

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7641994号

(P7641994)

(45)発行日 令和7年3月7日(2025.3.7)

(24)登録日 令和7年2月27日(2025.2.27)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 215/38 (2006.01)

C 0 7 D 215/38

C S P

C 0 7 D 235/26 (2006.01)

C 0 7 D 235/26

C

C 0 7 D 277/68 (2006.01)

C 0 7 D 277/68

C 0 7 D 263/58 (2006.01)

C 0 7 D 263/58

C 0 7 D 217/24 (2006.01)

C 0 7 D 217/24

請求項の数 27 (全80頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-577394(P2022-577394)

(86)(22)出願日 令和3年6月18日(2021.6.18)

(65)公表番号 特表2023-530337(P2023-530337  
A)

(43)公表日 令和5年7月14日(2023.7.14)

(86)国際出願番号 PCT/KR2021/007691

(87)国際公開番号 WO2021/256899

(87)国際公開日 令和3年12月23日(2021.12.23)

審査請求日 令和4年12月15日(2022.12.15)

(31)優先権主張番号 10-2020-0075041

(32)優先日 令和2年6月19日(2020.6.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
韓国(KR)

(73)特許権者 304039548

コリア・インスティテュート・オブ・サ  
イエンス・アンド・テクノロジー  
大韓民国, ソウル 136-791, ソ  
ンブクーク, ファランノ 14-ギル 5

(74)代理人 110000338

弁理士法人 HARAKENZO WOR  
LD PATENT & TRADEMA  
RK

(72)発明者 ベ, エ ニム

大韓民国, 02792, ソウル, ソンブ  
クーク, ファランノ 14-ギル, 5

(72)発明者 キム, ユン キョン

大韓民国, 02792, ソウル, ソンブ  
クーク, ファランノ 14-ギル, 5  
最終頁に続く

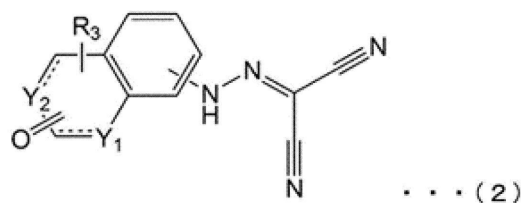
(54)【発明の名称】 新規な融合複素環ーカルボノヒドラゾノイルジシアニド化合物及びその用途

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記化学式(2)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化1】



前記化学式(2)において、

Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>のいずれか一方はCHであり、他方はNR<sub>4</sub>であり、  
CHに結合する

【化2】

----- は =====

であり、NR<sub>4</sub>に結合する

【化3】

----- は -----

であり、

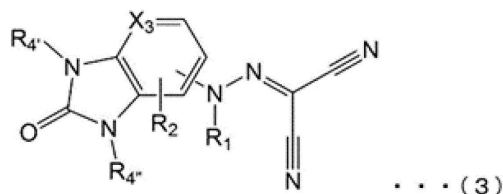
$R_3$  は水素又は  $C_{1-6}$  アルキルであり、

$R_4$  は水素又は  $C_{1-6}$  アルキルである。

【請求項 2】

下記化学式 (3) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化 4】



10

前記化学式 (3) において、

$X_3$  は C (H) 又は N であり、

$R_1$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル又は  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルであり、

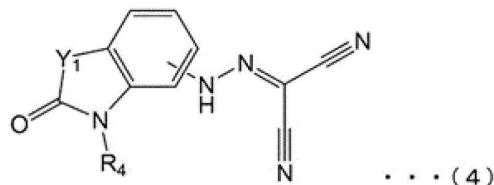
$R_2$  は水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル又は  $C_{1-6}$  アルコキシであり、

$R_4$  及び  $R_{4'}$  はそれぞれ独立して水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{0-6}$  アルキル又は  $C_{6-10}$  アリールである。

【請求項 3】

下記化学式 (4) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化 5】



前記化学式 (4) において、

$Y_1$  は S 又は O であり、

$R_4$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル又は  $C_{1-6}$  ハロアルキルである。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、

前記化学式 (2) において、

$Y_1$  及び  $Y_2$  のいずれか一方は CH であり、他方は  $NR_4$  であり、

CH に結合する

【化 6】

\*\*\*\*\* は —

であり、 $NR_4$  に結合する

【化 7】

\*\*\*\*\* は —

30

40

であり、

$R_3$  は水素又はメチルであり、

$R_4$  は水素、メチル又はイソプロピルである、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

請求項 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、

前記化学式 (3) において、

$X_3$  は C (H) 又は N であり、

$R_1$  は水素、メチル又はアセチルであり、

$R_2$  は水素、クロロ、フルオロ、メチル又はメトキシであり、

50

R<sub>4</sub> 及び R<sub>4</sub>' はそれぞれ独立して水素、メチル、エチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、シクロプロピル又はフェニルである、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

請求項 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、

前記化学式 (4) において、

Y<sub>1</sub> は S 又は O であり、

R<sub>4</sub> は水素、メチル、イソプロピル又はジフルオロメチルである、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

前記化合物は、

1. (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-7-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

2. (2-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((2-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-7-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

3. (2-イソプロピル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((2-isopropyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-7-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

4. (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

5. (2-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((2-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

6. (2-イソプロピル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((2-isopropyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

7. (2, 3-ジメチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((2,3-dimethyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

8. (2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

9. (6-フルオロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-fluoro-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

10. (6-クロロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-chloro-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

11. (7-クロロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((7-chloro-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

12. (1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

13. (2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル) カルボノ

10

20

30

40

50

ヒドラゾノイルジシアニド ((2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide) 、

14. (3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide) 、

15. (2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide) 、

16. (3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide) 、

10

17. (1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide) 、

18. (3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide) 、

19. (3-(ジフルオロメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-(difluoromethyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide) 、

20

20. (3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide) 、

21. (3-(ジフルオロメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-(difluoromethyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide) 、

22. (1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide) 、

23. (1,3-ジイソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((1,3-diisopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide) 、

30

24. (1,3-ビス(ジフルオロメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((1,3-bis(difluoromethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide) 、

25. (1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide) 、

26. (4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide) 、

40

27. (1,4-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((1,4-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide) 、

28. (3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide) 、

29. (3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide) 、

50

nzo[d]oxazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

30. (3-(ジフルオロメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-(difluoromethyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

31. (1,3,6-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((1,3,6-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

32. (6-メトキシ-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-methoxy-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

10

33. (7-メトキシ-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((7-methoxy-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

34. (1,3-ジイソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((1,3-diisopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

35. (3-エチル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-ethyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

20

36. (3-イソプロピル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-isopropyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

37. (3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-(difluoromethyl)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

30

38. (1-エチル-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((1-ethyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

39. (3-(ジフルオロメチル)-1-エチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-(difluoromethyl)-1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

40. (1-シクロプロピル-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((1-cyclopropyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

40

41. (1-シクロプロピル-3-エチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((1-cyclopropyl-3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

42. (1-シクロプロピル-3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((1-cyclopropyl-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

43. (3-(ジフルオロメチル)-1-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒド

50

ロー１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－５－イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-(difluoromethyl)-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

４４．(１－エチル－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ[４，５－b]ピリジン－６－イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1-ethyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

４５．(１－イソプロピル－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ[４，５－b]ピリジン－６－イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1-isopropyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

10

４６．(１－(ジフルオロメチル)－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ[４，５－b]ピリジン－６－イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1-(difluoromethyl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

４７．(３－メチル－２－オキソ－１－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ[４，５－b]ピリジン－６－イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methyl-2-oxo-1-phenyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

20

４８．(３－エチル－１－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ[４，５－b]ピリジン－６－イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-ethyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

４９．(３－エチル－１－イソプロピル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ[４，５－b]ピリジン－６－イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-ethyl-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

５０．(１－(ジフルオロメチル)－３－エチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ[４，５－b]ピリジン－６－イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1-(difluoromethyl)-3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

30

５１．(３－シクロプロピル－１－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ[４，５－b]ピリジン－６－イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

５２．(３－シクロプロピル－１－エチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ[４，５－b]ピリジン－６－イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-cyclopropyl-1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

40

５３．(３－シクロプロピル－１－イソプロピル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ[４，５－b]ピリジン－６－イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-cyclopropyl-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

５４．(３－イソプロピル－１－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ[４，５－b]ピリジン－６－イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-isopropyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

５５．(１－エチル－３－イソプロピル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミ

50

ダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((1-ethyl-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、

56. (1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) (メチル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)(methyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、又は

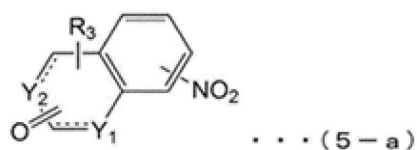
57. アセチル (1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (acetyl(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide) である、請求項 1～3 の何れか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 8】

酸存在下で、一末端に反応性アミノ基を含む、下記化学式 (5-a) で表される化合物を亜硝酸ナトリウム及びマロノニトリル (malononitrile) と反応させてイミン結合を形成する第 1 ステップを含む、請求項 1 に記載の化合物の製造方法。

【化 8】



20

前記化学式 (5-a) において、

$Y_1$ 、 $Y_2$ 、

【化 9】

.....

及び  $R_3$  は請求項 1 において定義した通りであり、

$Y_1$  又は  $Y_2$  が N (H) であれば、tert-ブトキシカルボニルで保護される。

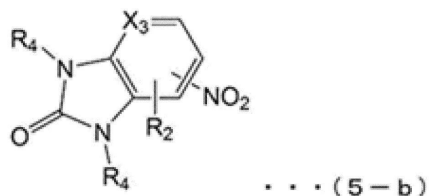
【請求項 9】

酸存在下で、一末端に反応性アミノ基を含む、下記化学式 (5-b) で表される化合物を亜硝酸ナトリウム及びマロノニトリル (malononitrile) と反応させてイミン結合を形成する第 1 ステップと

30

選択的に、 $R_1$  が水素以外の置換基であれば、前のステップで得られた生成物に  $R_1$  置換基を導入する第 2 ステップとを含む、請求項 2 記載の化合物の製造方法。

【化 10】



40

前記化学式 (5-b) において、

$X_3$ 、

【化 11】

.....

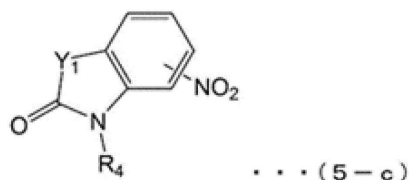
$R_2$  及び  $R_4$  は請求項 2 において定義した通りである。

【請求項 10】

酸存在下で、一末端に反応性アミノ基を含む、下記化学式 (5-c) で表される化合物を亜硝酸ナトリウム及びマロノニトリル (malononitrile) と反応させてイミン結合を形成する第 1 ステップを含む、請求項 3 に記載の化合物の製造方法。

50

【化 1 2】



前記化学式 (5-c) において、

Y<sub>1</sub>、

【化 1 3】

10

及び R<sub>4</sub> は請求項 3 において定義した通りである。

【請求項 1 1】

Y<sub>1</sub> 又は Y<sub>2</sub> の N (H) が tert-ブトキシカルボニルで保護されるものであれば、  
前記反応の後に、脱保護するステップをさらに含む、請求項 8 に記載の製造方法。

【請求項 1 2】

前記第 1 ステップが、

C<sub>1-4</sub> の低級アルコール溶媒に化学式 (5-a) の化合物と亜硝酸ナトリウムを溶解させ、  
-5 ~ 5 °C で酸水溶液を添加してジアゾニウム塩を形成する第 1-1 ステップと、

20

前記第 1-1 ステップで得られたジアゾニウム塩を含む反応溶液にマロノニトリルを添加して  
15 ~ 40 °C で反応させる第 1-2 ステップと、

前記第 1-2 ステップの反応溶液に塩基水溶液を添加して中和する第 1-3 ステップとを  
含む一連の過程により行われる、請求項 8 に記載の製造方法。

【請求項 1 3】

前記第 1 ステップが、

C<sub>1-4</sub> の低級アルコール溶媒に化学式 (5-b) の化合物と亜硝酸ナトリウムを溶解させ、  
-5 ~ 5 °C で酸水溶液を添加してジアゾニウム塩を形成する第 1-1 ステップと、

前記第 1-1 ステップで得られたジアゾニウム塩を含む反応溶液にマロノニトリルを添加して  
15 ~ 40 °C で反応させる第 1-2 ステップと、

30

前記第 1-2 ステップの反応溶液に塩基水溶液を添加して中和する第 1-3 ステップとを  
含む一連の過程により行われる、請求項 9 に記載の製造方法。

【請求項 1 4】

前記第 1 ステップが、

C<sub>1-4</sub> の低級アルコール溶媒に化学式 (5-c) の化合物と亜硝酸ナトリウムを溶解させ、  
-5 ~ 5 °C で酸水溶液を添加してジアゾニウム塩を形成する第 1-1 ステップと、

前記第 1-1 ステップで得られたジアゾニウム塩を含む反応溶液にマロノニトリルを添加して  
15 ~ 40 °C で反応させる第 1-2 ステップと、

前記第 1-2 ステップの反応溶液に塩基水溶液を添加して中和する第 1-3 ステップとを  
含む一連の過程により行われる、請求項 10 に記載の製造方法。

40

【請求項 1 5】

前記第 1 ステップの前に、化学式 (5-a) で表される化合物のニトロ基をアミノ基に還元するステップをさらに含む、請求項 8 に記載の製造方法。

【請求項 1 6】

前記第 1 ステップの前に、化学式 (5-b) で表される化合物のニトロ基をアミノ基に還元するステップをさらに含む、請求項 9 に記載の製造方法。

【請求項 1 7】

前記第 1 ステップの前に、化学式 (5-c) で表される化合物のニトロ基をアミノ基に還元するステップをさらに含む、請求項 10 に記載の製造方法。

【請求項 1 8】

50

前記化学式（５－ａ）で表される化合物は、 $Y_1$ 及び $Y_2$ のいずれか一方は $CH$ であり、他方は $O$ である前駆体を有機溶媒に溶解した溶液相において、アミン系化合物 $NH_2R_4$ と反応させて $O$ 位を $NR_4$ で置換することにより準備される、請求項１５に記載の製造方法。

【請求項 １ ９】

選択的に、前記化学式（５－ａ）で表される化合物の $Y_1$ 及び $Y_2$ のいずれか一方は $CH$ であり、他方は $O$ である前駆体は、ニトロ安息香酸誘導体と $N$ ， $N$ －ジメチルホルムアミドジメチルアセタール又はアセチルアセトンとの環化反応により準備される、請求項１８に記載の製造方法。

【請求項 ２ ０】

選択的に、前記化学式（５－ｂ）で表される化合物は、 $R_4$ 及び反応性ハライドを含む前駆体化合物との反応により $R_4$ 置換基を導入するステップをさらに行うことにより準備される、請求項９に記載の製造方法。

【請求項 ２ １】

選択的に、前記化学式（５－ｃ）で表される化合物は、 $R_4$ 及び反応性ハライドを含む前駆体化合物との反応により $R_4$ 置換基を導入するステップをさらに行うことにより準備される、請求項１０に記載の製造方法。

【請求項 ２ ２】

選択的に、前記化学式（５－ｂ）で表される化合物は、非置換又は $R_2$ で置換された１，２－ジアミンニトロフェニルとカルボニルジイミダゾール（carbonyldiimidazole; CDI）との環化反応により準備される、請求項９に記載の製造方法。

【請求項 ２ ３】

請求項１に記載の化合物を有効成分として含むタウタンパク質（tau protein）凝集阻害用組成物。

【請求項 ２ ４】

請求項１に記載の化合物を有効成分として含むタウタンパク質過剰リン酸化阻害用組成物。

【請求項 ２ ５】

請求項１に記載の化合物を有効成分として含む、タウタンパク質の凝集又は過剰リン酸化により誘発される疾患の予防又は治療用薬学的組成物。

【請求項 ２ ６】

前記タウタンパク質の凝集又は過剰リン酸化により誘発される疾患は、アルツハイマー疾患、パーキンソン疾患、血管性認知症、急性脳卒中、外傷、脳血管疾患、脳コード外傷、脊髄外傷、末梢神経障害、網膜症、緑内障及びタウオパチー（tauopathies）からなる群から選択されるものである、請求項２５に記載の薬学的組成物。

【請求項 ２ ７】

前記タウオパチーは、慢性外傷性脳症（chronic traumatic encephalopathy; CTE）、原発性年齢関連タウオパチー（primary age-related tauopathy）、進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy）、大脳皮質基底核変性症（corticobasal degeneration）、ピック病（Pick's disease）、嗜銀顆粒病（argyrophilic grain disease; AGD）、前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia; FTD）、１７番染色体に連鎖するパーキン

ソニズム（Parkinsonism linked to chromosome 17）、リティコ・ボディグ病（Lytic-Bodig disease, Parkinson-dementia complex of Guam）、神経節膠腫（ganglioglioma）、神経節細胞腫（gangliocytoma）、髄膜血管腫症（meningioangiomatosis）、脳炎後パーキンソニズム（postencephalitic parkinsonism）、亜急性硬化性全脳炎（subacute sclerosing panencephalitis）、鉛脳症（lead encephalopathy）、結節性硬化症（tuberous sclerosis）、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症（Pantothenate kinase-associated neurodegeneration）、リボフスチン症（lipofuscinosis）、心的外傷後ストレス障害（posttraumatic stress disorder）及び外傷性脳損傷（trau

10

20

30

40

50

matic brain injury) からなる群から選択されるものである、請求項 2.6 に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な融合複素環－カルボノヒドラゾノイルジシアニド化合物及びその用途に関する。

【背景技術】

【0002】

タウタンパク質 (tau( $\tau$ ) protein) は、分子量 50,000～70,000 の神経細胞の軸索突起において主に発現する微小管結合タンパク質 (microtubule-associated protein; MAP) であり、微小管を安定化する役割を果たし、リン酸化により分子多様性を示す。ヒトの場合、タウは、N 末端部分の 29 又は 58 アミノ酸残基の挿入、C 末端の 3 つ又は 4 つの反復構造 (微小管結合部位という) の mRNA 選択的スプライシング (alternative splicing) により 6 つの同型が生成される。

【0003】

健康な神経において、タウは、軸索突起 (axon) からの成長及び神経細胞の極性化 (polarization) を促進することにより微小管を安定化する。病理学的には、過剰リン酸化 (hyperphosphorylation) されると、タウは、微小管から分離されて不溶性凝集を誘導する。また、タウ凝集を誘導する構造的骨格が提案されており、10 個の可溶性モノマーから不溶性フィラメントが形成され、そのフィラメントが神経原線維変化 (neurofibrillary tangles, NFTs) と呼ばれる高次構造に結合する証拠が提示されている。ヒトの全長タウは、4 つの保存された配列反復により構成される微小管結合ドメインを含む。このような反復配列のうち、正に帯電した残基は、高度に負に帯電した微小管 ( $\alpha\beta$ -チューブリンダイマー当たり 20～30 個の電子) に結合する上で重要な機能を有する。タウ微小管に対する結合親和性もタウのリン酸化により能動的に制御されるが、そのリン酸化により微小管ネットワークの動的再配列が生じる。タウが異常に過剰リン酸化されると、その動的再配列のバランスが取れず、微小管に対する親和性も急激に減少する。

【0004】

前記タウタンパク質の過剰リン酸化及び／又は凝集は、神経細胞におけるこれらタウタンパク質の異常な蓄積を誘発し、それは退行性神経疾患などの原因になるものと考えられる。タウタンパク質凝集体は、主に神経細胞の細胞体及び樹状突起において観察され、それらを神経原線維変化 (neurofibrillary tangles; NFT) 及び神経絨毛糸 (neuropil threads) と呼ぶ。神経原線維変化の微細構造を見ると、それはタウタンパク質が細い糸のように絡まった対らせん状細線維 (paired helical filaments; PHFs) からなり、正常なタウタンパク質とは異なり、凝集して過剰リン酸化されている。タウオパチーにおいても異常なタウタンパク質の凝集現象が現れるが、そのタウタンパク質の凝集がタウオパチーの疾患進行段階においていかなる役割を果たすかは明確に示されておらず、一般的な退行性脳疾患において共通して現れる凝集現象と同様に現れる。

【0005】

このように、タウタンパク質の過剰リン酸化及び／又は凝集がアルツハイマー疾患及びタウオパチーをはじめとする様々な退行性脳疾患を誘発することが知られているが、それらタウタンパク質により媒介される疾患が具体的にいかなる機序によりシグナルを伝達し、毒性を示すかは、いまだ解明されておらず、それらの疾患を治療することのできる明確な治療法や治療剤もいまだ存在しない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明者らは、タウタンパク質の凝集及び／又は過剰リン酸化を阻害する新規な小分子化合物を見出すべく鋭意研究を重ねた結果、一連の新規な融合複素環－カルボノヒドラゾ

10

20

30

40

50

ノイルジシアニド化合物がタウタンパク質の凝集を効率的に阻害すると共に活性濃度において細胞毒性を示さないことを確認し、本発明を完成するに至った。

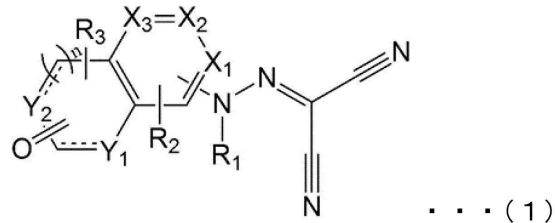
【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、化学式（１）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供することを目的とする。

