、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（以下、ＤＭＦ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（以下、ＤＭＡ）若しくはジメチルスルホキシド（以下、ＤＭＳＯ）等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテ

ル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒又はトルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒が好ましい。

[0083] 還元反応の反応温度は、－１００℃～２００℃が好ましく、－５０℃～５０℃がより好ましい。

[0084] 還元反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～３０時間が好ましい。

[0085] 還元反応に用いるヘテロアリールエステル誘導体（ＩＩ－ａ）は、購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準じた方法で製造することができる。

[0086] （工程１－２）

ヘテロアリール誘導体（ＩＶ）は、ヘテロアリールメチルアルコール誘導体（ＩＩＩ）のハロゲン化反応により得ることができる。また、別法として、ヘテロアリールメチルアルコール誘導体（ＩＩＩ）のスルホニル化反応によっても得ることができる。

[0087] ハロゲン化反応に用いるハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化オキサリル、五塩化リン又は塩化ホスホリルが挙げられるが、塩化チオニルが好ましい。

[0088] ハロゲン化反応に用いるハロゲン化剤の量は、ヘテロアリールメチルアルコール誘導体（ＩＩＩ）に対して０．５～１０００当量が好ましく、０．８～１００当量がより好ましい。

[0089] ハロゲン化反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン若しくはピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン又はピリジン等の有機塩基が好ましい。

[0090] ハロゲン化反応は、所望により反応溶媒を用いてもよい。用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール若しくはｔｅｒｔ－ブチルアルコール等のアルコール系溶媒、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ピリジン若しくは２，６－ルチジン等の塩基性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられる。

[0091] ハロゲン化反応の反応温度は、－１００℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

[0092] ハロゲン化反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～３０時間が好ましい。

[0093] スルホニル化反応に用いるスルホニル化剤としては、例えば、塩化メタンスルホニル、塩化ｐ－トルエンスルホニル又はトリフルオロメタンスルホン酸無水物が挙げられるが、塩化メタンスルホニルが好ましい。

[0094] スルホニル化反応に用いるスルホニル化剤の量は、ヘテロアリールメチルアルコール誘導体（ＩＩＩ）に対して０．５～１００当量が好ましく、０．８～１０当量がより好ましい。

[0095] スルホニル化反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン若しくはピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン又はピリジン等の有機塩基が好ましい。

[0096] スルホニル化反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール若しくはｔｅｒｔ－ブ

チルアルコール等のアルコール系溶媒、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ピリジン若しくは２，６－ルチジン等の塩基性溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ピリジン又は２，６－ルチジン等の塩基性溶媒が好ましい。

[0097] スルホニル化反応の反応温度は、－１００℃～２００℃が好ましく、－５０℃～５０℃がより好ましい。

[0098] スルホニル化反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～３０時間が好ましい。

[0099]（工程１－３）

Ｎ－（ヘテロアリールメチル）フタルイミド誘導体（Ｖ）は、ヘテロアリール誘導体（ＩＶ）とフタルイミドカリウムとの置換反応により得ることができる。

[0100] 置換反応に用いるフタルイミドカリウムの量は、ヘテロアリール誘導体（ＩＶ）に対して０．５～１００当量が好ましく、０．８～１０当量がより好ましい。

[0101] 置換反応に用いる反応溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール若しくはｔｅｒｔ－ブチルアルコール等のアルコール系溶媒、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、、ＤＭＡ又はＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒が好ましい。

[0102] 置換反応の反応温度は、－３０℃～３００℃が好ましく、０℃～１５０℃がより好ましい。

[0103] 置換反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～３０時間が好

ましい。

[0104] （工程１－４）

フェニルヘテロアリール誘導体（ＶＩＩ）は、金属触媒及び塩基存在下、Ｎ－（ヘテロアリールメチル）フタルイミド誘導体（Ｖ）とフェニルボロン酸誘導体（ＶＩ－ａ）とのカップリング反応により得ることができる。

[0105] カップリング反応に用いるフェニルボロン酸誘導体（ＶＩ－ａ）の量は、Ｎ－（ヘテロアリールメチル）フタルイミド誘導体（Ｖ）に対して０．５～１０当量が好ましく、１～３当量がより好ましい。

[0106] カップリング反応に用いる金属触媒としては、例えば、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、塩化パラジウム（ＩＩ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）又はジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム（０）が挙げられるが、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物又はテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）が好ましい。

[0107] カップリング反応に用いる金属触媒の量は、Ｎ－（ヘテロアリールメチル）フタルイミド誘導体（Ｖ）に対して０．０１～５当量が好ましく、０．０２５～０．５当量がより好ましい。

[0108] カップリング反応は、さらに配位子を用いてもよい。用いる配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン、ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン又は２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチルが挙げられる。

[0109] カップリング反応に用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン若しくはＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウム等の無機塩基、リチウムヘキサメチルジシラジド若しくはリチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド若しくはカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド等の金

属アルコキシド又はそれらの混合物が挙げられるが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウム等の無機塩基が好ましい。

[0110] カップリング反応に用いる塩基の量は、Ｎ－（ヘテロアリールメチル）フタルイミド誘導体（Ｖ）に対して０．５～１０当量が好ましく、１～３当量がより好ましい。

[0111] カップリング反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類等に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル若しくはジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、ベンゼン若しくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル若しくはジメトキシエタン等のエーテル系溶媒又はベンゼン若しくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒が好ましい。

[0112] カップリング反応の反応温度は、０～２００℃が好ましく、５０～１５０℃がより好ましい。

[0113] カップリング反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、１～３０時間が好ましい。

[0114] カップリング反応に用いるフェニルボロン酸誘導体（ＶＩ－ａ）は、購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準じた方法で製造することができる。

[0115]（工程１－５）

ジフェニルヘテロアリール誘導体（ＶＩＩＩ－ａ）は、金属触媒及び塩基存在下、フェニルヘテロアリール誘導体（ＶＩＩ）とフェニルボロン酸誘導体（ＶＩ－ｂ）とのカップリング反応により得ることができる。本工程における、試薬、触媒、配位子、塩基、反応溶媒及び反応温度の条件は、工程１－４と同様である。

[0116] カップリング反応に用いるフェニルボロン酸誘導体（ＶＩ－ｂ）は、購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準じた方法で製造することができる。

[0117]（工程１－６）

ジフェニルヘテロアリールメチルアミン誘導体（ＩＸ－ａ）は、ヒドラジン一水和物存在下、ジフェニルヘテロアリール誘導体（ＶＩＩＩ－ａ）の脱保護反応により得ることができる。

[0118] 脱保護反応に用いるヒドラジン一水和物の量は、ジフェニルヘテロアリール誘導体（ＶＩＩＩ－ａ）に対して０．５～１００当量が好ましく、０．８～１０当量がより好ましい。

[0119] 脱保護反応に用いる反応溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール若しくはｔｅｒｔ－ブチルアルコール等のアルコール系溶媒、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール又はｔｅｒｔ－ブチルアルコール等のアルコール系溶媒が好ましい。

[0120] 脱保護反応の反応温度は、－３０℃～３００℃が好ましく、０℃～１５０℃がより好ましい。

[0121] 脱保護反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～３０時間が好ましい。

[0122]（工程１－７）

グアニジン誘導体（ＸＩ－ａ）は、ジフェニルヘテロアリールメチルアミン誘導体（ＩＸ－ａ）とグアニジノ化剤（Ｘ）とのグアニジノ化反応により得ることができる。

[0123] グアニジノ化反応に用いるグアニジノ化剤（Ｘ）の量は、ジフェニルヘテロアリールメチルアミン誘導体（ＩＸ－ａ）に対して０．５～１０当量が好ま

しく、１～３当量がより好ましい。

[0124] グアニジノ化反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン若しくはピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン又はピリジン等の有機塩基が好ましい。

[0125] グアニジノ化反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又は１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒が好ましい。

[0126] グアニジノ化反応の反応温度は、０～３００℃が好ましく、３０～２００℃がより好ましい。

[0127] グアニジノ化反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～３０時間が好ましい。

[0128] グアニジノ化反応に用いるグアニジノ化剤（Ｘ）は、購入することができるか又は公知の方法（例えば、Ｎｉｋｏｌａら、ＣｈｅｍＭｅｄＣｈｅｍ、２０１１年、第６巻、１７２７－１７３８）若しくはそれに準じた方法で製造することができる。

[0129] （工程１－８）

グアニジン誘導体（Ｉ－ａ）は、酸存在下、グアニジン誘導体（ＸＩ－ａ）の脱保護反応により得ることができる。

[0130] 脱保護反応に用いる酸としては、例えば、塩酸、１０重量％塩化水素／メ

タノール溶液、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素／酢酸エチル溶液、トリフルオロ酢酸又はフッ化水素酸が挙げられるが、４ｍｏｌ／Ｌ塩酸／酢酸エチル溶液又はトリフルオロ酢酸が好ましい。

[0131] 脱保護反応に用いる酸の量は、グアニジン誘導体（ＸＩ－ａ）に対して０．５～１０００当量が好ましく、１～１００当量がより好ましい。

[0132] 脱保護反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類等に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、メタノール若しくはエタノール等のアルコール系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒又はジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒が好ましい。

[0133] 脱保護反応の反応温度は、－７８～２００℃が好ましく、－２０～１００℃がより好ましい。

[0134] 脱保護反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～５０時間が好ましい。

[0135]（工程１－９）

ヘテロアリールメチルアミン誘導体（ＸＩＩ）は、ヒドラジン一水和物存在下、Ｎ－（ヘテロアリールメチル）フタルイミド誘導体（Ｖ）の脱保護反応により得ることができる。本工程における、試薬、反応溶媒及び反応温度の条件は、工程１－６と同様である。

[0136]（工程１－１０）

グアニジン誘導体（ＸＩＩＩ）は、ヘテロアリールメチルアミン誘導体（ＸＩＩ）とグアニジノ化剤（Ｘ）とのグアニジノ化反応により得ることができる。本工程における試薬、塩基、反応溶媒及び反応温度の条件は、工程１－７と同様である。

[0137] （工程１－１１）

フェニルヘテロアリール誘導体（ＸＩＶ）は、金属触媒及び塩基存在下、グアニジン誘導体（ＸＩＩＩ）とフェニルボロン酸誘導体（ＶＩ－ａ）とのカップリング反応により得ることができる。本工程における、試薬、触媒、配位子、塩基、反応溶媒及び反応温度の条件は、工程１－４と同様である。なお、本工程において、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基の脱保護反応が進行することがある。

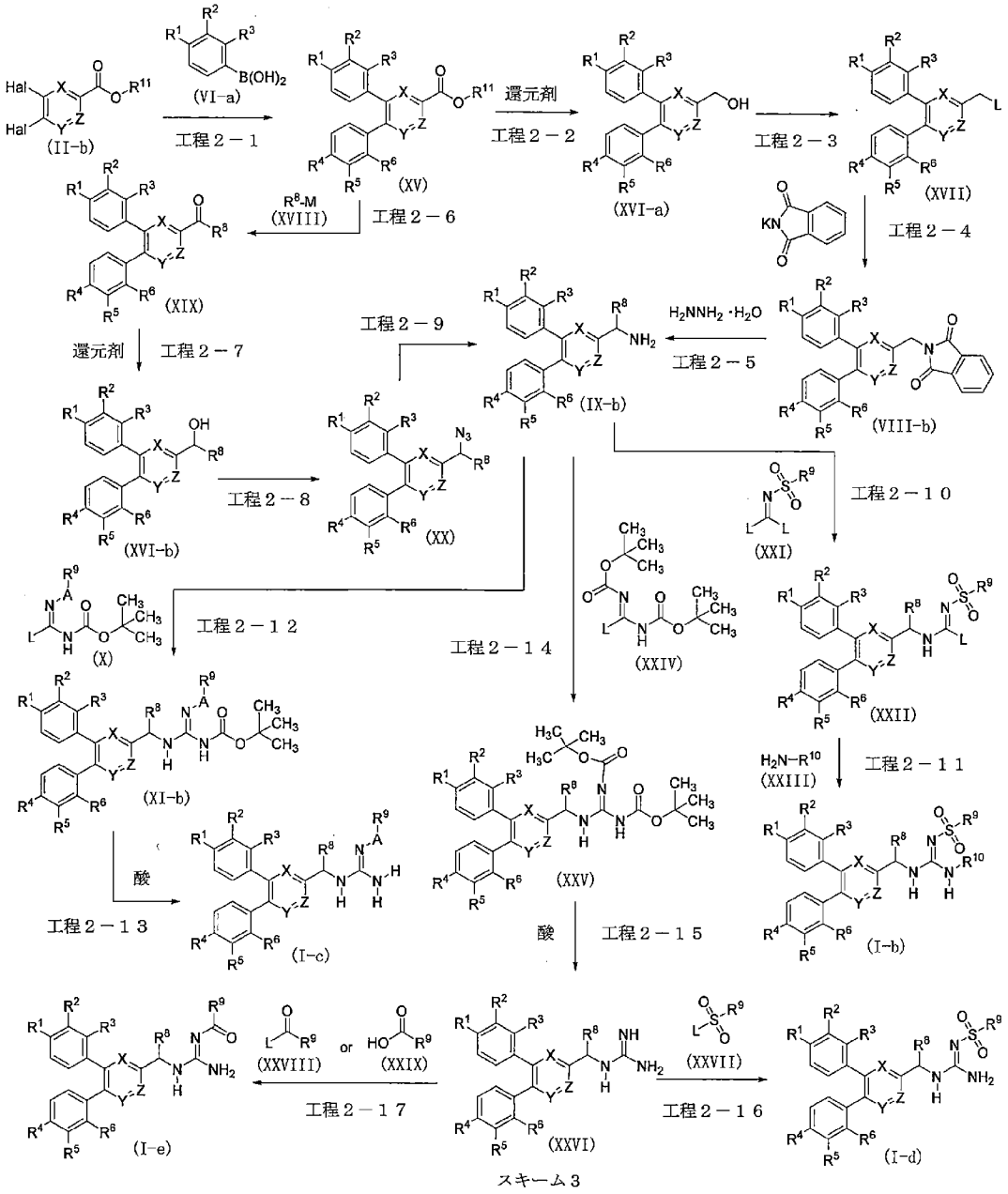
[0138] （工程１－１２）

グアニジン誘導体（Ｉ－ａ）は、金属触媒及び塩基存在下、フェニルヘテロアリール誘導体（ＸＩＶ）とフェニルボロン酸誘導体（ＶＩ－ｂ）とのカップリング反応により得ることができる。本工程における試薬、触媒、配位子、塩基、反応溶媒及び反応温度の条件は、工程１－５と同様である。なお、本工程において、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基の脱保護反応が進行することがある。

[0139] 製造方法２

グアニジン誘導体（Ｉ）において、R^1＝R^4、R^2＝R^5及びR^3＝R^6であるグアニジン誘導体（Ｉ－ｂ）、（Ｉ－ｃ）、（Ｉ－ｄ）又は（Ｉ－ｅ）は、例えば、スキーム３に記載の方法により得ることができる。

[化5]



スキーム３

[式中、Ｈａｌは、ハロゲン原子を表し、Ｒ^{8}－Ｍは、アルキル金属試薬を表し、その他の各記号は、上記の定義と同義である。]

[0140] Ｒ^{8}－Ｍとしては、例えば、アルキルリチウム、アルキルナトリウム、アルキルマグネシウムハライド又はアルキルアルミニウムが挙げられる。

[0141] （工程２－１）

ジフェニルヘテロアリール誘導体（ＸＶ）は、金属触媒及び塩基存在下、

ヘテロアリールエステル誘導体（ＩＩ－ｂ）とフェニルボロン酸誘導体（ＶＩ－ａ）とのカップリング反応により得ることができる。

[0142] カップリング反応に用いるフェニルボロン酸誘導体（ＶＩ－ａ）の量は、ヘテロアリールエステル誘導体（ＩＩ－ｂ）に対して０．５～１０当量が好ましく、２～５当量がより好ましい。

[0143] カップリング反応に用いる金属触媒としては、例えば、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、塩化パラジウム（ＩＩ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）又はジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム（０）が挙げられるが、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物又はテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）が好ましい。

[0144] カップリング反応に用いる金属触媒の量は、ヘテロアリールエステル誘導体（ＩＩ－ｂ）に対して０．０１～５当量が好ましく、０．０２５～０．５当量がより好ましい。

[0145] カップリング反応は、さらに配位子を用いることができる。用いる配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン、ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン又は２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチルが挙げられる。

[0146] カップリング反応に用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン若しくはＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウム等の無機塩基、リチウムヘキサメチルジシラジド若しくはリチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド若しくはカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド等の金属アルコキシド又はそれらの混合物が挙げられるが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウム等の無機塩基が好ましい。

[0147] カップリング反応に用いる塩基の量は、ヘテロアリールエステル誘導体（

ＩＩ－ｂ）に対して０．５～１０当量が好ましく、２～５当量がより好ましい。

[0148] カップリング反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類等に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル若しくはジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、ベンゼン若しくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル若しくはジメトキシエタン等のエーテル系溶媒又はベンゼン若しくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒が好ましい。

[0149] カップリング反応の反応温度は、０～２００℃が好ましく、５０～１５０℃がより好ましい。

[0150] カップリング反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、１～３０時間が好ましい。

[0151] カップリング反応に用いるヘテロアリールエステル誘導体（ＩＩ－ｂ）は、購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準じた方法で製造することができる。

[0152] （工程２－２）

ジフェニルヘテロアリールアルコール誘導体（ＸＶＩ－ａ）は、ジフェニルヘテロアリール誘導体（ＸＶ）の還元反応により得ることができる。本工程における、試薬、反応溶媒、反応温度及び反応時間の条件は、工程１－１と同様である。

[0153] （工程２－３）

ジフェニルヘテロアリール誘導体（ＸＶＩＩ）は、ジフェニルヘテロアリールアルコール誘導体（ＸＶＩ－ａ）のハロゲン化反応により得ることができる。また、別法として、ジフェニルヘテロアリールアルコール誘導体（Ｘ

ＶＩ－ａ）のスルホニル化反応によっても得ることができる。本工程における、試薬、反応溶媒、反応温度及び反応時間の条件は、工程１－２と同様である。

[0154]（工程２－４）

ジフェニルヘテロアリール誘導体（ＶＩＩＩ－ｂ）は、ジフェニルヘテロアリール誘導体（ＸＶＩＩ）とフタルイミドカリウムとの置換反応により得ることができる。本工程における、試薬、反応溶媒、反応温度及び反応時間の条件は、工程１－３と同様である。

[0155]（工程２－５）

ジフェニルヘテロアリールメチルアミン誘導体（ＩＸ－ｂ）は、ヒドラジン一水和物存在下、ジフェニルヘテロアリール誘導体（ＶＩＩＩ－ｂ）の脱保護反応により得ることができる。本工程における、試薬、反応溶媒、反応温度及び反応時間の条件は、工程１－６と同様である。

[0156]（工程２－６）

ジフェニルヘテロアリールケトン誘導体（ＸＩＸ）は、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩存在下、ジフェニルヘテロアリール誘導体（ＸＶ）へのアルキル金属試薬（ＸＶＩＩＩ）の求核付加反応により得ることができる。

[0157] 求核付加反応に用いるＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩の量は、ジフェニルヘテロアリール誘導体（ＸＶ）に対して０．２～３０当量が好ましく、０．５～５当量がより好ましい。

[0158] 求核付加反応に用いるアルキル金属試薬（ＸＶＩＩＩ）の量は、ジフェニルヘテロアリール誘導体（ＸＶ）に対して０．５～３０当量が好ましく、１．５～２０当量がより好ましい。

[0159] 求核付加反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル若しくはジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ベンゼン若しくはトル

エン等の芳香族炭化水素系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル又はジメトキシエタン等のエーテル系溶媒が好ましい。

[0160] 求核付加反応の反応温度は、－７８℃～１００℃が好ましく、－３０℃～５０℃がより好ましい。

[0161] 求核付加反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１０分間～１０時間が好ましい。

[0162] 求核付加反応に用いるアルキル金属試薬（ＸＶＩＩＩ）は、購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準じた方法で製造することができる。

[0163]（工程２－７）

ジフェニルヘテロアリールアルコール誘導体（ＸＶＩ－ｂ）は、ジフェニルヘテロアリールケトン誘導体（ＸＩＸ）の還元反応により得ることができる。

[0164] 還元反応に用いる試薬としては、例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化トリエチルホウ素リチウム又はボランテトラヒドロフラン錯体が挙げられるが、水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。

[0165] 還元反応に用いる試薬の量は、ジフェニルヘテロアリールケトン誘導体（ＸＩＸ）に対して０．２５～１００当量が好ましく、０．５～１０当量がより好ましい。

[0166] 還元反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル若しくはジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ベンゼン若しくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、メタノール若しくはエタノール等のアルコール系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、メタノール又はエタノール等のアルコール系溶媒が好ましい。

[0167] 還元反応の反応温度は、－７８℃～１００℃が好ましく、－３０℃～５０℃がより好ましい。

[0168] 還元反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１０分間～１０時間が好ましい。

[0169] （工程２－８）

アルキルアジド誘導体（ＸＸ）は、ジアザビシクロウンデセン存在下、ジフェニルヘテロアリールアルコール誘導体（ＸＶＩ－ｂ）とジフェニルリン酸アジドとのアジド化反応により得ることができる。

[0170] アジド化反応に用いるジアザビシクロウンデセンの量は、ジフェニルヘテロアリールアルコール誘導体（ＸＶＩ－ｂ）に対して０．５～１０当量が好ましく、２～５当量がより好ましい。

[0171] アジド化反応に用いるジフェニルリン酸アジドの量は、ジフェニルヘテロアリールアルコール誘導体（ＸＶＩ－ｂ）に対して０．５～１０当量が好ましく、２～５当量がより好ましい。

[0172] アジド化反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類等に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル若しくはジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ベンゼン若しくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ベンゼン又はトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒が好ましい。

[0173] アジド化反応の反応温度は、０～２００℃が好ましく、２０～１００℃がより好ましい。

[0174] アジド化反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、１～３０時間が好ましい。

[0175] （工程２－９）

ジフェニルヘテロアリールメチルアミン誘導体（ＩＸ－ｂ）は、アルキルアジド誘導体（ＸＸ）の還元反応により得ることができる。

[0176] 還元反応に用いる試薬としては、例えば、水素化アルミニウムリチウム、

トリフェニルホスフィン又はトリブチルホスフィンが挙げられるが、トリフェニルホスフィンが好ましい。

[0177] 還元反応に用いる試薬の量は、アルキルアジド誘導体（ＸＸ）に対して０．２５～１００当量が好ましく、０．５～１０当量がより好ましい。

[0178] 還元反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル若しくはジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ベンゼン若しくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、メタノール若しくはエタノール等のアルコール系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル又はジメトキシエタン等のエーテル系溶媒と水との混合溶媒が好ましい。

[0179] 還元反応の反応温度は、０～２００℃が好ましく、１０～１００℃がより好ましい。

[0180] 還元反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～３０時間が好ましい。

[0181] （工程２－１０）

カルバムイミド酸誘導体（ＸＸＩＩ）は、ジフェニルヘテロアリールメチルアミン誘導体（ＩＸ－ｂ）とカルボンイミド酸誘導体（ＸＸＩ）とのカルバムイミド化反応により得ることができる。

[0182] カルバムイミド化反応に用いるカルボンイミド酸誘導体（ＸＸＩ）の量は、ジフェニルヘテロアリールメチルアミン誘導体（ＩＸ－ｂ）に対して０．５～１０当量が好ましく、１～３当量がより好ましい。

[0183] カルバムイミド化反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン若しくはピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン又はピリジン等の有機塩基が好ましい。

[0184] カルバムイミド化反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又は１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒が好ましい。

[0185] カルバムイミド化反応の反応温度は、０～３００℃が好ましく、３０～２００℃がより好ましい。

[0186] カルバムイミド化反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～３０時間が好ましい。

[0187] カルバムイミド化反応に用いるカルボンイミド酸誘導体（ＸＸＩ）は、購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準じた方法で製造することができる。

[0188] （工程２－１１）

グアニジン誘導体（Ｉ－ｂ）は、カルバムイミド酸誘導体（ＸＸＩＩ）とアミン誘導体（ＸＸＩＩＩ）とのグアニジノ化反応により得ることができる。

[0189] グアニジノ化反応に用いるアミン誘導体（ＸＸＩＩＩ）の量は、カルバムイミド酸誘導体（ＸＸＩＩ）に対して０．５～１００当量が好ましく、１～２０当量がより好ましい。

[0190] グアニジノ化反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テ

トラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、アセトニトリル又はプロピオニトリル等のニトリル系溶媒が好ましい。

[0191] グアニジノ化反応の反応温度は、０～３００℃が好ましく、３０～２００℃がより好ましい。

[0192] グアニジノ化反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～３０時間が好ましい。

[0193] グアニジノ化反応に用いるアミン誘導体（ＸＸＩＩＩ）は、購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準じた方法で製造することができる。

[0194] （工程２－１２）

グアニジン誘導体（ＸＩ－ｂ）は、ジフェニルヘテロアリールメチルアミン誘導体（ＩＸ－ｂ）とグアニジノ化剤（Ｘ）とのグアニジノ化反応により得ることができる。本工程における、試薬、反応溶媒、反応温度及び反応時間の条件は、工程１－７と同様である。

[0195] （工程２－１３）

グアニジン誘導体（Ｉ－ｃ）は、酸存在下、グアニジン誘導体（ＸＩ－ｂ）の脱保護反応により得ることができる。本工程における、試薬、反応溶媒、反応温度及び反応時間の条件は、工程１－８と同様である。

[0196] （工程２－１４）

グアニジン誘導体（ＸＸＶ）は、ジフェニルヘテロアリールメチルアミン誘導体（ＩＸ－ｂ）とグアニジノ化剤（ＸＸＩＶ）とのグアニジノ化反応により得ることができる。

[0197] グアニジノ化反応に用いるグアニジノ化剤（ＸＸＩＶ）の量は、ジフェニルヘテロアリールメチルアミン誘導体（ＩＸ－ｂ）に対して０．５～１０当量が好ましく、１～３当量がより好ましい。

[0198] グアニジノ化反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン若しくはピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン又はピリジン等の有機塩基が好ましい。

[0199] グアニジノ化反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又は１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒が好ましい。

[0200] グアニジノ化反応の反応温度は、０～３００℃が好ましく、３０～２００℃がより好ましい。

[0201] グアニジノ化反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～３０時間が好ましい。

[0202] グアニジノ化反応に用いるグアニジノ化剤（ＸＸＩＶ）は、購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準じた方法で製造することができる。

[0203]（工程２－１５）

グアニジン誘導体（ＸＸＶＩ）は、酸存在下、グアニジン誘導体（ＸＸＶ）の脱保護反応により得ることができる。本工程における、試薬、反応溶媒、反応温度及び反応時間の条件は、工程１－８と同様である。

[0204]（工程２－１６）

グアニジン誘導体（Ｉ－ｄ）は、グアニジン誘導体（ＸＸＶＩ）とスルホ

ニル化剤（ＸＸＶＩＩ）とのスルホニル化反応により得ることができる。

[0205] スルホニル化反応に用いるスルホニル化剤（ＸＸＶＩＩ）の量は、グアニジン誘導体（ＸＸＶＩ）に対して０．５～１０当量が好ましく、１～３当量がより好ましい。

[0206] スルホニル化反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン若しくはピリジン等の有機塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム若しくは水酸化リチウム等のアルカリ金属の水酸化物、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩又はそれらの混合物が挙げられるが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウム等のアルカリ金属の水酸化物が好ましい。

[0207] スルホニル化反応に用いるグアニジン誘導体（ＸＸＶＩ）は、フリー体であってもよいし、塩酸塩等の塩であっても構わない。

[0208] スルホニル化反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、アセトン若しくはメチルエチルケトン等のケトン系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又は１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒と水の混合溶媒が好ましい。

[0209] スルホニル化反応の反応温度は、－７８℃～１００℃が好ましく、－２０℃～５０℃がより好ましい。

[0210] スルホニル化反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～３０時間が好ましい。

[0211] スルホニル化反応に用いるスルホニル化剤（ＸＸＶＩＩ）は、購入するこ

とができるか又は公知の方法若しくはそれに準じた方法で製造することができる。

[0212] （工程２－１７）

グアニジン誘導体（Ｉ－ｅ）は、グアニジン誘導体（ＸＸＶＩ）とアシル化剤（ＸＸＶＩＩＩ）とのアシル化反応により得ることができる。また、別法としてグアニジン誘導体（ＸＸＶＩ）とカルボン酸（ＸＸＩＸ）との縮合反応により得ることができる。

[0213] アシル化反応に用いるアシル化剤（ＸＸＶＩＩＩ）の量は、グアニジン誘導体（ＸＸＶＩ）に対して０．５～１０当量が好ましく、１～３当量がより好ましい。

[0214] アシル化反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン若しくはピリジン等の有機塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム若しくは水酸化リチウム等のアルカリ金属の水酸化物、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩又はそれらの混合物が挙げられるが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウム等のアルカリ金属の水酸化物が好ましい。

[0215] アシル化反応に用いるグアニジン誘導体（ＸＸＶＩ）は、フリー体であってもよいし、塩酸塩等の塩であっても構わない。

[0216] アシル化反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、アセトン若しくはメチルエチルケトン等のケトン系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又

は１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒と水の混合溶媒が好ましい。

[0217] アシル化反応の反応温度は、－７８℃～１００℃が好ましく、－２０℃～５０℃がより好ましい。

[0218] アシル化反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～３０時間が好ましい。

[0219] アシル化反応に用いるアシル化剤（ＸＸＶＩＩＩ）は、購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準じた方法で製造することができる。

[0220] 縮合反応に用いるカルボン酸（ＸＸＩＸ）の量は、グアニジン誘導体（ＸＸＶＩ）に対して０．５～１０当量が好ましく、１～３当量がより好ましい。

[0221] 縮合反応に用いる縮合剤としては、例えば、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、Ｎ－エチル－Ｎ’－３－ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩（以下、ＥＤＣ・ＨＣＩ）、Ｎ，Ｎ’－カルボジイミダゾール、｛｛[（１－シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチリデン）アミノ]オキシ｝－４－モルホリノメチレン｝ジメチルアンモニウムヘキサフルオロリン酸塩（以下、ＣＯＭＵ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（以下、ＨＡＴＵ）又はＯ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（以下、ＨＢＴＵ）が挙げられるが、ＣＯＭＵ又はＨＡＴＵが好ましい。

[0222] 縮合反応に用いる縮合剤の量は、グアニジン誘導体（ＸＸＶＩ）に対して０．５～１０当量が好ましく、１～３当量がより好ましい。

[0223] 縮合反応に用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン若しくはＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム若しくは水素化カルシウム等の水素化金属化合物、メチルリチウム若しくはブチルリチウム等のアルキルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド若しくはリチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド又はそれらの混合物が挙げ

られるが、トリエチルアミン又はＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が好ましい。

[0224] 縮合反応に用いる塩基の量は、グアニジン誘導体（ＸＸＶＩ）に対して０．５～１０当量が好ましく、１～５当量がより好ましい。

[0225] 縮合反応に用いるグアニジン誘導体（ＸＸＶＩ）は、フリー体であってもよいし、塩酸塩等の塩であっても構わない。

[0226] 縮合反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類等に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル若しくはジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒又はアセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒又はＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒が好ましい。

[0227] 縮合反応の反応温度は、０～２００℃が好ましく、２０～１００℃がより好ましい。

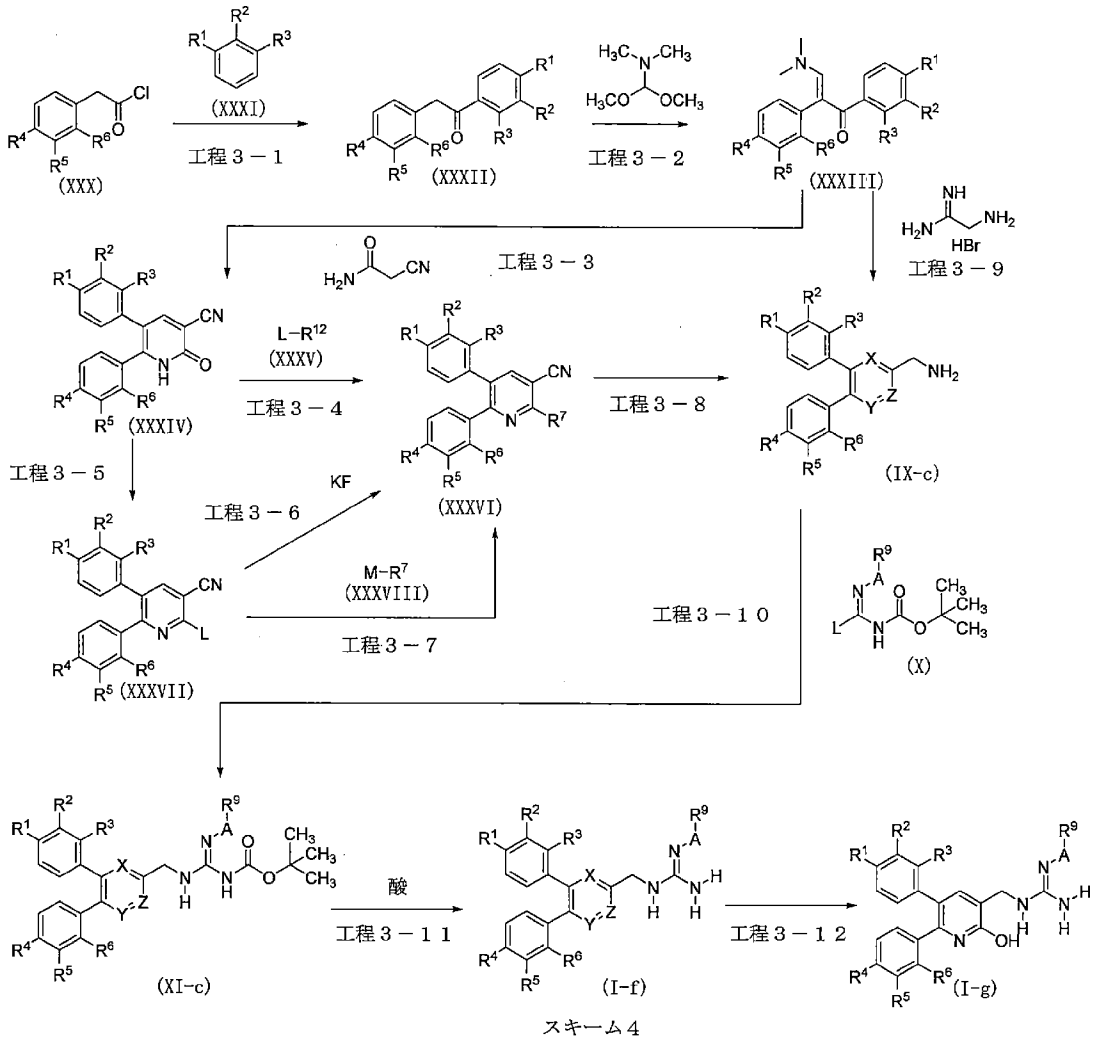
[0228] 縮合反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、１～１００時間が好ましい。

[0229] 縮合反応に用いるカルボン酸（ＸＸＩＸ）は、購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準じた方法で製造することができる。

[0230] 製造方法３

グアニジン誘導体（Ｉ）において、R^8＝Ｈであるグアニジン誘導体（Ｉ－ｆ）又は（Ｉ－ｇ）は、例えば、スキーム４に記載の方法により得ることができる。

[化6]



スキーム４

[式中、Ｒ１２は、炭素数１～３のアルキル基を表し、その他の各記号は、上記の定義と同義である。]

[0231] （工程３－１）

ジフェニルエタノン誘導体（ＸＸＸＩＩ）は、ルイス酸存在下、フェニル酢酸クロリド誘導体（ＸＸＸ）とベンゼン誘導体（ＸＸＸＩ）とのフリーデルクラフツ反応により得ることができる。

[0232] フリーデルクラフツ反応に用いるベンゼン誘導体（ＸＸＸＩ）の量は、フェニル酢酸クロリド誘導体（ＸＸＸ）に対して０．５～１００当量が好ましく、１～１０当量がより好ましい。

[0233] フリーデルクラフツ反応に用いるルイス酸としては、例えば、塩化アルミ

ニウム、塩化鉄、塩化亜鉛、トリフルオロメタンスルホン酸ランタン、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム、硫酸、リン酸又はポリリン酸が挙げられるが、塩化アルミニウム又は塩化鉄が好ましい。

[0234] フリーデルクラフツ反応は、所望により、反応溶媒を用いてもよい。用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン等の非プロトン性極性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム又は１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒が好ましい。

[0235] フリーデルクラフツ反応の反応温度は、０～３００℃が好ましく、１０～１５０℃がより好ましい。

[0236] フリーデルクラフツ反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～３０時間が好ましい。

[0237] フリーデルクラフツ反応に用いるフェニル酢酸クロリド誘導体（ＸＸＸ）は、購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準じた方法で製造することができる。

[0238] フリーデルクラフツ反応に用いるベンゼン誘導体（ＸＸＸＩ）は、購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準じた方法で製造することができる。

[0239] （工程３－２）

エナミン誘導体（ＸＸＸＩＩＩ）は、ジフェニルエタノン誘導体（ＸＸＸＩＩ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとの縮合反応により得ることができる。

[0240] 縮合反応に用いるＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタールの量は、ジフェニルエタノン誘導体（ＸＸＸＩＩ）に対して０．５～１００当量が好ましく、１～１０当量がより好ましい。

[0241] 縮合反応に用いる反応溶媒としては、反応条件に応じて適宜選択されるが

、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル若しくはジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、ベンゼン若しくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ＤＭＦ、ＤＭＡ又はＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒が好ましい。

[0242] 縮合反応の反応温度は、０～２５０℃が好ましく、３０～１５０℃がより好ましい。

[0243] 縮合反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～３０時間が好ましい。

[0244] （工程３－３）

シアノピリドン誘導体（ＸＸＸＩＶ）は、塩基存在下、エナミン誘導体（ＸＸＸＩＩＩ）と２－シアノアセトアミドとの付加環化反応により得ることができる。

[0245] 付加環化反応に用いる２－シアノアセトアミドの量は、エナミン誘導体（ＸＸＸＩＩＩ）に対して０．５～１００当量が好ましく、１～１０当量がより好ましい。

[0246] 付加環化反応に用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン若しくはピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド若しくはカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド等の金属アルコキシド、水素化ナトリウム若しくは水素化カリウム等の金属水素化物又はそれらの混合物が挙げられるが、ナトリウムエトキシド若しくはカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド等の金属アルコキシド又は水素化ナトリウム若しくは水素化カリウム等の金属水素化物が好ましい。

[0247] 付加環化反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、テ

トラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル若しくはジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、ベンゼン若しくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ＤＭＦ、ＤＭＡ又はＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒が好ましい。

[0248] 付加環化反応の反応温度は、－３０℃～２００℃が好ましく、０℃～８０℃がより好ましい。

[0249] 付加環化反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～３０時間が好ましい。

[0250] （工程３－４）

ジフェニルピリジン誘導体（ＸＸＸＶＩ）は、シアノピリドン誘導体（ＸＸＩＶ）とアルキル化剤（ＸＸＸＶ）とのアルキル化反応により得ることができる。

[0251] アルキル化反応に用いるアルキル化剤（ＸＸＸＶ）の量は、シアノピリドン誘導体（ＸＸＸＩＶ）に対して０．５～１００当量が好ましく、１～１０当量がより好ましい。

[0252] アルキル化反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン若しくはピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、炭酸水素ナトリウム又は炭酸カリウム等の無機塩基が好ましい。

[0253] アルキル化反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル若しくはジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、ベンゼン若しくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性

極性溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、ＤＭＦ、ＤＭＡ又はＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒が好ましい。

[0254] アルキル化反応の反応温度は、０～２００℃が好ましく、１０～１００℃がより好ましい。

[0255] アルキル化反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～３０時間が好ましい。

[0256] アルキル化反応に用いるアルキル化剤（ＸＸＸＶ）は、購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準じた方法で製造することができる。

[0257]（工程３－５）

シアノピリジン誘導体（ＸＸＸＶＩＩ）は、シアノピリドン誘導体（ＸＸＸＩＶ）のハロゲン化反応により得ることができる。また、別法として、シアノピリドン誘導体（ＸＸＸＩＶ）のスルホニル化反応によっても得ることができる。

[0258] ハロゲン化反応に用いるハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化オキサリル、五塩化リン、三臭化リン又は塩化ホスホリルが挙げられるが、五塩化リン又は塩化ホスホリルが好ましい。

