

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3922368号

(P3922368)

(45) 発行日 平成19年5月30日(2007.5.30)

(24) 登録日 平成19年3月2日(2007.3.2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/64 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4418 (2006.01)
 A 6 1 K 31/443 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4436 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

C O 7 D 213/64
 A 6 1 K 31/4418
 A 6 1 K 31/443
 A 6 1 K 31/4436
 A 6 1 K 31/4439

請求項の数 79 (全 188 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-510451 (P2002-510451)	(73) 特許権者	506137147
(86) (22) 出願日	平成13年6月8日(2001.6.8)		エーザイ・アール・アンド・ディー・マネ
(86) 国際出願番号	PCT/JP2001/004857		ジメント株式会社
(87) 国際公開番号	W02001/096308		東京都文京区小石川四丁目6番10号
(87) 国際公開日	平成13年12月20日(2001.12.20)	(74) 代理人	100087642
審査請求日	平成15年11月4日(2003.11.4)		弁理士 古谷 聡
(31) 優先権主張番号	0022483.2	(74) 代理人	100076680
(32) 優先日	平成12年9月13日(2000.9.13)		弁理士 溝部 孝彦
(33) 優先権主張国	英国(GB)	(74) 代理人	100091845
(31) 優先権主張番号	特願2000-175966 (P2000-175966)		弁理士 持田 信二
(32) 優先日	平成12年6月12日(2000.6.12)	(74) 代理人	100098408
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		弁理士 義経 和昌
早期審査対象出願		(72) 発明者	長戸 哲
			千葉県松戸市岩瀬36-2
			最終頁に続く

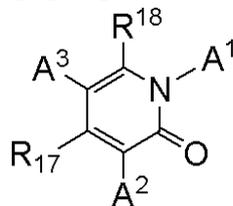
(54) 【発明の名称】 1, 2-ジヒドロピリジン化合物、その製造法およびその用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】



(α)

〔式中、A¹、A²およびA³は同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示し；R¹⁷およびR¹⁸は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子またはC₁₋₆アルキル基を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項2】

A¹、A²およびA³が同一または相異なってそれぞれ下記置換基群bから選ばれる1個以上の基で置換されてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基群 b> (1) 水酸基、(2) ハロゲン原子、(3) ニトリル基、(4) ニトロ基、(5) 水酸基、ニトリル基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-6} アルケニルアミノ基、ジ(C_{2-6} アルケニル)アミノ基、 C_{2-6} アルキニルアミノ基、ジ(C_{2-6} アルキニル)アミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、 $N-C_{2-6}$ アルケニル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、アラルキルオキシ基、TBDM Sオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{2-6} アルケニルカルボニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルカルボニルオキシ基、 $N-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、 $N-C_{2-6}$ アルケニルカルバモイル基および $N-C_{1-6}$ アルキニルカルバモイル基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されているもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{2-6} アルキニル基、(6) C_{1-6} アルキルアミノ基、アラルキルオキシ基および水酸基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されているもよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基または C_{2-6} アルキニルオキシ基、(7) 水酸基、ニトリル基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、TBDM Sオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基および C_{1-6} アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されているもよい C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基または C_{2-6} アルキニルチオ基、(8) C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-6} アルケニルアミノ基、ジ(C_{2-6} アルケニル)アミノ基、 C_{2-6} アルキニルアミノ基、ジ(C_{2-6} アルキニル)アミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基および $N-C_{2-6}$ アルケニル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基からなる群より選ばれる基で置換されたカルボニル基、(9) C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{2-6} アルケニルスルホニル基、 C_{2-6} アルキニルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{2-6} アルケニルカルボニル基および C_{2-6} アルキニルカルボニル基からなる群より選ばれる1または2個の基で置換されているもよいアミノ基、(10) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(11) C_{2-6} アルケニルスルホニル基、(12) C_{2-6} アルキニルスルホニル基、(13) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、(14) C_{2-6} アルケニルスルフィニル基、(15) C_{2-6} アルキニルスルフィニル基、(16) ホルミル基、(17) 水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されているもよい C_{3-8} シクロアルキル基または C_{3-8} シクロアルケニル基、(18) 水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基で置換されているもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、(19) 水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基で置換されているもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、および、(20) 水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基で置換されているもよい5乃至14員芳香族複素環式基からなる群。

【請求項3】

R^{17} および R^{18} が同一または相異なって水素原子または C_{1-6} アルキル基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項4】

R^{17} および R^{18} が水素原子である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項5】

A^1 、 A^2 および A^3 が同一または相異なってそれぞれ置換基を有しているもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である請求項1記載の化合物

10

20

30

40

50

もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 6】

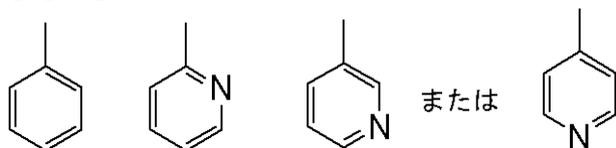
A¹、A²およびA³が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルフォリニル基である請求項 5 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10