【0008】

【化１】



10

【0009】

化学式（１）において、X<sub>1</sub>～X<sub>3</sub>はそれぞれ独立してN又はC（H）であり、Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>はそれぞれ独立してN（R<sub>4</sub>）、C（H）、O又はSであり、nは0又は1であり、

【0010】

【化２】

.....は——又は＝

20

【0011】

である芳香族又は非芳香族融合複素環を含み、R<sub>1</sub>は水素、C<sub>1</sub>～6アルキル又はC<sub>1</sub>～6アルキルカルボニルであり、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>はそれぞれ独立して水素、C<sub>1</sub>～6アルキル、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>～6ハロアルキル、C<sub>1</sub>～6アルコキシ、C<sub>1</sub>～6ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～6アルキルアミノ、ジ（C<sub>1</sub>～6アルキル）アミノ、C<sub>1</sub>～6アルキルアミノカルボニル又はジ（C<sub>1</sub>～6アルキル）アミノカルボニルであり、R<sub>4</sub>は水素、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6アルコキシ、C<sub>1</sub>～6アルコキシ-C<sub>0</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6ハロアルキル、C<sub>3</sub>～6シクロアルキル-C<sub>0</sub>～6アルキル、5員もしくは6員複素環-C<sub>0</sub>～6アルキル、C<sub>6</sub>～10アリール又は5員～10員ヘテロアリールであり、前記5員もしくは6員複素環、C<sub>6</sub>～10アリール及び5員～10員ヘテロアリールは非置換又はC<sub>1</sub>～6アルコキシもしくはC<sub>1</sub>～6アルコキシカルボニルで置換されたものである。

30

【0012】

また、本発明は、前記化合物の製造方法を提供することを目的とする。

【0013】

さらに、本発明は、前記化合物を有効成分として含むタウタンパク質（tau protein）凝集阻害用組成物を提供することを目的とする。

【0014】

さらに、本発明は、前記化合物を有効成分として含むタウタンパク質過剰リン酸化阻害用組成物を提供することを目的とする。

40

【0015】

さらに、本発明は、前記化合物を有効成分として含む、タウタンパク質の凝集又は過剰リン酸化により誘発される疾患の予防又は治療用薬学的組成物を提供することを目的とする。

【0016】

さらに、本発明は、前記薬学的組成物を必要とする個体に前記薬学的組成物を投与するステップを含む、タウタンパク質の凝集又は過剰リン酸化により誘発される疾患を予防又は治療する方法を提供することを目的とする。

【発明の効果】

50

## 【0017】

本発明の新規な融合複素環－カルボノヒドラゾノイルジシアニド化合物は、タウタンパク質の凝集及び／又は過剰リン酸化を効率的に阻害するので、それにより誘発される疾患、例えばアルツハイマー疾患やタウオパチーなどの予防又は治療に有用である。

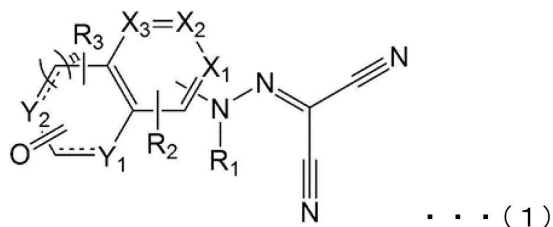
## 【発明を実施するための形態】

## 【0018】

本発明の第1態様は、化学式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

## 【0019】

## 【化3】



## 【0020】

化学式(1)において、 $X_1 \sim X_3$ はそれぞれ独立してN又はC(H)であり、 $Y_1$ 及び $Y_2$ はそれぞれ独立してN( $R_4$ )、C(H)、O又はSであり、 $n$ は0又は1であり、

## 【0021】

## 【化4】

-----は——又は——

## 【0022】

である芳香族又は非芳香族融合複素環を含み、 $R_1$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキル又は $C_{1-6}$ アルキルカルボニルであり、 $R_2$ 及び $R_3$ はそれぞれ独立して水素、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル又はジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニルであり、 $R_4$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{0-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル- $C_{0-6}$ アルキル、5員もしくは6員複素環- $C_{0-6}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリール又は5員～10員ヘテロアリールであり、前記5員もしくは6員複素環、 $C_{6-10}$ アリール及び5員～10員ヘテロアリールは非置換又は $C_{1-6}$ アルコキシもしくは $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルで置換されたものである。

## 【0023】

例えば、本発明の化合物において、 $R_1$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキル又は $C_{1-6}$ アルキルカルボニルであり、 $R_2$ は水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル又は $C_{1-6}$ アルコキシであり、 $R_3$ は水素又は $C_{1-6}$ アルキルであり、 $R_4$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル- $C_{0-6}$ アルキル又は $C_{6-10}$ アリールであるが、これらに限定されるものではない。

## 【0024】

具体的には、本発明の化合物において、 $R_1$ は水素、メチル又はアセチルであり、 $R_2$ は水素、クロロ、フルオロ、メチル又はメトキシであり、 $R_3$ は水素又はメチルであり、 $R_4$ は水素、メチル、エチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、シクロプロピル又はフェニルであるが、これらに限定されるものではない。

## 【0025】

例えば、本発明の化合物は、化学式(2)で表される化合物であってもよい。

## 【0026】

10

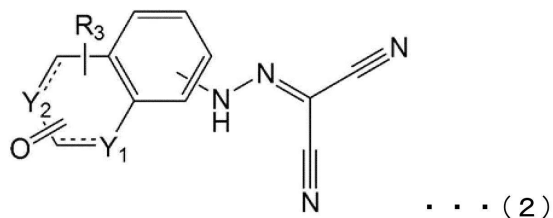
20

30

40

50

【化 5】



【 0 0 2 7 】

化学式 (2) において、Y<sub>1</sub> 及び Y<sub>2</sub> のいずれか一方は C H であり、他方は N R<sub>4</sub> であり、C H に結合する

10

【 0 0 2 8 】

【化 6】

----- は -----

【 0 0 2 9 】

であり、N R<sub>4</sub> に結合する

【 0 0 3 0 】

【化 7】

----- は -----

20

【 0 0 3 1 】

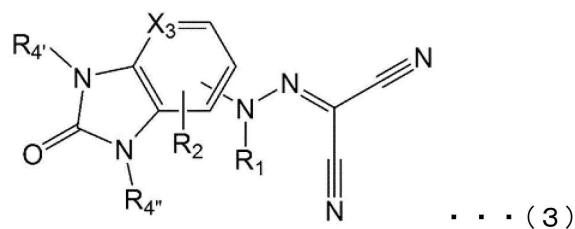
であり、R<sub>3</sub> は水素又はメチルであり、R<sub>4</sub> は水素、メチル又はイソプロピルである。

【 0 0 3 2 】

あるいは、本発明の化合物は、化学式 (3) で表される化合物であってもよい。

【 0 0 3 3 】

【化 8】



30

【 0 0 3 4 】

化学式 (3) において、X<sub>3</sub> は C (H) 又は N であり、R<sub>1</sub> は水素、メチル又はアセチルであり、R<sub>2</sub> は水素、クロロ、フルオロ、メチル又はメトキシであり、R<sub>4</sub> 及び R<sub>4</sub>' はそれぞれ独立して水素、メチル、エチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、シクロプロピル又はフェニルである。

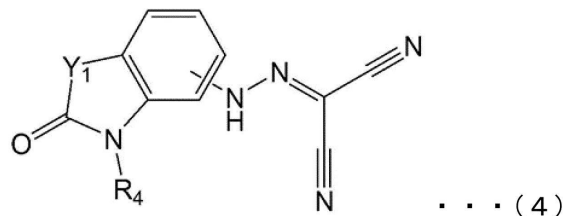
【 0 0 3 5 】

40

さらに、本発明の化合物は、化学式 (4) で表される化合物であってもよい。

【 0 0 3 6 】

【化 9】



50

## 【0037】

化学式(4)において、Y<sub>1</sub>はS又はOであり、R<sub>4</sub>は水素、メチル、イソプロピル又はジフルオロメチルである。

## 【0038】

より具体的には、化学式(1)で表される化合物は、1. (1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-7-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、2. (2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((2-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-7-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、3. (2-イソプロピル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((2-isopropyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-7-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、4. (1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、5. (2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((2-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、6. (2-イソプロピル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((2-isopropyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、7. (2,3-ジメチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((2,3-dimethyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、8. (2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、9. (6-フルオロ-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-fluoro-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、10. (6-クロロ-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-chloro-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、11. (7-クロロ-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((7-chloro-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、12. (1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、13. (2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、14. (3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、15. (2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、16. (3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、17. (1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、18. (3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、19.

10

20

30

40

50

(3-(ジフルオロメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-(difluoromethyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、20。(3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、21。(3-(ジフルオロメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-(difluoromethyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、22。(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、23。(1,3-ジイソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1,3-diisopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、24。(1,3-ビス(ジフルオロメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1,3-bis(difluoromethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、25。(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、26。(4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、27。(1,4-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1,4-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、28。(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、29。(3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、30。(3-(ジフルオロメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-(difluoromethyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、31。(1,3,6-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1,3,6-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、32。(6-メトキシ-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-methoxy-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、33。(7-メトキシ-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((7-methoxy-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、34。(1,3-ジイソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1,3-diisopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、35。(3-エチル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-ethyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、36。(3-イソプロピル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-isopropyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidaz

10

20

30

40

50

ol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、37.(3-(ジフルオロメチル)-1-  
-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル  
)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-(difluoromethyl)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、38.(1-  
エチル-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1-ethyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、39.(3-(  
ジフルオロメチル)-1-エチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-(difluoromethyl)-1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、40.(1-シクロプロピル-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-  
ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1-cyclopropyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、41.(1-シクロプロピル-3-エチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1-cyclopropyl-3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、42.(1-シクロプロピル-3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1-cyclopropyl-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、43.(3-(ジフルオロメチル)-1-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-(difluoromethyl)-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、44.(1-エチル-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1-ethyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、45.(1-イソプロピル-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1-isopropyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、46.(1-(ジフルオロメチル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1-(difluoromethyl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、47.(3-メチル-2-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methyl-2-oxo-1-phenyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、48.(3-エチル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-ethyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、49.(3-エチル-1-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-ethyl-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、50.(1-(ジフルオロメチル)-3-エチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1-(difluoromethyl)-3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、51.(3-シクロプロピル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、52.(3-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-2,

10

20

30

40

50

3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-cyclopropyl-1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、53.(3-シクロプロピル-1-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-cyclopropyl-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、54.(3-イソプロピル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-isopropyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、55.(1-エチル-3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1-ethyl-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、56.(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(メチル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)(methyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、又は57.アセチル(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(acetyl(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)であるが、これらに限定されるものではない。

【0039】

さらに、これらの化合物は、表1の化学式で表される化合物であってもよい。

【0040】

10

20

30

40

50

【表 1】

|    |  |    |  |
|----|--|----|--|
| 1  |  | 2  |  |
| 3  |  | 4  |  |
| 5  |  | 6  |  |
| 7  |  | 8  |  |
| 9  |  |    |  |
| 10 |  | 11 |  |

【 0 0 4 1 】

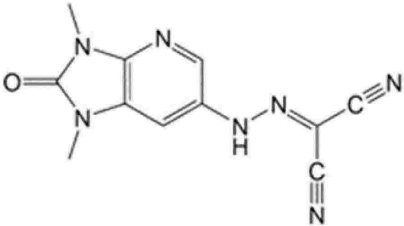
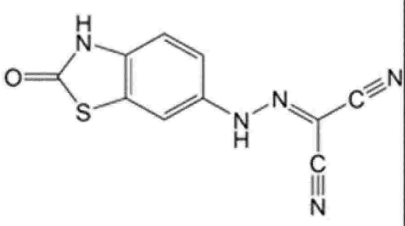
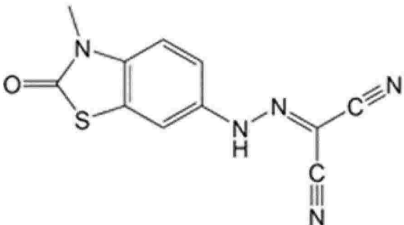
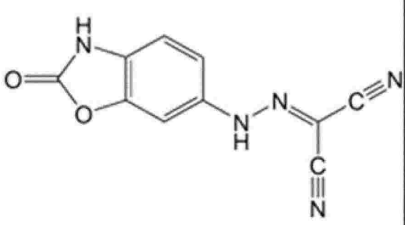
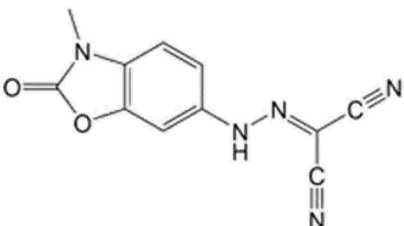
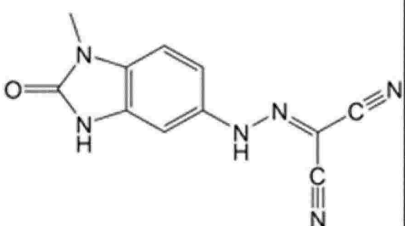
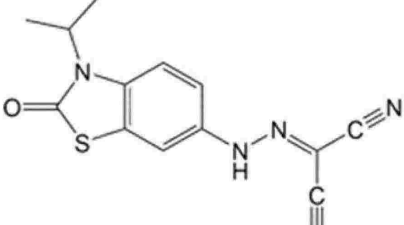
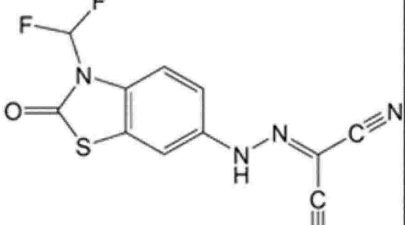
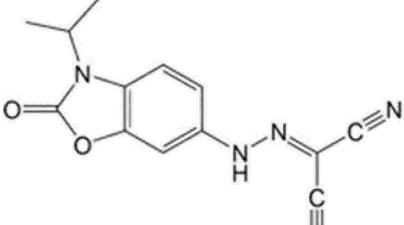
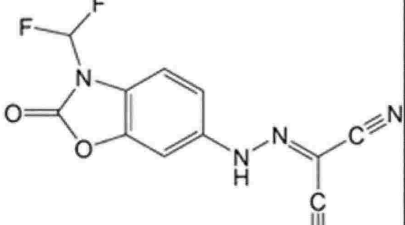
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 2 |    | 1 3 |    |
| 1 4 |    | 1 5 |    |
| 1 6 |   | 1 7 |   |
| 1 8 |  | 1 9 |  |
| 2 0 |  | 2 1 |  |

【 0 0 4 2 】

10

20

30

40

50

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 2 2 |  | 2 3 |  |
| 2 4 |  | 2 5 |  |
| 2 6 |  | 2 7 |  |
| 2 8 |  | 2 9 |  |
| 3 0 |  | 3 1 |  |
| 3 2 |  | 3 3 |  |

10

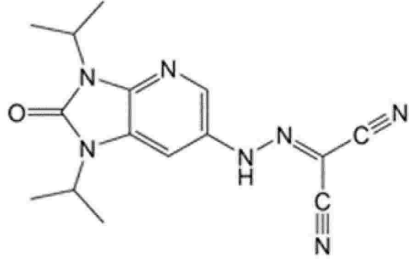
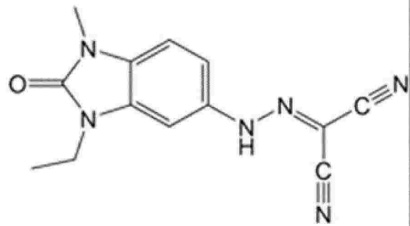
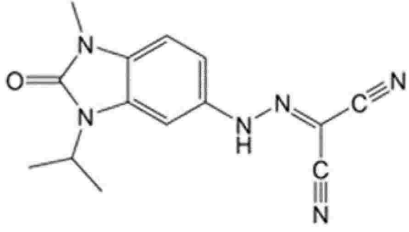
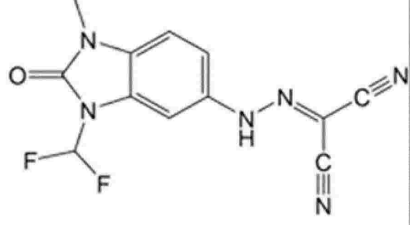
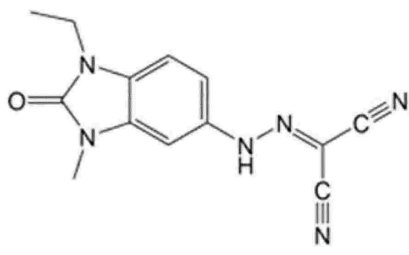
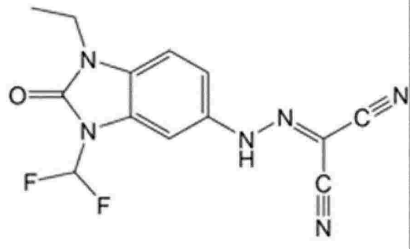
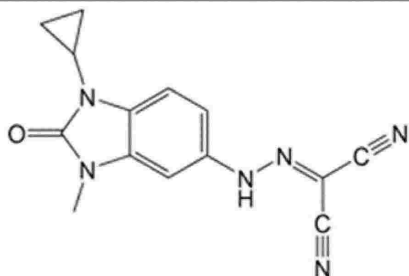
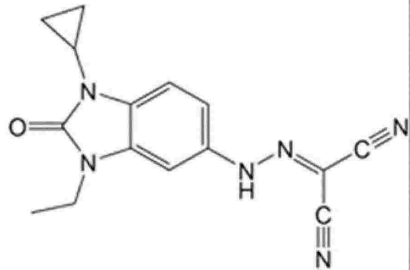
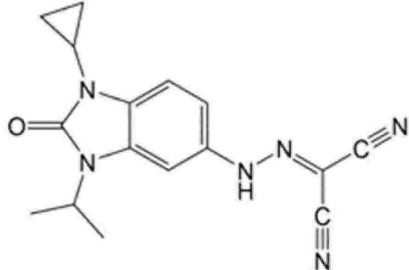
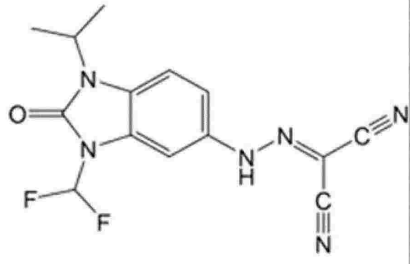
20

30

40

【 0 0 4 3 】

50

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 3 4 |    | 3 5 |    |
| 3 6 |    | 3 7 |    |
| 3 8 |   | 3 9 |   |
| 4 0 |  | 4 1 |  |
| 4 2 |  | 4 3 |  |

【 0 0 4 4 】

10

20

30

40

50

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 4 4 |  | 4 5 |  |
| 4 6 |  | 4 7 |  |
| 4 8 |  | 4 9 |  |
| 5 0 |  | 5 1 |  |
| 5 2 |  | 5 3 |  |

【 0 0 4 5 】

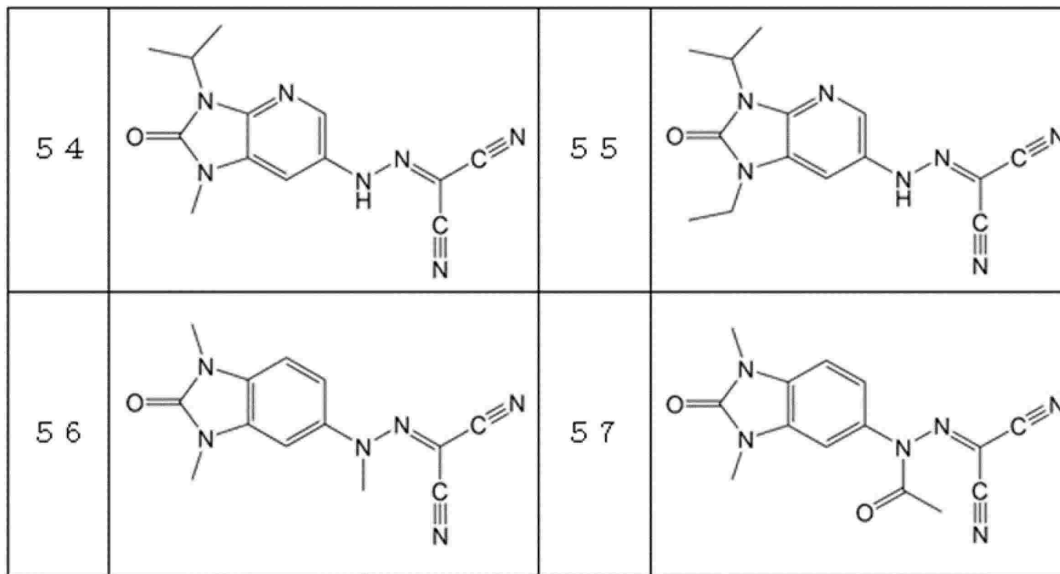
10

20

30

40

50



## 【0046】

なお、本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で存在してもよい。前記塩としては、薬学的に許容される遊離酸（free acid）により形成された酸付加塩が有用である。本発明における「薬学的に許容される塩」とは、患者に比較的非毒性かつ無害な有効作用を示す濃度において、その塩による副作用が化学式（1）～（4）で表される化合物の有利な効能を低下させない前記化合物の任意のあらゆる有機又は無機付加塩を意味する。