[0259] ハロゲン化反応に用いるハロゲン化剤の量は、シアノピリドン誘導体（ＸＸＸＩＶ）に対して０．５～１０００当量が好ましく、０．８～１００当量がより好ましい。

[0260] ハロゲン化反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン若しくはピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン又はピリジン等の有機塩基が好ましい。

[0261] ハロゲン化反応は、所望により反応溶媒を用いてもよい。用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール若しくはｔｅｒｔ－ブチルアルコール等のアルコール系溶媒

、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ピリジン若しくは２，６－ルチジン等の塩基性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられる。

[0262] ハロゲン化反応の反応温度は、－１００℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１５０℃がより好ましい。

[0263] ハロゲン化反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～３０時間が好ましい。

[0264] スルホニル化反応に用いるスルホニル化剤としては、例えば、塩化メタンスルホニル、塩化ｐ－トルエンスルホニル又はトリフルオロメタンスルホン酸無水物が挙げられる。

[0265] スルホニル化反応に用いるスルホニル化剤の量は、シアノピリドン誘導体（ＸＸＸＩＶ）に対して０．５～１００当量が好ましく、０．８～１０当量がより好ましい。

[0266] スルホニル化反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン若しくはピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン又はピリジン等の有機塩基が好ましい。

[0267] スルホニル化反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、ピリジン若しくは２，６－ルチジン等の塩基性溶媒又はそれらの

混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム又は１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒が好ましい。

[0268] スルホニル化反応の反応温度は、－１００℃～２００℃が好ましく、－５０℃～５０℃がより好ましい。

[0269] スルホニル化反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～３０時間が好ましい。

[0270] （工程３－６）

ジフェニルピリジン誘導体（ＸＸＸＶＩ）は、シアノピリジン誘導体（ＸＸＶＩＩ）のフッ化カリウムとのフッ素化反応により得ることができる。

[0271] フッ素化反応に用いるフッ化カリウムの量は、シアノピリジン誘導体（ＸＸＶＩＩ）に対して０．５～１０００当量が好ましく、０．８～１００当量がより好ましい。

[0272] フッ素化反応は、所望により塩基を用いてもよい。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン若しくはピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基又はそれらの混合物が挙げられるが、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基が好ましい。

[0273] フッ素化反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール若しくはｔｅｒｔ－ブチルアルコール等のアルコール系溶媒、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ピリジン若しくは２，６－ルチジン等の塩基性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられる。

[0274] フッ素化反応の反応温度は、－１００℃～３００℃が好ましく、０℃～２００℃がより好ましい。

[0275] フッ素化反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～３０時間が好ましい。

[0276] （工程３－７）

ジフェニルピリジン誘導体（ＸＸＸＶＩ）は、金属触媒及び塩基存在下、シアノピリジン誘導体（ＸＸＸＶＩＩ）とアルキル金属誘導体（ＸＸＸＶＩＩＩ）とのカップリング反応により得ることができる。

[0277] カップリング反応に用いるアルキル金属誘導体（ＸＸＸＶＩＩＩ）の量は、シアノピリジン誘導体（ＸＸＸＶＩＩ）に対して０．５～１０当量が好ましく、２～５当量がより好ましい。

[0278] カップリング反応に用いる金属触媒としては、例えば、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、塩化パラジウム（ＩＩ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）又はジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム（０）が挙げられるが、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物又はテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）が好ましい。

[0279] カップリング反応に用いる金属触媒の量は、シアノピリジン誘導体（ＸＸＸＶＩＩ）に対して０．０１～５当量が好ましく、０．０２５～０．５当量がより好ましい。

[0280] カップリング反応に用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン若しくはＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウム等の無機塩基、リチウムヘキサメチルジシラジド若しくはリチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド若しくはカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド等の金属アルコキシド又はそれらの混合物が挙げられるが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウム等の無機塩基が好ましい。

[0281] カップリング反応に用いる塩基の量は、シアノピリジン誘導体（ＸＸＸＶ

ＩＩ）に対して０．５～１０当量が好ましく、２～５当量がより好ましい。

[0282] カップリング反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類等に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル若しくはジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、ベンゼン若しくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル又はジメトキシエタン等のエーテル系溶媒が好ましい。

[0283] カップリング反応の反応温度は、０～２００℃が好ましく、５０～１５０℃がより好ましい。

[0284] カップリング反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、１～３０時間が好ましい。

[0285] カップリング反応に用いるアルキル金属誘導体（ＸＸＸＶＩＩＩ）は、購入することができるか又は公知の方法若しくはそれに準じた方法で製造することができる。

[0286] （工程３－８）

ジフェニルヘテロアリールメチルアミン誘導体（ＩＸ－ｃ）は、ジフェニルピリジン誘導体（ＸＸＸＶＩ）の還元反応により得ることができる。

[0287] 還元反応に用いる試薬としては、例えば、水素化アルミニウムリチウム、ボランテトラヒドロフラン錯体、塩化コバルトと水素化ホウ素ナトリウムの組み合わせ又は塩化ニッケルと水素化ホウ素ナトリウムの組み合わせが挙げられる。

[0288] 還元反応に用いる試薬の量は、ジフェニルピリジン誘導体（ＸＸＸＶＩ）に対して０．２５～１００当量が好ましく、０．５～１０当量がより好ましい。

[0289] 還元反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択

されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル若しくはジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ベンゼン若しくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、メタノール若しくはエタノール等のアルコール系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、メタノール又はエタノール等のアルコール系溶媒が好ましい。

[0290] 還元反応の反応温度は、－７８℃～１００℃が好ましく、－３０℃～５０℃がより好ましい。

[0291] 還元反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１０分間～１０時間が好ましい。

[0292] （工程３－９）

ジフェニルヘテロアリールメチルアミン誘導体（ＩＸ－ｃ）は、塩基存在下、エナミン誘導体（ＸＸＸＩＩＩ）とアミノアセトアミジン臭化水素酸塩との付加環化反応により得ることができる。

[0293] 付加環化反応に用いるアミノアセトアミジン臭化水素酸塩は、エナミン誘導体（ＸＸＸＩＩＩ）に対して０．５～１００当量が好ましく、１～１０当量がより好ましい。

[0294] 付加環化反応に用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン若しくはピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド若しくはカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド等の金属アルコキシド、水素化ナトリウム若しくは水素化カリウム等の金属水素化物又はそれらの混合物が挙げられるが、ナトリウムエトキシド又はカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド等の金属アルコキシドが好ましい。

[0295] 付加環化反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール若しくはｔｅｒｔ－ブチルアルコール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサ

ン、エチレングリコールジメチルエーテル若しくはジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル系溶媒、ベンゼン若しくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ＤＭＦ、ＤＭＡ若しくはＤＭＳＯ等の非プロトン性極性溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール又はｔｅｒｔ－ブチルアルコール等のアルコール系溶媒が好ましい。

[0296] 付加環化反応の反応温度は、－３０℃～２００℃が好ましく、０℃～１００℃がより好ましい。

[0297] 付加環化反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～３０時間が好ましい。

[0298] （工程３－１０）

グアニジン誘導体（ＸＩ－ｃ）は、ジフェニルヘテロアリールメチルアミン誘導体（ＩＸ－ｃ）とグアニジノ化剤（Ｘ）とのグアニジノ化反応により得ることができる。本工程における、試薬、反応溶媒、反応温度及び反応時間の条件は、工程１－７と同様である。

[0299] （工程３－１１）

グアニジン誘導体（Ｉ－ｆ）は、酸存在下、グアニジン誘導体（ＸＩ－ｃ）の脱保護反応により得ることができる。本工程における、試薬、反応溶媒、反応温度及び反応時間の条件は、工程１－８と同様である。

[0300] （工程３－１２）

グアニジン誘導体（Ｉ－ｇ）は、酸存在下、グアニジン誘導体（Ｉ－ｆ）の水和反応により得ることができる。

[0301] 水和反応に用いる酸としては、例えば、塩酸、１０重量％塩化水素／メタノール溶液、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素／酢酸エチル溶液、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸又はフッ化水素酸が挙げられる。

[0302] 水和反応に用いる酸の量は、グアニジン誘導体（Ｉ－ｆ）に対して０．５～１０００当量が好ましく、１～１００当量がより好ましい。

[0303] 水和反応の反応溶媒としては、用いる試薬の種類等に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒、メタノール若しくはエタノール等のアルコール系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒又はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒が好ましい。

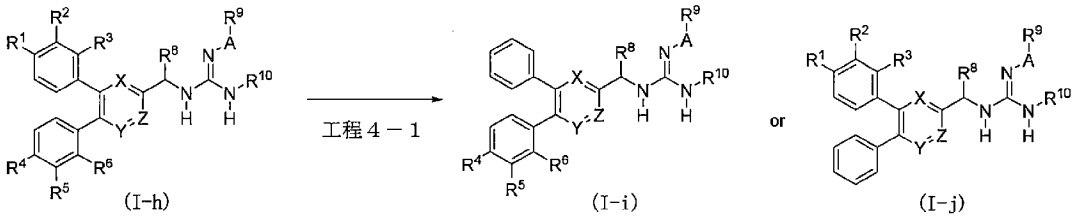
[0304] 水和反応の反応温度は、－７８℃～２００℃が好ましく、－２０℃～１００℃がより好ましい。

[0305] 水和反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～５０時間が好ましい。

[0306] 製造方法４

グアニジン誘導体（Ｉ）において、Ｒ^{1}～Ｒ^{3}が、水素原子であるグアニジン誘導体（Ｉ－ｉ）、又は、Ｒ^{4}～Ｒ^{6}が、水素原子であるグアニジン誘導体（Ｉ－ｊ）は、例えば、スキーム５に記載の方法により得ることができる。

[化7]



スキーム５

［式中、各記号は、上記の定義と同義である。］

[0307] （工程４－１）

グアニジン誘導体（Ｉ－ｉ）又はグアニジン誘導体（Ｉ－ｊ）は、グアニジン誘導体（Ｉ－ｈ）（Ｒ^{1}～Ｒ^{3}が、それぞれ、水素原子若しくはハロゲン原子である場合、又は、Ｒ^{4}～Ｒ^{6}が、それぞれ、水素原子若しくはハロゲン

原子である場合）の還元反応により得ることができる。

[0308] 還元反応に用いる触媒としては、例えば、パラジウム炭素、酸化白金が挙げられる。

[0309] 還元反応に用いる触媒の量は、グアニジン誘導体（Ｉ－ｈ）に対して０．０１～３当量が好ましく、０．０５～０．５当量がより好ましい。

[0310] 還元反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール若しくはｔｅｒｔ－ブタノール等のプロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２－ジクロロエタン等の塩素系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、メタノール、エタノール、イソプロパノール又はｔｅｒｔ－ブタノール等のプロトン性極性溶媒が好ましい。

[0311] 還元反応の反応温度は、０～３００℃が好ましく、１０～７０℃がより好ましい。

[0312] 還元反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、１～５０時間が好ましい。

[0313] 本発明の医薬及びＭＡＬＴ１阻害剤は、グアニジン誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴としている。

[0314] 「ＭＡＬＴ１阻害」とは、ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性を阻害することを意味する。

[0315] 「ＭＡＬＴ１阻害剤」とは、ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性を阻害して、その活性を消失又は減弱する作用を有する化合物を意味する。

[0316] 「自己免疫疾患」とは、免疫系が自身の正常な細胞や組織に対してまで過剰に反応し攻撃を加えてしまうことで症状を来す疾患の総称であり、例えば、乾癬、多発性硬化症、リウマチ、炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎）、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎又はリウマチ性多発

性筋痛症が挙げられる。

[0317] 「アレルギー性疾患」とは、免疫系が特定の抗原に対して過剰に反応することで症状を来す疾患の総称であり、例えば、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性胃腸炎、気管支喘息、小児喘息又は食物アレルギーが挙げられる。

[0318] 「乾癬」とは、免疫細胞の浸潤及び活性化とそれに伴う表皮肥厚を伴う皮膚の炎症性疾患である。典型的には、全身の色々な場所で赤い発疹の上に白色の鱗屑が厚く付着し、それがはがれ落ちる落屑という症状が起こる。乾癬としては、例えば、尋常性乾癬、膿庖性乾癬、関節症性乾癬、滴状乾癬、乾癬性紅皮症が挙げられる。

[0319] 「アトピー性皮膚炎」とは、患者の多くがアトピー素因を持つ皮膚疾患である。増悪、寛解を繰り返す左右対称の全身性の湿疹が特徴であり、例えば、びまん性神経皮膚炎、アトピー性湿疹、アトピー性神経皮膚炎、急性乳児湿疹、屈曲部湿疹、四肢小児湿疹、小児アトピー性湿疹、小児乾燥型湿疹、小児湿疹、成人アトピー性皮膚炎、内因性湿疹、乳児皮膚炎、慢性乳児湿疹が挙げられる。

[0320] グアニジン誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩は、ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性、すなわち、基質切断活性を阻害することにより、ＭＡＬＴ１の機能を抑制することを特徴としている。したがって、グアニジン誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩は、ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性を阻害することによって病態の改善又は症状の寛解が期待できる疾患に対する医薬、特に、自己免疫疾患又はアレルギー性疾患の治療剤又は予防剤として用いることができる。上記の自己免疫疾患の治療剤又は予防剤は、乾癬、多発性硬化症又は潰瘍性大腸炎の治療剤又は予防剤として、好適に用いることができ、乾癬の治療剤又は予防剤として、より好適に用いることができる。また、上記のアレルギー性疾患の治療剤又は予防剤は、接触性皮膚炎又はアトピー性皮膚炎の治療剤又は予防剤として好適に用いることができ、アトピー性皮膚炎の治療剤又は予防剤として、より好適に用いることができ

る。

[0321] グアニジン誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩が、ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性を阻害する作用を有することは、ｉｎ ｖｉｔｒｏ試験を用いて評価できる。ｉｎ ｖｉｔｒｏ試験としては、例えば、ＭＡＬＴ１による基質（例えば、ＢＣＬ１０タンパク質）の切断を評価する方法（Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ、２０１２年、第２２巻、ｐ．８２５－８３７）が挙げられる。また、ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性を阻害することによって引き起こされるＮＦ－κＢ転写活性阻害作用は、レポータージーンアッセイを用いて評価することができる（国際公開第２００９／０６５８９７号）。

[0322] グアニジン誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩が、ＭＡＬＴ１の機能を抑制することは、リンパ球細胞株（例えば、Ｊｕｒｋａｔ Ｔ ｃｅｌｌ）を用いて、ＩＬ－２（インターロイキン－２）の産生量を指標に評価することができる。ＩＬ－２産生を指標にした方法としては、例えば、Ｊｕｒｋａｔ Ｔ ｃｅｌｌを、Ｐｈｏｒｂｏｌ １２－ｍｙｒｉｓｔａｔｅ １３－ａｃｅｔａｔｅとｉｏｎｏｍｙｃｉｎとで共刺激すること、又は、ＣＤ３とＣＤ２８とで共刺激することによって、ＭＡＬＴ１依存的に誘発されるＩＬ－２産生を測定する方法が挙げられる（Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ、２０１２年、第２２巻、ｐ．８２５－８３７）。

[0323] グアニジン誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩が、自己免疫疾患の治療又は予防に有効であることは、病態モデルを用いて評価できる。病態モデルとしては、例えば、イミキモド誘発乾癬モデル（Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ、２０１３年、第７１巻、第１号、ｐ．２９－３６）、実験的自己免疫性脳脊髄炎モデル（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、２００６年、第８４巻、ｐ．１２２５－１２３４）、コラーゲン関節炎モデル（Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、１９８４年、第２巻、ｐ．１９９－２１８）、デキストラン硫酸ナトリウム誘発大腸炎モデル（Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ、１９９

３年、第６９巻、ｐ．２３８－２４９）、全身性エリテマトーデスの自然発症モデル（Ｎａｔｕｒｅ、２０００年、第４０４巻、ｐ．９９５－９９９）、強直性脊椎炎モデル（Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　＆　Ｔｈｅｒａｐｙ、２０１２年、第１４巻、ｐ．２５３－２６５）又は実験的自己免疫性ぶどう膜炎モデル（Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、２００６年、第３６巻、ｐ．３０７１－３０８１）が挙げられる。

[0324] グアニジン誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩が、アレルギー性疾患の治療又は予防に有効であることは、病態モデルを用いて評価できる。病態モデルとしては、例えば、オキサゾロン誘発アトピー性皮膚炎モデル（Ｐｌｏｓ　Ｏｎｅ、２０１３年、第８巻、第７号、ｅ６６１４、Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｖｅ　Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ、２０１１年、第１３１巻、第９号、ｐ．１８４５－１８５２、Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ａｌｌｅｒｇｙ　ａｎｄ　Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、２００９年、第１２４巻、第３号、ｐ．４９６－５０６）、ジニトロフルオロベンゼン誘発接触性皮膚炎モデル（Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、２００６年、第２０３巻、ｐ．３３７－３４７）、花粉誘発アレルギーモデル（Ｖａｃｃｉｎｅ、２００３年、第２２巻、ｐ．８７－９５）又はオボアルブミン誘発喘息モデル（Ｎａｔｕｒｅ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ、２００６年、第１巻、ｐ．８４０－８４７）が挙げられる。オキサゾロン誘発アトピー性皮膚炎モデルは、アトピー性皮膚炎のモデルとして一般的である。

[0325] グアニジン誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩の、自己免疫疾患又はアレルギー性疾患の治療又は予防に対する有効性は、上記のｉｎ　ｖｉｔｒｏ試験を用いて、例えば、ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性の低下、又は、ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性を阻害することによって引き起こされるＮＦ－κＢ転写活性の低下若しくはＭＡＬＴ１の機能の指標であるＩＬ－２産生量の低下を指標に評価することができる。また、自己免疫疾患の一つである、乾癬の治療又は予防に対する有効性は、上記のイミキモド誘発乾癬モ

デルを用いて、例えば、乾癬モデルの症状進行に伴って増加する耳介の厚みの低下を指標に評価することができる。また、アレルギー性疾患の一つである、アトピー性皮膚炎の治療又は予防に対する有効性は、上記のオキサゾロン誘発アトピー性皮膚炎モデルを用いて評価することができ、例えば、アトピー性皮膚炎モデルの症状進行に伴って増加する耳介等の皮膚の厚みの低下（Ｐｌｏｓ　Ｏｎｅ、２０１３年、第８巻、第７号、ｅ６６１４、Ｊｏｕｎａｌ　ｏｆ　Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｖｅ　Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ、２０１１年、第１３１巻、第９号、ｐ．１８４５－１８５２、Ｊｏｕｎａｌ　ｏｆ　ＡＬＬｅｒｇｙ　ａｎｄ　Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、２００９年、第１２４巻、第３号、ｐ．４９６－５０６）を指標に評価することができる。耳介等の皮膚の厚みの増加は、表皮細胞の過形成や炎症性細胞の浸潤を反映するため、耳介等の皮膚の厚みの程度は、炎症の程度及びアトピー性皮膚炎の程度を表しているといえる。

[0326] グアニジン誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ、ネコ、サル、ウシ、ヒツジ又はヒト）、特にヒトに対して投与した場合に、有用な医薬（特に、自己免疫疾患又はアレルギー性疾患の治療剤又は予防剤）として用いることができる。グアニジン誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩を医薬として臨床で使用する際には、グアニジン誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩を、そのまま又は薬理学的に許容される担体を配合した医薬組成物として、投与することができる。上記医薬は、必要に応じて、結合剤、賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、甘味剤、安定化剤、矯味剤、香料、着色剤、流動化剤、保存剤、緩衝剤、溶解補助剤、乳化剤、界面活性剤、懸濁化剤、希釈剤又は等張化剤等の添加剤が適宜混合されていてもよい。薬理学的に許容される担体としては、これらの添加剤が挙げられる。また、上記の医薬は、これらの薬理学的に許容される担体を適宜用いて、通常の方法によって製造することができる。上記の医薬の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口剤、吸入剤、注射剤、座

剤若しくは液剤等による非経口剤又は局所投与をするための、軟膏剤、クリーム剤若しくは貼付剤が挙げられる。また、公知の持続型製剤としても構わない。

[0327] 上記の医薬は、グアニジン誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩を、０．００００１～９０重量％含有することが好ましく、０．０１～７０重量％含有することがより好ましい。用量は、患者の症状、年齢及び体重、並びに投与方法に応じて適宜選択されるが、成人に対する１日の有効成分量として、注射剤の場合０．１μｇ～１ｇ、経口剤の場合１μｇ～１０ｇ、貼付剤の場合１μｇ～１０ｇが好ましく、それぞれ１回又は数回に分けて投与することができる。

[0328] 結合剤としては、例えば、シロップ、ゼラチン、アラビアゴム、ソルビトール、ポリビニルクロリド又はトラガントが挙げられる。

[0329] 賦形剤としては、例えば、砂糖、乳糖、コーンスターチ、リン酸カルシウム、ソルビトール又はグリシンが挙げられる。

[0330] 滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、タルク又はシリカが挙げられる。

[0331] 崩壊剤としては、例えば、でんぷん又は炭酸カルシウムが挙げられる。

[0332] 甘味剤としては、例えば、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン又は単シロップが挙げられる。

[0333] 上記の医薬は、その治療効果若しくは予防効果の補完又は増強あるいは投与量の低減のために、他の薬剤と適量配合又は併用して使用しても構わない。

実施例

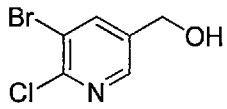
[0334] 以下、実施例及び参考例を用いて本発明を詳細に説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

[0335] なお、実施例化合物の合成に使用される化合物で合成法の記載のないものについては、市販の化合物を使用した。以下の実施例及び参考例中の「室温」は通常約１０～約３５℃を示す。ＮＭＲデータ中に示される溶媒名は、測定

に使用した溶媒を示す。また、４００ＭＨｚＮＭＲスペクトルは、ＪＮＭ－ＥＣＳ４００型核磁気共鳴装置又はＪＮＭ－ＥＣＺ４００Ｓ型核磁気共鳴装置（日本電子社）を用いて測定した。ケミカルシフトは、テトラメチルシランを基準として、δ（単位：ｐｐｍ）で表し、シグナルはそれぞれｓ（一重線）、ｄ（二重線）、ｔ（三重線）、ｑ（四重線）、ｑｕｉｎｔ（五重線）、ｓｅｐｔ（七重線）、ｍ（多重線）、ｂｒ（幅広）、ｄｄ（二重二重線）、ｄｔ（二重三重線）、ｄｄｄ（二重二重二重線）、ｄｑ（二重四重線）、ｔｄ（三重二重線）、ｔｔ（三重三重線）で表した。^{1}Ｈ－ＮＭＲにおいて、水酸基、アミノ基、カルボキシル基等のプロトンが非常に緩やかなピークであった場合は記載していない。ＥＳＩ－ＭＳスペクトルは、ＡｇｉｌｅｎｔＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ１２００Ｓｅｒｉｅｓ、Ｇ６１３０Ａ（ＡｇｉｌｅｎｔＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ社）を用いて測定した。シリカゲルは、シリカゲル６０（メルク社）を用い、アミンシリカゲルは、アミンシリカゲルＤＭ１０２０（富士シリシア化学社）を用い、フラッシュクロマトグラフィーは、ＹＦＬＣＷ－ｐｒｅｐ２ＸＹ（山善社）を用いた。マイクロウェーブ合成装置は、Ｍｏｎｏｗａｖｅ３００（アントンパール社）を用いた。

[0336] （参考例１）（５－ブロモ－６－クロロピリジン－３－イル）メタノールの合成：

[化8]



５－ブロモ－６－クロロニコチン酸メチル（１５．０ｇ）をテトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）に溶解させた後、－７８℃で１ｍｏｌ／Ｌ水素化ジイソブチルアルミニウム／トルエン溶液（１５０ｍＬ）をゆっくり加えた。反応混合物を０℃まで昇温させた後、１．５時間撹拌した。氷冷下、反応混合物に飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。有機

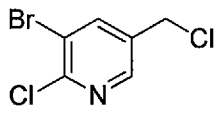
層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することで表題化合物（１３．０ｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：４．５４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），５．５２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．１５－８．１６（１Ｈ，ｍ），８．３７－８．３８（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２２２．

[0337] （参考例２）３－ブロモ－２－クロロ－５－（クロロメチル）ピリジンの合成：

[化9]



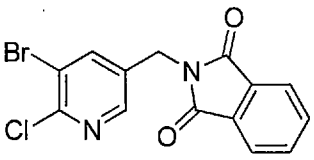
参考例１で合成した（５－ブロモ－６－クロロピリジン－３－イル）メタノール（１３．０ｇ）をジクロロメタン（１００ｍＬ）に溶解させた後、０℃で塩化チオニル（１３．１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温まで昇温し、３時間撹拌した後、減圧濃縮した。残渣にトルエンを加えて再び減圧濃縮することで表題化合物（１４．１ｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．５５（２Ｈ，ｓ），８．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２４０．

[0338] （参考例３）２－（（５－ブロモ－６－クロロ－ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化10]



参考例２で合成した３－ブロモ－２－クロロ－５－（クロロメチル）ピリジン（１４．１ｇ）及びフタルイミドカリウム（１２．２ｇ）をＤＭＦ（１

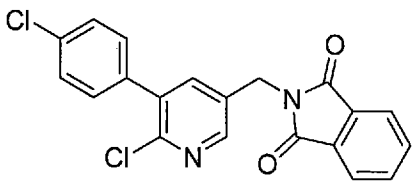
００ｍＬ）に溶解させた後、４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加えた。析出した固体をろ過し、ｎ－ヘキサン／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）で洗浄した。得られた固体を五酸化二リン存在下、減圧乾燥することで表題化合物（１８．６ｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．８２（２Ｈ，ｓ），７．７４－７．７８（２Ｈ，ｍ），７．８７－７．８９（２Ｈ，ｍ），８．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３５１．

[0339] （参考例４）２－（（６－クロロ－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化11]



参考例３で合成した２－（（５－ブロモ－６－クロロ－ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（１４．０ｇ）、４－クロロフェニルボロン酸（６．９ｇ）、炭酸カリウム（３３．０ｇ）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン付加物（０．６５ｇ）を１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）に懸濁させ、系中をアルゴン置換した後、８０℃で７時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物を少量のクロロホルムに溶解させた後、撹拌しながらｎ－ヘキサン／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を加えて再結晶させることで表題化合物（１４．２ｇ）を白色固体として得た。

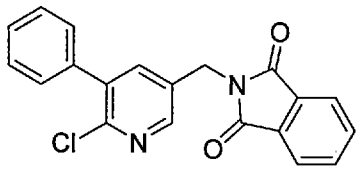
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．８８（２Ｈ，ｓ），７．３６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．４２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．７３－７．７６（３Ｈ，ｍ），７．８４－７．８９（２Ｈ，ｍ），８．５０（１Ｈ

，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８３．

[0340] （参考例５）２－（（６－クロロ－５－フェニルピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化12]



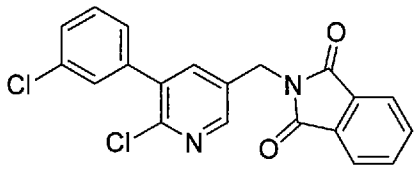
参考例３で合成した２－（（５－ブロモ－６－クロロ－ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．２０ｇ）及びフェニルボロン酸（０．０７６ｇ）を用い、参考例４と同様にして、表題化合物（０．１４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：４．８８（２Ｈ，ｓ），７．４１－７．４５（５Ｈ，ｍ），７．７４（２Ｈ，ｍ），７．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．８６（２Ｈ，ｍ），８．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３４９．

[0341] （参考例６）２－（（６－クロロ－５－（３－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化13]



参考例３で合成した２－（（５－ブロモ－６－クロロ－ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．２０ｇ）及び３－クロロフェニルボロン酸（０．０９３ｇ）を用い、参考例４と同様にして、表題化合物（０．１７ｇ）を得た。

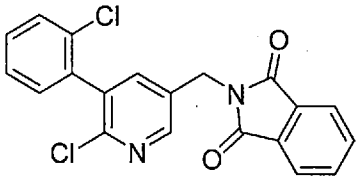
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：４．８８（２Ｈ，ｓ），７．２９－７．３２

（１Ｈ，ｍ），７．３８－７．４１（３Ｈ，ｍ），７．７３－７．７５（３Ｈ，ｍ），７．８７（２Ｈ，ｍ），８．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋：３８３．

[0342] （参考例７）２－（（６－クロロ－５－（２－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化14]



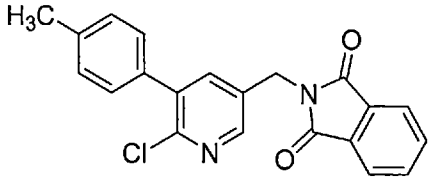
参考例３で合成した２－（（５－ブロモ－６－クロロ－ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．２０ｇ）及び２－クロロフェニルボロン酸（０．０９３ｇ）を用い、参考例４と同様にして、表題化合物（０．２０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：４．８９（２Ｈ，ｓ），７．２４－７．２６（１Ｈ，ｍ），７．３１－７．３９（２Ｈ，ｍ），７．４９（１Ｈ，ｍ），７．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），７．７４（２Ｈ，ｍ），７．８７（２Ｈ，ｍ），８．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋：３８３．

[0343] （参考例８）２－（（６－クロロ－５－（４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化15]



参考例３で合成した２－（（５－ブロモ－６－クロロ－ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．８０ｇ）及び４－メチ

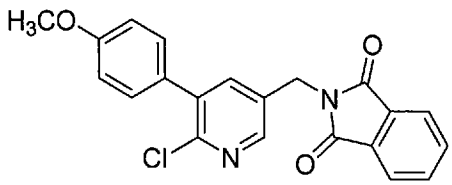
ルフェニルボロン酸（０．３７ｇ）を用い、参考例４と同様にして、表題化合物（０．５１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：２．４１（３Ｈ，ｓ），４．８８（２Ｈ，ｓ），７．２５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．３３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．７３（３Ｈ，ｍ），７．８６（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，３．２Ｈｚ），８．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３６３．

[0344] （参考例９）２－（（６－クロロ－５－（４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化16]



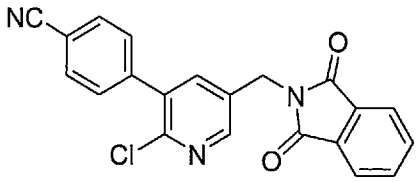
参考例３で合成した２－（（５－ブロモ－６－クロロ－ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（１．０ｇ）及び４－メトキシフェニルボロン酸（０．４５ｇ）を用い、参考例４と同様にして、表題化合物（０．８４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：３．８６（３Ｈ，ｓ），４．８７（２Ｈ，ｓ），６．９７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．３７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．７３（３Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，３．２Ｈｚ），７．８６（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，３．２Ｈｚ），８．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３７９．

[0345] （参考例１０）２－（（６－クロロ－５－（４－シアノフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化17]



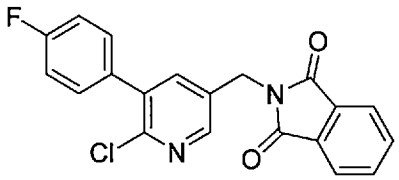
参考例３で合成した２－（（５－ブロモ－６－クロロ－ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．８０ｇ）及び４－シアノフェニルボロン酸（０．３７ｇ）を用い、参考例４と同様にして、表題化合物（０．３０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．８９（２Ｈ，ｓ），７．５５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．７４－７．７６（５Ｈ，ｍ），７．８７（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，３．２Ｈｚ），８．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３７４．

[0346] （参考例１１）２－（（６－クロロ－５－（４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化18]



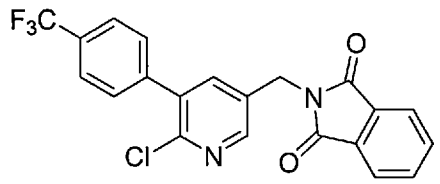
参考例３で合成した２－（（５－ブロモ－６－クロロ－ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．５０ｇ）及び４－フルオロフェニルボロン酸（０．２２ｇ）を用い、参考例４と同様にして、表題化合物（０．３２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．８８（２Ｈ，ｓ），７．１１－７．１６（２Ｈ，ｍ），７．３８－７．４２（２Ｈ，ｍ），７．７３－７．７６（３Ｈ，ｍ），７．８４－７．８８（２Ｈ，ｍ），８．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３６７．

[0347] （参考例１２）２－（（６－クロロ－５－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化19]



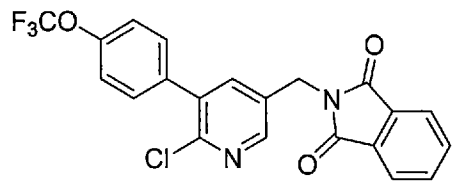
参考例３で合成した２－（（５－ブロモ－６－クロロ－ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（２．０ｇ）及び４－トリフルオロメチルフェニルボロン酸（１．２ｇ）を用い、参考例４と同様にして、表題化合物（１．７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：４．８９（２Ｈ，ｓ），７．５５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．７１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．７３－７．７６（３Ｈ，ｍ），７．８７（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．７，２．９Ｈｚ），８．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４１７．

[0348] （参考例１３）２－（（６－クロロ－５－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化20]



参考例３で合成した２－（（５－ブロモ－６－クロロ－ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．５０ｇ）及び４－トリフルオロメトキシフェニルボロン酸（０．３２ｇ）を用い、参考例４と同様

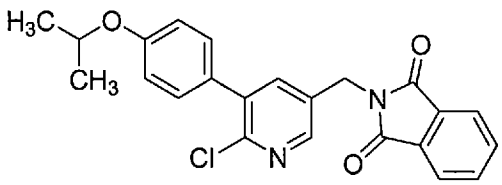
にして、表題化合物（０．３４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．８８（２Ｈ，ｓ），７．２９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．４６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．７３－７．７６（３Ｈ，ｍ），７．８５－７．８８（２Ｈ，ｍ），８．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４３３．

[0349] （参考例１４）２－（（６－クロロ－５－（４－イソプロポキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化21]



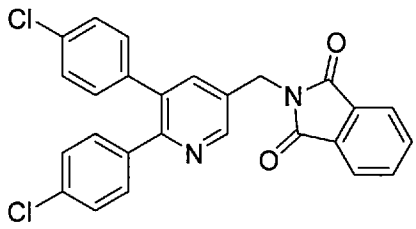
参考例３で合成した２－（（５－ブロモ－６－クロロ－ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．５０ｇ）及び４－イソプロポキシフェニルボロン酸（０．２８ｇ）を用い、参考例４と同様にして、表題化合物（０．３１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３７（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８），４．５７－４．６３（１Ｈ，ｍ），４．８７（２Ｈ，ｓ），６．９４（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝９．４，２．５Ｈｚ），７．３５（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝９．４，２．５Ｈｚ），７．７１－７．７６（３Ｈ，ｍ），７．８４－７．８８（２Ｈ，ｍ），８．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４０７．

[0350] （参考例１５）２－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化22]



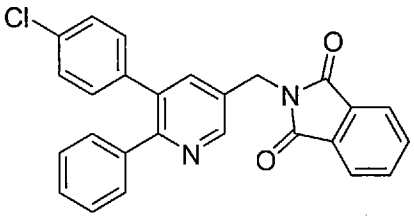
参考例４で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（１．０ｇ）、４－クロロフェニルボロン酸（０．８２ｇ）、炭酸カリウム（１．１ｇ）及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）（０．３０ｇ）を１，４－ジオキサン（２６ｍＬ）に懸濁させ、系中をアルゴン置換した後、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（１．０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．９４（２Ｈ，ｓ），７．０７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２０－７．２８（６Ｈ，ｍ），７．７３－７．７５（３Ｈ，ｍ），７．８５－７．８９（２Ｈ，ｍ），８．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５９．

[0351] （参考例１６）２－（（５－（４－クロロフェニル）－６－フェニルピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化23]



参考例４で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－クロロフェニル）ピ

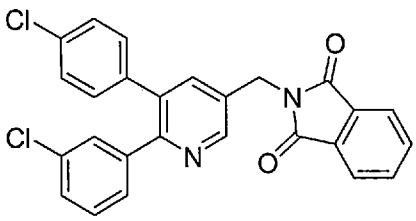
リジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．１０ｇ）、フェニルボロン酸（０．０６４ｇ）、炭酸カリウム（０．１１ｇ）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン付加物（０．０２１ｇ）を１，４－ジオキサン（１．３ｍＬ）に懸濁させ、系中をアルゴン置換した後、１００℃で１７時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（０．０６０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．９５（２Ｈ，ｓ），７．０８（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．６，２．０Ｈｚ），７．２２－７．３１（６Ｈ，ｍ），７．７２－７．７６（３Ｈ，ｍ），７．８５－７．８８（２Ｈ，ｍ），８．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４２５．

[0352] （参考例１７）２－（（６－（３－クロロフェニル）－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化24]



参考例４で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．１０ｇ）及び３－クロロフェニルボロン酸（０．０８２ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．１０ｇ）を得た。

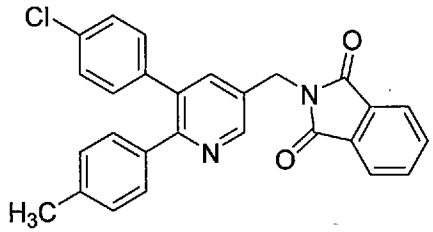
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．９５（２Ｈ，ｓ），７．０３－７．１４（４Ｈ，ｍ），７．２２－７．２８（３Ｈ，ｍ），７．４３（１Ｈ，ｔ，Ｊ

＝１．８Ｈｚ），７．７３－７．７７（３Ｈ，ｍ），７．８６－７．８９（２Ｈ，ｍ），８．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４５９．

[0353] （参考例１８）２－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化25]



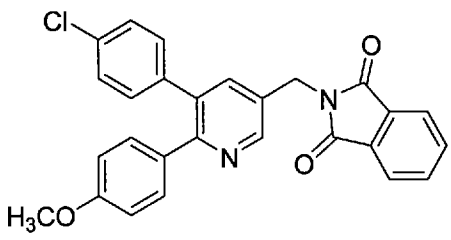
参考例４で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．２０ｇ）及び４－メチルフェニルボロン酸（０．１４ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．２２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：２．３１（３Ｈ，ｓ），４．９３（２Ｈ，ｓ），７．０４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．０９（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．３Ｈｚ），７．１６－７．２０（２Ｈ，ｍ），７．２２－７．２５（２Ｈ，ｍ），７．７１－７．７５（３Ｈ，ｍ），７．８７（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，６．１，２．２Ｈｚ），８．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４３９．

[0354] （参考例１９）２－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化26]



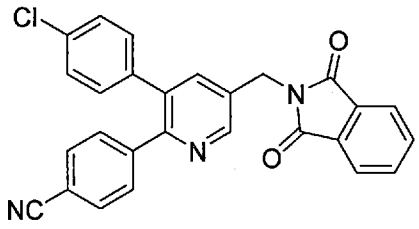
参考例４で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．０５０ｇ）及び４－メトキシフェニルボロン酸（０．０４０ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．０４６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：３．７８（３Ｈ，ｓ），４．９３（２Ｈ，ｓ），６．７７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．０９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．２３－７．２６（４Ｈ，ｍ），７．７１－７．７５（３Ｈ，ｍ），７．８５－７．８８（２Ｈ，ｍ），８．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５５．

[0355] （参考例２０）２－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－シアノフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化27]



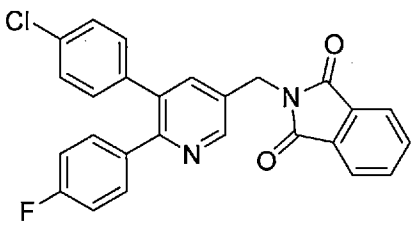
参考例４で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．３０ｇ）及び４－シアノフェニルボロン酸（０．１７ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．１２ｇ）を得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$）δ：４．９４（２H，ｓ），７．０３（２H，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．２５（２H，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．４０（２H，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．５２（２H，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．７２（２H，ｍ），７．７７（１H，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．８５（２H，ｍ），８．７８（１H，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［M＋H］$^+$：４５０．

[0356] （参考例２１）２－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化28]



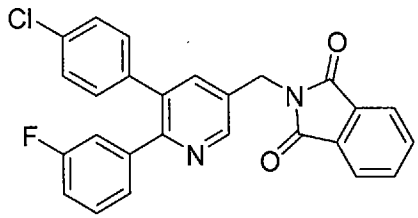
参考例４で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．３０ｇ）及び４－フルオロフェニルボロン酸（０．１６ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．３２ｇ）を得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$）δ：４．９４（２H，ｓ），６．９１－６．９５（２H，ｍ），７．０７（２H，ｄｔ，Ｊ＝８．８，２．３Ｈｚ），７．２４－７．３０（４H，ｍ），７．７２－７．７５（３H，ｍ），７．８５－７．８８（２H，ｍ），８．７７（１H，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［M＋H］$^+$：４４３．