【請求項 7】

A¹、A²およびA³が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい式

【化 2】



で表わされる基である請求項 5 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 8】

化合物が 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - メチルスルホニルアミノフェニル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - クロロ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ニトロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - アミノフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - メチルスルホニルアミノフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - メチルアミノフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ジメチルアミノフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - [3 - (5 - メトキシメチル - 2 - オキサゾリジノン - 3 - イル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - メチルアミノカルボニルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - ジメチルアミノエトキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ホルミルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ヒドロキシメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - シアノメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - アセチルアミノメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - メチルスルホニルアミノメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - アセ

20

30

40

50

トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シア
ノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 2 - ジヒド
ロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3
- フルフルル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) -
5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - トルイル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、
3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - トリフルオロメチルフ
ェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2
- ピリジル) - 1 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン
- 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (ピリミジン -
5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - 10
(2 - ピリジル) - 1 - (3 - ベンジルオキシメチルピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジ
ヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 -
(2 - エチルチオピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2
- シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒド
ロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3
- メトキシピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シ
アノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - クロロピリジン - 5 - イル) - 1,
2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル)
- 1 - (2 - フルオロピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3
- (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - メトキシフェニル) - 1 20
, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 -
ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - クロロフェニル) - 5 -
(2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 -
(チオフェン - 3 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジ
ヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 5 - (2 - ピリジル)
- 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノチオ
フェン - 3 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロ
ピリジン - 2 - オン、3 - (2 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1
- (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - クロロフェニル
) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジ
ン - 2 - オン、3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ジメチ
ルアミノエトキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - クロロ
フェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ジメチルアミノプロピルオキシフェニル
) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピ
リジル) - 1 - (2 - ヒドロキシメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オ
ン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - シアノメチルフェ
ニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2
- ピリジル) - 1 - (2 - シアノメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オ
ン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (6 - ジエチルアミノメチル - 2 - ピリジル) -
1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 1 40
- フェニル - 5 - (2 - ピリミジニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2
- ヒドロキシピリジン - 6 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 -
ジヒドロピリジン - 2 - オン、1 - (2 - アミノベンゾチアゾール - 6 - イル) - 3 - (2
- シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、
3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (1 - ベンジル - 1, 2, 3
, 6 - テトラヒドロピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 -
[2 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 1 - フェ
ニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノ
フェニル) - 5 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒド
ロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イ 50

ル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (3 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - チアゾリル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 6 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 1 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリミジニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - アミノトルエン - 4 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (ジメチルアミノエトキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (ピペリジノエトキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (ジイソプロピルアミノエトキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (4 - ピペリジノブチル - 1 - オキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 3 - (2 - チアゾリル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリミジニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリミジニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノピリジン - 3 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリミジニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (3 - ニトロフェニル) - 5 - (2 - ピリミジニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - ホルミルチオフェン - 3 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - ナフチル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (1 - ナフチル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 5 - (2 - アミノピリジン - 6 - イル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 5 - (2 - プロモピリジン - 6 - イル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - モルフォリノピリジン - 6 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (4 - ピペリジノオキシ)] フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 1 - [3 - (N - アセチルピペリジン - 4 - イル - オキシ) フェニル] - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - { 3 - [1 - (メタンスルフォニル) ピペリジン - 4 - イル - オキシ] フェニル } - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 1 - [3 - (N - メチルピペリジン - 4 - イル - オキシ) フェニル] - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (6 - クロロ - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - ニトロトルエン - 4 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノチオフェン - 3 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - [2 - (5 - オキサゾリルイル)

10

20

30

40

50

フェニル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - [2 - (5 - オキサゾリルイル) チオフェン - 3 - イル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 および、 3 - [(2 - エトキシカルボニル) ピニルチオフェン - 3 - イル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンから選ばれるいずれか 1 つの化合物である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 9】

化合物が 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンである請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10

【請求項 10】

化合物が 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンである請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 11】

化合物が 3 - (2 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンである請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 12】

化合物が 3 - (2 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンである請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20

【請求項 13】

化合物が 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリミジニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンである請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 14】

化合物が 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリミジニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンである請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

30

【請求項 15】

化合物が 3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリミジニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンである請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 16】

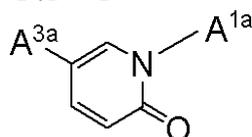
化合物が 3 - (2 - シアノピリジン - 3 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリミジニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンである請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 17】

式

40

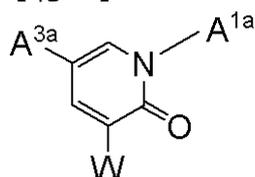
【化 3】



(VI)

〔式中、A^{1a}およびA^{3a}は同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を、ハロゲン化反応に付することを特徴とする、式

【化4】



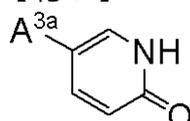
(VII)

〔式中、 A^{1a} および A^{3a} はそれぞれ前記定義と同意義を示し；Wはハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法。

【請求項18】

式

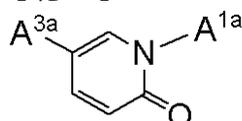
【化5】



(VIII)

〔式中、 A^{3a} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、式 $A^{1a} B(OH)_2$ 〔式中、 A^{1a} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を、銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、式

【化6】



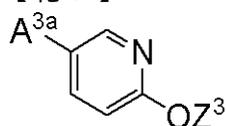
(VI)