## 【0047】

酸付加塩は、通常の方法、例えば化合物を過剰量の酸水溶液に溶解し、その塩を水混和性有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、アセトン又はアセトニトリルを用いて沈殿させて作製する。等モル量の化合物及び水中の酸又はアルコール（例えば、グリコールモノメチルエーテル）を加熱し、次に前記混合物を蒸発させて乾燥させるか、又は析出した塩を吸引濾過してもよい。

## 【0048】

ここで、遊離酸としては有機酸と無機酸を用いることができ、無機酸としては塩酸、リン酸、硫酸、硝酸、スズ酸などを用いることができ、有機酸としては、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸（maleic acid）、コハク酸、シュウ酸、安息香酸、酒石酸、フマル酸（fumaric acid）、マンデル酸、プロピオン酸（propionic acid）、クエン酸（citric acid）、乳酸（lactic acid）、グリコール酸（glycollic acid）、グルコン酸（gluconic acid）、ガラクトuron酸、グルタミン酸、グルタル酸（glutaric acid）、グルクロン酸（glucuronic acid）、アスパラギン酸、アスコルビン酸、カルボン酸、バニリン酸、ヨウ化水素酸（hydroiodic acid）などを用いることができるが、これらに限定されるものではない。

## 【0049】

また、塩基を用いて薬学的に許容される金属塩を形成することができる。アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩は、例えば化合物を過剰量のアルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物溶液に溶解し、溶解しない化合物の塩を濾過して濾液を蒸発、乾燥させて得る。ここで、金属塩としては、特にナトリウム、カリウム又はカルシウム塩を用いることが製薬上好ましいが、これらに限定されるものではない。また、これに相当する銀塩は、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩を好適な銀塩（例えば、硝酸銀）と反応させて得ることができる。

## 【0050】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩には、特に断らない限り、化学式（1）～（4）の化合物に存在する酸性基又は塩基性基の塩が含まれる。例えば、薬学的に許容される

塩としては、ヒドロキシ基のナトリウム塩、カルシウム塩、カリウム塩などが挙げられ、アミノ基のその他の薬学的に許容される塩としては、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、酢酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩（メシル酸塩）、p-トルエンスルホン酸塩（トシル酸塩）などが挙げられ、当該技術分野で公知の塩の作製方法で作製することができる。

#### 【0051】

本発明の化学式（1）～（4）の化合物の塩としては、薬学的に許容される塩であって、化学式（1）～（4）の化合物と同等の薬理活性を示す、例えばタウタンパク質の凝集及び／又は過剰リン酸化を阻害する化学式（1）～（4）の化合物の塩であれば、いかなるものを用いてもよい。

10

#### 【0052】

また、本発明による化学式（1）～（4）で表される化合物には、その薬学的に許容される塩だけでなく、それから作製できる水和物などの溶媒和物及び立体異性体が全て含まれる。化学式（1）～（4）で表される化合物の溶媒和物及び立体異性体は、当該技術分野で公知の方法を用いて化学式（1）～（4）で表される化合物から製造することができる。

#### 【0053】

さらに、本発明による化学式（1）～（4）で表される化合物は、結晶形態又は非結晶形態に製造することができ、結晶形態に製造される場合、任意に水和又は溶媒和することができる。本発明においては、化学式（1）～（4）で表される化合物の化学量論的水和物だけでなく、様々な量の水を含有する化合物が含まれる。本発明による化学式（1）～（4）で表される化合物の溶媒和物には、化学量論的溶媒和物及び非化学量論的溶媒和物の両方が含まれる。

20

#### 【0054】

本発明の第2態様は、化学式（1）で表される化合物の製造方法を提供する。

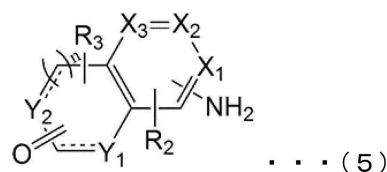
#### 【0055】

例えば、本発明の化合物は、酸存在下で、一末端に反応性アミノ基を含む、化学式（5）で表される化合物を亜硝酸ナトリウム及びマロノニトリル（malononitrile）と反応させてイミン結合を形成する第1ステップと、選択的に、 $R_1$ が水素以外の置換基であれば、前のステップで得られた生成物に $R_1$ 置換基を導入する第2ステップとを含む工程で製造することができる。

30

#### 【0056】

#### 【化10】



#### 【0057】

化学式（5）において、 $X_1 \sim X_3$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $n$ 、

40

#### 【0058】

#### 【化11】

.....、

#### 【0059】

$R_2$ 及び $R_3$ は前記定義の通りであり、 $Y_1$ 及び $Y_2$ がN(H)であれば、tert-ブトキシカルボニルで保護されてもよい。

#### 【0060】

ここで、 $Y_1$ 及び $Y_2$ のN(H)がtert-ブトキシカルボニルで保護されるものであれば、前記反応の後に、脱保護するステップをさらに含んでもよい。

50

## 【 0 0 6 1 】

具体的には、前記工程の第 1 ステップは、 $C_{1-4}$  の低級アルコール溶媒に化学式 (5) の化合物と亜硝酸ナトリウムを溶解させ、 $-5 \sim 5^{\circ}C$  で酸水溶液を添加してジアゾニウム塩を形成する第 1-1 ステップと、前記第 1-1 ステップで得られたジアゾニウム塩を含む反応溶液にマロノニトリルを添加して  $15 \sim 40^{\circ}C$  で反応させる第 1-2 ステップと、前記第 1-2 ステップの反応溶液に塩基水溶液を添加して中和する第 1-3 ステップとを含む一連の過程により行われるが、これらに限定されるものではない。

## 【 0 0 6 2 】

例えば、前記第 1 ステップは、1 M 塩酸溶液を用いて、 $0^{\circ}C$  付近の低温で第 1-1 ステップの反応を 2 分～1 時間行い、その後常温で第 1-2 ステップの反応を 2 分～1 時間行うが、これに限定されるものではない。

## 【 0 0 6 3 】

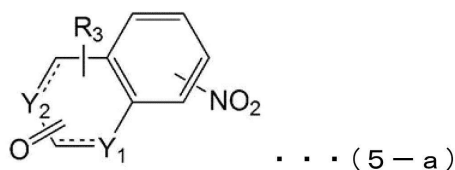
例えば、前記第 2 ステップは、前のステップで得られた  $R_1$  が置換されていないカルボノヒドラゾノイルジシアニド化合物を有機溶媒において  $R_1$  のハロゲン化誘導体と反応させることにより行う。具体的には、 $R_1$  が  $C_{1-6}$  アルキルであれば、前のステップで得られた  $R_1$  が置換されていないカルボノヒドラゾノイルジシアニド化合物を DMF などの有機溶媒に溶解し、 $R_1$  に相当するハロアルカン、例えばヨウ化アルカンを反応溶液に添加して  $50 \sim 70^{\circ}C$  で反応させることにより行い、その反応溶液は、カリウム *tert*-ブトキシドをさらに含むが、これらに限定されるものではない。具体的には、 $R_1$  が  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルであれば、前のステップで得られた  $R_1$  が置換されていないカルボノヒドラゾノイルジシアニド化合物をメタノールなどの低級アルコールに溶解して塩基、例えば水酸化カリウムと反応させ、その後固体化して得られた生成物をアセトニトリルなどの有機溶媒においてトリエチルアミン存在下で  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルに相当するハロゲン化アルキルカルボニル、例えば塩化アセチルと反応させることにより行うが、これらに限定されるものではない。

## 【 0 0 6 4 】

例えば、本発明の化合物の製造に用いられる化学式 (5) の化合物は、化学式 (5-a) ～ (5-c) のいずれかの化学式で表される化合物から準備される。

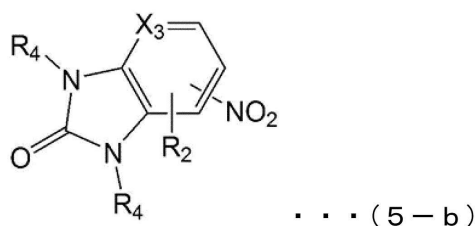
## 【 0 0 6 5 】

## 【 化 1 2 】



## 【 0 0 6 6 】

## 【 化 1 3 】



## 【 0 0 6 7 】

10

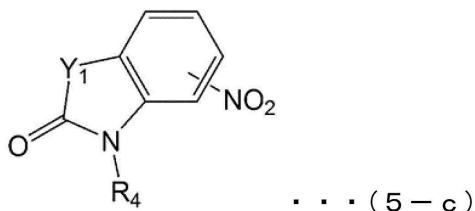
20

30

40

50

## 【化 1 4】



## 【0068】

化学式 (5 - b) において、2つの  $R_4$  は、前記で定義した一連の置換基から、同一の置換基が選択されてもよく、異なる置換基が選択されてもよい。

10

## 【0069】

具体的には、本発明の製造方法は、前記第1ステップの前に、化学式 (5 - a) ~ (5 - c) のいずれかの化学式で表される化合物のニトロ基をアミノ基に還元するステップをさらに含んでもよい。

## 【0070】

例えば、前述した還元は、Pd / C 触媒下で有機溶媒、例えば 1, 4 - ジオキサン又はメタノール溶媒において反応させるか、Fe 存在下で AcOH と反応させるか、Fe 存在下で塩化アンモニウムと反応させるものであるが、これらに限定されるものではない。

## 【0071】

具体的には、化学式 (5 - a) で表される化合物は、 $Y_1$  及び  $Y_2$  のいずれか一方は CH であり、他方は O である前駆体を有機溶媒に溶解した溶液相において、アミン系化合物  $NH_2R_4$  と反応させて O 位を  $NR_4$  で置換することにより準備されるが、これに限定されるものではない。例えば、前述した反応は、THF やメタノールなどの有機溶媒において、アンモニア又は  $R_4$  で置換されたアミンと 70 ~ 130 °C で 30 分 ~ 5 時間攪拌して行うが、これらに限定されるものではない。ここで、攪拌のためにマイクロ波を用いるが、これに限定されるものではない。

20

## 【0072】

さらに、選択的に、化学式 (5 - a) で表される化合物の  $Y_1$  及び  $Y_2$  のいずれか一方は CH であり、他方は O である前駆体は、ニトロ安息香酸誘導体と N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール又はアセチルアセトンとの環化反応により準備されるが、これらに限定されるものではない。例えば、前記環化反応は、DMF 溶媒において N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させるか、tert - ブチルアルコール溶媒において Cu 存在下でアセチルアセトンと反応させることにより行う。前述した反応は、100 ~ 130 °C で 2 ~ 24 時間攪拌して行うが、これに限定されるものではない。ここで、攪拌のためにマイクロ波を用いるが、これに限定されるものではない。

30

## 【0073】

具体的には、本発明の製造方法において、化学式 (5 - b) 又は (5 - c) で表される化合物は、選択的に、 $R_4$  及び反応性ハライドを含む前駆体化合物との反応により  $R_4$  置換基を導入するステップをさらに行うことにより準備される。例えば、前記反応は、DMF 溶媒において、DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) 及び  $R_4$  - ハライド又はナトリウム  $R_4$  - ハロアセレートと室温で 6 ~ 24 時間攪拌して行うが、これらに限定されるものではない。

40

## 【0074】

また、本発明の製造方法において、化学式 (5 - b) で表される化合物は、非置換又は  $R_2$  で置換された 1, 2 - ジアミンニトロフェニルとカルボニルジイミダゾール (carbonyldiimidazole; CDI) との環化反応により準備される。例えば、前記反応は、DMF 溶媒を用いて常温で 6 ~ 24 時間行うが、これに限定されるものではない。

## 【0075】

例えば、前記本発明の製造方法において、各ステップで用いられる反応物及び / 又は前駆体は、市販の化合物を購入して用いてもよく、前記各ステップの反応物又は中間体を購入

50

入して当該技術分野で公知の単一反応により又は数種の反応を組み合わせることで合成してもよいが、これらに限定されるものではない。

【0076】

また、各反応の後に、必要に応じて生成物を分離及び／又は精製する過程をさらに含んでもよく、それは当該技術分野で公知の様々な方法により行うことができる。

【0077】

本発明の第3態様は、本発明の化合物を有効成分として含むタウタンパク質 (tau protein) 凝集阻害用組成物を提供する。

【0078】

本発明の第4態様は、本発明の化合物を有効成分として含むタウタンパク質過剰リン酸化阻害用組成物を提供する。

【0079】

本発明の第5態様は、本発明の化合物を有効成分として含む、タウタンパク質の凝集又は過剰リン酸化により誘発される疾患の予防又は治療用薬学的組成物を提供する。

【0080】

本発明の第6態様は、本発明の化合物を必要とする個体に前記化合物を投与するステップを含む、タウタンパク質の凝集又は過剰リン酸化により誘発される疾患の予防又は治療方法を提供する。

【0081】

本発明の具体的な実施例においては、化学式(1)で表される化合物1～57の計57種の化合物を新たに合成し、そのタウタンパク質凝集及び過剰リン酸化阻害効果を確認した。さらに、薬学的組成物としての活用可能性を検証するために、細胞に対して毒性を示さないことを確認した。

【0082】

本発明における「予防」とは、本発明の薬学的組成物の投与によりタウタンパク質の凝集又は過剰リン酸化により誘導される疾患の発生、拡散及び再発を抑制又は遅延させるあらゆる行為を意味し、「治療」とは、本発明の薬学的組成物の投与により前記疾患の症状を好転又は有利に変化させるあらゆる行為を意味する。

【0083】

前述したように、本発明の化合物は、タウタンパク質の凝集又は過剰リン酸化を阻害するだけでなく、細胞に対する毒性を示さないため、それを有効成分として含む薬学的組成物は、タウタンパク質の凝集又は過剰リン酸化により誘発される疾患の予防又は治療に用いられる。前記本発明の薬学的組成物を適用することのできる、タウタンパク質の凝集又は過剰リン酸化により誘発される疾患は、アルツハイマー疾患、パーキンソン疾患、血管性認知症、急性脳卒中、外傷、脳血管疾患、脳コード外傷、脊髄外傷、末梢神経障害、網膜症、緑内障又はタウオパチー (tauopathies) であってもよい。前記タウオパチーの例としては、慢性外傷性脳症 (chronic traumatic encephalopathy; CTE)、原発性年齢関連タウオパチー (primary age-related tauopathy)、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy)、大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration)、ピック病 (Pick's disease)、嗜銀顆粒病 (argyrophilic grain disease; AGD)、前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia; FTD)、17番染色体に連鎖するパーキンソニズム (Parkinsonism linked to chromosome 17)、リティコ・ボディグ病 (Lytico-Bodig disease, Parkinson-dementia complex of Guam)、神経節膠腫 (ganglioglioma)、神経節細胞腫 (gangliocytoma)、髄膜血管腫症 (meningioangiomatosis)、脳炎後パーキンソニズム (postencephalitic parkinsonism)、亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis)、鉛脳症 (lead encephalopathy)、結節性硬化症 (tuberous sclerosis)、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症 (Pantothenate kinase-associated neurodegeneration)、リポフスチン症 (lipofuscinosis)、心的外傷後ストレス障害 (posttraumatic stress disorder) 及び外傷性脳損傷 (traumatic brain injury) が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

## 【0084】

例えば、本発明の組成物は、薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤をさらに含んでもよく、それぞれの使用目的に応じて、通常の方法で散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、エアゾール剤などの経口剤形、滅菌注射溶液の注射剤など、様々な形態に剤形化して用いることができ、経口投与することもでき、静脈内、腹腔内、皮下、直腸、局所投与などの様々な経路で投与することもできる。これらの組成物に含まれるのに適した担体、賦形剤又は希釈剤の例としては、ラクトース、グルコース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、エリトリトール、マルチトール、デンプン、アカシアゴム、アルギン酸塩、ゼラチン、リン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、セルロース、メチルセルロース、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、水、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、鉱油などが挙げられる。また、本発明の組成物は、充填剤、抗凝集剤、滑沢剤、湿潤剤、香料、乳化剤、防腐剤などをさらに含んでもよい。

10

## 【0085】

経口用固形製剤としては、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤などが挙げられ、これらの固形製剤は、前記組成物に少なくとも1つの賦形剤、例えばデンプン、炭酸カルシウム、スクロース、ラクトース、ゼラチンなどを混合して剤形化する。また、通常の賦形剤以外に、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤も用いられる。

## 【0086】

経口用液体製剤としては、懸濁剤、内用液剤、乳剤、シロップ剤などが挙げられ、通常用いられる通常の希釈剤である水、液体パラフィン以外にも種々の賦形剤、例えば湿潤剤、甘味剤、芳香剤、保存剤などが用いられる。

20

## 【0087】

非経口投与製剤としては、滅菌水溶液剤、非水性溶剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥製剤、坐剤が挙げられる。非水性溶剤、懸濁剤としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油などの植物性油、オレイン酸エチルなどの注射可能なエステルなどが用いられる。坐剤の基剤としては、ウィテップゾール、マクロゴール、ツイーン61、カカオ脂、ラウリン脂、グリセロゼラテンなどが用いられる。一方、注射剤には、溶解剤、等張化剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、防腐剤などの従来の添加剤が含まれてもよい。

30

## 【0088】

前記剤形は、通常の混合、顆粒化又はコーティング法により製造することができ、活性成分を約0.1～75重量%、好ましくは約1～50重量%の範囲で含有する。約50～70kgの哺乳動物に対する単位剤形は、約10～200mgの活性成分を含有する。

## 【0089】

ここで、本発明の組成物は、薬学的に有効な量で投与する。本発明における「薬学的に有効な量」とは、医学的治療に適用できる合理的な利益／リスク比で疾患を治療するのに十分であり、副作用を起こさない程度の量を意味し、有効用量レベルは、患者の健康状態、疾患の種類、重症度、薬物の活性、薬物に対する感受性、投与方法、投与時間、投与経路及び排出率、治療期間、配合又は同時に用いられる薬物が含まれる要素、並びにその他医学分野で公知の要素により決定される。本発明の組成物は、単独で又は他の治療剤と併用して投与してもよく、従来の治療剤と順次又は同時に投与してもよく、単一又は多重投与してもよい。前記要素を全て考慮して副作用なく最小限の量で最大限の効果が得られる量を投与することが重要であり、これは当業者により容易に決定される。

40

## 【0090】

例えば、投与経路、疾患の重症度、性別、体重、年齢などにより増減するので、前記投与量はいかなる方法であれ本発明を限定するものではない。

## 【0091】

本発明の化合物の好ましい投与量は、患者の状態及び体重、疾患の程度、薬物の形態、投与経路及び期間によって異なるが、当業者により適宜選択される。しかし、望ましい効

50

果を得るために、本発明の化合物を1日0.0001~100mg/kg(体重)、好ましくは0.001~100mg/kg(体重)で投与するとよい。1日1回又は分割して経口又は非経口経路で投与してもよい。

#### 【0092】

本発明の第7態様は、本発明の前記薬学的組成物を必要とする個体に前記薬学的組成物を投与するステップを含む、タウタンパク質の凝集や過剰リン酸化により誘発される疾患を予防又は治療する方法を提供する。

#### 【0093】

本発明における「個体」とは、タウタンパク質の凝集又は過剰リン酸化により誘発される疾患が発症したか、発症するリスクのある、ヒトをはじめとして、サル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、モルモットを含むあらゆる動物を意味し、本発明の薬学的組成物を個体に投与することにより、前記疾患を効果的に予防又は治療することができる。また、本発明の薬学的組成物は、タウタンパク質の凝集又は過剰リン酸化を阻害することにより治療効果を発揮するので、従来の治療剤と並行して投与することによりシナジー的な効果を発揮する。

#### 【0094】

本発明における「投与」とは、任意の適切な方法で患者に所定の物質を提供することを意味し、本発明の組成物の投与経路は、標的組織に送達できるものであれば、いかなる一般的な経路で投与してもよい。腹腔内投与、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、皮内投与、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、肺内投与、直腸内投与が挙げられるが、これらに限定されるものではない。また、本発明の薬学的組成物は、活性物質を標的細胞に送達することのできる任意の装置により投与することができる。好ましい投与方法及び製剤は、静脈注射剤、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤などである。注射剤は、生理食塩液、リンゲル液などの水性溶剤や、植物油、高級脂肪酸エステル(例えば、オレイン酸エチルなど)、アルコール類(例えば、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、グリセリンなど)などの非水性溶剤などを用いて作製することができ、変質を防止する安定化剤(例えば、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、BHA、トコフェロール、EDTAなど)、乳化剤、pHを調節する緩衝剤、微生物の発育を阻止する保存剤(例えば、硝酸フェニル水銀、チメロサル、塩化ベンザルコニウム、フェノール、クレゾール、ベンジルアルコールなど)などの薬学的担体を含んでもよい。

#### 【実施例】

#### 【0095】

以下、実施例を挙げて本発明をより詳細に説明する。これらの実施例は本発明をより具体的に説明するためのものであり、本発明がこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 【0096】

##### [実施例1]

(1-オキソー-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物1)の製造

ステップ1-1: 7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンの作製

7-ニトロ-1H-イソクロメン-1-オン(130mg, 0.68mmol)に2.0Mアンモニア溶液(3.4mL, 6.80mmol)を添加し、反応混合物を80℃にてマイクロ波で2時間攪拌した。反応終了後に、蒸留水で固体化し、次いで濾過して表題化合物73mg(収率56%)を得た。

#### 【0097】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.76 (s, 1H), 8.90 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.44 (dd,  $J = 8.8, 2.5$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H).