[0357] （参考例２２）２－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（３－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化29]



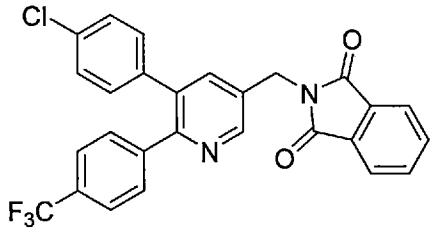
参考例４で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．１０ｇ）及び３－フルオロフェニルボロン酸（０．０７３ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．１２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．９５（２Ｈ，ｓ），６．９６（１Ｈ，ｍ），７．０１（１Ｈ，ｍ），７．０６－７．１０（３Ｈ，ｍ），７．１６－７．２１（１Ｈ，ｍ），７．２４－７．２７（２Ｈ，ｍ），７．７２－７．７７（３Ｈ，ｍ），７．８８（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，２．７Ｈｚ），８．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４４３．

[0358] （参考例２３）２－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化30]



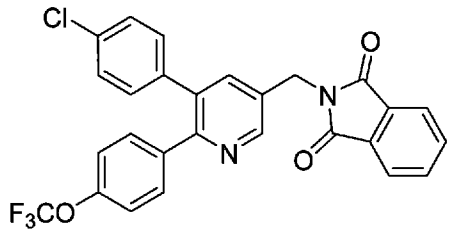
参考例４で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．５１ｇ）及び４－トリフルオロメチルフェニルボロン酸（０．３８ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．３２ｇ）を得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$）δ：４．９６（２H，ｓ），７．０５－７．０９（２H，ｍ），７．２５－７．２８（２H，ｍ），７．４３（２H，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．５１（２H，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．７２－７．７８（３H，ｍ），７．８５－７．８９（２H，ｍ），８．８０（１H，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［M＋H］$^+$：４９３．

[0359] （参考例２４）２－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化31]



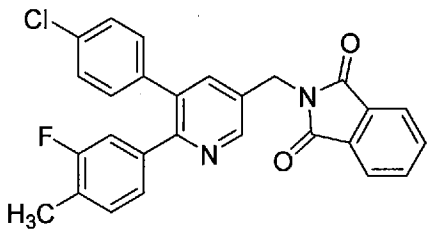
参考例４で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．６０ｇ）及び４－トリフルオロメトキシフェニルボロン酸（０．６５ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．６２ｇ）を得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$）δ：４．９５（２H，ｓ），７．０８－７．１５（４H，ｍ），７．２４－７．２７（２H，ｍ），７．３２－７．３５（２H，ｍ），７．７４（２H，ｍ），７．７６（１H，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．８７（２H，ｍ），８．７８（１H，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［M＋H］$^+$：５０９．

[0360] （参考例２５）２－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化32]



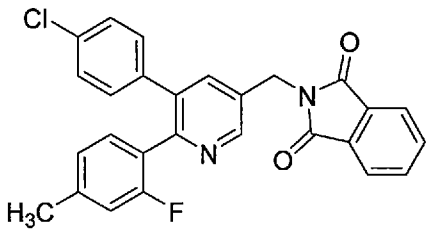
参考例４で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．２０ｇ）及び３－フルオロ－４－メチルフェニルボロン酸（０．１６ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．１９ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：２．２３（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ），４．９４（２Ｈ，ｓ），６．９０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．４Ｈｚ），７．０２（２Ｈ，ｍ），７．０９（２Ｈ，ｍ），７．２４－７．２７（２Ｈ，ｍ），７．７４（３Ｈ，ｍ），７．８５－７．８８（２Ｈ，ｍ），８．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５７．

[0361] （参考例２６）２－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（２－フルオロ－４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化33]



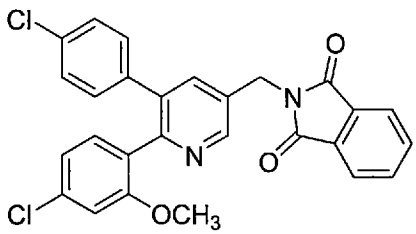
参考例４で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．２０ｇ）及び２－フルオロ－４－メチルフェニルボロン酸（０．１６ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．２４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：２．３２（３Ｈ，ｓ），４．９５（２Ｈ，ｓ），６．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），６．９５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，０．９Ｈｚ），７．０７（２Ｈ，ｍ），７．２１（２Ｈ，ｍ），７．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．７２－７．７６（２Ｈ，ｍ），７．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．８５－７．８９（２Ｈ，ｍ），８．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５７．

[0362] （参考例２７）２－（（６－（４－クロロ－２－メトキシフェニル）－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化34]



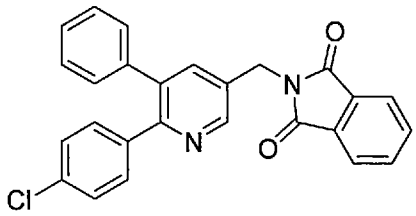
参考例４で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．４０ｇ）及び４－クロロ－２－メトキシフェニルボロン酸（０．３９ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．３２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：３．２８（３Ｈ，ｓ），４．９５（２Ｈ，ｓ），６．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．９９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．０３（２Ｈ，ｍ），７．２０（２Ｈ，ｍ），７．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．７２－７．７７（３Ｈ，ｍ），７．８７（２Ｈ，ｍ），８．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４８９．

[0363] （参考例２８）２－（（６－（４－クロロフェニル）－５－フェニルピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化35]

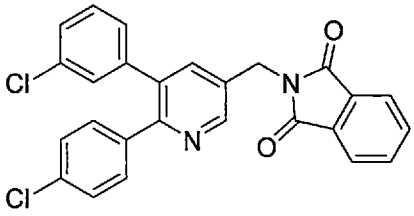


参考例５で合成した２－（（６－クロロ－５－フェニルピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．１３ｇ）及び４－クロロフェニルボロン酸（０．１２ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．１５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．９５（２Ｈ，ｓ），７．１４（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．６，２．９Ｈｚ），７．１８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．２４－７．２９（５Ｈ，ｍ），７．７３（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．５，３．０Ｈｚ），７．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），７．８７（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．５，３．０Ｈｚ），８．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４２５．

[0364] （参考例２９）２－（（５－（３－クロロフェニル）－６－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化36]



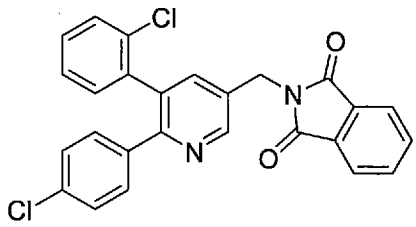
参考例６で合成した２－（（６－クロロ－５－（３－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．１２ｇ）及び４－クロロフェニルボロン酸（０．０８８ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．０８３ｇ）を得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$）δ：４．９５（２H，ｓ），６．９５（１H，ｄｔ，Ｊ＝７．６，１．３Ｈｚ），７．１６－７．２８（７H，ｍ），７．７３－７．７６（３H，ｍ），７．８６－７．８９（２H，ｍ），８．７９（１H，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［M＋H］$^+$：４５９．

[0365] （参考例３０）２－（（５－（２－クロロフェニル）－６－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化37]



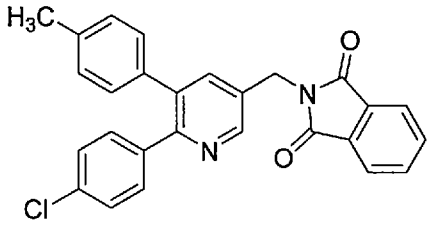
参考例７で合成した２－（（６－クロロ－５－（２－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．０４０ｇ）及び４－クロロフェニルボロン酸（０．０３３ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．０４６ｇ）を得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$）δ：４．９５（２H，ｓ），７．０９（１H，ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．８Ｈｚ），７．１７（３H，ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．２２－７．２６（３H，ｍ），７．３６（１H，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．７３－７．７５（３H，ｍ），７．８８（２H，ｄｄ，Ｊ＝５．２，３．４Ｈｚ），８．８２（１H，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［M＋H］$^+$：４５９．

[0366] （参考例３１）２－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化38]



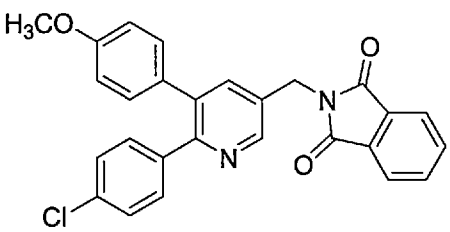
参考例８で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．０５０ｇ）及び４－クロロフェニルボロン酸（０．０４３ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．０５６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：２．３４（３Ｈ，ｓ），４．９４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．０２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．０８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．１９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．２７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．７３（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，３．２Ｈｚ），７．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．８６（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．７，２．９Ｈｚ），８．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４３９．

[0367] （参考例３２）２－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化39]



参考例９で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．１３

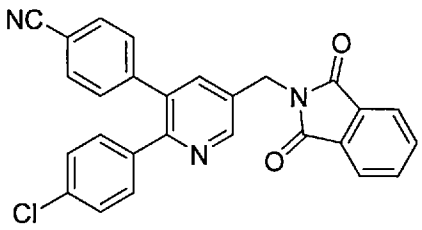
ｇ）及び４－クロロフェニルボロン酸（０．０８０ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．１１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：３．８０（３Ｈ，ｓ），４．９３（２Ｈ，ｓ），６．８１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ），７．０５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ），７．２０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），７．２７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），７．７３（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．５，３．０Ｈｚ），７．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），７．８７（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．５，３．０Ｈｚ），８．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５５．

[0368] （参考例３３）２－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－シアノフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化40]



参考例１０で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－シアノフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．３０ｇ）及び４－クロロフェニルボロン酸（０．１９ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．２０ｇ）を得た。

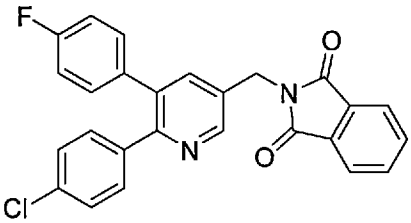
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．９６（２Ｈ，ｓ），７．２２（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ），７．２４－７．２７（２Ｈ，ｍ），７．５８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．７４（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，３．２Ｈｚ），７．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．８８（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．７，２．９Ｈｚ），８．８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５０．

[0369] （参考例３４）２－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－フルオロ

フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化41]



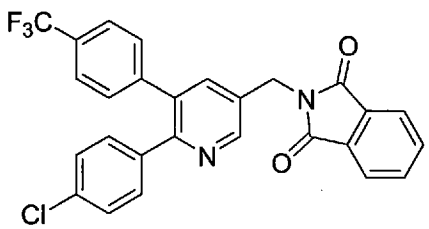
参考例１１で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．３２ｇ）及び４－クロロフェニルボロン酸（０．２１ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．３０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．９４（２Ｈ，ｓ），６．９５－７．００（２Ｈ，ｍ），７．０８－７．１２（２Ｈ，ｍ），７．１９－７．２６（４Ｈ，ｍ），７．７２－７．７７（３Ｈ，ｍ），７．８７（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，３．２Ｈｚ），８．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４４３．

[0370] （参考例３５）２－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化42]



参考例１２で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．４０ｇ）及び４－クロロフェニルボロン酸（０．２３ｇ）を用

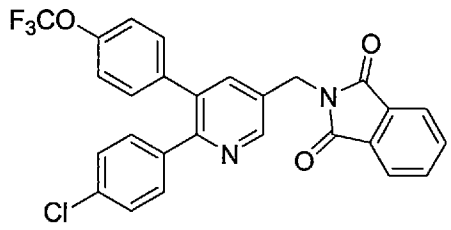
い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．４５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．９６（２Ｈ，ｓ），７．２０－７．３２（６Ｈ，ｍ），７．５５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．７３－７．７６（２Ｈ，ｍ），７．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．８５－７．８８（２Ｈ，ｍ），８．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４９３．

[0371] （参考例３６）２－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化43]



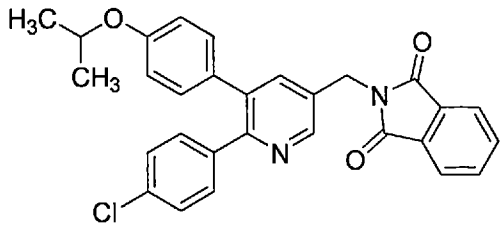
参考例１３で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．３４ｇ）及び４－クロロフェニルボロン酸（０．１８ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．４０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．９５（２Ｈ，ｓ），７．１１－７．１８（４Ｈ，ｍ），７．１９－７．２５（４Ｈ，ｍ），７．７１－７．７８（３Ｈ，ｍ），７．８７（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，３．２Ｈｚ），８．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５０９．

[0372] （参考例３７）２－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－イソプロポキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化44]



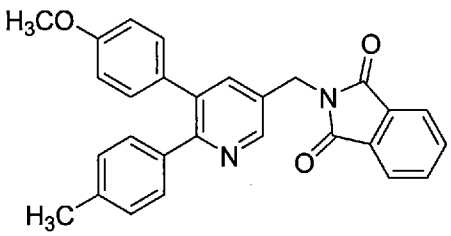
参考例１４で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－イソプロポキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．３１ｇ）及び４－クロロフェニルボロン酸（０．１８ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．３５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３２（３Ｈ，ｓ），１．３４（３Ｈ，ｓ），４．５０－４．５６（１Ｈ，ｍ），４．９３（２Ｈ，ｓ），６．７８（２Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝５．８，３．５Ｈｚ），７．００－７．０３（２Ｈ，ｍ），７．２０（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．８，２．２Ｈｚ），７．２６－７．２９（２Ｈ，ｍ），７．７１－７．７５（３Ｈ，ｍ），７．８４－７．８８（２Ｈ，ｍ），８．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４８３．

[0373] （参考例３８）２－（（５－（４－メトキシフェニル）－６－（４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化45]



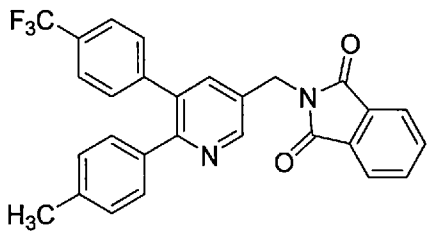
参考例９で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．１２ｇ）及び４－メチルフェニルボロン酸（０．０６５ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．０５２ｇ）を得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$）δ：２．３０（３H，ｓ），３．７９（３H，ｓ），４．９３（２H，ｓ），６．７９（２H，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．０３（２H，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．０７（２H，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．２１（２H，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．７０－７．７４（３H，ｍ），７．８６（２H，ｄｄ，Ｊ＝５．７，２．９Ｈｚ），８．７２（１H，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４３５．

[0374] （参考例３９）２－（（６－（４－メチルフェニル）－５－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化46]



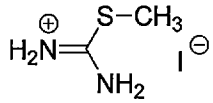
参考例１２で合成した２－（（６－クロロ－５－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（１．０ｇ）及び４－メチルフェニルボロン酸（０．６５ｇ）を用い、参考例１５と同様にして、表題化合物（０．９１ｇ）を得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$）δ：２．３１（３H，ｓ），４．９５（２H，ｓ），７．０４（２H，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．１７（２H，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２８（２H，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．５２（２H，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．７１－７．７６（３H，ｍ），７．８５－７．８９（２H，ｍ），８．８０（１H，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４７３．

[0375] （参考例４０）Ｓ－メチルイソチオ尿素ヨウ化水素酸塩の合成：

[化47]

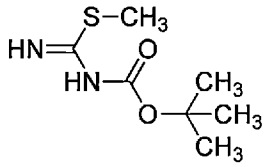


チオアミド（１０．０ｇ）をメタノール（１００ｍＬ）に溶解させた後、ヨウ化メチル（１９．０ｇ）を加えた。１時間加熱還流した後、反応混合物を減圧濃縮することで表題化合物（２７．６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：２．５７（３Ｈ，ｓ），８．８９（４Ｈ，ｓ）．

[0376] （参考例４１）Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素の合成：

[化48]

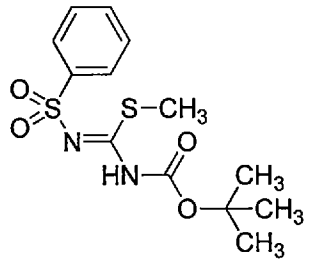


参考例４０で合成したＳ－メチルイソチオ尿素ヨウ化水素酸塩（２８．０ｇ）及びトリエチルアミン（１８ｍＬ）をジクロロメタン（２５０ｍＬ）に溶解させた後、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２８ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄することで表題化合物（２４．０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），２．４６（３Ｈ，ｓ）．

[0377] （参考例４２）Ｎ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素の合成：

[化49]

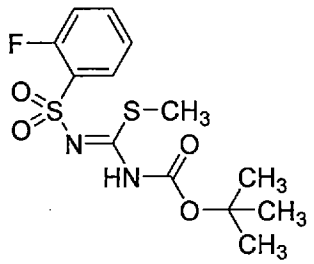


水素化ナトリウム（ミネラルオイル中５５重量%，２．５ｇ）をＤＭＦ（１００ｍＬ）に懸濁させた後、参考例４１で合成したＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（１０．０ｇ）を加えた。４℃に冷却した後、塩化ベンゼンスルホニル（８．１ｍＬ）をゆっくり滴下した。反応混合物を室温まで昇温させた後、３時間撹拌した。反応混合物を氷水／酢酸エチル／ｎ－ヘキサン（１００ｍＬ／５０ｍＬ／５０ｍＬ）に加え、有機層を分液した。水層を酢酸エチル／ｎ－ヘキサン（１／１、ｖ／ｖ）で抽出し、有機層をあわせた後、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（４．８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５２（９Ｈ，ｓ），２．２９（３Ｈ，ｓ），７．５０－７．６２（３Ｈ，ｍ），７．９３－７．９６（２Ｈ，ｍ），１０．３３（１Ｈ，ｓ）．

[0378] （参考例４３）Ｎ－（２－フルオロフェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素の合成：

[化50]

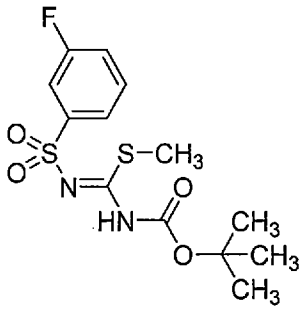


参考例４１で合成したＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．５０ｇ）と塩化２－フルオロベンゼンスルホニル（０．６１ｇ）を用い、参考例４２と同様にして、表題化合物（０．３１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５３（９Ｈ，ｓ），２．３０（３Ｈ，ｓ），７．２１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），７．２９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．５６－７．６２（１Ｈ，ｍ），７．９８（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝７．６，１．６Ｈｚ），１０．３９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0379] （参考例４４）Ｎ－（３－フルオロフェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素の合成：

[化51]

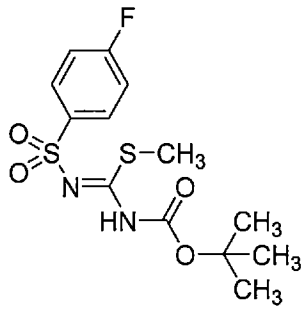


参考例４１で合成したＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．５ｇ）と塩化３－フルオロベンゼンスルホニル（０．６１ｇ）を用い、参考例４２と同様にして、表題化合物（０．２４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５３（９Ｈ，ｓ），２．３０（３Ｈ，ｓ），７．２７－７．３２（１Ｈ，ｍ），７．５１（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝８．１，５．３Ｈｚ），７．６５（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．１，２．０Ｈｚ），７．７４（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝７．８，０．８Ｈｚ），１０．２６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0380] （参考例４５）Ｎ－（４－フルオロフェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素の合成：

[化52]

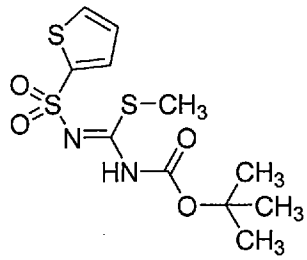


参考例４１で合成したＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．５０ｇ）と塩化４－フルオロベンゼンスルホニル（０．６１ｇ）を用い、参考例４２と同様にして、表題化合物（０．２５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５３（９Ｈ，ｓ），２．２８（３Ｈ，ｓ），７．１７－７．２３（２Ｈ，ｍ），７．９３－７．９８（２Ｈ，ｍ），１０．２７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0381] （参考例４６）Ｎ－（２－チオフェンスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素の合成：

[化53]

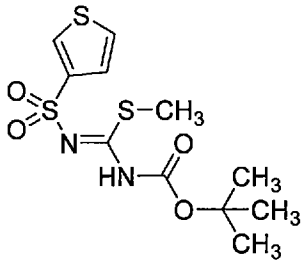


参考例４１で合成したＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．２０ｇ）と塩化２－チオフェンスルホニル（０．２３ｇ）を用い、参考例４２と同様にして、表題化合物（０．１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５２（９Ｈ，ｓ），２．３４（３Ｈ，ｓ），７．０８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．０，３．８Ｈｚ），７．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．０，１．３Ｈｚ），７．６８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．８，１．３Ｈｚ），１０．２０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0382] （参考例４７）Ｎ－（３－チオフェンスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素の合成：

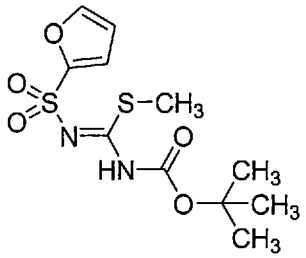
[化54]



参考例４１で合成したＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．２０ｇ）と塩化３－チオフェンスルホニル（０．２３ｇ）を用い、参考例４２と同様にして、表題化合物（０．１０ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５２（９Ｈ，ｓ），２．３２（３Ｈ，ｓ），７．４２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．０３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），１０．２８（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0383] （参考例４８）Ｎ－（フラン－２－スルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素の合成：

[化55]

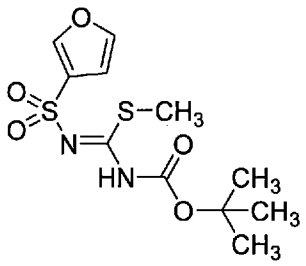


参考例４１で合成したＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．２０ｇ）と塩化フラン－２－スルホニル（０．２１ｇ）を用い、参考例４２と同様にして、表題化合物（０．１１ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５３（９Ｈ，ｓ），２．３４（３Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．６，１．８Ｈｚ），７．０８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．６，０．９Ｈｚ），７．５７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１．８，０

．９Ｈｚ），１０．２５（１Ｈ，ｓ）．

[0384] （参考例４９）Ｎ－（フラン－３－スルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素の合成：

[化56]

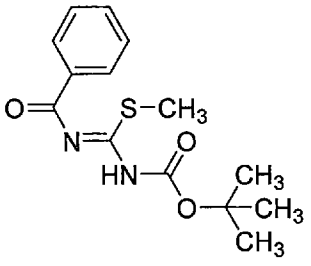


参考例４１で合成したＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．２０ｇ）と塩化フラン－３－スルホニル（０．２１ｇ）を用い、参考例４２と同様にして、表題化合物（０．１０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５２（９Ｈ，ｓ），２．３３（３Ｈ，ｓ），６．７１－６．７２（１Ｈ，ｍ），７．４８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．５，２．７Ｈｚ），７．９８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１．８，０．９Ｈｚ），１０．２０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0385] （参考例５０）Ｎ－（ベンゼンカルボニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素の合成：

[化57]



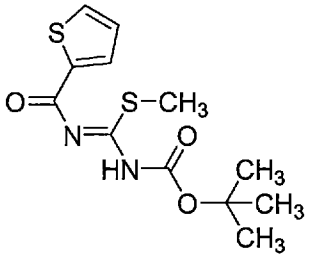
参考例４１で合成したＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．２０ｇ）をジクロロメタン（３ｍＬ）に溶解させた後、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２２ｍＬ）及び塩化ベンゾイル（０．１５ｍＬ）を加えた。室温で一晩撹拌した後、水を加え、酢酸エチ

ルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（０．０９１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５３（９Ｈ，ｓ），２．５９（３Ｈ，ｓ），７．４３－７．４８（２Ｈ，ｍ），７．５０－７．５７（１Ｈ，ｍ），８．２７－８．２９（２Ｈ，ｍ）．

[0386] （参考例５１）Ｎ－（２－チオフェンカルボニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素の合成：

[化58]

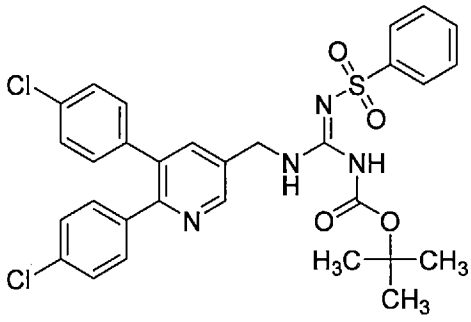


参考例４１で合成したＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．２０ｇ）と塩化チオフェン－２－カルボニル（０．１９ｇ）を用い、参考例５０と同様にして、表題化合物（０．２７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５２（９Ｈ，ｓ），２．５５（３Ｈ，ｓ），７．１１－７．１３（１Ｈ，ｍ），７．５８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．９，１．２Ｈｚ），７．８９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．９，１．２Ｈｚ），１２．３９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0387] （参考例５２）２－ベンゼンスルホニル－３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化59]



１．脱保護反応

参考例１５で合成した２－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（９．５ｇ）をメタノール（４０ｍＬ）に懸濁させた後、ヒドラジン一水和物（６ｍＬ）を加えた。２時間加熱還流した後、反応混合物を室温に冷却して酢酸エチルで希釈し、ろ過した。ろ液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮することで（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メタンアミン（５．３ｇ）を得た。

２．グアニジノ化反応

先に合成した（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メタンアミン（３．５ｇ）をテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）に溶解させた後、参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（３．９ｇ）を加えた。反応混合物を６０℃で６時間撹拌した後、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（６．４ｇ）を得た。

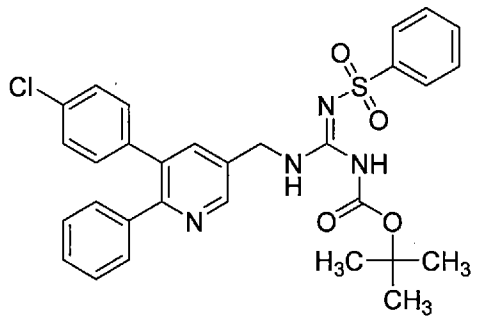
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．６０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．９９－７．００（２Ｈ，ｍ），７．２３－７．２７（６Ｈ，ｍ），７．３５－７．３９（２Ｈ，ｍ），７．４４－７．４９（１Ｈ，ｍ），７．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．８０－７．８３（２Ｈ，ｍ），８．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ），８．９９（１Ｈ，

ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），１０．００（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６１１．

[0388] （参考例５３）２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－クロロフェニル）－６－フェニルピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化60]



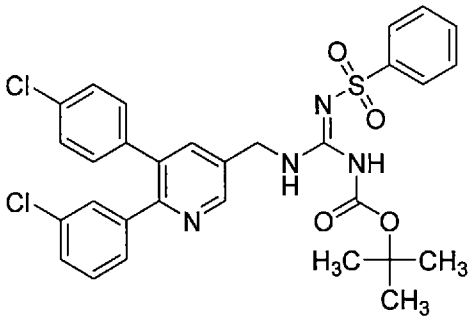
参考例１６で合成した２－（（５－（４－クロロフェニル）－６－フェニルピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．０５８ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０４９ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．０４２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．６０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．９９（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．３Ｈｚ），７．２３（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．８，２．３Ｈｚ），７．２６－７．３０（５Ｈ，ｍ），７．３５－７．３９（２Ｈ，ｍ），７．４４－７．４８（１Ｈ，ｍ），７．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．８０－７．８４（２Ｈ，ｍ），８．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．９９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），１０．００（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５７７．

[0389] （参考例５４）２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（３－クロロフェニル）－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化61]



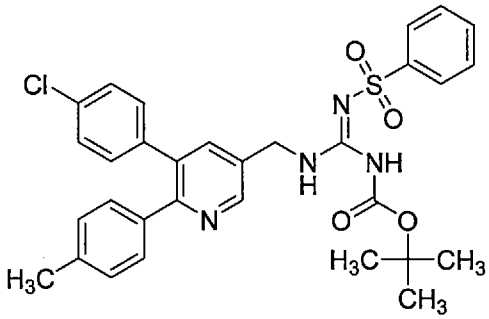
参考例１７で合成した２－（（６－（３－クロロフェニル）－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．１０ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０８１ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．１２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．６０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．９７－７．０４（３Ｈ，ｍ），７．１４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．２４－７．２７（３Ｈ，ｍ），７．３５－７．４０（２Ｈ，ｍ），７．４２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．４５－７．４９（１Ｈ，ｍ），７．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．８０－７．８３（２Ｈ，ｍ），８．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），９．００（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），１０．００（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６１１．

[0390] （参考例５５）２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化62]



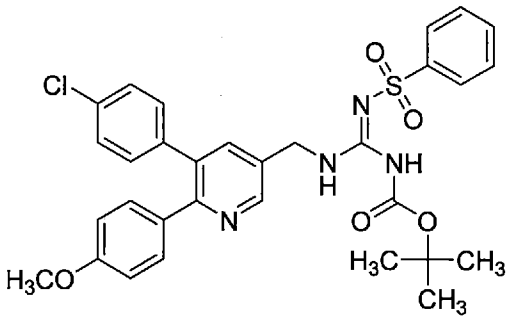
参考例１８で合成した２－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．０９２ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０８４ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．０８５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５０（９Ｈ，ｓ），２．３２（３Ｈ，ｓ），４．５９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．００（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．３Ｈｚ），７．０６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．１６－７．１９（２Ｈ，ｍ），７．２１－７．２６（２Ｈ，ｍ），７．３４－７．３９（２Ｈ，ｍ），７．４３－７．４７（１Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．８０－７．８３（２Ｈ，ｍ），８．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．９８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），９．９９（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５９１．

[0391] （参考例５６）２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化63]



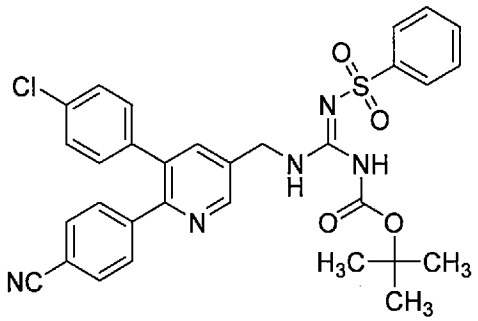
参考例１９で合成した２－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．０４５ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０３６ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．０５５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５０（９Ｈ，ｓ），３．８０（３Ｈ，ｓ），４．５９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．７９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．０１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．２２－７．２７（４Ｈ，ｍ），７．３５－７．３９（２Ｈ，ｍ），７．４４－７．４８（１Ｈ，ｍ），７．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ），７．８２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ），８．９７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），９．９９（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６０７．

[0392] （参考例５７）２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－シアノフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化64]



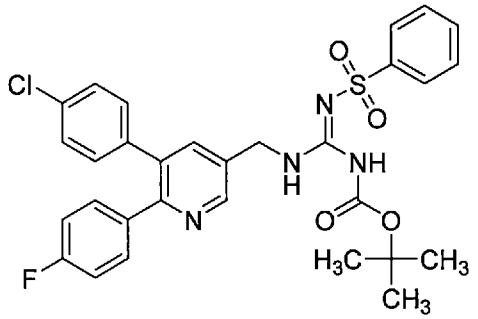
参考例２０で合成した２－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－シアノフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．１０ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０８１ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．０９８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．６１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．９８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２５－７．２９（２Ｈ，ｍ），７．３８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．４１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．４７（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ＝７．５，１．６Ｈｚ），７．５６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．８１－７．８３（２Ｈ，ｍ），８．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），９．０１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），１０．００（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６０２．

[0393] （参考例５８）２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化65]



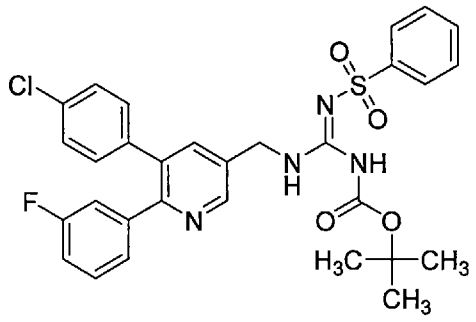
参考例２１で合成した２－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．１８ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．１５ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．２１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．６０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．９３－７．００（４Ｈ，ｍ），７．２４－７．２９（４Ｈ，ｍ），７．３７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．４６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．８１－７．８３（２Ｈ，ｍ），８．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．９９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），１０．００（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５９５．

[0394] （参考例５９）２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（３－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化66]



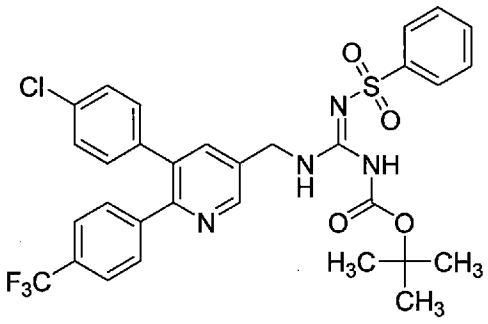
参考例２２で合成した２－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（３－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．１２ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０９８ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．１３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．６０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．９６－７．０１（４Ｈ，ｍ），７．０７（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１０．０，１．４Ｈｚ），７．１７－７．２３（１Ｈ，ｍ），７．２３－７．２６（２Ｈ，ｍ），７．３８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．４７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．８０－７．８３（２Ｈ，ｍ），８．５６（１Ｈ，ｄ，２．３Ｈｚ），９．００（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），１０．００（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５９５．

[0395] （参考例６０）２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化67]



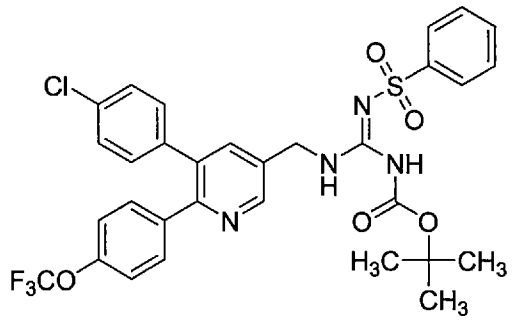
参考例２３で合成した２－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．３０ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．２２ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．３０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．６１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．９９（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．３Ｈｚ），７．２４－７．２８（２Ｈ，ｍ），７．３６－７．４８（５Ｈ，ｍ），７．５３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．８１－７．８４（２Ｈ，ｍ），８．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），９．０１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），１０．００（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６４５．

[0396] （参考例６１）２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化68]

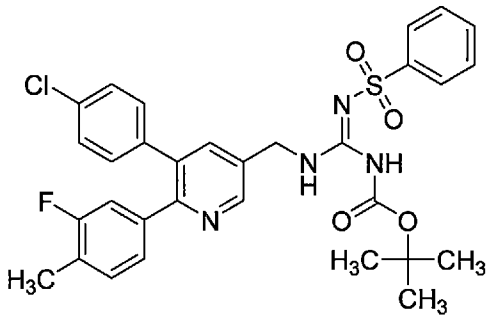


参考例２４で合成した２－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．３０ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．２１ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．３５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．６０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．９９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．１１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．２４－７．２７（２Ｈ，ｍ），７．３２－７．３９（４Ｈ，ｍ），７．４７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．８２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），８．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．９９（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．００（１Ｈ，ｓ）．

[0397] （参考例６２）２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化69]



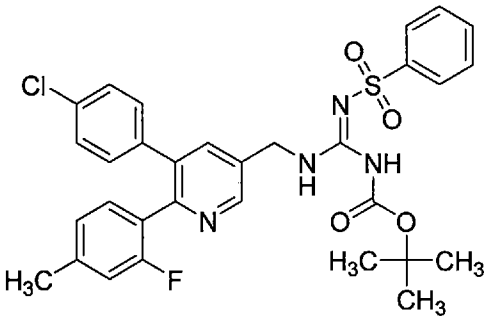
参考例２５で合成した２－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．０５０ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０４０ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．０５８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），２．２５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ），４．５９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．８９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．８Ｈｚ），７．０２（４Ｈ，ｔｔ，Ｊ＝９．１，３．１Ｈｚ），７．２５（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．２，３．９Ｈｚ），７．３７（２Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝６．９，１．７Ｈｚ），７．４４－７．４９（１Ｈ，ｍ），７．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．７９－７．８３（２Ｈ，ｍ），８．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．９９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），１０．００（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６０９．

[0398] （参考例６３）２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（２－フルオロ－４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化70]



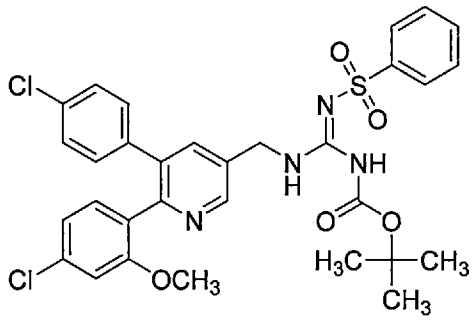
参考例２６で合成した２－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（２－フルオロ－４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．０５０ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０４０ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．０４９ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），２．３４（３Ｈ，ｓ），４．６１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ），６．９６－６．９９（３Ｈ，ｍ），７．２０（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．６，２．１Ｈｚ），７．２６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．３７（２Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝６．７，１．５Ｈｚ），７．４３－７．４９（１Ｈ，ｍ），７．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．８０－７．８３（２Ｈ，ｍ），８．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），９．００（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），１０．００（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６０９．

[0399] （参考例６４）２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（４－クロロ－２－メトキシフェニル）－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化71]



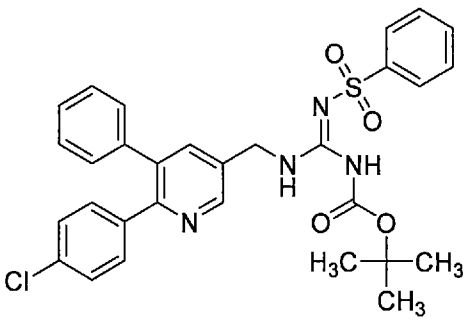
参考例２７で合成した２－（（６－（４－クロロ－２－メトキシフェニル）－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．１５ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．１１ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．１８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），３．３０（３Ｈ，ｓ），４．６１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．９７（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝９．０，２．３Ｈｚ），７．０１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．２０（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．８，２．３Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．３７－７．４０（２Ｈ，ｍ），７．４５－７．４９（１Ｈ，ｍ），７．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．８４（２Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝４．８，２．７Ｈｚ），８．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．９８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），１０．００（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６４１．

[0400] （参考例６５）２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（４－クロロフェニル）－５－フェニルピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化72]



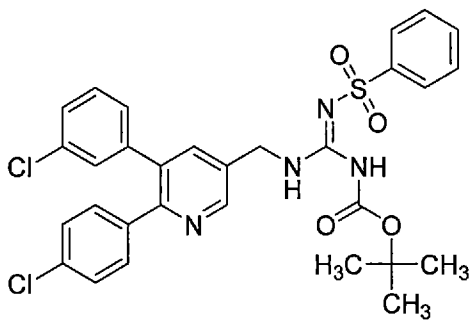
参考例２８で合成した２－（（６－（４－クロロフェニル）－５－フェニルピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．１１ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０９４ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．１２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．６０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．０５－７．０７（２Ｈ，ｍ），７．１９－７．３０（６Ｈ，ｍ），７．３６（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．４５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），７．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），７．８０－７．８３（２Ｈ，ｍ），８．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），８．９８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），９．９９（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５７７．

[0401] （参考例６６）２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（３－クロロフェニル）－６－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化73]



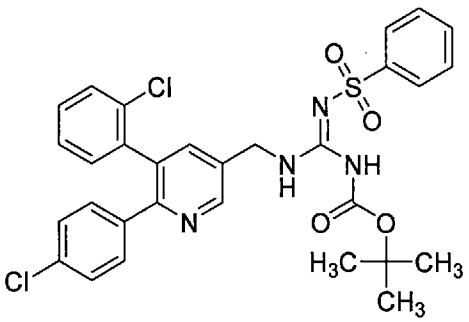
参考例２９で合成した２－（（５－（３－クロロフェニル）－６－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．０４８ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０６２ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．０４８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．６０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．８９（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝７．７，１．３Ｈｚ），７．１１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．１７－７．２２（２Ｈ，ｍ），７．２７－７．３０（２Ｈ，ｍ），７．３４－７．５３（５Ｈ，ｍ），７．８０－７．８２（２Ｈ，ｍ），８．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），８．９９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），９．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６１１．

[0402] （参考例６７）２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（２－クロロフェニル）－６－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化74]



参考例３０で合成した２－（（５－（２－クロロフェニル）－６－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．０４５ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素