〔式中、 A^{1a} および A^{3a} はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法。

【請求項19】

式

【化7】

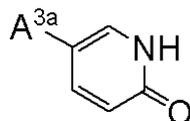


(IX)

〔式中、 A^{3a} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示し； Z^3 は水酸基の保護基を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を脱保護反応に付することにより、

式

【化8】



(VIII)

〔式中、 A^{3a} は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を製造し、次いで、該化合物 (VIII) またはその塩と、式 $A^{1a} B(OH)_2$ 〔式中、 A^{1a} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を、銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、式

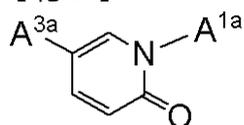
10

20

30

40

【化 9】



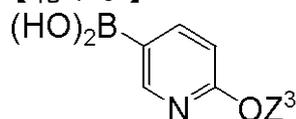
(VI)

〔式中、 A^{1a} および A^{3a} は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法。

【請求項 20】

式

【化 10】



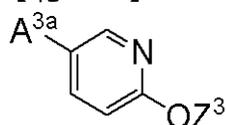
(X)

10

〔式中、 Z^3 は水酸基の保護基を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体またはその塩と、式 $A^{3a} - Z^1$ 〔式中、 A^{3a} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示し； Z^1 はハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩をパラジウム触媒存在下にてカップリング反応に付することにより

式

【化 11】



(IX)

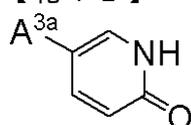
20

〔式中、 A^{3a} は前記定義と同意義を示し； Z^3 は水酸基の保護基を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を製造し、

次いで、該化合物 (IX) またはその塩を脱保護反応に付することにより、

式

【化 12】



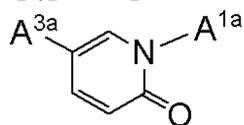
(VIII)

30

〔式中、 A^{3a} は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を製造し、

次いで、該化合物 (VIII) またはその塩と、式 $A^{1a} B(OH)_2$ 〔式中、 A^{1a} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を、銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、式

【化 13】



(VI)

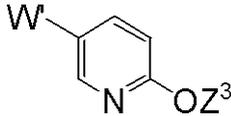
40

〔式中、 A^{1a} および A^{3a} はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法。

【請求項 21】

式

【化14】

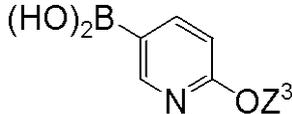


(XI)

〔式中、 Z^3 は水酸基の保護基を示し； W' はハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、トリメトキシボランを塩基存在下にて反応させることにより、

式

【化15】



(X)

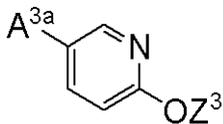
10

〔式中、 Z^3 は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体またはその塩を製造し、

次いで、該化合物(X)またはその塩と、式 $A^{3a} - Z^1$ 〔式中、 A^{3a} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示し； Z^1 はハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩をパラジウム触媒存在下にてカップリング反応に付することにより、

式

【化16】



(IX)

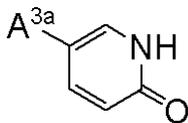
20

〔式中、 A^{3a} は前記定義と同意義を示し； Z^3 は水酸基の保護基を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を製造し、

次いで、該化合物(IX)またはその塩を脱保護反応に付することにより、

式

【化17】



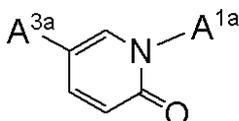
(VIII)

30

〔式中、 A^{3a} は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を製造し、

次いで、該化合物(VIII)またはその塩と、式 $A^{1a}B(OH)_2$ 〔式中、 A^{1a} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を、銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、式

【化18】



(VI)

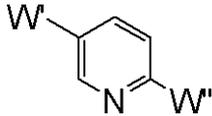
40

〔式中、 A^{1a} および A^{3a} はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法。

【請求項22】

式

【化19】

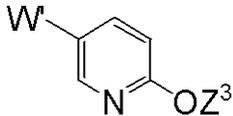


(XII)

〔式中、W'およびW''は同一または相異なってハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、式 Z^3OM 〔式中、 Z^3 は水酸基の保護基を示し；Mはアルカリ金属原子を示す。〕で表わされる化合物を反応させることにより、

式

【化20】



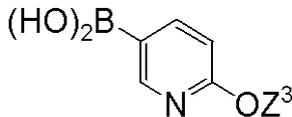
(XI)

〔式中、 Z^3 は前記定義と同意義を示し；W'はハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を製造し、

次いで、該化合物(XI)またはその塩と、トリメトキシボランを塩基存在下にて反応させることにより、

式

【化21】



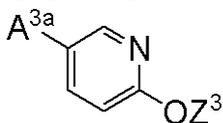
(X)

〔式中、 Z^3 は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体またはその塩を製造し、

次いで、該化合物(X)またはその塩と、式 $A^{3a}-Z^1$ 〔式中、 A^{3a} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示し； Z^1 はハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩をパラジウム触媒存在下にてカップリング反応に付することにより、

式

【化22】



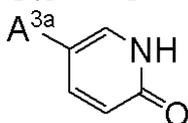
(IX)