ステップ1-2: 7-アミノイソキノリン-1(2H)-オンの作製

ステップ1-1で得られた7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オン(70mg, 0

． 37 mmol) を 10% Pd/C (78 mg, 0.07 mmol) と 1,4-ジオキサ  
ンに溶解し、水素下でその反応混合物を常温にて4時間攪拌した。反応終了後に、反応混  
合物を濾過し、次いで濾過液を減圧濃縮して表題化合物 27 mg (収率 46%) を得た。

【0098】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.82 (s, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.0, 5.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H).

ステップ 1-3: (1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)カルボヒ  
ドラゾノイルジシアニドの作製

窒素下にて、ステップ 1-2 で得られた 7-アミノイソキノリン-1 (2H)-オン (20 mg, 0.12 mmol) と亜硝酸ナトリウム (13 mg, 0.19 mmol) をエ  
タノールに溶解し、その後 0℃ で 1.0 M 塩酸水溶液 (0.4 mL, 0.37 mmol) を  
添加した。その反応混合物を 0℃ で 10 分間攪拌してジアゾニウム塩を形成した。前記  
ジアゾニウム塩を含む反応混合物に、マロノニトリル (16 mg, 0.25 mmol) を  
添加して常温で 10 分間攪拌した。その後、水酸化ナトリウム水溶液を用いて反応混合物  
の pH を 6.0 に調整し、次いで常温でさらに 1 時間攪拌した。反応終了後に、蒸留水と  
酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過した。濾過液  
を減圧濃縮し、濃縮液をカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物 20 mg (収率  
67%) を得た。

【0099】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.22 (s, 1H), 11.33 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.1, 5.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.0 Hz, 1H).

[実施例 2]

(2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)カルボノヒド  
ラゾノイルジシアニド (化合物 2) の製造

ステップ 2-1: 7-ニトロ-1H-イソクロメン-1-オンの作製

2-メチル-5-ニトロ安息香酸 (500 mg, 2.76 mmol) をジメチルホルム  
アミド (dimethylformamide; DMF, 10 mL) に溶解し、その後 N,N-ジメチルホ  
ルムアミドジメチルアセタール (1.10 mL, 8.23 mmol) を添加し、反応混合物を 115℃ で 12 時間攪拌した。反応終了後に、蒸留水と酢酸エチルで抽出し、有機層  
を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過した。濾過液を減圧濃縮し、濃縮液をカラム  
クロマトグラフィーで精製して表題化合物 65 mg (収率 12%) を得た。

【0100】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H).

ステップ 2-2: 2-メチル-7-ニトロイソキノリン-1 (2H)-オンの作製

ステップ 2-1 で得られた 7-ニトロ-1H-イソクロメン-1-オン (200 mg, 1.05 mmol) に 1.0 M メチルアミン (10.5 mL, 20.93 mmol) を添  
加し、反応混合物を 120℃ で 12 時間攪拌した。反応終了後に、蒸留水とジクロロメタン  
で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過した。濾過液を減圧濃縮し、濃縮液をカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物 126 mg (収率 59%) を得た。

【0101】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H).

ステップ 2-3: 7-アミノ-2-メチルイソキノリン-1 (2H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1 (2H)-オンに代えてステップ 2-2 で得られた 2-メ  
チル-7-ニトロイソキノリン-1 (2H)-オン (100 mg, 0.49 mmol) を

用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-2 と同様に反応させ、表題化合物 49 mg (収率 57%) を得た。

【0102】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.08 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J$  = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.40 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.44 (s, 3H).

ステップ 2-4: (2-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル) カルボヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1 (2H)-オンに代えてステップ 2-3 で得られた 7-アミノ-2-メチルイソキノリン-1 (2H)-オン (40 mg, 0.23 mmol) を用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-3 と同様に反応させ、表題化合物 49 mg (収率 85%) を得た。

【0103】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.25 (s, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J$  = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.63 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H).

[実施例 3]

(2-イソプロピル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 3) の製造

ステップ 3-1: 2-イソプロピル-7-ニトロイソキノリン-1 (2H)-オンの作製

実施例 2 のステップ 2-1 で得られた 7-ニトロ-1H-イソクロメン-1-オン (30 mg, 0.16 mmol) にイソプロピルアミン (0.27 mL, 3.14 mmol) とメタノール (3 mL) を添加し、反応混合物を 80°C にてマイクロ波で 12 時間攪拌した。反応終了後に、蒸留水と酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過した。濾過液を減圧濃縮し、エーテルとヘキサンで固体化し、濾過して表題化合物 20 mg (収率 54%) を得た。

【0104】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  9.31 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (dd,  $J$  = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 5.38 (p,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 1.42 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H).

ステップ 3-2: 7-アミノ-2-イソプロピルイソキノリン-1 (2H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1 (2H)-オンに代えてステップ 3-1 で得られた 2-イソプロピル-7-ニトロイソキノリン-1 (2H)-オン (70 mg, 0.30 mmol) を用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-2 と同様に反応させ、表題化合物 54 mg (収率 89%) を得た。

【0105】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.31 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (dd,  $J$  = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 5.38 (p,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 1.42 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H).

ステップ 3-3: (2-イソプロピル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル) カルボヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1 (2H)-オンに代えてステップ 3-2 で得られた 7-アミノ-2-イソプロピルイソキノリン-1 (2H)-オン (30 mg, 0.15 mmol) を用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-3 と同様に反応させ、表題化合物 30 mg (収率 72%) を得た。

【0106】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.25 (s, 1H), 8.30 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J$  = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 5.19 (p,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 1.33 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H).

[実施例 4]

(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジ

## シアニド（化合物４）の製造

## ステップ４－１：５－ニトロ－１Ｈ－イソクロメン－１－オンの作製

２－メチル－５－ニトロ安息香酸に代えて２－メチル－３－ニトロ安息香酸（２００ｍｇ，１．１０ｍｍｏｌ）を用いることを除いて、実施例２のステップ２－１と同様に反応させ、表題化合物８８ｍｇ（収率４２％）を得た。

【０１０７】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  8.69 - 8.61 (m, 1H), 8.49 (dd,  $J$  = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H).

## ステップ４－２：５－ニトロイソキノリン－１（２Ｈ）－オンの作製

７－ニトロ－１Ｈ－イソクロメン－１－オンに代えてステップ４－１で得られた５－ニトロ－１Ｈ－イソクロメン－１－オン（１００ｍｇ，０．５２ｍｍｏｌ）を用いることを除いて、実施例１のステップ１－１と同様に反応させ、表題化合物４５ｍｇ（収率４５％）を得た。

【０１０８】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.75 (s, 1H), 8.58 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H).

## ステップ４－３：５－アミノ－２－イソキノリン－１（２Ｈ）－オンの作製

７－ニトロイソキノリン－１（２Ｈ）－オンに代えてステップ４－２で得られた５－ニトロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（５０ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ）を用いることを除いて、実施例１のステップ１－２と同様に反応させ、表題化合物１８ｍｇ（収率４２％）を得た。

【０１０９】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.05 (s, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J$  = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.67 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H).

## ステップ４－４：（１－オキソ－１，２－ジヒドロイソキノリン－５－イル）カルボヒドラゾノイルジシアニドの作製

７－アミノイソキノリン－１（２Ｈ）－オンに代えてステップ４－３で得られた５－アミノ－２－イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（３０ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）を用いることを除いて、実施例１のステップ１－３と同様に反応させ、表題化合物６ｍｇ（収率３８％）を得た。

【０１１０】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.42 (s, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J$  = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J$  = 7.3, 5.8 Hz, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H).

## 〔実施例５〕

## （２－メチル－１－オキソ－１，２－ジヒドロイソキノリン－５－イル）カルボノヒドラゾノイルジシアニド（化合物５）の製造

## ステップ５－１：２－メチル－５－ニトロイソキノリン－１（２Ｈ）－オンの作製

７－ニトロ－１Ｈ－イソクロメン－１－オンに代えて５－ニトロ－１Ｈ－イソクロメン－１－オン（７４ｍｇ，０．３９ｍｍｏｌ）を用いることを除いて、実施例２のステップ２－２と同様に反応させ、表題化合物３７ｍｇ（収率４７％）を得た。

【０１１１】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.47 (dd,  $J$  = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J$  = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H).

## ステップ５－２：５－アミノ－２－メチルイソキノリン－１（２Ｈ）－オンの作製

７－ニトロイソキノリン－１（２Ｈ）－オンに代えてステップ５－１で得られた２－メチル－５－ニトロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（５０ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）を用

いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-2 と同様に反応させ、表題化合物 30 mg (収率 69%) を得た。

【0112】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.42 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J$  = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.46 (s, 3H).

ステップ 5-3: (2-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) カルボヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1 (2H)-オンに代えてステップ 5-2 で得られた 5-アミノ-2-メチルイソキノリン-1 (2H)-オン (25 mg, 0.14 mmol) を用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-3 と同様に反応させ、表題化合物 31 mg (収率 86%) を得た。

【0113】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  9.87 (s, 1H), 8.38 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.46 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H).

[実施例 6]

(2-イソプロピル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) カルボヒドラゾノイルジシアニド (化合物 6) の製造

ステップ 6-1: 2-イソプロピル-5-ニトロイソキノリン-1 (2H)-オンの作製

7-ニトロ-1H-イソクロメン-1-オンに代えて 5-ニトロ-1H-イソクロメン-1-オン (30 mg, 0.16 mmol) を用いることを除いて、実施例 3 のステップ 3-1 と同様に反応させ、表題化合物 11 mg (収率 30%) を得た。

【0114】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  8.80 (dd,  $J$  = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.40 (dd,  $J$  = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 5.35 (p,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 1.42 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H).

ステップ 6-2: 5-アミノ-2-イソプロピルイソキノリン-1 (2H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1 (2H)-オンに代えてステップ 6-1 で得られた 2-イソプロピル-5-ニトロイソキノリン-1 (2H)-オン (40 mg, 0.17 mmol) を用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-2 と同様に反応させ、表題化合物 34 mg (収率 99%) を得た。

【0115】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.92 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.55 - 6.42 (m, 1H), 5.40 (p,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 1.38 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H).

ステップ 6-3: (2-イソプロピル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) カルボヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1 (2H)-オンに代えてステップ 6-2 で得られた 5-アミノ-2-イソプロピルイソキノリン-1 (2H)-オン (20 mg, 0.10 mmol) を用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-3 と同様に反応させ、表題化合物 22 mg (収率 79%) を得た。

【0116】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.51 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 5.18 (p,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 1.34 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H).

[実施例 7]

(2, 3-ジメチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) カルボヒドラゾノイルジシアニド (化合物 7) の製造

ステップ 7-1: 3-メチル-5-ニトロ-1H-イソクロメン-1-オンの作製

10

20

30

40

50

2-ブロモ-3-ニトロベンゼン酸 (500 mg, 2.03 mmol) にアセチルアセトン (1.04 mL, 10.16 mmol)、銅 (13 mg, 0.20 mmol)、カリウム *tert*-ブトキシド (456 mg, 4.06 mmol) 及び *tert*-ブチルアルコール (10 mL) を添加し、その反応混合物を 110 °C にてマイクロ波で 5 時間攪拌した。反応終了後に、その反応混合物に塩酸水溶液を添加して酸性化し、次いで蒸留水と酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過した。濾過液を減圧濃縮し、濃縮液をカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物 68 mg (収率 16%) を得た。

【0117】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.58 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 2.38 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H).

10

ステップ 7-2: 2, 3-ジメチル-5-ニトロイソキノリン-1 (2H)-オンの作製  
7-ニトロ-1H-イソクロメン-1-オンに代えてステップ 7-1 で得られた 3-メチル-5-ニトロ-1H-イソクロメン-1-オン (60 mg, 0.29 mmol) を用いることを除いて、実施例 2 のステップ 2-2 と同様に反応させ、表題化合物 56 mg (収率 88%) を得た。

【0118】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

20

ステップ 7-3: 5-アミノ-2, 3-ジメチルイソキノリン-1 (2H)-オンの作製  
7-ニトロイソキノリン-1 (2H)-オンに代えてステップ 7-2 で得られた 2, 3-ジメチル-5-ニトロイソキノリン-1 (2H)-オン (50 mg, 0.23 mmol) を用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-2 と同様に反応させ、表題化合物 13 mg (収率 29%) を得た。

【0119】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.39 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H).

30

ステップ 7-4: (2, 3-ジメチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) カルボヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1 (2H)-オンに代えてステップ 7-3 で得られた 5-アミノ-2, 3-ジメチルイソキノリン-1 (2H)-オン (10 mg, 0.05 mmol) を用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-3 と同様に反応させ、表題化合物 13 mg (収率 92%) を得た。

【0120】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

[実施例 8]

(2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 8) の製造

40

ステップ 8-1: 6-アミノイソキノリン-2 (1H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1 (2H)-オンに代えて 6-ニトロイソキノリン-2 (1H)-オン (300 mg, 1.58 mmol) を用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-2 と同様に反応させ、表題化合物 34 mg (収率 13%) を得た。

【0121】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.36 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H).

ステップ 8-2: (2-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル) カルボヒ

50

## ドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ8-1で得られた6-アミノイソキノリン-2(1H)-オン(20mg, 0.12mmol)を用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物17mg(収率59%)を得た。

【0122】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.13 (s, 1H), 11.87 (s, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (dd,  $J$  = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 6.55 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H).

[実施例9]

(6-フルオロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物9)の製造

ステップ9-1: 5-フルオロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

窒素下にて、4-フルオロ-5-ニトロベンゼン-1, 2-ジアミン(500mg, 2.92mmol)とカルボニルジイミダゾール(carbonyldiimidazole; CDI, 1.44g, 8.77mmol)をDMFに溶解し、その後常温で反応混合物を12時間攪拌した。反応終了後に、蒸留水と酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過した。濾過液を減圧濃縮し、濃縮液をカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物512mg(収率89%)を得た。

【0123】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  10.38 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H).

ステップ9-2: 5-フルオロ-1, 3-ジメチル-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

窒素下にて、ステップ9-1で得られた5-フルオロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(450mg, 2.28mmol)をDMFに溶解し、その後DBU(1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1.02mL, 6.84mmol)及びヨウ化メチル(0.42mL, 6.84mmol)を添加し、常温で反応混合物を15時間攪拌した。反応終了後に、蒸留水と酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過した。濾過液を減圧濃縮し、濃縮液をカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物328mg(収率64%)を得た。

【0124】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  7.85 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.46 (s, 3H).

ステップ9-3: 5-アミノ-6-フルオロ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

窒素下にて、ステップ9-2で得られた5-フルオロ-1, 3-ジメチル-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(250mg, 1.11mmol)及び鉄(496mg, 8.88mmol)を酢酸に溶解し、その後常温で反応混合物を12時間攪拌した。反応終了後に、蒸留水と酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過した。濾過液を減圧濃縮し、濃縮液をカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物190mg(収率88%)を得た。

【0125】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  6.84 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 6.59 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.26 (s, 3H).

ステップ9-4: (6-フルオロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

窒素下にて、ステップ9-3で得られた5-アミノ-6-フルオロ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(100mg, 0.51mmol)

）及び35%塩酸水溶液（0.2 mL）を蒸留水に溶解し、その後0℃で亜硝酸ナトリウム（65 mg, 0.77 mmol）を添加した。その反応混合物を0℃で30分間攪拌してジアゾニウム塩を形成した。前記ジアゾニウム塩を含む反応混合物にマロノニトリル（51 mg, 0.77 mmol）を添加し、常温で11時間攪拌した。反応終了後に、蒸留水と酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過した。濾過液を減圧濃縮し、濃縮液をカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物28 mg（収率20%）を得た。

【0126】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  7.36 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).

10

【実施例10】

（6-クロロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）カルボノヒドラゾノイルジシアニド（化合物10）の製造  
ステップ10-1：5-クロロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2（3H）-オンの作製

4-フルオロ-5-ニトロベンゼン-1, 2-ジアミンに代えて4-クロロ-5-ニトロベンゼン-1, 2-ジアミン（1 g, 5.33 mmol）を用いることを除いて、実施例9のステップ9-1と同様に反応させ、表題化合物882 mg（収率77%）を得た。

【0127】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  10.30 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.26 (s, 1H).

20

ステップ10-2：5-クロロ-1, 3-ジメチル-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2（3H）-オンの作製

5-フルオロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2（3H）-オンに代えてステップ10-1で得られた5-クロロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2（3H）-オン（500 mg, 2.34 mmol）を用いることを除いて、実施例9のステップ9-2と同様に反応させ、表題化合物410 mg（収率73%）を得た。

【0128】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  7.83 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.47 (s, 3H).

30

ステップ10-3：5-アミノ-6-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2（3H）-オンの作製

5-フルオロ-1, 3-ジメチル-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2（3H）-オンに代えてステップ10-2で得られた5-クロロ-1, 3-ジメチル-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2（3H）-オン（250 mg, 1.03 mmol）を用いることを除いて、実施例9のステップ9-3と同様に反応させ、表題化合物190 mg（収率88%）を得た。

【0129】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  6.84 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 6.59 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.26 (s, 3H).

40

ステップ10-4：（6-クロロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

5-アミノ-6-フルオロ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2（3H）-オンに代えてステップ10-3で得られた5-アミノ-6-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2（3H）-オン（100 mg, 0.51 mmol）を用いることを除いて、実施例9のステップ9-4と同様に反応させ、表題化合物28 mg（収率20%）を得た。

【0130】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.39 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.33 (s, 3H).

50

## [実施例 11]

(7-クロロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物11)の製造  
 ステップ11-1: 4-クロロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

4-フルオロ-5-ニトロベンゼン-1, 2-ジアミンに代えて3-クロロ-5-ニトロベンゼン-1, 2-ジアミン(2.63g, 15.99mmol)を用いることを除いて、実施例9のステップ9-1と同様に反応させ、表題化合物720mg(収率63%)を得た。

## 【0131】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  10.77 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H).

ステップ11-2: 4-クロロ-1, 3-ジメチル-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

5-フルオロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ11-1で得られた4-クロロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(500mg, 2.34mmol)を用いることを除いて、実施例9のステップ9-2と同様に反応させ、表題化合物412mg(収率73%)を得た。

## 【0132】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  7.99 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.53 (s, 3H).

ステップ11-3: 6-アミノ-4-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

5-フルオロ-1, 3-ジメチル-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ11-2で得られた4-クロロ-1, 3-ジメチル-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(250mg, 1.03mmol)を用いることを除いて、実施例9のステップ9-3と同様に反応させ、表題化合物154mg(収率71%)を得た。

## 【0133】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  6.39 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.37 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.26 (s, 3H).

ステップ11-4: (7-クロロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

5-アミノ-6-フルオロ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ11-3で得られた6-アミノ-4-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(100mg, 0.47mmol)を用いることを除いて、実施例9のステップ9-4と同様に反応させ、表題化合物42mg(収率41%)を得た。

## 【0134】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.20 (s, 2H), 3.58 (s, 3H).

## [実施例 12]

(1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物12)の製造

ステップ12-1: 6-ニトロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンの作製

窒素下に、5-ニトロピリジン-2, 3-ジアミン(600mg, 3.89mmol)と炭酸N, N'-ジスクシンイミジル(N,N'-disuccinimidyl carbonate, 15g, 5.84mmol)をアセトニトリルに溶解し、その後80℃で反応混合物を8時間撹拌した。反応終了後に、アセトニトリルを用いて濾過し、表題化合物570mg(収率81%)を得た。

10

20

30

40

50

## 【0135】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  11.00 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.87 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H).

ステップ12-2: 1, 3-ジメチル-6-ニトロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンの作製

5-フルオロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ12-1で得られた6-ニトロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オン(400mg, 2.22mmol)を用いることを除いて、実施例9のステップ9-2と同様に反応させ、表題化合物351mg(収率76%)を得た。

## 【0136】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  8.94 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.48 (s, 3H).

ステップ12-3: 6-アミノ-1, 3-ジメチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンの作製

ステップ12-2で得られた1, 3-ジメチル-6-ニトロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オン(300mg, 1.44mmol)及び10%Pd/C(307mg, 0.29mmol)をメタノールに溶解し、その後常温で反応混合物を2時間攪拌した。反応終了後に、メタノールを用いて濾過し、次いで濾過液を濃縮して表題化合物241mg(収率94%)を得た。

## 【0137】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  7.49 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.29 (s, 3H).

ステップ12-4: (1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

5-アミノ-6-フルオロ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ12-3で得られた6-アミノ-1, 3-ジメチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オン(150mg, 0.84mmol)を用いることを除いて、実施例9のステップ9-4と同様に反応させ、表題化合物100mg(収率47%)を得た。

## 【0138】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.41 (s, 3H).

## [実施例13]

(2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物13)の製造

ステップ13-1: 6-アミノベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オンの作製

窒素下にて、6-ニトロベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン(200mg, 1.02mmol)をエタノール/水に溶解し、その後Fe(228mg, 4.08mmol)と塩化アンモニウム(545mg, 10.19mmol)を添加し、反応混合物を80℃で1時間攪拌した。反応終了後に、蒸留水と酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過した。濾過液を減圧濃縮し、濃縮液をカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物83mg(収率49%)を得た。

## 【0139】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.34 (s, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.51 (dd,  $J$  = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H).

ステップ13-2: (2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

5-アミノ-6-フルオロ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ13-1で得られた6-アミノベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン(50mg, 0.30mmol)を用い、溶媒としてエタノールと水

10

20

30

40

50

の1：3混合溶液を用いることを除いて、実施例9のステップ9-4と同様に反応させ、表題化合物34mg（収率47%）を得た。

【0140】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.96 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

[実施例14]

(3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物14)の製造

ステップ14-1：3-メチル-6-ニトロベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オンの作製

5-フルオロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えて6-ニトロベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン(100mg, 0.48mmol)を用いることを除いて、実施例9のステップ9-2と同様に反応させ、表題化合物68mg（収率64%）を得た。

【0141】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H).

