

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7510520号
(P7510520)

(45)発行日 令和6年7月3日(2024.7.3)

(24)登録日 令和6年6月25日(2024.6.25)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 255/66 (2006.01)

C 0 7 C 255/66

C S P

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 241/24 (2006.01)

C 0 7 D 241/24

C 0 7 D 213/77 (2006.01)

C 0 7 D 213/77

C 0 7 D 409/12 (2006.01)

C 0 7 D 409/12

請求項の数 12 (全168頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-577422(P2022-577422)

(86)(22)出願日 令和3年6月18日(2021.6.18)

(65)公表番号 特表2023-530343(P2023-530343
A)

(43)公表日 令和5年7月14日(2023.7.14)

(86)国際出願番号 PCT/KR2021/007694

(87)国際公開番号 WO2021/256902

(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 10-2020-0075042

(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 べ, 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

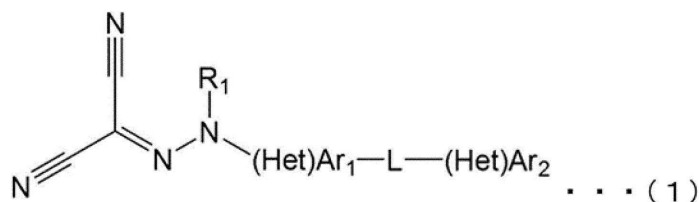
大韓民国, 02792, ソウル, ソンブ
クーク, ファランノ 14-ギル, 5
最終頁に続く(54)【発明の名称】 新規なリンカーで結合された少なくとも2種のアリール又はヘテロアリールを含むカルボ
ノヒドラゾノイルジシアニド化合物及びその用途

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記化学式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩であり、

【化1】



前記化学式(1)において、

Lは-NHCO-、-CONH-、-NH₂SO₂-、-SO₂NH-又は-(直鎖もしくは分枝鎖C₀-3アルキレン)'-O-(直鎖もしくは分枝鎖C₀-3アルキレン)''-であり、R₁は水素、C₁-6アルキル又はC₁-6アルキルカルボニルであり、(Het)Ar₁はC₆-10アリーレン又は5-10員ヘテロアリーレンであり、(Het)Ar₂はC₆-10アリール又は5-10員ヘテロアリールであり、前記C₆-10アリール(アリーレン)及び5-10員ヘテロアリール(ヘテロアリーレン)はそれぞれ独立して非置換又はC₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、ハロゲン、シアノ、C₁-6ハロアルキル及びC₁-6ハロアルコキシからなる群から選択される少なくとも

も1つで置換されたものであり、

前記化合物は、

1. (6-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
2. (4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
3. (2-フルオロ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
4. (2-メトキシ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
5. (2-クロロ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
6. (2-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
7. (3-フルオロ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
8. (3-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
9. メチル(3-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
10. (3-メトキシ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
11. (3-クロロ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
12. (5-メチル-6-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
13. (4-メチル-6-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
14. (5-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
15. (6-ベンズアミドピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
16. (6-(4-フルオロベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
17. (6-(2-フルオロベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
18. (6-(3-フルオロベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
19. (6-(3-フルオロ-5-メチルベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
20. (6-(2-フルオロ-3-メチルベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
21. (6-(4-フルオロ-3-メチルベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
22. (6-(3-フルオロ-4-メチルベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
23. (6-(4-メチルベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
24. (6-(3-メチルベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
25. (6-(2-メチルベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイ

10

20

30

40

50

ルジシアニド、

26. (6- (3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

27. (6- (4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

28. (6- (2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

29. (6- (ピリミジン-2-カルボキサミド) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

30. (6- (チオフェン-2-カルボキサミド) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

31. (6- (ベンゾ [d] チアゾール-2-カルボキサミド) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

32. (6- (キノキサリン-2-カルボキサミド) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

33. (2- (5-メチルピラジン-2-カルボキサミド) チアゾロ [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、

34. (6- (p-トリルカルバモイル) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

35. (6- (4-メトキシフェニルカルバモイル) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

36. (6- (5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

37. (6- (4-クロロフェニルカルバモイル) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

38. (6- (6-メチルピリジン-3-イルカルバモイル) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

39. (6- (5-メチルピリジン-3-イルカルバモイル) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

40. (6- (ピリジン-3-イルカルバモイル) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

41. (6- (6-メチルピラジン-2-イルカルバモイル) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

42. (6- (ピリミジン-5-イルカルバモイル) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

43. (6- (ピリミジン-2-イルカルバモイル) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

44. (4- (4-メトキシフェニルカルバモイル) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

45. (4- (5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

46. (4- (6-メチルピラジン-2-イルカルバモイル) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

47. (4- (6-メチルピリジン-3-イルカルバモイル) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

48. (4- (5-メチルピリジン-3-イルカルバモイル) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

49. (4- (ピリジン-3-イルカルバモイル) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

50. (4- (ピリミジン-5-イルカルバモイル) フェニル) カルボノヒドラゾノイ

10

20

30

40

50

ルジシアニド、

51. (2-メトキシ-4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

52. (3-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

53. (3-メチル-4-(6-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

54. (3-メチル-4-(6-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

55. (2-メチル-4-(6-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

10

56. (2-フルオロ-4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

57. (2-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

58. (6-(フェニルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

59. (6-(4-メトキシフェニルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

60. (6-(ピリジン-3-スルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

20

61. (6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

62. (6-(チオフェン-2-スルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

63. (6-(4-メチルフェニルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

64. (6-(4-フルオロフェニルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

65. (4-(N-(6-メチルピリジン-3-イル)スルファモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

30

66. (4-(N-(4-メトキシフェニル)スルファモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

67. (4-(N-(5-メチルピラジン-2-イル)スルファモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

68. (6-フェノキシピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

69. (6-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

70. (5-フェノキシピリジン-2-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

71. (3-フルオロ-4-フェノキシフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

40

72. (3-フルオロ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

73. (4-フェノキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

74. (3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

75. メチル(5-フェノキシピリジン-2-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

76. (6-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)(メチル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

50

77. (3-フルオロ-4-フェノキシフェニル) (メチル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

78. メチル (4-フェノキシ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

79. (3-メチル-4-(ピリジン-4-イルオキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

80. (3-フルオロ-4-(ピリジン-4-イルオキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

81. (3-メチル-4-(ピリミジン-5-イルオキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

82. (3-フルオロ-4-(ピリミジン-5-イルオキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

83. (4-(ピリジン-2-イルオキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

84. (4-(ピラジン-2-イルオキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

85. (4-(ピリジン-3-イルオキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

86. (4-(2-シアノフェノキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

87. (4-(4-シアノフェノキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

88. (4-(3-シアノフェノキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

89. (4-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イルオキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

90. (4-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イルオキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

91. (4-(ピリミジン-2-イルオキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

92. (4-(ピリダジン-3-イルオキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

93. (4-(2-フルオロフェノキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

94. (4-(3-フルオロフェノキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

95. (6-(ベンジルオキシ) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

96. (6-(4-(トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

97. (4-(ベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメチル) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

98. (3-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

99. (6-(4-メチルベンジルオキシ) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

100. (6-フェネトキシピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

101. (4-フェネトキシ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

102. (6-(4-メトキシフェネトキシ) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

103. (6-(4-(トリフルオロメチル) フェネトキシ) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

10

20

30

40

50

104. (3-メトキシ-4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
105. (3-メトキシ-4-(6-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
106. (3-クロロ-4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
107. (3-メトキシ-4-(5-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
108. (3-メトキシ-4-(p-トリルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
109. (3-メトキシ-4-(4-メトキシフェニルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
110. (6-(フラン-3-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
111. (3-メチル-4-(チアゾール-4-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
112. (6-(チアゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
113. (6-(オキサゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
114. (6-(オキサゾール-5-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
115. (6-(イソオキサゾール-3-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
116. (4-(チアゾール-2-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
118. (4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
119. (4-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
120. (4-(4-メトキシフェネトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
121. (4-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
122. (4-フェネトキシフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
123. (4-(4-クロロフェネトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
124. (4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
125. (4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
126. (4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
127. (4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
128. (4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
129. (4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、
130. (4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒ

10

20

30

40

50

ドラゾノイルジシアニド、

131. (6-(4-クロロフェネトキシ)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

132. (4-(4-メチルベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

133. (4-(4-クロロフェネトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

134. (4-(4-メトキシフェネトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

135. (3-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

10

136. (4-(ピリミジン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

137. (4-((1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

138. (4-((5-メチルピラジン-2-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

139. (4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

140. (4-(1-(ピリジン-3-イル)エトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

20

141. (4-(ベンジルオキシ)-3-メチルフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

142. (3-メチル-4-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

143. (3-メチル-4-(ピリミジン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

144. (3-メチル-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

145. (3-メチル-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

30

146. (4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

147. (3-メチル-4-((5-メチルピラジン-2-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

148. (3-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

149. (3-メチル-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

150. (4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメトキシ)-3-メチルフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

40

151. (4-((1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

152. (3-メチル-4-(チアゾール-4-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

153. (4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

154. (3-メトキシ-4-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

155. (3-メトキシ-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)

50

ル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

156. (4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルメトキシ)-3-メチルフェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

157. (4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメトキシ)-3-メチルフェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

158. (4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメトキシ)-3-メトキシフェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

159. (3-メトキシ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

160. (3-メトキシ-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

161. (3-メトキシ-4-(ピリミジン-2-イルメトキシ)フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

162. (3-メトキシ-4-((5-メチルピラジン-2-イル)メトキシ)フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

163. (4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

164. (3-メトキシ-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

165. (4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメトキシ)-3-メトキシフェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

166. (4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルメトキシ)-3-メトキシフェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

167. (3-メトキシ-4-(チアゾール-4-イルメトキシ)フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

168. (4-((1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

169. (3-メトキシ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

170. (3-メトキシ-4-((6-メチルピリジン-3-イル)メトキシ)フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

171. (3-メトキシ-4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メトキシ)フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

172. (3-メトキシ-4-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

173. (3-メトキシ-4-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、

174. (3-メトキシ-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド、又は

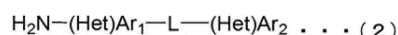
175. アセチル(3-メチル-4-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドである、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

酸存在下で、一末端に反応性アミノ基を含む、下記化学式(2)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、R₁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R₁置換基を導入する第2ステップとを含む、請求項1に記載の化合物の製造方法。

【化2】



10

20

30

40

前記化学式(2)におけるL、(Het)Ar₁及び(Het)Ar₂、並びに前記R₁は請求項1において定義した通りである。

【請求項3】

前記第1ステップは、

C₁₋₄の低級アルコール溶媒に化学式(2)の化合物と亜硝酸ナトリウムを溶解させ、-5～5℃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℃で反応させる第1-2ステップと、

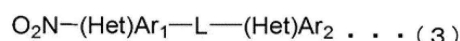
前記第1-2ステップの反応溶液に塩基水溶液を添加して中和する第1-3ステップとを含む一連の過程により行われる、請求項2に記載の製造方法。

10

【請求項4】

前記一末端に反応性アミノ基を含む、化学式(2)で表される化合物は、還元反応により、前記反応性アミノ基にニトロ基を有する、下記化学式(3)で表される化合物から準備される、請求項2に記載の製造方法。

【化3】



【請求項5】

Lが-NHCO-又は-CONH-であれば、化学式(3)の化合物は、それぞれ

i) ニトロ基及び前記Lに連結される位置にカルボキシ基を含む(Het)Ar₁誘導体と、前記Lに連結される位置にアミノ基を含む(Het)Ar₂誘導体、又は

20

ii) ニトロ基及び前記Lに連結される位置にアミノ基を含む(Het)Ar₁誘導体と、前記Lに連結される位置にカルボキシ基を含む(Het)Ar₂誘導体を反応させることにより準備される、請求項4に記載の製造方法。

【請求項6】

Lが-NHSO₂-又は-SO₂NH-であれば、化学式(3)の化合物は、それぞれ

i) ニトロ基及び前記Lに連結される位置にアミノ基を含む(Het)Ar₁誘導体と、前記Lに連結される位置にハロスルホニル基を含む(Het)Ar₂誘導体、又は

ii) ニトロ基及び前記Lに連結される位置にクロロスルホニル基を含む(Het)Ar₁誘導体と、前記Lに連結される位置にアミノ基を含む(Het)Ar₂誘導体を反応させることにより準備される、請求項4に記載の製造方法。

30

【請求項7】

Lが-(直鎖もしくは分枝鎖C₀₋₃アルキレン)'-O-(直鎖もしくは分枝鎖C₀₋₃アルキレン)''-であれば、化学式(3)の化合物は、

i) ニトロ基及び前記Lに連結される位置に-(直鎖もしくは分枝鎖C₀₋₃アルキレン)'-OHを含む(Het)Ar₁誘導体と、前記Lに連結される位置に-(直鎖もしくは分枝鎖C₀₋₃アルキレン)''-X(Xはハロゲン)を含む(Het)Ar₂誘導体、又は

ii) ニトロ基及び前記Lに連結される位置に-(直鎖もしくは分枝鎖C₀₋₃アルキレン)'-Xを含む(Het)Ar₁誘導体と、前記Lに連結される位置に-(直鎖もしくは分枝鎖C₀₋₃アルキレン)''-OHを含む(Het)Ar₂誘導体を反応させることにより準備される、請求項4に記載の製造方法。

40

【請求項8】

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9】

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10】

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。

50

【請求項 1 1】

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 1 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 2】

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 (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) からなる群から選択されるものである、請求項 1 1 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、新規なリンカーで結合された少なくとも 2 種のアリール又はヘテロアリールを含む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 (τ) 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、いまだ説明されておらず、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、一連の新規なリンカーで結合された少なくとも2種のアリール又はヘテロアリールを含むカルボノヒドラゾ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。

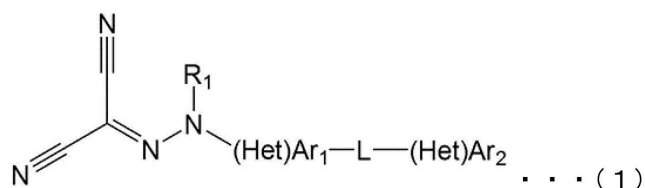
【課題を解決するための手段】

【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】



【0009】

化学式（1）において、Lは ---NHCO--- 、 ---CONH--- 、 $\text{---NHSO}_2\text{---}$ 、 $\text{---SO}_2\text{NH---}$ 又は $\text{---（直鎖もしくは分枝鎖C}_{0-3}\text{アルキレン）'---O---（直鎖もしくは分枝鎖C}_{0-3}\text{アルキレン）''---}$ 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、 (Het)Ar_1 は C_{6-10} アリーレン又は5-10員ヘテロアリーレンであり、 (Het)Ar_2 は C_{6-10} アリール又は5-10員ヘテロアリールであり、前記 C_{6-10} アリール（アリーレン）及び5-10員ヘテロアリール（ヘテロアリーレン）はそれぞれ独立して非置換又は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} ハロアルキル及び C_{1-6} ハロアルコキシからなる群から選択される少なくとも1つで置換されたものである。

【0010】

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。

【0011】

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。

【0012】

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。

【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。

【0014】

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。

10

【発明の効果】

【0015】

本発明の新規なリンカーで結合された少なくとも2種のアリール又はヘテロアリールを含む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】

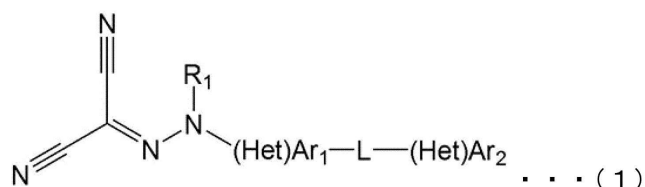
【0016】

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。

20

【0017】

【化2】



【0018】

化学式(1)において、Lは $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 又は $-(\text{直鎖もしくは分枝鎖 } \text{C}_{0-3}\text{アルキレン})'-\text{O}-(\text{直鎖もしくは分枝鎖 } \text{C}_{0-3}\text{アルキレン})''$ 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、 $(\text{Het})\text{Ar}_1$ は C_{6-10} アリーレン又は5-10員ヘテロアリーレンであり、 $(\text{Het})\text{Ar}_2$ は C_{6-10} アリール又は5-10員ヘテロアリールであり、前記 C_{6-10} アリール(アリーレン)及び5-10員ヘテロアリール(ヘテロアリーレン)はそれぞれ独立して非置換又は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} ハロアルキル及び C_{1-6} ハロアルコキシからなる群から選択される少なくとも1つで置換されたものである。

30

【0019】

例えば、本発明の化合物において、Lは $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ 又は $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ であるが、これらに限定されるものではない。

40

【0020】

例えば、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、 $(\text{Het})\text{Ar}_1$ はフェニレン、ピリジニレン、ピラジニレン、ピリミジニレン、ピラゾリレン、ピリダジニレン、チオフェニレン、ベンゾチアゾリレン、チアゾロピリジニレン、キノキサリニレン、チアゾリレン、イソオキサゾリレン、オキサゾリレン、フラニレン、ベンゾイミダゾリレン、ベンゾチオフェニレン又はベンゾオキサゾリレンであり、 $(\text{Het})\text{Ar}_2$ はフェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、

50

チオフェニル、ベンゾチアゾリル、チアゾロピリジニル、キノキサリニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、フラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチオフェニル又はベンゾオキサゾリルであり、前記 (Het) Ar₁ 及び (Het) Ar₂ はそれぞれ独立して非置換又はメチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、シアノ及びトリフルオロメチルからなる群から選択される少なくとも1つで置換されたものであるが、これらに限定されるものではない。

【0021】

具体的には、本発明の化合物において、R₁ は水素、メチル又はアセチルであり、(Het) Ar₁ はフェニレン、ピリジニレン又はチアゾロピリジニレンであり、(Het) Ar₂ はフェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、チオフェニル、ベンゾチアゾリル、キノキサリニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、フラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチオフェニル又はベンゾオキサゾリルであり、前記 (Het) Ar₁ 及び (Het) Ar₂ はそれぞれ独立して非置換又はメチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、シアノ及びトリフルオロメチルからなる群から選択される少なくとも1つで置換されたものであるが、これらに限定されるものではない。

【0022】

より具体的には、前記化合物は、1. (6-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、2. (4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((4-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、3. (2-フルオロ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((2-fluoro-4-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、4. (2-メトキシ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((2-methoxy-4-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、5. (2-クロロ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((2-chloro-4-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、6. (2-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((2-methyl-4-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、7. (3-フルオロ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-fluoro-4-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、8. (3-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-methyl-4-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、9. メチル(3-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (methyl(3-methyl-4-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、10. (3-メトキシ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-methoxy-4-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、11. (3-クロロ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-chloro-4-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、12. (5-メチル-6-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((5-methyl-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、13. (4-メチル-6-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((4-methyl-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、14. (5-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)カ

ルボノヒドラゾノイルジシアニド ((5-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)pyridin-2-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、15. (6-ベンズアミドピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-benzamidopyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、16. (6-(4-フルオロベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-(4-fluorobenzamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、17. (6-(2-フルオロベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-(2-fluorobenzamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、18. (6-(3-フルオロベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-(3-fluorobenzamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、19. (6-(3-フルオロ-5-メチルベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-(3-fluoro-5-methylbenzamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、20. (6-(2-フルオロ-3-メチルベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-(2-fluoro-3-methylbenzamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、21. (6-(4-フルオロ-3-メチルベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-(4-fluoro-3-methylbenzamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、22. (6-(3-フルオロ-4-メチルベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-(3-fluoro-4-methylbenzamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、23. (6-(4-メチルベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-(4-methylbenzamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、24. (6-(3-メチルベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-(3-methylbenzamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、25. (6-(2-メチルベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-(2-methylbenzamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、26. (6-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-(3-(trifluoromethyl)benzamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、27. (6-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-(4-(trifluoromethyl)benzamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、28. (6-(2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-(2-(trifluoromethyl)benzamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、29. (6-(ピリミジン-2-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-(pyrimidine-2-carboxamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、30. (6-(チオフェン-2-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-(thiophene-2-carboxamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、31. (6-(ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-(benzo[d]thiazole-2-carboxamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、32. (6-(キノキサリン-2-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-(quinoxaline-2-carboxamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、33. (2-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)チアゾロ[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 ((2-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)thiazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、34. (6-(p-トリルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-(p-tolylcarbamoyl)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、35. (6-(4-メトキシフェニルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((6-(4-methoxyphenylcarbamoyl)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、36. (6-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド

10

20

30

40

50

((6-(5-methylpyrazin-2-ylcarbamoyle)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、37。(6-(4-クロロフェニルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(4-chlorophenylcarbamoyle)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、38。(6-(6-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(6-methylpyridin-3-ylcarbamoyle)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、39。(6-(5-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(5-methylpyridin-3-ylcarbamoyle)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、40。(6-(ピリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(pyridin-3-ylcarbamoyle)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、41。(6-(6-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(6-methylpyrazin-2-ylcarbamoyle)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、42。(6-(ピリミジン-5-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(pyrimidin-5-ylcarbamoyle)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、43。(6-(ピリミジン-2-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(pyrimidin-2-ylcarbamoyle)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、44。(4-(4-メトキシフェニルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(4-methoxyphenylcarbamoyle)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、45。(4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(5-methylpyrazin-2-ylcarbamoyle)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、46。(4-(6-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(6-methylpyrazin-2-ylcarbamoyle)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、47。(4-(6-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(6-methylpyridin-3-ylcarbamoyle)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、48。(4-(5-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(5-methylpyridin-3-ylcarbamoyle)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、49。(4-(ピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(pyridin-3-ylcarbamoyle)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、50。(4-(ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(pyrimidin-5-ylcarbamoyle)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、51。(2-メトキシ-4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((2-methoxy-4-(5-methylpyrazin-2-ylcarbamoyle)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、52。(3-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methyl-4-(5-methylpyrazin-2-ylcarbamoyle)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、53。(3-メチル-4-(6-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methyl-4-(6-methylpyridin-3-ylcarbamoyle)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、54。(3-メチル-4-(6-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methyl-4-(6-methylpyrazin-2-ylcarbamoyle)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、55。(2-メチル-4-(6-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((2-methyl-4-(6-methylpyridin-3-ylcarbamoyle)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、56。(2-フルオロ-4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((2-fluoro-4-(5-methylpyrazin-2-ylcarbamoyle)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、57。(2-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((2-methoxy-4-(6-methylpyri

10

20

30

40

50

din-3-ylcarbamoyle)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、58.(6-(フェニルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(phenylsulfonamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、59.(6-(4-メトキシフェニルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(4-methoxyphenylsulfonamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、60.(6-(ピリジン-3-スルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(pyridine-3-sulfonamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、61.(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(1-methyl-1H-pyrazole-4-sulfonamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、62.
10. (6-(チオフェン-2-スルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(thiophene-2-sulfonamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、63.(6-(4-メチルフェニルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(4-methylphenylsulfonamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、64.(6-(4-フルオロフェニルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(4-fluorophenylsulfonamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、65.(4-(N-(6-メチルピリジン-3-イル)スルファモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(N-(6-methylpyridin-3-yl)sulfamoyl)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、66.(4-(N-(4-メトキシフェニル)スルファモイル)フェニル)
20. (4-(N-(4-methoxyphenyl)sulfamoyl)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、67.(4-(N-(5-メチルピラジン-2-イル)スルファモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(N-(5-methylpyrazin-2-yl)sulfamoyl)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、68.(6-フェノキシピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-phenoxy)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、69.(6-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、70.(5-フェノキシピリジン-2-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((5-phenoxy)pyridin-2-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、71.(3-フルオロ-4-フェノキシフェニル)カルボノヒ
30. ドラゾノイルジシアニド((3-fluoro-4-phenoxyphenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、72.(3-フルオロ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-fluoro-4-(pyridin-3-yloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、73.(4-フェノキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-phenoxy-3-(trifluoromethyl)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、74.(3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methyl-4-(pyridin-3-yloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、75.メチル(5-フェノキシピリジン-2-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(methyl(5-phenoxy)pyridin-2-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、76.(6-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)
40. (メチル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)(methyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、77.(3-フルオロ-4-フェノキシフェニル)(メチル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-fluoro-4-phenoxyphenyl)(methyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、78.メチル(4-フェノキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(methyl(4-phenoxy-3-(trifluoromethyl)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、79.(3-メチル-4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methyl-4-(pyridin-4-yloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、80.(3-フルオロ-4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノ
50. イルジシアニド((3-fluoro-4-(pyridin-4-yloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicya

nide)、81.(3-メチル-4-(ピリミジン-5-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methyl-4-(pyrimidin-5-yloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、82.(3-フルオロ-4-(ピリミジン-5-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-fluoro-4-(pyrimidin-5-yloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、83.(4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(pyridin-2-yloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、84.(4-(ピラジン-2-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(pyrazin-2-yloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、85.(4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(pyridin-3-yloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、86.(4-(2-シアノフェノキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(2-cyanophenoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、87.(4-(4-シアノフェノキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(4-cyanophenoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、88.(4-(3-シアノフェノキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(3-cyanophenoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、89.(4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、90.(4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、91.(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(pyrimidin-2-yloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、92.(4-(ピリダジン-3-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(pyridazin-3-yloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、93.(4-(2-フルオロフェノキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(2-fluorophenoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、94.(4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(3-fluorophenoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、95.(6-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(benzyloxy)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、96.(6-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(4-(trifluoromethyl)benzyloxy)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、97.(4-(ベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(benzyloxy)-3-(trifluoromethyl)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、98.(3-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-(trifluoromethyl)-4-(4-(trifluoromethyl)benzyloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、99.(6-(4-メチルベンジルオキシ)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(4-methylbenzyloxy)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、100.(6-フェネトキシピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-phenethoxy)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、101.(4-フェネトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-phenethoxy-3-(trifluoromethyl)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、102.(6-(4-メトキシフェネトキシ)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(4-methoxyphenethoxy)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、103.(6-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(4-(trifluoromethyl)phenethoxy)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、104.(3-メトキシ-4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methoxy-4-(5-methylpyrazin-2-yl)carbamoyl)phenyl)carbonohydrazonoyl

10

20

30

40

50

dicyanide)、105.(3-メトキシ-4-(6-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methoxy-4-(6-methylpyrazin-2-ylcarbamoyl)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、106.(3-クロロ-4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-chloro-4-(5-methylpyrazin-2-ylcarbamoyl)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、107.(3-メトキシ-4-(5-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methoxy-4-(5-methylpyridin-3-ylcarbamoyl)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、108.(3-メトキシ-4-(p-トリルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methoxy-4-(p-tolylcarbamoyl)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、109.(3-メトキシ-4-(4-メトキシフェニルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methoxy-4-(4-methoxyphenylcarbamoyl)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、110.(6-(フラン-3-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(furan-3-carboxamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、111.(3-メチル-4-(チアゾール-4-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methyl-4-(thiazole-4-carboxamido)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、112.(6-(チアゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(thiazole-4-carboxamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、113.(6-(オキサゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(oxazole-4-carboxamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、114.(6-(オキサゾール-5-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(oxazole-5-carboxamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、115.(6-(イソオキサゾール-3-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(isoxazole-3-carboxamido)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、116.(4-(チアゾール-2-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(thiazol-2-yloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、117.(4-(ベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(benzyloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、118.(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(4-(trifluoromethyl)benzyloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、119.(4-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(4-methylbenzyloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、120.(4-(4-メトキシフェネトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(4-methoxyphenethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、121.(4-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(4-(trifluoromethyl)phenethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、122.(4-フェネトキシフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-phenethoxyphenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、123.(4-(4-クロロフェネトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(4-chlorophenethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、124.(4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(pyridin-3-ylmethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、125.(4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(pyrazin-2-ylmethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、126.(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、127.(4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(pyridazin-3-ylmethoxy

10

20

30

40

50

)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、128.(4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(benzo[d]oxazol-2-ylmethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、129.(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(benzo[d]thiazol-2-ylmethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、130.(4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(benzo[b]thiophen-2-ylmethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、131.(6-(4-クロロフェネトキシ)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((6-(4-chlorophenethoxy)pyridin-3-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、132.(4-(4-メチルベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(4-methylbenzyloxy)-3-(trifluoromethyl)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、133.(4-(4-クロロフェネトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(4-chlorophenethoxy)-3-(trifluoromethyl)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、134.(4-(4-メトキシフェネトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(4-methoxyphenethoxy)-3-(trifluoromethyl)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、135.(3-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-(trifluoromethyl)-4-(4-(trifluoromethyl)phenethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、136.(4-(ピリミジン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(pyrimidin-2-ylmethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、137.(4-(1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-((1H-pyrazol-4-yl)methoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、138.(4-(5-メチルピラジン-2-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-((5-methylpyrazin-2-yl)methoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、139.(4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、140.(4-(1-(ピリジン-3-イル)エトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(1-(pyridin-3-yl)ethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、141.(4-(ベンジルオキシ)-3-メチルフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-(benzyloxy)-3-methylphenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、142.(3-メチル-4-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methyl-4-(4-methylbenzyloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、143.(3-メチル-4-(ピリミジン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(3-methyl-4-(pyrimidin-2-ylmethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、144.(3-メチル-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methyl-4-(pyrazin-2-ylmethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、145.(3-メチル-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methyl-4-(pyridin-3-ylmethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、146.(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((4-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methoxy)-3-methylphenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、147.(3-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methyl-4-((5-methylpyrazin-2-yl)methoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、148.(3-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methyl-4-(4-(trifluoromethyl)benzyloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、149.(3-メチル-4-(ピリダジン-3-

10

20

30

40

50

イルメトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-methyl-4-(pyridazin-3-ylmethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、150. (4-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イルメトキシ) -3-メチルフェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((4-(benzo[b]thiophen-2-ylmethoxy)-3-methylphenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、151. (4-((1H-ピラゾール-3-イル) メトキシ) -3-メチルフェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((4-((1H-pyrazol-3-yl)methoxy)-3-methylphenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、152. (3-メチル-4-(チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-methyl-4-(thiazol-4-ylmethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、153. (4-(ベンジルオキシ) -3-メトキシフェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((4-(benzyloxy)-3-methoxyphenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、154. (3-メトキシ-4-(4-メチルベンジルオキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-methoxy-4-(4-methylbenzyloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、155. (3-メトキシ-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-methoxy-4-(4-(trifluoromethyl)benzyloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、156. (4-(ベンゾ [d] オキサゾール-2-イルメトキシ) -3-メチルフェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((4-(benzo[d]oxazol-2-ylmethoxy)-3-methylphenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、157. (4-(ベンゾ [d] チアゾール-2-イルメトキシ) -3-メチルフェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((4-(benzo[d]thiazol-2-ylmethoxy)-3-methylphenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、158. (4-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イルメトキシ) -3-メトキシフェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((4-(benzo[b]thiophen-2-ylmethoxy)-3-methoxyphenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、159. (3-メトキシ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-methoxy-4-(pyrazin-2-ylmethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、160. (3-メトキシ-4-(ピリジン-3-イルメトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-methoxy-4-(pyridin-3-ylmethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、161. (3-メトキシ-4-(ピリミジン-2-イルメトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-methoxy-4-(pyrimidin-2-ylmethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、162. (3-メトキシ-4-((5-メチルピラジン-2-イル) メトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-methoxy-4-((5-methylpyrazin-2-yl)methoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、163. (4-((1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) メトキシ) -3-メトキシフェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((4-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methoxy)-3-methoxyphenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、164. (3-メトキシ-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-methoxy-4-(pyridazin-3-ylmethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、165. (4-(ベンゾ [d] チアゾール-2-イルメトキシ) -3-メトキシフェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((4-(benzo[d]thiazol-2-ylmethoxy)-3-methoxyphenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、166. (4-(ベンゾ [d] オキサゾール-2-イルメトキシ) -3-メトキシフェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((4-(benzo[d]oxazol-2-ylmethoxy)-3-methoxyphenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、167. (3-メトキシ-4-(チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-methoxy-4-(thiazol-4-ylmethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、168. (4-((1H-ピラゾール-3-イル) メトキシ) -3-メトキシフェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((4-((1H-pyrazol-3-yl)methoxy)-3-methoxyphenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、169. (3-メトキシ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド ((3-methoxy-4-(pyridin-2-ylmethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicya

10

20

30

40

50

nide)、170.(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methoxy-4-((6-methylpyridin-3-yl)methoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、171.(3-メトキシ-4-(2-メチルチアゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methoxy-4-((2-methylthiazol-4-yl)methoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、172.(3-メトキシ-4-(チオフエン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methoxy-4-(thiophen-2-ylmethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、173.(3-メトキシ-4-(チオフエン-3-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methoxy-4-(thiophen-3-ylmethoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、174.(3-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド((3-methoxy-4-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methoxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)、又は175.アセチル(3-メチル-4-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(acetyl(3-methyl-4-(4-methylbenzyloxy)phenyl)carbonohydrazonoyl dicyanide)であってもよい。

【0023】

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。

【0024】

10

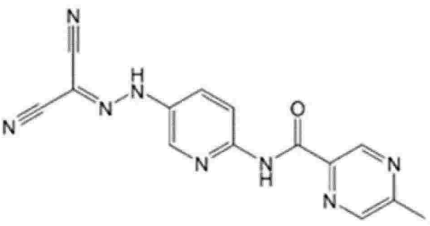
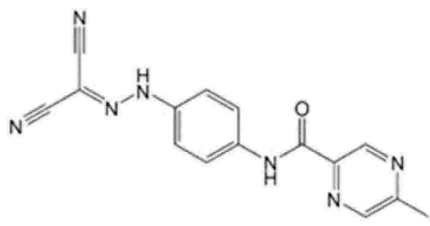
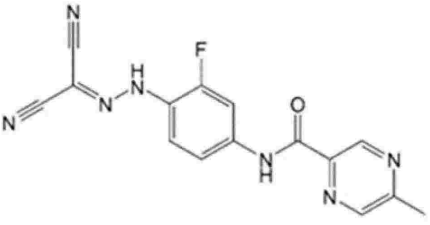
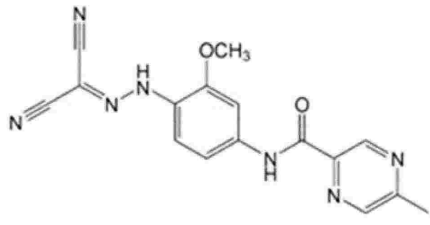
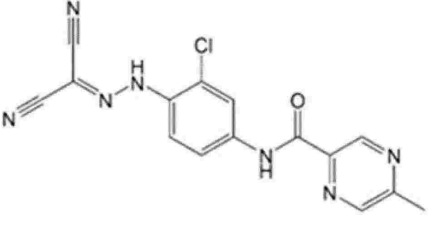
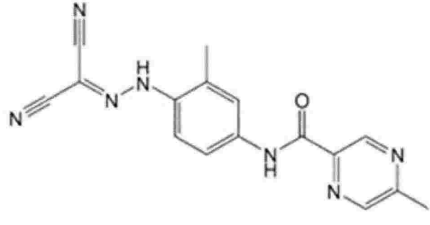
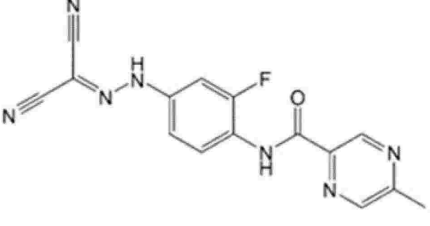
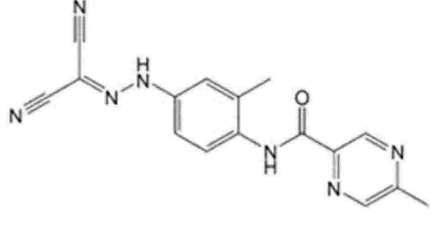
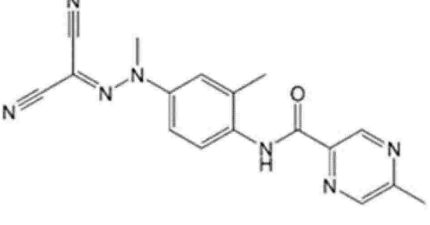
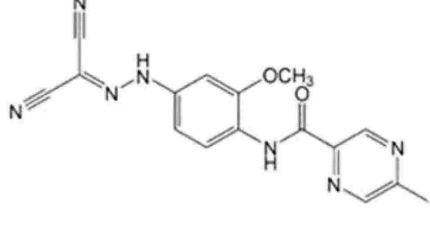
20