〔式中、 A^{3a} は前記定義と同意義を示し； Z^3 は水酸基の保護基を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を製造し、

次いで、該化合物(IX)またはその塩を脱保護反応に付することにより、

式

【化23】



(VIII)

〔式中、 A^{3a} は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を製造し、

次いで、該化合物(VIII)またはその塩と、式 $A^{1a}B(OH)_2$ 〔式中、 A^{1a} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を、銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、式

10

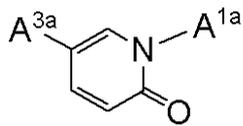
20

30

40

50

【化 2 4】



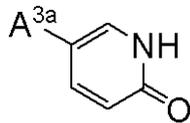
(VI)

〔式中、 A^{1a} および A^{3a} はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法。

【請求項 2 3】

式

【化 2 5】



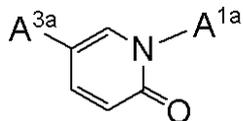
(VIII)

〔式中、 A^{3a} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、式 $A^{1a}B(OH)_2$

〔式中、 A^{1a} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を、銅化合物の存在下にてカップリングさせることにより、

式

【化 2 6】

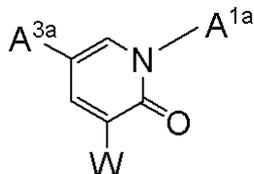


(VI)

〔式中、 A^{1a} および A^{3a} はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を製造し、

次いで、該化合物(VI)またはその塩を、ハロゲン化反応に付することを特徴とする、

【化 2 7】



(VII)

〔式中、 A^{1a} および A^{3a} はそれぞれ前記定義と同意義を示し；Wはハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法。

【請求項 2 4】

Wが臭素原子またはヨウ素原子である請求項 1 7 記載の製造法。

【請求項 2 5】

化合物(VII)またはその塩を製造するためのハロゲン化反応が、(1)N-ブロモスクシンイミドもしくは酢酸-臭素を用いる臭素化反応、または、(2)N-ヨードスクシンイミドもしくはヨウ素を用いるヨウ素化反応である請求項 1 7 記載の製造法。

【請求項 2 6】

化合物(VII)またはその塩を製造するためのハロゲン化反応を、N,N-ジメチルホルムアミドを溶媒として行うことを特徴とする、請求項 1 7 記載の製造法。

【請求項 2 7】

A^{1a} および A^{3a} がそれぞれ同一または相異なって置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジリル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダ

10

20

30

40

50

ゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基またはカルバゾリル基である請求項 17 記載の製造法。

【請求項 28】

A^{1a} および A^{3a} がそれぞれ同一または相異なって置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジリル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基またはカルバゾリル基である請求項 18 記載の製造法。

【請求項 29】

化合物 (VIII) またはその塩を用いるカップリング反応に用いる銅化合物が、酢酸銅またはジ-μ-ヒドロキソ-ビス[(N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン)銅(II)]クロライドである請求項 18 記載の製造法。

10

【請求項 30】

化合物 (VIII) またはその塩を用いるカップリング反応を塩基の存在下で行うことを特徴とする、請求項 18 記載の製造法。

【請求項 31】

塩基がトリエチルアミン、ピリジンまたはテトラメチルエチレンジアミンである請求項 30 記載の製造法。

【請求項 32】

化合物 (VIII) またはその塩を用いるカップリング反応を、N, N - ジメチルホルムアミドを溶媒として行うことを特徴とする、請求項 18 記載の製造法。

20

【請求項 33】

Z³ が C₁₋₆ アルキル基またはアラルキル基である請求項 19 記載の製造法。

【請求項 34】

化合物 (IX) またはその塩の脱保護反応を、酸の存在下にて行うことを特徴とする、請求項 19 記載の製造法。

【請求項 35】

酸が塩酸である請求項 34 記載の製造法。

【請求項 36】

化合物 (X) またはその塩を用いるカップリング反応における触媒が、酢酸パラジウムおよびトリフェニルホスフィンであることを特徴とする、請求項 20 記載の製造法。

30

【請求項 37】

化合物 (X) またはその塩を用いるカップリング反応を、塩基の存在下にて行うことを特徴とする、請求項 20 記載の製造法。

【請求項 38】

塩基が炭酸セシウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムである請求項 37 記載の製造法。

【請求項 39】

W' が臭素原子である請求項 21 または 22 記載の製造法。

【請求項 40】

化合物 (XI) またはその塩と、トリメトキシボランの反応において用いる塩基が、n - ブチルリチウムである、請求項 21 または 22 記載の製造法。

40

【請求項 41】

W' および W'' が臭素原子である請求項 22 記載の製造法。

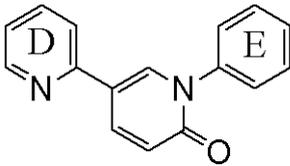
【請求項 42】

式 Z³OM で表わされる化合物がナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシドである請求項 22 記載の製造法。

【請求項 43】

式

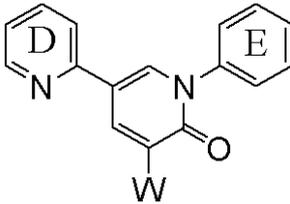
【化 2 8】



(VI)'

〔式中、D環は置換基を有していてもよいピリジン環を示し；E環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を、ハロゲン化反応に付することを特徴とする、式