ステップ14-2：6-アミノ-3-メチルベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ14-1で得られた3-メチル-6-ニトロベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン(100mg, 0.48mmol)を用い、溶媒として1, 4-ジオキサンに代えてメタノールを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物79mg（収率91%）を得た。

【0142】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.35 (s, 3H).

ステップ14-3：(3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

5-アミノ-6-フルオロ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ14-2で得られた6-アミノ-3-メチルベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オンを用い、溶媒としてエタノールと水の1：3混合溶液を用いることを除いて、実施例9のステップ9-4と同様に反応させ、表題化合物94mg（収率83%）を得た。

【0143】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H).

[実施例15]

(2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物15)の製造

ステップ15-1：6-アミノベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンの作製

3-メチル-6-ニトロベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オンに代えて6-ニトロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例14のステップ14-2と同様に反応させ、表題化合物131mg（収率78%）を得た。

【0144】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H).

ステップ15-2：(2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

5-アミノ-6-フルオロ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2

10

20

30

40

50

(3H) -オンに代えてステップ15-1で得られた6-アミノベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンを用い、溶媒としてエタノールと水の1:3混合溶液を用いることを除いて、実施例9のステップ9-4と同様に反応させ、表題化合物115mg(収率76%)を得た。

【0145】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.77 (s, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J$  = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H).

[実施例16]

(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物16)の製造

ステップ16-1: 3-メチル-6-ニトロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンの作製

5-フルオロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えて6-ニトロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例9のステップ9-2と同様に反応させ、表題化合物282mg(収率87%)を得た。

【0146】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  6.87 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.64 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J$  = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.32 (s, 3H).

ステップ16-2: 6-アミノ-3-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンの作製

3-メチル-6-ニトロベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オンに代えてステップ16-1で得られた3-メチル-6-ニトロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例14のステップ14-2と同様に反応させ、表題化合物111mg(収率88%)を得た。

【0147】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  6.95 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J$  = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.35 (s, 3H).

ステップ16-3: (3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

5-アミノ-6-フルオロ-1,3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ16-2で得られた6-アミノ-3-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンを用い、溶媒としてエタノールと水の1:3混合溶液を用いることを除いて、実施例9のステップ9-4と同様に反応させて107mg(収率73%)を得た。

【0148】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J$  = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H).

[実施例17]

(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物17)の製造

ステップ17-1: N-メチル-2,4-ジニトロアニリンの作製

窒素下にて、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン(3g, 14.81mmol)をTHFに溶解し、その後THFに溶解した2.0Mの濃度のメチルアミン(37.03mL, 74.06mmol)を添加し、反応混合物を常温で16時間攪拌した。反応終了後に、蒸留水と酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過した。濾過液を減圧濃縮し、濃縮液をエーテルで固体化し、濾過して表題化合物2.81g(収率96%)を得た。

【0149】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  8.99 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.35 - 8.32 (m, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 3.24 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 3H).

ステップ 17-2: N<sup>1</sup>-メチル-4-ニトロベンゼン-1, 2-ジアミンの作製

ステップ 17-1 で得られた N-メチル-2, 4-ジニトロアニリン (300 mg, 1.52 mmol) をメタノール溶媒に溶解し、その後蒸留水に溶解した硫化ナトリウム (356 mg, 4.57 mmol) 及び炭酸水素ナトリウム (384 mg, 4.57 mmol) を添加し、窒素下にて、反応混合物を 80℃ で 8 時間攪拌した。反応終了後に、蒸留水と酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過した。濾過液を減圧濃縮し、濃縮液をエーテルで固体化し、濾過して表題化合物 193 mg (収率 76%) を得た。

【0150】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ 7.68 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.96 (s, 3H).

10

ステップ 17-3: 1-メチル-5-ニトロ-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オンの作製

ステップ 17-2 で得られた N<sup>1</sup>-メチル-4-ニトロベンゼン-1, 2-ジアミン (900 mg, 5.38 mmol) を DMF 溶媒に溶解し、その後 CDI (2.56 g, 16.15 mmol) を添加し、窒素下にて、反応混合物を常温で 15 時間攪拌した。反応終了後に、蒸留水と酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過した。濾過液を減圧濃縮し、濃縮液をエーテルで固体化し、濾過して表題化合物 568 mg (収率 55%) を得た。

【0151】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ 10.27 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H).

20

ステップ 17-4: 5-アミノ-1-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1 (2H)-オンに代えてステップ 17-3 で得られた 1-メチル-5-ニトロ-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン (400 mg, 2.07 mmol) を用い、溶媒として 1, 4-ジオキサランに代えてメタノールを用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-2 と同様に反応させ、表題化合物 306 mg (収率 91%) を得た。

【0152】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ 9.37 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.23 (s, 3H).

30

ステップ 17-5: (1-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

5-アミノ-6-フルオロ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H)-オンに代えてステップ 17-4 で得られた 5-アミノ-1-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン (250 mg, 1.53 mmol) を用い、溶媒としてエタノールと水の 1:3 混合溶液を用いることを除いて、実施例 9 のステップ 9-4 と同様に反応させ、表題化合物 62 mg (収率 17%) を得た。

【0153】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.01 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 2H), 3.27 (s, 3H).

40

[実施例 18]

(3-イソプロピル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] チアゾール-6-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 18) の製造

ステップ 18-1: 3-イソプロピル-6-ニトロベンゾ [d] チアゾール-2 (3H)-オンの作製

5-フルオロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H)-オンに代えて 6-ニトロベンゾ [d] チアゾール-2 (3H)-オンを用い、ヨウ化メチルに代えて 2-ヨードプロパンを用いることを除いて、実施例 9 のステップ 9-2 と同様に反応さ

50

せ、表題化合物 162 mg (収率 44%) を得た。

【0154】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (d,  $J$  = 2.4 Hz), 8.26 (dd,  $J$  = 9.2, 2.4 Hz), 7.67 (d,  $J$  = 9.2 Hz), 4.97 - 4.90 (m, 1H), 1.61 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H).

ステップ 18-2: 6-アミノ-3-イソプロピルベンゾ [d] チアゾール-2 (3H) -オンの作製

3-メチル-6-ニトロベンゾ [d] チアゾール-2 (3H) -オンに代えてステップ 18-1 で得られた 3-イソプロピル-6-ニトロベンゾ [d] チアゾール-2 (3H) -オンを用いることを除いて、実施例 14 のステップ 14-2 と同様に反応させ、表題化合物 112 mg (収率 85%) を得た。

【0155】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  7.13 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.76 - 4.69 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 1.53 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H).

ステップ 18-3: (3-イソプロピル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] チアゾール-6-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

5-アミノ-6-フルオロ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンに代えてステップ 18-2 で得られた 6-アミノ-3-イソプロピルベンゾ [d] チアゾール-2 (3H) -オンを用い、溶媒としてエタノールと水の 1:3 混合溶液を用いることを除いて、実施例 9 のステップ 9-4 と同様に反応させ、表題化合物 109 mg (収率 80%) を得た。

【0156】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 1.50 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 6H).

【実施例 19】

(3-(ジフルオロメチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] チアゾール-6-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 19) の製造

ステップ 19-1: 3-(ジフルオロメチル)-6-ニトロベンゾ [d] チアゾール-2 (3H) -オンの作製

窒素下にて、6-ニトロベンゾ [d] チアゾール-2 (3H) -オン (300 mg, 1.53 mmol) を DMF に溶解し、その後 2-クロロ-2, 2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (467 mg, 3.06 mmol) と DBU (0.46 mL, 3.06 mmol) を添加し、反応混合物を常温で 16 時間攪拌した。反応終了後に、蒸留水と酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過した。濾過液を減圧濃縮し、濃縮液をメタノールで固体化し、濾過して表題化合物 176 mg (収率 47%) を得た。

【0157】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  8.76 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (dd,  $J$  = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (t,  $J$  = 57.2 Hz, 1H).

ステップ 19-2: 6-アミノ-3-(ジフルオロメチル)ベンゾ [d] チアゾール-2 (3H) -オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1 (2H) -オンに代えてステップ 19-1 で得られた 3-(ジフルオロメチル)-6-ニトロベンゾ [d] チアゾール-2 (3H) -オンを用い、溶媒として 1, 4-ジオキサンに代えてメタノールを用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-2 と同様に反応させ、表題化合物 125 mg (収率 95%) を得た。

【0158】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  7.55 (t,  $J$  = 58.0 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J$  = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H).

ステップ 19-3: (3-(ジフルオロメチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] チアゾール-6-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

5-アミノ-6-フルオロ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2

(3H) -オンに代えてステップ19-2で得られた6-アミノ-3-(ジフルオロメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オンを用い、溶媒としてエタノールと水の1:3混合溶液を用いることを除いて、実施例9のステップ9-4と同様に反応させ、表題化合物85mg(収率63%)を得た。

【0159】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.90 (s, 1H), 7.82 (t,  $J = 56.8$  Hz, 1H), 7.53 (s, 2H).

【実施例20】

(3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物20)の製造

ステップ20-1: 3-イソプロピル-6-ニトロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンの作製

5-フルオロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えて6-ニトロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンを用い、ヨウ化メチルに代えて2-ヨードプロパンを用いることを除いて、実施例9のステップ9-2と同様に反応させ、表題化合物201mg(収率54%)を得た。

【0160】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  8.23 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.72 - 4.65 (m, 1H), 1.61 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H).

ステップ20-2: 6-アミノ-3-イソプロピルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ20-1で得られた3-イソプロピル-6-ニトロベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オンを用い、溶媒として1,4-ジオキサンに代えてメタノールを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物124mg(収率85%)を得た。

【0161】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  7.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.51 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 1.48 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H).

ステップ20-3: (3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

5-アミノ-6-フルオロ-1,3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ20-2で得られた6-アミノ-3-イソプロピルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンを用い、溶媒としてエタノールと水の1:3混合溶液を用いることを除いて、実施例9のステップ9-4と同様に反応させ、表題化合物99mg(収率59%)を得た。

【0162】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.33 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 1.46 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H).

【実施例21】

(3-(ジフルオロメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物21)の製造

ステップ21-1: 3-(ジフルオロメチル)-6-ニトロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンの作製

6-ニトロベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オンに代えて6-ニトロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(300mg, 1.67mmol)を用いることを除いて、実施例19のステップ19-1と同様に反応させ、表題化合物144mg(収率38%)を得た。

【0163】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  8.34 - 8.30 (m, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.65 (t,  $J = 57.6$  Hz, 1H).

ステップ 2 1-2: 6-アミノ-3-(ジフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ 2 1-1 で得られた 3-(ジフルオロメチル)-6-ニトロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンを用い、溶媒として 1, 4-ジオキサンに代えてメタノールを用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-2 と同様に反応させ、表題化合物 1 10 mg (収率 98%) を得た。

【0164】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  7.68 (t,  $J = 58.4$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.61 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H) 4.91 (s, 2H).

ステップ 2 1-3: (3-(ジフルオロメチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

5-アミノ-6-フルオロ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ 2 1-2 で得られた 6-アミノ-3-(ジフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンを用い、溶媒としてエタノールと水の 1:3 混合溶液を用いることを除いて、実施例 9 のステップ 9-4 と同様に反応させ、表題化合物 85 mg (収率 63%) を得た。

【0165】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.73 (t,  $J = 57.2$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H).

【実施例 22】

(1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 22) の製造

ステップ 2 2-1: 1, 3-ジメチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

5-フルオロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えて 5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例 9 のステップ 9-2 と同様に反応させ、表題化合物 207 mg (収率 64%) を得た。

【0166】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  8.09 (dd,  $J = 8.6, 2.2$  Hz), 7.98 (d,  $J = 2.0$  Hz), 7.30 (d,  $J = 8.4$  Hz), 3.51 (s, 3H), 3.48 (s, 3H).

ステップ 2 2-2: 5-アミノ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ 2 2-1 で得られた 1, 3-ジメチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用い、溶媒として 1, 4-ジオキサンに代えてメタノールを用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-2 と同様に反応させ、表題化合物 105 mg (収率 82%) を得た。

【0167】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  6.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.43 - 6.40 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.26 (s, 3H).

ステップ 2 2-3: (1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

5-アミノ-6-フルオロ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ 2 2-2 で得られた 5-アミノ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用い、溶媒としてエタノールと水の 1:3 混合溶液を用いることを除いて、実施例 9 のステップ 9-4 と同様に反応させ、表題化合物 11 mg (収率 8%) を得た。

【0168】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  7.18 - 7.14 (m, 2H), 6.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H).

## [実施例 23]

(1, 3-ジイソプロピル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物23)の製造

ステップ23-1: 1, 3-ジイソプロピル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

5-フルオロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えて5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用い、ヨウ化メチルに代えて2-ヨードプロパンを用いることを除いて、実施例9のステップ9-2と同様に反応させ、表題化合物204mg(収率46%)を得た。

【0169】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  8.05 - 8.02 (m, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 2H), 1.58 - 1.54 (m, 12H).

ステップ23-2: 5-アミノ-1, 3-ジイソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ23-1で得られた1, 3-ジイソプロピル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用い、溶媒として1, 4-ジオキサンに代えてメタノールを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物118mg(収率89%)を得た。

【0170】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  6.92 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.37 (dd,  $J$  = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 1.46 - 1.43 (m, 12H).

ステップ23-3: (1, 3-ジイソプロピル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

5-アミノ-6-フルオロ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ23-2で得られた5-アミノ-1, 3-ジイソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用い、溶媒としてエタノールと水の1:3混合溶液を用いることを除いて、実施例9のステップ9-4と同様に反応させ、表題化合物12mg(収率10%)を得た。

【0171】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.22 - 7.20 (m, 2H), 7.04 (dd,  $J$  = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 2H), 1.44 - 1.42 (m, 12H).

## [実施例 24]

(1, 3-ビス(ジフルオロメチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物24)の製造

ステップ24-1: 1, 3-ビス(ジフルオロメチル)-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

6-ニトロベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オンに代えて5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例19のステップ19-1と同様に反応させ、表題化合物179mg(収率38%)を得た。

【0172】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  8.33 (dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.53 (m, 2H).

ステップ24-2: 5-アミノ-1, 3-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ24-1で得られた1, 3-ビス(ジフルオロメチル)-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用い、溶媒として1, 4-ジオキサンに代えてメタノールを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物69mg(収率96%)を得た。

## 【0173】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  7.62 - 7.32 (m, 2H), 7.13 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.63 (dd,  $J$  = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H).

ステップ24-3: (1, 3-ビス(ジフルオロメチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

5-アミノ-6-フルオロ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ24-2で得られた5-アミノ-1, 3-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用い、溶媒としてエタノールと水の1:3混合溶液を用いることを除いて、実施例9のステップ9-4と同様に反応させ、表題化合物45mg(収率58%)を得た。

## 【0174】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.93 - 7.61 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H).

## [実施例25]

(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物25)の製造

ステップ25-1: 1-メチル-6-ニトロキノリン-2(1H)-オンの作製

5-フルオロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えて6-ニトロキノリン-2(1H)-オンを用いることを除いて、実施例9のステップ9-2と同様に反応させ、表題化合物123mg(収率38%)を得た。

## 【0175】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.74 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 8.40 (dd,  $J$  = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 8.15 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H).

ステップ25-2: 6-アミノ-1-メチルキノリン-2(1H)-オンの作製

6-ニトロベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オンに代えてステップ25-1で得られた1-メチル-6-ニトロキノリン-2(1H)-オンを用い、溶媒としてTHFと水を用いることを除いて、実施例13のステップ13-2と同様に反応させ、表題化合物56mg(収率59%)を得た。

## 【0176】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.66 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J$  = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 6.48 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.53 (s, 3H).

ステップ25-3: (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ25-2で得られた6-アミノ-1-メチルキノリン-2(1H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物55mg(収率77%)を得た。

## 【0177】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.16 (s, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J$  = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 6.66 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H).

## [実施例26]

(4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物26)の製造

ステップ26-1: 4-メチル-6-ニトロキノリン-2(1H)-オンの作製

4-メチルキノリン-2(1H)-オン(1g, 6.28mmol)を硫酸(4mL)に溶解し、その後65%硝酸(0.5mL)と硫酸(0.5mL)の混合溶液を添加し、0℃で2時間攪拌した。反応終了後に、蒸留水(30mL)を添加して0℃で攪拌し、次

いで濾過して表題化合物 1.08 g (収率 84%) を得た。

【0178】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.18 (s, 1H), 8.51 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 8.35 (dd,  $J$  = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H).

ステップ 26-2: 6-アミノ-4-メチルキノリン-2 (1H) -オンの作製

6-ニトロベンゾ [d] チアゾール-2 (3H) -オンに代えてステップ 26-1 で得られた 4-メチル-6-ニトロキノリン-2 (1H) -オンを用い、溶媒として THF と水を用いることを除いて、実施例 13 のステップ 13-2 と同様に反応させ、表題化合物 47 mg (収率 37%) を得た。

【0179】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.22 (s, 1H), 7.04 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

ステップ 26-3: (4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1 (2H) -オンに代えてステップ 26-2 で得られた 6-アミノ-4-メチルキノリン-2 (1H) -オンを用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-3 と同様に反応させ、表題化合物 48 mg (収率 83%) を得た。

【0180】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.13 (s, 1H), 11.73 (s, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J$  = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 2.41 (s, 3H).

[実施例 27]

(1, 4-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 27) の製造

ステップ 27-1: 1, 4-ジメチル-6-ニトロキノリン-2 (1H) -オンの作製

5-フルオロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンに代えて 4-メチル-6-ニトロキノリン-2 (1H) -オンを用いることを除いて、実施例 9 のステップ 9-2 と同様に反応させ、表題化合物 206 mg (収率 38%) を得た。

【0181】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.55 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 8.42 (ddd,  $J$  = 9.3, 2.6, 1.1 Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 9.4, 1.1 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

ステップ 27-2: 6-アミノ-1, 4-ジメチルキノリン-2 (1H) -オンの作製

6-ニトロベンゾ [d] チアゾール-2 (3H) -オンに代えてステップ 27-1 で得られた 1, 4-ジメチル-6-ニトロキノリン-2 (1H) -オンを用い、溶媒として THF と水を用いることを除いて、実施例 13 のステップ 13-2 と同様に反応させ、表題化合物 33 mg (収率 19%) を得た。

【0182】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J$  = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.32 (s, 3H).

ステップ 27-3: (1, 4-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1 (2H) -オンに代えてステップ 27-2 で得られた 6-アミノ-1, 4-ジメチルキノリン-2 (1H) -オンを用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-3 と同様に反応させ、表題化合物 55 mg (収率 77%) を得た。

【0183】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.14 (s, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

10

20

30

40

50

## [実施例 28]

(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物28)の製造

ステップ28-1: 3-メチル-5-ニトロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンの作製

5-フルオロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えて5-ニトロベンゾ[d]ジオキサゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例9のステップ9-2と同様に反応させ、表題化合物226mg(収率70%)を得た。

【0184】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H).

10

ステップ28-2: 5-アミノ-3-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ28-1で得られた3-メチル-5-ニトロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物150mg(収率88%)を得た。

【0185】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.95 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.37 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.28 (dd,  $J$  = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.23 (s, 3H).

20

ステップ28-3: (3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ28-2で得られた5-アミノ-3-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物73mg(収率38%)を得た。

【0186】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.11 (s, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J$  = 8.6, 2.2 Hz, 1H).

30

## [実施例 29]

(3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物29)の製造

ステップ29-1: 3-イソプロピル-5-ニトロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンの作製

ヨウ化メチルに代えて2-ヨードプロパンを用いることを除いて、実施例28のステップ28-1と同様に反応させ、表題化合物94mg(収率25%)を得た。

【0187】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (dd,  $J$  = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.62 (hept,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 1.48 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H).

40

ステップ29-2: 5-アミノ-3-イソプロピルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ29-1で得られた3-イソプロピル-5-ニトロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物48mg(収率61%)を得た。

【0188】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.96 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.28 (dd,  $J$  = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.37 (hept,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 1.42 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 6H).

50

ステップ 29-3: (3-イソプロピル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1 (2H) -オンに代えてステップ 29-2 で得られた 5-アミノ-3-イソプロピルベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オンを用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-3 と同様に反応させ、表題化合物 9 mg (収率 15%) を得た。

【0189】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.00 (s, 1H), 7.46 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J$  = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 4.51 (hept,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 1.46 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H).

10

[実施例 30]

(3-(ジフルオロメチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 30) の製造

ステップ 30-1: 3-(ジフルオロメチル)-5-ニトロベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オンの作製

ヨウ化メチルに代えて 2-クロロ-2, 2-ジフルオロ酢酸ナトリウムを用いることを除いて、実施例 28 のステップ 28-1 と同様に反応させ、表題化合物 104 mg (収率 27%) を得た。

【0190】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.05 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.38 (dd,  $J$  = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H).