30

40

50

【表 1】

実施 例		実施 例	
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

【 0 0 2 5 】

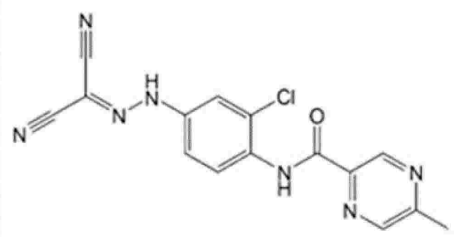
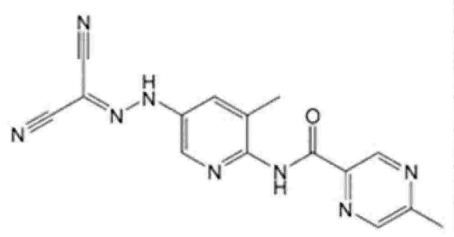
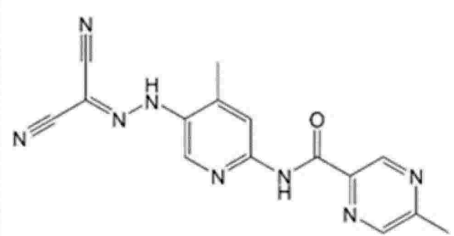
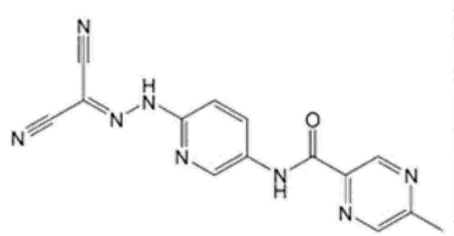
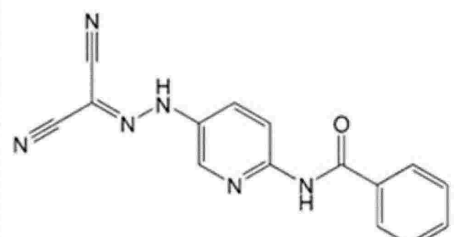
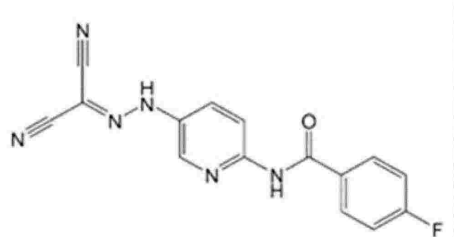
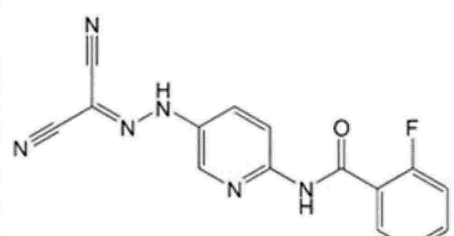
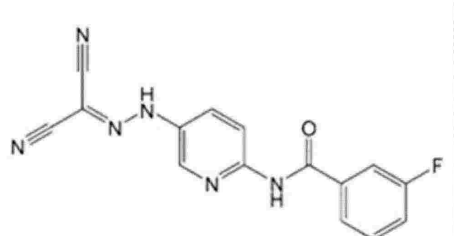
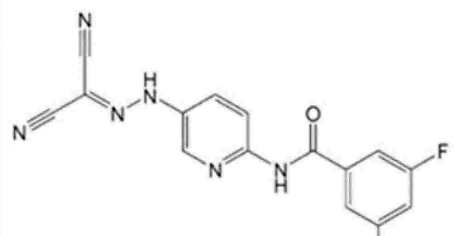
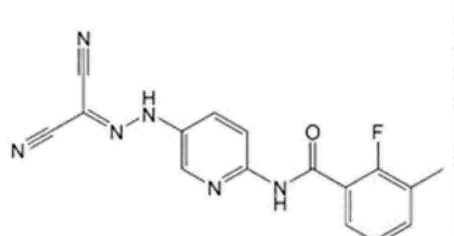
10

20

30

40

50

11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

【 0 0 2 6 】

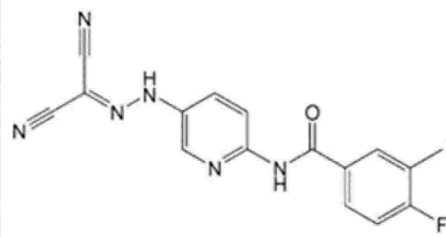
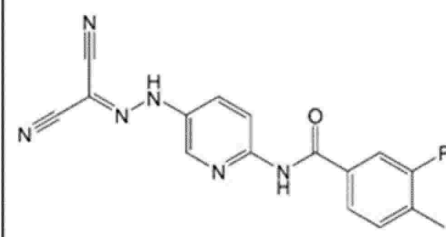
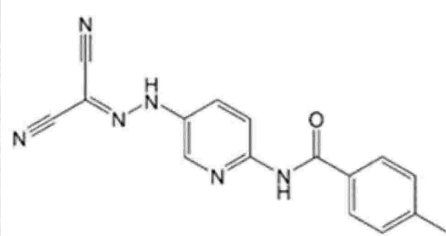
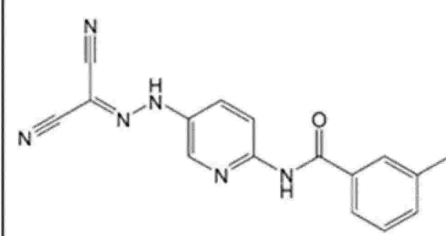
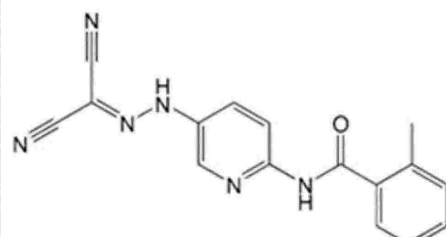
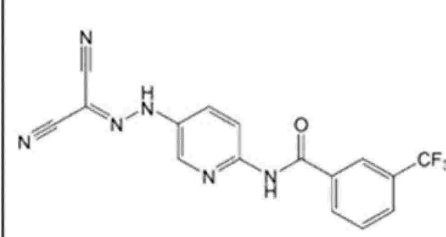
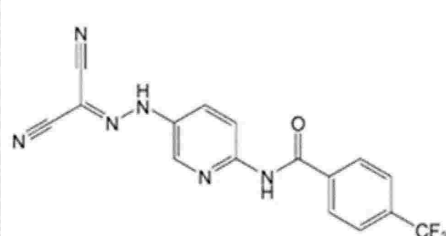
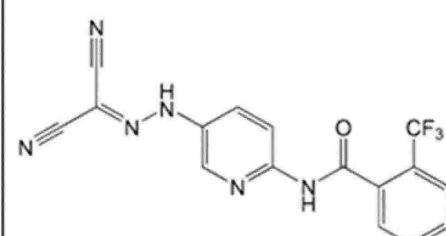
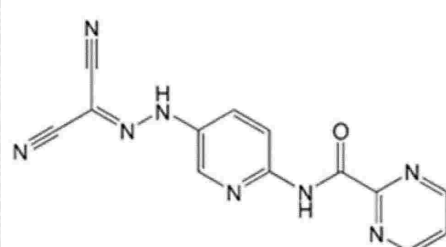
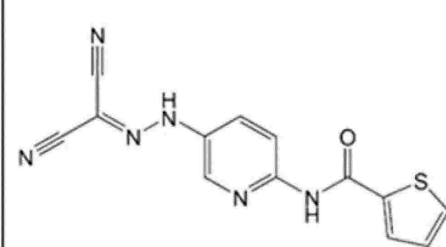
10

20

30

40

50

21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

【 0 0 2 7 】

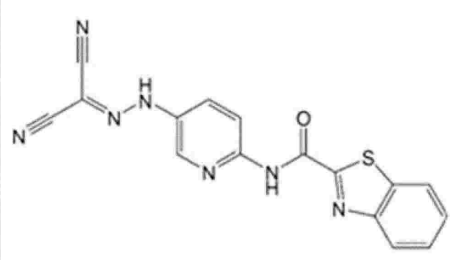
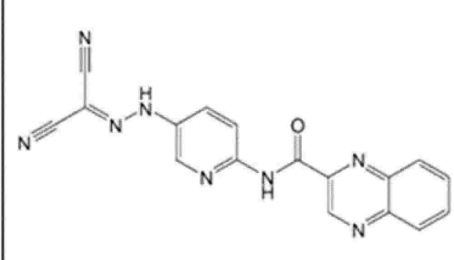
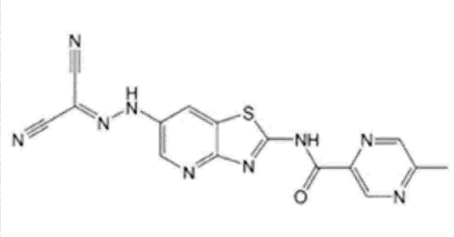
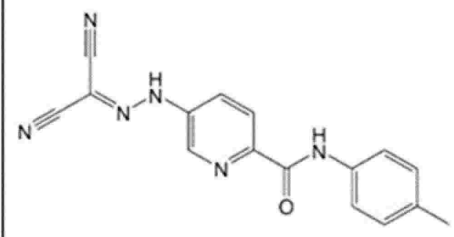
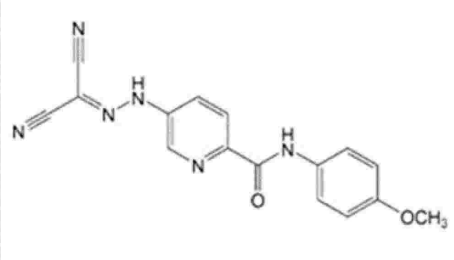
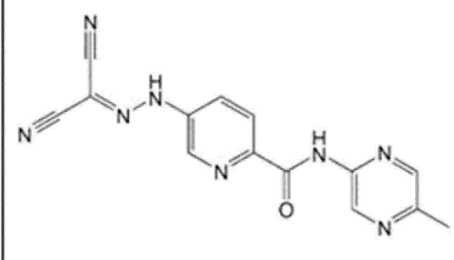
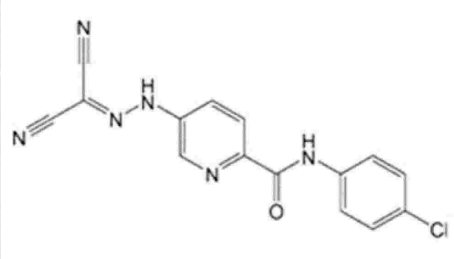
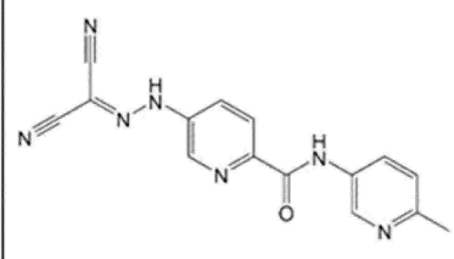
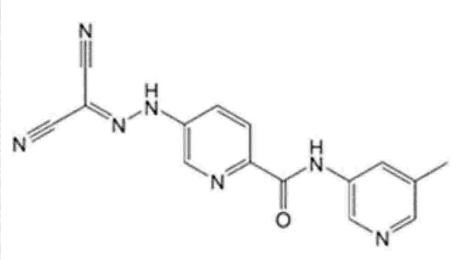
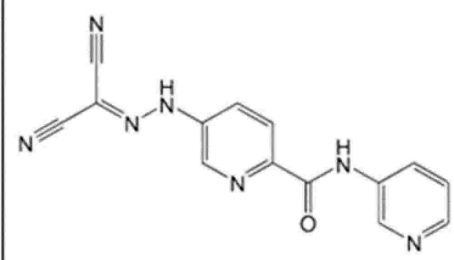
10

20

30

40

50

31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

【 0 0 2 8 】

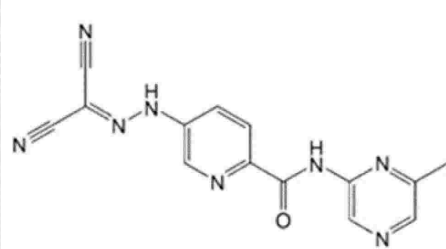
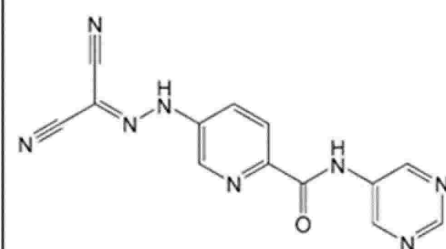
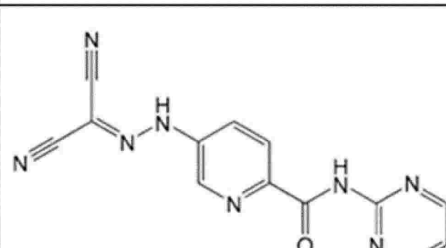
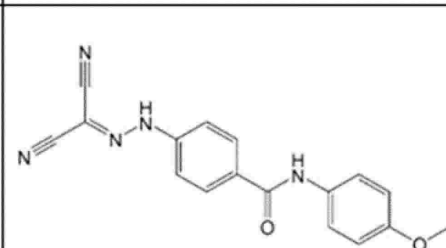
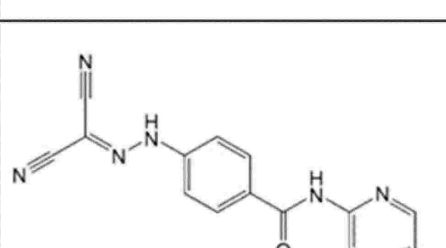
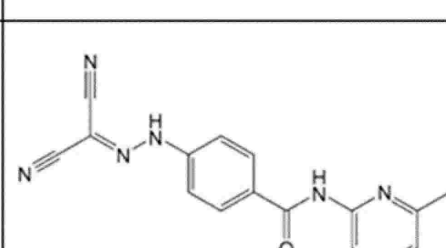
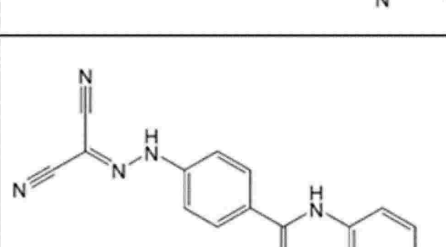
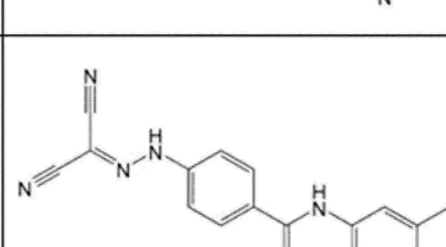
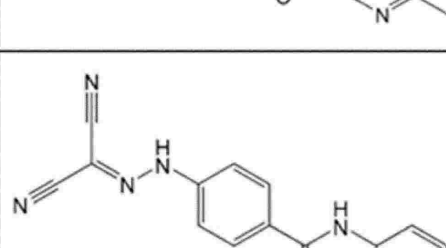
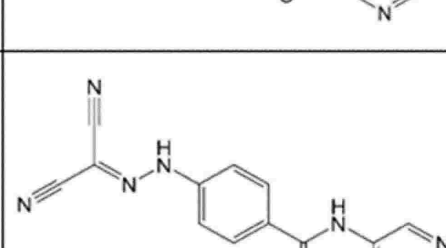
10

20

30

40

50

41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

【 0 0 2 9 】

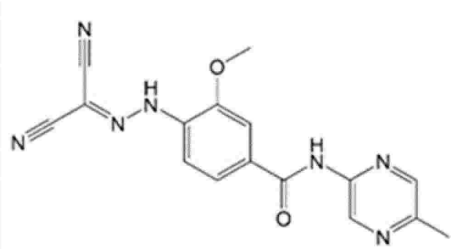
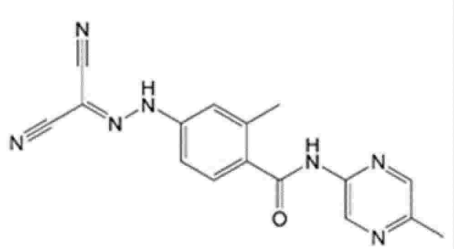
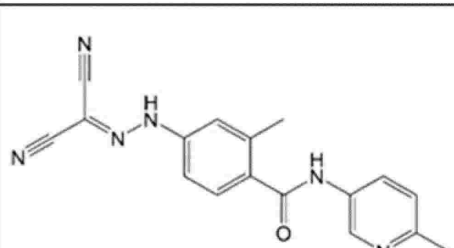
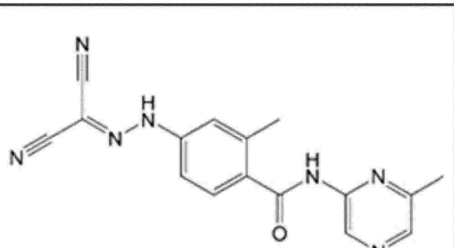
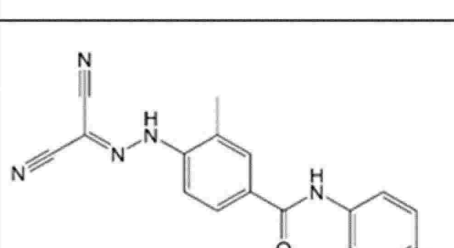
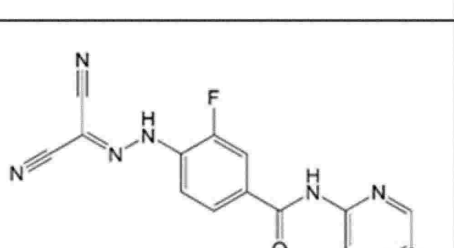
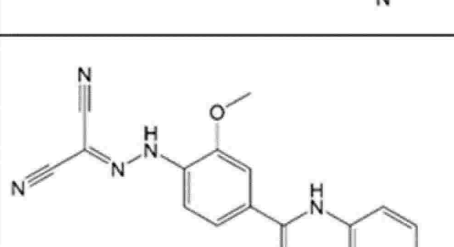
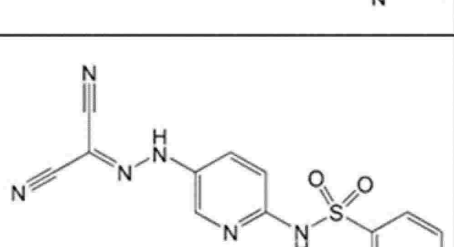
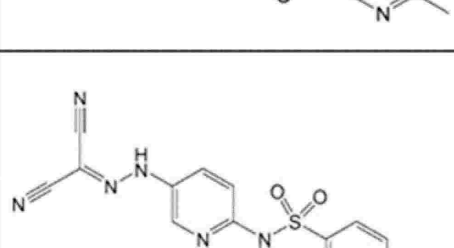
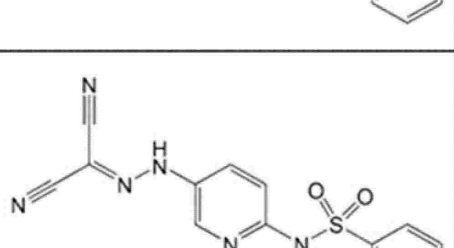
10

20

30

40

50

51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

【 0 0 3 0 】

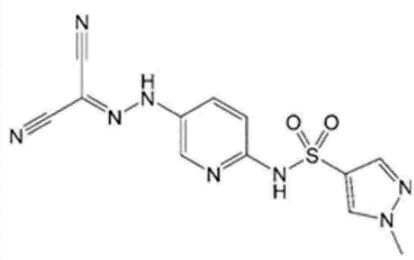
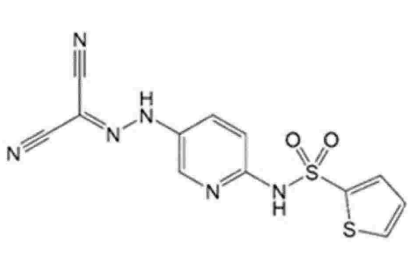
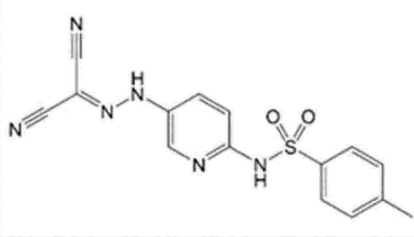
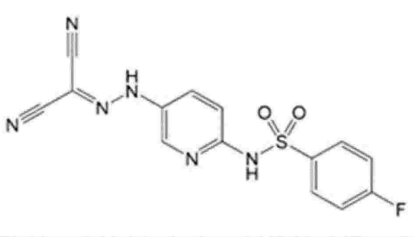
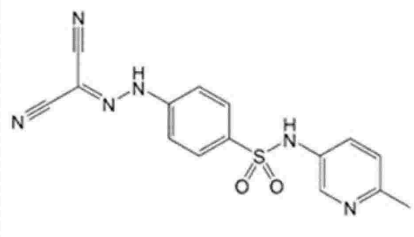
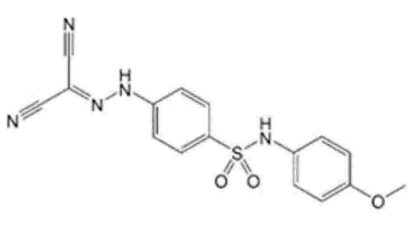
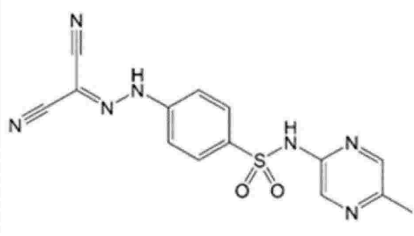
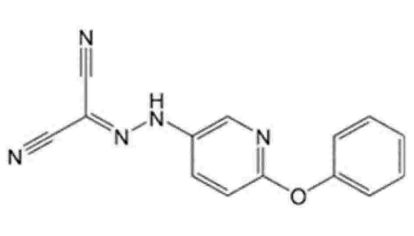
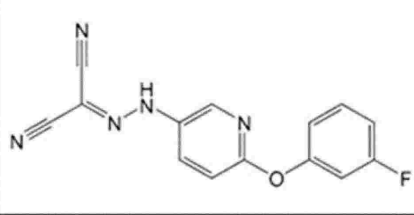
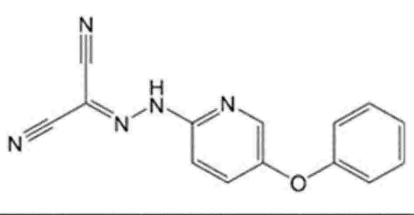
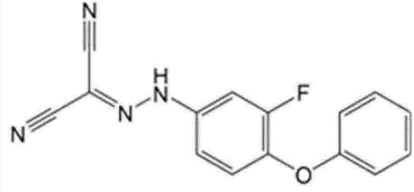
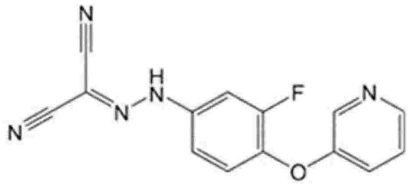
10

20

30

40

50

61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

【 0 0 3 1 】

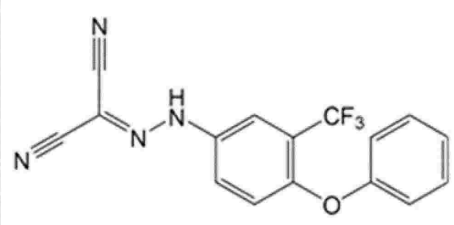
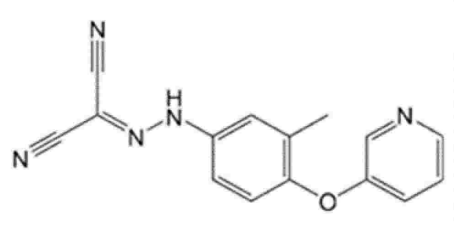
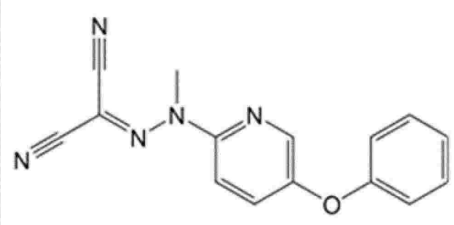
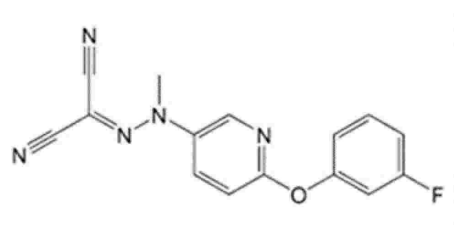
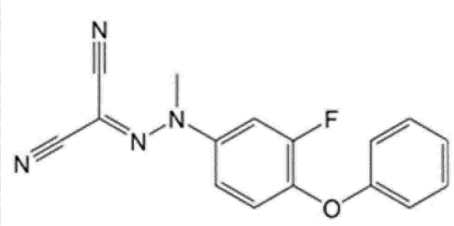
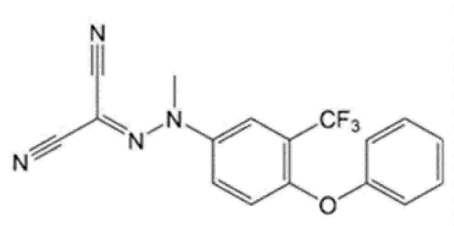
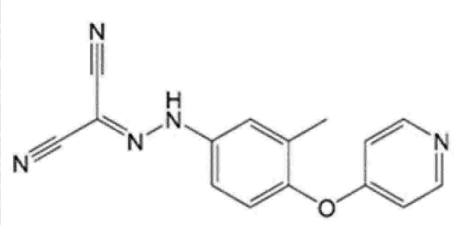
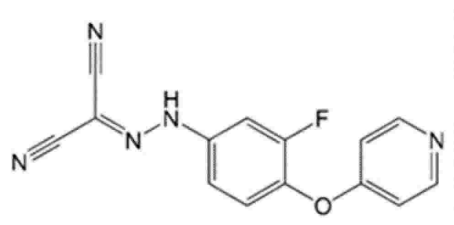
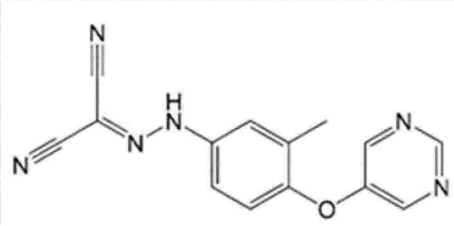
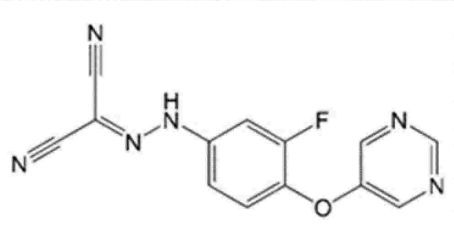
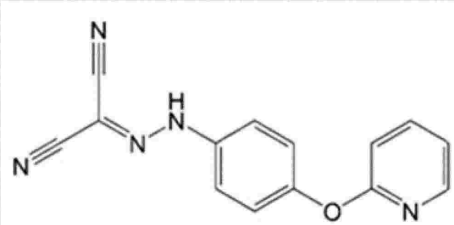
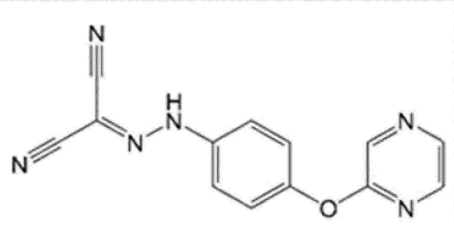
10

20

30

40

50

73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	

【 0 0 3 2 】

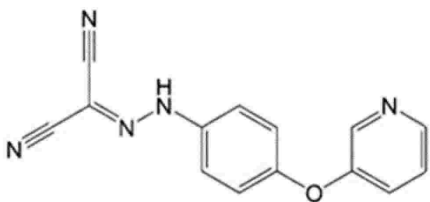
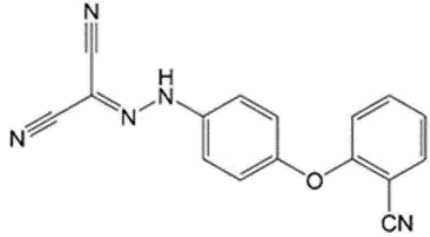
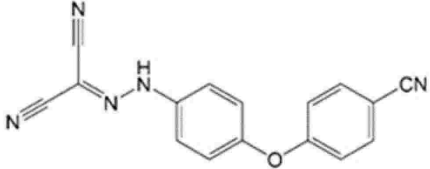
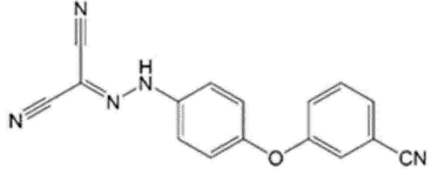
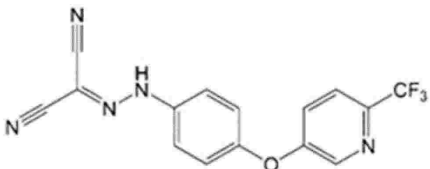
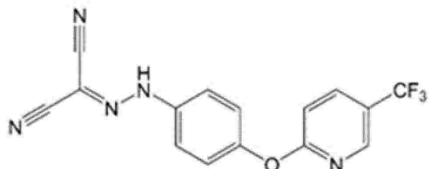
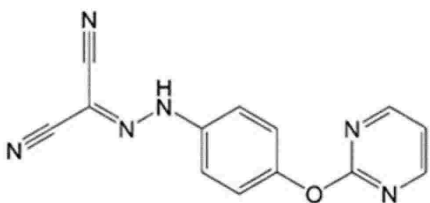
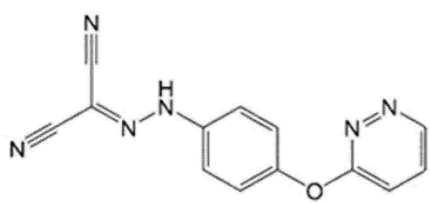
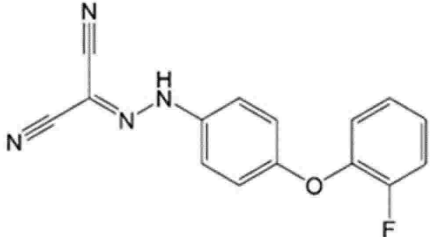
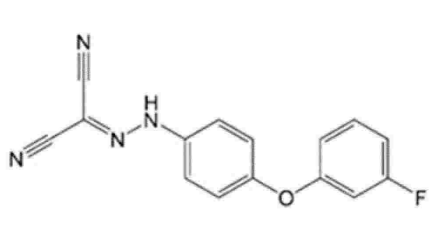
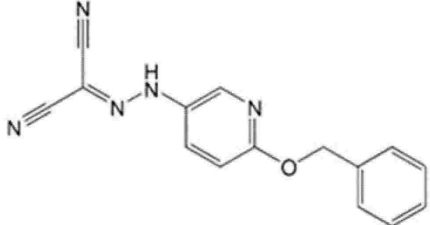
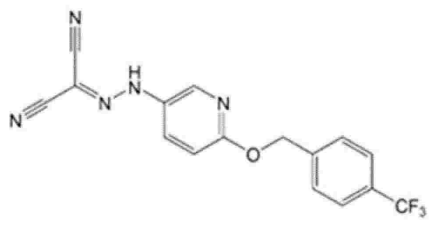
10

20

30

40

50

85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

【 0 0 3 3 】

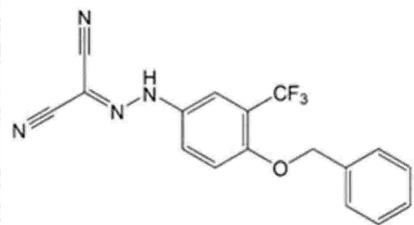
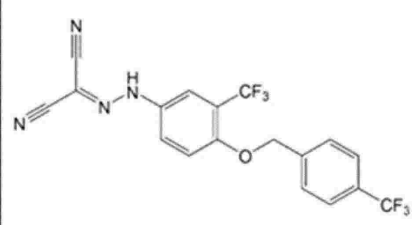
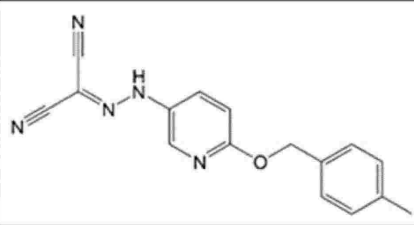
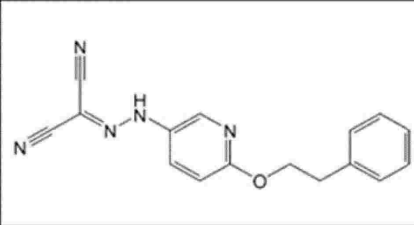
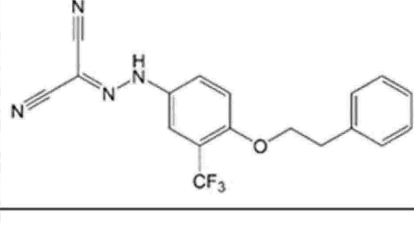
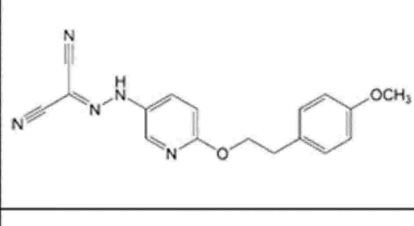
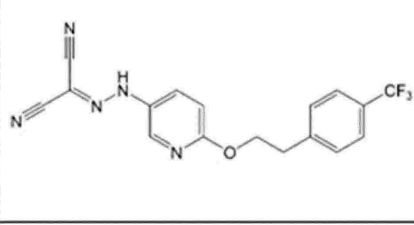
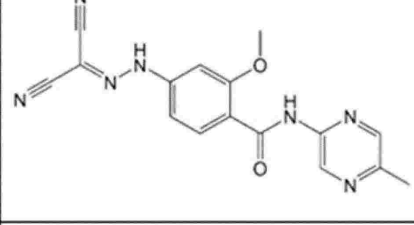
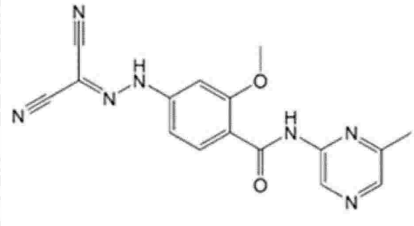
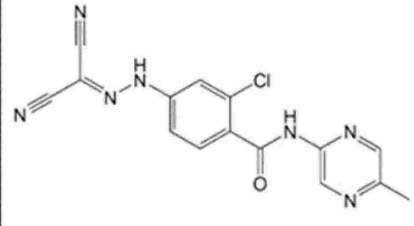
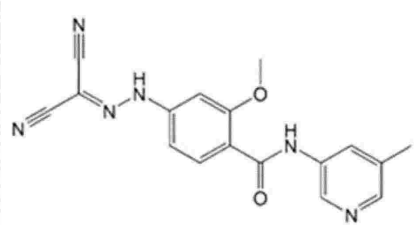
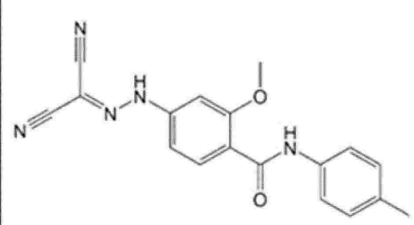
10

20

30

40

50

97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

【 0 0 3 4 】

10

20

30

40

50

109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

【 0 0 3 5 】

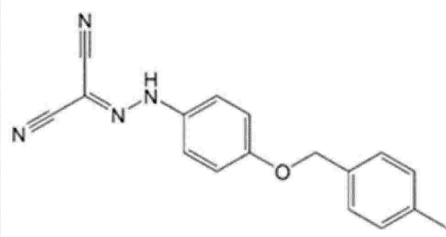
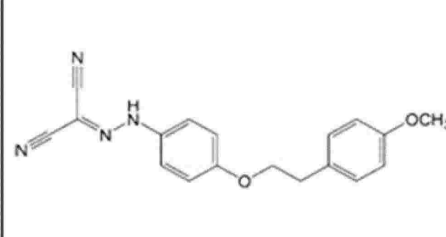
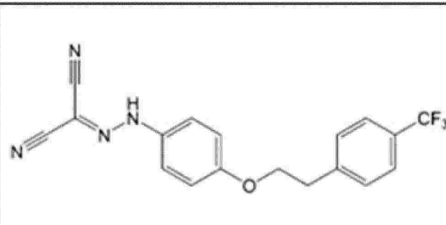
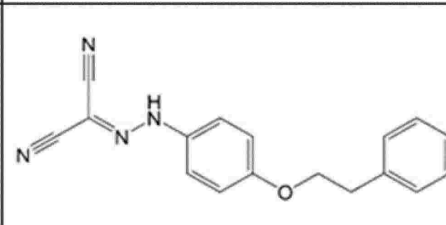
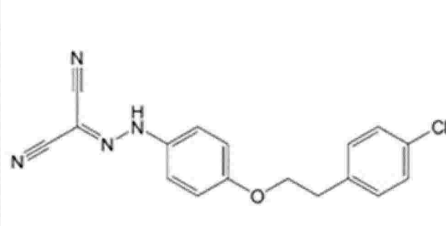
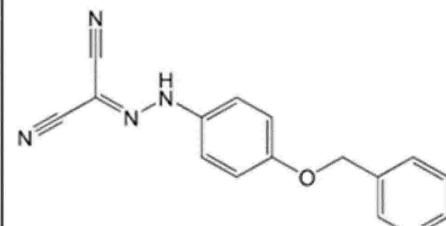
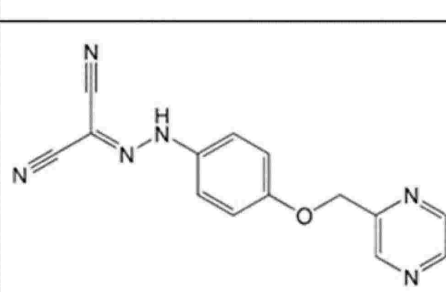
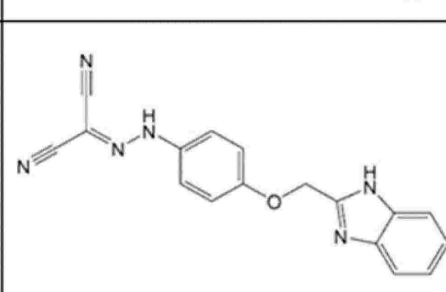
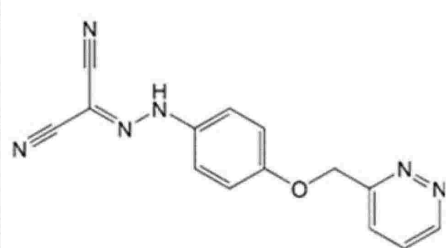
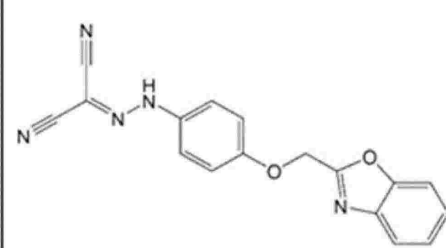
10