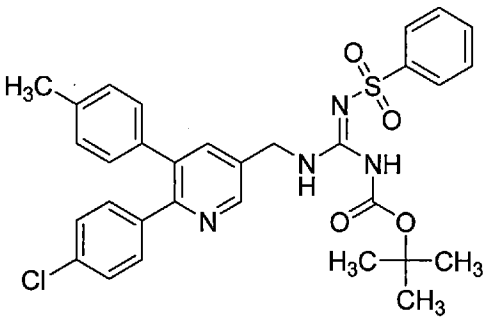
（０．０３６ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．０４７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．６２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．０１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．８Ｈｚ），７．１７－７．２４（５Ｈ，ｍ），７．２９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．６Ｈｚ），７．３３－７．４３（４Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．８０－７．８２（２Ｈ，ｍ），８．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），９．００（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），９．９８（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６１１．

[0403] （参考例６８）２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化75]



参考例３１で合成した２－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．０５０ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０４１ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．０５０ｇ）を得た。

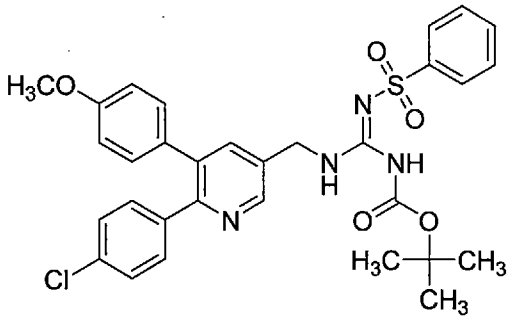
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５０（９Ｈ，ｓ），２．３６（３Ｈ，ｓ），４．５９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．９５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７

．７Ｈｚ），７．０９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．２４－７．２７（２Ｈ，ｍ），７．３７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．８１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），８．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．９７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），９．９８（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５９１．

[0404] （参考例６９）２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化76]



参考例３２で合成した２－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．０２６ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０１５ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．０１４ｇ）を得た。

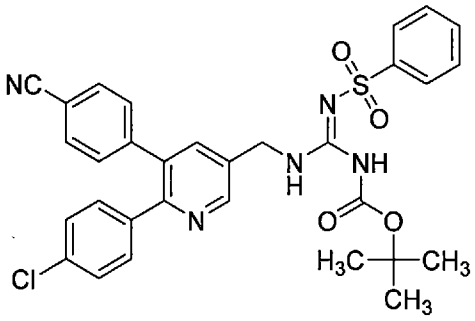
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），３．８２（３Ｈ，ｓ），４．５９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．８１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．９８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），７．２２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．２６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．３６－７．３９（２Ｈ，ｍ），７．４４－７．４８（１Ｈ，ｍ），７．５６（１Ｈ

，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），７．８１－７．８３（２Ｈ，ｍ），８．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），８．９７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），９．９９（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６０７．

[0405] （参考例７０）２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－シアノフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化77]



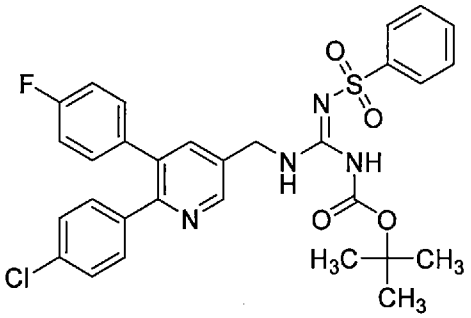
参考例３３で合成した２－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－シアノフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．１０ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０８１ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．１２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．６０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．１８－７．２７（６Ｈ，ｍ），７．３９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．４８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），７．５８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．８２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），８．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），９．０１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），１０．００（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６０２．

[0406] （参考例７１）２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化78]



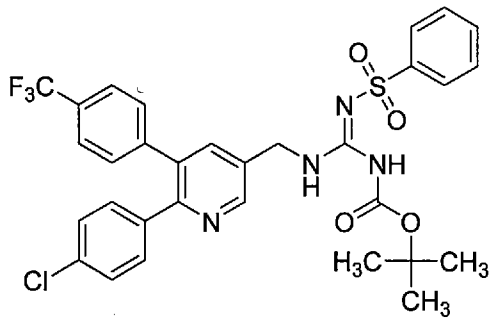
参考例３４で合成した２－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．１９ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．１６ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．２２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．６０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．９６－７．０５（４Ｈ，ｍ），７．２３（４Ｈ，ｓ），７．３５－７．４０（２Ｈ，ｍ），７．４５－７．４８（１Ｈ，ｍ），７．５６－７．５７（１Ｈ，ｍ），７．８１－７．８４（２Ｈ，ｍ），８．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．９９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），９．９９（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５９５．

[0407] （参考例７２）２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化79]



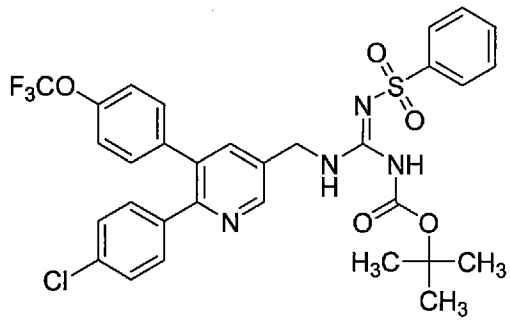
参考例３５で合成した２－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．２０ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．１３ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．２１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．６１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．１９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．２３－７．２７（４Ｈ，ｍ），７．３６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．４４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．５５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．８２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），８．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），９．０１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），１０．００（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６４５．

[0408] （参考例７３）２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化80]



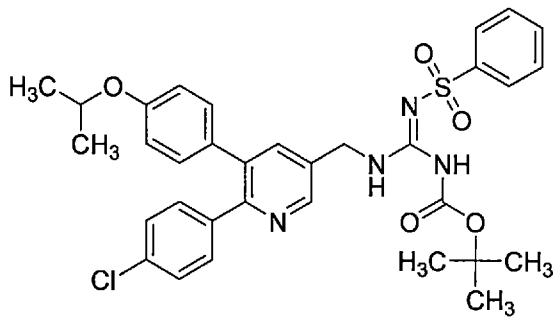
参考例３６で合成した２－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．２０ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．１４ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．１９ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．６０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．０８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．１４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．２２－７．２５（４Ｈ，ｍ），７．３４－７．３９（２Ｈ，ｍ），７．４２－７．４８（１Ｈ，ｍ），７．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．８２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．９９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），９．９９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６６１．

[0409] （参考例７４）２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－イソプロポキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化81]



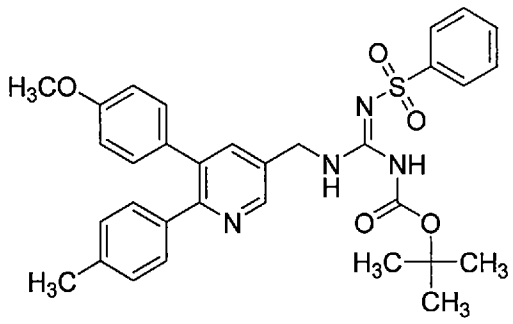
参考例３７で合成した２－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－イソプロポキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．１９ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．１４ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．２１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３４（３Ｈ，ｓ），１．３６（３Ｈ，ｓ），１．５０（９Ｈ，ｓ），４．５１－４．５７（１Ｈ，ｍ），４．５９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．７９（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝９．４，２．５Ｈｚ），６．９３－６．９８（２Ｈ，ｍ），７．２０－７．２３（２Ｈ，ｍ），７．２５－７．２８（２Ｈ，ｍ），７．３５－７．４０（２Ｈ，ｍ），７．４６（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ＝７．５，１．６Ｈｚ），７．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．８１－７．８４（２Ｈ，ｍ），８．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．９７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），９．９８（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６３５．

[0410] （参考例７５）２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－メトキシフェニル）－６－（４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化82]



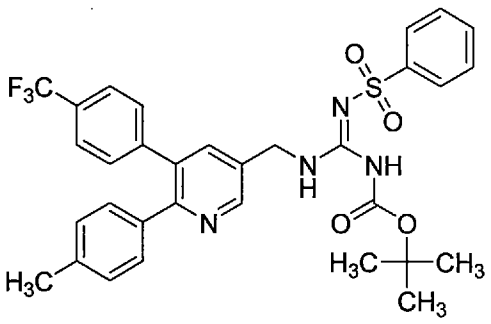
参考例３８で合成した２－（（５－（４－メトキシフェニル）－６－（４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．０３０ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０２５ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．０３２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４８（９Ｈ，ｓ），２．３０（３Ｈ，ｓ），３．７９（３Ｈ，ｓ），４．５６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．７７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），６．９８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．０３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．１９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．３５（２Ｈ，ｔｔ，Ｊ＝７．５，１．６Ｈｚ），７．４３（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ＝７．２，１．６Ｈｚ），７．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．７８－７．８１（２Ｈ，ｍ），８．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．９３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），９．９６（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５８７．

[0411] （参考例７６）２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（４－メチルフェニル）－５－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化83]



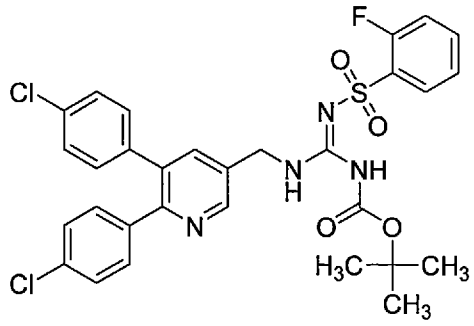
参考例３９で合成した２－（（６－（４－メチルフェニル）－５－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．０６０ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０４６ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．０７４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），２．３３（３Ｈ，ｓ），４．６０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．０６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．１８（４Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．８，８．２Ｈｚ），７．３６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．４４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．５２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．８１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．９９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），１０．００（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６２５．

[0412] （参考例７７）３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－（２－フルオロベンゼンスルホニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化84]



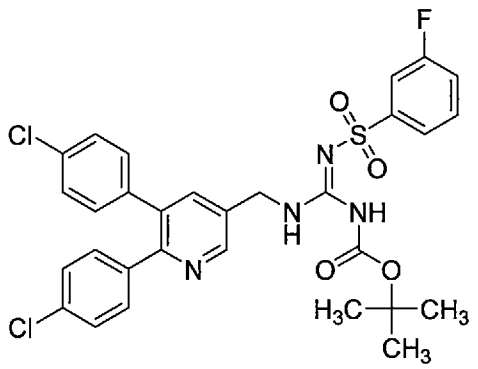
参考例５２で合成した（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メタンアミン（０．０２０ｇ）及び参考例４３で合成したＮ－（２－フルオロフェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０２８ｇ）を用い、参考例５２のグアニジノ化反応と同様にして、表題化合物（０．０３１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５２（９Ｈ，ｓ），４．５９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．９２－６．９７（１Ｈ，ｍ），７．００（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．３Ｈｚ），７．１７－７．２９（７Ｈ，ｍ），７．３９－７．４５（１Ｈ，ｍ），７．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），７．９３（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝７．６，１．７Ｈｚ），８．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），９．０９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），１０．０４（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６２９．

[0413] （参考例７８）３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化85]



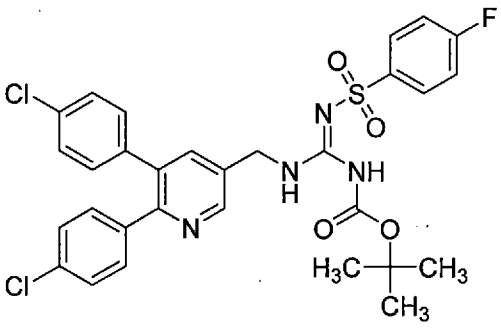
参考例５２で合成した（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メタンアミン（０．０２０ｇ）及び参考例４４で合成したＮ－（３－フルオロフェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０２１ｇ）を用い、参考例５２のグアニジノ化反応と同様にして、表題化合物（０．０３４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．６０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．００－７．０４（２Ｈ，ｍ），７．１５（１Ｈ，ｔｄｄ，Ｊ＝８．３，２．６，０．８Ｈｚ），７．２４－７．２８（６Ｈ，ｍ），７．３４（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝８．０，５．４Ｈｚ），７．４９（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），７．６１（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝７．８，０．８Ｈｚ），８．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），９．０５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），９．９２（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６２９．

[0414] （参考例７９）３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化86]



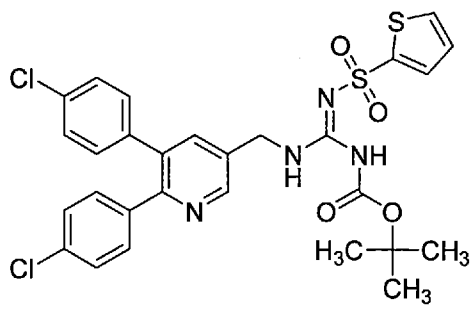
参考例５２で合成した（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メタンアミン（０．０２０ｇ）及び参考例４５で合成したＮ－（４－フルオロフェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０２８ｇ）を用い、参考例５２のグアニジノ化反応と同様にして、表題化合物（０．０３４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．５８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．９８－７．０６（４Ｈ，ｍ），７．２４－７．２９（６Ｈ，ｍ），７．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．７９－７．８４（２Ｈ，ｍ），８．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），９．０１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），９．９４（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６２９．

[0415] （参考例８０）３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－（チオフェン－２－スルホニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化87]



参考例５２で合成した（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－

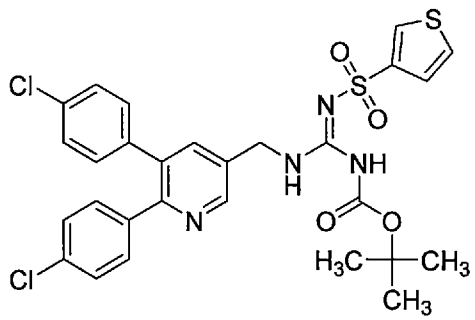
３－イル）メタンアミン（０．０２０ｇ）及び参考例４６で合成したＮ－（２－チオフェンスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０２２ｇ）を用い、参考例５２のグアニジノ化反応と同様にして、表題化合物（０．０３５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５０（９Ｈ，ｓ），４．６３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．９４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．０，３．６Ｈｚ），７．０５（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．３Ｈｚ），７．２４－７．２８（６Ｈ，ｍ），７．３９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．０，１．４Ｈｚ），７．５３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．６，１．４Ｈｚ），７．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），９．０４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），９．８６（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６１７．

[0416] （参考例８１）３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－（チオフェン－３－スルホニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化88]



参考例５２で合成した（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メタンアミン（０．０２０ｇ）及び参考例４７で合成したＮ－（３－チオフェンスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０２２ｇ）を用い、参考例５２のグアニジノ化反応と同様にして、表題化合物（０．０３２ｇ）を得た。

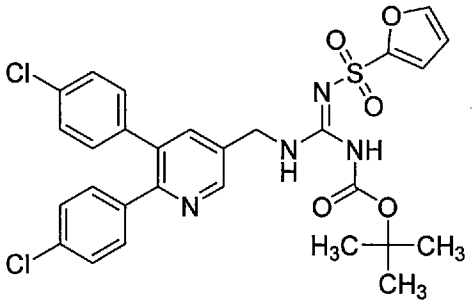
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５０（９Ｈ，ｓ），４．６１（２Ｈ，ｄ

，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．０４（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．３Ｈｚ），７．２２－７．３０（８Ｈ，ｍ），７．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．８３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．２，１．４Ｈｚ），８．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），９．０１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），９．９４（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６１７．

[0417] （参考例８２）３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－（フラン－２－スルホニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化89]



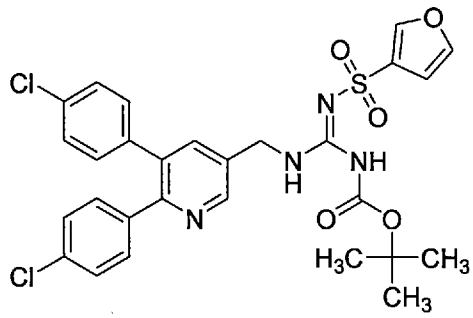
参考例５２で合成した（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メタンアミン（０．０２０ｇ）及び参考例４８で合成したＮ－（フラン－２－スルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０２１ｇ）を用い、参考例５２のグアニジノ化反応と同様にして、表題化合物（０．０３４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．６３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），６．３７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．５，１．８Ｈｚ），６．９２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．４，１．０Ｈｚ），７．０７（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．３Ｈｚ），７．２２－７．３０（７Ｈ，ｍ），７．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），８．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），９．１１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），９．８８（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６０１．

[0418] （参考例８３）３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－（フラン－３－スルホニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化90]



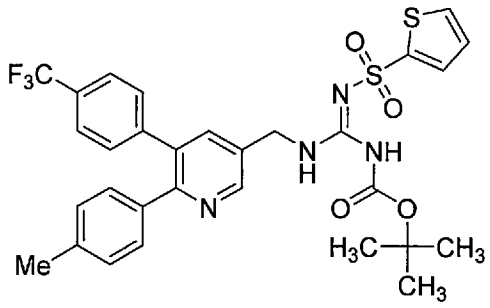
参考例５２で合成した（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メタンアミン（０．０２０ｇ）及び参考例４９で合成したＮ－（フラン－３－スルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０２１ｇ）を用い、参考例５２のグアニジノ化反応と同様にして、表題化合物（０．０３１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．５０（９Ｈ，ｓ），４．６１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），６．５４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．０，１．０Ｈｚ），７．０５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．２２－７．３１（７Ｈ，ｍ），７．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．８０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝０．７Ｈｚ），８．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），９．０２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），９．８７（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６０１．

[0419] （参考例８４）３－（（６－（４－メチルフェニル）－５－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－（チオフェン－２－スルホニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化91]



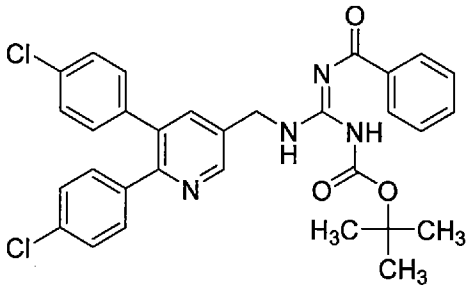
参考例３９で合成した２－（（６－（４－メチルフェニル）－５－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．０６０ｇ）及び参考例４６で合成したＮ－（２－チオフェンスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０４７ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．０６１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５０（９Ｈ，ｓ），２．３３（３Ｈ，ｓ），４．６４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．９２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．０，３．６Ｈｚ），７．０６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．１８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２３－７．２６（２Ｈ，ｍ），７．３６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．８，１．１Ｈｚ），７．５１－７．５５（３Ｈ，ｍ），７．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），９．０４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），９．８６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６３１．

[0420] （参考例８５）２－（ベンゼンカルボニル）－３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化92]



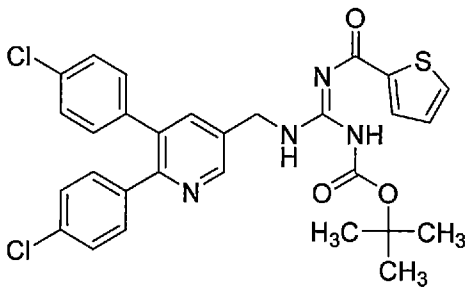
参考例５２で合成した（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メタンアミン（０．０２０ｇ）及び参考例５０で合成したＮ－（ベンゼンカルボニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０２０ｇ）を用い、参考例５２のグアニジノ化反応と同様にして、表題化合物（０．０３３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．８８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．０４（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．２Ｈｚ），７．２１－７．２９（６Ｈ，ｍ），７．３８－７．４１（２Ｈ，ｍ），７．４８－７．４９（１Ｈ，ｍ），７．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．１９－８．２１（２Ｈ，ｍ），８．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），９．０２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），１２．５１（１Ｈ，ｓ）．（上記スペクトルデータは、アミド結合に起因する異性体の内、主異性体の値を表記した。）

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５７５．

[0421] （参考例８６）３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－（チオフェン－２－カルボニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化93]



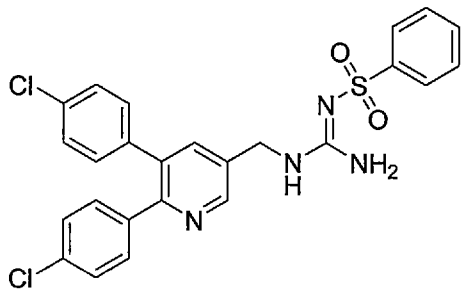
参考例５２で合成した（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メタンアミン（０．０３０ｇ）及び参考例５１で合成したＮ－（２－チオフェンカルボニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０３０ｇ）を用い、参考例５２のグアニジノ化反応と同様にして、表題化合物（０．５１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５０（９Ｈ，ｓ），４．８１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），７．０５－７．１０（３Ｈ，ｍ），７．２１－７．２８（６Ｈ，ｍ），７．４６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．９，１．２Ｈｚ），７．７９（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．９，１．７Ｈｚ），８．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），８．９９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），１２．２３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５８１．

[0422] （実施例１）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化94]



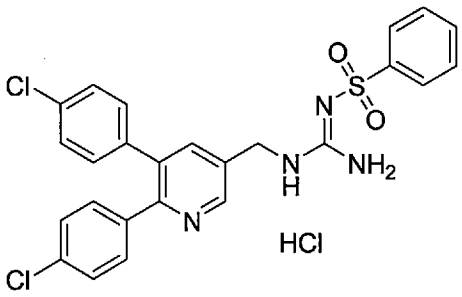
参考例５２で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（６．４ｇ）をジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解させた後、トリフルオロ酢酸（４０ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮することで表題化合物（以下、実施例１の化合物）（５．３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：４．４４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．４６（２Ｈ，ｂｒｓ），６．６６（１Ｈ，ｂｒｓ），６．９５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．１８－７．２３（６Ｈ，ｍ），７．３０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．４２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），７．４９（１Ｈ，ｓ），７．７２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．４９（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５１１．

[0423] （実施例２）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成：

[化95]



実施例１の化合物（５．３ｇ）の酢酸エチル（２０ｍＬ）溶液に、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素／酢酸エチル溶液（２．４ｍＬ）を加えた後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を再結晶（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル、ｖ／ｖ）することで表題化合物（以下、実施例２の化合物）（５．１ｇ）を白色固体として

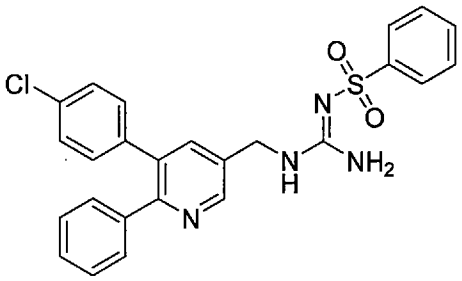
得た。

^{1}H－NMR（CD_3OD）δ：４．６３（２H，ｓ），７．１８（２H，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．３７－７．４２（６H，ｍ），７．４７－７．５３（３H，ｍ），７．７７（２H，ｍ），８．４７（１H，ｂｒｓ），８．７７（１H，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［M＋H］$^+$：５１１．

[0424] （実施例３）Ｎ－（アミノ（（（５－（４－クロロフェニル）－６－フェニルピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化96]



参考例５３で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－クロロフェニル）－６－フェニルピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０４６ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例３の化合物）（０．０３５ｇ）を得た。

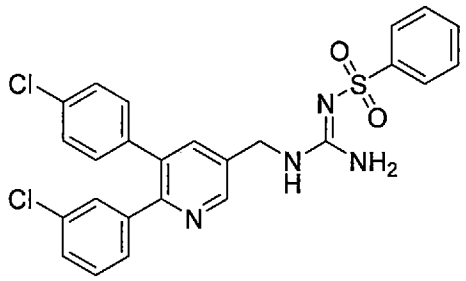
^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ：４．４２（２H，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．４３（２H，ｂｒｓ），６．９５（２H，ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ），７．１８（２H，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．４Ｈｚ），７．２２－７．２５（５H，ｍ），７．２７－７．３２（３H，ｍ），７．３８－７．４３（１H，ｍ），７．４９（１H，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．７２－７．７５（２H，ｍ），８．４７（１H，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［M＋H］$^+$：４７７．

[0425] （実施例４）Ｎ－（アミノ（（（６－（３－クロロフェニル）－５－（４－

クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化97]



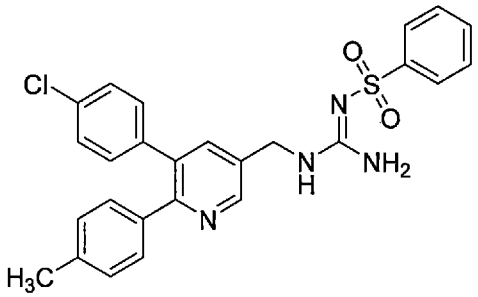
参考例５４で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（３－クロロフェニル）－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．１２ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例４の化合物）（０．１０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：４．４６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．３７－６．６３（３Ｈ，ｍ），６．９４－７．００（３Ｈ，ｍ），７．１０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．２０－７．２５（３Ｈ，ｍ），７．３１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．３８－７．４５（２Ｈ，ｍ），７．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．７３－７．７６（２Ｈ，ｍ），８．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５１１．

[0426] （実施例５）Ｎ－（アミノ（（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化98]



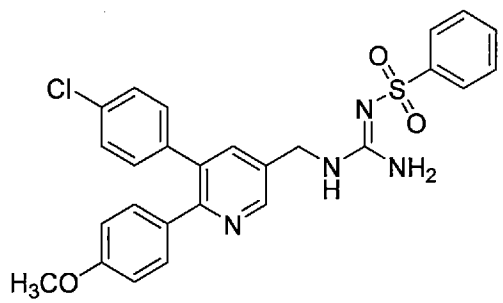
参考例５５で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０８１ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例５の化合物）（０．０６７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：２．３０（３Ｈ，ｓ），４．４０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．３８（２Ｈ，ｂｒｓ），６．９４－６．９８（２Ｈ，ｍ），７．０３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．１１－７．１５（２Ｈ，ｍ），７．２０（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．７Ｈｚ），７．２４－７．３３（３Ｈ，ｍ），７．３８－７．４３（１Ｈ，ｍ），７．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），７．７３－７．７６（２Ｈ，ｍ），８．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４９１．

[0427] （実施例６）Ｎ－（アミノ（（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化99]



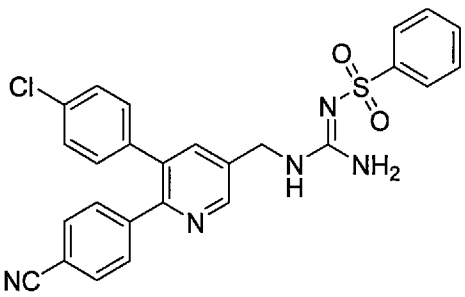
参考例５６で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０５５ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例６の化合物）（０．０２９ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：３．７６（３Ｈ，ｓ），４．４０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ），６．４３（２Ｈ，ｂｒｓ），６．７４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），６．９６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．１６－７．２１（４Ｈ，ｍ），７．２６－７．３１（３Ｈ，ｍ），７．４０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．７３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５０７．

[0428] （実施例７）Ｎ－（アミノ（（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－シアノフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化100]



参考例５７で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－シアノフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０９５ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例７の化合物）（０．０７８ｇ）を得た。

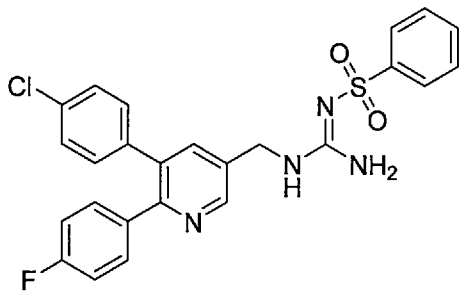
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：４．４４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ）

，６．９１（１Ｈ，ｂｒｓ），７．１１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．３５－７．４８（７Ｈ，ｍ），７．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．６６（２Ｈ，ｂｒｓ），７．７８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５０２．

[0429] （実施例８）Ｎ－（アミノ（（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化101]



参考例５８で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．２１ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例８の化合物）（０．１７ｇ）を得た。

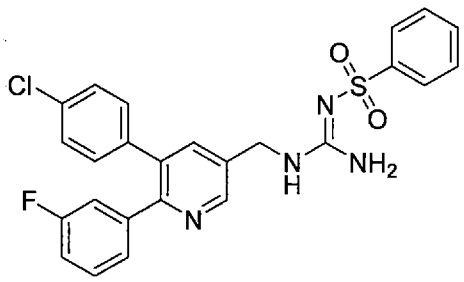
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：４．４５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．３３－６．６４（３Ｈ，ｍ），６．８９－６．９７（４Ｈ，ｍ），７．２０－７．２５（４Ｈ，ｍ），７．３１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．４２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．７３－７．７６（２Ｈ，ｍ），８．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４９５．

[0430] （実施例９）Ｎ－（アミノ（（（５－（４－クロロフェニル）－６－（３－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベン

ゼンスルホンアミドの合成：

[化102]



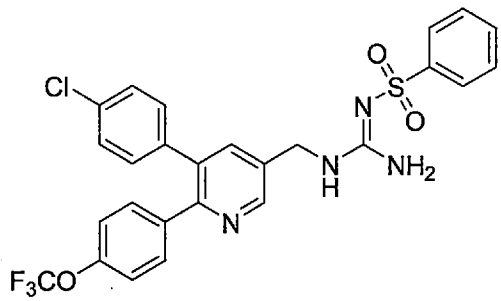
参考例５９で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（３－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．１３ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例９の化合物）（０．１０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．４９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．２５（３Ｈ，ｂｒｓ），６．９５－７．００（４Ｈ，ｍ），７．０５（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝９．７，２．２Ｈｚ），７．１６－７．２６（３Ｈ，ｍ），７．３４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．４４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．７８－７．８０（２Ｈ，ｍ），８．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５４５．

[0431] （実施例１０）Ｎ－（アミノ（（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化103]



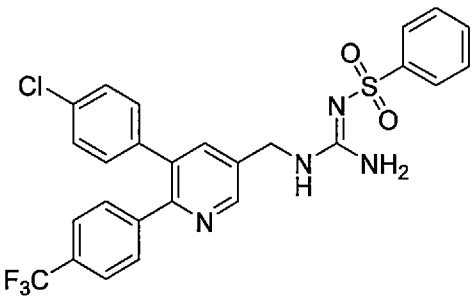
参考例６１で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．３５ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例１０の化合物）（０．２４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．５１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．１１（３Ｈ，ｂｒｓ），６．９８－７．０１（２Ｈ，ｍ），７．１０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．２５－７．３８（６Ｈ，ｍ），７．４５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．８０－７．８３（２Ｈ，ｍ），８．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５６１．

[0432] （実施例１１）Ｎ－（アミノ（（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化104]



参考例６０で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．３０ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例１１の化合物）（０．２４ｇ）を得た。

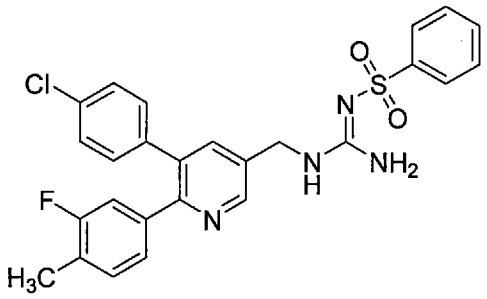
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．４９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．３８（３Ｈ，ｂｒｓ），６．９６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．２３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．２９－７．５５（８Ｈ，ｍ），７．

７５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．５４（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋：５４５．

[0433] （実施例１２）Ｎ－（アミノ（（（５－（４－クロロフェニル）－６－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化105]



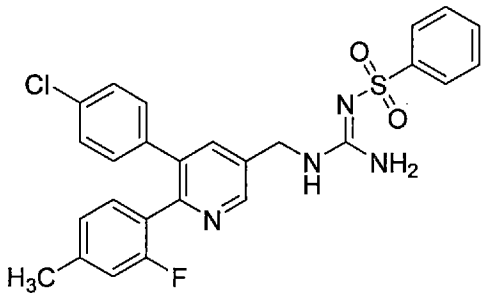
参考例６２で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０５８ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例１２の化合物）（０．０４４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，５５℃）δ：２．２３（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），４．４７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），６．０２－６．１０（３Ｈ，ｂｒｍ），６．８８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．８Ｈｚ），６．９９－７．０２（４Ｈ，ｍ），７．２３（２Ｈ，ｍ），７．３３（２Ｈ，ｍ），７．４０－７．４５（１Ｈ，ｍ），７．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．７０（２Ｈ，ｍ），８．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋：５０９．

[0434] （実施例１３）Ｎ－（アミノ（（（５－（４－クロロフェニル）－６－（２－フルオロ－４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化106]



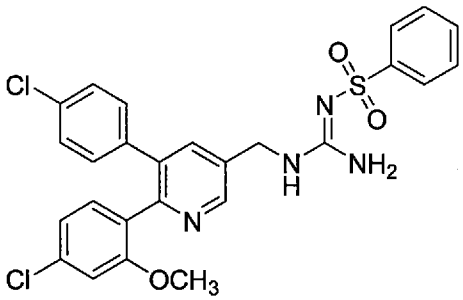
参考例６３で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－クロロフェニル）－６－（２－フルオロ－４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０４９ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例１３の化合物）（０．０２９ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，５５℃）δ：２．３１（３Ｈ，ｓ），４．４７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．１３（３Ｈ，ｂｒｓ），６．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），６．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），６．９８（２Ｈ，ｍ），７．１６－７．２１（３Ｈ，ｍ），７．３３（２Ｈ，ｍ），７．４２（１Ｈ，ｍ），７．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．８０（２Ｈ，ｍ），８．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５０９．

[0435] （参考例８７）Ｎ－（アミノ（（（６－（４－クロロ－２－メトキシフェニル）－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化107]



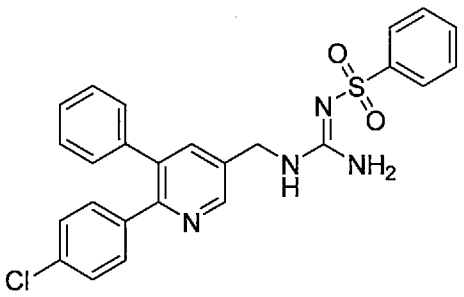
参考例６４で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（４－クロロ－２－メトキシフェニル）－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．１８ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（０．１４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：３．２７（３Ｈ，ｓ），４．４７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），６．２１（３Ｈ，ｂｒｍ），６．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．９５－７．００（３Ｈ，ｍ），７．１９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），７．３４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．４４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．８０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），８．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５４１．

[0436] （実施例１４）Ｎ－（アミノ（（（６－（４－クロロフェニル）－５－フェニルピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化108]



参考例６５で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（４－クロロフェニル）－５－フェニルピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．１２ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例１４の化合物）（０．０７３ｇ）を得た。

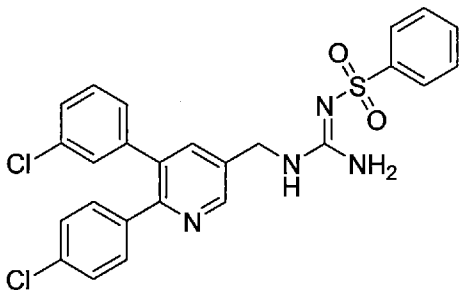
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．４６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），６

．２７（２Ｈ，ｂｒｓ），７．０４（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．７Ｈｚ），７．１７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．２２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．２５－７．３３（６Ｈ，ｍ），７．４１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），７．７７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），８．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４７７．

[0437] （実施例１５）Ｎ－（アミノ（（（５－（３－クロロフェニル）－６－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化109]



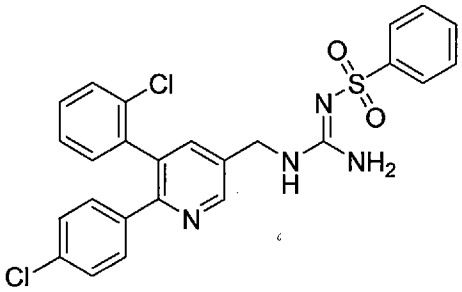
参考例６６で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（３－クロロフェニル）－６－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０４８ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例１５の化合物）（０．０２３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：４．５０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．１５（２Ｈ，ｂｒｓ），６．８９（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝７．９，１．６Ｈｚ），７．１２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．１９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．２３（４Ｈ，ｓ），７．２５－７．３０（２Ｈ，ｍ），７．３４（２Ｈ，ｍ），７．４３（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ＝７．５，１．６Ｈｚ），７．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．８１（２Ｈ，ｍ），８．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５１１．

[0438] （実施例１６）Ｎ－（アミノ（（（５－（２－クロロフェニル）－６－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化110]



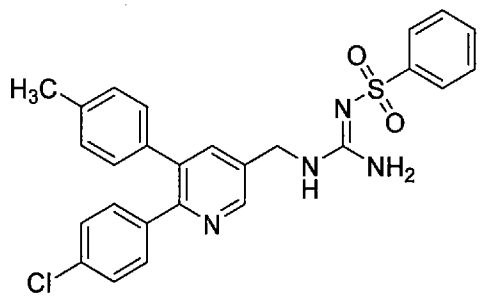
参考例６７で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（２－クロロフェニル）－６－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０４７ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例１６の化合物）（０．０２２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．５１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．１６（２Ｈ，ｂｒｓ），７．０３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．６Ｈｚ），７．１５－７．１９（２Ｈ，ｍ），７．２０－７．２３（３Ｈ，ｍ），７．２５－７．３２（２Ｈ，ｍ），７．３３－７．４３（４Ｈ，ｍ），７．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．７９－７．８２（２Ｈ，ｍ），８．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５１１．

[0439] （実施例１７）Ｎ－（アミノ（（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化111]



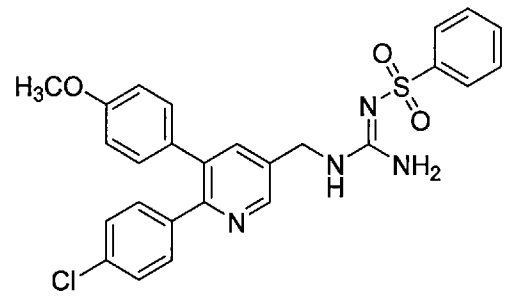
参考例６８で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０５０ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例１７の化合物）（０．０３３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：２．３６（３Ｈ，ｓ），４．４８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．１３（３Ｈ，ｂｒｓ），６．９５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．０８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．２１（２Ｈ，ｍ），７．２３－７．２６（２Ｈ，ｍ），７．３４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．４３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．８１（２Ｈ，ｍ），８．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４９１．

[0440] （実施例１８）Ｎ－（アミノ（（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化112]



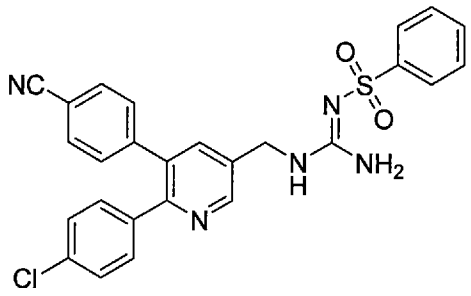
参考例６９で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０１３ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例１８の化合物）（０．００８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：３．８２（３Ｈ，ｓ），４．４８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．１０（３Ｈ，ｂｒｓ），６．８１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），６．９８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．２１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．２５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．３４－７．３７（２Ｈ，ｍ），７．４４（１Ｈ，ｍ），７．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．８１－７．８３（２Ｈ，ｍ），８．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５０７．

[0441] （実施例１９）Ｎ－（アミノ（（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－シアノフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化113]



参考例７０で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－シアノフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．１２ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例１９の化合物）（０．０６９ｇ）を得た。

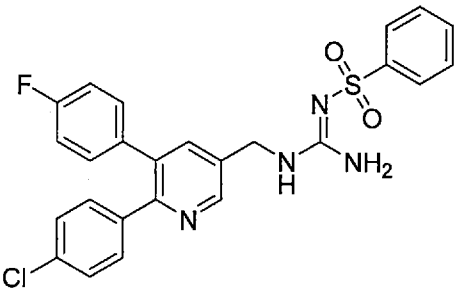
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：４．４４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ）

，６．８６（１Ｈ，ｂｒｓ），７．２５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），７．３０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），７．３５－７．３９（４Ｈ，ｍ），７．４６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），７．６４－７．６７（３Ｈ，ｍ），７．８３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），８．５７（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５０２．

[0442] （実施例２０）Ｎ－（アミノ（（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化114]