【化 2 9】



(VII)'

〔式中、D環、E環はそれぞれ前記定義と同意義を示し、Wはハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法。

【請求項 4 4】

式

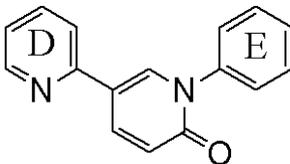
【化 3 0】



(VIII)'

〔式中、D環は置換基を有していてもよいピリジン環を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、式 $\text{PhB}(\text{OH})_2$ 〔式中、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を、銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、式

【化 3 1】



(VI)'

〔式中、D環は置換基を有していてもよいピリジン環を示し；E環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法。

【請求項 4 5】

式

【化 3 2】



(IX)'

〔式中、D環は置換基を有していてもよいピリジン環を示し、Z³は水酸基の保護基を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を脱保護反応に付することにより、

式

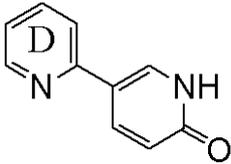
10

20

30

40

【化 3 3】



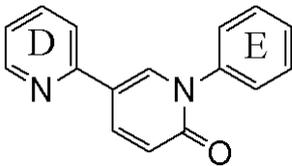
(VIII)'

〔式中、D環は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を製造し、
次いで、化合物 (VIII) ' またはその塩と、式 $\text{PhB}(\text{OH})_2$ 〔式中、Phは置換基
を有していてもよいフェニル基を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在
下にてカップリングさせることを特徴とする、

10

、式

【化 3 4】



(VI)'

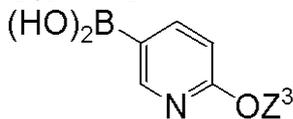
〔式中、D環は前記定義と同意義を示し、E環は置換基を有していてもよいベンゼン環を
示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法。

【請求項 4 6】

20

式

【化 3 5】



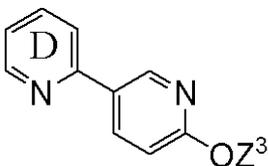
(X)

〔式中、Z³は水酸基の保護基を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体またはその塩と、
置換基を有していてもよい2-ハロゲノピリジンまたはその塩をパラジウム触媒存在下
にてカップリング反応に付することにより、

式

30

【化 3 6】



(IX)'

〔式中、D環は置換基を有していてもよいピリジン環を示し、Z³は前記定義と同意義を
示す。〕で表わされる化合物またはその塩を製造し、

次いで、化合物 (IX) ' またはその塩を、脱保護反応に付することにより、

式

40

【化 3 7】



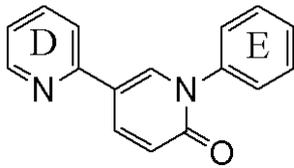
(VIII)'

〔式中、D環は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を製造し、
次いで、化合物 (VIII) ' またはその塩と、式 $\text{PhB}(\text{OH})_2$ 〔式中、Phは置換基
を有していてもよいフェニル基を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在
下にてカップリングさせることを特徴とする、

50

、式

【化 3 8】



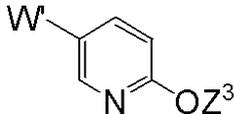
(VI)'

〔式中、D環は前記定義と同意義を示し、E環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法。

【請求項 4 7】

式

【化 3 9】

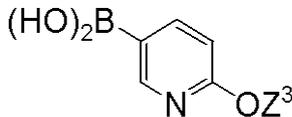


(XI)

〔式中、Z³は水酸基の保護基を示し；W'はハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、トリメトキシボランを塩基存在下にて反応させることにより、

式

【化 4 0】



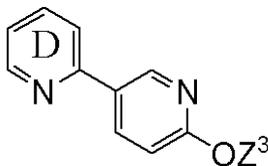
(X)

〔式中、Z³は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体またはその塩を製造し、

次いで、化合物(X)またはその塩と、置換基を有していてもよい2-ハロゲノピリジンまたはその塩をパラジウム触媒存在下にてカップリング反応に付することにより、

式

【化 4 1】



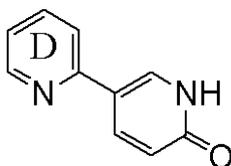
(IX)'

〔式中、D環は置換基を有していてもよいピリジン環を示し、Z³は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を製造し、

次いで、化合物(IX)'またはその塩を、脱保護反応に付することにより、

式

【化 4 2】



(VIII)'

〔式中、D環は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を製造し、

次いで、化合物(VIII)'またはその塩と、式PhB(OH)₂〔式中、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、

、式

10

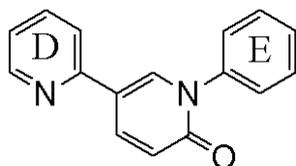
20

30

40

50

【化 4 3】



(VI)'

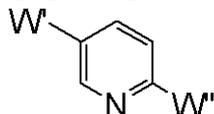
〔式中、D環は前記定義と同意義を示し、E環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法。

【請求項 4 8】

式

10

【化 4 4】



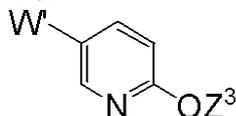
(XII)