20

30

40

50

119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

【 0 0 3 6 】

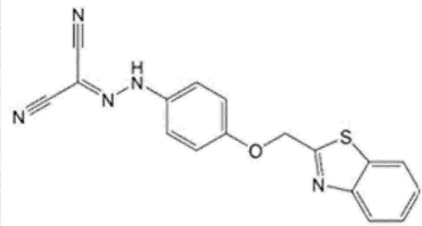
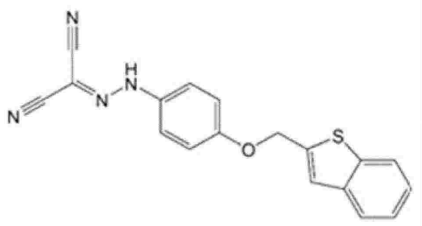
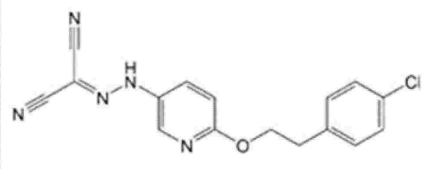
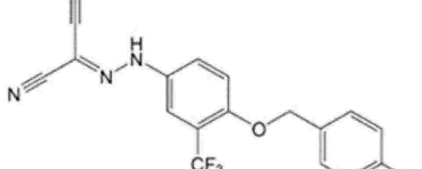
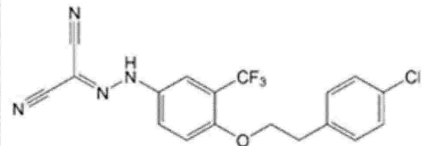
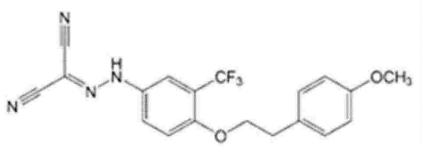
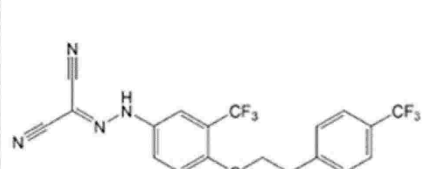
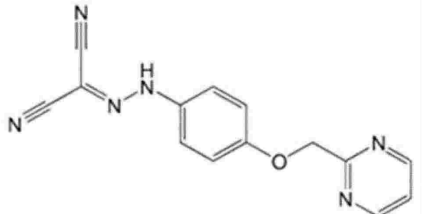
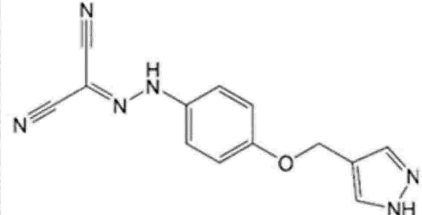
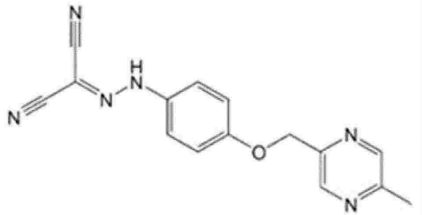
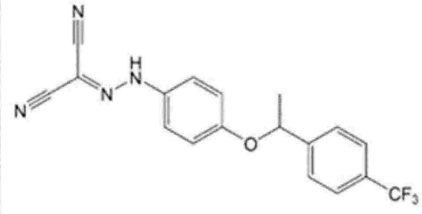
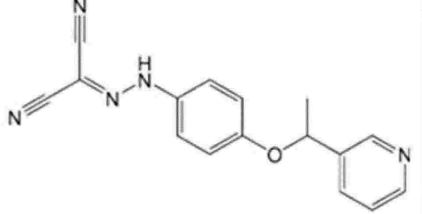
10

20

30

40

50

129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	

【 0 0 3 7 】

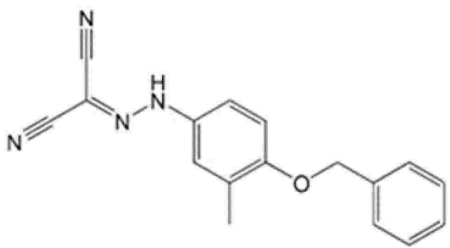
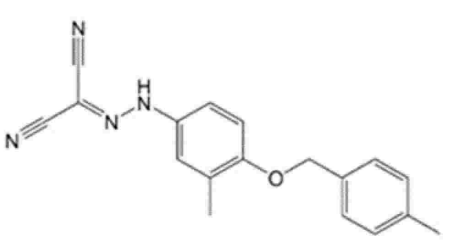
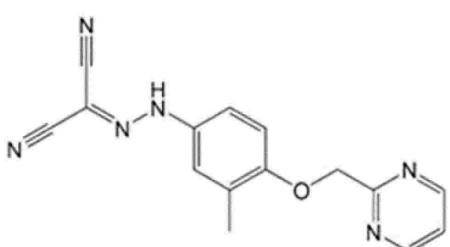
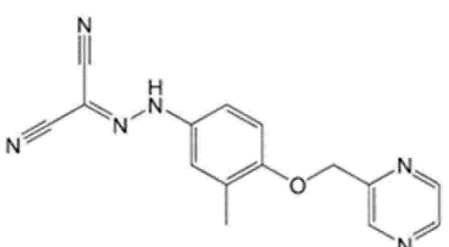
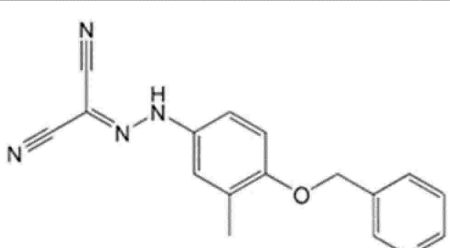
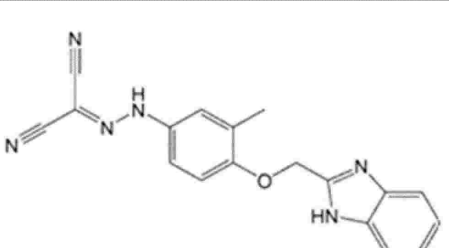
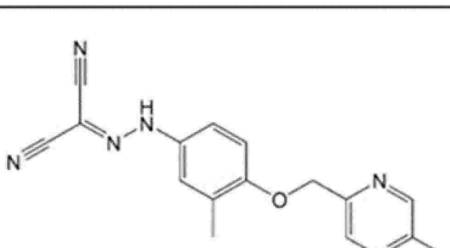
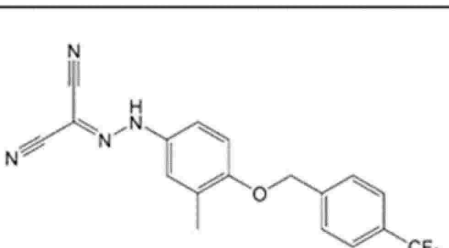
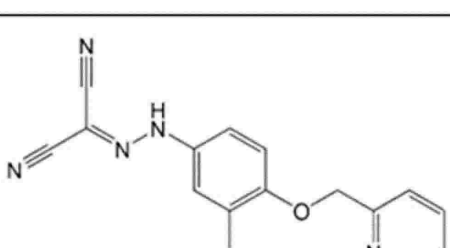
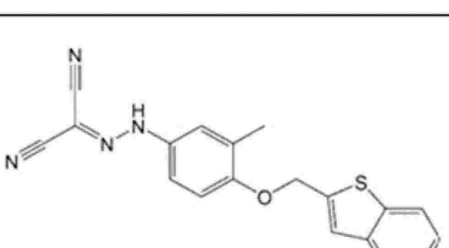
10

20

30

40

50

141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	

【 0 0 3 8 】

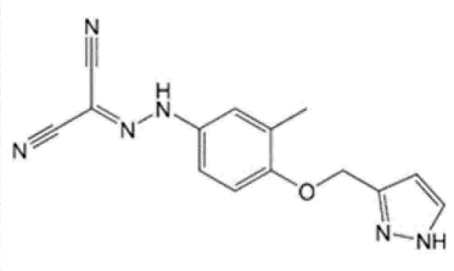
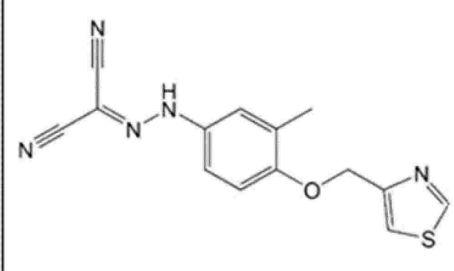
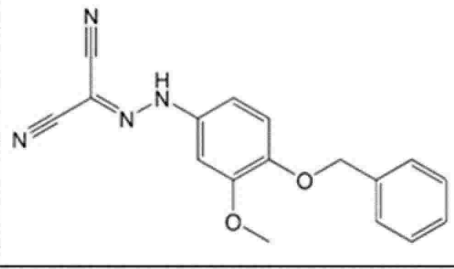
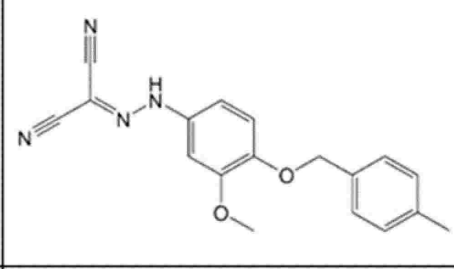
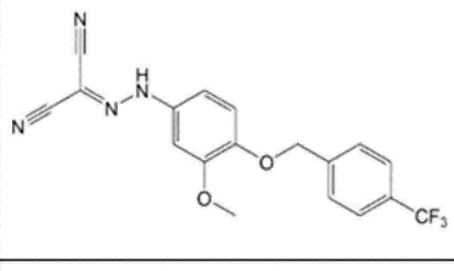
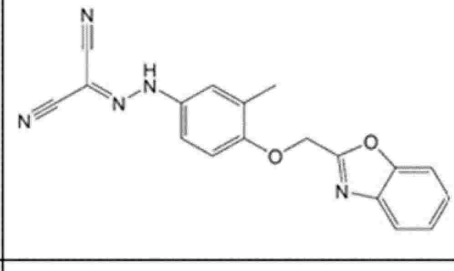
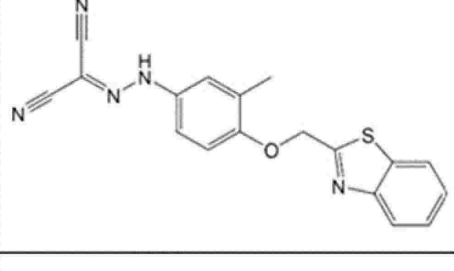
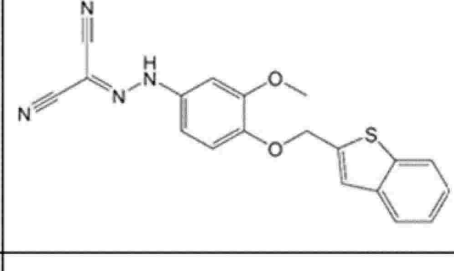
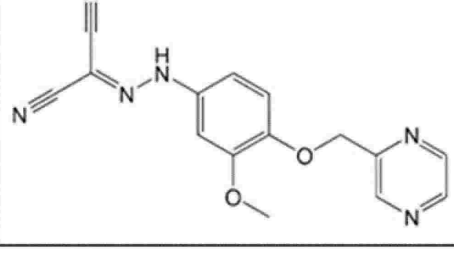
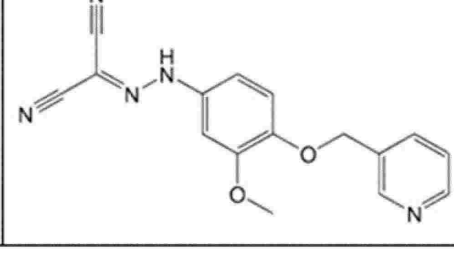
10

20

30

40

50

151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

【 0 0 3 9 】

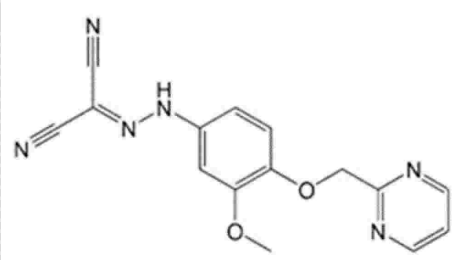
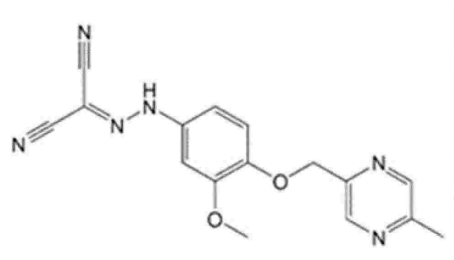
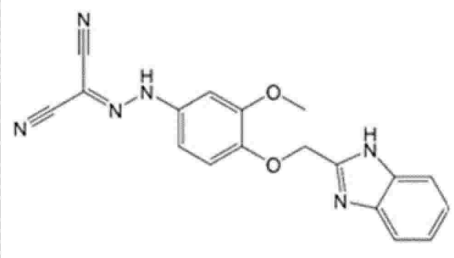
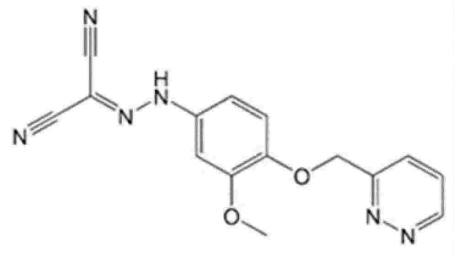
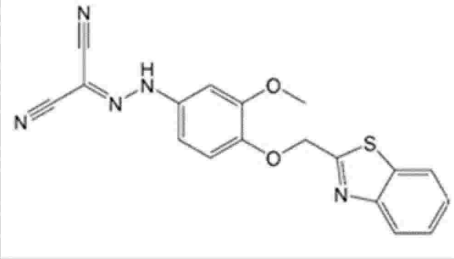
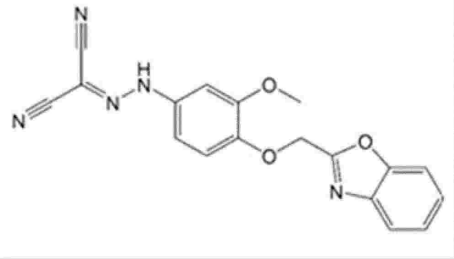
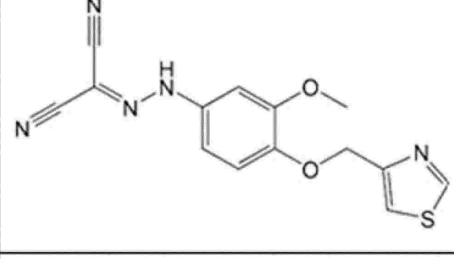
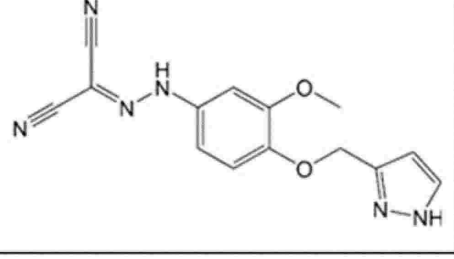
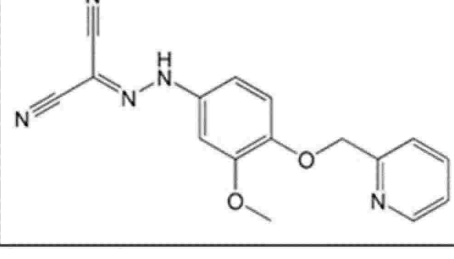
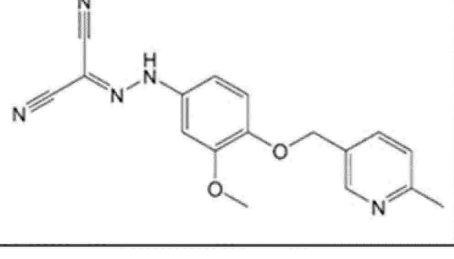
10

20

30

40

50

161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	

【 0 0 4 0 】

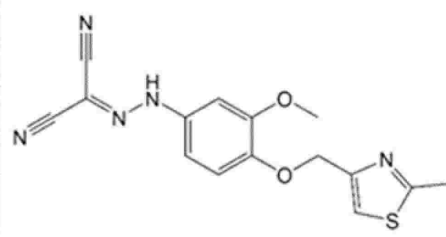
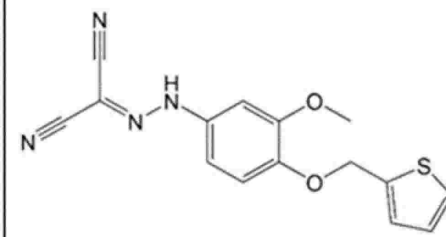
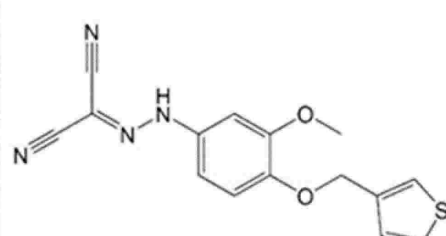
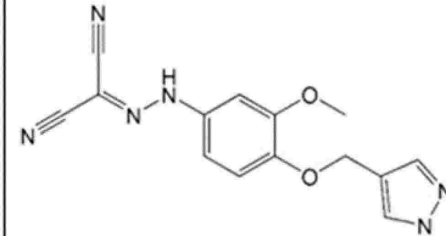
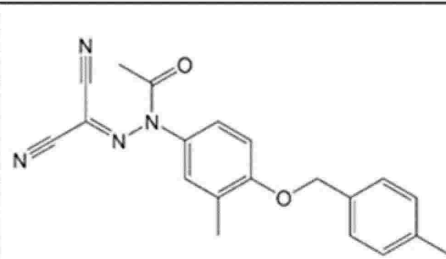
10

20

30

40

50

171		172	
173		174	
175			

【0041】

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）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。

【0042】

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。

【0043】

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。

【0044】

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。

【0045】

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）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。

10

【0046】

本発明の化学式（１）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）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）の化合物の塩であれば、いかなるものを用いてもよい。

【0047】

また、本発明による化学式（１）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）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）で表される化合物から製造することができる。

20

【0048】

さらに、本発明による化学式（１）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）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）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。

【0049】

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。

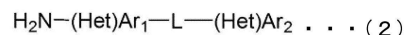
30

【0050】

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（２）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。

【0051】

【化３】



40

【0052】

化学式（２）における L 、 $(Het)Ar_1$ 及び $(Het)Ar_2$ 、並びに前記 R_1 は第１態様において定義した通りである。

【0053】

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（２）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。

50

【0054】

例えば、前記第1ステップは、1 M塩酸溶液を用いて、0℃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。

【0055】

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50～70℃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。

10

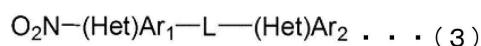
【0056】

例えば、本発明の化合物の製造に用いられ、前記一末端に反応性アミノ基を含む、化学式(2)で表される化合物は、還元反応により、前記反応性アミノ基にニトロ基を有する、化学式(3)で表される化合物から準備されるが、これに限定されるものではない。

20

【0057】

【化4】



【0058】

具体的には、前記還元は、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。

30

【0059】

例えば、Lが $-NHCO-$ 又は $-CONH-$ であれば、化学式(3)の化合物は、それぞれi)ニトロ基及び前記Lに連結される位置にカルボキシ基を含む $(Het)Ar_1$ 誘導体と、前記Lに連結される位置にアミノ基を含む $(Het)Ar_2$ 誘導体、又はii)ニトロ基及び前記Lに連結される位置にアミノ基を含む $(Het)Ar_1$ 誘導体と、前記Lに連結される位置にカルボキシ基を含む $(Het)Ar_2$ 誘導体を反応させることにより準備されるが、これらに限定されるものではない。

【0060】

具体的には、 $(Het)Ar_1$ 及び $(Het)Ar_2$ のいずれか一方のカルボン酸誘導体を有機溶媒、MeCN、ACNなどに溶解し、その後HATU及びTEAを添加することにより、又はそれを常温で数時間攪拌することにより準備した反応溶液に、 $(Het)Ar_1$ 及び $(Het)Ar_2$ の他方のアミン誘導体を添加して12～48時間還流することにより準備されるが、これらに限定されるものではない。

40

【0061】

他の例として、 $(Het)Ar_1$ 及び $(Het)Ar_2$ のいずれか一方のカルボン酸誘導体を有機溶媒、無水DCMに溶解し、その後0℃で $(COCl)_2$ 及び少量のDMFを添加し、約1時間攪拌して減圧濃縮し、次いで $(Het)Ar_1$ 及び $(Het)Ar_2$ の他方のアミン誘導体を前述した濃縮液と共に有機溶媒、ピリジンに溶解し、常温で3～24時間攪拌することにより準備されるが、これらに限定されるものではない。

【0062】

50

例えば、Lが $-\text{NH}\text{SO}_2-$ 又は $-\text{SO}_2\text{NH}-$ であれば、化学式(3)の化合物は、それぞれi)ニトロ基及び前記Lに連結される位置にアミノ基を含む(Het)Ar₁誘導体と、前記Lに連結される位置にクロロスルホニル基を含む(Het)Ar₂誘導体、又はii)ニトロ基及び前記Lに連結される位置にハロスルホニル基を含む(Het)Ar₁誘導体と、前記Lに連結される位置にアミノ基を含む(Het)Ar₂誘導体を反応させることにより準備されるが、これらに限定されるものではない。

【0063】

具体的には、(Het)Ar₁及び(Het)Ar₂のいずれか一方のアミン誘導体を有機溶媒、THFなどに溶解し、その後反応温度を0℃付近の低温に下げ、水素化ナトリウムを添加して数〜数十分間攪拌することにより準備した反応溶液に、(Het)Ar₁及び(Het)Ar₂の他方のハロスルホニル、例えば塩化スルホニル誘導体を添加して常温で1〜12時間攪拌することにより準備されるが、これらに限定されるものではない。

【0064】

例えば、Lが $-(\text{直鎖もしくは分枝鎖}\text{C}_{0-3}\text{アルキレン})'-\text{O}-(\text{直鎖もしくは分枝鎖}\text{C}_{0-3}\text{アルキレン})''$ であれば、化学式(3)の化合物は、i)ニトロ基及び前記Lに連結される位置に $-(\text{直鎖もしくは分枝鎖}\text{C}_{0-3}\text{アルキレン})'-\text{OH}$ を含む(Het)Ar₁誘導体と、前記Lに連結される位置に $-(\text{直鎖もしくは分枝鎖}\text{C}_{0-3}\text{アルキレン})''-\text{X}$ (Xはハロゲン)を含む(Het)Ar₂誘導体、又はii)ニトロ基及び前記Lに連結される位置に $-(\text{直鎖もしくは分枝鎖}\text{C}_{0-3}\text{アルキレン})'-\text{X}$ を含む(Het)Ar₁誘導体と、前記Lに連結される位置に $-(\text{直鎖もしくは分枝鎖}\text{C}_{0-3}\text{アルキレン})''-\text{OH}$ を含む(Het)Ar₂誘導体を反応させることにより準備されるが、これらに限定されるものではない。

【0065】

具体的には、(Het)Ar₁及び(Het)Ar₂のいずれか一方のハロアルキル($-(\text{直鎖もしくは分枝鎖}\text{C}_{0-3}\text{アルキレン})-\text{X}$)誘導体を有機溶媒、DMFなどに溶解し、その後(Het)Ar₁及び(Het)Ar₂の他方のヒドロキシアルキル($-(\text{直鎖もしくは分枝鎖}\text{C}_{0-3}\text{アルキレン})-\text{OH}$)誘導体及び塩基、例えば炭酸カリウムを添加して130〜170℃で数分〜数時間攪拌することにより準備されるが、これらに限定されるものではない。ここで、攪拌にはマイクロ波を用いるが、これに限定されるものではない。

【0066】

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で合成してもよいが、これらに限定されるものではない。

【0067】

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。

【0068】

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。

【0069】

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。

【0070】

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。

【0071】

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

10

20

30

40

50

方法を提供する。

【0072】

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1~175の計175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。

【0073】

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。

【0074】

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もので、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。

【0075】

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。

【0076】

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

10

20

30

40

50

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。

【0077】

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。

【0078】

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。

【0079】

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。

【0080】

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。

【0081】

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。

【0082】

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。

【0083】

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。

【0084】

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。

【0085】

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

10

20

30

40

50

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。

10

【実施例】

【0086】

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。

【0087】

【実施例1】

20

(6-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)ピリジン-3-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: 5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの作製

窒素下にて、5-メチルピラジン-2-カルボン酸(500mg, 3.62mmol)をMeCNに溶解し、その後HATU(1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxide hexafluorophosphate; Hexafluorophosphate Azabenzotriazole Tetramethyl Uronium, 1.65g, 4.34mmol)及びトリエチルアミン(triethylamine; TEA, 0.8mL, 5.43mmol)を添加し、反応混合物を常温で4時間攪拌した。その後、5-ニトロピリジン-2-アミン(503mg, 3.62mmol)を添加し、反応混合物を24時間還流した。反応終了後に、MeCNを用いて濾過し、表題化合物476mg(収率51%)を得た。

30

【0088】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 (s, 1H), 9.29 - 9.15 (m, 2H), 8.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H).

ステップ1-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの作製

ステップ1-1で得られた5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(400mg, 1.54mmol)と10%Pd/C(328mg, 0.31mmol)を1,4-ジオキサランに溶解し、水素下にて、その反応混合物を60℃で2時間攪拌した。反応終了後に、酢酸エチルを用いて反応混合物を濾過した。その濾過液を減圧濃縮し、その後エーテルで固体化して濾過し、固体状態の表題化合物47mg(収率13%)を得た。

40

【0089】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 9.16 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.63 (s, 3H).

ステップ1-3: (6-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)ピリジン-3-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1-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-

50

メチルピラジン-2-カルボキサミド (40 mg, 0.17 mmol) と亜硝酸ナトリウム (18 mg, 0.26 mmol) をエタノールに溶解し、その後 0℃ で 1.0 M 塩酸水溶液 (0.5 mL, 0.52 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 (23 mg, 0.35 mmol) を添加し、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 48 mg (収率 89%) を得た。

【0090】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.19 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H).

【実施例 2】

(4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)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: 5-メチル-N-(4-ニトロフェニル)ピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-ニトロピリジン-2-アミンに代えて N-ニトロアニリン (500 mg, 3.62 mmol) 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 778 mg (収率 83%) を得た。

【0091】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 1H), 9.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.35 - 8.16 (m, 4H), 2.65 (s, 3H).

ステップ 2-2: N-(4-アミノフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 2-1 で得られた 5-メチル-N-(4-ニトロフェニル)ピラジン-2-カルボキサミド (750 mg, 2.90 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 435 mg (収率 66%) を得た。

【0092】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).

ステップ 2-3: (4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 2-2 で得られた N-(4-アミノフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド (284 mg, 1.24 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 113 mg (収率 30%) を得た。

【0093】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.06 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H).

【実施例 3】

(2-フルオロ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)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: N-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-ニトロピリジン-2-アミンに代えて 3-フルオロ-4-ニトロアニリン (500 mg, 3.62 mmol) 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 778 mg (収率 83%) を得た。

10

20

30

40

50

【0094】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.26 (s, 1H), 9.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.35 - 8.16 (m, 4H), 2.65 (s, 3H).

ステップ3-2: N-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ3-1で得られたN-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド(350 mg, 1.27 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41 mg (収率13%)を得た。

10

【0095】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 9.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 13.7, 2.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 10.1, 8.6 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).

ステップ3-3: (2-フルオロ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ3-2で得られたN-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド(284 mg, 1.24 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113 mg (収率30%)を得た。

20

【0096】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.06 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H).

[実施例4]

(2-メトキシ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)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: N-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-ニトロピリジン-2-アミンに代えて3-メトキシ-4-ニトロアニリン(365 mg, 2.17 mmol)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496 mg (収率79%)を得た。

30

【0097】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.08 - 7.94 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

ステップ4-2: N-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ4-1で得られたN-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド(450 mg, 1.56 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192 mg (収率48%)を得た。

40

【0098】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 1H), 6.60 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 3H), 3.77 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.62 (d, J = 2.0 Hz, 3H).

ステップ4-3: (2-メトキシ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ4-2で得られたN-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-5-メチ

50

ルピラジン-2-カルボキサミド (180 mg, 0.70 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 214 mg (収率91%) を得た。

【0099】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.87 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).

【実施例5】

(2-クロロ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)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: N-(3-クロロ-4-ニトロフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-ニトロピリジン-2-アミンに代えて3-クロロ-4-ニトロアニリン (375 mg, 2.17 mmol) 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 339 mg (収率53%) を得た。

【0100】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.33 (s, 1H), 9.19 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 - 8.09 (m, 2H), 2.65 (s, 3H).

ステップ5-2: N-(4-アミノ-3-クロロフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ5-1で得られたN-(3-クロロ-4-ニトロフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド (300 mg, 1.03 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 489 mg (収率50%) を得た。

【0101】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 9.12 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).

ステップ5-3: (2-クロロ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ5-2で得られたN-(4-アミノ-3-クロロフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド (120 mg, 0.46 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 119 mg (収率77%) を得た。

【0102】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H).

【実施例6】

(2-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノ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: 5-メチル-N-(3-メチル-4-ニトロフェニル)ピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-ニトロピリジン-2-アミンに代えて3-メチル-4-ニトロアニリン (331 mg, 2.17 mmol) 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 489 mg (収率83%) を得た。

【0103】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.18 - 7.95 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

ステップ6-2: N-(4-アミノ-3-メチルフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ6-1で得られた5-メチル-N-(3-メチル-4-ニトロフェニル)ピラジン-2-カルボキサミド(480mg, 1.69mmol)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268mg(収率63%)を得た。

【0104】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

10

ステップ6-3: (2-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ6-2で得られたN-(4-アミノ-3-メチルフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド(260mg, 1.07mmol)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112mg(収率33%)を得た。

【0105】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.30 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.16 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.75 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

20

【実施例7】

(3-フルオロ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノ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: N-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-ニトロピリジン-2-アミンに代えて2-フルオロ-4-ニトロアニリン(339mg, 2.61mmol)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309mg(収率51%)を得た。

30

【0106】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 1H), 9.21 (s, 0H), 8.75 (s, 1H), 8.39 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 10.7, 2.6 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H).

ステップ7-2: N-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ7-1で得られたN-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド(250mg, 0.91mmol)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97mg(収率44%)を得た。

40

【0107】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 9.11 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.51 - 6.29 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).

ステップ7-3: (3-フルオロ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ7-2で得られたN-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド(90mg, 0.37mmol)を用いることを除いて

50

、実施例 1 のステップ 1 - 3 と同様に反応させ、表題化合物 110 mg (収率 93%) を得た。

【0108】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.16 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).

〔実施例 8〕

(3-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 8) の製造

ステップ 8-1: 5-メチル-N-(2-メチル-4-ニトロフェニル)ピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-ニトロピリジン-2-アミンに代えて2-メチル-4-ニトロアニリン (331 mg, 2.17 mmol) 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 514 mg (収率 87%) を得た。

【0109】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

ステップ 8-2: N-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 8-1 で得られた 5-メチル-N-(2-メチル-4-ニトロフェニル)ピラジン-2-カルボキサミド (460 mg, 1.69 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 277 mg (収率 57%) を得た。

【0110】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

ステップ 8-3: (3-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 8-2 で得られた N-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド (260 mg, 1.07 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 168 mg (収率 42%) を得た。

【0111】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.03 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.22 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

〔実施例 9〕

メチル(3-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 9) の製造

実施例 8 で得られた (3-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (100 mg, 0.31 mmol) をジメチルホルムアミド (dimethylformamide; DMF) に溶解し、その後常温でカリウム *tert*-ブトキシド (46 mg, 0.41 mmol) を添加し、次いでヨウ化メタン (39 μL, 0.63 mmol) を加えた。反応混合物を 60°C 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 4 mg (収率 3%) を得た。

【0112】

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 9.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

【実施例 10】

(3-メトキシ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)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: N-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-ニトロピリジン-2-アミンに代えて2-メトキシ-4-ニトロアニリン (365 mg, 2.17 mmol) 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 454 mg (収率 75%) を得た。

【0113】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 1H), 7.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

ステップ 10-2: N-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 10-1 で得られた N-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド (447 mg, 1.55 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 290 mg (収率 72%) を得た。

【0114】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.82 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

ステップ 10-3: (3-メトキシ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 10-2 で得られた N-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド (280 mg, 1.08 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 181 mg (収率 50%) を得た。

【0115】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.02 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

【実施例 11】

(3-クロロ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)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: N-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの作製

窒素下にて、5-メチルピラジン-2-カルボン酸 (300 mg, 2.17 mmol) を無水ジクロロメタンに溶解し、その後 0℃ で塩化オキサリル (0.56 mL, 6.52 mmol) と DMF (1~2 滴) を添加した。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、その後減圧濃縮した。窒素下にて、その濃縮液と 2-クロロ-4-ニトロアニリン (375 mg, 2.17 mmol) をピリジンに溶解し、その後常温で 12 時間攪拌した。反応終了後に、塩化アンモニウム水溶液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、次いで濾過して固体状態の表題化合物 162 mg (収率 25%) を得た。

【0116】

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 9.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H).

ステップ 11-2: N-(4-アミノ-2-クロロフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 11-1 で得られた N-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド (150 mg, 0.51 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 89 mg (収率 66%) を得た。

【0117】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.02 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).

ステップ 11-3: (3-クロロ-4-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 11-2 で得られた N-(4-アミノ-2-クロロフェニル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド (75 mg, 0.28 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 86 mg (収率 89%) を得た。

【0118】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.06 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H).

[実施例 12]

(5-メチル-6-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)ピリジン-3-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: 5-メチル-N-(3-メチル-5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-ニトロピリジン-2-アミンに代えて 3-メチル-5-ニトロピリジン-2-アミン (332 mg, 2.17 mmol) 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 410 mg (収率 69%) を得た。

【0119】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

ステップ 12-2: N-(5-アミノ-3-メチルピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 12-1 で得られた 5-メチル-N-(3-メチル-5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (400 mg, 1.46 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 211 mg (収率 59%) を得た。

【0120】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.19 (s, 1H), 9.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

ステップ 12-3: (5-メチル-6-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

10

20

30

40

50

N-（5-アミノピリジン-2-イル）-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ12-2で得られたN-（5-アミノ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド（200mg，0.82mmol）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231mg（収率88%）を得た。

【0121】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

【実施例13】

（4-メチル-6-（5-メチルピラジン-2-カルボキサミド）ピリジン-3-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13-1：5-メチル-N-（4-メチル-5-ニトロピリジン-2-イル）ピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-ニトロピリジン-2-アミンに代えて4-メチル-5-ニトロピリジン-2-アミン（332mg，2.17mmol）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265mg（収率45%）を得た。

【0122】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 9.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 2.66 (d, J = 5.6 Hz, 6H).

ステップ13-2：N-（5-アミノ-4-メチルピリジン-2-イル）-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-（5-ニトロピリジン-2-イル）ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ13-1で得られた5-メチル-N-（4-メチル-5-ニトロピリジン-2-イル）ピラジン-2-カルボキサミド（250mg，0.91mmol）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28mg（収率13%）を得た。

【0123】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 9.16 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

ステップ13-3：（4-メチル-6-（5-メチルピラジン-2-カルボキサミド）ピリジン-3-イル）カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-（5-アミノピリジン-2-イル）-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ13-2で得られたN-（5-アミノ-4-メチルピリジン-2-イル）-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド（25mg，0.10mmol）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61%）を得た。

【0124】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 9.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

【実施例14】

（5-（5-メチルピラジン-2-カルボキサミド）ピリジン-2-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14-1：5-メチル-N-（6-ニトロピリジン-3-イル）ピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-ニトロピリジン-2-アミンに代えて6-ニトロピリジン-3-アミン（302mg，2.17mmol）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304mg（収率54%）を得た。

【0125】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 9.22 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.77 - 8.72 (m, 2H), 8.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H).

10

20

30

40

50

ステップ14-2: N-(6-アミノピリジン-3-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ14-1で得られた5-メチル-N-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(290mg, 1.12mmol)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103mg(収率40%)を得た。

【0126】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 9.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).

10

ステップ14-3: (5-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ14-2で得られたN-(6-アミノピリジン-3-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド(90mg, 0.39mmol)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34mg(収率28%)を得た。

【0127】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.46 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 9.12 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H).

20

[実施例15]

(6-ベンズアミドピリジン-3-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: N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えて安息香酸(300mg, 2.46mmol)を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-アミノ-5-ニトロピリジン(342mg, 2.46mmol)を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物424mg(収率71%)を得た。

【0128】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.55 (s, 1H), 9.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.14 - 7.94 (m, 2H), 7.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

30

ステップ15-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)ベンズアミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ15-1で得られたN-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミド(410mg, 1.69mmol)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328mg(収率91%)を得た。

【0129】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H).

40

ステップ15-3: (6-ベンズアミドピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ15-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)ベンズアミド(320mg, 1.50mmol)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86mg(収率89%)を得た。

【0130】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.25

50

(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.93 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H).

[実施例 16]

(6-(4-フルオロベンズアミド)ピリジン-3-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: 4-フルオロ-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えて4-フルオロ安息香酸(300mg, 2.14mmol)を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-アミノ-5-ニトロピリジン(298mg, 2.14mmol)を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物369mg(収率66%)を得た。

[0131]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.59 (s, 1H), 9.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J = 9.3, 2.8$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H).

ステップ16-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)-4-フルオロベンズアミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ16-1で得られた4-フルオロ-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミド(350mg, 1.34mmol)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273mg(収率88%)を得た。

[0132]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 2H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.31 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H).

ステップ16-3: (6-(4-フルオロベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ16-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)-4-フルオロベンズアミド(260mg, 1.12mmol)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160mg(収率46%)を得た。

[0133]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.01 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 2H), 7.92 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H).

[実施例 17]

(6-(2-フルオロベンズアミド)ピリジン-3-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: 2-フルオロ-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えて2-フルオロ安息香酸(300mg, 2.14mmol)を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-アミノ-5-ニトロピリジン(298mg, 2.14mmol)を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物358mg(収率64%)を得た。

[0134]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.59 (s, 1H), 9.22 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.68 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.63 (q, $J = 6.2, 5.8$ Hz, 1H), 7.35 (q, $J = 8.3, 7.1$ Hz, 2H).

ステップ17-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)-2-フルオロベンズアミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ17-1で得られた2-フルオロ-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミド(340mg, 1.30mmol)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204mg(収率68%)を得た。

【0135】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 - 10.03 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H).

ステップ17-3: (6-(2-フルオロベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ17-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)-2-フルオロベンズアミド(190mg, 0.82mmol)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161mg(収率63%)を得た。

【0136】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.93 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.70 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H).

[実施例18]

(6-(3-フルオロベンズアミド)ピリジン-3-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-フルオロ-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えて3-フルオロ安息香酸(300mg, 2.14mmol)を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-アミノ-5-ニトロピリジン(298mg, 2.14mmol)を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物288mg(収率51%)を得た。

【0137】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.64 (s, 1H), 9.25 (d, J = 2.2 Hz, 0H), 8.68 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 9.3, 0.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.60 (td, J = 8.1, 5.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H).

ステップ18-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)-3-フルオロベンズアミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ18-1で得られた3-フルオロ-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミド(250mg, 0.96mmol)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188mg(収率85%)を得た。

【0138】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 3H), 7.75 (dd, J = 2.9, 0.7 Hz, 1H), 7.54 (td, J = 8.0, 5.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 5.20 (s, 2H).