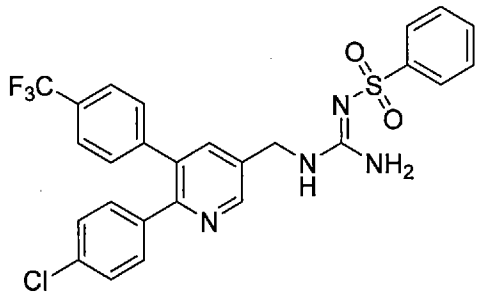
参考例７１で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．２２ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例２０の化合物）（０．１８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：４．４６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．３０－６．５６（３Ｈ，ｍ），６．９３－７．０２（４Ｈ，ｍ），７．１９（４Ｈ，ｓ），７．３２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．４２（１Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．７６（２Ｈ，ｍ），８．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４９５．

[0443] （実施例２１）Ｎ－（アミノ（（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化115]



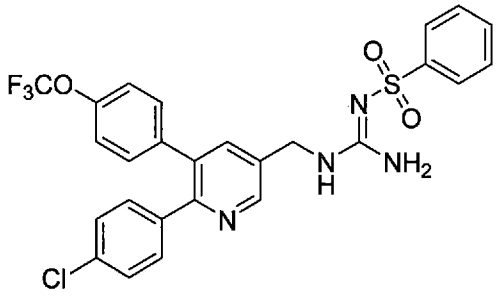
参考例７２で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．２１ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例２１の化合物）（０．１６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．４８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．３８－６．５７（３Ｈ，ｍ），７．１５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．１９－７．２２（４Ｈ，ｍ），７．３０（２Ｈ，ｍ），７．４０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．５０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．７４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），８．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５４５．

[0444] （実施例２２）Ｎ－（アミノ（（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化116]



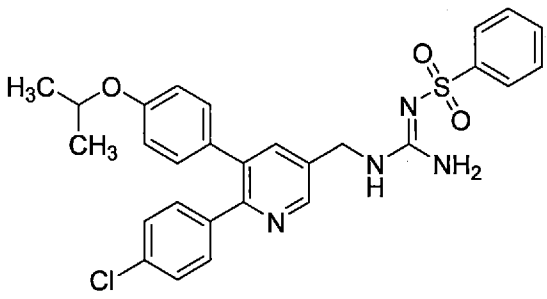
参考例７３で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．２３ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例２２の化合物）（０．１６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．５１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．１３（３Ｈ，ｂｒｓ），７．０９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．１３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２１－７．２４（４Ｈ，ｍ），７．３４（２Ｈ，ｍ），７．４３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），７．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．８１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５６１．

[0445] （実施例２３）Ｎ－（アミノ（（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－イソプロポキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化117]



参考例７４で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－イソプロポキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．２１ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例２３の化合物）（０．１３ｇ）を得た。

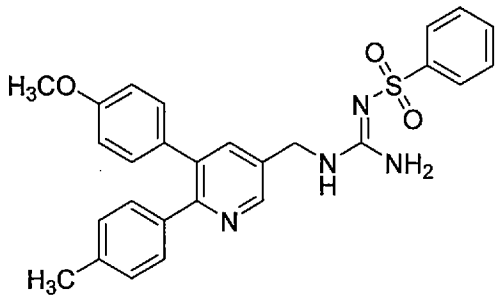
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３５（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），４．４８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），４．５１－４．５８（１Ｈ，ｍ），

６．０７（３Ｈ，ｂｒｓ），６．７８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），６．９５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．１９－７．２２（２Ｈ，ｍ），７．２４－７．２８（２Ｈ，ｍ），７．３５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．４４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），７．８０－７．８３（２Ｈ，ｍ），８．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５３５．

[0446] （実施例２４）Ｎ－（アミノ（（（５－（４－メトキシフェニル）－６－（４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化118]



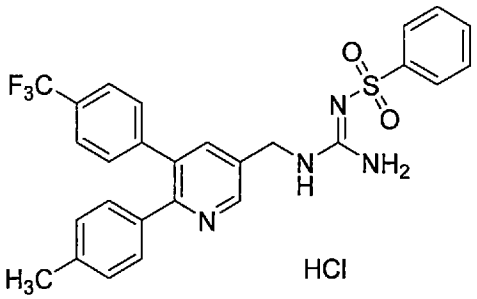
参考例７５で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－（４－メトキシフェニル）－６－（４－メチルフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０３２ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例２４の化合物）（０．０２７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：２．３１（３Ｈ，ｓ），３．８１（３Ｈ，ｓ），４．４５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．０５（３Ｈ，ｂｒｓ），６．７９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．００（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．０４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．１９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．３５（２Ｈ，ｍ），７．４３（１Ｈ，ｍ），７．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），７．８２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），８．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４８７．

[0447] （実施例２５）Ｎ－（アミノ（（（６－（４－メチルフェニル）－５－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成：

[化119]



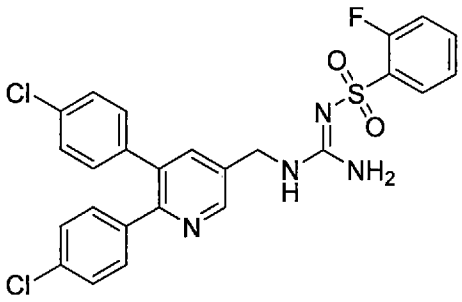
参考例７６で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－（４－メチルフェニル）－５－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０７５ｇ）を用い、実施例１及び実施例２と同様にして、表題化合物（以下、実施例２５の化合物）（０．０５８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：２．３１（３Ｈ，ｓ），４．５４（２Ｈ，ｓ），６．７９（２Ｈ，ｂｒｓ），７．０３－７．０７（４Ｈ，ｍ），７．２２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．３２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．４０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．５３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．６４（１Ｈ，ｂｒｓ），７．７７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．９７（１Ｈ，ｂｒｓ），８．７１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５２５．

[0448] （実施例２６）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－２－フルオロベンゼンスルホンアミドの合成：

[化120]



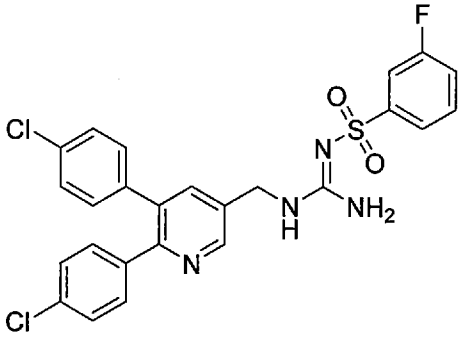
参考例７７で合成した３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－（２－フルオロベンゼンスルホニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０３０ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例２６の化合物）（０．０２３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．４７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．３４（３Ｈ，ｂｒｓ），６．９２－７．００（３Ｈ，ｍ），７．１３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．１９－７．２７（６Ｈ，ｍ），７．４０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．４，６．６Ｈｚ），７．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．８３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），８．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５２９．

[0449] （実施例２７）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－３－フルオロベンゼンスルホンアミドの合成：

[化121]



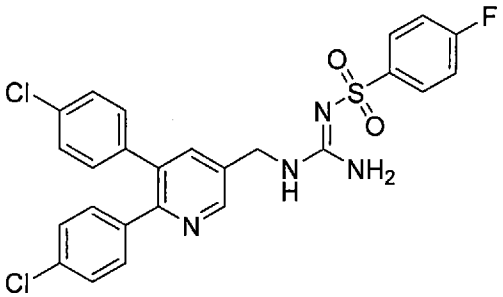
参考例７８で合成した３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－（３－フルオロベンゼンスルホニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０３３ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例２７の化合物）（０．０２８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．４８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），６．２７（３Ｈ，ｂｒｓ），６．９９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．１１－７．１５（１Ｈ，ｍ），７．２０－７．２５（６Ｈ，ｍ），７．２９－７．３４（１Ｈ，ｍ），７．４５－７．５８（３Ｈ，ｍ），８．５２（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５２９．

[0450] （実施例２８）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－４－フルオロベンゼンスルホンアミドの合成：

[化122]



参考例７９で合成した３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－（４－フルオロベンゼンスルホニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０３３ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例２８の化合物）（０．０２７ｇ）を得た。

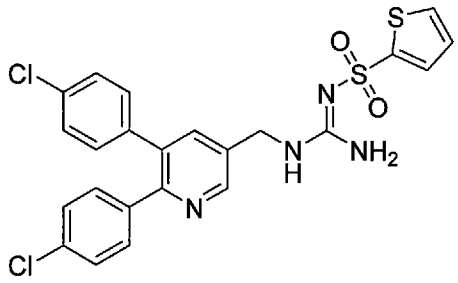
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．４６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），６．２６（３Ｈ，ｂｒｓ），６．９８－７．０２（４Ｈ，ｍ），７．２１－７．３３（６Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｓ），７．７６－７．７９（２Ｈ，

ｍ），８．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋：５２９．

[0451] （実施例２９）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）チオフェン－２－スルホンアミドの合成：

[化123]



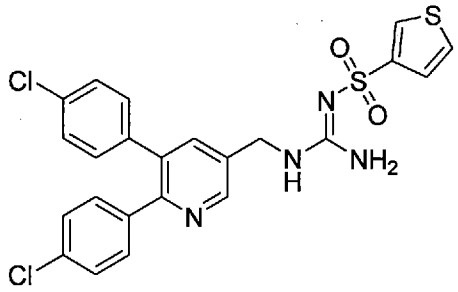
参考例８０で合成した３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－（チオフェン－２－スルホニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０３４ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例２９の化合物）（０．０２６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：４．４５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），６．４１（３Ｈ，ｂｒｓ），６．８７（１Ｈ，ｓ），７．００（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．１５－７．２４（６Ｈ，ｍ），７．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．４０（１Ｈ，ｓ），７．５３（１Ｈ，ｓ），８．５１（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋：５１７．

[0452] （実施例３０）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）チオフェン－３－スルホンアミドの合成：

[化124]



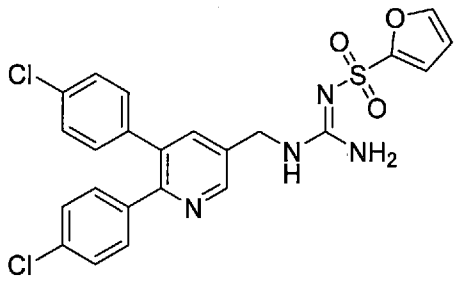
参考例８１で合成した３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－（チオフェン－３－スルホニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０３２ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例３０の化合物）（０．０２７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．４３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．４６（３Ｈ，ｂｒｓ），６．９９（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．３Ｈｚ），７．１４－７．２５（８Ｈ，ｍ），７．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．７０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．７，１．４Ｈｚ），８．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５１７．

[0453] （実施例３１）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）フラン－２－スルホンアミドの合成：

[化125]



参考例８２で合成した３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリ

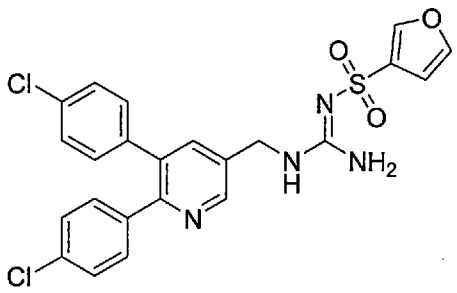
ジン－３－イル）メチル）－２－（フラン－２－スルホニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０３３ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例３１の化合物）（０．０２４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．４８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．２４－６．４０（３Ｈ，ｂｒｓ），６．３４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．６，１．８Ｈｚ），６．８１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．６，０．９Ｈｚ），７．０４（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．３Ｈｚ），７．２１（４Ｈ，ｓ），７．２４－７．２８（３Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），８．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５０１．

[0454] （実施例３２）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）フラン－３－スルホンアミドの合成：

[化126]



参考例８３で合成した３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－（フラン－３－スルホニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０３０ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例３２の化合物）（０．０２３ｇ）を得た。

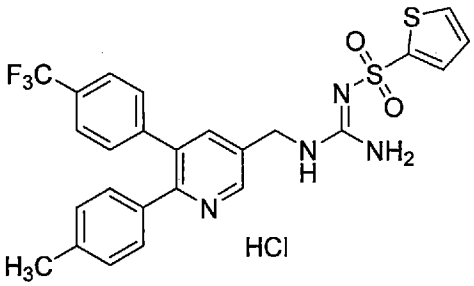
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．４６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．３１（３Ｈ，ｂｒｓ），６．４９（１Ｈ，ｓ），７．０２（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．８，２．３Ｈｚ），７．２１（４Ｈ，ｓ），７．２４－７．２８（

３Ｈ，ｍ），７．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．７３（１Ｈ，ｓ），８．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５０１．

[0455] （実施例３３）Ｎ－（アミノ（（（６－（４－メチルフェニル）－５－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）チオフェン－２－スルホンアミド塩酸塩の合成：

[化127]



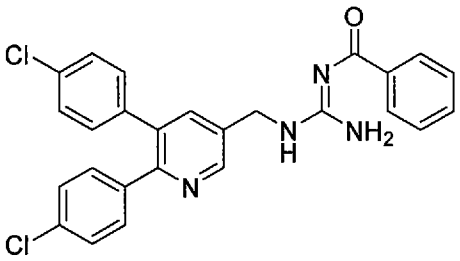
参考例８４で合成した３－（（６－（４－メチルフェニル）－５－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－（チオフェン－２－スルホニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０６１ｇ）を用い、実施例１及び実施例２と同様にして、表題化合物（以下、実施例３３の化合物）（０．０５２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：２．３５（３Ｈ，ｓ），４．６１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．８５（２Ｈ，ｂｒｓ），６．９０（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），７．１２（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），７．２９－７．３３（３Ｈ，ｍ），７．４７（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝３．４，１．２Ｈｚ），７．５８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），７．９９（１Ｈ，ｂｒｓ），８．２４（１Ｈ，ｂｒｓ），８．８３（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５３１．

[0456] （実施例３４）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンズアミドの合成：

[化128]



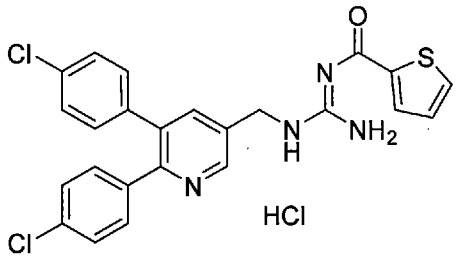
参考例８５で合成した２－（ベンゼンカルボニル）－３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０３２ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例３４の化合物）（０．０２６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．６０（２Ｈ，ｂｒｓ），７．０３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２１－７．２６（７Ｈ，ｍ），７．３５－７．３９（２Ｈ，ｍ），７．４３－７．４７（１Ｈ，ｍ），７．６８（１Ｈ，ｓ），８．１５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），８．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４７５．

[0457] （実施例３５）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）チオフェン－２－カルボキシアミド塩酸塩の合成：

[化129]



参考例８６で合成した３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－（チオフェン－２－カルボニル）－１－（

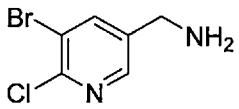
ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０５０ｇ）を用い、実施例１及び実施例２と同様にして、表題化合物（以下、実施例３５の化合物）（０．０３５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：４．９４（２Ｈ，ｓ），７．２５－７．２９（３Ｈ，ｍ），７．３９－７．４８（７Ｈ，ｍ），７．９９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．０，０．９Ｈｚ），８．１３（１Ｈ，ｍ），８．５１（１Ｈ，ｓ），８．９１（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４８１．

[0458] （参考例８８）（５－ブロモ－６－クロロピリジン－３－イル）メタンアミンの合成：

[化130]



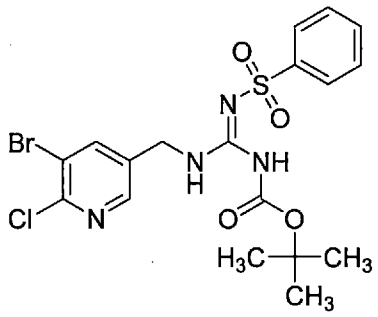
参考例３で合成した２－（（５－ブロモ－６－クロロ－ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．６０ｇ）をメタノール（１６ｍＬ）に懸濁させた後、ヒドラジン一水和物（０．２５ｍＬ）を加え、４．５時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した後、ろ過した。ろ液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮することで表題化合物（０．１９ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：３．９１（２Ｈ，ｓ），７．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ），８．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２２１．

[0459] （参考例８９）２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－ブロモ－６－クロロピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化131]

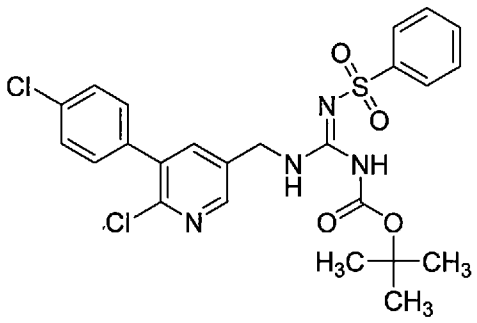


参考例８８で合成した（５－ブロモ－６－クロロピリジン－３－イル）メタンアミン（０．１９ｇ）をテトラヒドロフラン（１７ｍＬ）に溶解させた後、参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．６２ｇ）を加えた。反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（０．３５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５２（９Ｈ，ｓ），４．４５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．４３－７．４７（２Ｈ，ｍ），７．５２－７．５６（１Ｈ，ｍ），７．７４－７．７７（３Ｈ，ｍ），８．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．９８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），９．９７（１Ｈ，ｓ）．

[0460] （参考例９０）２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－クロロ－５－（クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化132]



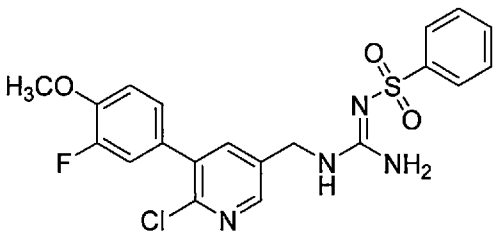
参考例８９で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－ブロモ－６－クロロピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０６８ｇ）、４－クロロフェニルボロン酸（０．０２３ｇ）、炭酸カリウム（０．１１ｇ）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン付加物（０．００６ｇ）を１，４－ジオキサン（０．６ｍＬ）に懸濁させた後、８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（０．０４６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．５３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．２５－７．２７（２Ｈ，ｍ），７．３６－７．５０（６Ｈ，ｍ），７．７５－７．７７（２Ｈ，ｍ），８．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．９９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），９．９８（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５３５．

[0461] （参考例９１）Ｎ－（アミノ（（（６－クロロ－５－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化133]



参考例８９で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（５－ブロモ－６－クロロピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．１０ｇ）、３－フルオロ－４－メトキシフェニルボロン酸（０．０３７ｇ）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フ

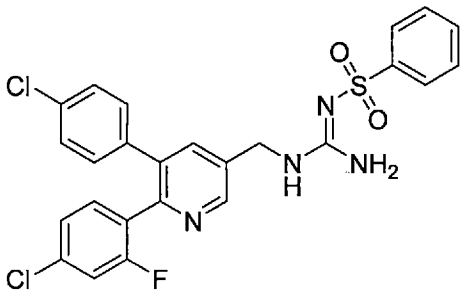
ェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン付加物（０．００８ｇ）を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）に溶解させた後、２ｍｏｌ／Ｌ炭酸ナトリウム水溶液（１．２ｍＬ）を加え、８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（０．０３２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），３．９６（３Ｈ，ｓ），４．５２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．００－７．１０（３Ｈ，ｍ），７．３６－７．４１（２Ｈ，ｍ），７．４６－７．５０（２Ｈ，ｍ），７．７４－７．７８（２Ｈ，ｍ），８．２４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．９８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），９．９７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５４９．

[0462] （実施例３６）Ｎ－（アミノ（（（６－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化134]



参考例９０で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（６－クロロ－５－（クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０５０ｇ）、４－クロロ－２－フルオロフェニルボロン酸（０．０２４ｇ）、炭酸カリウム（０．０３９ｇ）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン付加物（０．００８ｇ）をアセトニトリル（３

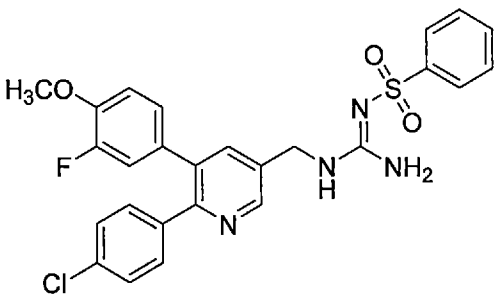
ｍＬ）及び水（１．２ｍＬ）に溶解させた後、９０℃で１７時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製することで表題化合物（以下、実施例３６の化合物）（０．０４２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．４８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．４４（２Ｈ，ｂｒｓ），６．６１（１Ｈ，ｂｒｓ），６．９５－６．８９（３Ｈ，ｍ），７．１３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ），７．１９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．３１（３Ｈ，ｍ），７．４２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．７３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），８．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５２９．

[0463] （実施例３７）Ｎ－（アミノ（（（６－（４－クロロフェニル）－５－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化135]



参考例９１で合成したＮ－（アミノ（（（６－クロロ－５－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミド（０．０６１ｇ）、４－クロロフェニルボロン酸（０．０３２ｇ）及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）（０．００８ｇ）を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）に溶解させた後、２ｍ

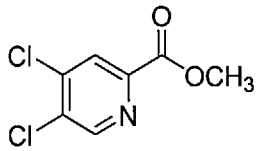
ｏｌ／Ｌ炭酸ナトリウム水溶液（１．４ｍＬ）を加え、９０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム）で精製した後、得られた固体を再結晶（酢酸エチル）することで表題化合物（以下、実施例３７の化合物）（０．０１９ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：３．８９（３Ｈ，ｓ），４．４５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．３４（３Ｈ，ｂｒｓ），６．７２－６．８６（３Ｈ，ｍ），７．１９－７．２４（４Ｈ，ｍ），７．３３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．４３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．７６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），８．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５２５．

[0464] （参考例９２）４，５－ジクロロピコリン酸メチルの合成：

[化136]



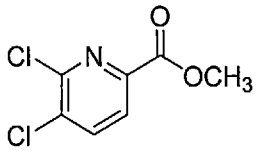
４，５－ジクロロ－ピリジン－２－カルボン酸（０．５０ｇ）をジクロロメタン（１０ｍＬ）に懸濁させた後、氷冷下、ＤＭＦ（０．０２０ｍＬ）及び塩化オキサリル（１ｍＬ）を加え、室温で５．５時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、メタノール（４．１ｍＬ）を加え、さらに室温で１．５時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（０．２４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．０３（３Ｈ，ｓ），８．２３（１Ｈ，ｓ），８．７３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２０６．

[0465]（参考例９３）５，６－ジクロロピコリン酸メチルの合成：

[化137]



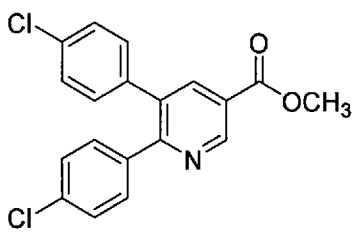
５，６－ジクロロ－ピリジン－２－カルボン酸（１．０ｇ）を用い、参考例９２と同様にして、表題化合物（１．０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：４．０１（３Ｈ，ｓ），７．９３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），８．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２０６．

[0466]（参考例９４）５，６－ビス（４－クロロフェニル）ニコチン酸メチルの合成：

[化138]



５－ブロモ－６－クロロニコチン酸メチル（１０．０ｇ）、４－クロロフェニルボロン酸（１８．７ｇ）、炭酸カリウム（１６．６ｇ）及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）（４．６ｇ）を１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）に懸濁させた後、１００℃で２１時間撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（９．５ｇ）を得た。

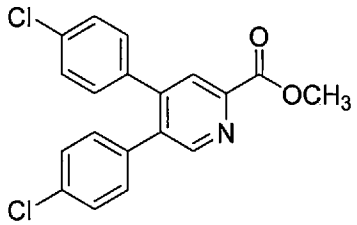
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：３．９９（３Ｈ，ｓ），７．１３（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．８，２．３Ｈｚ），７．２５－７．２８（２Ｈ，ｍ），７．２

９－７．３５（４Ｈ，ｍ），８．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），９．２５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋：３５８．

[0467] （参考例９５）４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピコリン酸メチルの合成：

[化139]



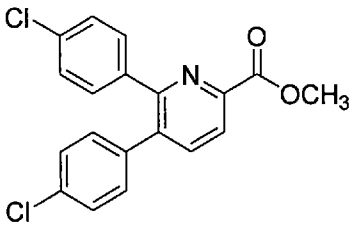
参考例９２で合成した４，５－ジクロロピコリン酸メチル（０．１５ｇ）、４－クロロフェニルボロン酸（０．２７ｇ）、炭酸カリウム（０．６０ｇ）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン付加物（０．１２ｇ）を１，４－ジオキサン（３ｍＬ）に懸濁させた後、９０℃で一晩撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（０．０５７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：４．０５（３Ｈ，ｓ），７．０９－７．１４（４Ｈ，ｍ），７．２９－７．３３（４Ｈ，ｍ），８．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．５Ｈｚ），８．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．５Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋：３５８．

[0468] （参考例９６）５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピコリン酸メチルの合成：

[化140]



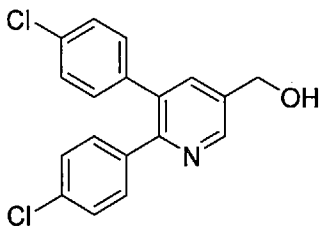
参考例９３で合成した５，６－ジクロロピコリン酸メチル（０．８２ｇ）を用い、参考例９６と同様にして、表題化合物（０．５５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．０３（３Ｈ，ｓ），７．１０－７．１３（２Ｈ，ｍ），７．２３－７．３４（６Ｈ，ｍ），７．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），８．１６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３５８．

[0469] （参考例９７）（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メタノールの合成：

[化141]



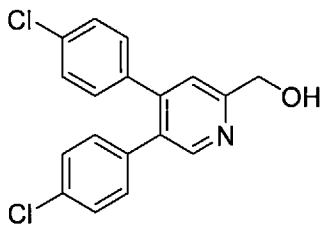
参考例９４で合成した５，６－ビス（４－クロロフェニル）ニコチン酸メチル（７．０ｇ）をテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）に溶解させた後、－７８℃で１ｍｏｌ／Ｌ水素化ジイソブチルアルミニウム／トルエン溶液（４９ｍＬ）をゆっくり加えた。反応混合物を０℃に昇温し、１時間撹拌した。氷冷下、反応混合物に酒石酸カリウムナトリウム水溶液（１００ｍＬ）をゆっくり加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮することで表題化合物（６．５ｇ）を白色固体として得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$）δ：2．03（1H，t，J＝5．7Hz），4．83（2H，d，J＝5．5Hz），7．11（2H，dt，J＝8．8，2．2Hz），7．23（2H，dt，J＝8．4，2．1Hz），7．26－7．30（4H，m），7．73（1H，d，J＝2．3Hz），8．66（1H，d，J＝2．3Hz）．

MS（ESI）［M＋H］$^+$：330．

[0470] （参考例98）（4，5－ビス（4－クロロフェニル）ピリジン－2－イル）メタノールの合成：

[化142]



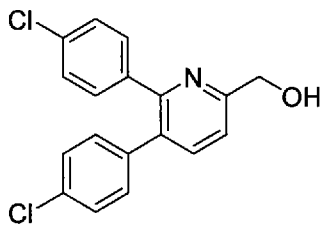
参考例95で合成した4，5－ビス（4－クロロフェニル）ピコリン酸メチル（0．11g）を用い、参考例98と同様にして、表題化合物（0．064g）を得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$）δ：3．54（1H，s），4．86（2H，s），7．05－7．09（4H，m），7．26－7．29（5H，m），8．56（1H，s）．

MS（ESI）［M＋H］$^+$：330．

[0471] （参考例99）（5，6－ビス（4－クロロフェニル）ピリジン－2－イル）メタノールの合成：

[化143]



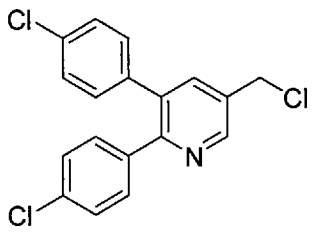
参考例９６で合成した５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピコリン酸メチル（０．７５ｇ）を用い、参考例９８と同様にして、表題化合物（０．７０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：３．８２－３．８５（１Ｈ，ｍ），４．８５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．０８－７．１１（２Ｈ，ｍ），７．２３－７．３２（７Ｈ，ｍ），７．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３３０．

[0472] （参考例１００）５－（クロロメチル）－２，３－ビス（４－クロロフェニル）ピリジンの合成：

[化144]



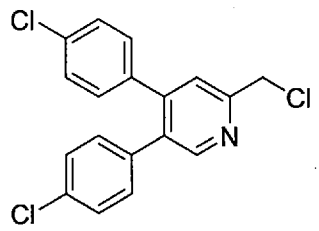
参考例９７で合成した（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メタノール（６．５ｇ）をジクロロメタン（４０ｍＬ）に溶解させた後、氷冷下塩化チオニル（４．３ｍＬ）を加えた。室温で３時間撹拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた粗生成物にトルエンを加え、再び減圧濃縮することで表題化合物（６．８ｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．８０（２Ｈ，ｓ），７．１４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．３９（４Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．７Ｈｚ），７．４５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），８．３０（１Ｈ，ｓ），９．０２（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３４８．

[0473] （参考例１０１）２－（クロロメチル）－４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリジンの合成：

[化145]

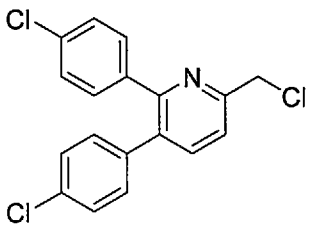


参考例９８で合成した（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メタノール（０．０７８ｇ）を用い、参考例１００と同様にして、表題化合物（０．０８１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．７５（２Ｈ，ｓ），７．０５－７．１１（４Ｈ，ｍ），７．２６－７．３０（４Ｈ，ｍ），７．４９（１Ｈ，ｓ），８．５７（１Ｈ，ｓ）．

[0474] （参考例１０２）６－（クロロメチル）－２，３－ビス（４－クロロフェニル）ピリジンの合成：

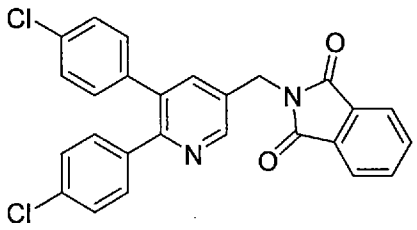
[化146]



参考例９９で合成した（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メタノール（０．６９ｇ）を用い、参考例１００と同様にして、表題化合物（０．６８ｇ）を得た。

[0475] （参考例１０３）２－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

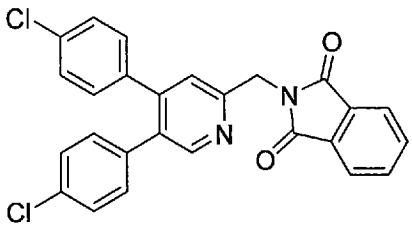
[化147]



参考例１００で合成した（５－（クロロメチル）－２，３－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン（０．４５ｇ）及びフタルイミドカリウム（０．２６ｇ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解させた後、８０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、トルエンで抽出した。有機層を１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（０．５６ｇ）を得た。

[0476] （参考例１０４）２－（（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化148]



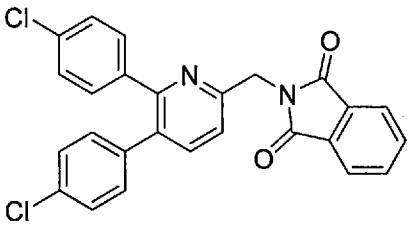
参考例１０１で合成した２－（クロロメチル）－４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン（０．０８０ｇ）を用い、参考例１０３と同様にして、表題化合物（０．０９０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：５．１０（２Ｈ，ｓ），７．００－７．０６（４Ｈ，ｍ），７．２４－７．３０（５Ｈ，ｍ），７．７５（２Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１１．６，６．１，２．０Ｈｚ），７．９１（２Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１１．６，６．１，２．０Ｈｚ），８．５０（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４５９．

[0477] （参考例１０５）２－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化149]



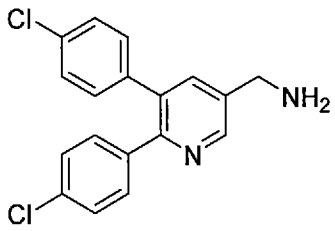
参考例１０２で合成した６－（クロロメチル）－２，３－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン（０．６８ｇ）を用い、参考例１０３と同様にして、表題化合物（０．７４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：５．１２（２Ｈ，ｓ），７．０４－７．０７（２Ｈ，ｍ），７．１２－７．１５（２Ｈ，ｍ），７．１８－７．２１（２Ｈ，ｍ），７．２５－７．２７（３Ｈ，ｍ），７．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．７６（２Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１１．４，６．０，２．２Ｈｚ），７．９１（２Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１１．３，５．９，２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４５９．

[0478] （参考例１０６）５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メタンアミンの合成：

[化150]



参考例１０３で合成した２－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（９．５ｇ）をメタノール（４０ｍＬ）に懸濁させた後、ヒドラジン一水和物（６ｍＬ）

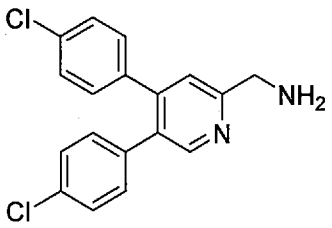
を加えて、２時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却した後、酢酸エチルで希釈し、ろ過した。ろ液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮することで表題化合物（５．３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．０１（２Ｈ，ｓ），７．１１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２４－７．２７（６Ｈ，ｍ），７．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ），８．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３２９．

[0479] （参考例１０７）（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メタンアミンの合成：

[化151]



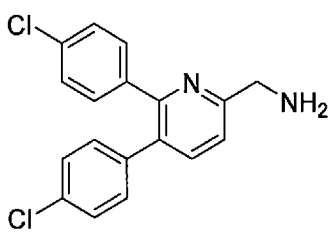
参考例１０４で合成した２－（（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．０９０ｇ）を用い、参考例１０６と同様にして、表題化合物（０．０６４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．０７（２Ｈ，ｓ），７．０４－７．１０（４Ｈ，ｍ），７．２３－７．３２（５Ｈ，ｍ），８．５５（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３２９．

[0480] （参考例１０８）（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メタンアミンの合成：

[化152]

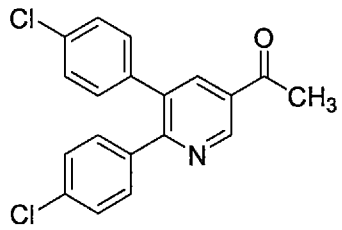


参考例１０５で合成した２－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．７４ｇ）を用い、参考例１０６と同様にして、表題化合物（０．３９ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．０７（２Ｈ，ｓ），７．０９（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．３Ｈｚ），７．２４（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．６，２．０Ｈｚ），７．２７－７．３５（５Ｈ，ｍ），７．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）．

[0481] （参考例１０９）１－（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）エタノンの合成：

[化153]



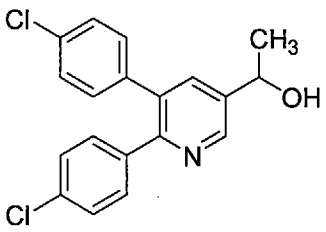
参考例９４で合成した５，６－ビス（４－クロロフェニル）ニコチン酸メチル（０．３０ｇ）及びＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（０．１１ｇ）をテトラヒドロフラン（５ｍＬ）に溶解させた後、０℃で３ｍｏｌ／Ｌメチル臭化マグネシウム／ジエチルエーテル溶液（１．４ｍＬ）をゆっくり加えた。反応混合物を室温に昇温し、２時間撹拌した。氷冷下、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（０．２０ｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．６０（３Ｈ，ｓ），７．１１－７．１５（２Ｈ，ｍ），７．２５－７．３４（６Ｈ，ｍ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），９．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）．

[0482] （参考例１１０）１－（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３

－イル）エタノールの合成：

[化154]

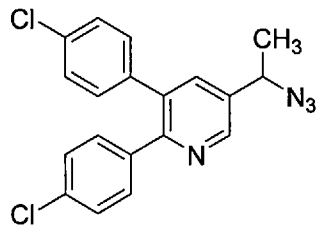


参考例１０９で合成した１－（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）エタノン（０．１４ｇ）をメタノール（２．０ｍＬ）に溶解させた後、０℃で水素化ホウ素ナトリウム（０．０２２ｇ）を加えた。反応混合物を室温に昇温し、１時間撹拌した。氷冷下、反応混合物に酒石酸カリウムナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え、室温で２時間撹拌した後、分液した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（０．０７７ｇ）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３４４．

[0483] （参考例１１１）５－（１－アジドエチル）－２，３－ビス（４－クロロフェニル）ピリジンの合成：

[化155]



参考例１１０で合成した１－（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）エタノール（０．０７７ｇ）をトルエン（２．０ｍＬ）に溶解させた後、ジフェニルリン酸アジド（０．０６７ｍＬ）及びジアザビシクロウンデセン（０．０４７ｍＬ）を加え、１８時間撹拌した。反応混合物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。

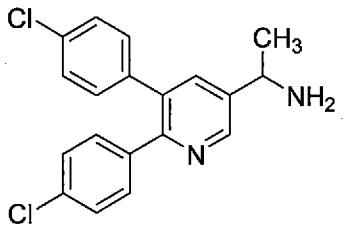
得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（０．０４２ｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．６４（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），４．７８（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），７．１１－７．１３（２Ｈ，ｍ），７．２３－７．３２（６Ｈ，ｍ），７．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３６９．

[0484] （参考例１１２）１－（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）エタンアミンの合成：

[化156]



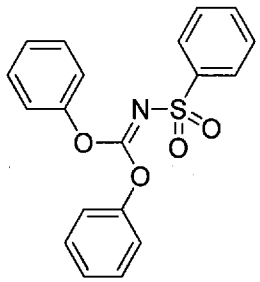
参考例１１１で合成した５－（１－アジドエチル）－２，３－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン（０．０４２ｇ）をテトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）に溶解させた後、トリフェニルホスフィン（０．０６０ｇ）及び水（０．０２０ｇ）を加え、５０℃で４時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（アミンシリカ、メタノール／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（０．０３６ｇ）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４８（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），４．２９（１Ｈ，ｍ），７．１１（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２４－７．２７（６Ｈ，ｍ），７．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３４５．

[0485] （参考例１１３）フェニルスルホニルカルボンイミド酸ジフェニルの合成：

[化157]



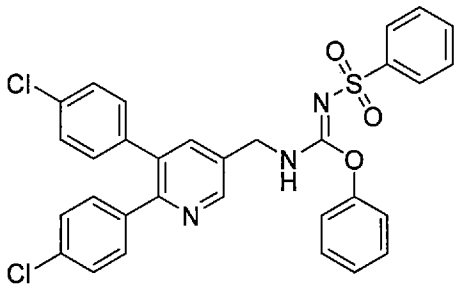
ジクロロジフェノキシメタン（５．７ｇ）及びベンゼンスルホンアミド（７．３ｇ）を酢酸エチル（２５ｍＬ）に懸濁させた後、反応混合物を２５時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンに懸濁し、不溶物をろ別した。ろ液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製した後、得られた固体を再結晶（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）することで表題化合物（２．４ｇ）を得た。

^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）７．０７－７．０９（ｍ，４Ｈ），７．２７－７．２９（ｍ，２Ｈ）７．３５－７．３９（ｍ，４Ｈ），７．４６－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．５９（１Ｈ，ｍ），７．９４－７．９６（ｍ，２Ｈ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）：３５４（Ｍ＋Ｈ）．

[0486] （参考例１１４）Ｎ－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－Ｎ’－（フェニルスルホニル）カルバムイミド酸フェニルの合成：

[化158]



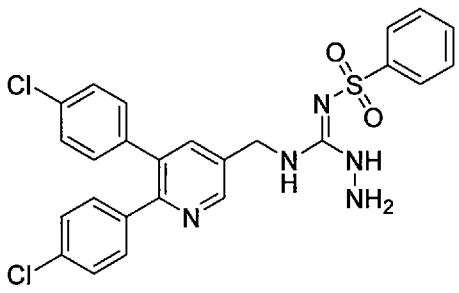
参考例１０６で合成した（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メタンアミン（０．０６５ｇ）をテトラヒドロフラン（１ｍＬ）に溶解させた後、参考例１１３で合成したフェニルスルホニルカルボンイミド酸ジフェニル（０．０７３ｇ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（０．１２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．７２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．９２－６．９６（２Ｈ，ｍ），７．０８（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．３Ｈｚ），７．２４－７．４１（１１Ｈ，ｍ），７．４９（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．０，２．３Ｈｚ），７．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．７３－７．７５（２Ｈ，ｍ），８．０９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），８．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５８８．

[0487] （実施例３８）Ｎ－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－Ｎ’－（フェニルスルホニル）ヒドラジンカルボキシイミダートの合成：