〔式中、W'およびW''は同一または相異なってハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、式Z³OM〔式中、Z³は水酸基の保護基を示し、Mはアルカリ金属原子を示す。〕で表わされる化合物を反応させることにより、

式

20

【化 4 5】



(XI)

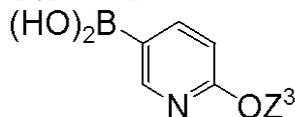
〔式中、Z³は前記定義と同意義を示し；W'はハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を製造し、

次いで、化合物(XI)またはその塩と、トリメトキシボランを塩基存在下にて反応させることにより、

式

30

【化 4 6】



(X)

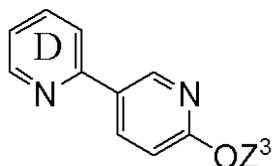
〔式中、Z³は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体またはその塩を製造し、

次いで、化合物(X)またはその塩と、置換基を有していてもよい2-ハロゲノピリジンまたはその塩をパラジウム触媒存在下にてカップリング反応に付することにより、

式

40

【化 4 7】



(IX)'

〔式中、D環は置換基を有していてもよいピリジン環を示し、Z³は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を製造し、

次いで、化合物(XI)'またはその塩を、脱保護反応に付することにより、

式

【化48】



(VIII)'

〔式中、D環は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を製造し、
次いで、化合物(VIII)'またはその塩と、式 $\text{PhB}(\text{OH})_2$ 〔式中、Phは置換基
を有していてもよいフェニル基を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在
下にてカップリングさせることを特徴とする、

10

、式

【化49】



(VI)'

〔式中、D環は前記定義と同意義を示し、E環は置換基を有していてもよいベンゼン環を
示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法。

【請求項49】

20

式

【化50】



(VIII)'

〔式中、D環は置換基を有していてもよいピリジン環を示す。〕で表わされる化合物また
はその塩と、式 $\text{PhB}(\text{OH})_2$ 〔式中、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を
示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を、銅化合物の存在下にてカップリングさせること
により、

30

式

【化51】



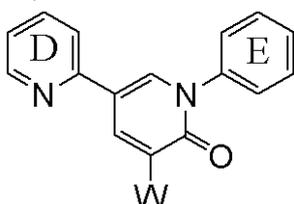
(VI)'

〔式中、D環は前記定義と同意義を示し、E環は置換基を有していてもよいベンゼン環を
示す。〕で表わされる化合物またはその塩を製造し、

40

次いで、化合物(VI)'またはその塩を、ハロゲン化反応に付することを特徴とする、
式

【化52】



(VII)'

〔式中、D環、E環はそれぞれ前記定義と同意義を示し、Wはハロゲン原子を示す。〕で

50

表わされる化合物またはその塩の製造法。

【請求項 5 0】

W が臭素原子またはヨウ素原子である請求項 4 3 記載の製造法。

【請求項 5 1】

化合物 (VII) ' またはその塩を製造するためのハロゲン化反応が、(1) N - プロモスクシンイミドもしくは酢酸 - 臭素を用いる臭素化反応、または、(2) N - ヨードスクシンイミドもしくはヨウ素を用いるヨウ素化反応である請求項 4 3 記載の製造法。

【請求項 5 2】

化合物 (VII) ' またはその塩を製造するためのハロゲン化反応を、N, N - ジメチルホルムアミドを溶媒として行うことを特徴とする、請求項 4 3 記載の製造法。

10

【請求項 5 3】

化合物 (VIII) ' またはその塩を用いるカップリング反応に用いる銅化合物が、酢酸銅またはジ - μ - ヒドロキシ - ビス [(N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン) 銅 (II)] クロライドである請求項 4 4 記載の製造法。

【請求項 5 4】

化合物 (VIII) ' またはその塩を用いるカップリング反応を塩基の存在下で行うことを特徴とする、請求項 4 4 記載の製造法。

【請求項 5 5】

塩基がトリエチルアミン、ピリジンまたはテトラメチルエチレンジアミンである請求項 5 4 記載の製造法。

20

【請求項 5 6】

化合物 (VIII) ' またはその塩を用いるカップリング反応を、N, N - ジメチルホルムアミドを溶媒として行うことを特徴とする、請求項 4 4 記載の製造法。

【請求項 5 7】

Z³ が C₁₋₆ アルキル基またはアラルキル基である請求項 4 5 記載の製造法。

【請求項 5 8】

化合物 (IX) ' またはその塩の脱保護反応を、酸の存在下にて行うことを特徴とする、請求項 4 5 記載の製造法。

【請求項 5 9】

酸が塩酸である請求項 5 8 記載の製造法。

30

【請求項 6 0】

化合物 (X) またはその塩を用いるカップリング反応における触媒が、酢酸パラジウムおよびトリフェニルホスフィンであることを特徴とする、請求項 4 6 記載の製造法。

【請求項 6 1】

化合物 (X) またはその塩を用いるカップリング反応を、塩基の存在下にて行うことを特徴とする、請求項 4 6 記載の製造法。

【請求項 6 2】

塩基が炭酸セシウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムである請求項 6 1 記載の製造法。

【請求項 6 3】

W' が臭素原子である請求項 4 7 または 4 8 記載の製造法。

40

【請求項 6 4】

化合物 (XI) またはその塩と、トリメトキシボランの反応において用いる塩基が、n - ブチルリチウムである、請求項 4 7 または 4 8 記載の製造法。

【請求項 6 5】

W' および W'' が臭素原子である請求項 4 8 記載の製造法。

【請求項 6 6】

式 Z³OM で表わされる化合物がナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシドである請求項 4 8 記載の製造法。