ステップ18-3: (6-(3-フルオロベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ18-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)-3-フルオロベンズアミド(150mg, 0.65mmol)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75mg(収率38%)を得た。

【0139】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.82 (m, 3H), 7.58 (td, J = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H).

10

20

30

40

50

[実施例 19]

(6-(3-フルオロ-5-メチルベンズアミド)ピリジン-3-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-フルオロ-5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えて3-フルオロ-5-メチル安息香酸(300mg, 1.95mmol)を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-アミノ-5-ニトロピリジン(271mg, 1.95mmol)を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物403mg(収率75%)を得た。

【0140】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (s, 1H), 9.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J = 9.2, 2.9$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (dt, $J = 9.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 2.41 (s, 3H).

ステップ19-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)-3-フルオロ-5-メチルベンズアミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ19-1で得られた3-フルオロ-5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミド(380mg, 1.38mmol)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182mg(収率54%)を得た。

【0141】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

ステップ19-3: (6-(3-フルオロ-5-メチルベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ19-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)-3-フルオロ-5-メチルベンズアミド(150mg, 0.61mmol)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114mg(収率58%)を得た。

【0142】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (dt, $J = 9.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 1H), 2.40 (s, 3H).

[実施例 20]

(6-(2-フルオロ-3-メチルベンズアミド)ピリジン-3-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: 2-フルオロ-3-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えて2-フルオロ-3-メチル安息香酸(300mg, 1.95mmol)を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-アミノ-5-ニトロピリジン(271mg, 1.95mmol)を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物396mg(収率74%)を得た。

【0143】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (s, 1H), 9.21 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.68 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.51 (qd, $J = 7.4, 3.7$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.30 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H).

10

20

30

40

50

ステップ 20-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)-2-フルオロ-3-メチルベンズアミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 20-1 で得られた 2-フルオロ-3-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミド (380 mg, 1.38 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 268 mg (収率 79%) を得た。

【0144】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.28 (d, J = 2.1 Hz, 3H).

10

ステップ 20-3: (6-(2-フルオロ-3-メチルベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 20-2 で得られた N-(5-アミノピリジン-2-イル)-2-フルオロ-3-メチルベンズアミド (250 mg, 1.02 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 292 mg (収率 89%) を得た。

【0145】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 2.1 Hz, 3H).

20

[実施例 21]

(6-(4-フルオロ-3-メチルベンズアミド)ピリジン-3-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: 4-フルオロ-3-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えて 4-フルオロ-3-メチル安息香酸 (300 mg, 1.95 mmol) を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて 2-アミノ-5-ニトロピリジン (271 mg, 1.95 mmol) を用いることを除いて、実施例 11 のステップ 11-1 と同様に反応させ、表題化合物 349 mg (収率 65%) を得た。

30

【0146】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.50 (s, 1H), 9.30 - 9.15 (m, 1H), 8.66 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.3, 0.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (ddd, J = 8.0, 5.0, 2.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.6, 8.6 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 2.0 Hz, 3H).

ステップ 21-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)-4-フルオロ-3-メチルベンズアミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 21-1 で得られた 4-フルオロ-3-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミド (310 mg, 1.13 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 235 mg (収率 85%) を得た。

40

【0147】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 7.9, 5.1, 2.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 2.8, 0.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.7, 8.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.29 (d, J = 2.0 Hz, 3H).

ステップ 21-3: (6-(4-フルオロ-3-メチルベンズアミド)ピリジン-3-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

50

イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ21-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)-4-フルオロ-3-メチルベンズアミド(200mg, 0.81mmol)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145mg(収率55%)を得た。

【0148】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.91 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 1.9 Hz, 3H).

10

[実施例22]

(6-(3-フルオロ-4-メチルベンズアミド)ピリジン-3-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22-1: 3-フルオロ-4-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えて3-フルオロ-4-メチル安息香酸(300mg, 1.95mmol)を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-アミノ-5-ニトロピリジン(271mg, 1.95mmol)を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物380mg(収率71%)を得た。

20

【0149】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.55 (s, 1H), 9.24 (dd, J = 2.9, 0.7 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.2, 0.7 Hz, 1H), 8.04 - 7.72 (m, 2H), 7.51 - 7.35 (m, 1H), 2.32 (d, J = 1.9 Hz, 3H).

ステップ22-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)-3-フルオロ-4-メチルベンズアミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ22-1で得られた3-フルオロ-4-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミド(350mg, 1.27mmol)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259mg(収率83%)を得た。

30

【0150】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 4H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.30 (d, J = 2.1 Hz, 3H).

ステップ22-3: (6-(3-フルオロ-4-メチルベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ22-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)-3-フルオロ-4-メチルベンズアミド(240mg, 0.98mmol)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18mg(収率6%)を得た。

40

【0151】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 1.9 Hz, 3H).

[実施例23]

(6-(4-メチルベンズアミド)ピリジン-3-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: 4-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えてp-トルイル酸(300mg, 2.20

50

mmol) を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-アミノ-5-ニトロピリジン (306mg, 2.20mmol) を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物412mg (収率73%) を得た。

【0152】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.45 (s, 1H), 9.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

ステップ23-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)-4-メチルベンズアミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ23-1で得られた4-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミド (400mg, 1.55mmol) 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265mg (収率75%) を得た。

【0153】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

ステップ23-3: (6-(4-メチルベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ23-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)-4-メチルベンズアミド (250mg, 1.10mmol) 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269mg (収率80%) を得た。

【0154】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 3H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H).

[実施例24]

(6-(3-メチルベンズアミド)ピリジン-3-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: 3-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えてm-トルイル酸 (300mg, 2.20mmol) を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-アミノ-5-ニトロピリジン (306mg, 2.20mmol) を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物432mg (収率76%) を得た。

【0155】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.46 (s, 1H), 9.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.97 - 7.78 (m, 2H), 7.52 - 7.37 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

ステップ24-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)-3-メチルベンズアミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ24-1で得られた3-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミド (400mg, 1.55mmol) 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308mg (収率87%) を得た。

【0156】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 3H), 7.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

ステップ24-3: (6-(3-メチルベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

10

20

30

40

50

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ24-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)-3-メチルベンズアミド(280mg, 1.23mmol)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370mg(収率99%)を得た。

【0157】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 7.40 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

【実施例25】

(6-(2-メチルベンズアミド)ピリジン-3-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: 2-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えてo-トルイル酸(300mg, 2.20mmol)を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-アミノ-5-ニトロピリジン(306mg, 2.20mmol)を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物396mg(収率70%)を得た。

【0158】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.53 (s, 1H), 9.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.42 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

ステップ25-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)-2-メチルベンズアミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ25-1で得られた2-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンズアミド(370mg, 1.44mmol)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260mg(収率79%)を得た。

【0159】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.34 (td, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

ステップ25-3: (6-(2-メチルベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ25-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)-2-メチルベンズアミド(250mg, 1.10mmol)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226mg(収率68%)を得た。

【0160】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.93 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.39 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

【実施例26】

(6-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピリジン-3-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: N-(5-ニトロピリジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えて3-(トリフルオロメチル)安息香酸(300mg, 1.58mmol)を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-アミノ-5-ニトロピリジン(219mg, 1.58mmol)を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物を得て溶媒を除去し、その

10

20

30

40

50

後さらに精製することなく以後の反応に用いた。

【0161】

ステップ26-2：N-(5-アミノピリジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ26-1で得られたN-(5-ニトロピリジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(230mg, 0.74mmol)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134mg(収率65%)を得た。

【0162】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H).

ステップ26-3：(6-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ26-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(120mg, 0.43mmol)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133mg(収率87%)を得た。

【0163】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H).

[実施例27]

(6-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピリジン-3-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：N-(5-ニトロピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えて4-(トリフルオロメチル)安息香酸(300mg, 1.58mmol)を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-アミノ-5-ニトロピリジン(219mg, 1.58mmol)を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物を得て溶媒を除去し、その後さらに精製することなく以後の反応に用いた。

【0164】

ステップ27-2：N-(5-アミノピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ27-1で得られたN-(5-ニトロピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(250mg, 0.80mmol)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130mg(収率58%)を得た。

【0165】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 14.0, 8.4 Hz, 3H), 7.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H).

ステップ27-3：(6-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ27-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)-4-(トリ

10

20

30

40

50

フルオロメチル) ベンズアミド (110 mg, 0.39 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138 mg (収率98%) を得た。

【0166】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.94 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 2H).

【実施例28】

(6-(2-(トリフルオロメチル) ベンズアミド) ピリジン-3-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: N-(5-ニトロピリジン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル) ベンズアミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えて2-(トリフルオロメチル) 安息香酸 (300 mg, 1.58 mmol) を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-アミノ-5-ニトロピリジン (219 mg, 1.58 mmol) を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物138 mg (収率28%) を得た。

【0167】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.87 (s, 1H), 9.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 3H).

ステップ28-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル) ベンズアミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル) ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ28-1で得られたN-(5-ニトロピリジン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル) ベンズアミド (120 mg, 0.39 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84 mg (収率78%) を得た。

【0168】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.56 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 - 7.59 (m, 4H), 7.02 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H).

ステップ28-3: (6-(4-(トリフルオロメチル) ベンズアミド) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ28-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル) ベンズアミド (75 mg, 0.27 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58 mg (収率61%) を得た。

【0169】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 3H).

【実施例29】

(6-(ピリミジン-2-カルボキサミド) ピリジン-3-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: N-(5-ニトロピリジン-2-イル) ピリミジン-2-カルボキサミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えてピリミジン-2-カルボン酸 (300 mg, 2.42 mmol) を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-アミノ-5-ニトロピリジン (336 mg, 2.42 mmol) を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物180 mg (収率30%) を得た。

【0170】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 9.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.74 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 4.9 Hz, 1H).

ステップ29-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)ピリミジン-2-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ29-1で得られたN-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピリミジン-2-カルボキサミド(150mg, 0.61mmol)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52mg(収率40%)を得た。

10

【0171】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.19 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 - 7.67 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H).

ステップ29-3: (6-(ピリミジン-2-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ29-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)ピリミジン-2-カルボキサミド(40mg, 0.19mmol)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36mg(収率67%)を得た。

20

【0172】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 9.06 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 4.9 Hz, 1H).

[実施例30]

(6-(チオフェン-2-カルボキサミド)ピリジン-3-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: N-(5-ニトロピリジン-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えてチオフェン-2-カルボン酸(300mg, 2.34mmol)を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-アミノ-5-ニトロピリジン(326mg, 2.34mmol)を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物459mg(収率79%)を得た。

30

【0173】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.63 (s, 1H), 9.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 3.8, 1.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H).

ステップ30-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ30-1で得られたN-(5-ニトロピリジン-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド(430mg, 1.72mmol)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244mg(収率64%)を得た。

40

【0174】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 3.8, 1.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H).

ステップ30-3: (6-(チオフェン-2-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ30-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)チオフェン-

50

2-カルボキサミド (100 mg, 0.46 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 130 mg (収率 96%) を得た。

【0175】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 1H).

【実施例 31】

(6-(ベンゾ [d] チアゾール-2-カルボキサミド) ピリジン-3-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

ステップ 31-1: N-(5-ニトロピリジン-2-イル) ベンゾ [d] チアゾール-2-カルボキサミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えてベンゾ [d] チアゾール-2-カルボン酸 (300 mg, 1.67 mmol) を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて 2-アミノ-5-ニトロピリジン (233 mg, 1.67 mmol) を用いることを除いて、実施例 11 のステップ 11-1 と同様に反応させ、表題化合物 112 mg (収率 22%) を得た。

【0176】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.19 (s, 1H), 9.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 2H), 7.80 - 7.58 (m, 2H).

ステップ 31-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル) ベンゾ [d] チアゾール-2-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル) ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 31-1 で得られた N-(5-ニトロピリジン-2-イル) ベンゾ [d] チアゾール-2-カルボキサミド (100 mg, 0.33 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 55 mg (収率 61%) を得た。

【0177】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.32 - 8.16 (m, 2H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H).

ステップ 31-3: (6-(ベンゾ [d] チアゾール-2-カルボキサミド) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 31-2 で得られた N-(5-アミノピリジン-2-イル) ベンゾ [d] チアゾール-2-カルボキサミド (40 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 34 mg (収率 66%) を得た。

【0178】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.37 - 8.15 (m, 3H), 7.96 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 20.0, 7.3 Hz, 2H).

【実施例 32】

(6-(キノキサリン-2-カルボキサミド) ピリジン-3-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: N-(5-ニトロピリジン-2-イル) キノキサリン-2-カルボキサミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えてキノキサリン-2-カルボン酸 (300 mg, 1.72 mmol) を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて 2-アミノ-5-ニトロピリジン (240 mg, 1.72 mmol) を用いることを除いて、実施例 11 のステップ 11-1 と同様に反応させ、表題化合物 183 mg (収率 36%) を得た。

10

20

30

40

50

【0179】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.41 - 8.33 (m, 1H), 8.30 - 8.19 (m, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 2H).

ステップ32-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)キノキサリン-2-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ32-1で得られたN-(5-ニトロピリジン-2-イル)キノキサリン-2-カルボキサミド(170mg, 0.58mmol)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37mg(収率24%)を得た。

10

【0180】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.36 - 8.29 (m, 1H), 8.27 - 8.19 (m, 1H), 8.09 - 7.95 (m, 3H), 7.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H).

ステップ32-3: (6-(キノキサリン-2-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ32-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)キノキサリン-2-カルボキサミド(30mg, 0.11mmol)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34mg(収率88%)を得た。

20

【0181】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.57 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 8.25 - 8.17 (m, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

【実施例33】

(2-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)チアゾロ[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33)の製造

ステップ33-1: 5-メチル-N-(6-ニトロチアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの作製

窒素下にて、5-メチルピラジン-2-カルボン酸(211mg, 1.53mmol)をMeCNに溶解し、その後HATU(698mg, 1.84mmol)及びTEA(0.26mL, 1.84mmol)を添加し、反応混合物を常温で2時間攪拌した。その後、6-ニトロチアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-アミン(300mg, 1.53mmol)を添加し、反応混合物を24時間還流した。反応終了後に、MeCNを用いて濾過し、表題化合物413mg(収率85%)を得た。

30

【0182】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.50 (s, 1H), 9.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 2.57 (s, 3H).

ステップ33-2: N-(6-アミノチアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの作製

40

ステップ33-1で得られた5-メチル-N-(6-ニトロチアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(200mg, 0.63mmol)と10%Pd/C(135mg, 0.13mmol)をDMFに溶解し、水素下にて、その反応混合物を60℃で2時間攪拌した。反応終了後に、DMFを用いて濾過し、濾過液を減圧濃縮した。その後、酢酸エチルを用いて固体化及び濾過し、固体状態の表題化合物101mg(収率56%)を得た。

【0183】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.51 (s, 1H), 9.19 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 2.65 (s, 3H).

ステップ33-3: (2-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)チアゾロ[4

50

， 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

N - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミドに代えてステップ 3 3 - 2 で得られた N - (6 - アミノチアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド (7 0 m g , 0 . 3 7 m m o l) 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 2 m g (収率 6 0 %) を得た。

【 0 1 8 4 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H).

10

[実施例 3 4]

(6 - (p - トリルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 3 4) の製造

ステップ 3 4 - 1 : 5 - ニトロ - N - p - トリルピコリンアミドの作製

窒素下にて、5 - ニトロピコリン酸 (3 0 0 m g , 1 . 7 8 m m o l) をアセトニトリル (1 8 m L) に溶解し、その後 H A T U (8 1 4 m g , 2 . 1 4 m m o l) 、 T E A (3 7 6 μ L , 2 . 6 8 m m o l) 及び p - トリルイジン (1 9 1 m g , 1 . 7 8 m m o l) を順次添加し、反応混合物を 1 6 時間還流した。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、濃縮液を酢酸エチルでの再結晶により精製し、表題化合物 4 0 1 m g (収率 8 7 %) を得た。

20

【 0 1 8 5 】

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).

ステップ 3 4 - 2 : 5 - アミノ - N - p - トリルピコリンアミドの作製

ステップ 3 4 - 1 で得られた 5 - ニトロ - N - p - トリルピコリンアミド (2 0 0 m g , 0 . 7 8 m m o l) と 1 0 % P d / C (9 2 m g , 0 . 0 8 m m o l) を DMF (5 m L) に溶解し、水素下にて、その反応混合物を 6 0 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間攪拌した。反応終了後に、セライトで濾過して反応混合物中の触媒を除去した。その濾過液を減圧濃縮して表題化合物 1 6 9 m g (収率 9 6 %) を得た。

30

【 0 1 8 6 】

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.70 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

ステップ 3 4 - 3 : (6 - (p - トリルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミドに代えてステップ 3 4 - 2 で得られた 5 - アミノ - N - p - トリルピコリンアミド (4 0 m g , 0 . 1 8 m m o l) 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 m g (収率 7 %) を得た。

40

【 0 1 8 7 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H).

[実施例 3 5]

(6 - (4 - メトキシフェニルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 3 5) の製造

ステップ 3 5 - 1 : N - (4 - メトキシフェニル) - 5 - ニトロピコリンアミドの作製

p - トリルイジンに代えて p - アニシジン (1 4 7 m g , 1 . 1 9 m m o l) を用いるこ

50

とを除いて、実施例 3 4 のステップ 3 4-1 と同様に反応させ、表題化合物 2 6 7 m g (収率 8 2 %) を得た。

【0 1 8 8】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 9.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H).

ステップ 3 5-2 : 5-アミノ-N-(4-メトキシフェニル)ピコリンアミドの作製
5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ 3 5-1 で得られた N-(4-メトキシフェニル)-5-ニトロピコリンアミド (1 5 0 m g, 0. 5 5 m m o l) を用いることを除いて、実施例 3 4 のステップ 3 4-2 と同様に反応させ、表題化合物 1 2 4 m g (収率 9 3 %) を得た。

【0 1 8 9】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.08 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.77 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

ステップ 3 5-3 : (6-(4-メトキシフェニルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 3 5-2 で得られた 5-アミノ-N-(4-メトキシフェニル)ピコリンアミド (1 2 4 m g, 0. 5 1 m m o l) 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 m g (収率 5 %) を得た。

【0 1 9 0】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H).

[実施例 3 6]

(6-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 3 6) の製造

ステップ 3 6-1 : N-(5-メチルピラジン-2-イル)-5-ニトロピコリンアミドの作製

p-トリルイジンに代えて 5-メチルピラジン-2-アミン (1 0 1 m g, 0. 9 2 m m o l) を用いることを除いて、実施例 3 4 のステップ 3 4-1 と同様に反応させ、表題化合物 9 1 m g (収率 3 8 %) を得た。

【0 1 9 1】

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.29 (s, 1H), 9.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).

ステップ 3 6-2 : 5-アミノ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)ピコリンアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ 3 6-1 で得られた N-(5-メチルピラジン-2-イル)-5-ニトロピコリンアミド (1 1 0 m g, 0. 4 2 m m o l) を用いることを除いて、実施例 3 4 のステップ 3 4-2 と同様に反応させ、表題化合物 7 8 m g (収率 8 1 %) を得た。

【0 1 9 2】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 9.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.32 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 2.47 (s, 3H).

ステップ 3 6-3 : (6-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに

10

20

30

40

50

代えてステップ36-2で得られた5-アミノ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)ピコリンアミド(75mg, 0.65mmol)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13mg(収率13%)を得た。

【0193】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).

【実施例37】

(6-(4-クロロフェニルカルバモイル)ピリジン-3-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: N-(4-クロロフェニル)-5-ニトロピコリンアミドの作製

p-トルイジンに代えてp-クロロアニリン(152mg, 1.19mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-1と同様に反応させ、表題化合物267mg(収率81%)を得た。

【0194】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

ステップ37-2: 5-アミノ-N-(4-クロロフェニル)ピコリンアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ37-1で得られたN-(4-クロロフェニル)-5-ニトロピコリンアミド(267mg, 0.96mmol)を用い、溶媒としてDMFに代えて1,4-ジオキサンを用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物174mg(収率73%)を得た。

【0195】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H).

ステップ37-3: (6-(4-クロロフェニルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ37-2で得られた5-アミノ-N-(4-クロロフェニル)ピコリンアミド(167mg, 0.67mmol)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14mg(収率6%)を得た。

【0196】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

【実施例38】

(6-(6-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-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-(6-メチルピリジン-3-イル)-5-ニトロピコリンアミドの作製

p-トルイジンに代えて6-メチルピリジン-3-アミン(129mg, 1.19mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-1と同様に反応させ、表題化合物202mg(収率66%)を得た。

【0197】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (s, 1H), 9.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

ステップ38-2: 5-アミノ-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ピコリンアミ

10

20

30

40

50

ドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ38-1で得られたN-(6-メチルピリジン-3-イル)-5-ニトロピコリンアミド(198mg, 0.77mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物120mg(収率69%)を得た。

【0198】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

ステップ38-3: (6-(6-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ38-2で得られた5-アミノ-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ピコリンアミド(115mg, 0.50mmol)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8mg(収率5%)を得た。

【0199】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H).

[実施例39]

(6-(5-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-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: N-(5-メチルピリジン-3-イル)-5-ニトロピコリンアミドの作製

p-トリルイジンに代えて5-メチルピリジン-3-アミン(129mg, 1.19mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-1と同様に反応させ、表題化合物148mg(収率48%)を得た。

【0200】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.84 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 2.33 (s, 3H).

ステップ39-2: 5-アミノ-N-(5-メチルピリジン-3-イル)ピコリンアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ39-1で得られたN-(5-メチルピリジン-3-イル)-5-ニトロピコリンアミド(143mg, 0.55mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物85mg(収率67%)を得た。

【0201】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 2.30 (s, 3H).

ステップ39-3: (6-(5-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ39-2で得られた5-アミノ-N-(5-メチルピリジン-3-イル)ピコリンアミド(85mg, 0.37mmol)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47mg(収率28%)を得た。

【0202】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.15 (s, 1H), 9.15 - 9.11 (m, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H),

10

20

30

40

50

7.90 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

【実施例 40】

(6-(ピリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-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: 5-ニトロ-N-(ピリジン-3-イル)ピコリンアミドの作製

p-トリルイジンに代えて5-メチルピリジン-3-アミン(112 mg, 1.19 mmol)を用いることを除いて、実施例 34 のステップ 34-1 と同様に反応させ、表題化合物 161 mg (収率 55%)を得た。

【0203】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.18 (s, 1H), 9.49 - 9.44 (m, 1H), 9.12 - 9.07 (m, 1H), 8.85 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 8.6, 0.7$ Hz, 1H), 8.41 - 8.30 (m, 2H), 7.44 (ddd, $J = 8.3, 4.7, 0.8$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H).

ステップ 40-2: 5-アミノ-N-(ピリジン-3-イル)ピコリンアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ 40-1 で得られた 5-ニトロ-N-(ピリジン-3-イル)ピコリンアミド(161 mg, 0.66 mmol)を用いることを除いて、実施例 34 のステップ 34-2 と同様に反応させ、表題化合物 79 mg (収率 56%)を得た。

【0204】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 9.04 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.33 - 8.25 (m, 2H), 8.04 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.16 (s, 2H).

ステップ 40-3: (6-(ピリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 40-2 で得られた 5-アミノ-N-(ピリジン-3-イル)ピコリンアミド(79 mg, 0.37 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 27%)を得た。

【0205】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.19 (s, 1H), 9.32 - 9.26 (m, 1H), 8.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.64 (ddd, $J = 8.5, 2.5, 1.4$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.5, 5.1$ Hz, 1H).

【実施例 41】

(6-(6-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)ピリジン-3-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: N-(6-メチルピラジン-2-イル)-5-ニトロピコリンアミドの作製

p-トリルイジンに代えて6-メチルピラジン-2-アミン(130 mg, 1.19 mmol)を用いることを除いて、実施例 34 のステップ 34-1 と同様に反応させ、表題化合物 161 mg (収率 55%)を得た。

【0206】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 10.28 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.47 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.73 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 2.55 (s, 3H).

ステップ 41-2: 5-アミノ-N-(6-メチルピラジン-2-イル)ピコリンアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ 41-1 で得られた N-(6-メチルピラジン-2-イル)-5-ニトロピコリンアミド(165 mg, 0.64 mmol)を用いることを除いて、実施例 34 のステップ 34-2 と同様に反応させ、表題化合物 134 mg (収率 92%)を得た。

【0207】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

ステップ41-3: (6-(6-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ41-2で得られた5-アミノ-N-(6-メチルピラジン-2-イル)ピコリンアミド (130 mg, 0.57 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35 mg (収率20%)を得た。

【0208】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).

【実施例42】

(6-(ピリミジン-5-イルカルバモイル)ピリジン-3-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: 5-ニトロ-N-(ピリミジン-5-イル)ピコリンアミドの作製
p-トルイジンに代えてピリミジン-5-アミン (113 mg, 1.19 mmol) を用いることを除いて、実施例34のステップ34-1と同様に反応させ、表題化合物192 mg (収率65%)を得た。

【0209】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.43 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.87 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H).

ステップ42-2: 5-アミノ-N-(ピリミジン-5-イル)ピコリンアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ42-1で得られた5-ニトロ-N-(ピリミジン-5-イル)ピコリンアミド (173 mg, 0.71 mmol) を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物117 mg (収率76%)を得た。

【0210】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 9.28 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H).

ステップ42-3: (6-(ピリミジン-5-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ42-2で得られた5-アミノ-N-(ピリミジン-5-イル)ピコリンアミド (115 mg, 0.53 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33 mg (収率21%)を得た。

【0211】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H).

【実施例43】

(6-(ピリミジン-2-イルカルバモイル)ピリジン-3-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: 5-ニトロ-N-(ピリミジン-2-イル)ピコリンアミドの作製
p-トルイジンに代えてピリミジン-2-アミン (113 mg, 1.19 mmol) を用いることを除いて、実施例34のステップ34-1と同様に反応させ、表題化合物194 mg (収率66%)を得た。

【0212】

10

20

30

40

50

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.58 (s, 1H), 9.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.78 - 8.68 (m, 3H), 8.59 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 4.8 Hz, 1H).

ステップ43-2: 5-アミノ-N-(ピリミジン-2-イル)ピコリンアミドの作製
5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ43-1で得られた5-ニトロ-N-(ピリミジン-2-イル)ピコリンアミド (165 mg, 0.67 mmol) を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物 98 mg (収率67%) を得た。

【0213】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 2.7, 0.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.22 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H).

ステップ43-3: (6-(ピリミジン-2-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ43-2で得られた5-アミノ-N-(ピリミジン-2-イル)ピコリンアミド (97 mg, 0.45 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 25 mg (収率19%) を得た。

【0214】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.56 (s, 1H), 8.81 - 8.73 (m, 3H), 8.20 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 4.8 Hz, 1H).

【実施例44】

(4-(4-メトキシフェニルカルバモイル)フェニル)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-(4-メトキシフェニル)-4-ニトロベンズアミドの作製
5-ニトロピコリン酸に代えて4-ニトロ安息香酸 (200 mg, 1.20 mmol) を用い、p-トリルイジンに代えてp-アニシジン (147 mg, 1.20 mmol) を用いることを除いて、実施例34のステップ34-1と同様に反応させ、表題化合物 174 mg (収率53%) を得た。

【0215】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H).

ステップ44-2: 4-アミノ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミドの作製
5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ44-1で得られたN-(4-メトキシフェニル)-4-ニトロベンズアミド (168 mg, 0.62 mmol) を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物 137 mg (収率92%) を得た。

【0216】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.71 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

ステップ44-3: (4-(4-メトキシフェニルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ44-2で得られた4-アミノ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド (135 mg, 0.56 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 20 mg (収率11%) を得た。

【0217】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.19 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H).

[実施例 45]

(4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物45)の製造

ステップ45-1: N-(5-メチルピラジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミドの作製

p-アニシジンに代えて5-メチルピラジン-2-アミン(131mg, 1.20mmol)を用いることを除いて、実施例44のステップ44-1と同様に反応させ、表題化合物84mg(収率13%)を得た。

【0218】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.59 - 9.54 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42 - 8.34 (m, 2H), 8.21 - 8.16 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 2.59 (s, 3H).

10

ステップ45-2: 4-アミノ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ45-1で得られたN-(5-メチルピラジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミド(76mg, 0.29mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物56mg(収率84%)を得た。

【0219】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 (s, 1H), 9.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 6.63 - 6.54 (m, 2H), 5.87 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

20

ステップ45-3: (4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピラジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ45-2で得られた4-アミノ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミド(46mg, 0.20mmol)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37mg(収率59%)を得た。

【0220】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.14 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 2.49 (s, 3H).

30

[実施例 46]

(4-(6-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)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: N-(6-メチルピラジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミドの作製

p-アニシジンに代えて6-メチルピラジン-2-アミン(196mg, 1.80mmol)を用いることを除いて、実施例44のステップ44-1と同様に反応させ、表題化合物156mg(収率33%)を得た。

【0221】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.49 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 - 8.35 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 2.52 (d, J = 0.7 Hz, 3H).

40

ステップ46-2: 4-アミノ-N-(6-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ46-1で得られたN-(6-メチルピラジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミド(154mg, 0.60mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物135mg(収率99%)を得た。

【0222】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.8

50

6 - 7.78 (m, 2H), 6.62 - 6.54 (m, 2H), 5.88 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

ステップ46-3: (4-(6-メチルピリジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ46-2で得られた4-アミノ-N-(6-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミド(105mg, 0.46mmol)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25mg(収率18%)を得た。

【0223】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.06 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 2.50 (s, 3H).

10

[実施例47]

(4-(6-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)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: N-(6-メチルピリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミドの作製

p-アニシジンに代えて6-メチルピリジン-3-アミン(129mg, 1.20mmol)を用いることを除いて、実施例44のステップ44-1と同様に反応させ、表題化合物157mg(収率51%)を得た。

【0224】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.39 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.08 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

20

ステップ47-2: 4-アミノ-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ47-1で得られたN-(6-メチルピリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミド(157mg, 0.61mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物95mg(収率68%)を得た。

【0225】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.86 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, 2H), 5.79 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

30

ステップ47-3: (4-(6-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ47-2で得られた4-アミノ-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミド(92mg, 0.40mmol)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91mg(収率73%)を得た。

【0226】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.45 (m, 3H).

40

[実施例48]

(4-(5-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)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-(5-メチルピリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミドの作製

p-アニシジンに代えて5-メチルピリジン-3-アミン(129mg, 1.20mmol)を用いることを除いて、実施例44のステップ44-1と同様に反応させ、表題化合物195mg(収率63%)を得た。

50

【0227】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (d, 2H), 8.21 (d, 3H), 8.05 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

ステップ48-2: 4-アミノ-N-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ48-1で得られたN-(5-メチルピリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミド(179mg, 0.70mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物78mg(収率49%)を得た。

【0228】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 6.61 (d, 2H), 5.82 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).

ステップ48-3: (4-(5-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ48-2で得られた4-アミノ-N-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミド(71mg, 0.31mmol)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44mg(収率46%)を得た。

【0229】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 9.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.41 (dt, J = 4.2, 1.8 Hz, 2H), 8.10 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 2.43 (s, 3H).

[実施例49]

(4-(ピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物49)の製造

ステップ49-1: 4-ニトロ-N-(ピリジン-3-イル)ベンズアミドの作製

p-アニシジンに代えてピリジン-3-アミン(112mg, 1.20mmol)を用いることを除いて、実施例44のステップ44-1と同様に反応させ、表題化合物272mg(収率93%)を得た。

【0230】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H), 8.94 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.40 (d, 2H), 8.36 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 3H), 7.44 (ddd, J = 8.3, 4.7, 0.8 Hz, 1H).

ステップ49-2: 4-アミノ-N-(ピリジン-3-イル)ベンズアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ49-1で得られた4-ニトロ-N-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド(272mg, 1.12mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物145mg(収率60%)を得た。

【0231】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.95 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.91 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 8.26 (td, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (dp, J = 6.2, 1.8 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.0, 4.9, 2.9 Hz, 2H), 7.36 (dt, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 6.62 (ddd, J = 8.1, 5.0, 2.9 Hz, 2H), 5.82 (d, J = 3.9 Hz, 2H).

ステップ49-3: (4-(ピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ49-2で得られた4-アミノ-N-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド(145mg, 0.68mmol)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42mg(収率21%)を得た。

【0232】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.26 (dt, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.49 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H).

[実施例 50]

(4-(ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェニル)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: 4-ニトロ-N-(ピリミジン-5-イル)ベンズアミドの作製

5-ニトロピコリン酸に代えて4-ニトロ安息香酸(200mg, 1.20mmol)を用い、p-トルイジンに代えて5-アミノピリミジン(114mg, 1.20mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-1と同様に反応させ、表題化合物230mg(収率112%)を得た。

[0233]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.46 - 8.38 (m, 2H), 8.27 - 8.19 (m, 2H).

ステップ50-2: 4-アミノ-N-(ピリミジン-5-イル)ベンズアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ50-1で得られた4-ニトロ-N-(ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(292mg, 1.20mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物44mg(収率17%)を得た。

[0234]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.14 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 5.90 (s, 2H).

ステップ50-3: (4-(ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ50-2で得られた4-アミノ-N-(ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(44mg, 0.21mmol)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51mg(収率84%)を得た。

[0235]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.20 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 2H).

[実施例 51]

(2-メトキシ-4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物51)の製造

ステップ51-1: 3-メトキシ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミドの作製

5-ニトロピコリン酸に代えて3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸(200mg, 1.01mmol)を用い、p-トルイジンに代えて5-メチルピラジン-2-アミン(111mg, 1.01mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-1と同様に反応させ、表題化合物174mg(収率59%)を得た。

[0236]

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

ステップ51-2: 4-アミノ-3-メトキシ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ51-1で得られた3-メトキシ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミド(174mg, 0.60mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物132mg(収率84%)を得た。

【0237】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.34 - 8.29 (m, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

ステップ51-3: (2-メトキシ-4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ51-2で得られた4-アミノ-3-メトキシ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミド (132 mg, 0.51 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35 mg (収率20%)を得た。

10

【0238】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

[実施例52]

(3-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)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: 2-メチル-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミドの作製

5-ニトロピコリン酸に代えて2-メチル-4-ニトロ安息香酸 (200 mg, 1.10 mmol) を用い、p-トルイジンに代えて5-メチルピラジン-2-アミン (121 mg, 1.10 mmol) を用いることを除いて、実施例34のステップ34-1と同様に反応させ、表題化合物105 mg (収率35%)を得た。

20

【0239】

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.53 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 2H), 8.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

ステップ52-2: 4-アミノ-2-メチル-N-(5-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ52-1で得られた2-メチル-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミド (105 mg, 0.39 mmol) を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物73 mg (収率78%)を得た。

30

【0240】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.45 - 6.37 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

ステップ52-3: (3-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ52-2で得られた4-アミノ-2-メチル-N-(5-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミド (73 mg, 0.30 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82 mg (収率85%)を得た。

40

【0241】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.06 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 9.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

[実施例53]

(3-メチル-4-(6-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)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: 2-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-4-ニトロ

50

ベンズアミドの作製

5-ニトロピコリン酸に代えて2-メチル-4-ニトロ安息香酸(200mg, 1.10mmol)を用い、p-トルイジンに代えて5-アミノ-2-メチルピリジン(119mg, 1.10mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-1と同様に反応させ、表題化合物270mg(収率90%)を得た。

【0242】

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 3H), 8.05 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

ステップ53-2: 4-アミノ-2-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ53-1で得られた2-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミド(270mg, 1.00mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物135mg(収率56%)を得た。

【0243】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 - 6.40 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

ステップ53-3: (3-メチル-4-(6-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ53-2で得られた4-アミノ-2-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミド(135mg, 0.56mmol)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31%)を得た。

【0244】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

【実施例54】

(3-メチル-4-(6-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)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: 2-メチル-N-(6-メチルピラジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミドの作製

5-ニトロピコリン酸に代えて2-メチル-4-ニトロ安息香酸(200mg, 1.10mmol)を用い、p-トルイジンに代えて6-メチルピラジン-2-アミン(121mg, 1.10mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-1と同様に反応させ、表題化合物97mg(収率32%)を得た。

【0245】

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 3H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

ステップ54-2: 4-アミノ-2-メチル-N-(6-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ54-1で得られた2-メチル-N-(6-メチルピラジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミド(97mg, 0.36mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物81mg(収率94%)を得た。

【0246】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.45 - 6.36 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

ステップ54-3: (3-メチル-4-(6-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ54-2で得られた4-アミノ-2-メチル-N-(6-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミド(80mg, 0.33mmol)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90mg(収率85%)を得た。

【0247】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.05 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

【実施例55】

(2-メチル-4-(6-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物55)の製造

ステップ55-1: 3-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミドの作製

5-ニトロピコリン酸に代えて3-メチル-4-ニトロ安息香酸(200mg, 1.10mmol)を用い、p-トルイジンに代えて5-アミノ-2-メチルピリジン(119mg, 1.10mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-1と同様に反応させ、表題化合物166mg(収率55%)を得た。

【0248】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 2H), 7.98 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

ステップ55-2: 4-アミノ-3-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ55-1で得られた3-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミド(160mg, 0.60mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物78mg(収率54%)を得た。

【0249】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.79 - 8.74 (m, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

ステップ55-3: (2-メチル-4-(6-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ55-2で得られた4-アミノ-3-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミド(78mg, 0.32mmol)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26%)を得た。

【0250】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 9.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.68 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

【実施例56】

(2-フルオロ-4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物56)の製造

ステップ56-1: 3-フルオロ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミドの作製

5-ニトロピコリン酸に代えて3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸(200mg, 1.08mmol)を用い、p-トルイジンに代えて5-メチルピラジン-2-アミン(118mg, 1.08mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-1と同

10

20

30

40

50

様に反応させ、表題化合物 232 mg (収率 77%) を得た。

【0251】

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 - 8.16 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 10.7, 1.9 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.4, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).

ステップ 56-2: 4-アミノ-3-フルオロ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ 56-1 で得られた 3-フルオロ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミド (230 mg, 0.83 mmol) を用いることを除いて、実施例 34 のステップ 34-2 と同様に反応させ、表題化合物 171 mg (収率 83%) を得た。

【0252】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.59 (s, 1H), 9.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 12.9, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 2.47 (s, 3H).

ステップ 56-3: (2-フルオロ-4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 56-2 で得られた 4-アミノ-3-フルオロ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミド (171 mg, 0.69 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 19 mg (収率 8%) を得た。

【0253】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 12.3, 2.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).