[化159]



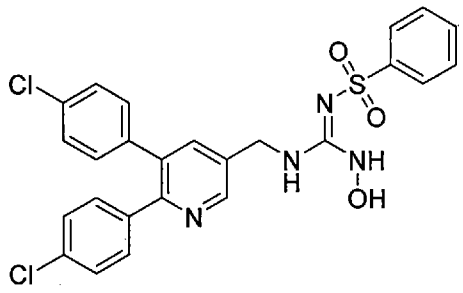
参考例１１４で合成したＮ－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－Ｎ’－（フェニルスルホニル）カルバムイミド酸フェニル（０．０３０ｇ）をアセトニトリル（１ｍＬ）に溶解させた後、ヒドラジン一水和物（０．０１２ｍＬ）を加え、８０℃で１．５時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテルにてスラリー洗浄することで表題化合物（以下、実施例３８の化合物）（０．０１５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：４．４３（２Ｈ，ｓ），４．６１（２Ｈ，ｓ），７．１１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．２７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．３２－７．４６（７Ｈ，ｍ），７．６２（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），８．１４（２Ｈ，ｂｒｓ），８．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５２６．

[0488] （実施例３９）Ｎ－（（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）（ヒドロキシアミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化160]



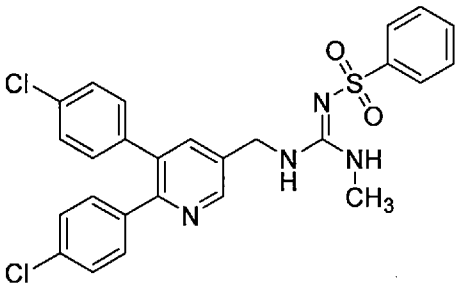
参考例１１４で合成したＮ－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－Ｎ’－（フェニルスルホニル）カルバムイミド酸フェニル（０．０６０ｇ）及びトリエチルアミン（０．２８ｍＬ）をアセトニトリル（１ｍＬ）に溶解させた後、ヒドロキシアミン塩酸塩（０．１４ｇ）を加え、８０℃で４時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製することで表題化合物（以下、実施例３９の化合物）（０．０２７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：４．５５（２Ｈ，ｓ），７．０７（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．３Ｈｚ），７．２４－７．２７（２Ｈ，ｍ），７．２９－７．３２（６Ｈ，ｍ），７．４２（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ＝７．４，１．４Ｈｚ），７．６７－７．６９（２Ｈ，ｍ），７．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），８．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５２７．

[0489] （実施例４０）Ｎ－（（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）（メチルアミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化161]



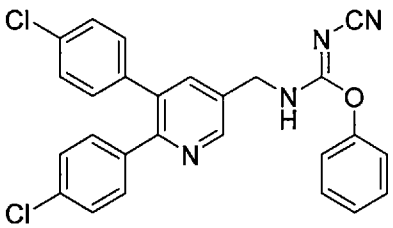
参考例１１４で合成したＮ－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－Ｎ’－（フェニルスルホニル）カルバムイミド酸フェニル（０．０３０ｇ）をアセトニトリル（１ｍＬ）に溶解させた後、２ｍｏｌ／Ｌメチルアミン／テトラヒドロフラン溶液（０．０５２ｍＬ）を加え、８０℃で２時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製することで表題化合物（以下、実施例４０の化合物）（０．０１５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：２．７４（３Ｈ，ｓ），３．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），４．０４（１Ｈ，ｓ），４．４５（２Ｈ，ｓ），７．１０－７．１２（２Ｈ，ｍ），７．２４－７．４５（８Ｈ，ｍ），７．５９－７．７０（４Ｈ，ｍ），８．５３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５２５．

[0490] （参考例１１５）Ｎ－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）－Ｎ’－シアノカルバムイミド酸フェニルの合成：

[化162]



参考例１０６で合成した（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン

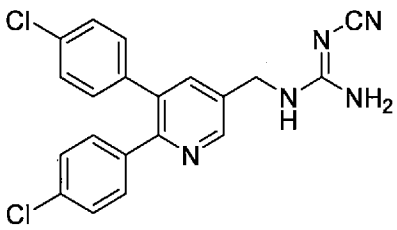
－３－イル）メタンアミン（０．２０ｇ）をジクロロメタン（３ｍＬ）に溶解させた後、シアノカルボンイミド酸ジフェニル（０．１５ｇ）を加えた。反応混合物を２時間撹拌した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（０．２４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．６５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．０５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．１０（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．８，２．３Ｈｚ），７．２４－７．３３（７Ｈ，ｍ），７．４１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），７．７３（１Ｈ，ｓ），７．８３（１Ｈ，ｂｒｓ），８．７１（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４７３．

[0491] （参考例１１６）１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－シアノグアニジンの合成：

[化163]



参考例１１５で合成したＮ－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）－Ｎ’－シアノカルバムイミド酸フェニル（０．１５ｇ）をアセトニトリル（３ｍＬ）に溶解させた後、２８重量％アンモニア水（０．００７ｍＬ）を加え、８０℃で一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製することで表題化合物（０．０７５ｇ）を得た。

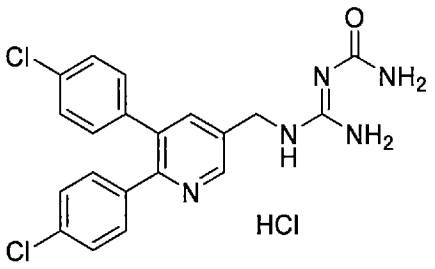
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．４１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），５．８９（２Ｈ，ｓ），６．４９（１Ｈ，ｂｒｓ），７．０５（２Ｈ，ｄ，Ｊ

＝８．６Ｈｚ），７．１７－７．２６（６Ｈ，ｍ），７．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３９６．

[0492] （実施例４１）１－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ウレア塩酸塩の合成：

[化164]



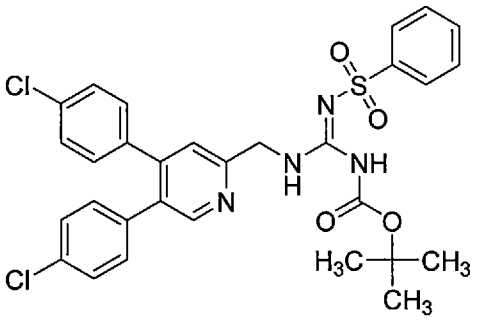
参考例１１６で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－シアノグアニジン（０．０４０ｇ）を濃塩酸（１ｍＬ）に溶解させた後、５０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮した。残渣をアセトニトリルでスラリー洗浄することで表題化合物（以下、実施例４１の化合物）（０．０３４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：４．６９（２Ｈ，ｂｒｓ），７．２２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２９－７．３３（３Ｈ，ｍ），７．３９（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．４Ｈｚ），７．４４（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．３Ｈｚ），７．９２（１Ｈ，ｂｒｓ），８．７２（３Ｈ，ｓ），９．５３（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．２３（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４１４．

[0493] （参考例１１７）２－ベンゼンスルホニル－３－（（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化165]



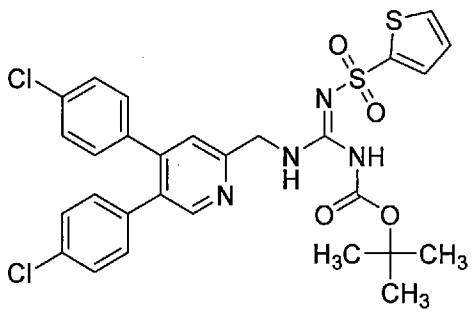
参考例１０７で合成した（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メタンアミン（０．０２０ｇ）と参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０２２ｇ）を用い、参考例５２のグアニジノ化反応と同様にして、表題化合物（０．０２７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５３（９Ｈ，ｓ），４．７１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），６．９７－７．０７（４Ｈ，ｍ），７．２０（１Ｈ，ｓ），７．２４－７．２９（４Ｈ，ｍ），７．３８－７．４２（２Ｈ，ｍ），７．４５－７．５２（１Ｈ，ｍ），７．８６－７．８８（２Ｈ，ｍ），８．５５（１Ｈ，ｓ），９．４８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），１０．００（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６１１．

[0494] （参考例１１８）３－（（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メチル）－２－（チオフェン－２－スルホニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化166]



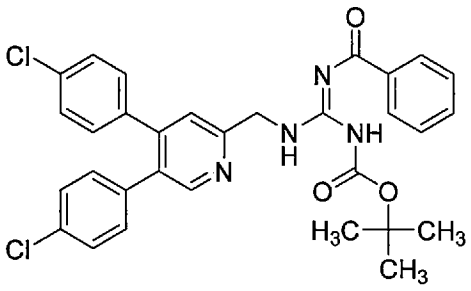
参考例１０７で合成した（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メタンアミン（０．０２２ｇ）と参考例４６で合成したＮ－（２－チオフェンスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０２５ｇ）を用い、参考例５２のグアニジノ化反応と同様にして、表題化合物（０．０２４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５３（９Ｈ，ｓ），４．７４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），６．９６－６．９８（１Ｈ，ｍ），７．０２－７．０５（４Ｈ，ｍ），７．２４－７．２９（７Ｈ，ｍ），７．４２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．０，１．４Ｈｚ），７．５６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．２，１．４Ｈｚ），８．５７（１Ｈ，ｓ），９．５６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），９．８５（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６１７．

[0495] （参考例１１９）２－ベンゼンカルボニル－３－（（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化167]



参考例１０７で合成した（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メタンアミン（０．０２２ｇ）と参考例５０で合成したＮ－（ベンゼンカルボニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０２４ｇ）を用い、参考例５２と同様にして、表題化合物（０．０３２ｇ）を得た。

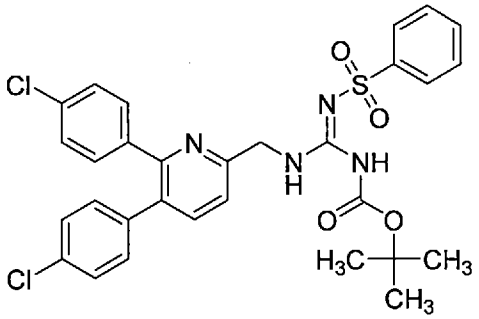
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５３（９Ｈ，ｓ），４．９９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），７．０４－７．０７（４Ｈ，ｍ），７．２２－７．２

８（４Ｈ，ｍ），７．３８－７．４１（３Ｈ，ｍ），７．４７－７．５１（１Ｈ，ｍ），８．２１－８．２３（２Ｈ，ｍ），８．６１（１Ｈ，ｓ），９．４２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），１２．５０（１Ｈ，ｓ）．（上記スペクトルデータは、アミド結合に起因する異性体の内、主異性体の値を表記した。）

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５７５．

[0496] （参考例１２０）２－ベンゼンスルホニル－３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化168]



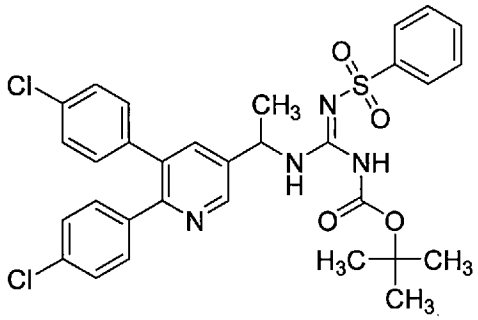
参考例１０８で合成した（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メタンアミン（０．０３０ｇ）と参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０３３ｇ）を用い、参考例５２のグアニジノ化反応と同様にして、表題化合物（０．０５４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．５６（９Ｈ，ｓ），４．７２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），７．０９－７．１２（２Ｈ，ｍ），７．２０－７．２４（３Ｈ，ｍ），７．２７－７．３２（２Ｈ，ｍ），７．４０－７．５３（５Ｈ，ｍ），７．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．９１－７．９３（２Ｈ，ｍ），９．９３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），１０．００（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６１１．

[0497] （参考例１２１）２－ベンゼンスルホニル－３－（１－（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）エチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化169]



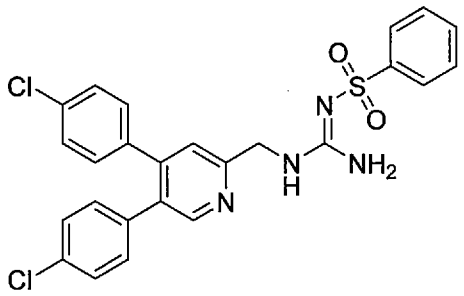
参考例１１２で合成した１－（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）エタンアミン（０．０３４ｇ）と参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０３３ｇ）を用い、参考例５２のグアニジノ化反応と同様にして、表題化合物（０．０２６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５６（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．６１（９Ｈ，ｓ），５．０２－５．０５（１Ｈ，ｍ），７．０８－７．１１（２Ｈ，ｍ），７．２２－７．２９（６Ｈ，ｍ），７．４６－７．６０（４Ｈ，ｍ），７．９０－７．９３（２Ｈ，ｍ），８．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６２５．

[0498] （実施例４２）Ｎ－（アミノ（（（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化170]



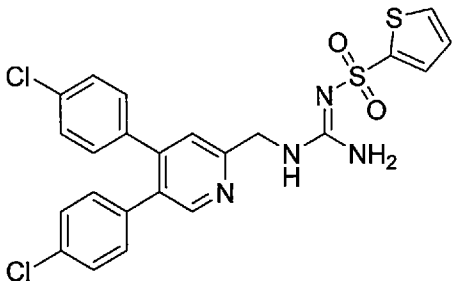
参考例１１７で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０２７ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例４２の化合物）（０．０１６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．５４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），６．９６－７．０４（４Ｈ，ｍ），７．２１－７．２３（２Ｈ，ｍ），７．２８－７．４４（６Ｈ，ｍ），７．８２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），８．４３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５１１．

[0499] （実施例４３）Ｎ－（アミノ（（（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メチル）アミノ）メチレン）チオフェン－２－スルホンアミドの合成：

[化171]



参考例１１８で合成した３－（（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メチル）－２－（チオフェン－２－スルホニル）－１－

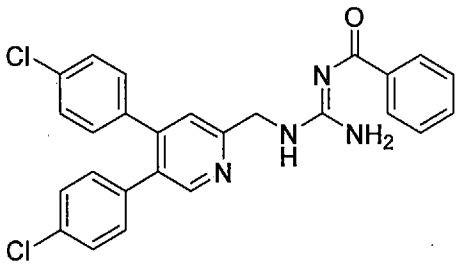
（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０２４ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例４３の化合物）（０．０２１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．５６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），６．９０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．９，３．３Ｈｚ），７．００－７．０５（４Ｈ，ｍ），７．２３－７．２９（４Ｈ，ｍ），７．３３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．９，１．３Ｈｚ），７．４４（１Ｈ，ｓ），７．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ），８．４４（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５１７．

[0500] （実施例４４）Ｎ－（アミノ（（（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンズアミドの合成：

[化172]



参考例１１９で合成した２－ベンゼンカルボニル－３－（（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０３２ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例４４の化合物）（０．０１８ｇ）を得た。

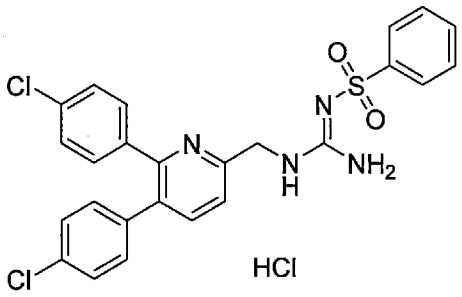
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．５７（２Ｈ，ｂｒｓ），７．０３－７．０７（４Ｈ，ｍ），７．２６－７．３０（５Ｈ，ｍ），７．３４－７．３９（３Ｈ，ｍ），８．１７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），８．５２（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４７５．

[0501] （実施例４５）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピ

リジン－２－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成：

[化173]



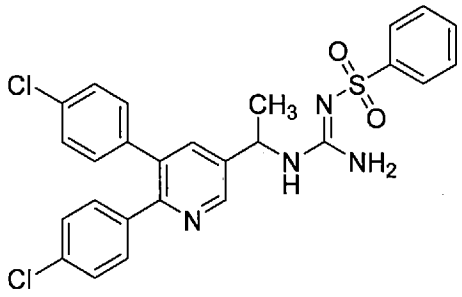
参考例１２０で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０５０ｇ）を用い、実施例１と同様にして、Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－２－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドを得た。得られた生成物を酢酸エチルに溶解させた後、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素／酢酸エチル溶液を加え、室温で２時間撹拌した。析出固体をろ取し、酢酸エチル／ｎ－ヘプタン（１／５、ｖ／ｖ）で洗浄することで表題化合物（以下、実施例４５の化合物）（０．０３８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：４．７４（２Ｈ，ｓ），７．１７－７．２０（２Ｈ，ｍ），７．３８－７．４５（６Ｈ，ｍ），７．５０－７．５２（３Ｈ，ｍ），７．７０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），８．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５１１．

[0502] （実施例４６）Ｎ－（アミノ（（１－（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）エチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化174]



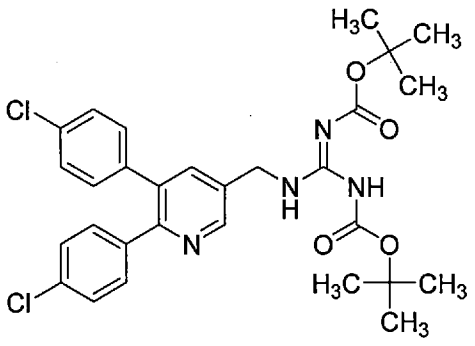
参考例１２１で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（１－（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）エチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０２０ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例４６の化合物）（０．０１４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５３（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），４．９５（１Ｈ，ｓ），６．１２（２Ｈ，ｓ），６．９９－６．９７（２Ｈ，ｍ），７．２１－７．４２（１１Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．７２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），８．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５２５．

[0503] （参考例１２２）１，１－ジメチルエチルＮ－（（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）（（（１，１－ジメチルエトキシ）カルボニル）アミノ）メチレン）カルバミン酸の合成：

[化175]

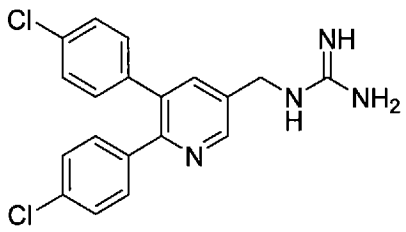


参考例１０６で合成した（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メタンアミン（０．９０ｇ）をテトラヒドロフラン（１４ｍＬ）に溶解させた後、Ｎ，Ｎ’－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキサミジン（０．９３ｇ）を加え、７時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（１．５４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４９（９Ｈ，ｓ），１．５１（９Ｈ，ｓ），４．７１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．１１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．２２－７．３０（６Ｈ，ｍ），７．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．７３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），１１．５２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0504] （参考例１２３）１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジンの合成：

[化176]



参考例１２２で合成した１，１－ジメチルエチルＮ－（（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）（（（１，１－ジメチルエトキシ）カルボニル）アミノ）メチレン）カルバミン酸（１．５ｇ）をジクロロメタン（２７ｍＬ）に溶解させ、０℃に冷却後、トリフルオロ酢酸（１５．３ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で１２時間撹拌した後、減圧濃縮した。残渣に水を及び１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液を加え、中和した後、酢酸エチルで抽出した。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した後、減圧濃縮することで表題化合物（１

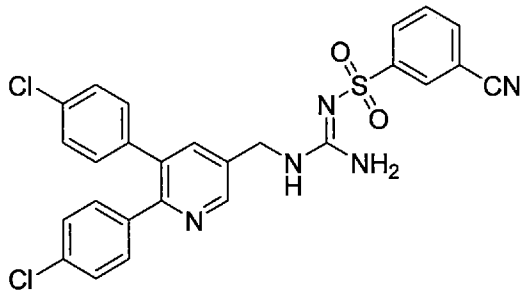
．０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．３３（２Ｈ，ｂｒｓ），６．９９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．１２（４Ｈ，ｓ），７．１９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．２３（２Ｈ，ｂｒｓ），７．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．４２（１Ｈ，ｂｒｓ），８．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３７１．

[0505] （実施例４７）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－３－シアノベンゼンスルホンアミドの合成：

[化177]



参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）をテトラヒドロフラン（１．４ｍＬ）に溶解させた後、１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（０．４ｍＬ）及び３－シアノベンゼンスルホニルクロリド（０．０３０ｇ）を加え、２時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（以下、実施例４７の化合物）（０．０２３ｇ）を得た。

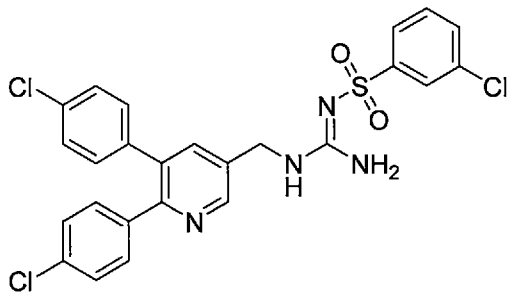
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．４６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．４３（３Ｈ，ｂｒｓ），７．００（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．９Ｈｚ），７．２０－７．２６（６Ｈ，ｍ），７．４４－７．５２（２Ｈ，ｍ），

７．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），８．００（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），８．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ），８．５０（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５３６．

[0506] （実施例４８）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－３－クロロベンゼンスルホンアミドの合成：

[化178]



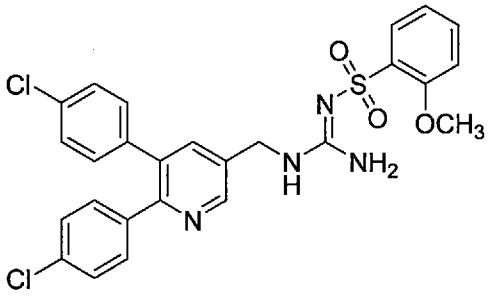
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及び３－クロロベンゼンスルホニルクロリド（０．０３１ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例４８の化合物）（０．０１０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：４．４５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．３９（３Ｈ，ｂｒｓ），６．９８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２０（４Ｈ，ｓ），７．２２－７．２６（３Ｈ，ｍ），７．３７－７．４０（１Ｈ，ｍ），７．５０（１Ｈ，ｓ），７．６２－７．６５（１Ｈ，ｍ），７．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５４５．

[0507] （実施例４９）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－２－メトキシベンゼンスルホンアミドの合成：

[化179]



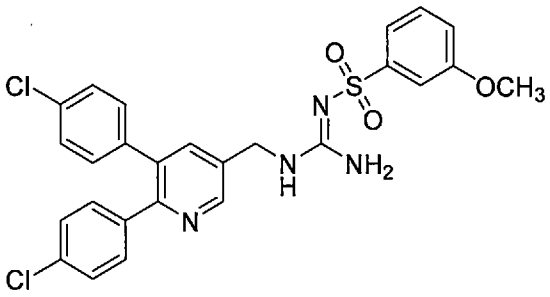
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及び２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（０．０５６ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例４９の化合物）（０．０２８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：３．６２（３Ｈ，ｓ），４．４１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），６．６５－６．７４（３Ｈ，ｍ），６．８６－６．９０（３Ｈ，ｍ），６．９４（１Ｈ，ｂｒｓ），７．１４－７．１９（６Ｈ，ｍ），７．３５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．４６（１Ｈ，ｓ），７．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），８．４７（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５４１．

[0508] （実施例５０）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－３－メトキシベンゼンスルホンアミドの合成：

[化180]



参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．１５ｇ）及び３－メトキシベ

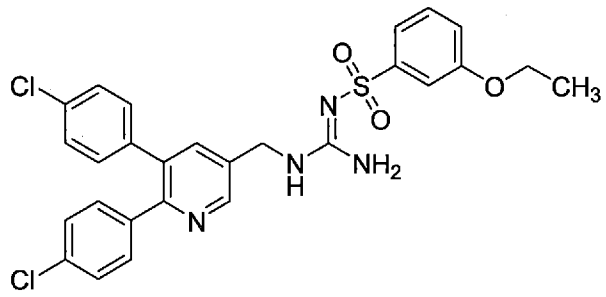
ンゼンスルホニルクロリド（０．１８ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例５０の化合物）（０．０７２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：３．７０（３Ｈ，ｓ），４．４２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．５３（２Ｈ，ｂｒｓ），６．７９（１Ｈ，ｂｒｓ），６．９１－６．９４（３Ｈ，ｍ），７．１５－７．２１（７Ｈ，ｍ），７．２４－７．２７（２Ｈ，ｍ），７．４６（１Ｈ，ｓ），８．４７（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５４１．

[0509] （実施例５１）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－３－エトキシベンゼンスルホンアミドの合成：

[化181]



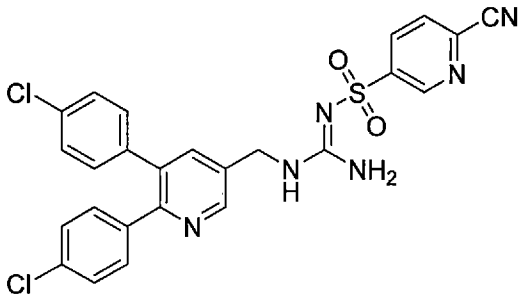
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０４０ｇ）及び３－エトキシベンゼンスルホニルクロリド（０．０７１ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例５１の化合物）（０．０１１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１．２７（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），３．９９（２Ｈ，ｍ），４．４４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ），６．９０（２Ｈ，ｂｒｓ），７．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），７．１１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．１９－７．２９（６Ｈ，ｍ），７．３７－７．４２（４Ｈ，ｍ），７．６７（１Ｈ，ｓ），８．５５（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５５５．

[0510] （実施例５２）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－６－シアノピリジン－３－スルホンアミドの合成：

[化182]



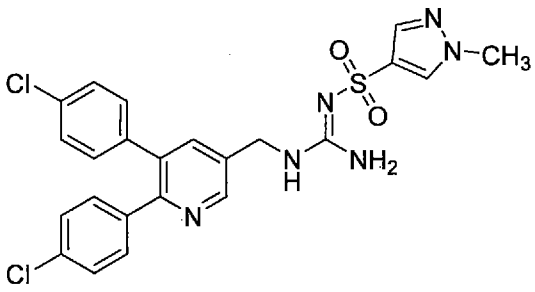
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５８ｇ）及び６－シアノピリジン－３－スルホニルクロリド（０．０３５ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例５２の化合物）（０．０１９ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：４．５１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），６．１９（３Ｈ，ｂｒｓ），７．０６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．２５（４Ｈ，ｓ），７．３０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．２５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．９，２．０Ｈｚ），８．５２（１Ｈ，ｓ），９．０４（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５３７．

[0511] （実施例５３）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－スルホンアミドの合成：

[化183]



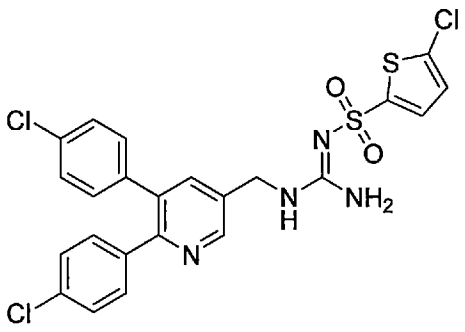
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及び１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－スルホニルクロリド（０．０２７ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例５３の化合物）（０．０１１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：３．７８（３Ｈ，ｓ），４．４３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．４１（２Ｈ，ｂｒｓ），６．６３（１Ｈ，ｂｒｓ），７．０２（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．８，２．３Ｈｚ），７．１８－７．２２（４Ｈ，ｍ），７．２３－７．２５（２Ｈ，ｍ），７．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．５９（１Ｈ，ｓ），７．６３（１Ｈ，ｓ），８．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５１５．

[0512] （実施例５４）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－５－クロロチオフェン－２－スルホンアミドの合成：

[化184]



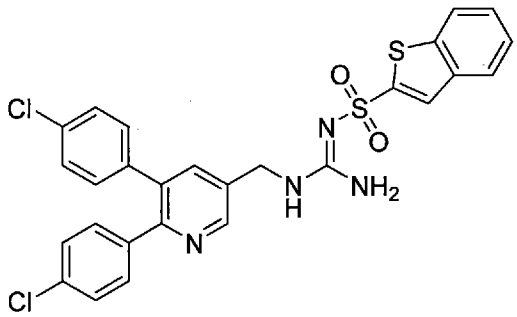
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及び５－クロロチオフェン－２－スルホニルクロリド（０．０３２ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例５４の化合物）（０．００７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．４５（２Ｈ，ｓ），６．４５（１Ｈ，ｂｒｓ），６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ），７．０２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．１８－７．２６（７Ｈ，ｍ），７．５６（１Ｈ，ｓ），８．５２（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５５１．

[0513] （実施例５５）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－スルホンアミドの合成：

[化185]



参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及び１－ベンゾチオフェン－２－スルホニルクロリド（０．０６３ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例５５の化合物）（０．０３２ｇ）を得た。

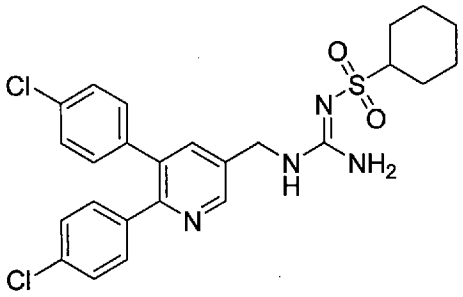
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：４．４７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ），６．９９（２Ｈ，ｂｒｓ），７．０５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．２２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．３２－７．３６（４Ｈ，ｍ），

７．４２－７．４９（２Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｂｒｓ），７．６５（１Ｈ，ｓ），７．８０（１Ｈ，ｓ），７．８８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５６７．

[0514] （実施例５６）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）シクロヘキサンスルホンアミドの合成：

[化186]



参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及びシクロヘキサンスルホニルクロリド（０．０４９ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例５６の化合物）（０．０４６ｇ）を得た。

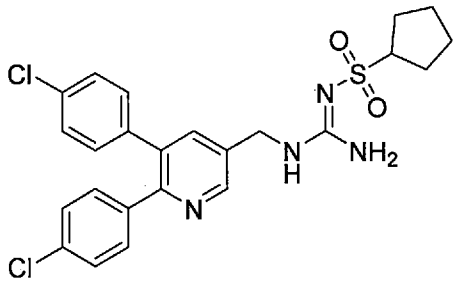
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．０１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ），１．１４（２Ｈ，ｍ），１．３１（３Ｈ，ｍ），１．７３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ），２．０５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），２．７０－２．７７（１Ｈ，ｍ），４．４５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），６．２９（２Ｈ，ｂｒｓ），６．４２（１Ｈ，ｂｒｓ），７．０８（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．８，２．３Ｈｚ），７．２０－７．２３（４Ｈ，ｍ），７．２５－７．２８（２Ｈ，ｍ），７．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５１７．

[0515] （実施例５７）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）シクロペンタンスルホンア

ミドの合成：

[化187]



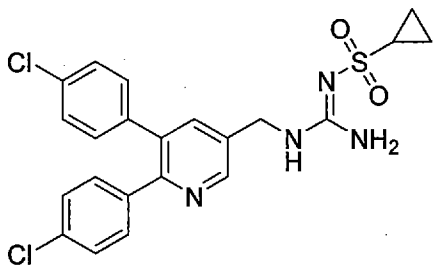
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及びシクロペンタンスルホニルクロリド（０．０４５ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例５７の化合物）（０．０４１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２７（１Ｈ，ｍ），１．５０（１Ｈ，ｍ），１．６４（２Ｈ，ｍ），１．８２－１．９２（４Ｈ，ｍ），３．３６（１Ｈ，ｍ），４．４４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．２９（２Ｈ，ｂｒｓ），６．３８（１Ｈ，ｂｒｓ），７．０７（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．８，２．２Ｈｚ），７．２０－７．２４（４Ｈ，ｍ），７．２７（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．２，２．５Ｈｚ），７．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５０３．

[0516] （実施例５８）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）シクロプロパンスルホンアミドの合成：

[化188]



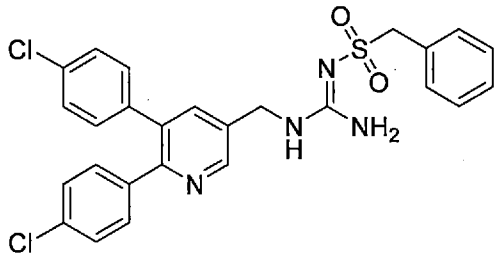
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及びシクロプロパンスルホニルクロリド（０．０３８ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例５８の化合物）（０．０２５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．８２（２Ｈ，ｍ），１．０４（２Ｈ，ｍ），２．４２（１Ｈ，ｍ），４．４７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），６．１９（２Ｈ，ｂｒｓ），６．２７（１Ｈ，ｂｒｓ），７．０８（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．８，２．２Ｈｚ），７．２１－７．２４（４Ｈ，ｍ），７．２４－７．２８（２Ｈ，ｍ），７．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４７５．

[0517] （実施例５９）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－１－フェニルメタンスルホンアミドの合成：

[化189]



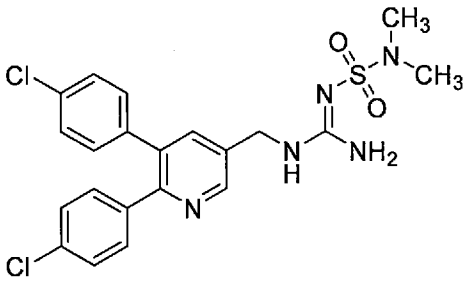
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及びベンジルスルホニルクロリド（０．０５１ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例５９の化合物）（０．０１４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．１３（２Ｈ，ｓ），４．２７（２Ｈ，ｓ），５．９９（２Ｈ，ｂｒｓ），６．４０（１Ｈ，ｂｒｓ），７．０６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．１７－７．２３（９Ｈ，ｍ），７．２４－７．２８（２Ｈ，ｍ），７．５１（１Ｈ，ｓ），８．４８（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５２５．

[0518] （実施例６０）（（２－アミノ－２－（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）－１－アザビニル）スルホニル）ジメチルアミンの合成：

[化190]



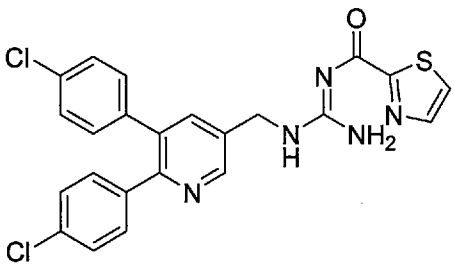
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及びジメチルスルファモイルクロリド（０．０３９ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例６０の化合物）（０．００６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：２．５８（６Ｈ，ｓ），４．４５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．２５（２Ｈ，ｂｒｓ），６．３９（１Ｈ，ｂｒｓ），７．０７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．１９－７．２７（６Ｈ，ｍ），７．６４（１Ｈ，ｓ），８．５８（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４７８．

[0519] （実施例６１）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）チアゾール－２－カルボキシアミドの合成：

[化191]



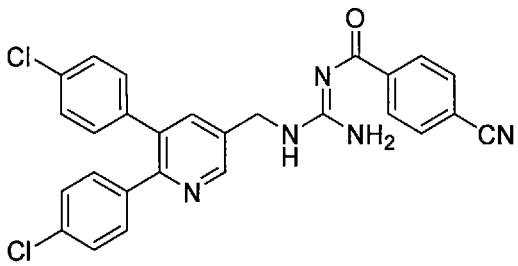
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及び１，３－チアゾール－２－カルボニルクロリド（０．０４２ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例６１の化合物）（０．０２２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：４．５９（２Ｈ，ｍ），７．１８（２Ｈ，ｓ），７．３０－７．４０（６Ｈ，ｍ），７．５９（１Ｈ，ｓ），７．８１（１Ｈ，ｓ），７．９０（１Ｈ，ｓ），８．７２（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４８２．

[0520] （実施例６２）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－４－シアノベンズアミドの合成：

[化192]



参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及び４－シアノベンゾイルクロリド（０．０４７ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例６２の化合物）（０．０３５ｇ）を得た。

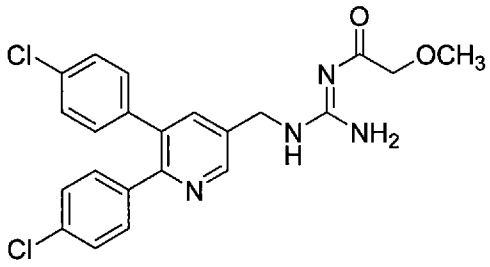
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．６８（２Ｈ，ｓ），７．０８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．２３－７．２９（６Ｈ，ｍ），７．６８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．２６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５００．

[0521] （実施例６３）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピ

リジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－２－メトキシアセトアミドの合成：

[化193]



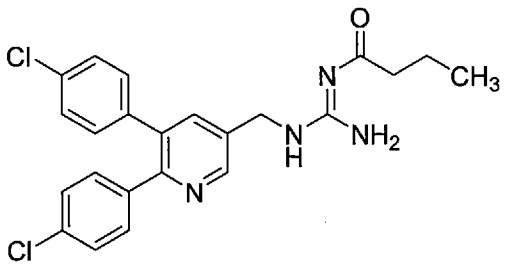
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及びメトキシアセチルクロリド（０．０３１ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例６３の化合物）（０．０１８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：３．３８（３Ｈ，ｓ），３．９７（２Ｈ，ｓ），４．５２（２Ｈ，ｓ），７．０８（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．３Ｈｚ），７．２２－７．２８（６Ｈ，ｍ），７．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４４３．

[0522] （実施例６４）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ブチルアミドの合成：

[化194]



参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及びブチリルクロリド（０．０３０ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下

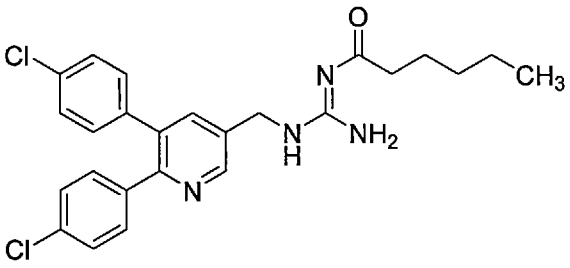
、実施例６４の化合物）（０．０３５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．９２（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），１．６０－１．６９（２Ｈ，ｍ），２．３３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），４．５４（２Ｈ，ｓ），７．０８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２２－７．２９（６Ｈ，ｍ），７．６７（１Ｈ，ｓ），８．６３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４４１．

[0523] （実施例６５）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ヘキサンアミドの合成：

[化195]



参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及びヘキサノイルクロリド（０．０３８ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例６５の化合物）（０．０３８ｇ）を得た。

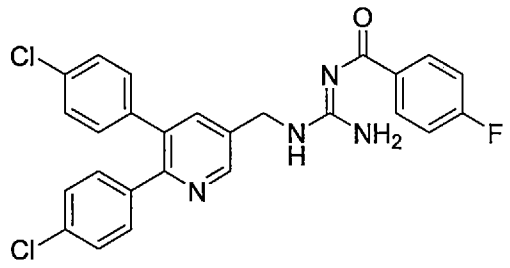
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：０．８６（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．２５－１．２９（４Ｈ，ｍ），１．５６－１．６０（２Ｈ，ｍ），２．４２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），４．７０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），７．２０－７．２３（２Ｈ，ｍ），７．２８－７．３２（２Ｈ，ｍ），７．３６－７．３９（２Ｈ，ｍ），７．４４（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．４，１．８Ｈｚ），７．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），９．５２（１Ｈ，ｂｒｓ），１１．７５（２Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４６９．

[0524] （実施例６６）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピ

リジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－４－フルオロベンズアミドの合成：

[化196]



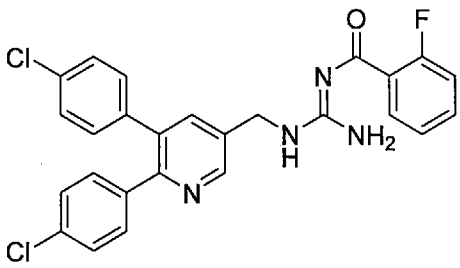
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及び４－フルオロベンゾイルクロリド（１９μＬ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例６６の化合物）（０．０２５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．６４（２Ｈ，ｓ），７．０１－７．０８（４Ｈ，ｍ），７．２３－７．２８（６Ｈ，ｍ），７．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．１６－８．２０（２Ｈ，ｍ），８．６７（１Ｈ，ｄ，２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４９３．

[0525] （実施例６７）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－２－フルオロベンズアミドの合成：

[化197]