20

ステップ 30-2: 5-アミノ-3-(ジフルオロメチル) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1 (2H) -オンに代えてステップ 30-1 で得られた 3-(ジフルオロメチル)-5-ニトロベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オンを用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-2 と同様に反応させ、表題化合物を得て、さらに精製することなく次のステップに用いた。

【0191】

ステップ 30-3: (3-(ジフルオロメチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

30

7-アミノイソキノリン-1 (2H) -オンに代えてステップ 30-2 で得られた 5-アミノ-3-(ジフルオロメチル) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オンを用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-3 と同様に反応させ、表題化合物 30 mg (収率 22%) を得た。

【0192】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.13 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.59 (dd,  $J$  = 9.0, 2.1 Hz, 1H).

[実施例 31]

(1, 3, 6-トリメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 31) の製造

40

ステップ 31-1: 5-メチル-6-ニトロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンの作製

4-フルオロ-5-ニトロベンゼン-1, 2-ジアミンに代えて 4-メチル-5-ニトロベンゼン-1, 2-ジアミンを用いることを除いて、実施例 9 のステップ 9-1 と同様に反応させ、表題化合物 67 mg (収率 29%) を得た。

【0193】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.25 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.55 (s, 3H).

ステップ 31-2: 1, 3, 5-トリメチル-6-ニトロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンの作製

50

5-フルオロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ31-1で得られた5-メチル-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例9のステップ9-2と同様に反応させ、表題化合物268mg(収率78%)を得た。

【0194】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.91 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.37 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 6H), 2.60 (s, 3H).

ステップ31-3: 5-アミノ-1, 3, 6-トリメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ31-2で得られた1, 3, 5-トリメチル-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物169mg(収率78%)を得た。

【0195】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.73 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.20 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 6H), 2.09 (s, 3H).

ステップ31-4: (1, 3, 6-トリメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ31-3で得られた5-アミノ-1, 3, 6-トリメチル-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物20mg(収率10%)を得た。

【0196】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.26 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.31 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 6H), 2.38 (s, 3H).

[実施例32]

(6-メトキシ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物32)の製造

ステップ32-1: 5-メトキシ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

4-フルオロ-5-ニトロベンゼン-1, 2-ジアミンに代えて4-メトキシ-5-ニトロベンゼン-1, 2-ジアミンを用いることを除いて、実施例9のステップ9-1と同様に反応させ、表題化合物336mg(収率98%)を得た。

【0197】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.26 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

ステップ32-2: 5-メトキシ-1, 3-ジメチル-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

5-フルオロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ32-1で得られた5-メトキシ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例9のステップ9-2と同様に反応させ、表題化合物224mg(収率66%)を得た。

【0198】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.81 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).

ステップ32-3: 5-アミノ-6-メトキシ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ32-2で得られた5-メトキシ-1, 3-ジメチル-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合

10

20

30

40

50

物 78 mg (収率 44%) を得た。

【0199】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.78 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.20 (s, 3H).

ステップ 32-4: (6-メトキシ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1 (2H) -オンに代えてステップ 32-3 で得られた 5-アミノ-6-メトキシ-1, 3-ジメチル-6-ニトロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-オンを用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-3 と同様に反応させ、表題化合物 37 mg (収率 54%) を得た。

【0200】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.75 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.31 (s, 3H).

[実施例 33]

(7-メトキシ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 33) の製造

ステップ 33-1: 4-メトキシ-6-ニトロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンの作製

4-フルオロ-5-ニトロベンゼン-1, 2-ジアミンに代えて 3-メトキシ-5-ニトロベンゼン-1, 2-ジアミンを用いることを除いて、実施例 9 のステップ 9-1 と同様に反応させ、表題化合物 509 mg (収率 89%) を得た。

【0201】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.57 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).

ステップ 33-2: 4-メトキシ-1, 3-ジメチル-6-ニトロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンの作製

5-フルオロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンに代えてステップ 33-1 で得られた 4-メトキシ-6-ニトロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンを用いることを除いて、実施例 9 のステップ 9-2 と同様に反応させ、表題化合物 119 mg (収率 70%) を得た。

【0202】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.83 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.40 (s, 3H).

ステップ 33-3: 6-アミノ-4-メトキシ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1 (2H) -オンに代えてステップ 33-2 で得られた 4-メトキシ-1, 3-ジメチル-6-ニトロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンを用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-2 と同様に反応させ、表題化合物 15 mg (収率 16%) を得た。

【0203】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.04 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 5.97 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.17 (s, 2H).

ステップ 33-4: (7-メトキシ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1 (2H) -オンに代えてステップ 33-3 で得られた 6-アミノ-4-メトキシ-1, 3-ジメチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-オンを用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-3 と同様に反応させ、表題化合物 20 mg (収率 30%) を得た。

## 【0204】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.00 (s, 1H), 6.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.30 (s, 3H).

## [実施例34]

(1, 3-ジイソプロピル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物34)の製造  
ステップ34-1: 1, 3-ジイソプロピル-6-ニトロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンの作製

5-フルオロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えて6-ニトロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンを用い、ヨウ化メチルに代えて2-ヨードプロパンを用いることを除いて、実施例9のステップ9-2と同様に反応させ、表題化合物387mg(収率30%)を得た。

10

## 【0205】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.72 (dhept, J = 16.6, 6.9 Hz, 2H), 1.50 (dd, J = 16.1, 6.9 Hz, 12H).

ステップ34-2: 6-アミノ-1, 3-ジイソプロピル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンの作製

1-メチル-6-ニトロキノリン-2(1H)-オンに代えてステップ34-1で得られた1, 3-ジイソプロピル-6-ニトロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例28のステップ28-2と同様に反応させ、表題化合物162mg(収率42%)を得た。

20

## 【0206】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.61 - 4.48 (m, J = 7.0 Hz, 2H), 1.41 (dd, J = 19.6, 6.9 Hz, 12H).

ステップ34-3: 6-アミノ-1, 3-ジイソプロピル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンの作製

7-アミノイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ34-2で得られた6-アミノ-1, 3-ジイソプロピル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物43mg(収率27%)を得た。

30

## 【0207】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.64 (dp, J = 11.5, 6.9 Hz, 2H), 1.46 (dd, J = 19.8, 6.9 Hz, 12H).

## [実施例35]

(3-エチル-1-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物35)の製造

ステップ35-1: 3-エチル-1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(150mg, 0.78mmol)をDMF(3mL)に溶解して炭酸カリウム(214.7mg, 1.55mmol)を添加し、その後反応混合物を0℃に冷却した。ヨウ化エチル(0.156mL, 1.94mmol)を徐々に添加し、反応混合物を徐々に常温に加熱し、常温で17時間攪拌した。反応終了後に、蒸留水と酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過した。濾過液を減圧濃縮し、濃縮液をエーテルで固体化し、濾過して表題化合物133.5mg(収率77%)を得た。

40

## 【0208】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.11 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H).

ステップ35-2: 5-アミノ-3-エチル-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

50

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ35-1で得られた3-エチル-1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物74.7mg(収率68%)を得た。

【0209】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.79 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.40 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 6.31 (dd,  $J$  = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.74 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.16 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

ステップ35-3: (3-エチル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

10

7-アミノイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ35-2で得られた5-アミノ-3-エチル-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物60.9mg(収率58%)を得た。

【0210】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.04 (s, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J$  = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 3.88 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.20 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

[実施例36]

(3-イソプロピル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物36)の製造

20

ステップ36-1: 3-イソプロピル-1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

5-フルオロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えて1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用い、ヨウ化メチルに代えてヨウ化イソプロピルを用いることを除いて、実施例9のステップ9-2と同様に反応させ、表題化合物135.9mg(収率55%)を得た。

【0211】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  8.10 (dd,  $J$  = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.01 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 4.75 (hept,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 1.58 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 7H).

30

ステップ35-2: 5-アミノ-3-イソプロピル-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ36-1で得られた3-イソプロピル-1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物114.2mg(収率100%)を得た。

【0212】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.78 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.56 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J$  = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.49 (hept,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.39 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6H).

40

ステップ36-3: (3-イソプロピル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ36-2で得られた5-アミノ-3-イソプロピル-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物15.2mg(収率9%)を得た。

【0213】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.96 (s, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J$  = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 4.61 (hept,  $J$  = 7.0 Hz, 1H),

50

3.30 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[実施例 37]

(3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物37)の製造

ステップ37-1: 3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

窒素下にて、1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(100mg, 0.52mmol)をDMFに溶解し、その後2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム(157.9mg, 1.04mmol)及び炭酸カリウム(143.1mg, 1.04mmol)を添加し、反応混合物を80℃に加熱して5時間攪拌した。反応終了後に、水を添加し、得られた沈殿物を濾過し、カラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物58.5mg(収率46%)を得た。

[0214]

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.23 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 57.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H).

ステップ37-2: 5-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ37-1で得られた3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物56.1mg(収率72%)を得た。

[0215]

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.56 (t, J = 58.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.24 (s, 3H).

ステップ37-3: (3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ37-2で得られた5-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物53.2mg(収率71%)を得た。

[0216]

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  11.86 (s, 1H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 58.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H).

[実施例 38]

(1-エチル-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物38)の製造

ステップ38-1: N-エチル-2,4-ジニトロアニリンの作製

メチルアミンに代えてエチルアミンを用いることを除いて、実施例17のステップ17-1と同様に反応させ、表題化合物1.95g(収率93%)を得た。

[0217]

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  9.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (ddd, J = 9.5, 2.7, 0.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.48 (qd, J = 7.2, 5.2 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

ステップ38-2: N<sup>1</sup>-エチル-4-ニトロベンゼン-1,2-ジアミンの作製

N-メチル-2,4-ジニトロアニリンに代えてステップ38-1で得られたN-エチル-2,4-ジニトロアニリンを用いることを除いて、実施例17のステップ17-2と

10

20

30

40

50

同様に反応させ、表題化合物 1.46 g (収率 88%) を得た。

【0218】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.83 (dd,  $J$  = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 6.54 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.31 - 3.17 (m, 2H), 1.34 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

ステップ 38-3: 1-エチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

4-フルオロ-5-ニトロベンゼン-1,2-ジアミンに代えてステップ 38-2 で得られた N-エチル-4-ニトロベンゼン-1,2-ジアミンを用いることを除いて、実施例 9 のステップ 9-1 と同様に反応させ、表題化合物 1.57 g (収率 95%) を得た。

【0219】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.42 (s, 1H), 8.01 (dd,  $J$  = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 3.90 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

ステップ 38-4: 1-エチル-3-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ 38-3 で得られた 1-エチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用い、ヨウ化エチルに代えてヨウ化メチルを用いることを除いて、実施例 9 のステップ 9-1 と同様に反応させ、表題化合物 172.0 mg (収率 80%) を得た。

【0220】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  8.11 (dd,  $J$  = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.04 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 4.00 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.37 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

ステップ 38-5: 5-アミノ-1-エチル-3-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ 38-4 で得られた 1-エチル-3-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-2 と同様に反応させ、表題化合物 117.6 mg (収率 80%) を得た。

【0221】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.82 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.35 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J$  = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.75 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.15 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

ステップ 38-6: (1-エチル-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ 38-5 で得られた 5-アミノ-1-エチル-3-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-3 と同様に反応させ、表題化合物 10.8 mg (収率 6%) を得た。

【0222】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.07 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 3H), 3.86 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.20 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

[実施例 39]

(3-(ジフルオロメチル)-1-エチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物 39)の製造

ステップ 39-1: 3-ジフルオロメチル-1-エチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えて実施例38のステップ38-3で得られた1-エチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例37のステップ37-1と同様に反応させ、表題化合物133.0mg(収率42%)を得た。

【0223】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.22 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 57.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

ステップ39-2: 5-アミノ-3-ジフルオロメチル-1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ39-1で得られた3-ジフルオロメチル-1-エチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物88.2mg(収率75%)を得た。

【0224】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.56 (t, J = 58.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.77 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

ステップ39-3: (3-ジフルオロメチル-1-エチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ39-2で得られた5-アミノ-3-ジフルオロメチル-1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物64.7mg(収率56%)を得た。

【0225】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ 11.85 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 58.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[実施例40]

(1-シクロプロピル-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物40)の製造  
ステップ40-1: N-シクロプロピル-2,4-ジニトロアニリンの作製

メチルアミンに代えてシクロプロピルアミンを用いることを除いて、実施例17のステップ17-1と同様に反応させ、表題化合物179.9mg(収率81%)を得た。

【0226】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.31 (ddd, J = 9.5, 2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.70 (tdt, J = 6.8, 3.8, 1.8 Hz, 1H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.82 - 0.67 (m, 2H).

ステップ40-2: N<sup>1</sup>-シクロプロピル-4-ニトロベンゼン-1,2-ジアミンの作製

N-メチル-2,4-ジニトロアニリンに代えてステップ40-1で得られたN-シクロプロピル-2,4-ジニトロアニリンを用いることを除いて、実施例17のステップ17-2と同様に反応させ、表題化合物1.69g(収率89%)を得た。

【0227】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.85 (ddd, J = 8.9, 2.5, 0.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.53 (ttd, J = 6.7, 3.6, 1.3 Hz, 1H), 0.93 - 0.82 (m, 2H), 0.63 - 0.55 (m, 2H).

ステップ40-3: 1-シクロプロピル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

10

20

30

40

50

4-フルオロ-5-ニトロベンゼン-1,2-ジアミンに代えてステップ40-2で得られたN-シクロプロピル-4-ニトロベンゼン-1,2-ジアミンを用いることを除いて、実施例9のステップ9-1と同様に反応させ、表題化合物1.83g(収率96%)を得た。

【0228】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.30 (s, 1H), 8.01 (dd,  $J$  = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 2.93 (tt,  $J$  = 7.0, 3.7 Hz, 1H), 1.09 - 1.01 (m, 2H), 0.93 - 0.85 (m, 2H).

ステップ40-4: 1-シクロプロピル-3-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ40-3で得られた1-シクロプロピル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用い、ヨウ化エチルに代えてヨウ化メチルを用いることを除いて、実施例35のステップ35-1と同様に反応させ、表題化合物186.6mg(収率87%)を得た。

【0229】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  8.10 (ddd,  $J$  = 8.6, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.45 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 3H), 2.93 (tdd,  $J$  = 7.1, 4.1, 3.1 Hz, 1H), 1.22 - 1.11 (m, 2H), 1.07 - 0.98 (m, 2H).

ステップ40-5: 5-アミノ-1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ40-4で得られた1-シクロプロピル-3-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用い、溶媒としてジオキサンに代えてメタノールを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物41.6mg(収率75%)を得た。

【0230】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  6.96 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.44 (dd,  $J$  = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.34 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.90 - 2.69 (m, 1H), 1.08 - 1.01 (m, 2H), 1.01 - 0.94 (m, 2H).

ステップ40-6: (1-シクロプロピル-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ40-5で得られた5-アミノ-1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物29.9mg(収率52%)を得た。

【0231】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  9.86 (s, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J$  = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.89 (tt,  $J$  = 7.0, 3.7 Hz, 1H), 1.17 - 1.09 (m, 2H), 1.01 (tt,  $J$  = 5.3, 3.7 Hz, 2H).

[実施例41]

(1-シクロプロピル-3-エチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物41)の製造  
ステップ41-1: 1-シクロプロピル-3-エチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ40-3で得られた1-シクロプロピル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例35のステップ35-1と同様に反応させ、表題化合物159.9mg(収率70%)を得た。

【0232】

10

20

30

40

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.09 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (dd,  $J$  = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 3.94 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.98 (tt,  $J$  = 7.1, 3.7 Hz, 1H), 1.21 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.12 - 1.03 (m, 2H), 0.95 - 0.86 (m, 2H).

ステップ41-2: 5-アミノ-1-シクロプロピル-3-エチル- $H$ -ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1 (2H) -オンに代えてステップ41-1で得られた1-シクロプロピル-3-エチル-5-ニトロ-1 $H$ -ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンを用い、溶媒としてジオキサンに代えてメタノールを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物83.2mg (収率61%)を得た。

【0233】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  6.96 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.43 (dd,  $J$  = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.37 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 3.83 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.58 (br s, 2H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 1.28 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.08 - 0.94 (m, 4H).

ステップ41-3: (1-シクロプロピル-3-エチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 $H$ -ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1 (2H) -オンに代えてステップ41-2で得られた5-アミノ-1-シクロプロピル-3-エチル-1 $H$ -ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物53.6mg (収率49%)を得た。

【0234】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.04 (s, 1H), 7.52 - 7.06 (m, 3H), 3.83 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.89 (tt,  $J$  = 7.0, 3.7 Hz, 1H), 1.18 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (td,  $J$  = 7.3, 5.0 Hz, 2H), 0.92 - 0.82 (m, 2H).

【実施例42】

(1-シクロプロピル-3-イソプロピル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 $H$ -ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物42) の製造

ステップ42-1: 1-シクロプロピル-3-イソプロピル-5-ニトロ-1 $H$ -ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンの作製

1-メチル-5-ニトロ-1 $H$ -ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンに代えてステップ40-3で得られた1-シクロプロピル-5-ニトロ-1 $H$ -ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンを用い、ヨウ化エチルに代えてヨウ化イソプロピルを用いることを除いて、実施例35のステップ35-1と同様に反応させ、表題化合物207.5mg (収率69%)を得た。

【0235】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J$  = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 5.27 (hept,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 3.18 (tt,  $J$  = 7.1, 3.7 Hz, 1H), 1.43 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6H), 1.13 (td,  $J$  = 7.4, 5.2 Hz, 2H), 0.98 - 0.90 (m, 2H).

ステップ42-2: 5-アミノ-1-シクロプロピル-3-イソプロピル- $H$ -ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1 (2H) -オンに代えてステップ42-1で得られた1-シクロプロピル-3-イソプロピル-5-ニトロ-1 $H$ -ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンを用い、溶媒としてジオキサンに代えてメタノールを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物114.5mg (収率62%)を得た。

【0236】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  6.97 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.52 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 6.43 (dd,  $J$  = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 4.65 (hept,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 2

10

20

30

40

50

H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.07 - 0.94 (m, 4H).

ステップ42-3: (1-シクロプロピル-3-イソプロピル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ42-2で得られた5-アミノ-1-シクロプロピル-3-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物39.8mg(収率26%)を得た。

【0237】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.96 (s, 1H), 7.39 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.58 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.87 (tt, J = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.01 (td, J = 7.2, 5.0 Hz, 2H), 0.90 - 0.82 (m, 2H).

10

【実施例43】

(3-(ジフルオロメチル)-1-イソプロピル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物43)の製造

ステップ43-1: N-イソプロピル-2, 4-ジニトロアニリンの作製

メチルアミンに代えてイソプロピルアミンを用いることを除いて、実施例17のステップ17-1と同様に反応させ、表題化合物2.02g(収率90%)を得た。

【0238】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (ddd, J = 9.6, 2.7, 0.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

20

ステップ43-2: N<sup>1</sup>-イソプロピル-4-ニトロベンゼン-1, 2-ジアミンの作製

N-メチル-2, 4-ジニトロアニリンに代えてステップ43-1で得られたN-イソプロピル-2, 4-ジニトロアニリンを用い、溶媒として水とメタノールの混合溶媒(1:1)を用いることを除いて、実施例17のステップ17-2と同様に反応させ、表題化合物1.08g(収率62%)を得た。

【0239】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.84 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.82 - 3.63 (m, J = 6.3 Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 1.29 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

30

ステップ43-3: 1-イソプロピル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

4-フルオロ-5-ニトロベンゼン-1, 2-ジアミンに代えてステップ43-2で得られたN-イソプロピル-4-ニトロベンゼン-1, 2-ジアミンを用いることを除いて、実施例9のステップ9-1と同様に反応させ、表題化合物1.15g(収率94%)を得た。

【0240】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.42 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.63 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

40

ステップ43-4: 3-ジフルオロメチル-1-イソプロピル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ43-3で得られた1-イソプロピル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例37のステップ37-1と同様に反応させ、表題化合物89.3mg(収率29%)を得た。

【0241】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.17 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.

50

3 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 57.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.68 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

ステップ43-5: 5-アミノ-3-ジフルオロメチル-1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ43-4で得られた3-ジフルオロメチル-1-エチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用い、溶媒としてジオキサンに代えてメタノールを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物67.2mg(収率84%)を得た。

【0242】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.53 (t, J = 58.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.49 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

ステップ43-6: (1-エチル-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ43-5で得られた5-アミノ-3-ジフルオロメチル-1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用い、溶媒として水を用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物53.6mg(収率60%)を得た。

【0243】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.10 (s, 1H), 7.69 (t, J = 57.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 4.59 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

[実施例44]

(1-エチル-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物44)の製造

ステップ44-1: N-メチル-3,5-ジニトロピリジン-2-アミンの作製

1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンに代えて2-クロロ-3,5-ジニトロピリジンを用いることを除いて、実施例17のステップ17-1と同様に反応させ、表題化合物1.62g(収率83%)を得た。

【0244】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ 9.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 1.2 Hz, 3H).

ステップ44-2: N<sup>1</sup>-メチル-5-ニトロピリジン-2,3-ジアミンの作製

N-メチル-2,4-ジニトロアニリンに代えてステップ44-1で得られたN-メチル-3,5-ジニトロピリジン-2-アミンを用いることを除いて、実施例17のステップ17-2と同様に反応させ、表題化合物1.14g(収率83%)を得た。

【0245】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.97 (d, J = 4.6 Hz, 3H).

ステップ44-3: 3-メチル-6-ニトロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンの作製

4-フルオロ-5-ニトロベンゼン-1,2-ジアミンに代えてステップ44-2で得られたN-メチル-5-ニトロピリジン-2,3-ジアミンを用いることを除いて、実施例9のステップ9-1と同様に反応させ、表題化合物669.7mg(収率53%)を得た。

【0246】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.69 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H).