[実施例 57]

(2-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 57) の製造

ステップ 57-1: 3-メトキシ-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミドの作製

5-ニトロピコリン酸に代えて 3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸 (200 mg, 1.01 mmol) を用い、p-トリルイジンに代えて 5-アミノ-2-メチルピリジン (110 mg, 1.01 mmol) を用いることを除いて、実施例 34 のステップ 34-1 と同様に反応させ、表題化合物 229 mg (収率 78%) を得た。

【0254】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 2H), 7.84 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

ステップ 57-2: 4-アミノ-3-メトキシ-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ 57-1 で得られた 3-メトキシ-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミド (229 mg, 0.80 mmol) を用いることを除いて、実施例 34 のステップ 34-2 と同様に反応させ、表題化合物 122 mg (収率 59%) を得た。

【0255】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

ステップ 57-3: (2-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-3-イルカルバモイ

10

20

30

40

50

ル) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ57-2で得られた4-アミノ-3-メトキシ-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミド(60mg, 0.23mmol)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46mg(収率59%)を得た。

【0256】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.35 (s, 1H), 9.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

[実施例58]

(6-(フェニルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物58)の製造

ステップ58-1: N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの作製

5-ニトロピリジン-2-アミン(100mg, 0.72mmol)をTHF(8mL)に溶解し、その後反応温度を0℃に下げて水素化ナトリウム(35mg, 1.44mmol)を添加した。その反応混合物を0℃で20分間攪拌し、ベンゼンスルホニルクロリド(111 μ L, 0.86mmol)を添加して常温で4.5時間攪拌した。反応終了後に、ジクロロメタンと蒸留水で抽出し、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105mg(収率52%)を得た。

【0257】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.20 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 2H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H).

ステップ58-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの作製

ステップ58-1で得られたN-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(105mg, 0.37mmol)と10%Pd/C(45mg, 0.04mmol)をメタノール(4mL)に溶解し、水素下にて、その反応混合物を常温で1時間攪拌した。反応終了後に、セライトで濾過して反応混合物中の触媒を除去した。その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94mg(収率52%)を得た。

【0258】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.47 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 2H), 5.08 (s, 2H).

ステップ58-3: (6-(フェニルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ58-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(42mg, 0.17mmol)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24mg(収率44%)を得た。

【0259】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.77 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

[実施例59]

(6-(4-メトキシフェニルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物59)の製造

ステップ59-1: 4-メトキシ-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンゼンス

10

20

30

40

50

ルホンアミドの作製

ベンゼンスルホニルクロリドに代えて4-メトキシベンゼン-1-スルホニルクロリド (411 mg, 2.15 mmol) を用いることを除いて、実施例58のステップ58-1と同様に反応させ、表題化合物191 mg (収率43%) を得た。

【0260】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H), 9.01 (dt, J = 8.5, 3.5 Hz, 1H), 8.45 (td, J = 8.8, 3.3 Hz, 1H), 7.95 (dt, J = 14.1, 5.8 Hz, 2H), 7.14 (dt, J = 14.5, 8.6 Hz, 3H), 3.84 (t, J = 6.3 Hz, 3H).

ステップ59-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミドの作製

N-(5-ニトロピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミドに代えてステップ59-1で得られた4-メトキシ-N-(5-ニトロピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド (285 mg, 0.92 mmol) を用いることを除いて、実施例58のステップ58-2と同様に反応させ、表題化合物193 mg (収率75%) を得た。

【0261】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.15 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.50 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.91 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

ステップ59-3: (6-(4-メトキシフェニルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ59-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド (176 mg, 0.63 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20 mg (収率9%) を得た。

【0262】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.76 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (d, 2H), 3.81 (s, 3H).

【実施例60】

(6-(ピリジン-3-スルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物60) の製造

ステップ60-1: N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミドの作製

ベンゼンスルホニルクロリドに代えてピリジン-3-スルホニルクロリド (270 mg, 1.52 mmol) を用いることを除いて、実施例58のステップ58-1と同様に反応させ、表題化合物115 mg (収率40%) を得た。

【0263】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.50 (s, 2H), 9.14 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 9.00 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 8.83 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 2H), 8.45 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 2H), 8.38 (dt, J = 8.2, 2.0 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.2 Hz, 2H).

ステップ60-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミドの作製

N-(5-ニトロピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミドに代えてステップ60-1で得られた4-メトキシ-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド (115 mg, 0.41 mmol) を用いることを除いて、実施例58のステップ58-2と同様に反応させ、表題化合物56 mg (収率54%) を得た。

【0264】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.94 (s, 1H), 8.89 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.13 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.1, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1

10

20

30

40

50

H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H).

ステップ60-3: (6-(ピリジン-3-スルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ60-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド (55 mg, 0.22 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4 mg (収率5%)を得た。

【0265】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 8.77 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 2H), 8.25 (dt, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 2H), 8.06 (s, 2H), 7.78 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 2H), 7.60 (dd, $J = 8.1, 4.8$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 11.70 (s, 1H).

10

【実施例61】

(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物61) の製造

ステップ61-1: 1-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミドの作製

ベンゼンスルホニルクロリドに代えて1-メチル-1H-ピラゾール-4-スルホニルクロリド (390 mg, 2.16 mmol) を用いることを除いて、実施例58のステップ58-1と同様に反応させ、表題化合物187 mg (収率45%)を得た。

【0266】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.98 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 3.87 (s, 3H).

20

ステップ61-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミドの作製

N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドに代えてステップ61-1で得られた1-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド (185 mg, 0.65 mmol) を用いることを除いて、実施例58のステップ58-2と同様に反応させ、表題化合物125 mg (収率75%)を得た。

【0267】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.7, 0.8$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

30

ステップ61-3: (6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ61-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド (124 mg, 0.49 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27 mg (収率16%)を得た。

40

【0268】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.05 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

【実施例62】

(6-(チオフェン-2-スルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物62) の製造

ステップ62-1: N-(5-ニトロピリジン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミドの作製

ベンゼンスルホニルクロリドに代えて2-チオフェンスルホニルクロリド (341 mg

50

、1.87 mmol)を用いることを除いて、実施例58のステップ58-1と同様に反応させ、表題化合物156 mg (収率38%)を得た。

【0269】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.47 (s, 1H), 9.09 - 9.04 (m, 1H), 8.50 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 3.8, 1.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H).

ステップ62-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミドの作製

N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドに代えてステップ62-1で得られたN-(5-ニトロピリジン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド (148 mg, 0.52 mmol)を用いることを除いて、実施例58のステップ58-2と同様に反応させ、表題化合物49 mg (収率37%)を得た。

【0270】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H).

ステップ62-3: (6-(チオフエン-2-スルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ62-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド (49 mg, 0.19 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6 mg (収率9%)を得た。

【0271】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 3.8, 1.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 1H).

[実施例63]

(6-(4-メチルフェニルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物63) の製造

ステップ63-1: 4-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの作製

ベンゼンスルホニルクロリドに代えてp-トルエンスルホニルクロリド (356 mg, 1.87 mmol)を用いることを除いて、実施例58のステップ58-1と同様に反応させ、表題化合物121 mg (収率29%)を得た。

【0272】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.10 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

ステップ63-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミドの作製

N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドに代えてステップ63-1で得られた4-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (121 mg, 0.41 mmol)を用いることを除いて、実施例58のステップ58-2と同様に反応させ、表題化合物63 mg (収率58%)を得た。

【0273】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.27 (s, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.48 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).

ステップ63-3: (6-(4-メチルフェニルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに

10

20

30

40

50

代えてステップ63-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド(60mg, 0.27mmol)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2mg(収率2%)を得た。

【0274】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 12.2, 9.2 Hz, 3H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

【実施例64】

(6-(4-フルオロフェニルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物64)の製造

ステップ64-1: 4-フルオロ-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの作製

ベンゼンスルホニルクロリドに代えて4-フルオロスルホニルクロリド(420mg, 2.16mmol)を用いることを除いて、実施例58のステップ58-1と同様に反応させ、表題化合物204mg(収率38%)を得た。

【0275】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (s, 1H), 9.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.02 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H).

ステップ64-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)-4-フルオロベンゼンスルホンアミドの作製

N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドに代えてステップ64-1で得られた4-フルオロ-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(204mg, 0.69mmol)を用いることを除いて、実施例58のステップ58-2と同様に反応させ、表題化合物153mg(収率83%)を得た。

【0276】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.02 - 6.88 (m, 2H), 5.10 (s, 2H).

ステップ64-3: (6-(4-フルオロフェニルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ64-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)-4-フルオロベンゼンスルホンアミド(150mg, 0.56mmol)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58mg(収率29%)を得た。

【0277】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.02 (s, 1H), 11.30 (s, 3H), 8.25 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 8.03 - 7.91 (m, 4H), 7.79 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 4H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

【実施例65】

(4-(N-(6-メチルピリジン-3-イル)スルファモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物65)の製造

ステップ65-1: N-(6-メチルピリジン-3-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミドの作製

5-アミノ-2-メチルピリジン(49mg, 0.45mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、その後反応温度を0℃に下げてピリジン(55 μ L, 0.68mmol)を添加した。その反応混合物を0℃で5分間攪拌し、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(100mg, 0.45mmol)を添加して0℃で1.5時間攪拌した。反応終了後に、ジクロロメタンと蒸留水で抽出し、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70mg(収率52%)を得た。

【0278】

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.42 - 8.35 (m, 2H), 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

ステップ65-2: 4-アミノ-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミドの作製

ステップ65-1で得られたN-(6-メチルピリジン-3-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (142 mg, 0.48 mmol) と10% Pd/C (57 mg, 0.05 mmol) を酢酸エチル (6 mL) に溶解し、水素下にて、その反応混合物を常温で1時間攪拌した。反応終了後に、セライトで濾過して反応混合物中の触媒を除去した。その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107 mg (収率84%) を得た。

【0279】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 - 6.49 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

ステップ65-3: (4-(N-(6-メチルピリジン-3-イル)スルファモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ65-2で得られた4-アミノ-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (105 mg, 0.40 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115 mg (収率84%) を得た。

【0280】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

[実施例66]

(4-(N-(4-メトキシフェニル)スルファモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物66) の製造

ステップ66-1: N-(4-メトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミドの作製

5-アミノ-2-メチルピリジンに代えて4-メトキシアニリン (150 mg, 1.22 mmol) を用いることを除いて、実施例65のステップ65-1と同様に反応させ、表題化合物182 mg (収率48%) を得た。

【0281】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.25 (s, 1H), 8.42 - 8.34 (m, 2H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 6.88 - 6.79 (m, 2H), 3.69 (s, 3H).

ステップ66-2: 4-アミノ-N-(4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミドの作製

N-(6-メチルピリジン-3-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミドに代えてステップ66-1で得られたN-(4-メトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (180 mg, 0.58 mmol) を用いることを除いて、実施例65のステップ65-2と同様に反応させ、表題化合物149 mg (収率91%) を得た。

【0282】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 6.82 - 6.73 (m, 2H), 6.55 - 6.47 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 3.66 (s, 3H).

ステップ66-3: (4-(N-(4-メトキシフェニル)スルファモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ66-2で得られた4-アミノ-N-(4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド (145 mg, 0.52 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 42 mg (収率 22%) を得た。

【0283】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.15 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.84 - 6.76 (m, 2H), 3.67 (s, 3H).

【実施例 67】

(4-(N-(5-メチルピラジン-2-イル)スルファモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 67) の製造

ステップ 67-1: N-(5-メチルピラジン-2-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミドの作製

5-アミノ-2-メチルピリジンに代えて5-メチルピラジン-2-アミン (74 mg, 0.68 mmol) を用いることを除いて、実施例 65 のステップ 65-1 と同様に反応させ、表題化合物 41 mg (収率 20%) を得た。

【0284】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.73 (s, 1H), 8.44 - 8.36 (m, 2H), 8.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

ステップ 67-2: 4-アミノ-N-(4-メチルピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの作製

N-(6-メチルピリジン-3-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミドに代えてステップ 67-1 で得られた N-(5-メチルピラジン-2-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (166 mg, 0.56 mmol) を用いることを除いて、実施例 65 のステップ 65-2 と同様に反応させ、表題化合物 66 mg (収率 44%) を得た。

【0285】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 6.61 - 6.53 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).

ステップ 67-3: (4-(N-(5-メチルピラジン-2-イル)スルファモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 67-2 で得られた 4-アミノ-N-(4-メチルピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (65 mg, 0.25 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 5 mg (収率 5%) を得た。

【0286】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.29 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).

【実施例 68】

(6-フェノキシピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 68) の製造

ステップ 68-1: 5-ニトロ-2-フェノキシピリジンの作製

2-クロロ-5-ニトロピリジン (200 mg, 1.26 mmol) を DMF に溶解し、その後フェノール (133 μL , 1.51 mmol) 及び炭酸カリウム (698 mg, 1.84 mmol) を添加した。その反応混合物を 150°C にてマイクロ波で 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 121 mg (収率 44%) を得た。

【0287】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 2H), 7.34 - 7.22 (m, 4H).

ステップ 68-2: 6-フェノキシピリジン-3-アミンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 68-1 で得られた 5-ニトロ-2-フェノキシピリジン (100 mg,

0.46 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 64 mg (収率 74%) を得た。

【0288】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 2H), 7.34 - 7.20 (m, 4H).

ステップ 68-3: (6-フェノキシピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 68-2 で得られた 6-フェノキシピリジン-3-アミン (50 mg, 0.27 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 14 mg (収率 19%) を得た。

【0289】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

【実施例 69】

(6-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 69) の製造

ステップ 69-1: 2-(3-フルオロフェノキシ)-5-ニトロピリジンの作製

フェノールに代えて 3-フルオロフェノールを用いることを除いて、実施例 68 のステップ 68-1 と同様に反応させ、表題化合物 267 mg (収率 90%) を得た。

【0290】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (q, J = 7.4, 6.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.09 (m, 3H).

ステップ 69-2: 6-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-アミンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 69-1 で得られた 2-(3-フルオロフェノキシ)-5-ニトロピリジン (260 mg, 1.11 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 172 mg (収率 76%) を得た。

【0291】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.85 - 6.73 (m, 3H), 5.18 (s, 2H).

ステップ 69-3: (6-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 69-2 で得られた 6-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-アミン (150 mg, 0.73 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 92 mg (収率 44%) を得た。

【0292】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 7.02 - 6.95 (m, 1H).

【実施例 70】

(5-フェノキシピリジン-2-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 70) の製造

ステップ 70-1: 2-ニトロ-5-フェノキシピリジンの作製

2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて 5-クロロ-2-ニトロピリジン (300 mg, 1.89 mmol) を用いることを除いて、実施例 68 のステップ 68-1 と同様に反応させ、表題化合物 73 mg (収率 18%) を得た。

【0293】

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 - 9.00 (m, 1H), 8.63 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.34 - 7.22 (m, 4H).

ステップ70-2: 5-フェノキシピリジン-2-アミンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ70-1で得られた2-ニトロ-5-フェノキシピリジン(150 mg, 0.69 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73 mg (収率56%)を得た。

【0294】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H).

10

ステップ70-3: (5-フェノキシピリジン-2-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ70-2で得られた5-フェノキシピリジン-2-アミン(150 mg, 0.80 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132 mg (収率62%)を得た。

【0295】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 3H).

20

[実施例71]

(3-フルオロ-4-フェノキシフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物71)の製造

ステップ71-1: 2-フルオロ-4-ニトロ-1-フェノキシベンゼンの作製

2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1, 2-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン(0.30 mL, 2.71 mmol)を用いることを除いて、実施例68のステップ68-1と同様に反応させ、表題化合物619 mg (収率98%)を得た。

【0296】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 8.10 (dt, J = 9.3, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.7 Hz, 1H).

30

ステップ71-2: 3-フルオロ-4-フェノキシアニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ71-1で得られた2-フルオロ-4-ニトロ-1-フェノキシベンゼン(630 mg, 2.70 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536 mg (収率98%)を得た。

【0297】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.01 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.49 (dd, J = 13.3, 2.6 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H).

40

ステップ71-3: (3-フルオロ-4-フェノキシフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ71-2で得られた3-フルオロ-4-フェノキシアニリン(300 mg, 1.48 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275 mg (収率66%)を得た。

【0298】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.13 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 12.1, 2.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 7.23 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 2H).

[実施例72]

50

(3-フルオロ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物72)の製造

ステップ72-1: 3-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジンの作製

2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1, 2-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン(0.20 mL, 1.81 mmol)を用い、フェノールに代えて3-ヒドロキシピリジン(206 mg, 2.17 mmol)を用いることを除いて、実施例68のステップ68-1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。
【0299】

ステップ72-1: 3-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ72-1で得られた3-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン(400 mg, 1.71 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295 mg(収率84%)を得た。

【0300】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 - 8.21 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.98 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 13.3, 2.6 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H).

ステップ72-3: (3-フルオロ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ72-2で得られた3-フルオロ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)アニリン(280 mg, 1.37 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361 mg(収率94%)を得た。

【0301】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.33 (dd, J = 4.2, 2.2 Hz, 2H).

[実施例73]

(4-フェノキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物73)の製造

ステップ73-1: 4-ニトロ-1-フェノキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンの作製

2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.20 mL, 1.46 mmol)を用いることを除いて、実施例68のステップ68-1と同様に反応させ、表題化合物404 mg(収率98%)を得た。

【0302】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 - 8.44 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H).

ステップ73-2: 4-フェノキシ-3-(トリフルオロメチル)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ73-1で得られた4-ニトロ-1-フェノキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(350 mg, 1.24 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305 mg(収率97%)を得た。

【0303】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 4H), 5.46 (s, 2H).

ステップ73-3: (4-フェノキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ73-2で得られた4-フェノキシ-3-(トリフルオロメチル)アニリ

10

20

30

40

50

ン (200 mg, 0.79 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 206 mg (収率 79%) を得た。

【0304】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 3H).

【実施例 7 4】

(3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 7 4) の製造

ステップ 7 4-1: 3-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジンの作製

2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて2-フルオロ-5-ニトロトルエン (200 mg, 1.29 mmol) を用い、フェノールに代えて3-ヒドロキシピリミジン (147 mg, 1.55 mmol) を用いることを除いて、実施例 6 8 のステップ 6 8-1 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。

【0305】

ステップ 7 4-2: 3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 7 4-1 で得られた 3-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (250 mg, 1.09 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 215 mg (収率 99%) を得た。

【0306】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 2H), 7.31 (dd, J = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.53 - 6.42 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 1.98 (s, 3H).

ステップ 7 4-3: (3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 7 4-2 で得られた 3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)アニリン (200 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 226 mg (収率 82%) を得た。

【0307】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 - 8.30 (m, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

【実施例 7 5】

メチル(5-フェノキシピリジン-2-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 7 5) の製造

窒素下にて、実施例 7 0 で準備した (5-フェノキシピリジン-2-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (50 mg, 0.19 mmol) を DMF に溶解した。その反応溶液に常温でカリウムtert-ブトキシド (28 mg, 0.25 mmol) を添加し、その後ヨウ化メタン (24 μL, 0.38 mmol) を加え、その反応混合物を 60 °C 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 8 mg (収率 15%) を得た。

【0308】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 12.1, 7.7 Hz, 3H), 7.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H).

【実施例 7 6】

(6-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)(メチル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 7 6) の製造

(5-フェノキシピリジン-2-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドに代えて実

10

20

30

40

50

施例 69 で準備した (6- (3-フルオロフェノキシ) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (50 mg, 0.18 mmol) を用いることを除いて、実施例 75 と同様に反応させ、表題化合物 7 mg (収率 13%) を得た。

【0309】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.43 (dt, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H).

【実施例 77】

(3-フルオロ-4-フェノキシフェニル) (メチル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 77) の製造

(5-フェノキシピリジン-2-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドに代えて実施例 71 で準備した (3-フルオロ-4-フェノキシフェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (100 mg, 0.36 mmol) を用いることを除いて、実施例 75 と同様に反応させ、表題化合物 66 mg (収率 63%) を得た。

【0310】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H).

【実施例 78】

メチル (4-フェノキシ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 78) の製造

(5-フェノキシピリジン-2-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドに代えて実施例 73 で準備した (4-フェノキシ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (100 mg, 0.30 mmol) を用いることを除いて、実施例 75 と同様に反応させ、表題化合物 52 mg (収率 50%) を得た。

【0311】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 - 7.72 (m, 2H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 3H), 4.04 (s, 3H).

【実施例 79】

(3-メチル-4- (ピリジン-4-イルオキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 79) の製造

ステップ 79-1: 4- (2-メチル-4-ニトロフェノキシ) ピリジンの作製

2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて 2-フルオロ-5-ニトロトルエン (200 mg, 1.29 mmol) を用い、フェノールに代えて 4-ヒドロキシピリミジン (147 mg, 1.55 mmol) を用いることを除いて、実施例 68 のステップ 68-1 と同様に反応させ、表題化合物 61 mg (収率 20%) を得た。

【0312】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

ステップ 79-2: 3-メチル-4- (ピリジン-4-イルオキシ) アニリンの作製

5-メチル-N- (5-ニトロピリジン-2-イル) ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 79-1 で得られた 4- (2-メチル-4-ニトロフェノキシ) ピリジン (50 mg, 0.202 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 31 mg (収率 72%) を得た。

【0313】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 - 7.52 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 - 6.42 (m, 2H), 6.15 - 6.09 (m, 2H).

ステップ 79-3: (3-メチル-4- (ピリジン-4-イルオキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

10

20

30

40

50

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ79-2で得られた3-メチル-4-(ピリジン-4-イルオキシ)アニリン(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22mg(収率46%)を得た。

【0314】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.51 - 7.35 (m, 3H), 6.55 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H).

【実施例80】

(3-フルオロ-4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物80)の製造

ステップ80-1: 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジンの作製

2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1, 2-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン(0.20mL, 1.81mmol)を用い、フェノールに代えて4-ヒドロキシピリミジン(206mg, 2.17mmol)を用いることを除いて、実施例68のステップ68-1と同様に反応させ、表題化合物353mg(収率42%)を得た。

【0315】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (dd, J = 10.6, 2.5 Hz, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 3H), 6.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H).

ステップ80-2: 3-フルオロ-4-(ピリジン-4-イルオキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ80-1で得られた4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン(340mg, 1.45mmol)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94mg(収率32%)を得た。

【0316】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.18 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.56 - 6.39 (m, 2H), 6.15 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.78 (s, 2H).

ステップ80-3: (3-フルオロ-4-(ピリジン-5-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ80-2で得られた3-フルオロ-4-(ピリジン-4-イルオキシ)アニリン(80mg, 0.39mmol)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105mg(収率95%)を得た。

【0317】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.67 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.30 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.1 Hz, 2H).

【実施例81】

(3-メチル-4-(ピリミジン-5-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物81)の製造

ステップ81-1: 5-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリミジンの作製

2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて2-フルオロ-5-ニトロトルエン(200mg, 1.29mmol)を用い、フェノールに代えて5-ヒドロキシピリミジン(149mg, 1.55mmol)を用いることを除いて、実施例68のステップ68-1と同様に反応させ、表題化合物121mg(収率41%)を得た。

【0318】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.30 (dd, J = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

ステップ81-2: 3-メチル-4-(ピリミジン-5-イルオキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ81-1で得られた5-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン(100mg, 0.43mmol)を用いることを除いて、実施例1のステップ1-2

10

20

30

40

50

と同様に反応させ、表題化合物 80 mg (収率 92%) を得た。

【0319】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 - 8.76 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 24.4, 5.5 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 1.99 (s, 3H).

ステップ 81-3: (3-フルオロ-4-(ピリミジン-5-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 81-2 で得られた 3-フルオロ-4-(ピリミジン-5-イルオキシ)アニリン (150 mg, 0.73 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 65 mg (収率 67%) を得た。

10

【0320】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.05 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H).

【実施例 82】

(3-フルオロ-4-(ピリミジン-5-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 82) の製造

ステップ 82-1: 5-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジンの作製

2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて 1, 2-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (0.20 mL, 1.81 mmol) を用い、フェノールに代えて 5-ヒドロキシピリミジン (208 mg, 2.17 mmol) を用いることを除いて、実施例 68 のステップ 68-1 と同様に反応させ、表題化合物 346 mg (収率 81%) を得た。

20

【0321】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.41 (dd, J = 10.7, 2.7 Hz, 1H), 8.12 (ddd, J = 9.2, 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.1, 8.2 Hz, 1H).

ステップ 82-2: 3-フルオロ-4-(ピリミジン-5-イルオキシ)アニリンの作製
5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 82-1 で得られた 5-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (300 mg, 1.28 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 180 mg (収率 69%) を得た。

30

【0322】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.05 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 13.4, 2.6 Hz, 1H), 6.42 (ddd, J = 8.7, 2.6, 1.1 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H).

ステップ 82-3: (3-フルオロ-4-(ピリミジン-5-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 82-2 で得られた 3-フルオロ-4-(ピリミジン-5-イルオキシ)アニリン (150 mg, 0.73 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 93 mg (収率 45%) を得た。

40

【0323】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 7.49 (dd, J = 12.2, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H).

【実施例 83】

(4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 83) の製造

ステップ 83-1: 4-(ピリジン-2-イルオキシ)アニリンの作製

4-アミノフェノール (200 mg, 1.83 mmol) をジメチルスルホキシドに溶解し、その後 2-フルオロピリジン (158 μ L, 1.83 mmol) と炭酸セシウム (716 mg, 2.20 mmol) を添加し、反応混合物を 80°C で 12 時間攪拌した。反

50

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により表題化合物 113 mg (収率 33%) を得た。

【0324】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (ddd, J = 4.9, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.3, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 7.2, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 - 6.76 (m, 2H), 6.63 - 6.53 (m, 2H), 4.97 (s, 2H).

ステップ 83-2: (4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 83-1 で得られた 4-(ピリジン-2-イルオキシ)アニリン (100 mg, 0.54 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 67 mg (収率 48%) を得た。

【0325】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.08 (s, 1H), 8.15 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.51 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 3H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

【実施例 84】

(4-(ピラジン-2-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 84) の製造

ステップ 84-1: 4-(ピラジン-2-イルオキシ)アニリンの作製

2-フルオロピリジンに代えて 2-フルオロピラジン (148 μL , 1.83 mmol) を用いることを除いて、実施例 83 のステップ 83-1 と同様に反応させ、表題化合物 268 mg (収率 78%) を得た。

【0326】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 2.7, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H).

ステップ 84-2: (4-(ピラジン-2-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 84-1 で得られた 4-(ピラジン-2-イルオキシ)アニリン (200 mg, 1.07 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 66 mg (収率 23%) を得た。

【0327】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.09 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 2.8, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

【実施例 85】

(4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 85) の製造

ステップ 85-1: 4-(ピリジン-3-イルオキシ)アニリンの作製

2-フルオロピリジンに代えて 3-フルオロピリジン (158 μL , 1.83 mmol) を用いることを除いて、実施例 83 のステップ 83-1 と同様に反応させ、表題化合物 62 mg (収率 18%) を得た。

【0328】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 - 8.18 (m, 2H), 7.33 (ddd, J = 8.5, 4.6, 0.7 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 8.5, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H).

ステップ 85-2: (4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ85-1で得られた4-(ピリジン-3-イルオキシ)アニリン(50 mg, 0.27 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18 mg (収率25%)を得た。

【0329】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 - 8.34 (m, 2H), 7.60 - 7.42 (m, 4H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

【実施例86】

(4-(2-シアノフェノキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物86)の製造

ステップ86-1: 2-(4-アミノフェノキシ)ベンゾニトリルの作製

2-フルオロピリジンに代えて2-フルオロベンゾニトリル(195 μL , 1.83 mmol)を用いることを除いて、実施例83のステップ83-1と同様に反応させ、表題化合物308 mg (収率80%)を得た。

【0330】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.8, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H).

ステップ86-2: (4-(2-シアノフェノキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ86-1で得られた2-(4-アミノフェノキシ)ベンゾニトリル(250 mg, 1.19 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246 mg (収率72%)を得た。

【0331】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.08 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.7, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

【実施例87】

(4-(4-シアノフェノキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物87)の製造

ステップ87-1: 4-(4-アミノフェノキシ)ベンゾニトリルの作製

2-フルオロピリジンに代えて4-フルオロベンゾニトリル(222 mg, 1.83 mmol)を用いることを除いて、実施例83のステップ83-1と同様に反応させ、表題化合物295 mg (収率76%)を得た。

【0332】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H).

ステップ87-2: (4-(4-シアノフェノキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ87-1で得られた4-(4-アミノフェノキシ)ベンゾニトリル(250 mg, 1.19 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196 mg (収率57%)を得た。

【0333】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.10 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

【実施例88】

(4-(3-シアノフェノキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物88)の製造

10

20

30

40

50

ステップ 88-1: 3-(4-アミノフェノキシ)ベンゾニトリルの作製

2-フルオロピリジンに代えて3-クロロベンゾニトリル(252 mg, 1.83 mmol)を用いることを除いて、実施例 83 のステップ 83-1 と同様に反応させ、表題化合物 46 mg (収率 12%) を得た。

【0334】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H).

ステップ 88-2: (4-(3-シアノフェノキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 88-1 で得られた 3-(4-アミノフェノキシ)ベンゾニトリル(46 mg, 0.22 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 25 mg (収率 40%) を得た。

【0335】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 7.37 (dt, J = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

【実施例 89】

(4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物 89)の製造

ステップ 89-1: 4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルオキシ)アニリンの作製

2-フルオロピリジンに代えて5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(221 μL , 1.83 mmol)を用いることを除いて、実施例 83 のステップ 83-1 と同様に反応させ、表題化合物 250 mg (収率 54%) を得た。

【0336】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H).

ステップ 89-2: (4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 89-1 で得られた 4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルオキシ)アニリン(200 mg, 0.79 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 51 mg (収率 19%) を得た。

【0337】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.11 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 3H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

【実施例 90】

(4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物 90)の製造

ステップ 90-1: 4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルオキシ)アニリンの作製

2-フルオロピリジンに代えて2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(221 μL , 1.83 mmol)を用いることを除いて、実施例 83 のステップ 83-1 と同様に反応させ、表題化合物 396 mg (収率 85%) を得た。

【0338】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (dd, J = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90 - 6.78 (m, 2H), 6.69 - 6.56 (m, 2H), 5.06 (s, 2H).

ステップ 90-2: (4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルオキシ)

10

20

30

40

50

フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ90-1で得られた4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルオキシ)アニリン(300mg, 1.18mmol)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241mg(収率62%)を得た。

【0339】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.01 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.9 Hz, 0H), 8.25 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.33 - 7.16 (m, 3H).

【実施例91】

(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物91)の製造

ステップ91-1: 4-(ピリミジン-2-イルオキシ)アニリンの作製

2-フルオロピリジンに代えて2-フルオロピリミジン(115 μ L, 1.83mmol)を用いることを除いて、実施例83のステップ83-1と同様に反応させ、表題化合物142mg(収率41%)を得た。

【0340】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.90 - 6.76 (m, 2H), 6.64 - 6.53 (m, 2H), 5.00 (s, 2H).

ステップ91-2: (4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ91-1で得られた4-(ピリミジン-2-イルオキシ)アニリン(100mg, 0.53mmol)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118mg(収率84%)を得た。

【0341】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.10 (s, 1H), 8.66 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.61 - 7.47 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 3H).

【実施例92】

(4-(ピリダジン-3-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物92)の製造

ステップ92-1: 4-(ピリダジン-3-イルオキシ)アニリンの作製

2-フルオロピリジンに代えて2-クロロピリダジン(161 μ L, 1.83mmol)を用いることを除いて、実施例83のステップ83-1と同様に反応させ、表題化合物120mg(収率35%)を得た。

【0342】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 - 8.91 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H).

ステップ92-2: (4-(ピリダジン-3-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ92-1で得られた4-(ピリダジン-3-イルオキシ)アニリン(100mg, 0.53mmol)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79mg(収率56%)を得た。

【0343】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.16 (s, 1H), 9.08 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 3H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

【実施例93】

(4-(2-フルオロフェノキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物93)の製造

10

20

30

40

50

ステップ 93-1: 4-(2-フルオロフェノキシ)アニリンの作製

2-フルオロピリジンに代えて1, 2-ジフルオロベンゼン (181 μ L, 1.83 mmol) を用いることを除いて、実施例 83 のステップ 83-1 と同様に反応させ、表題化合物 113 mg (収率 30%) を得た。

【0344】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 (ddd, J = 11.5, 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 6.89 (td, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H).

ステップ 93-2: (4-(2-フルオロフェノキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 93-1 で得られた 4-(2-フルオロフェノキシ)アニリン (110 mg, 0.54 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 38 mg (収率 25%) を得た。

【0345】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.07 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

[実施例 94]

(4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 94) の製造

ステップ 94-1: 4-(3-フルオロフェノキシ)アニリンの作製

2-フルオロピリジンに代えて1, 3-ジフルオロベンゼン (180 μ L, 1.83 mmol) を用いることを除いて、実施例 83 のステップ 83-1 と同様に反応させ、表題化合物 175 mg (収率 47%) を得た。

【0346】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.38 - 7.28 (m, 1H), 6.88 - 6.76 (m, 3H), 6.73 - 6.58 (m, 4H), 5.06 (s, 2H).

ステップ 94-2: (4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 94-1 で得られた 4-(3-フルオロフェノキシ)アニリン (170 mg, 0.84 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 45 mg (収率 19%) を得た。

【0347】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.09 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 1H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.00 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H).

[実施例 95]

(6-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 95) の製造

ステップ 95-1: 2-(ベンジルオキシ)-5-ニトロピリジンの作製

窒素下に、フェニルメタノール (300 mg, 2.77 mmol) を THF に溶解し、その後 60% NaH (133 mg, 3.32 mmol) を添加し、その反応混合物を 0 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間攪拌した。その後、2-クロロ-5-ニトロピリジン (439 mg, 2.77 mmol) を添加し、反応混合物をさらに 2 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。その濾過液を減圧濃縮し、その後エーテルで固体化して濾過し、固体状態の表題化合物 217 mg (収率 34%) を得た。

【0348】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.106 - 9.114 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.491 - 8.

10

20

30

40

50

5.21 (dd, $J = 9.2$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.354 - 7.490 (m, 5H), 7.097 - 7.120 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.496 (s, 2H).

ステップ 95-2: 5-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-アミンの作製

ステップ 95-1 で得られた 2-(ベンジルオキシ)-5-ニトロピリジン (100 mg, 0.43 mmol) を THF に溶解し、その後 NH_4Cl (92 mg, 1.72 mmol) を添加し、反応混合物を 75°C で 30 分間還流した。その後、Fe (96.06 mg, 1.72 mmol) を添加し、反応混合物を 75°C でさらに 4 時間還流した。反応終了後に、セライトで濾過し、その後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。その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 61 mg (収率 71%) を得た。

【0349】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.666 - 7.659 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.452 - 7.277 (m, 5H), 7.046 - 7.017 (dd, $J = 8.8$, 2.8 Hz, 1H), 6.674 - 6.652 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.288 (s, 2H), 3.378 (s, 2H).

ステップ 95-3: (6-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 95-2 で得られた 6-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-アミン (100 mg, 0.5 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 21 mg (収率 15%) を得た。

【0350】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.708 (s, 1H), 8.149 - 8.143 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.694 - 7.664 (dd, $J = 8.8$, 2.8 Hz, 1H), 7.462 - 7.335 (m, 5H), 6.910 - 6.888 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.393 (s, 1H).

[実施例 96]

(6-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 96) の製造

ステップ 96-1: 5-ニトロ-2-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ピリジンの作製

フェニルメタノールに代えて (4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール (300 mg, 1.7 mmol) を用いることを除いて、実施例 95 のステップ 95-1 と同様に反応させ、表題化合物 253.7 mg (収率 60%) を得た。

【0351】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.103 - 9.096 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.546 - 8.516 (dd, $J = 9.2$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.781 - 7.760 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.708 - 7.688 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.173 - 7.150 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.607 (s, 2H).

ステップ 96-2: 6-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ピリジン-3-アミンの作製

2-(ベンジルオキシ)-5-ニトロピリジンに代えてステップ 96-1 で得られた 5-ニトロ-2-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ピリジン (200 mg, 0.67 mmol) を用いることを除いて、実施例 95 のステップ 95-2 と同様に反応させ、表題化合物 158 mg (収率 88%) を得た。

【0352】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.651 - 7.644 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.622 - 7.602 (d, $J = 8.0$, 2H), 7.557 - 7.536 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.074 - 7.045 (dd, $J = 8.8$, 2.8 Hz, 1H), 6.697 - 6.675 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.357, 2H), 3.389 (s, 2H).

ステップ 96-3: (6-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 96-2 で得られた 6-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)

10

20

30

40

50

ピリジン-3-アミン (40 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 12 mg (収率 24%) を得た。

【0353】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.828 (s, 1H), 8.149 - 8.142 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.718 - 7.688 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.648 - 7.627 (d, J = 8.4, 2H), 7.570 - 7.550 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.936 - 6.913 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.456 (s, 2H).

【実施例 97】

(4-(ベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 97) の製造

ステップ 97-1: 1-(ベンジルオキシ)-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンの作製

実施例 68 のステップ 68-1 と同様に、1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (0.2 mL, 1.4 mmol) をジメチルホルムアミドに溶解し、その後フェニルメタノール (174 μL , 1.68 mmol) と炭酸カリウム (290 mg, 2.1 mmol) を添加し、反応混合物を 150 $^\circ\text{C}$ にてマイクロ波で 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により表題化合物 305 mg (収率 73%) を得た。

【0354】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.533 - 8.526 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.394 - 8.364 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.424 - 7.350 (m, 5H), 7.143 - 7.120 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.327 (s, 2H).

ステップ 97-2: 4-(ベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの作製

実施例 96 のステップ 96-2 と同様に、1-(ベンジルオキシ)-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (150 mg, 0.5 mmol) を THF 溶液に溶解し、その後 NH_4Cl (216 mg, 4.04 mmol) を添加した。反応混合物を 75 $^\circ\text{C}$ で 1 時間還流した。1 時間後に、Fe (226 mg, 4.04 mmol) を添加し、次いで反応混合物を 75 $^\circ\text{C}$ で 15 時間還流した。反応終了後に、セライトで濾過し、その後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により表題化合物 71 mg (収率 53%) を得た。

【0355】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.412 - 7.275 (m, 5H), 6.911 - 6.904 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.862 - 6.840 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.749 - 6.721 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.065 (s, 2H), 3.515 (s, 2H).