参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及び２－フルオロ

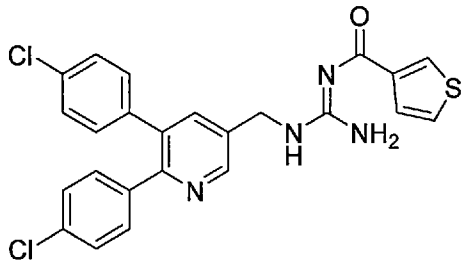
ベンゾイルクロリド（１９μＬ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例６７の化合物）（０．０２８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．５８（２Ｈ，ｓ），７．０３－７．１４（４Ｈ，ｍ），７．２３－７．２８（６Ｈ，ｍ），７．３８（１Ｈ，ｍ），７．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．９２（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．８Ｈｚ），８．６４（１Ｈ，ｄ，２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４９３．

[0526] （実施例６８）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）チオフェン－３－カルボキシアミドの合成：

[化198]



参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及びチオフェン－３－カルボニルクロリド（０．０４３ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例６８の化合物）（０．０２０ｇ）を得た。

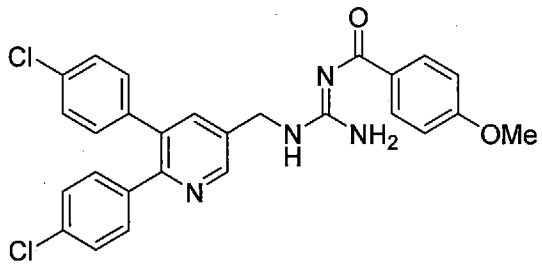
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．６１（２Ｈ，ｓ），７．０６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２２－７．２８（７Ｈ，ｍ），７．５９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．０，１．３Ｈｚ），７．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．０８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．０，１，３Ｈｚ），８．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４８１．

[0527] （実施例６９）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－４－メトキシベンズアミ

ドの合成：

[化199]



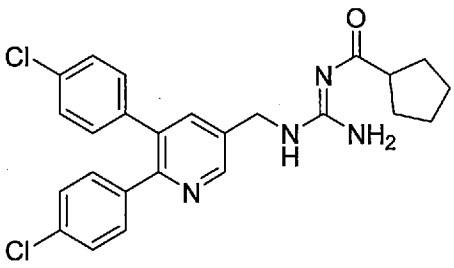
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及び４－メトキシベンゾイルクロリド（０．０４６ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例６９の化合物）（０．０１４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：３．８４（３Ｈ，ｓ），４．６４（２Ｈ，ｓ），６．８８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），７．０６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．２３－７．２８（６Ｈ，ｍ），７．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．１４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），８．６７（１Ｈ，ｄ，２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５０５．

[0528] （実施例７０）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）シクロペンタンカルボキシアミドの合成：

[化200]



参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及びシクロペンタ

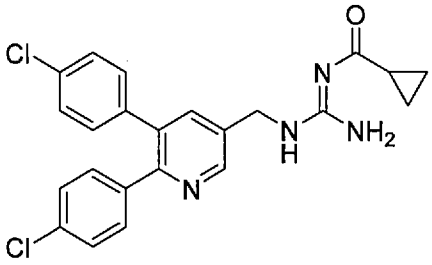
ンカルボニルクロリド（１８μＬ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例７０の化合物）（０．０２４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５３－１．８８（８Ｈ，ｍ），２．６８（１Ｈ，ｍ），４．４８（２Ｈ，ｓ），７．０９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．２３－７．３０（６Ｈ，ｍ），７．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．６４（１Ｈ，ｄ，２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４６７．

[0529] （実施例７１）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）シクロプロパンカルボキシアミドの合成：

[化201]



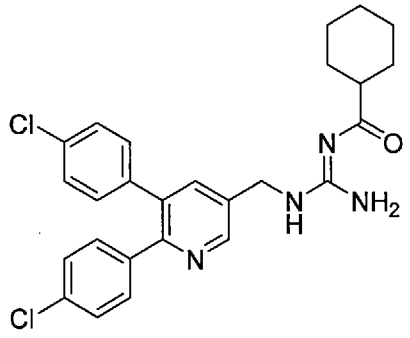
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及びシクロプロパンカルボニルクロリド（１５μＬ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例７１の化合物）（０．０２６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．７５（２Ｈ，ｍ），０．９４（２Ｈ，ｍ），１．６３（１Ｈ，ｍ），４．５０（２Ｈ，ｓ），７．０９（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．３Ｈｚ），７．２３－７．３０（６Ｈ，ｍ），７．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．６３（１Ｈ，ｄ，２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４３９．

[0530] （実施例７２）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）シクロヘキサンカルボキシアミドの合成：

[化202]



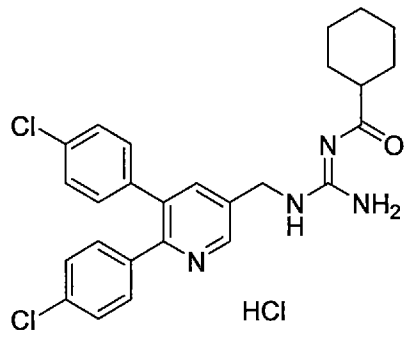
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及びシクロヘキサンカルボニルクロリド（１８μＬ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例７２の化合物）（０．０３８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．１８－２．３６（１１Ｈ，ｍ），４．５０（２Ｈ，ｓ），７．０８－７．３０（８Ｈ，ｍ），７．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４８１．

[0531] （実施例７３）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）シクロヘキサンカルボキシアミド塩酸塩の合成：

[化203]



実施例７２の化合物（０．０３８ｇ）のメタノール（１ｍＬ）溶液に、１０重量％塩化水素メタノール溶液（０．３ｍＬ）を加えた後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を再結晶（エタノール／ジエチルエーテル）することで

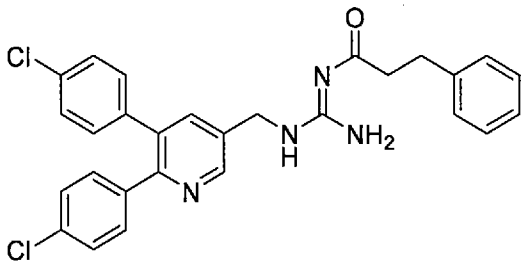
表題化合物（以下、実施例７３の化合物）（０．０２８ｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：１．１６－１．９９（１０Ｈ，ｍ），２．４０－２．４４（１Ｈ，ｍ），４．８５（２Ｈ，ｓ），７．２３－７．２５（２Ｈ，ｍ），７．３６－７．４６（６Ｈ，ｍ），８．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４８１．

[0532] （実施例７４）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－３－フェニルプロパンアミドの合成：

[化204]



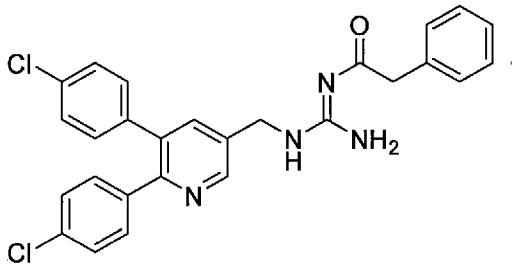
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及び３－フェニルプロピオニルクロリド（３６μＬ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例７４の化合物）（０．０１８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：２．６５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），２．９５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），４．５０（２Ｈ，ｓ），７．０８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．１５－７．３０（１１Ｈ，ｍ），７．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．６３（１Ｈ，ｄ，２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５０３．

[0533] （実施例７５）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－２－フェニルアセトアミドの合成：

[化205]



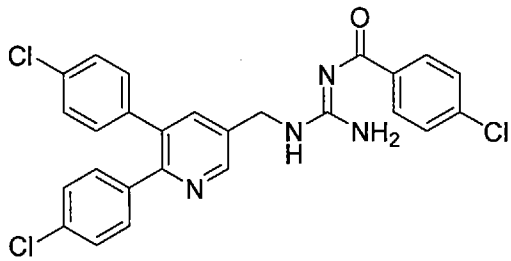
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及びフェニルアセチルクロリド（３６μＬ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例７５の化合物）（０．００９ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：３．６４（２Ｈ，ｓ），４．４７（２Ｈ，ｓ），７．０７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．２０－７．３０（１１Ｈ，ｍ），７．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．６１（１Ｈ，ｄ，２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４８９．

[0534] （実施例７６）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－４－クロロベンズアミドの合成：

[化206]



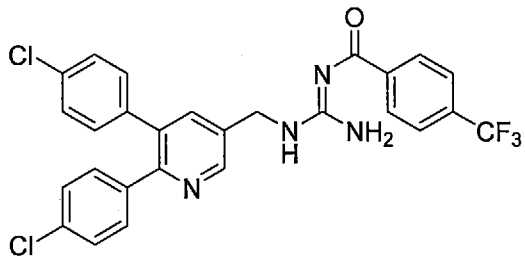
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及び４－クロロベンゾイルクロリド（０．０４９ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例７６の化合物）（０．０１１ｇ）を得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$）δ：4．61（2H，s），7．04（2H，d，J＝8．2Hz），7．23－7．25（6H，m），7．34（2H，m），7．68（1H，d，J＝2．1Hz），8．09（2H，m），8．64（1H，d，J＝2．1Hz）．

MS（ESI）［M＋H］$^+$：509．

[0535] （実施例77）N－（アミノ（（（5，6－ビス（4－クロロフェニル）ピリジン－3－イル）メチル）アミノ）メチレン）－4－トリフルオロメチルベンズアミドの合成：

[化207]



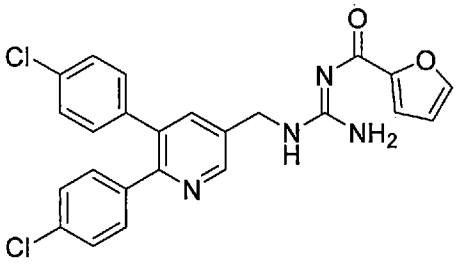
参考例123で合成した1－（（5，6－ビス（4－クロロフェニル）ピリジン－3－イル）メチル）グアニジン（0．050g）及び4－トリフルオロメチルベンゾイルクロリド（0．05g）を用い、実施例47と同様にして、表題化合物（以下、実施例77の化合物）（0．027g）を得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$）δ：4．59（2H，s），7．02（2H，d，J＝8．7Hz），7．22－7．24（6H，m），7．61（2H，d，J＝8．2Hz），7．67（1H，s），8．24（2H，d，J＝7．8Hz），8．61（1H，d，J＝2．3Hz）．

MS（ESI）［M＋H］$^+$：543．

[0536] （実施例78）N－（アミノ（（（5，6－ビス（4－クロロフェニル）ピリジン－3－イル）メチル）アミノ）メチレン）フラン－2－カルボキサミドの合成：

[化208]



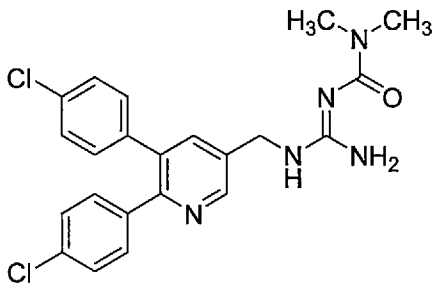
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及び２－フロイルクロリド（０．０３７ｇ）を用い、実施例４７と同様にして、表題化合物（以下、実施例７８の化合物）（０．０２２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：４．５７（２Ｈ，ｓ），６．４１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．２，１．８Ｈｚ），７．０３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．０８（１Ｈ，ｍ），７．２１－７．２４（６Ｈ，ｍ），７．３９（１Ｈ，ｓ），７．６８（１Ｈ，ｓ），８．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４６５．

[0537] （実施例７９）３－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－１，１－ジメチルウレアの合成：

[化209]



参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）をジクロロメタン（１．４ｍＬ）に溶解させた後、トリエチルアミン（０．０４ｍＬ）及びジメチルカルバモイルクロリド（０．０２ｇ）を加えた。室温で６時間撹拌し

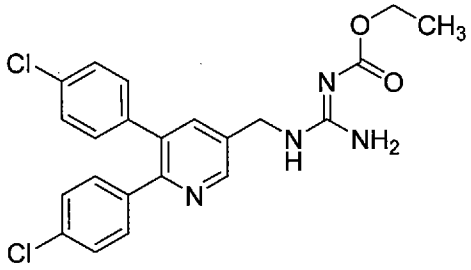
た後、反応液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製することで表題化合物（以下、実施例７９の化合物）（０．０２０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：２．９２（３Ｈ，ｓ），３．０４（３Ｈ，ｓ），４．５４（２Ｈ，ｓ），７．０７－７．１０（２Ｈ，ｍ），７．２２－７．２９（６Ｈ，ｍ），７．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４４２．

[0538] （実施例８０）１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－（エトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化210]



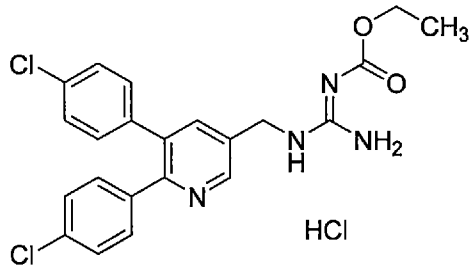
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０３０ｇ）をジクロロメタン（１．０ｍＬ）に溶解させた後、トリエチルアミン（０．０２０ｍＬ）及びクロロギ酸エチル（０．０１０ｇ）を０℃で加えた。０℃で１時間撹拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製することで表題化合物（以下、実施例８０の化合物）（０．０１６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），４．０６（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），４．５５（２Ｈ，ｓ），７．０７－７．０９（２Ｈ，ｍ），７．２３－７．３０（６Ｈ，ｍ），７．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４４３．

[0539] （実施例８１）１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）－２－（エトキシカルボニル）グアニジン塩酸塩の合成：

[化211]



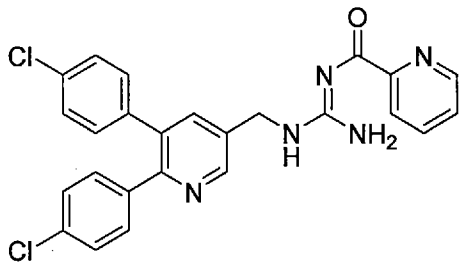
実施例８０の化合物（０．０１６ｇ）を用い、実施例７３と同様にして、表題化合物（以下、実施例８１の化合物）（０．０１４ｇ）を白色固体としてを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：１．３４（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），４．３３（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），４．８４（２Ｈ，ｓ），７．２３－７．２４（２Ｈ，ｍ），７．３５－７．４４（６Ｈ，ｍ），８．３０（１Ｈ，ｓ），８．７９（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４４３．

[0540] （実施例８２）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ピコリンアミドの合成：

[化212]



参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）、ピコリン酸（０．０３３ｇ）及びＣＯＭＵ（０．１２ｇ）をテトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）に溶解させた後、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０７ｍＬ

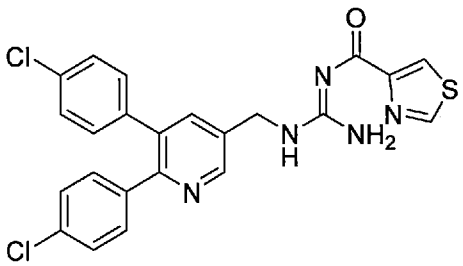
）を加え、３時間撹拌した。反応混合物に１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（０．５ｍＬ）を加え、４時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製することで表題化合物（以下、実施例８２の化合物）（０．０２３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．５７（２Ｈ，ｓ），７．０８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２２－７．２８（６Ｈ，ｍ），７．４１（１Ｈ，ｍ），７．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），７．８２（１Ｈ，ｍ），８．２１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），８．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ），８．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４７６．

[0541] （実施例８３）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）チアゾール－４－カルボキシアミドの合成：

[化213]



参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及びチアゾール－４－カルボン酸（０．０３５ｇ）を用い、実施例８２と同様にして、表題化合物（以下、実施例８３の化合物）（０．０１３ｇ）を得た。

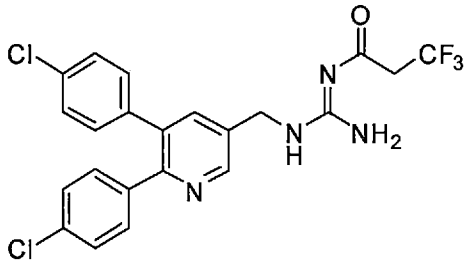
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：４．６４（２Ｈ，ｂｒｓ），７．１７（２Ｈ，ｂｒｓ），７．２８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．３４－７．４１（５Ｈ，ｍ），７．９２（１Ｈ，ｂｒｓ），８．７２（１Ｈ，ｓ），９

．０１（１Ｈ，ｄ，１．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４８２．

[0542] （実施例８４）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－３，３，３－トリフルオロプロパンアミドの合成：

[化214]



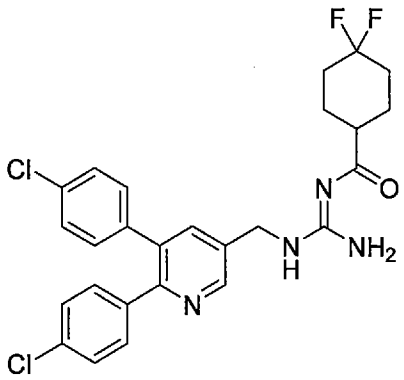
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及び３，３，３－トリフルオロプロピオン酸（２４μＬ）を用い、実施例８２と同様にして、表題化合物（以下、実施例８４の化合物）（０．００３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：３．１５（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），４．５５（２Ｈ，ｓ），７．０８－７．１１（２Ｈ，ｍ），７．２４－７．３１（６Ｈ，ｍ），７．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４８１．

[0543] （実施例８５）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－４，４－ジフルオロシクロヘキサンカルボキシアミドの合成：

[化215]



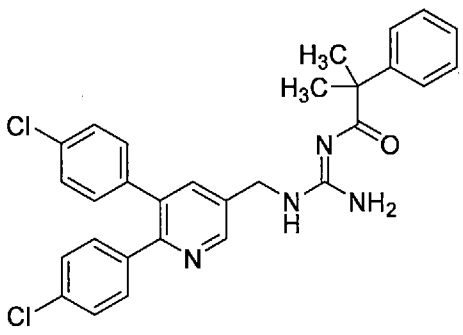
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及び4，４－ジフルオロシクロヘキサンカルボニルクロリド（１８μＬ）を用い、実施例８２と同様にして、表題化合物（以下、実施例８５の化合物）（０．０２３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．６１－２．２９（９Ｈ，ｍ），４．５４（２Ｈ，ｓ），７．０８－７．１０（２Ｈ，ｍ），７．２３－７．３０（６Ｈ，ｍ），７．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），８．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５１７．

[0544] （実施例８６）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－２－メチル－２－フェニルプロパンアミドの合成：

[化216]



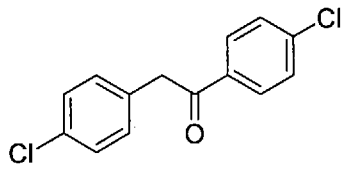
参考例１２３で合成した１－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）グアニジン（０．０５０ｇ）及び２－フェニルイソ酪酸（０．０２２ｇ）を用い、実施例８２と同様にして、表題化合物（以下、実施例８６の化合物）（０．０１６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５５（６Ｈ，ｓ），４．４１（２Ｈ，ｓ），７．０６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．１５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．２３－７．３０（８Ｈ，ｍ），７．３６（２Ｈ，ｍ），７．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５１７．

[0545] （参考例１２４）１，２－ビス（４－クロロフェニル）エタノンの合成：

[化217]

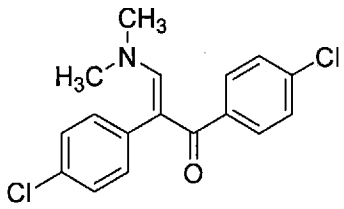


塩化アルミニウム（８．０ｇ）をクロロベンゼン（２５ｍＬ）に懸濁させた後、４－クロロフェニル酢酸クロリド（７．０ｍＬ）を０℃で加えた。５０℃で５時間撹拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、粉砕した氷に注いだ。有機層を２ｍｏｌ／Ｌ塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をｎ－ヘキサンで洗浄することで表題化合物（１１．４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：４．４３（２Ｈ，ｍ），７．２７－７．２９（２Ｈ，ｍ），７．３７－７．３９（２Ｈ，ｍ），７．６１－７．６３（２Ｈ，ｍ），８．０１－８．０７（２Ｈ，ｍ）．

[0546] （参考例１２５）１，２－ビス（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）プロパ－２－エン－１－オンの合成：

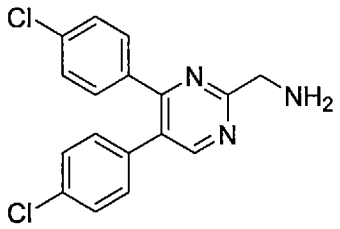
[化218]



参考例１２４で合成した１，２－ビス（４－クロロフェニル）エタノン（１．００ｇ）をＤＭＦ（１２ｍＬ）に溶解させた後、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（２．０ｍＬ）を加え、１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮により得られた粗生成物を精製することなく、そのまま次の反応に用いた。

[0547] （参考例１２６）（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリミジン－２－イル）エタンアミンの合成：

[化219]



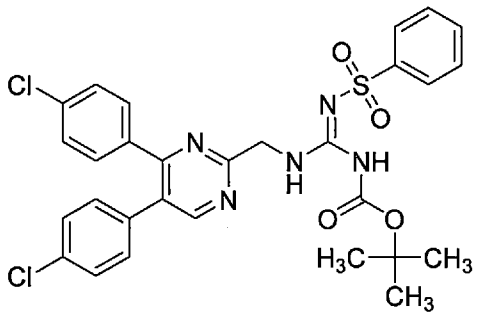
参考例１２５で合成した１，２－ビス（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）プロパ－２－エン－１－オン（１．３ｇ）をエタノール（２０ｍＬ）に溶解させた後、２－アミノアセトアミジン二臭化水素酸塩（１．１ｇ）及びナトリウムエトキシド（１．４ｇ）を加え、８０℃で４時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸で抽出した。水層を１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（アミンシリカ、ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（０．１７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．２１（２Ｈ，ｓ），７．１２－７．１４

（２Ｈ，ｍ），７．２８－７．４１（６Ｈ，ｍ），８．６７（１Ｈ，ｓ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３３０．

[0548] （参考例１２７）２－ベンゼンスルホニル－３－（（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリミジン－２－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化220]

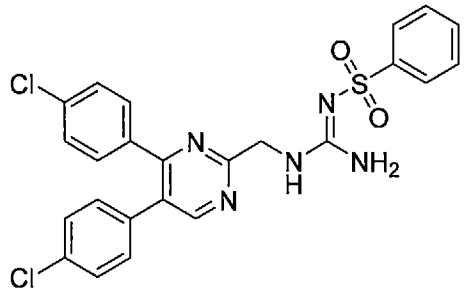


参考例１２６で合成した（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリミジン－２－イル）エタンアミン（０．０４０ｇ）を用いて、参考例５２のグアニジノ反応と同様にして、表題化合物（０．０６０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．５６（９Ｈ，ｓ），４．８５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），７．１３－７．１５（２Ｈ，ｍ），７．２６－７．２８（２Ｈ，ｍ），７．３６－７．３８（２Ｈ，ｍ），７．４３－７．４８（５Ｈ，ｍ），７．９１－７．９３（２Ｈ，ｍ），８．６６（１Ｈ，ｓ），９．８４（１Ｈ，ｓ），１０．０１（１Ｈ，２）．

[0549] （実施例８７）Ｎ－（アミノ（（（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリミジン－２－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化221]



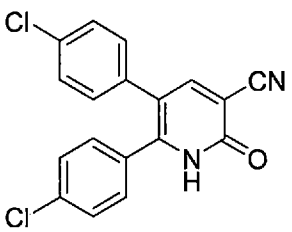
参考例１２７で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（４，５－ビス（４－クロロフェニル）ピリミジン－２－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０５０ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例８７の化合物）（０．０３６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．６９（２Ｈ，ｓ），６．５４（１Ｈ，ｓ），７．１０－７．１３（２Ｈ，ｍ），７．３３－７．４２（９Ｈ，ｍ），７．９０－７．９３（２Ｈ，ｍ），８．６４（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５１２．

[0550] （参考例１２８）５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボニトリルの合成：

[化222]



水素化ナトリウム（ミネラルオイル中５５重量％，１．７ｇ）をＤＭＦ（２０ｍＬ）に懸濁させた後、参考例１２５で合成した１，２－ビス（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）プロパ－２－エン－１－オン（５．５ｇ）及び２－シアノアセトアミド（１．６ｇ）のメタノール（１．５ｍＬ）／ＤＭＦ（４０ｍＬ）溶液を加えた。９５℃で２．５時間撹拌した後、

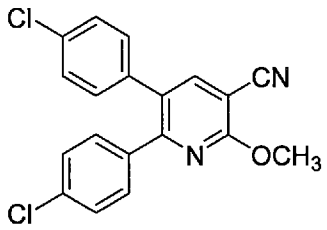
反応混合物を室温まで冷却し、１０重量％クエン酸水溶液を加えた。析出した固体をジエチルエーテルでスラリー洗浄することで表題化合物（４．１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：７．０８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２８（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．６，０．９Ｈｚ），７．３３（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．６，０．９Ｈｚ），７．４３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．２７（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３４１．

[0551] （参考例１２９）５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－メトキシニコチノニトリルの合成：

[化223]

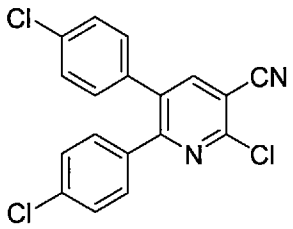


参考例１２８で合成した５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボニトリル（０．５０ｇ）及び炭酸セシウム（０．６２ｇ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）に懸濁させた後、ヨウ化メチル（０．１２ｍＬ）を加えた。６０℃で２．５時間撹拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、トルエンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（０．１４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．１４（３Ｈ，ｓ），７．０５－７．０８（２Ｈ，ｍ），７．２５－７．３４（６Ｈ，ｍ），７．８７（１Ｈ，ｓ）．

[0552] （参考例１３０）２－クロロ－５，６－ビス（４－クロロフェニル）ニコチノニトリルの合成：

[化224]

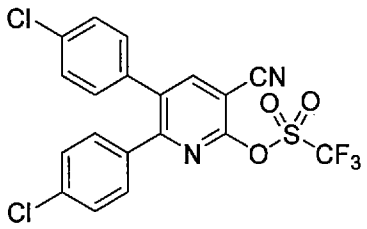


参考例１２８で合成した５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボニトリル（０．５０ｇ）をオキシ塩化リン（５．０ｍＬ）に懸濁させ、１２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下過剰のオキシ塩化リンを留去し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（０．０７３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．０９－７．１１（２Ｈ，ｍ），７．２６－７．３６（６Ｈ，ｍ），７．９７（１Ｈ，ｓ）．

[0553] （参考例１３１）トリフルオロメタンスルホン酸５，６－ビス（４－クロロフェニル）－３－シアノピリジン－２－イルの合成：

[化225]



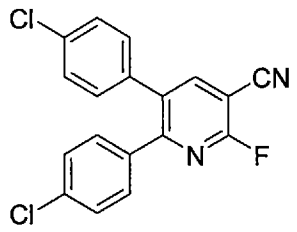
参考例１２８で合成した５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボニトリル（０．２０ｇ）をジクロロメタン（２．０ｍＬ）に懸濁させ、ピリジン（０．２４ｍＬ）及び無水トリフルオロメタンスルホン酸（０．１５ｍＬ）を加え、２４時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を１ｍｏｌ／Ｌ塩

酸、飽和炭酸水素ナトリウム水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（０．２４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．１２－７．１４（２Ｈ，ｍ），７．２９－７．３３（４Ｈ，ｍ），７．３８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），８．０９（１Ｈ，ｓ）．

[0554] （参考例１３２）５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－フルオロニコチノニトリルの合成：

[化226]

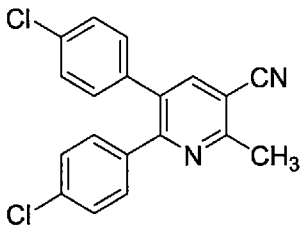


参考例１３０で合成した２－クロロ－５，６－ビス（４－クロロフェニル）ニコチノニトリル（０．０５０ｇ）をＤＭＳＯ（１．０ｍＬ）に懸濁させ、フッ化カリウム（０．０２０ｇ）を加え、マイクロ波照射下、１４０℃で１０分間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（０．０４０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．０９－７．１１（２Ｈ，ｍ），７．２５－７．３６（６Ｈ，ｍ），８．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ）．

[0555] （参考例１３３）５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－メチルニコチノニトリルの合成：

[化227]

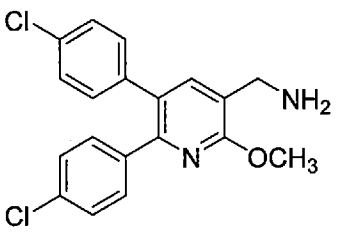


参考例１３１で合成したトリフルオロメタンスルホン酸５，６－ビス（４－クロロフェニル）－３－シアノピリジン－２－イル（０．１４ｇ）を１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）に溶解させ、炭酸カリウム（０．０７９ｇ）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）（０．０３３ｇ）及びトリメチルボロキシン（０．０４０ｍＬ）を加え、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで表題化合物（０．０２５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：２．８６（３Ｈ，ｓ），７．０７－７．０９（２Ｈ，ｍ），７．２５－７．３２（６Ｈ，ｍ），７．８８（１Ｈ，ｓ）．

[0556] （参考例１３４）（５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－メトキシピリジン－３－イル）メタンアミンの合成：

[化228]



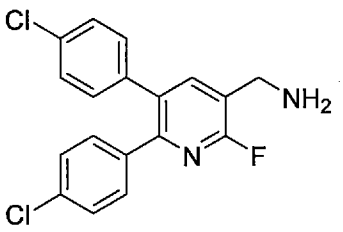
参考例１２９で合成した５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－メトキシニコチノニトリル（０．１４ｇ）をメタノール（４ｍＬ）に懸濁させた後、塩化コバルト（ＩＩ）（０．１０ｇ）及び水素化ホウ素ナトリウム（０

．３６ｇ）を加えた。室温で４．５時間撹拌した後、反応混合物をセライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮することで表題化合物（０．０７８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：３．８７（２Ｈ，ｓ），４．０５（３Ｈ，ｓ），７．０５－７．０９（２Ｈ，ｍ），７．２０－７．３３（６Ｈ，ｍ），７．５１（１Ｈ，ｓ）．

[0557] （参考例１３５）（５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－フルオロピリジン－３－イル）メタンアミンの合成：

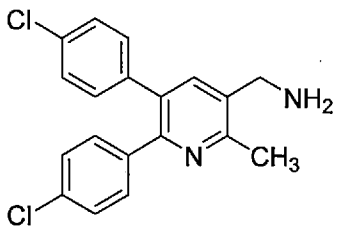
[化229]



参考例１３２で合成した５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－フルオロニコチノニトリル（０．０４０ｇ）を用い、参考例１３４と同様にして、表題化合物（０．０４０ｇ）を得た。

[0558] （参考例１３６）（５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－メチルピリジン－３－イル）メタンアミンの合成：

[化230]

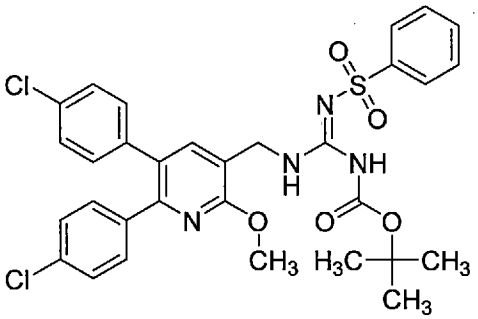


参考例１３３で合成した５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－メチルニコチノニトリル（０．０４７ｇ）をテトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）に溶解させた後、１ｍｏｌ／Ｌボランテトラヒドロフラン錯体／テトラヒド

ロフラン溶液（０．６９ｍＬ）を０℃で加え、室温で２０分間撹拌した。反応溶液に、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、７０℃でさらに２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。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した後、減圧濃縮することで表題化合物（０．０４７ｇ）を得た。

[0559] （参考例１３７）２－ベンゼンスルホニル－３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化231]



参考例１３４で合成した（５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－メトキシピリジン－３－イル）メタンアミン（０．０７８ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０７９ｇ）を用い、参考例５２のグアニジノ反応と同様にして、表題化合物（０．０８８ｇ）を得た。

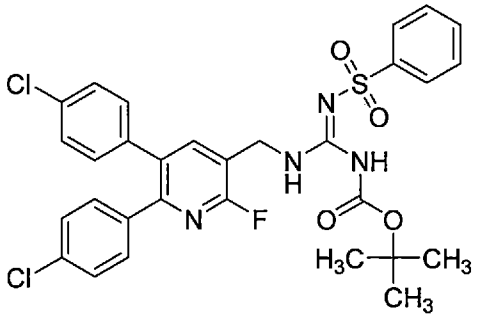
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．５１（９Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），４．０４（３Ｈ，ｓ），４．５２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．９３（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．３Ｈｚ），７．１９－７．３３（８Ｈ，ｍ），７．３９－７．４３（２Ｈ，ｍ），７．８０－７．８２（２Ｈ，ｍ），９．０８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），９．９２（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６４１．

[0560] （参考例１３８）２－ベンゼンスルホニル－３－（（５，６－ビス（４－ク

ロロフェニル）－２－フルオロピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化232]



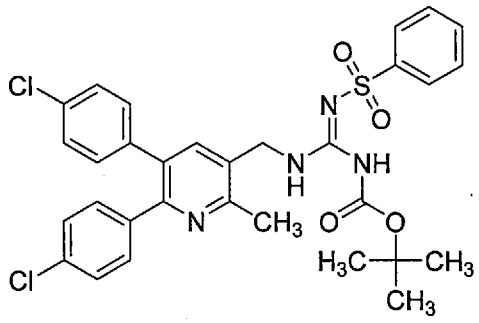
参考例１３５で合成した（５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－フルオロピリジン－３－イル）メタンアミン（０．０４０ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０７９ｇ）を用い、参考例５２のグアニジノ反応と同様にして、表題化合物（０．０３７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），４．５７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），６．９３－６．９５（２Ｈ，ｍ），７．２２－７．３５（８Ｈ，ｍ），７．４２（１Ｈ，ｍ），７．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），７．７８－７．８０（２Ｈ，ｍ），９．０３（１Ｈ，ｍ），９．９５（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６２９．

[0561] （参考例１３９）２－ベンゼンスルホニル－３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－メチルピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジンの合成：

[化233]



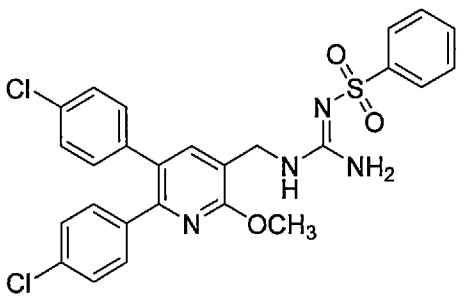
参考例１３６で合成した（５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－メチルピリジン－３－イル）メタンアミン（０．０４７ｇ）及び参考例４２で合成したＮ－（フェニルスルホニル）－Ｎ’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｓ－メチルイソチオ尿素（０．０７９ｇ）を用い、参考例５２のグアニジノ反応と同様にして、表題化合物（０．０５０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：２．５７（３Ｈ，ｓ），４．４７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），５．９１（２Ｈ，ｓ），６．９６－６．９８（２Ｈ，ｍ），７．２７－７．３７（１０Ｈ，ｍ），７．８２－７．８４（２Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６２５．

[0562] （実施例８８）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－メトキシピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化234]



参考例１３７で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－１

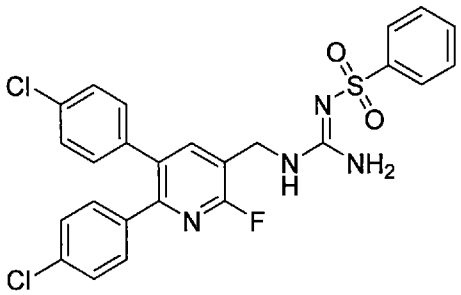
－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０８５ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例８８の化合物）（０．０５７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．０１（３Ｈ，ｓ），４．３８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），６．４２（２Ｈ，ｂｒｓ），６．９２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．１７－７．２８（９Ｈ，ｍ），７．３８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），７．５２（１Ｈ，ｓ），７．７６（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．３Ｈｚ）．２２

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５４１．

[0563] （実施例８９）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－フルオロピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化235]



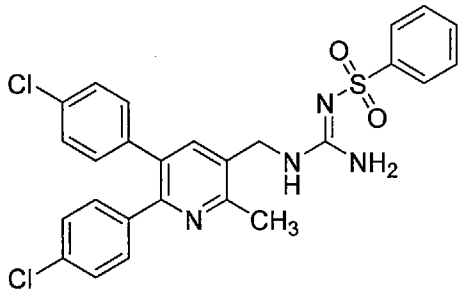
参考例１３８で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－フルオロピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０３０ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例８９の化合物）（０．０２４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．４７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．９３－６．９５（２Ｈ，ｍ），７．２４－７．２７（８Ｈ，ｍ），７．３９（１Ｈ，ｍ），７．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），７．７４－７．７５（２Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５２９．

[0564] （実施例９０）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－メチルピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化236]



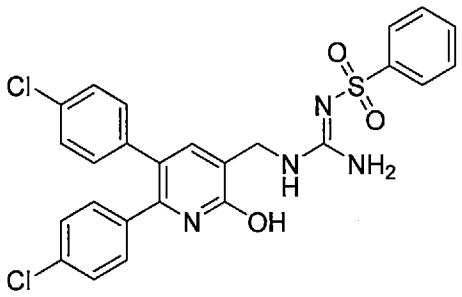
参考例１３９で合成した２－ベンゼンスルホニル－３－（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－メチルピリジン－３－イル）メチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（０．０４８ｇ）を用い、実施例１と同様にして、表題化合物（以下、実施例９０の化合物）（０．０１９ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：２．５６（３Ｈ，ｓ），４．４８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．９４－６．９６（２Ｈ，ｍ），７．２６－７．３８（１０Ｈ，ｍ），７．８１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５４１．

[0565] （実施例９１）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化237]



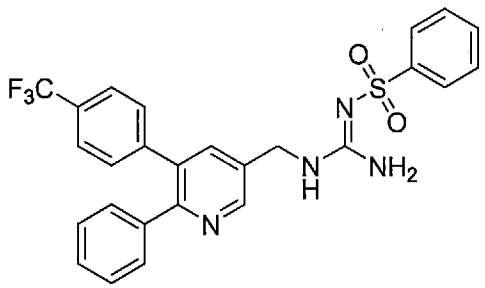
実施例８８で合成したＮ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）－２－メトキシピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミド（０．０２０ｇ）を１，４－ジオキサン（１ｍＬ）に溶解させた後、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液（０．９２ｍＬ）を加え、１０時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を酢酸エチルでスラリー洗浄することで表題化合物（以下、実施例９１の化合物）（０．０１３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：４．１６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．７８（１Ｈ，ｂｒｓ），６．９４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），７．２１－７．４７（１２Ｈ，ｍ），７．７０（２Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５２７．

[0566] （実施例９２）Ｎ－（アミノ（（（６－フェニル－５－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化238]



実施例２１で合成したＮ－（アミノ（（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミド（０．０６０ｇ）をメタノール（１ｍＬ）及び２ｍｏｌ／Ｌ塩化水素／酢酸エチル溶液（０．２８ｍＬ）に溶解させた後、１０重量％パラジウム炭素（０．０１ｇ）を加え、水素雰囲気下で一晩撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を飽和炭酸水素

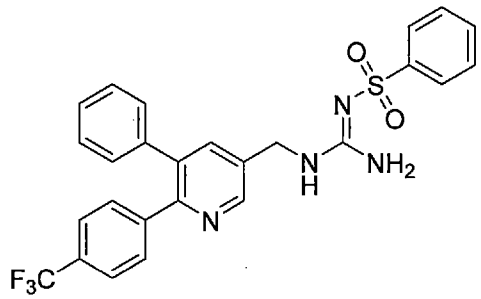
ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製することで表題化合物（以下、実施例９２の化合物）（０．０４１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．４７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．３３－６．３６（３Ｈ，ｂｒｍ），７．１６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．２１－７．３２（７Ｈ，ｍ），７．４０（１Ｈ，ｍ），７．４７－７．５４（３Ｈ，ｍ），７．７６－７．７７（２Ｈ，ｍ），８．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５１１．

[0567] （実施例９３）Ｎ－（アミノ（（（５－フェニル－６－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化239]



実施例１１で合成したＮ－（アミノ（（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミド（０．１４ｇ）を用い、実施例９２と同様にして、表題化合物（以下、実施例９３の化合物）（０．１０ｇ）を得た。