【請求項 6 7】

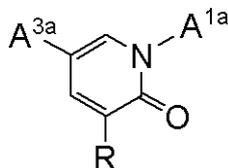
50

置換基を有していてもよい 2 - ハロゲノピリジンが、置換基を有していてもよい 2 - ブロモピリジンである、請求項 4 6 乃至 4 8 のいずれか 1 項に記載の製造法。

【請求項 6 8】

下記式で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物（但し、3 - クロロ - 1, 5 - ジフェニル - 2 (H) - ピリドンを除く。）。

【化 5 3】



(XIII)

10

[式中、A^{1a} および A^{3a} は同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ 芳香族炭化水素環式基または 5 乃至 14 員芳香族複素環式基を示し；R はハロゲン原子を示す。]

【請求項 6 9】

A^{1a} および A^{3a} が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基またはカルバゾリル基である請求項 6 8 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20

【請求項 7 0】

A^{1a} および A^{3a} が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、チエニル基またはフリル基である請求項 6 8 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

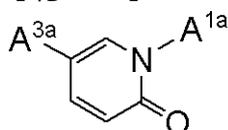
【請求項 7 1】

R が臭素原子である請求項 6 8 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 7 2】

下記式で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【化 5 4】



(XIII)'

30

[式中、A^{1a} は、置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ 芳香族炭化水素環式基または 5 乃至 14 員芳香族複素環式基を示し、A^{3a} は、置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ 芳香族炭化水素環式基または 5 乃至 14 員芳香族複素環式基（フロイソキノリン - 1 - イル基である場合を除く。）を示す。]

【請求項 7 3】

A^{1a} および A^{3a} が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基またはカルバゾリル基である請求項 7 2 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

40

【請求項 7 4】

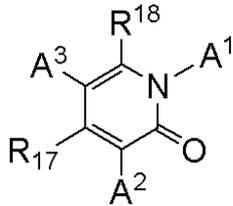
A^{1a} および A^{3a} が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、チエニル基またはフリル基である請求項 7 2 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 7 5】

下記式で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる医薬組成物。

50

【化 5 5】



(α)

[式中、A¹、A²およびA³は同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示し；R¹⁷およびR¹⁸は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子またはC₁₋₆アルキル基を示す。]

10

【請求項 7 6】

- アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 4 - イソキサゾールプロピオン酸（以下、「AMP A」という。）受容体および/またはカニン酸受容体の阻害剤である請求項 7 5 記載の医薬組成物。

【請求項 7 7】

AMP A 受容体阻害剤である請求項 7 5 記載の医薬組成物。

【請求項 7 8】

カニン酸受容体阻害剤である請求項 7 5 記載の医薬組成物。

【請求項 7 9】

式（ ）で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする、AMP A 受容体またはカニン酸受容体が関与する、パーキンソン病、パーキンソン症候群、てんかん及び多発性硬化症からなる群より選ばれる疾患の治療剤。

20

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、新規化合物、その塩、それらの水和物およびそれらの製造方法に関し、さらに詳しくは非NMDA受容体、特にAMP A受容体阻害剤として有用なピリドン化合物、その塩およびそれらの水和物に関する。

従来の技術

グルタミン酸やアスパラギン酸は、認識、記憶、運動、呼吸、心血管の調節、感覚などの神経機能に関与する重要なアミノ酸で、興奮性神経伝達物質ともよばれる。その生理活性の発現には、特異的受容体との相互作用が重要で、一般に、イオンチャンネル型とG-タンパク質結合型の2つのタイプの受容体が知られている。前者はさらに、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体、-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸(AMP A)受容体、カニン酸受容体等に分類される。一方、興奮性神経伝達物質としてのアミノ酸は、中枢神経を異常に興奮させる等して、神経毒性を誘発することでも知られている。この毒性は、神経細胞死を伴うほど深刻で、各種神経疾患を引き起こすことが認められている。主な神経疾患としては、脳虚血、頭部外傷、脳脊髄損傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン舞踏病、AIDS性神経障害、てんかん、低酸素状態後に観察される神経変性、精神障害、運動機能障害、痛み、痙性、食物中の毒素による神経障害、各種神経変性疾患、各種精神性疾患、慢性疼痛、偏頭痛、癌性疼痛、糖尿病性神経障害に由来する疼痛等が知られている。これらは、発症のメカニズム等未解明な点が多く、治療に有効な医薬も未だ見出されていない重篤な疾患であるが、興奮性神経伝達物質の過剰放出/蓄積、受容体発現パターンの変化等と関係が深いと考えられている。例えば、卒中(Stroke)や脳虚血、頭部外傷、脊髄損傷において、脳脊髄液中や血漿中のグルタミン酸濃度が上昇しているとの報告がある(Castillo, J., Dazalos, A. and Noya, M., Lancet 1997, 346: 79-83など)。グルタミン酸、NMDA、AMP A、カニン酸等を神経細胞に過剰に作用させると神経障害が起きるとの報告もある(Meldrum, B., Brain Res. Reviews, 18, 293