ステップ 97-3: (4-(ベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

実施例 34 のステップ 34-3 と同様に、4-(ベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)アニリン (50 mg, 0.19 mmol)、亜硝酸ナトリウム (19 mg, 0.28 mmol) をエタノールに溶解し、その後 1.0 M 塩酸水溶液 (0.56 mL, 0.56 mmol) を用いてジアゾニウム塩を形成した。ジアゾニウム塩形成後に、マロノニトリル (25 mg, 0.38 mmol) を添加して表題化合物 37 mg (収率 56%) を得た。

【0356】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.025 (s, 1H), 7.749 - 7.742 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.909 - 7.681 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.452 - 7.392 (m, 5H), 7.357 - 7.340 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.284 (s, 2H).

【実施例 98】

(3-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)

10

20

30

40

50

フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 98) の製造

ステップ 98-1: 4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)-1-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンゼンの作製

実施例 95 のステップ 95-1 と同様に、窒素下にて、(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール (164 μ L, 1.2 mmol) を THF 溶液に溶解し、その後 60% NaH (72 mg, 1.8 mmol) を添加した。反応混合物を 0°C で 30 分間攪拌した。30 分後に、1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (137 μ L, 1 mmol) を添加し、次いで反応混合物を 2 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により表題化合物 266 mg (収率 73%) を得た。

【0357】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.580 - 8.550 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 8.431 - 8.425 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.836 - 7.816 (d, J = 8.0, 2H), 7.690 - 7.670 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.608 - 7.585 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.586 (s, 2H).

ステップ 98-2: 3-(トリフルオロメチル)-4-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アニリンの作製

実施例 1 のステップ 1-2 と同様に、4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)-1-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンゼン (183 mg, 0.5 mmol) と 10% Pd/C (10.6 mg, 0.1 mmol) を 1,4-ジオキサランに溶解し、その後水素を用いて表題化合物 86.4 mg (収率 52%) を得た。

【0358】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.783 - 7.762 (d, J = 8.4, 2H), 7.640 - 7.620 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.057 - 7.035 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.864 - 6.857 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.789 - 6.760 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.190 (s, 2H), 5.119 (s, 2H).

ステップ 98-3: (3-(トリフルオロメチル)-4-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

実施例 34 のステップ 34-3 と同様に、3-(トリフルオロメチル)-4-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アニリン (60 mg, 0.18 mmol)、亜硝酸ナトリウム (19 mg, 0.28 mmol) をエタノールに溶解し、その後 1.0 M 塩酸水溶液 (0.54 mL, 0.54 mmol) を用いてジアゾニウム塩を形成した。ジアゾニウム塩形成後に、マロノニトリル (24 mg, 0.36 mmol) を添加して表題化合物 30 mg (収率 41%) を得た。

【0359】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.118 (s, 1H), 7.812 - 7.792 (d, J = 8.0, 2H), 7.758 - 7.752 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.718 - 7.689 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.666 - 7.646 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.431 - 7.408 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.403 (s, 2H).

[実施例 99]

(6-(4-メチルベンジルオキシ)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 99) の製造

ステップ 99-1: 2-((4-メチルベンジル)オキシ)-5-ニトロピリジンの作製

実施例 85 のステップ 85-1 と同様に、窒素下にて、p-トリルメタノール (160 mg, 1.3 mmol) を THF 溶液に溶解し、その後 60% NaH (72 mg, 1.8 mmol) を添加した。反応混合物を 0°C で 30 分間攪拌した。30 分後に、2-クロロ-5-ニトロピリジン (160 mg, 1 mmol) を添加し、次いで反応混合物を 2 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により表題化合物 140 mg (収率 57%) を得た。

【0360】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.105 - 9.098 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.506 - 8.

10

20

30

40

50

476 (dd, $J = 3.0, 8.6$ Hz, 1H), 7.374 - 7.354 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.213 - 7.193 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.091 - 7.068 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.443 (s, 2H), 2.307 (s, 3H).

ステップ99-2: 6-(4-メチルベンジルオキシ)ピリジン-3-アミンの作製

実施例1のステップ1-2と同様に、2-((4-メチルベンジル)オキシ)-5-ニトロピリジン (100 mg, 0.41 mmol) と10% Pd/C (8.71 mg, 0.08 mmol) を1,4-ジオキサンに溶解し、その後水素を用いて表題化合物60 mg (収率68%)を得た。

【0361】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.669 - 7.662 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.344 - 7.324 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.179 - 7.159 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.043 - 7.014 (dd, $J = 3.0, 8.6$ Hz, 1H), 6.657 - 6.636 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.342 (s, 2H), 2.347 (s, 3H).

10

ステップ99-3: (6-(4-メチルベンジルオキシ)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

実施例34のステップ34-3と同様に、6-((4-メチルベンジル)オキシ)ピリジン-3-アミン (54 mg, 0.25 mmol)、亜硝酸ナトリウム (26 mg, 0.38 mmol) をエタノールに溶解し、その後1.0 M塩酸水溶液 (0.76 mL, 0.76 mmol) を用いてジアゾニウム塩を形成した。ジアゾニウム塩形成後に、マロノニトリル (33 mg, 0.5 mmol) を添加して表題化合物19 mg (収率26%)を得た。

【0362】

20

^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 11.874 (s, 1H), 8.337 - 8.330 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.909 - 7.879 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.369 - 7.350 (d, $J = 7.6$, 2H), 7.201 - 7.183 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.941 - 6.919 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.351 (s, 2H), 2.323 (s, 3H).

【実施例100】

(6-フェネトキシピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物100) の製造

ステップ100-1: 5-ニトロ-2-フェネチルピリジンの作製

実施例95のステップ95-1と同様に、窒素下にて、2-フェニルエタン-1-オール (144 μL , 1.20 mmol) をTHF溶液に溶解し、その後60% NaH (72 mg, 1.8 mmol) を添加した。反応混合物を0°Cで30分間攪拌した。30分後に、2-クロロ-5-ニトロピリジン (158 mg, 1.0 mmol) を添加し、次いで反応混合物をさらに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により表題化合物112 mg (収率50%)を得た。

30

【0363】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.081 - 9.075 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.476 - 8.446 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.317 - 7.213 (m, 5H), 7.016 - 6.993 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.640 - 4.606 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.093 - 3.059 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

ステップ100-2: 6-フェネトキシピリジン-3-アミンの作製

40

実施例1のステップ1-2と同様に、5-ニトロ-2-フェネチルピリジン (50 mg, 0.2 mmol) と10% Pd/C (4.5 mg, 0.04 mmol) を1,4-ジオキサンに溶解し、その後水素を用いて表題化合物34 mg (収率80%)を得た。

【0364】

^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 7.525 - 7.519 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.324 - 7.193 (m, 5H), 7.086 - 7.058 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.710 - 7.688 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.486 - 4.451 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.076 - 3.041 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.818 (s, 2H).

ステップ100-3: (6-フェネトキシピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

50

実施例 34 のステップ 34-3 と同様に、6-フェネトキシピリジン-3-アミン (30 mg, 0.14 mmol)、亜硝酸ナトリウム (15 mg, 0.21 mmol) をエタノールに溶解し、その後 1.0 M 塩酸水溶液 (0.42 mL, 0.42 mmol) を用いてジアゾニウム塩を形成した。ジアゾニウム塩形成後に、マロノニトリル (19 mg, 0.28 mmol) を添加して表題化合物 18 mg (収率 44%) を得た。

【0365】

^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 11.868 (s, 1H), 8.316 - 8.310 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.884 - 7.855 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.341 - 7.201 (m, 5H), 6.879 - 6.856 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.548 - 4.513 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.098 - 3.063 (t, J = 7.0 Hz, 2H).

10

〔実施例 101〕

(4-フェネトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 101) の製造

ステップ 101-1: 4-ニトロ-1-フェネトキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンの作製

実施例 85 のステップ 85-1 と同様に、窒素下にて、2-フェニルエタン-1-オール (258 μL , 2.15 mmol) を THF 溶液に溶解し、その後 60% NaH (115 mg, 2.87 mmol) を添加した。反応混合物を 0°C で 30 分間攪拌した。30 分後に、1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (0.2 mL, 1.43 mmol) を添加し、次いで反応混合物を 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により表題化合物 332 mg (収率 74%) を得た。

20

【0366】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.518 - 8.488 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 8.374 - 8.367 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.543 - 7.520 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.355 - 7.236 (m, 5H), 4.526 - 4.493 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.120 - 3.087 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

ステップ 101-2: 4-フェネトキシ-3-(トリフルオロメチル)アニリンの作製

実施例 1 のステップ 1-2 と同様に、4-ニトロ-1-フェネトキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (250 mg, 0.8 mmol) と 10% Pd/C (17 mg, 0.16 mmol) を 1, 4-ジオキサンに溶解し、その後水素を用いて表題化合物 194 mg (収率 86%) を得た。

30

【0367】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.321 - 7.209 (m, 5H), 6.971 - 6.949 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.832 - 6.825 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.783 - 6.755 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 5.021 (s, 2H), 4.143 - 4.109 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.001 - 2.967 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

ステップ 101-3: (4-フェネトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

実施例 34 のステップ 34-3 と同様に、4-フェネトキシ-3-(トリフルオロメチル)アニリン (50 mg, 0.18 mmol)、亜硝酸ナトリウム (19 mg, 0.27 mmol) をエタノールに溶解し、その後 1.0 M 塩酸水溶液 (0.53 mL, 0.53 mmol) を用いてジアゾニウム塩を形成した。ジアゾニウム塩形成後に、マロノニトリル (24 mg, 0.36 mmol) を添加して表題化合物 55 mg (収率 85%) を得た。

40

【0368】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.566 (s, 1H), 7.534 - 7.527 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.430 - 7.401 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.348 - 7.233 (m, 5H), 7.026 - 7.004 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.278 - 4.244 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.163 - 3.130 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

〔実施例 102〕

(6-(4-メトキシフェネトキシ)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジ

50

シアニド（化合物 102）の製造

ステップ 102-1: 2-(4-メトキシフェネトキシ)-5-ニトロピリジンの作製
実施例 95 のステップ 95-1 と同様に、窒素下にて、2-(4-メトキシフェニル)エタン-1-オール (183 mg, 1.20 mmol) を THF 溶液に溶解し、その後 60% NaH (72 mg, 1.8 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。30 分後に、2-クロロ-5-ニトロ-ピリジン (160 mg, 1.0 mmol) を添加し、次いで反応混合物を 3 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により表題化合物 184 mg (収率 67%) を得た。

【0369】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.082 - 9.074 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.479 - 8.449 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.233 - 7.212 (d, J = 8.4, 2H), 7.014 - 6.991 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.882 - 6.861 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.589 - 4.555 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.723 (s, 3H), 3.023 - 2.989 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

ステップ 102-2: 6-(4-メトキシフェネトキシ)ピリジン-3-アミンの作製
実施例 1 のステップ 1-2 と同様に、2-(4-メトキシフェネトキシ)-5-ニトロピリジン (140 mg, 0.51 mmol) と 10% Pd/C (11 mg, 0.1 mmol) を 1,4-ジオキサンに溶解し、その後水素を用いて表題化合物 62 mg (収率 50%) を得た。

【0370】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.490 - 7.484 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.197 - 7.176 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.005 - 6.976 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.866 - 6.844 (d, J = 8.8, 2H), 6.517 - 6.496 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.726 (s, 2H), 4.261 - 4.226 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.719 (s, 3H), 2.906 - 2.871 (t, J = 7.0 Hz, 2H).

ステップ 102-3: (6-(4-メトキシフェネトキシ)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

実施例 34 のステップ 34-3 と同様に、6-(4-メトキシフェネトキシ)ピリジン-3-アミン (50 mg, 0.18 mmol)、亜硝酸ナトリウム (19 mg, 0.27 mmol) をエタノールに溶解し、その後 1.0 M 塩酸水溶液 (0.55 mL, 0.55 mmol) を用いてジアゾニウム塩を形成した。ジアゾニウム塩形成後に、マロノニトリル (24 mg, 0.36 mmol) を添加して表題化合物 24 mg (収率 41%) を得た。

【0371】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone- d_6) δ 11.866 (s, 1H), 8.313 - 8.306 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.883 - 7.853 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.249 - 7.228 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.880 - 6.854 (m, 3H), 4.499 - 4.463 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.767 (s, 3H), 3.026 - 2.991 (t, J = 7.0 Hz, 2H).

[実施例 103]

(6-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド（化合物 103）の製造

ステップ 103-1: 5-ニトロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)ピリジンの作製

ステップ 95-1 と同様に、窒素下にて、2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オール (0.18 mL, 1.20 mmol) を THF 溶液に溶解し、その後 60% NaH (72 mg, 1.8 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。30 分後に、2-クロロ-5-ニトロ-ピリジン (160 mg, 1.0 mmol) を添加し、次いで反応混合物を 3 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により表題化合物 215 mg (収率 69%) を得た。

【0372】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d₆) δ 9.058 - 9.052 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.358 - 8.329 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.584 - 7.564 (d, J = 8.0, 2H), 7.411 - 7.391 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.816 - 6.794 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.692 - 4.658 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.196 - 3.162 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

ステップ103-2: 6-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)ピリジン-3-アミンの作製

実施例1のステップ1-2と同様に、5-ニトロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)ピリジン (160mg, 0.51mmol) と10% Pd/C (11mg, 0.1mmol) を1,4-ジオキサランに溶解し、その後水素を用いて表題化合物94mg (収率67%) を得た。

10

【0373】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.674 - 7.654 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.531 - 7.496 (m, 3H), 7.013 - 6.984 (dd, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 6.524 - 6.502 (d, J = 8.8, 1H), 4.753 (s, 2H), 4.368 - 4.334 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.092 - 3.059 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

ステップ103-3: (6-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

実施例34のステップ34-3と同様に、6-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)ピリジン-3-アミン (70mg, 0.25mmol)、亜硝酸ナトリウム (26mg, 0.37mmol) をエタノールに溶解し、その後1.0M塩酸水溶液 (0.74mL, 0.74mmol) を用いてジアゾニウム塩を形成した。ジアゾニウム塩形成後に、マロノニトリル (33mg, 0.5mmol) を添加して表題化合物91mg (収率100%) を得た。

20

【0374】

¹H NMR (400MHz, Acetone-d₆) δ 11.947 (s, 1H), 8.320 - 8.314 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.884 - 7.855 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.668 - 7.647 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.585 - 7.565 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.879 - 6.857 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.606 - 4.573 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.218 - 3.184 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

【実施例104】

(3-メトキシ-4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物104) の製造

ステップ104-1: 2-メトキシ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミドの作製

5-ニトロピコリン酸に代えて2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸 (200mg, 1.01mmol) を用い、p-トルイジンに代えて5-メチルピラジン-2-アミン (111mg, 1.01mmol) を用いることを除いて、実施例34のステップ34-1と同様に反応させ、表題化合物185mg (収率63%) を得た。

【0375】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.94 (dq, J = 3.9, 2.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

40

ステップ104-2: 4-アミノ-2-メトキシ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トルイルピコリンアミドに代えてステップ104-1で得られた2-メトキシ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミド (183mg, 0.63mmol) を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物135mg (収率82%) を得た。

【0376】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.94 (dq, J = 3.9, 2.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

50

z, 1H), 7.94 (dq, J = 3.9, 2.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

ステップ104-3: (3-メトキシ-4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ104-2で得られた4-アミノ-2-メトキシ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミド(70mg, 0.27mmol)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18mg(収率19%)を得た。

【0377】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.94 (dq, J = 3.9, 2.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

10

【実施例105】

(3-メトキシ-4-(6-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物105)の製造

ステップ105-1: 2-メトキシ-N-(6-メチルピラジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミドの作製

5-ニトロピコリン酸に代えて2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸(200mg, 1.01mmol)を用い、p-トルイジンに代えて6-メチルピラジン-2-アミン(111mg, 1.01mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-1と同様に反応させ、表題化合物113mg(収率38%)を得た。

20

【0378】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.11 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

ステップ105-2: 4-アミノ-2-メトキシ-N-(6-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ105-1で得られた2-メトキシ-N-(6-メチルピラジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミド(124mg, 0.43mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物29mg(収率26%)を得た。

30

【0379】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.14 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

ステップ105-3: (3-メトキシ-4-(6-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ105-2で得られた4-アミノ-2-メトキシ-N-(6-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミド(27mg, 0.11mmol)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8mg(収率24%)を得た。

40

【0380】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

【実施例106】

(3-クロロ-4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物106)の製造

ステップ106-1: 2-クロロ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミドの作製

5-ニトロピコリン酸に代えて2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸(200mg, 1.

50

0.1 mmol) を用い、p-トルイジンに代えて6-メチルピラジン-2-アミン (1.1 mg, 0.01 mmol) を用いることを除いて、実施例34のステップ34-1と同様に反応させ、表題化合物174 mg (収率59%) を得た。

【0381】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H).

ステップ106-2: 4-アミノ-2-クロロ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミドの作製

窒素気体下にて、ステップ106-1で得られた2-クロロ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミド (165 mg, 0.56 mmol) を酢酸 (6 mL) に溶解し、その後常温で2時間攪拌した。反応終了後に、酢酸エチルを用いて鉄を濾過し、濾過液を炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その後カラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物60 mg (収率40%) を得た。

【0382】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.68 (s, 2H), 9.25 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.54 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 5.90 (s, 2H), 2.47 (s, 3H).

ステップ106-3: (3-クロロ-4-(5-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ106-2で得られた4-アミノ-2-クロロ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミド (60 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40 mg (収率51%) を得た。

【0383】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.98 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H).

[実施例107]

(3-メトキシ-4-(5-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物107) の製造

ステップ107-1: 2-メトキシ-N-(5-メチルピリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミドの作製

5-ニトロピコリン酸に代えて2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸 (200 mg, 1.01 mmol) を用い、p-トルイジンに代えて3-アミノ-5-メチルピリジン (1.1 mg, 0.01 mmol) を用いることを除いて、実施例34のステップ34-1と同様に反応させ、表題化合物246 mg (収率84%) を得た。

【0384】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.95 - 8.90 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (dt, J = 3.9, 2.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

ステップ107-2: 4-アミノ-2-メトキシ-N-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ107-1で得られた2-メトキシ-N-(5-メチルピリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミド (240 mg, 0.84 mmol) を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物83 mg (収率38%) を得た。

【0385】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.81 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d,

10

20

30

40

50

J = 1.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.33 - 6.23 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

ステップ107-3: (3-メトキシ-4-(5-メチルピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ107-2で得られた4-アミノ-2-メトキシ-N-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミド(74mg, 0.29mmol)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54mg(収率55%)を得た。

【0386】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.84 - 8.79 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

10

【実施例108】

(3-メトキシ-4-(p-トリルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物108)の製造

ステップ108-1: 2-メトキシ-4-ニトロ-N-(p-トリル)ベンズアミドの作製

5-ニトロピコリン酸に代えて2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸(150mg, 0.76mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-1と同様に反応させ、表題化合物150mg(収率68%)を得た。

20

【0387】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (s, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

ステップ108-2: 4-アミノ-2-メトキシ-N-(p-トリル)ベンズアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ108-1で得られた2-メトキシ-4-ニトロ-N-(p-トリル)ベンズアミド(135mg, 0.47mmol)を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物121mg(収率99%)を得た。

30

【0388】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

ステップ108-3: (3-メトキシ-4-(p-トリルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ108-2で得られた4-アミノ-2-メトキシ-N-(p-トリル)ベンズアミド(121mg, 0.47mmol)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95mg(収率60%)を得た。

40

【0389】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.19 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 10.5, 8.3 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

【実施例109】

(3-メトキシ-4-(4-メトキシフェニルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物109)の製造

ステップ109-1: 2-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-4-ニトロベンズアミドの作製

5-ニトロピコリン酸に代えて2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸(200mg, 1.

50

0.1 mmol) を用い、p-トルイジンに代えてp-アニシジン (125 mg, 1.01 mmol) を用いることを除いて、実施例34のステップ34-1と同様に反応させ、表題化合物225 mg (収率73%) を得た。

【0390】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

ステップ109-2: 4-アミノ-2-メトキシ-N-(p-トリル)ベンズアミドの作製

5-ニトロ-N-p-トリルピコリンアミドに代えてステップ109-1で得られた2-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-4-ニトロベンズアミド (225 mg, 0.74 mmol) を用いることを除いて、実施例34のステップ34-2と同様に反応させ、表題化合物173 mg (収率85%) を得た。

【0391】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.63 (s, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 3H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.33 (s, 1H).

ステップ109-3: (3-メトキシ-4-(4-メトキシフェニルカルバモイル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ109-2で得られた4-アミノ-2-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド (158 mg, 0.58 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90 mg (収率44%) を得た。

【0392】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.11 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

[実施例110]

(6-(フラン-3-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物110) の製造

ステップ110-1: N-(5-ニトロピリジン-2-イル)フラン-3-カルボキサミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えてフラン-3-カルボン酸 (300 mg, 2.68 mmol) を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-アミノ-5-ニトロアニリン (372 mg, 2.68 mmol) を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物444 mg (収率71%) を得た。

【0393】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (s, 1H), 9.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.65 (td, J = 5.2, 4.7, 2.8 Hz, 2H), 8.42 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.10 (s, 1H).

ステップ110-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)フラン-3-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ110-1で得られたN-(5-ニトロピリジン-2-イル)フラン-3-カルボキサミド (400 mg, 1.71 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174 mg (収率50%) を得た。

【0394】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.48 - 8.34 (m, 1H), 7.87 - 7.67 (m, 3H), 7.11 - 6.95 (m, 2H), 5.14 (s, 2H).

ステップ110-3: (6-(フラン-3-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

10

20

30

40

50

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ110-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)フラン-3-カルボキサミド(150mg, 0.74mmol)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183mg(収率89%)を得た。

【0395】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H).

【実施例111】

(3-メチル-4-(チアゾール-4-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物111)の製造

ステップ111-1: N-(2-メチル-4-ニトロフェニル)チアゾール-4-カルボキサミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えてチアゾール-4-カルボン酸(300mg, 2.32mmol)を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-メチル-4-ニトロアニリン(354mg, 2.32mmol)を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物204mg(収率33%)を得た。

【0396】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.03 (s, 1H), 9.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 2H), 8.15 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

ステップ111-2: N-(4-アミノ-2-メチルフェニル)チアゾール-4-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ111-1で得られたN-(2-メチル-4-ニトロフェニル)チアゾール-4-カルボキサミド(150mg, 0.57mmol)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129mg(収率97%)を得た。

【0397】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.49 (s, 1H), 9.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.52 - 6.33 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.09 (s, 3H).

ステップ111-3: (3-メチル-4-(チアゾール-4-カルボキサミド)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ111-2で得られたN-(4-アミノ-2-メチルフェニル)チアゾール-4-カルボキサミド(110mg, 0.47mmol)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121mg(収率82%)を得た。

【0398】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.02 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.11 (m, 2H), 2.30 (s, 3H).

【実施例112】

(6-(チアゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物112)の製造

ステップ112-1: N-(5-ニトロピリジン-2-イル)チアゾール-4-カルボキサミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えてチアゾール-4-カルボン酸(300mg, 2.32mmol)を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-アミノ-5-ニトロアニリン(324mg, 2.32mmol)を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物108mg(収率19%)を得た。

【0399】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 9.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.23

10

20

30

40

50

(dd, $J = 2.8, 0.7$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.71 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 9.2, 0.7$ Hz, 1H).

ステップ112-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)チアゾール-4-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ112-1で得られたN-(5-ニトロピリジン-2-イル)チアゾール-4-カルボキサミド(100mg, 0.40mmol)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55%)を得た。

[0400]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (s, 1H), 9.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H).

10

ステップ112-3: (6-(チアゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ112-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)チアゾール-4-カルボキサミド(45mg, 0.20mmol)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60mg(収率99%)を得た。

[0401]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.09 (s, 1H), 9.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H).

20

[実施例113]

(6-(オキサゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物113)の製造

ステップ113-1: N-(5-ニトロピリジン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えてオキサゾール-4-カルボン酸(300mg, 2.65mmol)を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-アミノ-5-ニトロアニリン(369mg, 2.65mmol)を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物76mg(収率12%)を得た。

30

[0402]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 9.23 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.80 - 8.56 (m, 2H), 8.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H).

ステップ113-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ113-1で得られたN-(5-ニトロピリジン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド(70mg, 0.30mmol)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58mg(収率95%)を得た。

40

[0403]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H).

ステップ113-3: (6-(オキサゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ113-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド(70mg, 0.30mmol)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183mg(収率89%)を得た。

50

【0404】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H).

[実施例114]

(6-(オキサゾール-5-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物114)の製造

ステップ114-1: N-(5-ニトロピリジン-2-イル)オキサゾール-5-カルボキサミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えてオキサゾール-5-カルボン酸(300 mg, 2.65 mmol)を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-アミノ-5-ニトロアニリン(369 mg, 2.65 mmol)を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物95 mg(収率15%)を得た。

【0405】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.79 (s, 1H), 9.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.82 - 8.61 (m, 2H), 8.45 - 8.27 (m, 2H).

ステップ114-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)オキサゾール-5-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ114-1で得られたN-(5-ニトロピリジン-2-イル)オキサゾール-5-カルボキサミド(400 mg, 1.71 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45 mg(収率58%)を得た。

【0406】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 - 7.68 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H).

ステップ114-3: (6-(オキサゾール-5-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ114-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)オキサゾール-5-カルボキサミド(40 mg, 0.20 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55%)を得た。

【0407】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H).

[実施例115]

(6-(イソオキサゾール-3-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物115)の製造

ステップ115-1: N-(5-ニトロピリジン-2-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミドの作製

5-メチルピラジン-2-カルボン酸に代えてイソオキサゾール-3-カルボン酸(300 mg, 2.65 mmol)を用い、2-クロロ-4-ニトロアニリンに代えて2-アミノ-5-ニトロアニリン(369 mg, 2.65 mmol)を用いることを除いて、実施例11のステップ11-1と同様に反応させ、表題化合物222 mg(収率36%)を得た。

【0408】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 9.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H).

ステップ115-2: N-(5-アミノピリジン-2-イル)フラン-3-カルボキサミドの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに

10

20

30

40

50

代えてステップ115-1で得られたN-(5-ニトロピリジン-2-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(200mg, 0.85mmol)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反応を行った。

【0409】

ステップ115-3: (6-(イソキサゾール-3-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ115-2で得られたN-(5-アミノピリジン-2-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(60mg, 0.29mmol)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28mg(収率34%)を得た。

【0410】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.01 - 7.87 (m, 1H), 7.12 (s, 1H).

【実施例116】

(4-(チアゾール-2-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物116)の製造

ステップ116-1: 4-(チアゾール-2-イルオキシ)アニリンの作製

4-アミノフェニル(200mg, 1.83mmol)をDMSOに溶解し、その後2-クロロチアゾール(157 μ L, 1.83mmol)及び炭酸セシウム(716mg, 2.20mmol)を添加し、反応混合物を80℃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224mg(収率64%)を得た。

【0411】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.24 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.21 (s, 2H).

ステップ116-2: (4-(チアゾール-2-イルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ116-1で得られた4-(チアゾール-2-イルオキシ)アニリン(200mg, 1.04mmol)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116mg(収率41%)を得た。

【0412】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.09 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H).

【実施例117】

(4-(ベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物117)の製造

ステップ117-1: 1-(ベンジルオキシ)-4-ニトロベンゼンの作製

窒素下にて、フェニルメタノール(0.31mL, 2.98mmol)をDMSOに溶解し、その後60%NaH(159mg, 3.97mmol)を添加し、その反応混合物を常温で30分間攪拌した。その後、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(0.21mL, 1.98mmol)を添加し、反応混合物をさらに3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。その濾過液を減圧濃縮し、その後固体化して表題化合物296mg(収率65%)を得た。

【0413】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.243 - 8.219 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.496 - 7.371 (m, 5H), 7.256 - 7.233 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 5.278 (s, 1H).

ステップ117-2: 4-(ベンジルオキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ117-1で得られた1-(ベンジルオキシ)-4-ニトロベンゼン(230mg, 1mmol)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28mg(収率14%)を得た。

【0414】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.395 - 7.273 (m, 5H), 6.810 - 6.788 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.622 - 6.600 (d, J = 8.8, 2H), 4.968 (s, 2H), 3.402 (s, 2H).

ステップ117-3: (4-(ベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ117-2で得られた4-(ベンジルオキシ)アニリン(25mg, 0.13mmol)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31mg(収率86%)を得た。

【0415】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, Acetone- d_6) δ 11.786 (s, 1H), 7.491 - 7.468 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.485 - 7.319 (m, 5H), 7.124 - 7.102 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.164 (s, 2H).

[実施例118]

(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物118)の製造

ステップ118-1: 1-ニトロ-4-(4-トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ベンゼンの作製

フェニルメタノールに代えて(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール(262mg, 1.49mmol)を用い、2-クロロ-4-ニトロピリジンに代えて1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(0.11mL, 0.99mmol)を用いることを除いて、実施例95のステップ95-1と同様に反応させ、表題化合物135mg(収率46%)を得た。

【0416】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.202 - 8.179 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.682 - 7.661 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.607 - 7.587 (d, J = 8.0, 2H), 7.085 - 7.062 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.271 (s, 2H).

ステップ118-2: 4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ118-1で得られた1-ニトロ-4-(4-トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンゼン(400mg, 1.71mmol)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78mg(収率67%)を得た。

【0417】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.749 - 7.729 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.640 - 7.620 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.743 - 6.721 (d, J = 8.8, 2H), 6.521 - 6.499 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.065 (s, 2H), 4.647 (s, 2H).

ステップ118-3: (4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ118-2で得られた4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)アニリン(70mg, 0.26mmol)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56mg(収率62%)を得た。

【0418】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, Acetone- d_6) δ 12.007 (s, 1H), 7.774 - 7.753 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.739 - 7.718 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.503 - 7.480 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.152 - 7.129 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.297 (s, 2H).

[実施例 119]

(4-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 119) の製造

ステップ 119-1: 1-メチル-4-(4-ニトロフェノキシ)メチル)ベンゼンの作製

フェニルメタノールに代えて(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール(262 mg, 1.49 mmol)を用い、2-クロロ-4-ニトロピリジンに代えて1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(0.11 mL, 0.99 mmol)を用いることを除いて、実施例 117 のステップ 117-1 と同様に反応させ、表題化合物 512 mg (収率 71%) を得た。

10

【0419】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.231 - 8.207 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.376 - 7.357 (d, J = 7.6, 2H), 7.235 - 7.212 (m, 4H), 5.222 (s, 2H), 2.320 (s, 3H).

ステップ 119-2: 4-(4-メチルベンジルオキシ)アニリンの作製

2-(ベンジルオキシ)-5-ニトロピリジンに代えてステップ 119-1 で得られた 1-メチル-4-(4-ニトロフェノキシ)メチル)ベンゼン(240 mg, 0.99 mmol)を用い、反応温度を 60°C に調節することを除いて、実施例 95 のステップ 95-2 と同様に反応させ、表題化合物 68 mg (収率 32%) を得た。

【0420】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.296 - 7.276 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.183 - 7.163 (d, J = 8.0, 2H), 6.712 - 6.690 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.506 - 6.484 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.887 (s, 2H), 4.598 (s, 2H), 2.301 (s, 3H).

20

ステップ 119-3: (4-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 119-2 で得られた 4-(4-メチルベンジルオキシ)アニリン(60 mg, 0.28 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 25 mg (収率 31%) を得た。

【0421】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.982 (s, 1H), 7.419 - 7.397 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.336 - 7.317 (d, J = 7.6, 2H), 7.208 - 7.188 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.068 - 7.046 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.059 (s, 2H), 2.307 (s, 3H).

30

[実施例 120]

(4-(4-メトキシフェネトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 120) の製造

ステップ 120-1: 1-メトキシ-4-(2-(4-ニトロフェノキシ)エチル)ベンゼンの作製

フェニルメタノールに代えて2-(4-メトキシフェニル)エタン-1-オール(453 mg, 2.98 mmol)を用いることを除いて、実施例 117 のステップ 117-1 と同様に反応させ、表題化合物 431 mg (収率 80%) を得た。

40

【0422】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.204 - 8.180 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.259 - 7.238 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.158 - 7.134 (d, J = 9.6, 2H), 6.889 - 6.868 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.317 - 4.282 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.726 (s, 3H), 3.027 - 2.993 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

ステップ 120-2: 4-(4-メトキシフェネトキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 120-1 で得られた 1-メトキシ-4-(2-(4-ニトロフェノキシ)エチル)ベンゼン(270 mg, 0.99 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 197 mg (収率 82%) を得た。

50

【0423】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.217 - 7.196 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.871 - 6.849 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.644 - 6.623 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.506 - 6.485 (d, J = 8.4, 2H), 4.584 (s, 2H), 3.994 - 3.960 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.721 (s, 3H), 2.905 - 2.871 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

ステップ120-3: (4-(4-メトキシフェネトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ120-2で得られた4-(4-メトキシフェネトキシ)アニリン(150mg, 0.62mmol)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88mg(収率44%)を得た。

10

【0424】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.681 (s, 2H), 7.394 - 7.371 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.247 - 7.226 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.988 - 6.966 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.885 - 6.864 (d, J = 8.4, 2H), 4.158 - 4.124 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.728 (s, 3H), 2.978 - 2.944 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

[実施例121]

(4-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物121)の製造

ステップ121-1: 1-ニトロ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)ベンゼンの作製

20

フェニルメタノールに代えて2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オール(0.45mL, 2.98mmol)を用いることを除いて、実施例117のステップ117-1と同様に反応させ、表題化合物155mg(収率25%)を得た。

【0425】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.177 - 8.154 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.593 - 7.573 (d, J = 8.0, 2H), 7.429 - 7.409 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.951 - 6.928 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.315 - 4.282 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.220 - 3.187 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

ステップ121-2: 4-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ121-1で得られた1-ニトロ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)ベンゼン(150mg, 0.48mmol)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94mg(収率70%)を得た。

30

【0426】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.669 - 7.649 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.544 - 7.524 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.650 - 6.628 (d, J = 8.8, 2H), 6.507 - 6.485 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.600 (s, 2H), 4.094 - 4.061 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.075 - 3.042 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

ステップ121-3: (4-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

40

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ121-2で得られた4-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)アニリン(80mg, 0.28mmol)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94mg(収率93%)を得た。

【0427】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.980 (s, 1H), 7.689 - 7.669 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.574 - 7.554 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.413 - 7.390 (d, J = 9.2, 2H), 7.010 - 6.988 (d, J = 8.8, 2H), 4.264 - 4.232 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.155 - 3.122 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

[実施例122]

50

(4-フェネトキシフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物122)の製造

ステップ122-1: 1-ニトロ-4-フェネトキシベンゼンの作製

フェニルメタノールに代えて2-フェニルエタン-1-オール(0.36mL, 2.98mmol)を用いることを除いて、実施例117のステップ117-1と同様に反応させ、表題化合物132mg(収率28%)を得た。

【0428】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.203 - 8.180 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.370 - 7.218 (m, 5H), 7.164 - 7.141 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.372 - 4.338 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.098 - 3.064 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

10

ステップ122-2: 4-フェネトキシアニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ122-1で得られた1-ニトロ-4-フェネトキシベンゼン(120mg, 0.49mmol)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85mg(収率82%)を得た。

【0429】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.324 - 7.191 (m, 5H), 6.652 - 6.630 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.652 - 6.630 (d, J = 8.8, 2H), 4.586 (s, 2H), 4.046 - 4.014 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.976 - 2.941 (t, J = 7.0 Hz, 2H).

20

ステップ122-3: (4-フェネトキシフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ122-2で得られた4-フェネトキシアニリン(80mg, 0.38mmol)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83mg(収率75%)を得た。

【0430】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.977 (s, 1H), 7.412 - 7.390 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.327 - 7.214 (m, 5H), 7.010 - 6.987 (d, J = 9.2, 2H), 4.217 - 4.183 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.051 - 3.017 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

[実施例123]

30

(4-(4-クロロフェネトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物123)の製造

ステップ123-1: 1-クロロ-4-(2-(4-ニトロフェノキシ)エチル)ベンゼンの作製

フェニルメタノールに代えて2-(4-クロロフェニル)エタン-1-オール(0.4mL, 2.98mmol)を用いることを除いて、実施例117のステップ117-1と同様に反応させ、表題化合物423mg(収率77%)を得た。

【0431】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.201 - 8.178 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.368 (s, 4H), 7.154 - 7.130 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.360 - 4.326 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.093 - 3.059 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

40

ステップ123-2: 4-(4-クロロフェネトキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ123-1で得られた1-クロロ-4-(2-(4-ニトロフェノキシ)エチル)ベンゼン(280mg, 1.01mmol)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67%)を得た。

【0432】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.363 - 7.292 (m, 4H), 6.645 - 6.623 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.512 - 6.490 (d, J = 8.8, 2H), 4.595 (s, 2H), 4.037 - 4.004 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.967 - 2.934 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

50

ステップ 1 2 3 - 3 : (4 - (4 - クロロフェネトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミドに代えてステップ 1 2 3 - 2 で得られた 4 - (4 - クロロフェネトキシ) アニリン (1 5 0 m g , 0 . 6 1 m m o l) 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 9 m g (収率 3 0 %) を得た。

【 0 4 3 3 】

^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 11.767 (s, 1H), 7.469 - 7.446 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.394 - 7.327 (m, 4H), 7.038 - 7.015 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.270 - 4.236 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.117 - 3.083 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

10

【 実施例 1 2 4 】

(4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 1 2 4) の製造

ステップ 1 2 4 - 1 : 3 - ((4 - ニトロフェノキシ) メチル) ピリジンの作製

フェニルメタノールに代えてピリジン - 3 - イルメタノール (0 . 2 9 m L , 2 . 9 8 m m o l) を用いることを除いて、実施例 1 1 7 のステップ 1 1 7 - 1 と同様に反応させ、表題化合物 2 3 6 m g (収率 5 2 %) を得た。

【 0 4 3 4 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.727 - 8.723 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.602 - 8.586 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.263 - 8.240 (d, J = 9.2, 2H), 7.938 - 7.910 (d, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.484 - 7.453 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.288 - 7.265 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.336 (s, 2H).