ステップ44-4: 1-エチル-3-メチル-6-ニトロ-1H-イミダゾ[4,5-

10

20

30

40

50

## b] ピリジン-2 (3 H) -オンの作製

1-メチル-5-ニトロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3 H) -オンに代えてステップ 4 4-3 で得られた 3-メチル-6-ニトロ-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3 H) -オンを用いることを除いて、実施例 3 5 のステップ 3 5-1 と同様に反応させ、表題化合物 1 4 8 . 8 mg (収率 6 5 %) を得た。

【0 2 4 7】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  9.03 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 4.01 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.40 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H).

ステップ 4 4-5 : 6-アミノ-1-エチル-3-メチル-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3 H) -オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1 (2 H) -オンに代えてステップ 4 4-4 で得られた 1-エチル-3-メチル-6-ニトロ-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3 H) -オンを用い、溶媒としてジオキサンに代えてメタノールを用い、4 0 °C で反応させることを除いて、実施例 1 のステップ 1-2 と同様に反応させ、表題化合物 9 2 . 8 mg (収率 7 4 %) を得た。

【0 2 4 8】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  7.56 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 3.88 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.31 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

ステップ 4 4-6 : (1-シクロプロピル-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1 (2 H) -オンに代えてステップ 4 4-5 で得られた 6-アミノ-1-エチル-3-メチル-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3 H) -オンを用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-3 と同様に反応させ、表題化合物 4 5 . 8 mg (収率 3 1 %) を得た。

【0 2 4 9】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.10 (s, 1H), 8.16 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 3.92 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.33 (s, 4H), 1.20 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

[実施例 4 5]

(1-イソプロピル-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 4 5) の製造

ステップ 4 5-1 : 1-イソプロピル-3-メチル-6-ニトロ-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3 H) -オンの作製

1-メチル-5-ニトロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3 H) -オンに代えて実施例 4 4 のステップ 4 4-3 で得られた 3-メチル-6-ニトロ-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3 H) -オンを用いることを除いて、実施例 3 5 のステップ 3 5-1 と同様に反応させ、表題化合物 9 8 . 5 mg (収率 4 0 %) を得た。

【0 2 5 0】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  9.01 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 4.76 (hept,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.57 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6H).

ステップ 4 5-2 : 6-アミノ-1-イソプロピル-3-メチル-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3 H) -オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1 (2 H) -オンに代えてステップ 4 5-1 で得られた 1-イソプロピル-3-メチル-6-ニトロ-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3 H) -オンを用い、溶媒としてジオキサンに代えて酢酸エチルを用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-2 と同様に反応させ、表題化合物 6 4 . 1 mg (収率 8 1 %) を得た。

【0 2 5 1】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  7.55 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 2.2

10

20

30

40

50

Hz, 1H), 4.71 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

ステップ45-3: (1-イソプロピル-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1 (2H) -オンに代えてステップ45-2で得られた5-アミノ-1-シクロプロピル-3-エチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物8.6mg (収率9%)を得た。

【0252】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.10 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.64 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[実施例46]

(1-(ジフルオロメチル)-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物46) の製造

ステップ46-1: 1-ジフルオロメチル-3-メチル-6-ニトロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H) -オンの作製

1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンに代えて実施例44のステップ44-3で得られた3-メチル-6-ニトロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H) -オンを用いることを除いて、実施例37のステップ37-1と同様に反応させ、表題化合物58.5mg (収率46%)を得た。

【0253】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 57.4 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H).

ステップ46-2: 6-アミノ-1-ジフルオロメチル-3-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H) -オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1 (2H) -オンに代えてステップ46-1で得られた1-ジフルオロメチル-3-メチル-6-ニトロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H) -オンを用い、溶媒としてジオキサンに代えてメタノールを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物121.1mg (収率88%)を得た。

【0254】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 58.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.42 (s, 3H).

ステップ46-3: (1-ジフルオロメチル-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1 (2H) -オンに代えてステップ46-2で得られた6-アミノ-1-ジフルオロメチル-3-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H) -オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物57.3mg (収率81%)を得た。

【0255】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 57.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H).

[実施例47]

(3-メチル-2-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物47) の製造

ステップ47-1: 3-メチル-6-ニトロ-1-フェニル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H) -オンの作製

実施例 44 のステップ 44-3 で得られた 3-メチル-6-ニトロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H)-オン (50 mg, 0.26 mmol)、炭酸カリウム (71.2 mg, 0.52 mmol)、ヨウ化銅 (9.8 mg, 0.052 mmol)、及びトランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン (13.5 mg, 0.10 mmol) を DMSO に溶解し、その後ヨウ化ベンゼン (28.7 mg, 0.26 mmol) を DMSO に溶解して徐々に添加した。その反応混合物を 130 °C に加熱して 14 時間攪拌した。反応終了後に、飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過した。濾過液を減圧濃縮し、濃縮液をカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 36.6 mg (収率 52%) を得た。

【0256】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.05 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 5.7$  Hz, 4H), 7.58 - 7.47 (m, 1H), 3.50 (s, 3H).

ステップ 47-2: 6-アミノ-3-メチル-1-フェニル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1 (2H)-オンに代えてステップ 47-1 で得られた 3-メチル-6-ニトロ-1-フェニル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H)-オンを用い、溶媒としてジオキサンに代えて DMF を用い、60 °C で反応させることを除いて、実施例 1 のステップ 1-2 と同様に反応させ、表題化合物 18.2 mg (収率 34%) を得た。

【0257】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.61 - 7.49 (m, 4H), 7.46 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 6.73 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.32 (s, 3H).

ステップ 47-3: (1-ジフルオロメチル-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1 (2H)-オンに代えてステップ 47-2 で得られた 6-アミノ-3-メチル-1-フェニル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H)-オンを用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1-3 と同様に反応させ、表題化合物 14.0 mg (収率 58%) を得た。

【0258】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  11.91 (s, 1H), 8.26 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 4H), 7.53 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.48 (tt,  $J = 6.1, 2.2$  Hz, 1H), 3.48 (s, 3H).

【実施例 48】

(3-エチル-1-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 48) の製造

ステップ 48-1: N-エチル-3, 5-ジニトロピリジン-2-アミンの作製

1-クロロ-2, 4-ジニトロベンゼンに代えて 2-クロロ-3, 5-ジニトロピリジンを用い、メチルアミンに代えてエチルアミンを用いることを除いて、実施例 17 のステップ 17-1 と同様に反応させ、表題化合物 1.66 g (収率 79%) を得た。

【0259】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  9.26 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 9.22 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 3.80 (qd,  $J = 7.2, 5.6$  Hz, 2H), 1.37 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

ステップ 48-2: N<sup>1</sup>-エチル-5-ニトロピリジン-2, 3-ジアミンの作製

N-メチル-2, 4-ジニトロアニリンに代えてステップ 48-1 で得られた N-エチル-3, 5-ジニトロピリジン-2-アミンを用い、溶媒としてメタノールと水の混合溶媒 (1:1) を用いることを除いて、実施例 17 のステップ 17-2 と同様に反応させ、表題化合物 1.15 g (収率 80%) を得た。

【0260】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  8.74 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.61 (qd,  $J = 7.2, 5.4$  Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 1.31 (t,  $J =$

10

20

30

40

50

7.2 Hz, 3H).

ステップ48-3: 3-エチル-6-ニトロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンの作製

4-フルオロ-5-ニトロベンゼン-1, 2-ジアミンに代えてステップ48-2で得られたN-エチル-5-ニトロピリジン-2, 3-ジアミンを用いることを除いて、実施例9のステップ9-1と同様に反応させ、表題化合物891.8mg(収率68%)を得た。

【0261】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.69 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

ステップ48-4: 3-エチル-1-メチル-6-ニトロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンの作製

1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ48-3で得られた3-エチル-6-ニトロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンを用い、ヨウ化エチルに代えてヨウ化メチルを用いることを除いて、実施例35のステップ35-1と同様に反応させ、表題化合物127.8mg(収率80%)を得た。

【0262】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

20

ステップ48-5: 6-アミノ-3-エチル-1-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ48-4で得られた3-エチル-1-メチル-6-ニトロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンを用い、溶媒としてジオキサンに代えて酢酸エチルを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物94.8mg(収率87%)を得た。

【0263】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

30

ステップ48-6: (3-エチル-1-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ48-5で得られた6-アミノ-3-エチル-1-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物61.6mg(収率46%)を得た。

【0264】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.96 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[実施例49]

(3-エチル-1-イソプロピル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物49)の製造

40

ステップ49-1: 3-エチル-1-イソプロピル-6-ニトロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンの作製

ヨウ化メチルに代えてヨウ化イソプロピルを用いることを除いて、実施例48のステップ48-4と同様に反応させ、表題化合物108.3mg(収率45%)を得た。

【0265】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.77 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

50

ステップ49-2: 6-アミノ-3-エチル-1-イソプロピル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ49-1で得られた3-エチル-1-イソプロピル-6-ニトロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンを用い、溶媒としてジオキサンに代えて酢酸エチルを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物75.2mg(収率82%)を得た。

【0266】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d_3$ )  $\delta$  7.54 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 4.71 (hept,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 3.97 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 1.48 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6H), 1.34 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

10

ステップ49-3: (3-エチル-1-イソプロピル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ49-2で得られた6-アミノ-3-エチル-1-イソプロピル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンを用い、溶媒として水を用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物43.5mg(収率42%)を得た。

【0267】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  11.89 (s, 1H), 8.16 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 4.72 (hept,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 3.95 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.52 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6H), 1.30 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

20

[実施例50]

(1-(ジフルオロメチル)-3-エチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物50)の製造

ステップ50-1: 1-ジフルオロメチル-3-エチル-6-ニトロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンの作製

1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えて実施例48のステップ48-3で得られた3-エチル-6-ニトロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例37のステップ37-1と同様に反応させ、表題化合物129.6mg(収率70%)を得た。

30

【0268】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.12 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 8.26 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (t,  $J$  = 57.4 Hz, 1H), 3.97 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

ステップ50-2: 6-アミノ-1-ジフルオロメチル-3-エチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ50-1で得られた1-ジフルオロメチル-3-エチル-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物103.7mg(収率90%)を得た。

40

【0269】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.67 (t,  $J$  = 58.2 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.81 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

ステップ50-3: (3-ジフルオロメチル-1-エチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ50-2で得られた6-アミノ-1-ジフルオロメチル-3-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3

50

H) -オンを用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1 - 3 と同様に反応させ、表題化合物 6 9 . 3 m g (収率 8 0 %) を得た。

【 0 2 7 0 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 57.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.90 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[実施例 5 1]

(3-シクロプロピル-1-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 5 1) の製造

ステップ 5 1 - 1 : N-シクロプロピル-3, 5-ジニトロピリジン-2-アミンの作製

10

1-クロロ-2, 4-ジニトロベンゼンに代えて2-クロロ-3, 5-ジニトロピリジンをうい、メチルアミンに代えてシクロプロピルアミンをういことを除いて、実施例 1 7 のステップ 1 7 - 1 と同様に反応させ、表題化合物 1 . 9 9 g (収率 9 0 %) を得た。

【 0 2 7 1 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 3.21 (ddt, J = 11.1, 7.1, 3.9 Hz, 1H), 1.11 - 0.97 (m, 2 H), 0.80 - 0.64 (m, 2H).

ステップ 5 1 - 2 : N<sup>2</sup>-シクロプロピル-5-ニトロピリジン-2, 3-ジアミンの作製

20

N-メチル-2, 4-ジニトロアニリンに代えてステップ 5 1 - 1 で得られたN-シクロプロピル-3, 5-ジニトロピリジン-2-アミンをうい、溶媒としてメタノールと水の混合溶媒 (1 : 1) をういことを除いて、実施例 1 7 のステップ 1 7 - 2 と同様に反応させ、表題化合物 1 . 3 3 g (収率 7 8 %) を得た。

【 0 2 7 2 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.93 (tq, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 0.84 - 0.71 (m, 2H), 0.57 - 0.45 (m, 2H).

ステップ 5 1 - 3 : 3-シクロプロピル-6-ニトロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3 H) -オンの作製

30

4-フルオロ-5-ニトロベンゼン-1, 2-ジアミンに代えてステップ 5 1 - 2 で得られたN<sup>2</sup>-シクロプロピル-5-ニトロピリジン-2, 3-ジアミンをういことを除いて、実施例 9 のステップ 9 - 1 と同様に反応させ、表題化合物 1 . 1 6 g (収率 7 7 %) を得た。

【 0 2 7 3 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.56 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.07 - 2.92 (m, 1H), 1.17 - 0.78 (m, 4H).

ステップ 5 1 - 4 : 3-シクロプロピル-1-メチル-6-ニトロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3 H) -オンの作製

40

1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3 H) -オンに代えてステップ 5 1 - 3 で得られた3-シクロプロピル-6-ニトロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3 H) -オンをうい、ヨウ化エチルに代えてヨウ化メチルをういことを除いて、実施例 3 5 のステップ 3 5 - 1 と同様に反応させ、表題化合物 1 7 2 . 0 m g (収率 8 0 %) を得た。

【 0 2 7 4 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 1.11 - 0.99 (m, 4H).

ステップ 5 1 - 5 : 6-アミノ-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3 H) -オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1 (2 H) -オンに代えてステップ 5 1 - 4 で得られた3-シクロプロピル-1-メチル-6-ニトロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2

50

(3H) -オンを用い、溶媒としてジオキサンに代えてメタノールを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物89.3mg (収率78%)を得た。

【0275】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.86 (tt, J = 7.2, 3.5 Hz, 1H), 1.04 - 0.85 (m, 4H).

ステップ51-6: (3-シクロプロピル-1-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ51-5で得られた6-アミノ-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物25.6mg (収率20%)を得た。

【0276】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.94 (td, J = 6.8, 3.6 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 7.5 Hz, 4H).

[実施例52]

(3-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物52)の製造

ステップ52-1: 3-シクロプロピル-1-エチル-6-ニトロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンの作製

1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ51-3で得られた3-シクロプロピル-6-ニトロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例35のステップ35-1と同様に反応させ、表題化合物179.5mg (収率79%)を得た。

【0277】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ Chloroform-d δ 9.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.07 (tt, J = 6.6, 4.1 Hz, 1H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.29 - 1.09 (m, 4H).

ステップ52-2: 6-アミノ-3-シクロプロピル-1-エチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ52-1で得られた3-シクロプロピル-1-エチル-6-ニトロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンを用い、溶媒としてジオキサンに代えてメタノールを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物112.0mg (収率71%)を得た。

【0278】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.84 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.93 (tt, J = 6.4, 4.1 Hz, 1H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (dddt, J = 7.0, 4.5, 2.8, 1.2 Hz, 4H).

ステップ52-3: (3-シクロプロピル-1-エチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ52-2で得られた6-アミノ-3-シクロプロピル-1-エチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物66.2mg (収率44%)を得た。

【0279】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.11 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58

10

20

30

40

50

(d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 3.88 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.95 (td,  $J = 7.0, 3.6$  Hz, 1H), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.00 (ddt,  $J = 9.9, 5.2, 2.7$  Hz, 4H).

[実施例 53]

(3-シクロプロピル-1-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物53)の製造

ステップ53-1: 3-シクロプロピル-1-イソプロピル-6-ニトロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンの作製

1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンに代えてステップ51-3で得られた3-シクロプロピル-6-ニトロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンを用い、ヨウ化エチルに代えてヨウ化イソプロピルを用いることを除いて、実施例35のステップ35-1と同様に反応させ、表題化合物187.7mg(収率76%)を得た。

[0280]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  Chloroform- $d$ )  $\delta$  9.02 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 4.74 (hept,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.06 (tt,  $J = 6.7, 4.1$  Hz, 1H), 1.56 (d,  $J = 7.1$  Hz, 6H), 1.24 - 1.12 (m, 4H).

ステップ53-2: 6-アミノ-3-シクロプロピル-1-イソプロピル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ53-1で得られた3-シクロプロピル-1-イソプロピル-6-ニトロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンを用い、溶媒としてジオキサンに代えてメタノールを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物130.9mg(収率79%)を得た。

[0281]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.58 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 4.69 (hept,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.92 (tt,  $J = 6.5, 4.1$  Hz, 1H), 1.47 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 1.10 (dddd,  $J = 9.7, 4.2, 2.6, 1.2$  Hz, 4H).

ステップ53-3: (3-シクロプロピル-1-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1(2H)-オンに代えてステップ53-2で得られた6-アミノ-3-シクロプロピル-1-イソプロピル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンを用い、溶媒として水を用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物22.9mg(収率34%)を得た。

[0282]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.13 (s, 1H), 8.14 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 4.61 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.03 - 2.79 (m, 1H), 1.42 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.08 - 0.91 (m, 4H).

[実施例 54]

(3-イソプロピル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物54)の製造

ステップ54-1: N-イソプロピル-3,5-ジニトロピリジン-2-アミンの作製

1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンに代えて2-クロロ-3,5-ジニトロピリジンを用い、メチルアミンに代えてイソプロピルアミンを用いることを除いて、実施例17のステップ17-1と同様に反応させ、表題化合物2.07g(収率93%)を得た。

[0283]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  9.25 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 9.22 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 4.62 (dh,  $J = 7.6, 6.6$  Hz, 1H), 1.37 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H).

ステップ 5 4 - 2 : N<sup>2</sup>-イソプロピル-5-ニトロピリジン-2, 3-ジアミンの作製  
N-メチル-2, 4-ジニトロアニリンに代えてステップ 5 4 - 1 で得られた N-イソ  
プロピル-3, 5-ジニトロピリジン-2-アミンを用い、溶媒としてメタノールと水の  
混合溶媒 (1 : 1) を用いることを除いて、実施例 1 7 のステップ 1 7 - 2 と同様に反応  
させ、表題化合物 1 . 0 7 g (収率 5 9 %) を得た。

【0 2 8 4】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.39 - 4.26 (m, J = 6.6 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

ステップ 5 4 - 3 : 3-イソプロピル-6-ニトロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピ  
リジン-2 (3H) -オンの作製

4-フルオロ-5-ニトロベンゼン-1, 2-ジアミンに代えてステップ 5 4 - 2 で得  
られた N<sup>2</sup>-イソプロピル-5-ニトロピリジン-2, 3-ジアミンを用いることを除い  
て、実施例 9 のステップ 9 - 1 と同様に反応させ、表題化合物 1 . 0 8 g (収率 9 1 %) を得た。

【0 2 8 5】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.69 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

ステップ 5 4 - 4 : 3-イソプロピル-1-メチル-6-ニトロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピ  
リジン-2 (3H) -オンの作製

1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンに代え  
てステップ 5 4 - 3 で得られた 3-イソプロピル-6-ニトロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピ  
リジン-2 (3H) -オンを用い、ヨウ化エチルに代えてヨウ化メチルを用いる  
ことを除いて、実施例 3 5 のステップ 3 5 - 1 と同様に反応させ、表題化合物 1 4 3 . 5  
mg (収率 6 7 %) を得た。

【0 2 8 6】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.88 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

ステップ 5 4 - 5 : 6-アミノ-3-イソプロピル-1-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピ  
リジン-2 (3H) -オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1 (2H) -オンに代えてステップ 5 4 - 4 で得られた 3-  
イソプロピル-1-メチル-6-ニトロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H) -  
オンを用い、溶媒としてジオキサンに代えてメタノールを用いることを除いて、  
実施例 1 のステップ 1 - 2 と同様に反応させ、表題化合物 9 7 . 2 mg (収率 7 8 %) を  
得た。

【0 2 8 7】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.55 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

ステップ 5 4 - 6 : (3-イソプロピル-1-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-  
1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1 (2H) -オンに代えてステップ 5 4 - 5 で得られた 6-  
アミノ-3-イソプロピル-1-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H) -  
オンを用いることを除いて、実施例 1 のステップ 1 - 3 と同様に反応させ、表題  
化合物 1 0 3 . 5 mg (収率 7 7 %) を得た。

【0 2 8 8】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.18 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.66 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[実施例 5 5]

(1-エチル-3-イソプロピル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピ  
リジン-6-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 5 5) の

10

20

30

40

50

## 製造

ステップ55-1: 1-エチル-3-イソプロピル-6-ニトロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H) -オンの作製

1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オンに代えてステップ54-3で得られた3-イソプロピル-6-ニトロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H) -オンを用いることを除いて、実施例35のステップ35-1と同様に反応させ、表題化合物194. 1mg (収率86%) を得た。

【0289】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.87 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

10

ステップ55-2: 6-アミノ-1-エチル-3-イソプロピル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H) -オンの作製

7-ニトロイソキノリン-1 (2H) -オンに代えてステップ55-1で得られた1-エチル-3-イソプロピル-6-ニトロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H) -オンを用い、溶媒としてジオキサンに代えてメタノールを用いることを除いて、実施例1のステップ1-2と同様に反応させ、表題化合物27. 4mg (収率16%) を得た。

【0290】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.55 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 3.75 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

20

ステップ55-3: (1-エチル-3-イソプロピル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

7-アミノイソキノリン-1 (2H) -オンに代えてステップ55-2で得られた6-アミノ-1-エチル-3-イソプロピル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H) -オンを用いることを除いて、実施例1のステップ1-3と同様に反応させ、表題化合物5. 7mg (収率15%) を得た。

【0291】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.17 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.65 (h, J = 7.0 Hz, 1H), 3.90 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

30

[実施例56]

(1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) (メチル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物56) の製造

窒素下にて、実施例22で準備した(1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (100mg, 0. 39mmol) をジメチルホルムアミドに溶解し、常温でカリウム *tert*-ブトキシド (66mg, 0. 59mmol) を添加し、その後ヨウ化メタン (122μL, 1. 97mmol) を添加した。その反応混合物を60℃で4時間攪拌した。反応終了後に、蒸留水と酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過した。濾過液を減圧濃縮し、濃縮液をカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物41mg (収率38%) を得た。

40

【0292】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.48 - 7.15 (m, 3H), 4.10 - 3.84 (m, 3H), 3.35 (s, 6H).