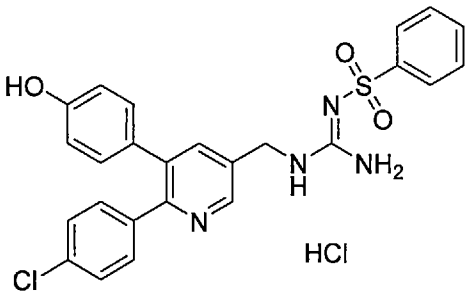
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．５３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），６．１４（３Ｈ，ｂｒｓ），７．０６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．２５－７．４９（１０Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．８２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），８．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈ

ｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５１１．

[0568] （実施例９４）Ｎ－（アミノ（（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－ヒドロキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成：

[化240]



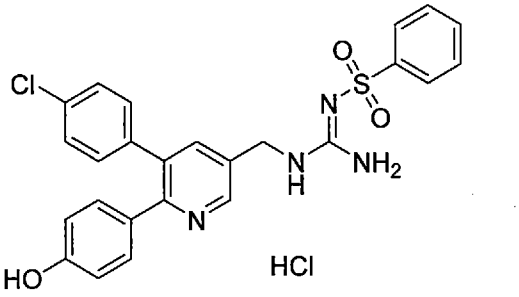
実施例１８で合成したＮ－（アミノ（（（６－（４－クロロフェニル）－５－（４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミド（０．０１９ｇ）をジクロロメタン（０．４ｍＬ）に溶解させた後、－７８℃で１ｍｏｌ／Ｌ三臭化ホウ素／ジクロロメタン溶液（０．１ｍＬ）を加えた。反応混合物を０℃まで昇温し、１時間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を酢酸エチル（０．４ｍＬ）に溶解させた後、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素／酢酸エチル溶液（０．０２ｍＬ）を加えた。１０分間撹拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた粗生成物を再結晶（酢酸エチル／ｎ－ヘキサン）することで表題化合物（以下、実施例９４の化合物）（０．０１８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：４．４５（２Ｈ，ｓ），６．７２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），６．９０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），７．３２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．３７－７．４１（４Ｈ，ｍ），７．４８（１Ｈ，ｍ），７．６７（２Ｈ，ｓ），７．７５（１Ｈ，ｓ），８．５３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４９３．

[0569] （実施例９５）Ｎ－（アミノ（（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－ヒドロキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成：

[化241]



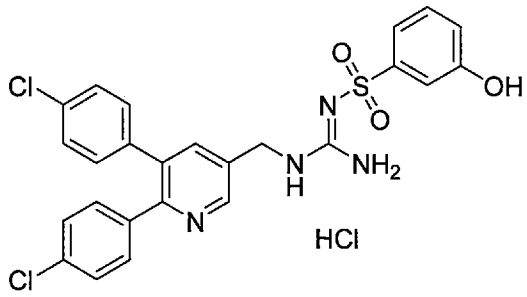
実施例６で合成したＮ－（アミノ（（（５－（４－クロロフェニル）－６－（４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミド（０．０２０ｇ）を用い、実施例９４と同様にして、表題化合物（以下、実施例９５の化合物）（０．０１２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：４．４７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），６．７４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），６．９８（２Ｈ，ｂｒｓ），７．１４（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．３８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．４６（３Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．８，７．８Ｈｚ），７．５６（１Ｈ，ｓ），７．６７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．９４（１Ｈ，ｂｒｓ），８．６０（１Ｈ，ｓ），９．９４（１Ｈ，ｂｒｓ）．２１

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４９３．

[0570] （実施例９６）Ｎ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－３－ヒドロキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成：

[化242]



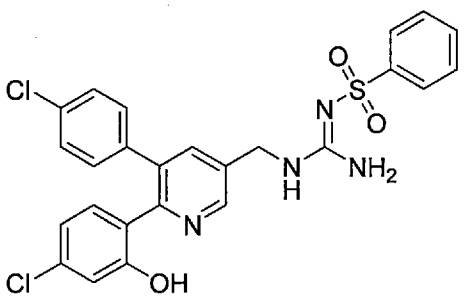
実施例６９で合成したＮ－（アミノ（（（５，６－ビス（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）－３－メトキシベンゼンスルホンアミド（０．０７３ｇ）を用い、実施例９４と同様にして、表題化合物（以下、実施例９６の化合物）（０．０５９ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：４．４４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．８３－６．８６（３Ｈ，ｍ），７．０８－７．１７（６Ｈ，ｍ），７．２８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ），７．３９（４Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，８．４Ｈｚ），７．７１（１Ｈ，ｓ），８．５７（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５２７．

[0571] （実施例９７）Ｎ－（アミノ（（（６－（４－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミドの合成：

[化243]



参考例８７で合成したＮ－（アミノ（（（６－（４－クロロ－２－メトキシフェニル）－５－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イル）メチル）アミノ）メチレン）ベンゼンスルホンアミド（０．０８０ｇ）をジクロロメ

タン（１．５ｍＬ）に溶解させた後、－７８℃で１ｍｏｌ／Ｌ三臭化ホウ素／ジクロロメタン溶液（０．８９ｍＬ）を加えた。反応混合物を３０℃まで昇温し、５時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）及び再結晶（酢酸エチル）で精製することで表題化合物（以下、実施例９７の化合物）（０．０５４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：４．４３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｓ），６．８４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．０５－７．１５（４Ｈ，ｍ），７．３４－７．４８（６Ｈ，ｍ），７．５９（１Ｈ，ｓ），７．６８（２Ｈ，ｓ），８．４８（１Ｈ，ｓ），１０．０１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５２７．

[0572] （実施例９８）ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性阻害評価：

グアニジン誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩が、ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性を阻害することは、文献（Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｅｌｌ、２０１２年、第２２巻、ｐ．８２５－８３７）記載の方法に準じ、ｉｎ　ｖｉｔｒｏの実験系で評価した。すなわち、リコンビナントＭＡＬＴ１が蛍光標識した人工ペプチド基質を切断することで生じる蛍光値の上昇に対する、化合物による蛍光値の低下の度合いを測定することで評価した。

[0573] Ａ）リコンビナントＧＳＴ融合ＭＡＬＴ１の作製：

ＰＣＲにて増幅したヒトＭＡＬＴ１遺伝子（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号：ＡＢ０２６１１８．１）の全長ｃＤＮＡを、ｐＧＥＸ６Ｐ３ベクター（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）のＧＳＴ遺伝子の下流に存在するＳａｌＩサイトにインフレームとなるよう組み込んだベクター（以下、ｐＧＥＸ６Ｐ３－ＭＡＬＴ１ベクター）を作製した。次いで、ｐＧＥＸ６Ｐ３－ＭＡＬＴ１ベクターをタンパク質発現用大腸菌（ＢＬ２１－ＲＩＬ－ｃｏｄｏｎ　ｐｌｕｓ－ＤＥ３、Ａｇｉｌｅｎｔ）にトランスフォームした後、アンピシ

リン耐性スクリーニング及びコロニーＰＣＲによる解析を行って、リコンビナントＧＳＴ融合ＭＡＬＴ１を発現する大腸菌株を得た。タンパク質の発現誘導はイソプロピル－β－チオガラクトピラノシドで行った。発現誘導後、大腸菌の培養液から遠心により大腸菌沈殿物を回収し、大腸菌沈殿物を破砕後、遠心して上清を得た。上清を、ＧＳＴｒａｐ　ＦＦカラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｃａｒｅ）を用いて精製し、リコンビナントＧＳＴ融合ＭＡＬＴ１を得た。

[0574] Ｂ）ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性阻害評価：

１検体当たり、８９μＬの酵素溶液（４．８μｇ／ｍＬ　ＧＳＴ融合ＭＡＬＴ1、５０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＭＥＳ、１５０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮａＣｌ、１０％　ｓｕｃｒｏｓｅ、０．１％　ＣＨＡＰＳ、１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ジチオトレイトール、１ｍｏｌ／Ｌ　ｔｒｉ－ａｍｍｏｎｉｕｍ　ｃｉｔｒａｔｅ）に、各濃度の被験化合物（ＤＭＳＯ希釈溶液）を１μＬずつ添加し、混合液とした。混合液を、室温で３０分間インキュベートした後、混合液の蛍光値を測定した（１回目測定の蛍光値）（Ｅｘ：３８０ｎｍ、Ｅｍ：４６０ｎｍ；Ｅｎｖｉｓｉｏｎ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ））。次に、混合液に２００μｍｏｌ／Ｌの基質（Ａｃ－ＬＲＳＲ－ＡＭＣ、ＳＭ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌｓ）を１０μＬ添加し(最終濃度：２０μｍｏｌ／Ｌ)、３０℃で８０分間インキュベートして反応させた後、その反応液の蛍光値を測定した（２回目測定の蛍光値）（Ｅｘ：３８０ｎｍ、Ｅｍ：４６０ｎｍ；Ｅｎｖｉｓｉｏｎ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ））。なお、「被験化合物非添加（ＤＭＳＯのみ添加）、酵素非添加かつ基質添加のウェル」、及び、「被験化合物非添加（ＤＭＳＯのみ添加）、酵素添加かつ基質添加のウェル」を設けた。

[0575] １回目測定の蛍光値を「Ｆ１」、２回目測定の蛍光値を「Ｆ２」とした。「被験化合物非添加（ＤＭＳＯのみ添加）、酵素非添加かつ基質添加のウェル」のＦ２－Ｆ１を「Ｆｂａｃｋ」とし、「被験化合物非添加（ＤＭＳＯのみ添加）、酵素添加かつ基質添加のウェル」のＦ２－Ｆ１を「Ｆｐｏｓｉｔｉｖｅ」、「被験化合物添加、酵素添加かつ基質添加のウェル」のＦ２－Ｆ

１を「Ｆｓａｍｐｌｅ」として、被験化合物によるＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性阻害率（％）を次の式で算出した。

阻害率（％）＝１００×（１－（Ｆｓａｍｐｌｅ－Ｆｂａｃｋ）／（Ｆｐｏｓｉｔｉｖｅ－Ｆｂａｃｋ））

[0576] 各被験化合物のＩＣ$_{50}$値を表２－１～表２－３に示す。表２－１～表２～３の結果から明らかな通り、本発明のグアニジン誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩が、ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性を阻害する作用を有することが示された。

[0577]

[表2-1]

【表２－１】

被験化合物	IC_{50}（ｎｍｏｌ／Ｌ）
実施例２の化合物	２７０
実施例３の化合物	７０５
実施例４の化合物	１４００
実施例５の化合物	６６
実施例６の化合物	５０５
実施例７の化合物	１９２
実施例８の化合物	１２８７
実施例９の化合物	１７０８
実施例１０の化合物	２９７
実施例１１の化合物	３４８
実施例１２の化合物	３３８
実施例１３の化合物	２３７
実施例１４の化合物	６９２
実施例１５の化合物	３０８
実施例１６の化合物	２４０６
実施例１７の化合物	６０６
実施例１８の化合物	２４
実施例１９の化合物	１５１５
実施例２０の化合物	１１１４
実施例２１の化合物	１０３５
実施例２２の化合物	７４５
実施例２３の化合物	１７２５
実施例２４の化合物	１４０
実施例２５の化合物	１８４０
実施例２６の化合物	３１５
実施例２７の化合物	５３２
実施例２８の化合物	３５６
実施例２９の化合物	１００
実施例３０の化合物	１１５
実施例３１の化合物	１０２
実施例３２の化合物	１５６
実施例３３の化合物	２０６６
実施例３４の化合物	８１７
実施例３５の化合物	３１４
実施例３６の化合物	２３７
実施例３７の化合物	１２７４
実施例３８の化合物	９０
実施例３９の化合物	１０６
実施例４０の化合物	３７
実施例４１の化合物	６７９
実施例４２の化合物	１９２
実施例４３の化合物	２３
実施例４４の化合物	１７５
実施例４５の化合物	２２１

[0578]

[表2-2]

【表２－２】

被験化合物	IC_{50}（ｎｍｏｌ／Ｌ）
実施例４６の化合物	５３９
実施例４７の化合物	３２０
実施例４８の化合物	３３３
実施例４９の化合物	３２６
実施例５０の化合物	１１４
実施例５１の化合物	１８５
実施例５２の化合物	３９０
実施例５３の化合物	２００７
実施例５４の化合物	１６９
実施例５５の化合物	１８３
実施例５６の化合物	４２９
実施例５７の化合物	５１７
実施例５８の化合物	７４３
実施例５９の化合物	７４６
実施例６０の化合物	１３２５
実施例６１の化合物	４０８
実施例６２の化合物	４７１
実施例６３の化合物	６４０
実施例６４の化合物	５７２
実施例６５の化合物	４６２
実施例６６の化合物	１１３４
実施例６７の化合物	６４４
実施例６８の化合物	５７０
実施例６９の化合物	７７８
実施例７０の化合物	３４１
実施例７１の化合物	５６５
実施例７３の化合物	３００
実施例７４の化合物	２９６
実施例７５の化合物	３５３
実施例７６の化合物	１５０７
実施例７７の化合物	８１７
実施例７８の化合物	７５４
実施例７９の化合物	１８７９
実施例８１の化合物	５３４
実施例８２の化合物	７４４
実施例８３の化合物	９４２
実施例８４の化合物	１３７６
実施例８５の化合物	３７３
実施例８６の化合物	８８０
実施例８７の化合物	７２
実施例８８の化合物	１０４
実施例８９の化合物	３６８
実施例９０の化合物	２３４

[0579] [表2-3]

【表２－３】

被験化合物	IC_{50}（ｎｍｏｌ／Ｌ）
実施例９１の化合物	１１２
実施例９２の化合物	１０３６
実施例９３の化合物	１０６８
実施例９４の化合物	１６１４
実施例９５の化合物	１０２７
実施例９６の化合物	２１３５
実施例９７の化合物	９２２

[0580] （実施例９９）イミキモド誘発乾癬モデルマウスにおける耳介の肥厚の抑制効果：

グアニジン誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩が、自己免疫疾患の一つである乾癬に対して治療効果を発揮することは、文献（Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ、２０１４年、第７６巻、第２号、ｐ．９６－１０３）に準じた方法により、イミキモド誘発乾癬モデルマウスを用いたｉｎ　ｖｉｖｏの実験系で評価した。すなわち、イミキモド誘発乾癬モデルの症状進行に伴って増加する耳介の厚みを指標として、耳介の肥厚に対する化合物による抑制効果を検証することで評価した。

[0581] ７週齢のＢＡＬＢ／ｃ系雄性マウス（日本チャールス・リバー株式会社）を、予備飼育の後、８週齢で使用した。乾癬様症状の誘発の為、イミキモド初回投与日（以下、誘発後０日目）から、誘発後７日目までの８日間、１日１回、マウスの両耳に５ｍｇずつ、ベセルナクリーム５％を、塗布した（イミキモド投与量０．２５ｍｇ／ｂｏｄｙ／ｄａｙ）。投与溶媒は、０．５％（ｗ／ｖ）メチルセルロース水溶液に最終濃度０．０２５％（ｖ／ｖ）となるようＴｗｅｅｎ２０を加え作製した。被験化合物は、投与溶媒に懸濁し、投与薬液とした。投与薬液を、誘発後４日目から７日目までの４日間、午前及び午後の１日２回、経口投与した（投与容量は１０ｍＬ／ｋｇ）。被験化

合物として、実施例２の化合物を用い、実施例２の化合物を投与した群を実施例２の化合物投与群とした。なお、投与溶媒のみを同様に投与した群を溶媒投与群として設けた。

[0582] 誘発日のイミキモド投与前（誘発前）の耳介の厚みと、誘発後８日目の耳介の厚みを、デジタルマイクロメーター（株式会社ミツトヨ）を用いて測定し、その変化（誘発後８日目の耳介の厚み－誘発前の耳介の厚み）を薬効評価の指標とした。統計解析は、統計解析ソフトＥＸＳＡＳ（ｖｅｒ．７．６）を用い実施した。各群間でＢａｒｔｌｅｔ検定により等分散性を検討した結果、分散が均一であったため、パラメトリック型Ｄｕｎｎｅｔ検定（両側）を実施した。また、耳介肥厚に対する実施例２の化合物の薬効の用量依存性については、溶媒群および化合物投与各群間について、Ｂａｒｔｌｅｔ検定により等分散性を検討した結果、分散が均一であったため、Ｗｉｌｌｉａｍｓ検定（両側）を実施した。いずれの場合もＰ＜０．０５で有意差ありと判断した。

[0583] 実施例２の化合物の評価結果を図１に示す。図の縦軸は、耳介の厚み変化（μｍ）を示し、横軸は各投与群を示し、「実施例２の化合物」は実施例２の化合物投与群を示す。図中の「＊」は、溶媒投与群と比較して統計学的に有意（Ｐ＜０．０５）な差であることを示す。

[0584] 溶媒投与群の耳介の厚みは１９８μｍ増加した。これに対し、実施例２の化合物を７．５ｍｇ／ｋｇ（１日２回）、１５ｍｇ／ｋｇ（１日２回）、又は３０ｍｇ／ｋｇ（１日２回）で経口投与した群の耳介の厚み変化はそれぞれ１７９μｍ、１３１μｍ、１１８μｍの増加に留まり、１５ｍｇ／ｋｇ（１日２回）及び３０ｍｇ／ｋｇ（１日２回）投与群では、溶媒投与群の耳介の厚み変化と比較して、有意に減少した。

[0585] この結果から、本発明のグアニジン誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩が、乾癬に対する治療効果を発揮することが示された。

[0586] （実施例１００）オキサゾロン誘発アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける耳介の肥厚の抑制効果：

グアニジン誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩が、アレルギー性疾患の一つであるアトピー性皮膚炎に対して治療効果を発揮することは、文献（Ｐｌｏｓ　Ｏｎｅ、第８巻、第７号、ｅ６６１４）に準じた方法により、オキサゾロン誘発アトピー性皮膚炎モデルマウスを用いたｉｎ　ｖｉｖｏの実験系で評価した。すなわち、オキサゾロン誘発アトピー性皮膚炎モデルの症状進行に伴って増加する耳介の厚みを指標として、耳介の肥厚に対する化合物による抑制効果を検証することで評価した。

[0587] ７週齢のＢＡＬＢ／ｃ系雄性マウス（日本チャールス・リバー株式会社）を、予備飼育の後、８週齢で使用した。アトピー性皮膚炎様症状の誘発の為、オキサゾロンをアセトン・オリーブ油１：１混液に０．５ｗ／ｖ％となるように添加した溶液を初回投与日（誘発後０日目、以下、誘発日）の単回と、誘発後７日目から誘発後２７日目まで、週３回、マウスの右耳に２０μＬずつ塗布した。投与溶媒は、０．５％（ｗ／ｖ）メチルセルロース水溶液に最終濃度０．０２５％（ｖ／ｖ）となるようＴｗｅｅｎ２０を加え作製した。被験化合物は、投与溶媒に懸濁し、投与薬液とした。被投与薬液を、誘発後２１日目から誘発後２７日目までの７日間、午前及び午後の１日２回、経口投与した（投与容量は１０ｍＬ／ｋｇ）。被験化合物として、実施例２の化合物を用い、実施例２の化合物を投与した群を実施例２の化合物投与群とした。なお、投与溶媒を同様に投与した群を溶媒投与群として設けた。

[0588] 誘発日のオキサゾロン投与前（誘発前）の耳介の厚みと、誘発後２８日目の耳介の厚みを、デジタルマイクロメーター（株式会社ミツトヨ）を用いて測定し、その変化（誘発後２８日目の耳介の厚み－誘発前の耳介の厚み）を薬効評価の指標とした。統計解析は、統計解析ソフトＥＸＳＵＳ（ｖｅｒ．７．６）を用い、ｔ検定を実施した。

[0589] 実施例２の化合物の評価結果を図２に示す。図の縦軸は、耳介の厚み変化（μｍ）を示し、横軸は各投与群を示し、「実施例２の化合物」は実施例２の化合物投与群を示す。図中の「＊」は、溶媒投与群と比較して統計学的に有意（Ｐ＜０．０５）な差であることを示す。

[0590] 溶媒投与群の耳介の厚みは５１５μｍ増加した。これに対し、実施例２の化合物を３０ｍｇ／ｋｇ（１日２回）で経口投与した群の耳介の厚み変化は４１９μｍの増加に留まり、溶媒投与群の耳介の厚みの変化と比較して、統計学的に有意に減少した。

[0591] この結果から、本発明のグアニジン誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩が、アトピー性皮膚炎に対する治療効果を発揮することが示された。

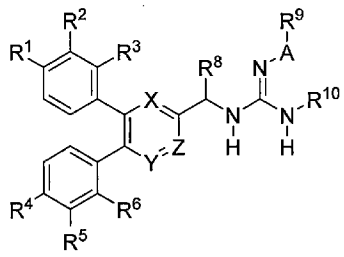
産業上の利用可能性

[0592] 本発明のグアニジン誘導体（Ｉ）又はその薬理学的に許容される塩は、ＭＡＬＴ１のプロテアーゼ活性を強力に阻害する作用を有するため、乾癬等の自己免疫疾患又はアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患の治療剤又は予防剤として利用できる。

請求の範囲

[請求項1] 以下の一般式（Ｉ）で示されるグアニジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

[化1]



（Ｉ）

［式中、Ｒ[1]～Ｒ[6]は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素数１～３のアルキル基、炭素数１～３のアルコキシ基、シアノ基、メトキシカルボニル基又はヒドロキシ基を表し、

前記炭素数１～３のアルキル基及び前記炭素数１～３のアルコキシ基は、それぞれ独立して、１～５個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子で置換されていてもよく、

Ｘ及びＹは、それぞれ独立して、Ｎ又はＣＨを表し、Ｚは、Ｎ又はＣＲ[7]を表すが、Ｘ、Ｙ及びＺが、同時にＮを表すことはなく、同時にＮ以外の基を表すこともなく、

Ｒ[7]は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数１～３のアルキル基、炭素数１～３のアルコキシ基又はヒドロキシ基を表し、

Ｒ[8]は、水素原子又は炭素数１～３のアルキル基を表し、

Ａは、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＨ$_2$を表し、

Ｒ[9]は、炭素数１～３のアルコキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、１～３個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子、メトキシ基若しくはフェニル基、で置換されていてもよい炭素数１～６のアルキル基、１～３個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数３～６のシクロアルキル基、１又は２個の水素原子がそれぞれ独立してハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭

素数１～３のアルコキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいアリール基、又は、１個の水素原子がハロゲン原子、メチル基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいヘテロアリール基を表し、

R^{10}は、水素原子、炭素数１～３のアルキル基、ヒドロキシ基又はアミノ基を表す。］

［請求項2］ R^1及びR^4は、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、イソプロポキシ基、トリフルオロメトキシ基又はシアノ基であり、

R^2、R^3、R^5及びR^6は、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子又は塩素原子であり、

Ｘ～Ｚの組み合わせは、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝Ｎ、かつ、Ｚ＝ＣR^7であるか、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝Ｎであるか、Ｘ＝Ｎ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝ＣＨであるか、又は、Ｘ＝Ｎ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝Ｎであり、

R^7は、水素原子、フッ素原子、メチル基、メトキシ基又はヒドロキシ基であり、

R^8は、水素原子又はメチル基であり、

Ａは、Ｓ（＝Ｏ）$_2$であり、

R^9は、ジメチルアミノ基、ベンジル基、炭素数３～６のシクロアルキル基、１個の水素原子がハロゲン原子、炭素数１～３のアルコキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基、又は、１個の水素原子がハロゲン原子、メチル基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

R^{10}は、水素原子、メチル基、ヒドロキシ基又はアミノ基である、請求項１記載のグアニジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

［請求項3］ R^1及びR^4は、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素

原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基又はシアノ基であり、

R^2、R^3、R^5及びR^6は、水素原子であり、

Ｘ～Ｚの組み合わせは、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝Ｎ、かつ、Ｚ＝ＣR^7であるか、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝Ｎであるか、Ｘ＝Ｎ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝ＣＨであるか、又は、Ｘ＝Ｎ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝Ｎであり、

R^7は、水素原子、フッ素原子、メチル基、メトキシ基又はヒドロキシ基であり、

R^8は、水素原子であり、

Ａは、Ｓ（＝Ｏ）$_2$であり、

R^9は、ジメチルアミノ基、炭素数３～６のシクロアルキル基、２－チエニル基、５－クロロ－２－チエニル基、３－チエニル基、２－フリル基、３－フリル基、２－ベンゾチエニル基、又は、１個の水素原子がハロゲン原子、炭素数１～３のアルコキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基であり、

R^{10}は、水素原子、メチル基、ヒドロキシ基又はアミノ基である、請求項１記載のグアニジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項4] R^1及びR^4は、塩素原子であり、

R^2、R^3、R^5及びR^6は、水素原子であり、

Ｘ～Ｚの組み合わせは、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝Ｎ、かつ、Ｚ＝ＣR^7であるか、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝Ｎであるか、Ｘ＝Ｎ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝ＣＨであるか、Ｘ＝Ｎ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝Ｎであり、

R^7は水素原子、フッ素原子、メチル基、メトキシ基又はヒドロキシ基であり、

R^8は、水素原子であり、

Aは、S（＝O）$_2$であり、

R^9は、ジメチルアミノ基、炭素数３～６のシクロアルキル基、２－チエニル基、５－クロロ－２－チエニル基、３－チエニル基、２－フリル基、３－フリル基、２－ベンゾチエニル基、又は、１個の水素原子がハロゲン原子、炭素数１～３のアルコキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基であり、

R^{10}は、水素原子、メチル基、ヒドロキシ基又はアミノ基である、請求項１記載のグアニジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項5] R^1及びR^4は、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基又はシアノ基であり、

R^2、R^3、R^5及びR^6は、水素原子であり、

Xは、ＣＨであり、

Yは、Ｎであり、

Zは、ＣＲ^{7}であり、

R^7は、水素原子又はフッ素原子であり、

R^8は、水素原子であり、

Aは、S（＝O）$_2$であり、

R^9は、ジメチルアミノ基、炭素数３～６のシクロアルキル基、２－チエニル基、５－クロロ－２－チエニル基、３－チエニル基、２－フリル基、３－フリル基、２－ベンゾチエニル基、又は、１個の水素原子がハロゲン原子、メトキシ基、エトキシ基、ヒドロキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基であり、

R^{10}は、水素原子である、請求項１記載のグアニジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項6] R^1及びR^4は、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロ

メトキシ基又はシアノ基であり、

R^2、R^3、R^5及びR^6は、水素原子であり、

Ｘ～Ｚの組み合わせは、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝Ｎ、かつ、Ｚ＝ＣR^7であるか、又は、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝Ｎであり、

R^7は、水素原子であり、

R^8は、水素原子であり、

Ａは、Ｃ（＝Ｏ）であり、

R^9は、エトキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、２－チアゾリル基、４－チアゾリル基、２－チエニル基、３－チエニル基、２－ピリジル基、２－フリル基、１～３個の水素原子がそれぞれ独立してフッ素原子、メトキシ基若しくはフェニル基、で置換されてもよい炭素数２～５のアルキル基、１又は２個の水素原子がフッ素原子で置換されてもよい炭素数３～６のシクロアルキル基、又は、１個の水素原子がフッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基であり、

R^{10}は、水素原子である、請求項１記載のグアニジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項7] R^1及びR^4は、塩素原子であり、

R^2、R^3、R^5及びR^6は、水素原子であり、

Ｘ～Ｚの組み合わせは、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝Ｎ、かつ、Ｚ＝ＣR^7であるか、又は、Ｘ＝ＣＨ、Ｙ＝ＣＨ、かつ、Ｚ＝Ｎであり、

R^7は、水素原子であり、

R^8は、水素原子であり、

Ａは、Ｃ（＝Ｏ）であり、

R^9は、エトキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、２－チアゾリル基、４－チアゾリル基、２－チエニル基、３－チエニル基、２－ピリジル基、２－フリル基、１～３個の水素原子がそれぞれ独立してフッ素原子、メトキシ基若しくはフェニル基、で置換されてもよい炭素

数２～５のアルキル基、１又は２個の水素原子がフッ素原子で置換されてもよい炭素数３～６のシクロアルキル基、又は、１個の水素原子がフッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ基若しくはシアノ基、で置換されていてもよいフェニル基であり、

R^{10}は、水素原子である、請求項１記載のグアニジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項8] 請求項１～７のいずれか一項記載のグアニジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、医薬。

[請求項9] 請求項１～７のいずれか一項記載のグアニジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、Ｍｕｃｏｓａ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｌｙｍｐｈｏｉｄ ｔｉｓｓｕｅ ｌｙｍｐｈｏｍａ ｔｒａｎｓｌｏｃａｔｉｏｎ ｐｒｏｔｅｉｎ １阻害剤。

[請求項10] 請求項１～７のいずれか一項記載のグアニジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、自己免疫疾患の治療剤又は予防剤。

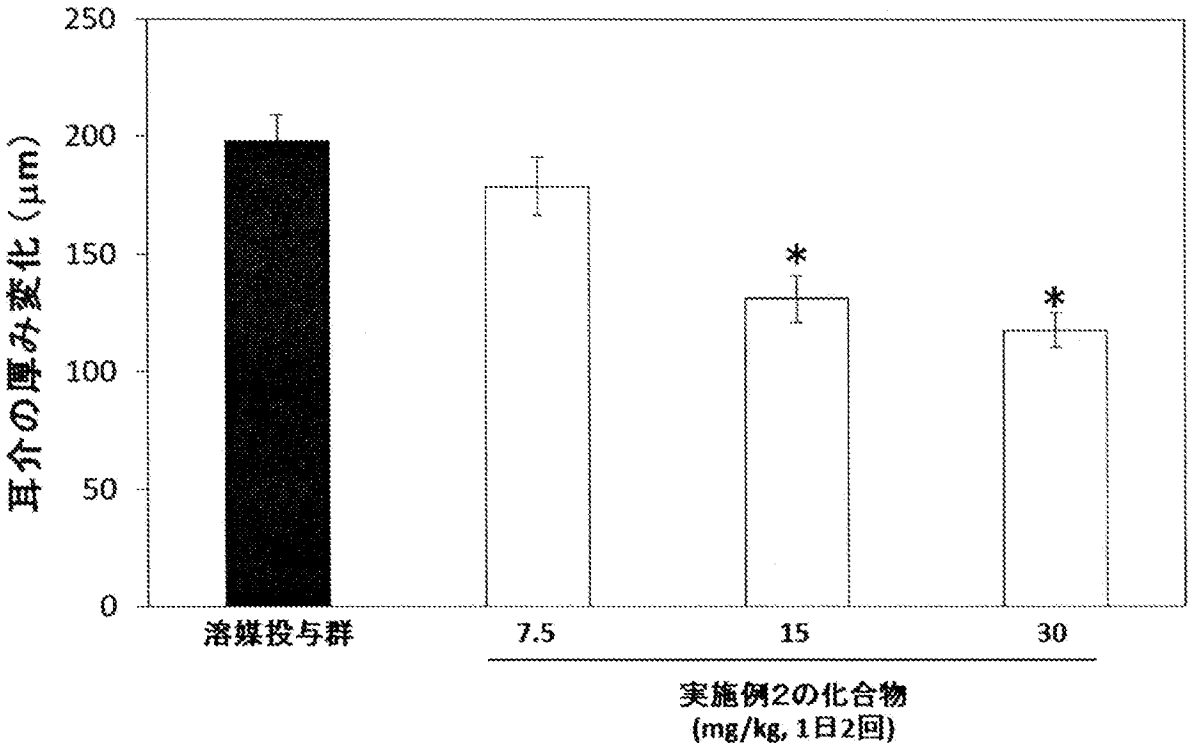
[請求項11] 請求項１～７のいずれか一項記載のグアニジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、乾癬の治療剤又は予防剤。

[請求項12] 請求項１～７のいずれか一項記載のグアニジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、アレルギー性疾患の治療剤又は予防剤。

[請求項13] 請求項１～７のいずれか一項記載のグアニジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、アトピー性皮膚炎の治療剤又は予防剤。

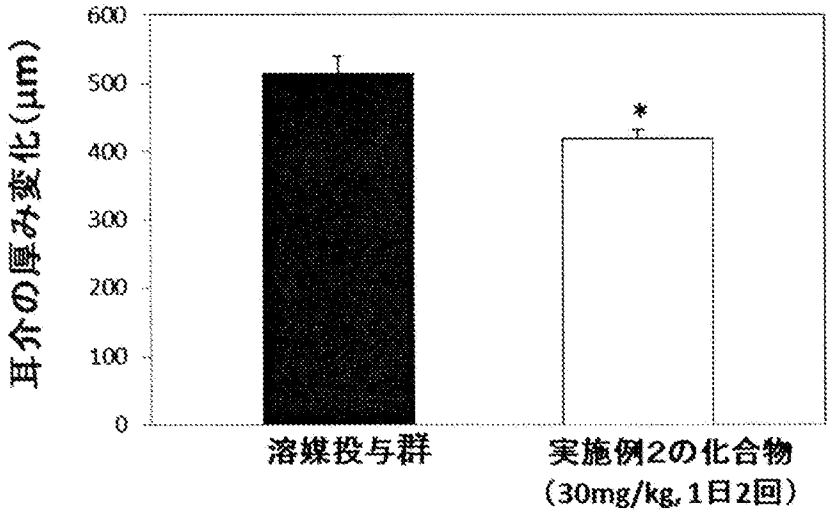
[図1]

【図１】


250
200
150
100
50
0
耳介の厚み変化（μm）
*
*
溶媒投与群
7.5
15
30
実施例2の化合物
(mg/kg, 1日2回)

[図2]

【図２】


600
500
400
300
200
100
0
耳介の厚み変化(μm)
*
溶媒投与群
実施例2の化合物
（30mg/kg, 1日2回）

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/027395

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D213/36, A61K31/4418, A61K31/443, A61K31/4436, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/505, A61P17/06, A61P37/06, A61P43/00, C07D213/81, C07D213/84, C07D239/26, C07D401/12, C07D405/12, C07D409/12, C07D417/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAplus/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	WO 2006/042955 A1 (SANOFI-AVENTIS), 27 April 2006 (27.04.2006), entire text; particularly, table 3, formula (IC); table 4, formula (ID); table 5, formula (IF), compounds & FR 2876691 A & FR 2876691 A1 & CA 2582778 A & AU 2005296959 A & UY 29163 A & TW 200628450 A & PE 5842006 A & AR 51221 A & NO 20072454 A & MX 2007004482 A & KR 10-2007-0063008 A & EP 1805143 A1 & EA 200700891 A & CN 101039912 A & MA 29016 B & US 2008/0021070 A1 & JP 2008-516934 A & BR 0516926 A & NZ 554952 A	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 application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 September 2017 (12.09.17)	03 October 2017 (03.10.17)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/027395

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3313813 A (MERCK & CO. INC.), 11 April 1967 (11.04.1967), entire text; particularly, table II; examples no.159, 164 & BE 639386 A & NL 299931 A & BE 651729 A & BE 651730 A & BE 653479 A & BE 653481 A & NL 6409716 A & NL 6409714 A & NL 6409717 A & NL 6501301 A & GB 1066855 A & GB 1083902 A & GB 1087875 A & GB 1087876 A & US 3359269 A & US 3360517 A & CY 440 A & US 3410850 A & CH 465617 A & DE 1470077 A & CH 469721 A & FR 1563612 A & DE 1470053 A & DE 1470088 A & DK 114557 B & DE 1470089 A & DK 114901 B & DK 114978 B & DK 115403 B & CH 481116 A & CH 481939 A & MY 2669 A & US 3491094 A & SE 321230 B & DK 116943 B & DE 1695443 A & DE 1695396 A & FI 47102 B & DE 1795438 B & US 3781430 A & NL 142413 B & DK 142199 B	1-13
A	PAUL, H. et al., 3-Benzyloxycarbonylaminomethyl-1,2,4-triazines from benzyloxycarbonylaminoacetamidrazone and benzils, Chemische Berichte, 1968, Vol.101, No.11, p.3696-9, ISSN: 0009-2940, Compounds 3a-d	1-13
A	WO 2013/106761 A2 (RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY), 18 July 2013 (18.07.2013), table 1; Codes 4 to 5; Exapmples 3 to 4; claim 17 & US 2015/0011559 A1	1-13
A	WO 2009/065897 A2 (VIB VZW), 28 May 2009 (28.05.2009), entire text; particularly, table 1 & AU 2008327884 A & CA 2705694 A & EP 2222326 A2 & US 2011/0021548 A1	1-13
A	XIN, B. T. et al., Development of new Malt1 inhibitors and probes, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2016.03.28(Available online), Vol.24, p.3312-29, doi.org/10.1016/j.bmc.2016.03.035, entire text, particularly, Figures 1-2, Table 1	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/027395

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2017/040304 A1 (CORNELL UNIVERSITY), 09 March 2017 (09.03.2017), entire text; particularly, paragraphs [0011] to [0015]; examples (Family: none)	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/027395

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D213/36(2006.01)i, *A61K31/4418*(2006.01)i, *A61K31/443*(2006.01)i, *A61K31/4436*(2006.01)i, *A61K31/4439*(2006.01)i, *A61K31/444*(2006.01)i, *A61K31/505*(2006.01)i, *A61P17/06*(2006.01)i, *A61P37/06*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D213/81*(2006.01)i, *C07D213/84*(2006.01)i, *C07D239/26*(2006.01)i, *C07D401/12*(2006.01)i, *C07D405/12*(2006.01)i, *C07D409/12*(2006.01)i, *C07D417/12*(2006.01)i

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

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１７／０２７３９５

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D213/36, A61K31/4418, A61K31/443, A61K31/4436, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/505, A61P17/06, A61P37/06, A61P43/00, C07D213/81, C07D213/84, C07D239/26, C07D401/12, C07D405/12, C07D409/12, C07D417/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１７年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
CAplus/REGISTRY (STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 2006/042955 A1 (SANOFI-AVENTIS) 2006.04.27, 全文, 特に表３式(IC), 表４式(ID), 表５式(IF)の化合物 & FR 2876691 A & FR 2876691 A1 & CA 2582778 A & AU 2005296959 A & UY 29163 A & TW 200628450 A & PE 5842006 A & AR 51221 A & NO 20072454 A & MX 2007004482 A & KR 10-2007-0063008 A & EP 1805143 A1 & EA 200700891 A & CN 101039912 A & MA 29016 B & US 2008/0021070 A1 & JP 2008-516934 A & BR 0516926 A & NZ 554952 A	1-13

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１２．０９．２０１７	０３．１０．２０１７

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　４６６９
清水　紀子
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	US 3313813 A (MERCK & CO. INC.) 1967.04.11, 全文, 特に TABLE II, Ex. No.159, 164 & BE 639386 A & NL 299931 A & BE 651729 A & BE 651730 A & BE 653479 A & BE 653481 A & NL 6409716 A & NL 6409714 A & NL 6409717 A & NL 6501301 A & GB 1066855 A & GB 1083902 A & GB 1087875 A & GB 1087876 A & US 3359269 A & US 3360517 A & CY 440 A & US 3410850 A & CH 465617 A & DE 1470077 A & CH 469721 A & FR 1563612 A & DE 1470053 A & DE 1470088 A & DK 114557 B & DE 1470089 A & DK 114901 B & DK 114978 B & DK 115403 B & CH 481116 A & CH 481939 A & MY 2669 A & US 3491094 A & SE 321230 B & DK 116943 B & DE 1695443 A & DE 1695396 A & FI 47102 B & DE 1795438 B & US 3781430 A & NL 142413 B & DK 142199 B	1-13
A	PAUL, H. et al., 3-Benzyloxycarbonylaminomethyl-1,2,4-triazines from benzyloxycarbonylaminoacetamidrazone and benzils, Chemische Berichte, 1968, Vol.101, No.11, p.3696-9, ISSN: 0009-2940, Compounds 3a-d	1-13
A	WO 2013/106761 A2 (RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY) 2013.07.18, Table 1, Codes 4-5, Exapmples 3-4, Claim 17 & US 2015/0011559 A1	1-13
A	WO 2009/065897 A2 (VIB VZW) 2009.05.28, 全文, 特に Table 1 & AU 2008327884 A & CA 2705694 A & EP 2222326 A2 & US 2011/0021548 A1	1-13
A	XIN, B. T. et al., Development of new Malt1 inhibitors and probes, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2016.03.28(Available online), Vol.24, p.3312-29, doi.org/10.1016/j.bmc.2016.03.035, 全文, 特に Figures 1-2, Table 1	1-13
P,A	WO 2017/040304 A1 (CORNELL UNIVERSITY) 2017.03.09, 全文, 特に [0011]～[0015], Examples （ファミリーなし）	1-13

発明の属する分野の分類
C07D213/36(2006.01)i, A61K31/4418(2006.01)i, A61K31/443(2006.01)i,
A61K31/4436(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61K31/505(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D213/81(2006.01)i, C07D213/84(2006.01)i, C07D239/26(2006.01)i,
C07D401/12(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D409/12(2006.01)i,
C07D417/12(2006.01)i