20

ステップ 1 2 4 - 2 : 4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) アニリンの作製

5 - メチル - N - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミドに代えてステップ 1 2 4 - 1 で得られた 3 - ((4 - ニトロフェノキシ) メチル) ピリジン (2 0 0 m g , 0 . 8 7 m m o l) 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 7 6 m g (収率 4 4 %) を得た。

【 0 4 3 5 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.631 (s, 1H), 8.540 - 8.528 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.845 - 7.826 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.433 - 7.402 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.762 - 6.740 (d, J = 8.8, 2H), 6.533 - 6.512 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.004 (s, 2H), 4.657 (s, 2H).

30

ステップ 1 2 4 - 3 : (4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミドに代えてステップ 1 2 4 - 2 で得られた 4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) アニリン (7 0 m g , 0 . 3 5 m m o l) 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 4 m g (収率 5 6 %) を得た。

【 0 4 3 6 】

^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 11.824 (s, 1H), 8.715 (s, 1H), 8.568 - 8.559 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.906 - 7.887 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.508 - 7.485 (d, J = 9.2, 2H), 8.430 - 8.398 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 7.156 - 7.133 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.225 (s, 2H).

40

【 実施例 1 2 5 】

(4 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 1 2 5) の製造

ステップ 1 2 5 - 1 : 2 - ((4 - ニトロフェノキシ) メチル) ピラジンの作製

窒素下に、 PPh_3 (6 2 9 m g , 2 . 4 0 m m o l) 、 DIAD (0 . 4 7 m L , 2 . 4 0 m m o l) を THF に溶解し、その後 0°C で 3 0 分間攪拌した。反応混合物にピラジン - 2 - イルメタノール (2 2 0 m g , 2 m m o l) 及び 4 - ニトロフェノール (3

50

34 mg, 2.40 mmol) を添加し、その後常温で1日間攪拌した。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 147 mg (収率 26%) を得た。

【0437】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.876 (s, 1H), 8.659 - 8.630 (m, 2H), 8.280 - 8.257 (dd, J = 7.0, 2.2 Hz, 2H), 7.331 - 7.308 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 5.468 (s, 2H).

ステップ 125-2: 4-(ピラジン-2-イルメトキシ) アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル) ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 125-1 で得られた 2-((4-ニトロフェノキシ) メチル) ピラジン (200 mg, 0.87 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 64 mg (収率 36%) を得た。

【0438】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.764 (s, 1H), 8.651 - 8.614 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 6.777 - 6.756 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.527 - 6.505 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.104 (s, 2H), 4.669 (s, 2H).

ステップ 125-3: (4-(ピラジン-2-イルメトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 125-2 で得られた 4-(ピラジン-2-イルメトキシ) アニリン (50 mg, 0.25 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 60 mg (収率 86%) を得た。

【0439】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.807 (s, 1H), 8.834 (s, 1H), 8.629 - 8.598 (m, 2H), 7.522 - 7.499 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.194 - 7.171 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.317 (s, 2H).

[実施例 126]

(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 126) の製造

ステップ 126-1: 2-((4-ニトロフェノキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの作製

フェニルメタノールに代えて (1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メタノール (300 mg, 2.02 mmol) を用いることを除いて、実施例 117 のステップ 117-1 と同様に反応させ、表題化合物 152 mg (収率 28%) を得た。

【0440】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.745 (s, 1H), 8.264 - 8.241 (d, J = 9.2, 2H), 7.648 - 7.629 (d, J = 7.6, 1H), 7.515 - 7.497 (d, J = 7.2, 1H), 7.333 - 7.310 (d, J = 9.2, 2H), 7.247 - 7.170 (m, 2H), 5.506 (s, 2H).

ステップ 126-2: 4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メトキシ) アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 126-1 で得られた 2-((4-ニトロフェノキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (110 mg, 0.41 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 78 mg (収率 80%) を得た。

【0441】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.587 (s, 1H), 7.609 - 7.589 (d, J = 8.0, 1H), 7.481 - 7.461 (d, J = 8.0, 1H), 7.213 - 7.142 (m, 2H), 6.805 - 6.784 (d, J = 8.4, 2H), 6.524 - 6.503 (d, J = 8.4, 2H), 5.144 (s, 2H), 4.666 (s, 2H).

ステップ 126-3: (4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メトキ

10

20

30

40

50

シ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ126-2で得られた4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メトキシ)アニリン(60mg, 0.25mmol)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56mg(収率71%)を得た。

【0442】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.695 - 7.672 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 7.476 - 7.453 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.379 - 7.356 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 7.197 - 7.174 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.488 (s, 2H).

【実施例127】

(4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物127)の製造

ステップ127-1: 3-(4-ニトロフェノキシ)メチル)ピリダジンの作製

フェニルメタノールに代えてピリダジン-3-イルメタノール(220mg, 2.0mmol)を用いることを除いて、実施例117のステップ117-1と同様に反応させ、表題化合物177mg(収率38%)を得た。

【0443】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.269 - 9.258 (m, 1H), 8.274 - 8.252 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.901 - 7.879 (d, J = 8.8, 1H), 7.821 - 7.788 (m, 1H), 7.331 - 7.308 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.597 (s, 2H).

ステップ127-2: 4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ127-1で得られた3-(4-ニトロフェノキシ)メチル)ピリダジン(140mg, 0.61mmol)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62mg(収率51%)を得た。

【0444】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.196 - 9.180 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.789 - 7.710 (m, 2H), 6.771 - 6.749 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.519 - 6.497 (d, J = 8.8, 2H), 5.243 (s, 2H), 4.668 (s, 2H).

ステップ127-3: (4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ127-2で得られた4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)アニリン(50mg, 0.25mmol)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36mg(収率52%)を得た。

【0445】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.983 (s, 1H), 9.223 - 9.207 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.837 - 7.736 (m, 2H), 7.335 - 7.313 (d, J = 8.8, 2H), 7.058 - 7.035 (d, J = 8.8, 2H), 5.393 (s, 2H).

【実施例128】

(4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物128)の製造

ステップ128-1: 2-(4-ニトロフェノキシ)メチル)ベンゾ[d]オキサゾールの作製

フェニルメタノールに代えて4-ニトロフェノール(394mg, 2.83mmol)を用い、1-フルオロ-4-ニトロベンゼンに代えて2-(プロモメチル)ベンゾ[d]オキサゾール(400mg, 1.89mmol)を用いることを除いて、実施例117のステップ117-1と同様に反応させ、表題化合物131mg(収率26%)を得た。

【0446】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.260 - 8.237 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.804 - 7.

10

20

30

40

50

7.69 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.476 - 7.396 (m, 2H), 7.340 - 7.317 (d, $J = 9.2$, 2H), 5.682 (s, 2H).

ステップ 1 2 8 - 2 : 4 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) アニリンの作製

5 - メチル - N - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミドに代えてステップ 1 2 8 - 1 で得られた 2 - ((4 - ニトロフェノキシ) メチル) ベンゾ [d] オキサゾール (130 mg, 0.48 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 87 mg (収率 76%) を得た。

【0447】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.777 - 7.743 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.452 - 7.372 (m, 2H), 6.793 - 6.771 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.512 - 6.490 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.263 (s, 2H), 4.696 (s, 2H).

10

ステップ 1 2 8 - 3 : (4 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミドに代えてステップ 1 2 8 - 2 で得られた 4 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) アニリン (80 mg, 0.33 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 62 mg (収率 59%) を得た。

【0448】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.001 (s, 1H), 7.794 - 7.755 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.462 - 7.388 (m, 4H), 7.167 - 7.145 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.488 (s, 2H).

20

【実施例 1 2 9】

(4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルメトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 1 2 9) の製造

ステップ 1 2 9 - 1 : 2 - ((4 - ニトロフェノキシ) メチル) ベンゾ [d] チアゾールの作製

フェニルメタノールに代えて 4 - ニトロフェノール (366 mg, 2.63 mmol) を用い、1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼンに代えて 2 - (ブロモメチル) ベンゾ [d] チアゾール (400 mg, 1.75 mmol) を用いることを除いて、実施例 1 1 7 のステップ 1 1 7 - 1 と同様に反応させ、表題化合物 154 mg (収率 31%) を得た。

30

【0449】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.265 - 8.242 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.153 - 8.133 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.052 - 8.032 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.575 - 7.539 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.499 - 7.464 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.342 - 7.319 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.797 (s, 2H).

ステップ 1 2 9 - 2 : 4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルメトキシ) アニリンの作製

5 - メチル - N - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミドに代えてステップ 1 2 9 - 1 で得られた 2 - ((4 - ニトロフェノキシ) メチル) ベンゾ [d] チアゾール (150 mg, 0.52 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 80 mg (収率 60%) を得た。

40

【0450】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.118 - 8.099 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.005 - 7.985 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.544 - 7.509 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.466 - 7.431 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.817 - 6.794 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.528 - 6.505 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.414 (s, 2H), 4.710 (s, 2H).

ステップ 1 2 9 - 3 : (4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルメトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミドに代えてステップ 1 2 9 - 2 で得られた 4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルメトキシ

50

) アニリン (80 mg, 0.31 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 74 mg (収率 72%) を得た。

【0451】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.005 (s, 1H), 8.134 - 8.115 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.033 - 8.013 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.562 - 7.527 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.487 - 7.426 (m, 3H), 7.178 - 7.155 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.619 (s, 2H).

【実施例 130】

(4-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 130) の製造

ステップ 130-1: 2-(4-ニトロフェノキシ) ベンゾ [b] チオフェンの作製
フェニルメタノールに代えてベンゾ [b] チオフェン-2-イルメタノール (300 mg, 1.83 mmol) を用いることを除いて、実施例 117 のステップ 117-1 と同様に反応させ、表題化合物 500 mg (収率 96%) を得た。

【0452】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.240 - 8.218 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.972 - 7.953 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.867 - 7.849 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.587 (s, 2H), 7.412 - 7.351 (m, 2H), 7.303 - 7.280 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.616 (s, 2H).

ステップ 130-2: 4-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イルメトキシ) アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル) ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 130-1 で得られた 2-(4-ニトロフェノキシ) ベンゾ [b] チオフェン (400 mg, 1.40 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 51 mg (収率 14%) を得た。

【0453】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.942 - 7.924 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.820 - 7.801 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.432 (s, 1H), 7.382 - 7.315 (m, 2H), 6.771 - 6.750 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.508 - 6.487 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.251 (s, 2H), 4.652 (s, 2H).

ステップ 130-3: (4-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 130-2 で得られた 4-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イルメトキシ) アニリン (60 mg, 0.24 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 42 mg (収率 54%) を得た。

【0454】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.791 (s, 1H), 7.959 - 7.940 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.843 - 7.827 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.519 (s, 1H), 7.426 - 7.404 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.378 - 7.351 (m, 2H), 7.133 - 7.110 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.447 (s, 2H).

【実施例 131】

(6-(4-クロロフェネトキシ) ピリジン-3-イル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 131) の製造

ステップ 131-1: 2-(4-クロロフェネトキシ)-5-ニトロピリジンの作製
フェニルメタノールに代えて 2-(4-クロロフェニル) エタノール (0.25 ml, 1.80 mmol) を用いることを除いて、実施例 95 のステップ 95-1 と同様に反応させ、表題化合物 205 mg (収率 49%) を得た。

【0455】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (dd, J = 2.9, 0.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 4H), 7.01 (dd, J = 9.2, 0.6 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.7 Hz, 2H).

ステップ 131-2: 6-(4-クロロフェネトキシ) ピリジン-3-アミンの作製
5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル) ピラジン-2-カルボキサミドに

10

20

30

40

50

代えてステップ131-1で得られた2-(4-クロロフェネトキシ)-5-ニトロピリジンを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86mg(収率51%)を得た。

【0456】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.33 (q, J = 8.6 Hz, 4H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.30 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.7 Hz, 2H).

ステップ131-3: (6-(4-クロロフェネトキシ)ピリジン-3-イル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ131-2で得られた6-(4-クロロフェネトキシ)ピリジン-3-アミ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67mg(収率73%)を得た。

【0457】

¹H NMR (400MHz, Acetone-d₆) δ 11.96 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 4H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

【実施例132】

(4-(4-メチルベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物132)の製造

ステップ132-1: 1-(4-メチルベンジルオキシ)-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンの作製

フェニルメタノールに代えてp-トリルメタノール(263mg, 2.15mmol)を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.2mL, 1.43mmol)を用いることを除いて、実施例95のステップ95-1と同様に反応させ、表題化合物416mg(収率93%)を得た。

【0458】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

ステップ132-2: 4-(4-メチルベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの作製

2-(ベンジルオキシ)-5-ニトロピリジンに代えてステップ132-1で得られた1-(4-メチルベンジルオキシ)-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンを用いることを除いて、実施例95のステップ95-2と同様に反応させ、表題化合物34mg(収率19%)を得た。

【0459】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

ステップ132-3: (4-(4-メチルベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ132-2で得られた4-(4-メチルベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)アニリ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29mg(収率74%)を得た。

【0460】

¹H NMR (400MHz, Acetone-d₆) δ 11.83 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 32), 7.

10

20

30

40

50

22 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

[実施例 133]

(4-(4-クロロフェネトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物133)の製造

ステップ133-1: 1-(4-クロロフェネトキシ)-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンの作製

フェニルメタノールに代えて2-(4-クロロフェニル)エタノール(0.3 mL, 2.15 mmol)を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.2 mL, 1.43 mmol)を用いることを除いて、実施例95のステップ95-1と同様に反応させ、表題化合物144 mg(収率29%)を得た。

10

[0461]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.50 (dd, $J = 9.2, 2.9$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.58 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H).

ステップ133-2: 4-(4-クロロフェネトキシ)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ133-1で得られた1-(4-クロロフェネトキシ)-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼ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28 mg(収率25%)を得た。

20

[0462]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.37 - 7.31 (m, 4H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.12 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H).

ステップ133-3: (4-(4-クロロフェネトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ133-2で得られた4-(4-クロロフェネトキシ)-3-(トリフルオロメチル)アニリ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 mg(収率47%)を得た。

30

[0463]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 5H), 4.39 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H).

[実施例 134]

(4-(4-メトキシフェネトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物134)の製造

ステップ134-1: 1-(4-メトキシフェネトキシ)-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンの作製

フェニルメタノールに代えて2-(4-メトキシフェニル)エタノール(328 mg, 2.15 mmol)を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.2 mL, 1.43 mmol)を用いることを除いて、実施例95のステップ95-1と同様に反応させ、表題化合物165 mg(収率95%)を得た。

40

[0464]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (dd, $J = 9.2, 2.9$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.45 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.03 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H).

ステップ134-2: 4-(4-メトキシフェネトキシ)-3-(トリフルオロメチル

50

) アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ134-1で得られた1-(4-メトキシフェネトキシ)-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼ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226mg(収率73%)を得た。

【0465】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.07 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

ステップ134-3: (4-(4-メトキシフェネトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ134-2で得られた4-(4-メトキシフェネトキシ)-3-(トリフルオロメチル)アニリ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156mg(収率84%)を得た。

【0466】

^1H NMR (400MHz, Chloroform- d) δ 9.83 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.08 (t, J = 6.7 Hz, 2H).

[実施例135]

(3-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物135)の製造

ステップ135-1: 4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)ベンゼンの作製

フェニルメタノールに代えて2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノール(0.33mL, 2.15mmol)を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.2mL, 1.43mmol)を用いることを除いて、実施例95のステップ95-1と同様に反応させ、表題化合物298mg(収率53%)を得た。

【0467】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (dd, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 11.8, 8.6 Hz, 3H), 4.57 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H).

ステップ135-2: 3-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ135-1で得られた4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)ベンゼ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176mg(収率73%)を得た。

【0468】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.5 Hz, 2H).

ステップ135-3: (3-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ135-2で得られた3-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)アニリ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158mg(収率86%)を得た。

【0469】

10

20

30

40

50

^1H NMR (400MHz, Acetone- d_6) δ 12.09 (s, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 6.3 Hz, 2H).

[実施例 136]

(4-(ピリミジン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物136)の製造

ステップ136-1: 2-(4-ニトロフェノキシ)メチルピリミジンの作製

窒素下にて、 PPh_3 (triphenylphosphine, 1.26 g, 4.80 mmol) 及び DIAD (diisopropyl azodicarboxylate, 0.95 mL, 4.80 mmol) を THF 溶液に溶解し、その後 0℃ で 30 分間攪拌した。反応混合物にピリミジン-2-イルメタノール (0.36 mL, 4 mmol) と 4-ニトロフェノール (667 mg, 4.80 mmol) を添加して常温で 1 日間攪拌した。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 365 mg (収率 39%) を得た。

[0470]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.861 - 8.849 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.219 - 8.196 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.516 - 7.491 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.215 - 7.192 (d, J = 9.2, 2H), 5.492 (s, 2H).

ステップ136-2: 4-(ピリミジン-2-イルメトキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ136-1で得られた2-(4-ニトロフェノキシ)メチルピリミジ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 98 mg (収率 49%) を得た。

[0471]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.840 - 8.828 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.478 - 7.454 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.708 - 6.687 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.503 - 6.482 (d, J = 8.4, 2H), 5.095 (s, 2H), 4.619 (s, 2H).

ステップ136-3: (4-(ピリミジン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ136-2で得られた4-(ピリミジン-2-イルメトキシ)アニリ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 70 mg (収率 63%) を得た。

[0472]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.980 (s, 1H), 8.853 - 8.841 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.499 - 7.474 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.421 - 7.398 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.060 - 7.037 (d, J = 9.2, 2H), 5.301 (s, 2H).

[実施例 137]

(4-(1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)フェニルカルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物137)の製造

ステップ137-1: 2-(4-ニトロフェノキシ)メチルピリミジンの作製

窒素下にて、 Cs_2CO_3 (2.45 g, 7.55 mmol)、4-ニトロフェノール (420 mg, 3.02 mmol) 及び 4-(クロロメチル)-1H-ピラゾール (577 mg, 3.77 mmol) を DMF に溶解し、その後前記混合物を常温で 12 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 186 mg (収率 28%) を得た。

[0473]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.90 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (

10

20

30

40

50

s, 1H), 7.24 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.22 (s, 2H).

ステップ137-2: 4-((1H-ピラゾール-4-イルメトキシ)アニリン)の作製
5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ137-1で得られた4-((4-ニトロフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾ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151mg(収率97%)を得た。

【0474】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.59 (s, 2H).

ステップ137-3: (4-((1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ137-2で得られた4-((1H-ピラゾール-4-イルメトキシ)アニリン)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33mg(収率33%)を得た。

【0475】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.00 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.07 (s, 2H).

[実施例138]

(4-((5-メチルピラジン-2-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物138)の製造

ステップ138-1: 2-メチル-5-((4-ニトロフェノキシ)メチル)ピラジンの作製

フェニルメタノールに代えて(5-メチルピラジン-2-イル)メタノール(400mg, 3.22mmol)を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(0.84mL, 4.83mmol)を用いることを除いて、実施例95のステップ95-1と同様に反応させ、表題化合物258mg(収率33%)を得た。

【0476】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).

ステップ138-2: 4-((5-メチルピラジン-2-イル)メトキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ138-1で得られた2-メチル-5-((4-ニトロフェノキシ)メチル)ピラジ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108mg(収率61%)を得た。

【0477】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 6.75 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 1.99 (s, 3H).

ステップ138-3: (4-((5-メチルピラジン-2-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ138-2で得られた4-((5-メチルピラジン-2-イル)メトキシ)アニリ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93mg(収率69%)を得た。

【0478】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.99 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H).

[実施例139]

10

20

30

40

50

(4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物139)の製造

ステップ139-1: 1-ニトロ-4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)ベンゼンの作製

ピリミジン-2-イルメタノールに代えて1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノール(0.31 mL, 2 mmol)を用いることを除いて、実施例136のステップ136-1と同様に反応させ、表題化合物495 mg(収率79%)を得た。

【0479】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.86 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

10

ステップ139-2: 4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ139-1で得られた1-ニトロ-4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)ベンゼ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159 mg(収率59%)を得た。

【0480】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.36 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

20

ステップ139-3: (4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ139-2で得られた4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)アニリ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137 mg(収率72%)を得た。

【0481】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.96 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.05 - 6.94 (m, 2H), 5.64 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

30

[実施例140]

(4-(1-(ピリジン-3-イル)エトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物140)の製造

ステップ140-1: 4-(1-(ピリジン-3-イル)エトキシ)アニリンの作製

ピリミジン-2-イルメタノールに代えて1-(ピリジン-3-イル)エタノール(0.33 mL, 2.92 mmol)を用いることを除いて、実施例136のステップ136-1と同様に反応させ、表題化合物277 mg(収率39%)を得た。

【0482】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.84 (dt, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 7.9, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 5.83 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

40

ステップ140-2: 4-(1-(ピリジン-3-イル)エトキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ140-1で得られた4-(1-(ピリジン-3-イル)エトキシ)アニリ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98 mg(収率41%)を得た。

【0483】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.8, 1.6

50

Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.32 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

ステップ140-3: (4-(1-(ピリジン-3-イル)エトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ140-2で得られた4-(1-ピリジン-3-イル)エトキシ)アニリ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41mg(収率34%)を得た。

【0484】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 7.8, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.61 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[実施例141]

(4-(ベンジルオキシ)-3-メチルフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物141)の製造

ステップ141-1: 1-(ベンジルオキシ)-2-メチル-4-ニトロベンゼンの作製
ピリミジン-2-イルメタノールに代えてフェニルメタノール(0.32mL, 3.05mmol)を用い、4-ニトロフェノールに代えて2-メチル-4-ニトロフェノール(561mg, 3.66mmol)を用いることを除いて、実施例136のステップ136-1と同様に反応させ、表題化合物551mg(収率74%)を得た。

【0485】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 - 8.01 (m, 2H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.42 (td, J = 7.2, 1.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).

ステップ141-2: 4-(ベンジルオキシ)-3-メチルアニリンの作製

2-(ベンジルオキシ)-5-ニトロピリジンに代えてステップ141-1で得られた1-(ベンジルオキシ)-2-メチル-4-ニトロベンゼンを用いることを除いて、実施例95のステップ95-2と同様に反応させ、表題化合物320mg(収率73%)を得た。

【0486】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 - 7.27 (m, 5H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 2.08 (s, 3H).

ステップ141-3: (4-(ベンジルオキシ)-3-メチルフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ141-2で得られた4-(ベンジルオキシ)-3-メチルアニリ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180mg(収率44%)を得た。

【0487】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (s, 1H), 7.46 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

[実施例142]

(3-メチル-4-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物142)の製造

ステップ142-1: 2-メチル-1-(4-メチルベンジルオキシ)-4-ニトロベンゼンの作製

10

20

30

40

50

ピリミジン-2-イルメタノールに代えてp-トリルメタノール (360mg, 2.95mmol) を用い、4-ニトロフェノールに代えて2-メチル-4-ニトロフェノール (541mg, 3.54mmol) を用いることを除いて、実施例136のステップ136-1と同様に反応させ、表題化合物360mg (収率47%) を得た。

【0488】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 - 8.03 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

ステップ142-2: 3-メチル-4-(4-メチルベンジルオキシ) アニリンの作製
2-(ベンジルオキシ)-5-ニトロピリジンに代えてステップ142-1で得られた2-メチル-1-(4-メチルベンジルオキシ)-4-ニトロベンゼンを用いることを除いて、実施例95のステップ95-2と同様に反応させ、表題化合物360mg (収率47%) を得た。

【0489】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

ステップ142-3: (3-メチル-4-(4-メチルベンジルオキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ142-2で得られた3-メチル-4-(4-メチルベンジルオキシ) アニリ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207mg (収率77%) を得た。

【0490】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.94 (s, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.26 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

[実施例143]

(3-メチル-4-(ピリミジン-2-イルメトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物143) の製造

ステップ143-1: 2-((2-メチル-4-ニトロフェノキシ) メチル) ピリミジンの作製

4-ニトロフェノールに代えて2-メチル-4-ニトロフェノール (551mg, 3.60mmol) を用いることを除いて、実施例136のステップ136-1と同様に反応させ、表題化合物516mg (収率70%) を得た。

【0491】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

ステップ143-2: 3-メチル-4-(ピリミジン-2-イルメトキシ) アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル) ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ143-1で得られた2-((2-メチル-4-ニトロフェノキシ) メチル) ピリミジ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154mg (収率70%) を得た。

【0492】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.08 (s, 3H).

ステップ143-3: (3-メチル-4-(ピリミジン-2-イルメトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

10

20

30

40

50

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ143-2で得られた3-メチル-4-(ピリミジン-2-イルメトキシ)アニリ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130mg(収率63%)を得た。

【0493】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.94 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

[実施例144]

(3-メチル-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物144)の製造

ステップ144-1: 2-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)メチルピラジンの作製

ピリミジン-2-イルメタノールに代えてピラジン-2-イルメタノール(330mg, 3.0mmol)を用い、4-ニトロフェノールに代えて2-メチル-4-ニトロフェノール(551mg, 3.60mmol)を用いることを除いて、実施例136のステップ136-1と同様に反応させ、表題化合物500mg(収率68%)を得た。

【0494】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $J = 2.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

ステップ144-2: 3-メチル-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリンの作製

2-(ベンジルオキシ)-5-ニトロピリジンに代えてステップ144-1で得られた2-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)メチルピラジンを用いることを除いて、実施例95のステップ95-2と同様に反応させ、表題化合物133mg(収率63%)を得た。

【0495】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 2.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.10 (s, 3H).

ステップ144-3: (3-メチル-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ144-2で得られた3-メチル-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリ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88mg(収率50%)を得た。

【0496】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.96 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.71 - 8.57 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).

[実施例145]

(3-メチル-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物145)の製造

ステップ145-1: 3-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)メチルピリジンの作製

ピリミジン-2-イルメタノールに代えてピリジン-3-イルメタノール(0.39mL, 4.03mmol)を用い、4-ニトロフェノールに代えて2-メチル-4-ニトロフェノール(741mg, 4.84mmol)を用いることを除いて、実施例136のステップ136-1と同様に反応させ、表題化合物130mg(収率13%)を得た。

【0497】

10

20

30

40

50

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.19 - 8.07 (m, 2H), 7.92 (dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).

ステップ145-2: 3-メチル-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)アニリンの作製
2-(ベンジルオキシ)-5-ニトロピリジンに代えてステップ145-1で得られた3-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)メチルピリジンを用いることを除いて、実施例95のステップ95-2と同様に反応させ、表題化合物55mg (収率48%)を得た。

【0498】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 - 8.57 (m, 1H), 8.52 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 1H), 7.41 (ddd, J = 7.7, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.47 - 6.35 (m, 1H), 6.34 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.06 (s, 3H).

ステップ145-3: (3-メチル-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ145-2で得られた3-メチル-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)アニリ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32mg (収率48%)を得た。

【0499】

^1H NMR (400MHz, Acetone- d_6) δ 11.72 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).

[実施例146]

(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物146)の製造

ステップ146-1: 2-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの作製

ピリミジン-2-イルメタノールに代えて(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メタノール(350mg, 2.36mmol)を用い、4-ニトロフェノールに代えて2-メチル-4-ニトロフェノール(434mg, 2.83mmol)を用いることを除いて、実施例136のステップ136-1と同様に反応させ、表題化合物119mg (収率18%)を得た。

【0500】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 - 8.07 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

ステップ146-2: 4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メトキシ)-3-メチルアニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ146-1で得られた2-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾ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80mg (収率81%)を得た。

【0501】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 2.11 (s, 3H).

ステップ146-3: (4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに

代えてステップ146-2で得られた4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メトキシ)-3-メチルアニリ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42mg(収率46%)を得た。

【0502】

¹H NMR (400MHz, Acetone-d₆) δ 7.59 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 5.45 (s, 2H), 2.30 (s, 3H).

【実施例147】

(3-メチル-4-((5-メチルピラジン-2-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物147)の製造

ステップ147-1: 2-メチル-5-((2-メチル-4-ニトロフェノキシ)メチル)ピラジンの作製

ピリミジン-2-イルメタノールに代えて(5-メチルピラジン-2-イル)メタノール(250mg, 2.01mmol)を用い、4-ニトロフェノールに代えて2-メチル-4-ニトロフェノール(370mg, 2.42mmol)を用いることを除いて、実施例136のステップ136-1と同様に反応させ、表題化合物171mg(収率33%)を得た。

【0503】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.17 - 8.04 (m, 2H), 7.29 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

ステップ147-2: 3-メチル-4-((5-メチルピラジン-2-イル)メトキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ147-1で得られた2-メチル-5-((2-メチル-4-ニトロフェノキシ)メチル)ピラジ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54mg(収率36%)を得た。

【0504】

¹H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 8.71 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

ステップ147-3: (3-メチル-4-((5-メチルピラジン-2-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ147-2で得られた3-メチル-4-((5-メチルピラジン-2-イル)メトキシ)アニリ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33mg(収率48%)を得た。

【0505】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.94 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

【実施例148】

(3-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物148)の製造

ステップ148-1: 2-メチル-4-ニトロ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ベンゼンの作製

ピリミジン-2-イルメタノールに代えて(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール(0.34mL, 2.50mmol)を用い、4-ニトロフェノールに代えて2-メチル-4-ニトロフェノール(460mg, 3.00mmol)を用いることを除いて、実施例136のステップ136-1と同様に反応させ、表題化合物217mg(収率28%)を得た。

10

20

30

40

50

【0506】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 - 8.09 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

ステップ148-2: 3-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)アニリンの作製

2-(ベンジルオキシ)-5-ニトロピリジンに代えてステップ148-1で得られた2-メチル-4-ニトロ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ベンゼンを用いることを除いて、実施例95のステップ95-2と同様に反応させ、表題化合物83mg (収率46%)を得た。

【0507】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.46 - 6.38 (m, 1H), 6.33 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.10 (s, 3H).

ステップ148-3: (3-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ148-2で得られた3-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)アニリ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51mg (収率50%)を得た。

【0508】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.95 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).

[実施例149]

(3-メチル-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物149)の製造

ステップ149-1: 3-((2-メチル-4-ニトロフェノキシ)メチル)ピリダジンの作製

フェニルメタノールに代えてピリダジン-3-イルメタノール(426mg, 3.87mmol)を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン(400mg, 2.58mmol)を用いることを除いて、実施例95のステップ95-1と同様に反応させ、表題化合物264mg (収率28%)を得た。

【0509】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.19 - 8.06 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 4.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

ステップ149-2: 3-メチル-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ149-1で得られた3-((2-メチル-4-ニトロフェノキシ)メチル)ピリダジ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63mg (収率36%)を得た。

【0510】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 7.89 - 7.55 (m, 2H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 2.8, 0.8 Hz, 1H), 6.38 - 6.26 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.10 (s, 3H).

ステップ149-3: (3-メチル-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ149-2で得られた3-メチル-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ

10

20

30

40

50

）アニリ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 38 mg（収率 46%）を得た。

【0511】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.97 (s, 1H), 9.23 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5, 4.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).

【実施例 150】

（4－（ベンゾ [b] チオフェン－2－イルメトキシ）－3－メチルフェニル）カルボノヒドラゾノイルジシアニド（化合物 150）の製造

ステップ 150－1：2－（（2－メチル－4－ニトロフェノキシ）メチル）ベンゾ [b] チオフェンの作製

フェニルメタノールに代えてベンゾ [b] チオフェン－2－イルメタノール（476 mg, 2.90 mmol）を用い、2－クロロ－5－ニトロピリジンに代えて1－フルオロ－2－メチル－4－ニトロベンゼン（300 mg, 1.93 mmol）を用いることを除いて、実施例 95 のステップ 95－1 と同様に反応させ、表題化合物 100 mg（収率 12%）を得た。

【0512】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 - 8.07 (m, 2H), 7.97 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 3H), 5.64 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).

ステップ 150－2：4－（ベンゾ [b] チオフェン－2－イルメトキシ）－3－メチルアニリンの作製

5－メチル－N－（5－ニトロピリジン－2－イル）ピラジン－2－カルボキサミドに代えてステップ 150－1 で得られた 2－（（2－メチル－4－ニトロフェノキシ）メチル）ベンゾ [b] チオフェ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 60 mg（収率 68%）を得た。

【0513】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 2H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.09 (s, 3H).

ステップ 150－3：（4－（ベンゾ [b] チオフェン－2－イルメトキシ）－3－メチルフェニル）カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N－（5－アミノピリジン－2－イル）－5－メチルピラジン－2－カルボキサミドに代えてステップ 150－2 で得られた 4－（ベンゾ [b] チオフェン－2－イルメトキシ）－3－メチルアニリ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 41 mg（収率 54%）を得た。

【0514】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 - 7.24 (m, 4H), 7.16 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

【実施例 151】

（4－（（1H－ピラゾール－3－イル）メトキシ）－3－メチルフェニル）カルボノヒドラゾノイルジシアニド（化合物 151）の製造

ステップ 151－1：3－（（2－メチル－4－ニトロフェノキシ）メチル）－1H－ピラゾールの作製

4－ニトロフェノールに代えて2－メチル－4－ニトロフェノール（300 mg, 1.96 mmol）を用い、4－（クロロメチル）－1H－ピラゾールに代えて3－（クロロメチル）－1H－ピラゾール塩酸塩（375 mg, 2.45 mmol）を用いることを除いて、実施例 137 のステップ 137－1 と同様に反応させ、表題化合物 300 mg（収

10

20

30

40

50

率 66%) を得た。

【0515】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.88 (s, 1H), 8.29 - 7.96 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

ステップ151-2: 4-(1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ-3-メチルアニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ151-1で得られた3-((2-メチル-4-ニトロフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾ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65mg (収率32%) を得た。

【0516】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 - 6.31 (m, 1H), 6.33 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.02 (s, 3H).

ステップ151-3: (4-((1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ151-2で得られた4-((1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)-3-メチルアニリ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35mg (収率42%) を得た。

【0517】

¹H NMR (400MHz, Acetone-d₆) δ 12.13 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.05 (s, 3H).

[実施例152]

(3-メチル-4-(チアゾール-4-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物152)の製造

ステップ152-1: 4-((2-メチル-4-ニトロフェノキシ)メチル)チアゾールの作製

4-ニトロフェノールに代えて2-メチル-4-ニトロフェノール(300mg, 1.96mmol)を用い、4-(クロロメチル)-1H-ピラゾールに代えて4-(クロロメチル)チアゾール塩酸塩(417mg, 2.45mmol)を用いることを除いて、実施例137のステップ137-1と同様に反応させ、表題化合物138mg (収率28%) を得た。

【0518】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 - 7.99 (m, 2H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).

ステップ152-2: 3-メチル-4-(チアゾール-4-イルメトキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ152-1で得られた4-((2-メチル-4-ニトロフェノキシ)メチル)チアゾ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87mg (収率76%) を得た。

【0519】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.06 (s, 3H).

ステップ152-3: (3-メチル-4-(チアゾール-4-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに

10

20

30

40

50

代えてステップ152-2で得られた3-メチル-4-(チアゾール-4-イルメトキシ)アニリ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51mg(収率48%)を得た。

【0520】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.95 (s, 1H), 9.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.19 (s, 3H).

【実施例153】

(4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物153)の製造

ステップ153-1: 1-(ベンジルオキシ)-2-メトキシ-4-ニトロベンゼンの作製

ピリミジン-2-イルメタノールに代えてフェニルメタノール(0.21mL, 2.03mmol)を用い、4-ニトロフェノールに代えて2-メトキシ-4-ニトロフェノール(413mg, 2.44mmol)を用いることを除いて、実施例136のステップ136-1と同様に反応させ、表題化合物447mg(収率85%)を得た。

【0521】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 5H), 7.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

ステップ153-2: 4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシアニリンの作製

2-(ベンジルオキシ)-5-ニトロピリジンに代えてステップ153-1で得られた1-(ベンジルオキシ)-2-メトキシ-4-ニトロベンゼンを用いることを除いて、実施例95のステップ95-2と同様に反応させ、表題化合物42mg(収率16%)を得た。

【0522】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.50 - 7.14 (m, 5H), 6.70 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

ステップ153-3: (4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ153-2で得られた4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシアニリ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25mg(収率48%)を得た。

【0523】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.97 (s, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 5H), 7.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

【実施例154】

(3-メトキシ-4-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物154)の製造

ステップ154-1: 2-メトキシ-1-(4-メチルベンジルオキシ)-4-ニトロベンゼンの作製

ピリミジン-2-イルメタノールに代えてp-トリルメタノール(240mg, 1.96mmol)を用い、4-ニトロフェノールに代えて2-メトキシ-4-ニトロフェノール(399mg, 2.36mmol)を用いることを除いて、実施例136のステップ136-1と同様に反応させ、表題化合物410mg(収率77%)を得た。

【0524】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

ステップ154-2: 3-メトキシ-4-(4-メチルベンジルオキシ)アニリンの作製
2-(ベンジルオキシ)-5-ニトロピリジンに代えてステップ153-1で得られた2-メトキシ-1-(4-メチルベンジルオキシ)-4-ニトロベンゼンを用いることを除いて、実施例95のステップ95-2と同様に反応させ、表題化合物216mg(収率81%)を得た。

【0525】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

ステップ154-3: (3-メトキシ-4-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ154-2で得られた3-メトキシ-4-(4-メチルベンジルオキシ)アニリ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119mg(収率60%)を得た。

【0526】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.96 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

[実施例155]

(3-メトキシ-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物155)の製造

ステップ155-1: 2-メトキシ-4-ニトロ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ベンゼンの作製

ピリミジン-2-イルメタノールに代えて(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール(0.27mL, 1.99mmol)を用い、4-ニトロフェノールに代えて2-メトキシ-4-ニトロフェノール(403mg, 2.38mmol)を用いることを除いて、実施例136のステップ136-1と同様に反応させ、表題化合物520mg(収率80%)を得た。

【0527】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 3H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

ステップ155-2: 3-メトキシ-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)アニリンの作製

2-(ベンジルオキシ)-5-ニトロピリジンに代えてステップ155-1で得られた2-メトキシ-4-ニトロ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ベンゼンを用いることを除いて、実施例95のステップ95-2と同様に反応させ、表題化合物187mg(収率62%)を得た。

【0528】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

ステップ155-3: (3-メトキシ-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ155-2で得られた3-メトキシ-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)アニリ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127mg(収率68%)を得た。

【0529】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.97 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (

10

20

30

40

50

d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

[実施例 156]

(4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルメトキシ)-3-メチルフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物156)の製造

ステップ156-1: 2-((2-メチル-4-ニトロフェノキシ)メチル)ベンゾ[d]オキサゾールの作製

4-ニトロフェノールに代えて2-メチル-4-ニトロフェノール(300mg, 1.96mmol)を用い、4-(クロロメチル)-1H-ピラゾールに代えて2-(ブロモメチル)ベンゾ[d]オキサゾール(520mg, 2.45mmol)を用いることを除いて、実施例137のステップ137-1と同様に反応させ、表題化合物186mg(収率28%)を得た。

[0530]

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 - 8.07 (m, 2H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

ステップ156-2: 4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルメトキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ156-1で得られた2-((2-メチル-4-ニトロフェノキシ)メチル)ベンゾ[d]オキサゾ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133mg(収率94%)を得た。

[0531]

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.55 - 7.16 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.00 (s, 3H).