[実施例57]

アセチル(1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物57) の製造

実施例22で準備した(1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベ

50

ンゾ [d] イミダゾール-5-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (150 mg, 0.59 mmol) と KOH (36 mg, 0.65 mmol) をメタノールに溶解し、その後常温で3時間攪拌した。反応終了後に、溶媒を減圧濃縮し、エーテルを用いて固体化した。生成された固体 (170 mg, 0.58 mmol) とトリエチルアミン (40  $\mu$ L, 0.29 mmol) をアセトニトリルに溶解し、その後塩化アセチル (103  $\mu$ L, 1.45 mmol) を添加して常温で4時間攪拌した。反応終了後に、蒸留水と酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過した。濾過液を減圧濃縮し、その後エーテルで固体化し、次いで濾過した。濾過液を再び減圧濃縮し、その後ヘキサンで固体化して表題化合物 43 mg (収率 25%) を得た。

【0293】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.07 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J$  = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

【製剤例】

一方、本発明による化学式 (1) で表される新規化合物は、目的に応じて様々な形態に製剤化することができる。以下、本発明による化学式 (1) で表される化合物を活性成分として含有するいくつかの製剤化方法を例示するが、本発明がこれらに限定されるものではない。

【0294】

製剤例 1：直接加圧による錠剤の製造

実施例 1～57 で作製した活性成分 5.0 mg を篩にかけ、その後ラクトース 14.1 mg、クロスボドン USNF 0.8 mg 及びステアリン酸マグネシウム 0.1 mg を混合し、加圧して錠剤として製造した。

【0295】

製剤例 2：湿式造粒による錠剤の製造

実施例 1～57 で作製した活性成分 5.0 mg を篩にかけ、その後ラクトース 16.0 mg 及びデンプン 4.0 mg と混合した。ポリソルベート 80 0.3 mg を純水に溶解し、その後前記混合物にこの溶液を適量添加して微粒化した。乾燥後に微粒を篩にかけ、コロイド性二酸化ケイ素 (silicon dioxide) 2.7 mg 及びステアリン酸マグネシウム 2.0 mg と混合し、微粒を加圧して錠剤として製造した。

【0296】

製剤例 3：粉末及びカプセル剤の製造

実施例 1～57 で作製した活性成分 5.0 mg を篩にかけ、その後ラクトース 14.8 mg、ポリビニルピロリドン 10.0 mg 及びステアリン酸マグネシウム 0.2 mg と共に混合した。混合物を適切な装置にて No.5 硬質ゼラチンカプセルに充填し、カプセル剤として製造した。

【0297】

製剤例 4：注射剤の製造

実施例 1～57 で作製した活性成分 100 mg を含有し、その他にマンニトール 180 mg、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  26 mg 及び蒸留水 2974 mg をさらに含有する注射剤として製造した。

【0298】

実験例 1：細胞モデルを用いたタウ凝集阻害物質の選択

新たなタウ凝集阻害物質を選択するために、生きた細胞内におけるタウオリゴマー形成の観察が容易なタウ-BiFC細胞モデルを用いた。タウ-BiFC細胞を384ウェルプレートに分注し、翌日、タウキナーゼPKAを活性化してタウ凝集を誘導する化合物であるForskolin (処理濃度30  $\mu$ M) と共に、実施例 1～57 で作製した化合物を用いて、それぞれ1、3及び10  $\mu$ Mの濃度で処理した。48時間後に、Hoechst (処理濃度2  $\mu$ g/mL) を用いて細胞内の核を染色し、Operetta (PerkinElmer) を用いて自動でBiFC蛍光強度を数値化し、全プレートにおいて各ウェル内の染色された核を計数した。タウ凝集を誘導するForskolinでのみ処理したグループ

10

20

30

40

50

を100%のタウ凝集状態の基準とし、「本発明の実施例で合成した化合物によるBiFC蛍光強度／（タウ凝集を誘導するForskolinでのみ処理した対照群の蛍光強度－未処理対照群の蛍光強度）×100」の式によりその効果を確認した。また、新たに合成された化合物により誘導された細胞毒性の程度も、Forskolinでのみ処理したグループを100%の生存率の基準とし、「（化合物で処理したグループの染色された核の数／Forskolinで処理したグループの染色された核の数）×100」の式により化合物の細胞毒性値を算出した。処理結果から、化合物処理濃度10μMにおける70%以上のタウ凝集抑制及び100%の細胞生存率をボーダーラインとし、細胞内のタウ凝集を阻害する物質を一連の候補群から選択した。

【0299】

実験例2：新規化合物の濃度依存的タウ凝集阻害効果の確認

実験例1で選択した化合物の各濃度におけるタウ凝集阻害効果を確認するために、タウ凝集誘導物質であるForskolin（処理濃度30μM）と共に、選択した化合物を用いてそれぞれ0.03、0.1、0.3、1、3、10及び30μMの濃度でタウーBiFC細胞を処理した。48時間後に、細胞イメージを確認してタウ凝集反応及び細胞毒性の程度を分析した。化合物のIC<sub>50</sub>及び毒性（toxicity）は、Prismソフトウェア（GraphPad）の非線形回帰分析（nonlinear regression analysis）法で分析した。代表的な化合物の算出結果を表2に示す。

【0300】

10

20

30

40

50

【表 2】

| 化合物# | Tau BiFC in cells     |                       |                    |
|------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
|      | IC <sub>50</sub> (μM) | Response<br>(%@10 μM) | 細胞生存率<br>(%@10 μM) |
| 1    | 0.13                  | 0                     | 152.9              |
| 2    | N. D.                 | 0                     | 57.5               |
| 3    | 0.2                   | 0                     | 112                |
| 4    | 1.8                   | 0                     | 99.3               |
| 5    | N. D.                 | 0                     | 41.4               |
| 6    | 0.7                   | 0                     | 118.1              |
| 7    | 0.2                   | 0                     | 101.9              |
| 8    | 0.43                  | 0                     | 152.5              |
| 9    | 0.17                  | 0                     | 155.3              |
| 10   | 0.3                   | 0                     | 145.3              |
| 11   | 0.1                   | 0                     | 142.3              |
| 12   | 0.87                  | 0                     | 145.2              |
| 13   | 0.2                   | 0.8                   | 115.8              |
| 14   | 0.06                  | 0                     | 129.1              |
| 15   | 8.4                   | 5.5                   | 127.7              |
| 16   | 0.6                   | 0                     | 129.8              |
| 17   | 1.2                   | 0                     | 94.38              |
| 18   | 0.04                  | 0                     | 110.7              |
| 19   | 0.1                   | 0                     | 125.3              |
| 20   | 0.1                   | 0                     | 106                |
| 21   | 0.6                   | 0                     | 135                |
| 22   | 0.2                   | 0                     | 120.7              |
| 23   | 0.1                   | 0                     | 117                |
| 24   | 0.2                   | 0                     | 125.1              |
| 25   | 0.02                  | -16                   | 118                |

【0301】

10

20

30

40

50

|    |       |     |     |
|----|-------|-----|-----|
| 26 | 0.77  | -5  | 120 |
| 27 | 0.01  | -41 | 115 |
| 28 | -     | 13  | 134 |
| 29 | 0.07  | -31 | 133 |
| 30 | -     | 36  | 127 |
| 31 | -     | 47  | 119 |
| 32 | -     | 38  | 132 |
| 33 | 0.005 | -43 | 114 |
| 34 | 0.05  | -45 | 120 |
| 35 | 0.01  | -44 | 130 |
| 36 | 0.02  | -57 | 104 |
| 37 | 0.2   | -49 | 121 |
| 38 | 0.03  | -31 | 106 |
| 39 | 0.01  | -45 | 106 |
| 40 | 0.03  | -38 | 122 |
| 41 | 0.02  | -54 | 112 |
| 42 | 0.08  | -52 | 124 |
| 43 | 0.01  | -49 | 96  |
| 44 | -     | 10  | 138 |
| 45 | 0.2   | -24 | 113 |
| 46 | -     | 23  | 131 |
| 47 | -     | 13  | 117 |
| 48 | 0.06  | -18 | 143 |
| 49 | 0.05  | -34 | 139 |
| 50 | -     | 2   | 119 |
| 51 | 0.66  | -11 | 137 |
| 52 | 0.20  | -30 | 133 |
| 53 | 0.16  | -39 | 125 |

10

20

30

40

## 【0302】

|    |      |     |     |
|----|------|-----|-----|
| 54 | 0.30 | -38 | 118 |
| 55 | 0.11 | -32 | 124 |

N. D. : N o t D e t e r m i n e d

## 【0303】

実験例3：新規化合物のCYP同酵素活性抑制効果

50

実施例 1～57 で作製した化合物による CYP 同酵素活性抑制効果を確認した。具体的には、ヒト肝ミクロソーム (0.25 mg/mL)、0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.4)、5 種の薬物代謝酵素の基質薬物カクテル (Phenacetin 50  $\mu$ M、Diclofenac 10  $\mu$ M、S-mephenytoin 100  $\mu$ M、Dextromethorphan 5  $\mu$ M、及び Midazolam 2.5  $\mu$ M)、並びに化合物をそれぞれ 0 又は 10  $\mu$ M の濃度で添加し、37°C で予め 5 分間培養し、その後 NADPH generation system 溶液を添加し、37°C でさらに 15 分間培養した。その後、内部標準物質 (Terfenadine) を含むアセトニトリル溶液を添加して反応を終結し、5 分間遠心分離 (14,000 rpm, 4°C) し、次いで上清を LC-MS/MS システムに注入して基質薬物の代謝物を同時に分析することにより、薬物代謝酵素阻害能を評価した。

10

【0304】

前記反応により生成された各 CYP 同酵素指標薬物の代謝物は、Shimadzu Nexera XR システム及び TSQ Vantage (Thermo) を用いて分析した。HPLC カラムとしては、Kinetex C18 (2.1  $\times$  100 mm, 2.6  $\mu$ m, 粒子サイズ; Phenomenex, USA) を用い、移動相としては、(A) 0.1% ギ酸含有蒸留水、及び (B) 0.1% ギ酸含有アセトニトリルを用い、表 3 に示す勾配プログラムを用いた。

【0305】

【表 3】

| 時間 (分) | 流速 (mL/分) | %A  | %B |
|--------|-----------|-----|----|
| 0      | 0.3       | 100 | 0  |
| 1.0    | 0.3       | 60  | 40 |
| 4.0    | 0.3       | 50  | 50 |
| 4.1    | 0.3       | 100 | 0  |
| 7.0    | 0.3       | 100 | 0  |

20

【0306】

生成された代謝物は MRM (multiple Reaction Monitoring) 定量モードを用いて定量し、データ分析には Xcalibur (version 1.6.1) を用いた。本発明の実施例で作製した新規化合物の CYP 同酵素活性抑制効果を確認するために、化合物を添加していない対照群 (control) における CYP 同酵素の活性率を表 4 に示す。

30

【0307】

40

50

【表 4】

| 化合物# | CYP1A<br>2 | CYP2C<br>9 | CYP2C<br>19 | CYP2D<br>6 | CYP3A<br>4 |
|------|------------|------------|-------------|------------|------------|
| 2    | 43.5       | 77.9       | 79.2        | 94.3       | 89         |
| 3    | 50.2       | 78.5       | 98.2        | >100       | >100       |
| 4    | 85.3       | 59.3       | 89.7        | 91.1       | 81.6       |
| 5    | 70.7       | 29.1       | >100        | 93.1       | 88.6       |
| 6    | 68.3       | 8.7        | 37.8        | 85.4       | 81.4       |
| 7    | 33.2       | 29.8       | 65.1        | 86.2       | 72         |
| 10   | 94.2       | >100       | 94.6        | >100       | >100       |
| 11   | 73.7       | 45.8       | 88.4        | >100       | >100       |
| 12   | 99.6       | 93.4       | 92.2        | >100       | >100       |
| 13   | 79         | 23.3       | 55.2        | 99.4       | 92.7       |
| 14   | 81.6       | 19.5       | 68.8        | 85.6       | 91.2       |
| 15   | 87.3       | 59.4       | 90.3        | >100       | 98.3       |
| 16   | 91.5       | 54.9       | 90.8        | >100       | 99.8       |
| 17   | 32.1       | 81.2       | 80.4        | 87.1       | 89         |
| 18   | 81.4       | 7.5        | 63.2        | 88.1       | 78.3       |
| 19   | 52.5       | 23.3       | 75.7        | 40.5       | 81.8       |
| 20   | 87.3       | 32.3       | 85.7        | 98.1       | 98.8       |
| 21   | 79.6       | 64.4       | 83.7        | 89.1       | 90.4       |
| 22   | 93.5       | 99         | >100        | >100       | >100       |
| 23   | 83.2       | 46.4       | 69.7        | 95.3       | 79.6       |
| 24   | 32.8       | 40.6       | 73.9        | 82.5       | 78.1       |
| 27   | 58.7       | 33.6       | 96.3        | 86.7       | 73.6       |
| 29   | 97.3       | 4.7        | 91.3        | 94.2       | >100       |
| 33   | 37.8       | 69.9       | >100        | >100       | 97.6       |
| 34   | >100       | 41.9       | 88.8        | 99.1       | 90.2       |
| 35   | 93.1       | 72.5       | 100         | >100       | >100       |

【0308】

10

20

30

40

50

|    |      |      |      |      |      |
|----|------|------|------|------|------|
| 36 | 93.7 | 36.6 | 89.5 | >100 | 95.8 |
| 37 | 64.6 | 29.2 | 90.7 | >100 | 96.7 |
| 38 | 98.9 | 92.6 | >100 | >100 | >100 |
| 42 | 91.9 | 59.6 | >100 | >100 | 93.5 |
| 43 | 61.7 | 14.1 | 60.2 | 82.2 | 72.6 |
| 48 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 |
| 53 | >100 | 75.3 | >100 | >100 | 97.8 |
| 55 | 58.4 | 38.9 | 73.1 | 85.8 | 78   |

10

## 【0309】

実験例4：新規化合物の肝ミクロソーム安定性の確認

実施例1～57で作製した化合物による肝ミクロソーム安定性を確認した。具体的には、4種の肝ミクロソーム（ヒト、イヌ、ラット及びマウス、それぞれ0.5mg, mL）、0.1Mリン酸緩衝液（pH7.4）、化合物を1μMの濃度で添加し、37℃で予め5分間培養し、その後NADPH generation system溶液を添加し、37℃でさらに30分間培養した。その後、内部標準物質（chloropropamide）を含むアセトニトリル溶液を添加して反応を終結し、5分間遠心分離（14,000rpm, 4℃）し、次いで上清をLC-MS/MSシステムに注入して基質薬物を分析することにより、8種の化合物における代謝安定性を評価した。

20

## 【0310】

前記反応で残った基質の量は、Shimadzu Nexera XRシステム及びTSQ advantage（Thermo）を用いて分析した。HPLCカラムとしては、Kinetex XB-C18（2.1×100mm, 2.6μm, 粒子サイズ；Phenomenex, USA）を用い、移動相としては、（A）0.1%ギ酸含有蒸留水、及び（B）0.1%ギ酸含有アセトニトリルを用いた。データ分析には、Analyst software（version 1.6.3）及びXcalibur（version 1.6.1）を用いた。算出結果を表5に示す。

30

## 【0311】

40

50

【表 5】

| 化合物# | ヒト (%) | イヌ (%) | ラット (%) | マウス (%) |
|------|--------|--------|---------|---------|
| 2    | 27     | 2.5    | 88      | 63.4    |
| 3    | 57.4   | 6.4    | 44.4    | 10.1    |
| 4    | >100   | >100   | 94.5    | >100    |
| 5    | 98.1   | >100   | >100    | 92.9    |
| 6    | 94.2   | 95     | >100    | 87      |
| 7    | 96     | 95.7   | 89.7    | 93.3    |
| 10   | >100   | 98.1   | 92.7    | 92.6    |
| 11   | 96.1   | 63.1   | 82.8    | 63.9    |
| 12   | >100   | >100   | 94.9    | >100    |
| 13   | >100   | >100   | >100    | >100    |
| 14   | 98.3   | 73.3   | 87.1    | 59.6    |
| 15   | 74.2   | 97.1   | 92.5    | >100    |
| 16   | 98.9   | 95.7   | 89.1    | 81      |
| 17   | >100   | >100   | >100    | 95.7    |
| 18   | 85.1   | 93.8   | 70.8    | 71.3    |
| 19   | 99.7   | 80.4   | 69.7    | 58.7    |
| 20   | 98.1   | 95.6   | 73.3    | 73.1    |
| 21   | 73.9   | 72.1   | 79.8    | 71.8    |
| 22   | 80.6   | 92.2   | 91.6    | 63.1    |
| 23   | 83.1   | 86.1   | 77.7    | 72.4    |
| 24   | 88.2   | 88.1   | 86.8    | 84.1    |
| 29   | >100   | —      | 96.4    | 88.9    |
| 33   | 93.2   | —      | 85.5    | 78.7    |
| 34   | >100   | —      | 57.5    | 86.6    |
| 35   | 98.7   | —      | 86      | 87.1    |
| 36   | >100   | —      | 86.4    | 89.4    |
| 37   | 84.9   | —      | 58.5    | 75.7    |

【0312】

10

20

30

40

50

|     |        |   |        |        |
|-----|--------|---|--------|--------|
| 3 8 | 9 5    | — | 9 1. 8 | 8 1. 6 |
| 4 2 | 8 1. 7 | — | 7 8. 7 | 6 3. 4 |
| 4 3 | 8 1. 5 | — | 8 6. 2 | 5 8. 6 |
| 4 8 | 9 6. 7 | — | 9 6. 3 | >1 0 0 |
| 5 3 | 8 4. 6 | — | 8 2. 1 | 8 3. 5 |
| 5 5 | 8 5. 5 | — | 9 1. 8 | 8 7. 7 |

10

【 0 3 1 3 】

以上の説明から、本発明の属する技術分野の当業者であれば、本発明がその技術的思想や必須の特徴を変更することなく、他の具体的な形態で実施できることを理解するであろう。なお、前記実施例はあくまで例示的なものであり、限定的なものでないことを理解すべきである。本発明には、明細書ではなく請求の範囲の意味及び範囲とその等価概念から導かれるあらゆる変更や変形された形態が含まれるものと解釈すべきである。

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

|                |                          |                |                |                |
|----------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>C 0 7 D</b> | <b>471/04 (2006.01)</b>  | <b>C 0 7 D</b> | <b>471/04</b>  | <b>1 0 7 E</b> |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/423 (2006.01)</b>  | <b>A 6 1 K</b> | <b>31/423</b>  |                |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/428 (2006.01)</b>  | <b>A 6 1 K</b> | <b>31/428</b>  |                |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/4704 (2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>31/4704</b> |                |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/472 (2006.01)</b>  | <b>A 6 1 K</b> | <b>31/472</b>  |                |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/4184 (2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>31/4184</b> |                |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>43/00 (2006.01)</b>   | <b>A 6 1 P</b> | <b>43/00</b>   | <b>1 1 1</b>   |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>25/28 (2006.01)</b>   | <b>A 6 1 P</b> | <b>25/28</b>   |                |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>25/16 (2006.01)</b>   | <b>A 6 1 P</b> | <b>25/16</b>   |                |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>25/00 (2006.01)</b>   | <b>A 6 1 P</b> | <b>25/00</b>   |                |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>17/02 (2006.01)</b>   | <b>A 6 1 P</b> | <b>17/02</b>   |                |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>25/02 (2006.01)</b>   | <b>A 6 1 P</b> | <b>25/02</b>   |                |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>27/02 (2006.01)</b>   | <b>A 6 1 P</b> | <b>27/02</b>   |                |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>27/06 (2006.01)</b>   | <b>A 6 1 P</b> | <b>27/06</b>   |                |

- (72)発明者 イム, サン ミン  
大韓民国, 0 2 7 9 2, ソウル, ソンブックーク, ファランー口 1 4ーギル, 5
- (72)発明者 イム, ソンス  
大韓民国, 0 2 7 9 2, ソウル, ソンブックーク, ファランー口 1 4ーギル, 5
- (72)発明者 イ, ハウン  
大韓民国, 0 2 7 9 2, ソウル, ソンブックーク, ファランー口 1 4ーギル, 5
- (72)発明者 ソン, ウ スン  
大韓民国, 0 2 7 9 2, ソウル, ソンブックーク, ファランー口 1 4ーギル, 5
- (72)発明者 イ, ヘ ヨン  
大韓民国, 0 2 7 9 2, ソウル, ソンブックーク, ファランー口 1 4ーギル, 5

審査官 伊佐地 公美

- (56)参考文献 米国特許第0 9 9 6 2 3 8 4 (U S, B 1)  
特表2 0 1 3ー5 1 0 1 1 4 (J P, A)  
JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 2020年, Vol. 295, pp. 4001-4013  
Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry  
, 2007年, Vol. 46B, pp. 1873-1878
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)  
C 0 7 D  
A 6 1 K  
A 6 1 P  
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)