ステップ156-3: (4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルメトキシ)-3-メチルフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ156-2で得られた4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルメトキシ)-3-メチルアニリ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41mg(収率24%)を得た。

[0532]

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.99 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 7.54 - 7.38 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 25.0$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).

[実施例 157]

(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメトキシ)-3-メチルフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物157)の製造

ステップ157-1: 2-((2-メチル-4-ニトロフェノキシ)メチル)ベンゾ[d]チアゾールの作製

フェニルメタノールに代えて2-メチル-4-ニトロフェノール(232mg, 1.51mmol)を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて2-(ブロモメチル)ベンゾ[d]チアゾール(230mg, 1.01mmol)を用い、溶媒としてDMSOを用いることを除いて、実施例95のステップ95-1と同様に反応させ、表題化合物50mg(収率16%)を得た。

[0533]

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 - 8.10 (m, 3H), 8.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.52 (dddd, $J = 30.6, 8.3, 7.2, 1.3$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

ステップ157-2: 4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメトキシ)-3-メチ

ルアニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ157-1で得られた2-((2-メチル-4-ニトロフェノキシ)メチル)ベンゾ[d]チアゾ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48mg(収率89%)を得た。

【0534】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.18 (s, 3H).

10

ステップ157-3: (4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメトキシ)-3-メチルフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ157-2で得られた4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメトキシ)-3-メチルアニリ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19mg(収率32%)を得た。

【0535】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

20

【実施例158】

(4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメトキシ)-3-メトキシフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物158)の製造

ステップ158-1: 2-((メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)ベンゾ[b]チオフェンの作製

フェニルメタノールに代えてベンゾ[b]チオフェン-2-イルメタノール(489mL, 2.98mmol)を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン(340mg, 1.99mmol)を用いることを除いて、実施例95のステップ95-1と同様に反応させ、表題化合物173mg(収率28%)を得た。

30

【0536】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 3H), 5.62 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

ステップ158-2: 4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメトキシ)-3-メトキシアニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ158-1で得られた2-((メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)ベンゾ[b]チオフェ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31mg(収率34%)を得た。

40

【0537】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.19 (m, 3H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

ステップ158-3: (4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメトキシ)-3-メトキシフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ158-2で得られた4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメトキシ)-3-メトキシアニリ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51%)を得た。

50

【0538】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.96 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 2H), 7.19 - 7.06 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

[実施例159]

(3-メトキシ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物159)の製造

ステップ159-1: 2-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチルピラジンの作製

フェニルメタノールに代えてピラジン-2-イルメタノール(328mg, 2.98mmol)を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン(340mg, 1.99mmol)を用いることを除いて、実施例95のステップ95-1と同様に反応させ、表題化合物482mg(収率93%)を得た。

【0539】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.74 - 8.58 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

ステップ159-2: 3-メトキシ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリンの作製

2-(ベンジルオキシ)-5-ニトロピリジンに代えてステップ159-1で得られた2-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチルピラジンを除いて、実施例95のステップ95-2と同様に反応させ、表題化合物47mg(収率20%)を得た。

【0540】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.67 - 8.47 (m, 2H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

ステップ159-3: (3-メトキシ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ159-2で得られた3-メトキシ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリ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34mg(収率58%)を得た。

【0541】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.97 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.72 - 8.47 (m, 2H), 7.22 - 7.03 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

[実施例160]

(3-メトキシ-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物160)の製造

ステップ160-1: 3-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチルピリジンの作製

フェニルメタノールに代えてピリジン-3-イルメタノール(0.3mL, 3.07mmol)を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン(350mg, 2.05mmol)を用いることを除いて、実施例95のステップ95-1と同様に反応させ、表題化合物234mg(収率44%)を得た。

【0542】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.01 - 7.85 (m, 2H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

ステップ160-2: 3-メトキシ-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)アニリンの

10

20

30

40

50

作製

2-（ベンジルオキシ）-5-ニトロピリジンに代えてステップ160-1で得られた3-（（2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ）メチル）ピリジンを用いることを除いて、実施例95のステップ95-2と同様に反応させ、表題化合物64mg（収率73%）を得た。

【0543】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.12 (m, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

10

ステップ160-3：（3-メトキシ-4-（ピリジン-3-イルメトキシ）フェニル）カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-（5-アミノピリジン-2-イル）-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ160-2で得られた3-メトキシ-4-（ピリジン-3-イルメトキシ）アニリ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39mg（収率49%）を得た。

【0544】

^1H NMR (400MHz, Acetone- d_6) δ 11.72 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

20

[実施例161]

（3-メトキシ-4-（ピリミジン-2-イルメトキシ）フェニル）カルボノヒドラゾノイルジシアニド（化合物161）の製造

ステップ161-1：2-（（2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ）メチル）ピリミジンの作製

フェニルメタノールに代えてピリミジン-2-イルメタノール（0.27mL, 2.98mmol）を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン（340mg, 1.99mmol）を用いることを除いて、実施例95のステップ95-1と同様に反応させ、表題化合物290mg（収率56%）を得た。

30

【0545】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

ステップ161-2：3-メトキシ-4-（ピリミジン-2-イルメトキシ）アニリンの作製

5-メチル-N-（5-ニトロピリジン-2-イル）ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ161-1で得られた2-（（2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ）メチル）ピリミジ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153mg（収率66%）を得た。

40

【0546】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).

ステップ161-3：（3-メトキシ-4-（ピリミジン-2-イルメトキシ）フェニル）カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-（5-アミノピリジン-2-イル）-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ161-2で得られた3-メトキシ-4-（ピリミジン-2-イルメトキシ）アニリ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

50

化合物 49 mg (収率 24%) を得た。

【0547】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.94 (s, 1H), 8.84 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 5.25 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H).

【実施例 162】

(3-メトキシ-4-((5-メチルピラジン-2-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 162) の製造

ステップ 162-1: 2-((2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)-5-メチルピラジンの作製

フェニルメタノールに代えて (5-メチルピラジン-2-イル)メタノール (370 mg, 2.98 mmol) を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて 1-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン (340 mg, 1.99 mmol) を用いることを除いて、実施例 95 のステップ 95-1 と同様に反応させ、表題化合物 178 mg (収率 32%) を得た。

【0548】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

ステップ 162-2: 3-メトキシ-4-((5-メチルピラジン-2-イル)メトキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 162-1 で得られた 2-((2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)-5-メチルピラジンを除いて、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 mg (収率 75%) を得た。

【0549】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

ステップ 162-3: (3-メトキシ-4-((5-メチルピラジン-2-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 162-2 で得られた 3-メトキシ-4-((5-メチルピラジン-2-イル)メトキシ)アニリンを除いて、実施例 1 のステップ 1-3 と同様に反応させ、表題化合物 74 mg (収率 51%) を得た。

【0550】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.97 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.31 - 7.02 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

【実施例 163】

(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 163) の製造

ステップ 163-1: 2-((2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの作製

ピリジン-2-イルメタノールに代えて (1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メタノール (300 mg, 2.02 mmol) を用い、4-ニトロフェノールに代えて 2-メトキシ-4-ニトロフェノール (411 mg, 2.43 mmol) を用いることを除いて、実施例 136 のステップ 136-1 と同様に反応させ、表題化合物 84 mg (収率 14%) を得た。

【0551】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H),

7.79 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 3.1, 1.6$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

ステップ163-2: 4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メトキシ)-3-メトキシアニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ163-1で得られた2-((2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾ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46mg(収率52%)を得た。

【0552】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.56 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.17 (dd, $J = 6.2, 3.1$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.01 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

10

ステップ163-3: (4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ163-2で得られた4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メトキシ)-3-メトキシアニリ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7mg(収率13%)を得た。

【0553】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, Acetone- d_6) δ 11.806 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 5.9, 3.3$ Hz, 2H), 7.35 - 7.09 (m, 4H), 7.02 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

20

【実施例164】

(3-メトキシ-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物164)の製造

ステップ164-1: 3-((2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)ピリダジンの作製

フェニルメタノールに代えてピリダジン-3-イルメタノール(328mg, 2.98mmol)を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン(340mg, 1.99mmol)を用いることを除いて、実施例95のステップ95-1と同様に反応させ、表題化合物296mg(収率57%)を得た。

30

【0554】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

ステップ164-2: 3-メトキシ-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ164-1で得られた3-((2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)ピリダジ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75mg(収率42%)を得た。

40

【0555】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.18 (dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.03 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

ステップ164-3: (3-メトキシ-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ164-2で得られた3-メトキシ-4-(ピリダジン-3-イルメトキ

50

シ) アニリ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 24 mg (収率 26%) を得た。

【0556】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.97 (s, 1H), 9.22 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.06 - 7.54 (m, 2H), 7.34 - 7.10 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

【実施例 165】

(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメトキシ)-3-メトキシフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物165)の製造

ステップ165-1: 2-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)ベンゾ[d]チアゾールの作製

フェニルメタノールに代えて2-メトキシ-4-ニトロフェノール(367mg, 2.17mmol)を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて2-(プロモメチル)ベンゾ[d]チアゾール(330mg, 1.45mmol)を用い、溶媒としてDMSOを用いることを除いて、実施例95のステップ95-1と同様に反応させ、表題化合物100mg(収率22%)を得た。

【0557】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

ステップ165-2: 4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメトキシ)-3-メトキシアニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ165-1で得られた2-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)ベンゾ[d]チアゾ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70mg(収率78%)を得た。

【0558】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

ステップ165-3: (4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメトキシ)-3-メトキシフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ165-2で得られた4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメトキシ)-3-メトキシアニリ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27mg(収率32%)を得た。

【0559】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.97 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 7.6, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

【実施例 166】

(4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルメトキシ)-3-メトキシフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物166)の製造

ステップ166-1: 2-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)ベンゾ[d]オキサゾールの作製

フェニルメタノールに代えて2-メトキシ-4-ニトロフェノール(398mg, 2.36mmol)を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて2-(プロモメチル)

10

20

30

40

50

ベンゾ [d] オキサゾール (330 mg, 1.57 mmol) を用い、溶媒として DMSO を用いることを除いて、実施例 95 のステップ 95-1 と同様に反応させ、表題化合物 221 mg (収率 47%) を得た。

【0560】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 3H), 7.56 - 7.39 (m, 2H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

ステップ 166-2: 4- (ベンゾ [d] オキサゾール-2-イルメトキシ) -3-メトキシアニリンの作製

5-メチル-N- (5-ニトロピリジン-2-イル) ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 166-1 で得られた 2- ((2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ) メチル) ベンゾ [d] オキサゾ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 126 mg (収率 82%) を得た。

【0561】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 - 7.68 (m, 2H), 7.50 - 7.25 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.66 (s, 3H).

ステップ 166-3: (4- (ベンゾ [d] オキサゾール-2-イルメトキシ) -3-メトキシフェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N- (5-アミノピリジン-2-イル) -5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 166-2 で得られた 4- (ベンゾ [d] オキサゾール-2-イルメトキシ) -3-メトキシアニリ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 19 mg (収率 13%) を得た。

【0562】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.95 (s, 1H), 7.78 (ddd, J = 7.5, 3.5, 1.6 Hz, 2H), 7.55 - 7.30 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

【実施例 167】

(3-メトキシ-4- (チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物 167) の製造

ステップ 167-1: 4- ((2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ) メチル) チアゾールの作製

4-ニトロフェノールに代えて 2-メトキシ-4-ニトロフェノール (340 mg, 2.01 mmol) を用い、4- (クロロメチル) -1H-ピラゾールに代えて 4- (クロロメチル) チアゾール塩酸塩 (428 mg, 2.51 mmol) を用いることを除いて、実施例 137 のステップ 137-1 と同様に反応させ、表題化合物 55 mg (収率 10%) を得た。

【0563】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

ステップ 167-2: 3-メトキシ-4- (チアゾール-4-イルメトキシ) アニリンの作製

5-メチル-N- (5-ニトロピリジン-2-イル) ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ 167-1 で得られた 4- ((2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ) メチル) チアゾ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 54 mg (収率 67%) を得た。

【0564】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

ステップ167-3: (3-メトキシ-4-(チアゾール-4-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ167-2で得られた3-メトキシ-4-(チアゾール-4-イルメトキシ)アニリ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39mg(収率59%)を得た。

【0565】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98 (s, 1H), 9.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.06 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

10

【実施例168】

(4-(1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物168)の製造

ステップ168-1: 3-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾールの作製

4-ニトロフェノールに代えて2-メトキシ-4-ニトロフェノール(340mg, 2.01mmol)を用いることを除いて、実施例137のステップ137-1と同様に反応させ、表題化合物85mg(収率17%)を得た。

【0566】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.91 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

20

ステップ168-2: 4-(1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)-3-メトキシアニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ168-1で得られた3-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾ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63mg(収率90%)を得た。

【0567】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 6.04 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).

30

ステップ168-3: (4-(1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ168-2で得られた4-(1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)-3-メトキシアニリ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54mg(収率67%)を得た。

【0568】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.99 (s, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 1H), 7.28 - 7.09 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

40

【実施例169】

(3-メトキシ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物169)の製造

ステップ169-1: 2-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)ピリジンの作製

フェニルメタノールに代えてピリジン-2-イルメタノール(0.29mL, 2.98mmol)を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン(340mg, 1.99mmol)を用いることを除いて、実施例95のステップ95-1と同様に反応させ、表題化合物223mg(収率43%)を得

50

た。

【0569】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.38 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

ステップ169-2: 3-メトキシ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリンの作製

2-(ベンジルオキシ)-5-ニトロピリジンに代えてステップ169-1で得られた2-((2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)ピリジンを用いることを除いて、実施例95のステップ95-2と同様に反応させ、表題化合物150mg (収率84%)を得た。

10

【0570】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J = 7.8, 4.8, 1.1$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.02 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

ステップ169-3: (3-メトキシ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ169-2で得られた3-メトキシ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリ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89mg (収率47%)を得た。

20

【0571】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.97 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.85 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (ddd, $J = 7.5, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

[実施例170]

(3-メトキシ-4-((6-メチルピリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物170) の製造

30

ステップ170-1: 5-((2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)-2-メチルピリジンの作製

フェニルメタノールに代えて(46-メチルピリジン-3-イル)メタノール(367mg, 2.98mmol)を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン(340mg, 1.99mmol)を用いることを除いて、実施例95のステップ95-1と同様に反応させ、表題化合物206mg (収率38%)を得た。

【0572】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 6.5, 2.5$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 8.4, 3.3$ Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

40

ステップ170-2: 3-メトキシ-4-((1-メチルピリジン-3-イル)メトキシ)アニリンの作製

2-(ベンジルオキシ)-5-ニトロピリジンに代えてステップ170-1で得られた5-((2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)-2-メチルピリジンを用いることを除いて、実施例95のステップ95-2と同様に反応させ、表題化合物128mg (収率85%)を得た。

【0573】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 2.5$ Hz,

50

1H), 6.02 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

ステップ170-3: (3-メトキシ-4-((6-メチルピリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ170-2で得られた3-メトキシ-4-((6-メチルピリジン-3-イル)メトキシ)アニリ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107mg(収率68%)を得た。

【0574】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.20 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.05 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

[実施例171]

(3-メトキシ-4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物171)の製造

ステップ171-1: 4-((2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)-2-メチルチアゾールの作製

フェニルメタノールに代えて(2-メチルチアゾール-4-イル)メタノール(385mg, 2.98mmol)を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン(340mg, 1.99mmol)を用い、溶媒としてDMSOを用いることを除いて、実施例95のステップ95-1と同様に反応させ、表題化合物235mg(収率42%)を得た。

【0575】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).

ステップ171-2: 3-メトキシ-4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メトキシ)アニリンの作製

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ171-1で得られた4-((2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)-2-メチルチアゾ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126mg(収率71%)を得た。

【0576】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.41 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).

ステップ171-3: (3-メトキシ-4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ171-2で得られた3-メトキシ-4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メトキシ)アニリ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84mg(収率53%)を得た。

【0577】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.96 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 - 7.08 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

[実施例172]

(3-メトキシ-4-(チオフエン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物172)の製造

ステップ172-1: 2-((2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)チオフエンの作製

10

20

30

40

50

フェニルメタノールに代えてチオフエン-2-イルメタノール (0.28 mL, 2.98 mmol) を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン (340 mg, 1.99 mmol) を用いることを除いて、実施例95のステップ95-1と同様に反応させ、表題化合物164 mg (収率31%) を得た。

【0578】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

ステップ172-2: 3-メトキシ-4-(チオフエン-2-イルメトキシ) アニリンの作製

2-(ベンジルオキシ)-5-ニトロピリジンに代えてステップ172-1で得られた2-((2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)チオフエンを用いることを除いて、実施例95のステップ95-2と同様に反応させ、表題化合物105 mg (収率74%) を得た。

【0579】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 3.4, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).

ステップ172-3: (3-メトキシ-4-(チオフエン-2-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ172-2で得られた3-メトキシ-4-(チオフエン-2-イルメトキシ)アニリ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58 mg (収率44%) を得た。

【0580】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.96 (s, 1H), 7.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 7.06 - 6.87 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

[実施例173]

(3-メトキシ-4-(チオフエン-3-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (化合物173) の製造

ステップ173-1: 3-((2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)チオフエンの作製

フェニルメタノールに代えてチオフエン-3-イルメタノール (0.28 mL, 2.98 mmol) を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン (340 mg, 1.99 mmol) を用いることを除いて、実施例95のステップ95-1と同様に反応させ、表題化合物216 mg (収率41%) を得た。

【0581】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 4.9, 3.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

ステップ173-2: 3-メトキシ-4-(チオフエン-3-イルメトキシ)アニリンの作製

2-(ベンジルオキシ)-5-ニトロピリジンに代えてステップ173-1で得られた3-((2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル)チオフエンを用いることを除いて、実施例95のステップ95-2と同様に反応させ、表題化合物153 mg (収率87%) を得た。

【0582】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (dd, J = 4.9, 2.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 4.9, 1.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).

ステップ173-3: (3-メトキシ-4-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ173-2で得られた3-メトキシ-4-(チオフェン-3-イルメトキシ)アニリ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60mg (収率38%)を得た。

10

【0583】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.96 (s, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

[実施例174]

(3-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物174)の製造

ステップ174-1: 4-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル-1-メチル-1H-ピラゾールの作製

フェニルメタノールに代えて(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール(0.29mL, 4mmol)を用い、2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて1-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン(340mg, 1.99mmol)を用い、溶媒としてDMSOを用いることを除いて、実施例95のステップ95-1と同様に反応させ、表題化合物347mg (収率66%)を得た。

20

【0584】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

ステップ174-2: 3-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)アニリンの作製

30

5-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ174-1で得られた4-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル-1-メチル-1H-ピラゾ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130mg (収率73%)を得た。

【0585】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

ステップ174-3: (3-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニドの作製

40

N-(5-アミノピリジン-2-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドに代えてステップ174-2で得られた3-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)アニリ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30mg (収率23%)を得た。

【0586】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.95 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

[実施例175]

アセチル(3-メチル-4-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド(化合物175)の製造

50

実施例 142 で準備した (3-メチル-4-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド (100 mg, 0.33 mmol) と KOH (20 mg, 0.36 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 (68 mg, 0.20 mmol) とトリエチルアミン (14 μ L, 0.10 mmol) をアセトニトリルに溶解し、その後塩化アセチル (35 μ L, 0.50 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 16 mg (収率 23%) を得た。

10

【0587】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.376 - 7.357 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.229 - 7.203 (m, 4H), 7.151 - 7.127 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.156 (s, 2H), 2.472 (s, 3H), 2.323 (s, 3H), 2.194 (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。

【0588】

20

製剤例 1：直接加圧による錠剤の製造

実施例 1～175 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、クロスボビドン 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。

【0589】

製剤例 2：湿式造粒による錠剤の製造

実施例 1～175 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。

30

【0590】

製剤例 3：粉末及びカプセル剤の製造

実施例 1～175 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。

【0591】

製剤例 4：注射剤の製造

実施例 1～175 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。

40

【0592】

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-B i F C 細胞モデルを用いた。タウ-B i F C 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 μ M) と共に、実施例 1～175 で作製した化合物を用いて、それぞれ 1、3 及び 10 μ M の濃度で処理した。48 時間後に、Hoechst (処理濃度 2 μ g/mL) を用いて細胞内の核を染色し、Operetta (Perkin

50

Elmer)を用いて自動でB i F C 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F o r s k o l i nでのみ処理したグループを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B i F C 蛍光強度 / (タウ凝集を誘導するF o r s k o l i n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、F o r s k o l i n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 / F o r s k o l i n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10 μM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。

10

【0593】

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F o r s k o l i n (処理濃度30 μM)と共に、選択した化合物を用いてそれぞれ0.003、0.01、0.3、1、3、10及び30 μMの濃度でタウーB i F C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I C₅₀及び毒性(toxicity)は、P r i s m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。

20

【0594】

30

40

50

【表 2】

化合物 #	Tau BiFC in cells		
	IC ₅₀ (μM)	Response (%@10 μM)	細胞生存率 (%@10 μM)
1	0.4	0	94.3
2	1.4	0	71.5
3	0.03	0	62.1
4	—	30.7	67
5	—	14.5	61.2
6	—	43.9	61.3
7	—	0	30.6
8	0.04	0	88
10	—	0	21.7
11	0.11	0	82.5
12	0.64	17.9	122.1
13	0.55	30	110
14	—	147.4	102
15	0.09	0	79.9
16	0.11	0	66.2
17	0.31	0	102.7
18	0.66	0	113
19	0.27	0	119.1
20	0.18	0	110.4
21	0.75	0	104.3
22	0.32	0	105.8
23	0.13	0	114.2
24	<0.30	0	103.9
25	0.39	0	122.4
26	0.71	0	109.8

【0595】

10

20

30

40

50

27	0.37	0	122
28	0.54	0	125.8
29	1.04	0	139.9
30	0.08	0	145
31	0.54	0	114.3
32	0.31	0	145.3
33	—	63.9	125
34	9	76	88.1
35	—	34.2	97.9
36	—	35.9	86.9
37	—	62.7	117.8
38	0.99	0	110.6
39	0.63	0	131.1
40	—	7.9	130.7
41	—	0	115.2
42	—	0	123.1
43	—	3	168.6
44	—	0	70.4
45	1.18	0	140.5
46	0.86	0	155
47	2.58	0	122.7
48	—	0	122.3
49	—	75.9	117.2
50	—	86.6	116.4
51	—	45.4	107.1
52	—	24	120.2
53	—	22.9	116.1
54	—	8.3	116

10

20

30

40

【0596】

50

5 5	—	6 5. 6	1 1 6. 1
5 6	1. 8 5	0	1 2 9. 9
5 7	—	5 1. 7	1 0 8. 6
5 8	—	5 1. 4	1 1 3. 5
5 9	—	7 4. 3	1 2 8. 2
6 0	—	9 0. 2	1 1 6. 9
6 1	—	1 0 8. 8	1 1 2. 7
6 2	—	8 7. 3	1 1 6. 5
6 3	—	1 1. 5	1 3 6. 7
6 4	—	5 6	1 1 4. 2
6 5	—	7 2. 6	1 1 1. 4
6 6	—	6 1. 2	1 2 3. 9
6 7	—	6 8. 2	1 0 8. 4
6 8	0. 1 1	0	1 1 7
6 9	0. 2 6	0	1 1 9. 4
7 0	0. 3 1	0	9 4. 5
7 1	—	0	4 6
7 2	1. 9 9	0	1 2 9. 5
7 3	—	0	4 9. 6
7 4	0. 4 4	0	9 2. 7
7 5	—	1 0 2. 3	1 3 1. 4
7 6	—	7 9. 9	1 2 1. 7
7 7	—	8 4. 8	9 1. 6
7 8	—	6 9. 6	7 4
7 9	—	6 5. 9	1 1 5. 7
8 0	—	6 8	1 1 2. 3
8 1	0. 5 5	0	1 1 6. 2
8 2	2. 9 6	0	1 2 6. 4

10

20

30

40

【 0 5 9 7 】

50

83	1. 14	0	1 0 4
84	2. 12	0	1 1 1. 4
85	1. 58	0	9 9. 1
86	2. 12	0	7 2. 6
87	1. 22	0	3 9. 4
88	3. 06	0	4 4. 4
89	2. 4	0	3 2. 5
90	1. 29	0	4 3. 7
91	3. 12	0	1 1 7
92	0. 55	0	1 1 6. 8
93	1. 29	0	6 6. 5
94	1. 28	0	3 3. 6
95	—	0	7 1. 9
96	0. 4	0	2 7. 5
97	0. 1	0	2 7. 1
98	0. 25	0	2 6. 9
99	0. 24	0	2 9. 2
100	0. 78	0	3 9. 4
101	0. 95	0	3 0. 1
102	0. 96	0	5 4. 5
103	2. 35	0	3 7. 9
104	0. 26	0	1 4 2
105	0. 4	0	1 4 2. 9
106	—	0	1 8 4. 9
107	0. 6	0	1 3 7. 9
108	1. 4	0	1 2 1. 8
109	1. 4	0	1 4 1. 8
110	0. 79	0	1 6 0. 5

10

20

30

40

【 0 5 9 8 】

50

1 1 1	0. 5	0	1 3 6. 4
1 1 2	0. 2	0	1 5 8. 2
1 1 3	0. 2	0	1 4 7
1 1 4	1. 5	0	1 4 9. 5
1 1 5	0. 6	0	1 5 7. 6
1 1 6	1. 4	0	1 2 4
1 1 7	1. 2 4	1 6. 6	1 2 6. 0
1 1 8	5. 7 5	2 5. 7	8 2. 6
1 1 9	3. 5 5	3 8. 9	1 1 2. 5
1 2 0	1. 4 5	0. 0	6 6. 2
1 2 1	4. 6 1	3. 4	7 2. 7
1 2 2	1. 8 6	1 1. 7	9 2. 9
1 2 3	0. 7 8	0. 0	3 4. 6
1 2 4	0. 6 2	0. 0	1 4 0. 9
1 2 5	2. 3	0. 0	1 4 0. 5
1 2 6	0. 1	0. 0	1 3 3. 2
1 2 7	1. 2	0. 0	1 3 4. 9
1 2 8	0. 3	0. 0	1 0 8. 5
1 2 9	0. 2	0. 0	1 0 6. 9
1 3 0	—	0. 0	1 1 3
1 3 1	—	1 0. 6	3 3. 4
1 3 2	—	0. 0	3 9. 2
1 3 3	—	0. 0	3 9. 7
1 3 4	—	0. 0	3 8. 1
1 3 5	—	0. 0	4 1. 7
1 3 6	1. 4 4	0. 0	9 5. 7
1 3 7*	—	3 1	1 2 9
1 3 8*	—	1 5	1 3 3

10

20

30

40

【 0 5 9 9 】

50

1 3 9 *	—	3 9	1 2 3
1 4 0 *	—	1 8	1 3 5
1 4 1 *	0. 8 6 6	— 2 5	1 0 9
1 4 2 *	1. 6 0 6	— 5	1 1 1
1 4 3 *	—	1 1	1 2 5
1 4 4 *	1. 2 7 9	— 2 0	1 1 1
1 4 5 *	0. 1 2 6	— 4 9	9 5
1 4 6 *	0. 4 4 4	— 3 5	1 3 3
1 4 7 *	0. 1 4 7	— 1 9	9 8
1 4 8 *	—	2 2	1 1 4
1 4 9 *	0. 1 8 5	— 8	1 2 4
1 5 0 *	—	1 1	1 1 8
1 5 1 *	0. 0 2 2	— 3 2	1 2 6
1 5 2 *	0. 0 5 4	— 3 7	1 1 7
1 5 3 *	0. 0 3 7	— 4 3	1 2 2
1 5 4 *	0. 0 3 2	— 5 2	1 0 6
1 5 5 *	—	— 4 3	8 0
1 5 6 *	0. 0 5	— 2 9	1 2 4
1 5 7 *	—	8	1 2 4
1 5 8 *	0. 2 6 8	— 3 3	9 6
1 5 9 *	0. 0 0 7	— 4 0	1 1 4
1 6 0 *	0. 0 0 7	— 3 3	1 1 1
1 6 1 *	0. 1 0 9	— 1 7	1 1 9
1 6 2 *	0. 0 4 9	— 2 5	1 1 5
1 6 3 *	—	9 1	1 0 6
1 6 4 *	0. 0 9 6	— 1	1 0 9
1 6 5 *	—	— 4 0	1 1 3
1 6 6 *	0. 2 1 4	— 4 3	1 2 1

10

20

30

40

【 0 6 0 0 】

50

167*	0.01	-38	118
168*	0.132	-17	123
169			
170			
171			
172			
173			
174			

* : 3 μ Mにおいて測定されたResponse及び細胞生存率の値を示す。

【0601】

実験例3：新規化合物のCYP同酵素活性抑制効果

実施例1～175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（0.25mg/mL）、0.1Mリン酸緩衝液（pH7.4）、5種の薬物代謝酵素の基質薬物カクテル（Phenacetin 50 μ M、Diclofenac 10 μ M、S-mephenytoin 100 μ M、Dextromethorphan 5 μ M、及びMidazolam 2.5 μ M）、並びに化合物をそれぞれ0又は10 μ M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（14,000rpm, 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。

【0602】

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（2.1×100mm, 2.6 μ 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。

【0603】

【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

【0604】

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表4に示す。

【0605】

【表4】

化合物#	CYP1A 2	CYP2C 9	CYP2C 19	CYP2D 6	CYP3A 4
1	80.7	71.1	74.6	93.1	85
3	85.6	61.9	78.2	83.6	80.8
6	85.2	38	64.8	75.7	62.2
16	71.4	40.3	78.6	80.8	86.9
19	55.1	14.6	73.1	73	76.5
20	69.4	22.3	72	75.8	76.1
23	85	40.6	82.5	>100	83.3
27	76.8	23.7	78.3	76	>100
30	83.9	62.9	81.5	89.9	95.2
38	92.5	49.1	83.0	>100	92.4
45	95.5	80.8	83.4	>100	96.7
46	97.8	70.4	83.1	>100	85.5
104	78.4	48.6	82.4	>100	66.1
110	88.3	77.1	88.4	91.3	98.9
124	23.4	4.4	69.9	46.6	37.5
136	80.3	70	76.5	94.4	88.9
137	>100	37	>100	>100	84.8
138	97.4	92.5	>100	92.7	89.4
140	96.7	11.7	>100	69.6	30.8
143	95.9	>100	>100	>100	90.3
144	37.7	24.5	>100	>100	89.2
145	5.3	2.2	46.5	39.1	22
146	>100	47.2	88.4	>100	82.7
151	51.8	19.4	>100	94.8	88
152	75.5	17.2	95	96.1	>100
153	67.9	44.1	100	90.7	98.9

【0606】

10

20

30

40

50

154	79.1	26.6	76.3	81.7	72.5
156	95.9	54	83.7	96	92.6
159	42.4	54.7	88	86.1	82.1
160	5.8	6.5	68.5	59.7	17.9
162	79.8	73.5	75.9	70.3	73.3

【0607】

10

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1～175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。

【0608】

20

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。

【0609】

30

40

50

【表 5】

化合物#	ヒト (%)	イヌ (%)	ラット (%)	マウス (%)
1	86.5	66.9	56.7	21.2
3	95.7	75.4	72.6	46.1
6	77.5	>100	88.4	74.8
16	91.6	59.5	61	67.3
19	84.8	78.8	51.4	62.3
20	91.9	>100	33.7	68.3
26	72.5	29.8	19.8	7.1
27	86.9	3.6	8.8	5.4
30	94.8	84.7	72.4	70.7
31	28.7	ND	ND	ND
38	99.1	98.8	>100	96.4
45	96.8	>100	>100	>100
46	>100	>100	86.3	>100
68	6.7	87.8	63	93.6
69	8.4	94.8	75.6	81.6
104	84.1	—	87.5	97.2
110	89.7	—	81.8	92.4
143	78.3	—	57.6	50
144	74.9	—	92.4	80.9
145	93.7	—	91.2	93.3
146	64.6	—	31.1	70.5
147	86.4	—	89	91.3
148	77.4	—	86.3	>100
149	93.7	—	82.2	87.9
150	80.7	—	78.7	99.5
152	73.2	—	72.3	56.6
155	95.4	—	82	90.8

【0610】

10

20

30

40

50

1 5 6	4 9 . 3	—	5 5 . 5	4 1 . 3
1 5 7	6 9 . 1	—	4 6	3 3 . 2
1 5 8	3 6 . 9	—	4 8 . 2	7 3 . 7
1 6 3	8 6 . 9	—	7 1 . 3	5 9 . 5
1 6 4	9 6 . 8	—	2 9 . 1	2 4 . 6
1 6 5	4 2 . 4	—	4 2 . 4	6 9 . 6
1 6 6	6 . 6	—	6 . 5	6 8 . 1
1 6 8	5 4 . 8	—	4 4	7 7 . 8
1 7 1	7 9 . 2	—	8 0 . 3	7 0 . 3
1 7 2	7 3 . 3	—	6 5 . 3	5 7 . 3
1 7 4	7 2	—	5 4 . 3	> 1 0 0

10

【 0 6 1 1 】

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

C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 D 513/04 (2006.01)
 C 0 7 D 213/75 (2006.01)
 C 0 7 D 239/42 (2006.01)
 C 0 7 D 241/22 (2006.01)
 C 0 7 D 213/65 (2006.01)
 C 0 7 D 213/64 (2006.01)
 C 0 7 D 213/68 (2006.01)
 C 0 7 D 239/34 (2006.01)
 C 0 7 D 241/18 (2006.01)
 C 0 7 D 237/14 (2006.01)
 C 0 7 D 241/20 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 277/56 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 C 0 7 D 277/34 (2006.01)
 C 0 7 D 213/30 (2006.01)
 C 0 7 D 241/12 (2006.01)
 C 0 7 D 235/12 (2006.01)
 C 0 7 D 237/08 (2006.01)
 C 0 7 D 263/56 (2006.01)
 C 0 7 D 277/64 (2006.01)
 C 0 7 D 333/56 (2006.01)
 C 0 7 D 239/26 (2006.01)
 C 0 7 D 231/12 (2006.01)
 C 0 7 D 277/24 (2006.01)
 C 0 7 D 333/16 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4965 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/498 (2006.01)
 A 6 1 K 31/44 (2006.01)
 A 6 1 K 31/444 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4436 (2006.01)
 A 6 1 K 31/50 (2006.01)
 A 6 1 K 31/443 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4184 (2006.01)
 A 6 1 K 31/423 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)
 A 6 1 K 31/505 (2006.01)
 A 6 1 K 31/415 (2006.01)
 A 6 1 K 31/428 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)

F I

C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 513/04 3 0 1
 C 0 7 D 213/75
 C 0 7 D 239/42
 C 0 7 D 241/22
 C 0 7 D 213/65
 C 0 7 D 213/64
 C 0 7 D 213/68
 C 0 7 D 239/34
 C 0 7 D 241/18
 C 0 7 D 237/14
 C 0 7 D 241/20
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 277/56
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 277/34
 C 0 7 D 213/30
 C 0 7 D 241/12
 C 0 7 D 235/12
 C 0 7 D 237/08
 C 0 7 D 263/56
 C 0 7 D 277/64
 C 0 7 D 333/56
 C 0 7 D 239/26
 C 0 7 D 231/12 B
 C 0 7 D 277/24
 C 0 7 D 333/16
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/4965
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/498
 A 6 1 K 31/44
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/4436
 A 6 1 K 31/50
 A 6 1 K 31/443
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 K 31/4184
 A 6 1 K 31/423
 A 6 1 K 31/381
 A 6 1 K 31/505
 A 6 1 K 31/415
 A 6 1 K 31/428
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 9/00

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/08
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/06
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/02
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 K	31/277	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
C 0 7 C	311/21	(2006.01)	A 6 1 K	31/277
C 0 7 C	303/40	(2006.01)	C 0 7 C	311/21
C 0 7 C	253/30	(2006.01)	C 0 7 C	303/40
C 0 7 B	61/00	(2006.01)	C 0 7 C	253/30
			C 0 7 B	61/00
				3 0 0

(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, ソンブクーク, ファランー口 1 4ーギル, 5

審査官 石田 傑

(56)参考文献 米国特許第03202698 (US, A)

特開平07-206800 (JP, A)

特表2005-519878 (JP, A)

特許第7375019 (JP, B2)

El-Gaby, Mohamed S. A. et al., Preparation of some novel 3,5-diaminopyrazole, pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine and pyrazolo[1,5-a]-pyrimidine derivatives containing sulfonamido moieties as antimicrobial agents, Acta Chimica Slovenica, 2002年, 49(1), pp.159-171

Le Corre, Laurent et al., Microwave-assisted preparation of 4-amino-3-cyano-5-methoxycarbonyl-N-arylpyrazoles as building blocks for the diversity-oriented synthesis of pyrazole-based polycyclic scaffolds Le Corre, Laurent et al., Organic & Biomolecular Chemistry, 2015年, 13(2), pp.409-423

Krystof, Vladimir et al., 4-Arylazo-3,5-diamino-1H-pyrazole CDK Inhibitors: SAR Study, Crystal Structure in Complex with CDK2, Selectivity, and Cellular Effects, Journal of Medicinal Chemistry, 2006年, 49(22), pp.6500-6509

Hassan, Saber M. et al., Chemistry and tautomerism of coupling products of diazotized sulfamethoxazole with some compounds containing an active methylene group, Journal of Chemical Research, Synopses, 2002年, (2), pp.64-65

Abdel-Gawad, F. M.; Ibrahim, L. I., Newsulfonamido-4-hydrazonomesoxalonitriles with spectrophotometric and potentiometric studies, Egyptian Journal of Chemistry, 1996年, 39(1), pp.73-82

REGISTRY (STN) [online], 2006年, 2006.09.15[検索日 2023.11.15] CAS登録番号 906726-39-4 他計6化合物

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 C

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)