30

40

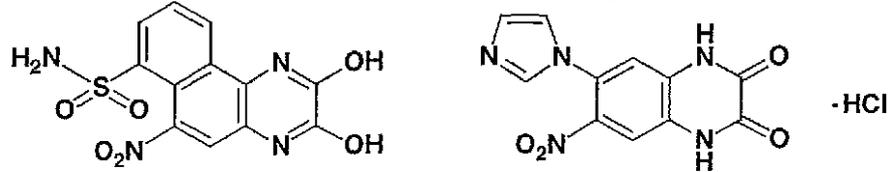
50

、1993)。アルツハイマー病においては、 β -アミロイドタンパク質がグルタミン酸の神経毒性を高めるとの報告や、グルタミン酸の放出を亢進させるとの報告がある (Arias, C., Arrieta, I. and Tapia, R., J. Neurosci. Res., 1995, 41: 561-566 など)。パーキンソン病においては、L-ドーパの水酸化物が AMPA 受容体を活性化して (Cha, J. J., et al., Neurosci. Lett. 1991, 132: 55-58) 神経毒性を高めるとの報告がある (Olney, J. W., et al., 1990, 108: 269-272, Rosenberg, P. A., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88: 4865-4869)。また、L-ドーパがフリーラジカルが産生を促し酸化ストレスの上昇を招くととの報告がある (Smith, T. S., et al., Neuroreport 1994, 5: 1009-1011)。ハンチントン舞踏病においては、グルタミン酸の放出を阻害する物質が症状の改善に効果的であるとの報告がある。ALS においては、その病理へのグルタミン酸の関与を示す多くの報告がある。AIDS 患者が認識神経機能欠損症にかかる場合があるが、この神経疾患においてもグルタミン酸の関与が示唆されている。例えば、HIV ウイルスのエンベロープにある糖タンパク質、gp120 は、星状膠細胞によるグルタミン酸の取込みを抑制するが (Dreyer, E. B., Eur. J. Neurosci. 1995, 7: 2502-2507, Uhsijima, H., et al., Eur. J. Neurosci. 1995, 7: 1353-1359)、グルタミン酸の放出を阻害する物質が gp120 による神経変性を抑制するととの報告がある (Sindou, P., et al., J. Neurosci. 1994, 126: 133-137, Muller, W. E. G., et al., Eur. J. Pharmacol. Molec. Pharmacol. 1992, 226: 209-214, Lipton, S. A., Neurology 1992, 42: 1403-1405)。アレルギー性脳脊髄炎に関しては、同炎症が起きているマウスには、細胞外から取込んだグルタミン酸を分解する酵素が欠損しているとの報告がある (Hardin-Pouzet, H., Glia. 1997, 20: 79-85)。オリブ橋小脳変性症は、時にパーキンソン病を合併することがある疾患で、AMPA 受容体を構成するサブユニット GluR2 の抗体が見出されており (Gahring, L. C., Neurology 1997, 48: 494-500)、オリブ橋小脳変性症と AMPA 受容体との関連が示唆されている。てんかんに関連する報告として、AMPA 受容体中に GluR2 を構成できないマウスでは、AMPA 受容体の Ca^{2+} 透過性が増大し、発作を起こして死に至り易いとの報告がある (Brusa, R., Science 1995, 270: 1677-1680)。その他に、NBQX (2,3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-7-スルファモイル-ベンゾ [f] キノキサリン、Sheardown et al., Science, 247, 571, 1990) をはじめとする AMPA 受容体阻害化合物が、抗不安および抗痙攣作用を有するととの報告や (J. Pharmacol. Exp. Ther., 260, 742, 1992, Pharmacol. Biochem. Behavior, 1998, 60: 119-124)、排尿障害、薬物乱用や痛み等と AMPA 受容体/カイニン酸受容体との関連についても報告がある (J. Pharmacol. Exp. Ther., 280, 894-904, 1997, Neuroscience Letters, 268: 127-130, 1999)。

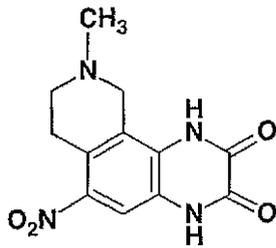
前記神経疾患の治療には、興奮性神経伝達物質受容体に対し拮抗作用を示す物質が有用であると期待することができる。現在、とりわけ AMPA 受容体やカイニン酸受容体をはじめとする非 NMDA 受容体に拮抗作用を有する物質の有用性が期待されている。例えば、WO00/01376 には、グルタミン酸と AMPA 受容体および/またはカイニン酸受容体との相互作用を阻害する物質が、各種脱髄性疾患 (例えば脳炎、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、急性多発性根神経炎 (ギラン-バレー症候群、等)、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、Marchifava-Bignami 病、中心性橋延髄崩壊症、視神経脊髄炎 (デビック病)、バ口病、HIV 性ミエロパシー、HTLV 性ミエロパシー、進行性多巣性白質脳症、二次性脱髄性疾患、等; 二次性脱髄性疾患としては例えば CNS エリ

テマトーデス、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、乖離性脳血管炎、等)の治療に有用であるとの報告がある。AMP A受容体・カニン酸受容体に阻害作用を有する化合物としては、例えば以下の化合物について報告がある。

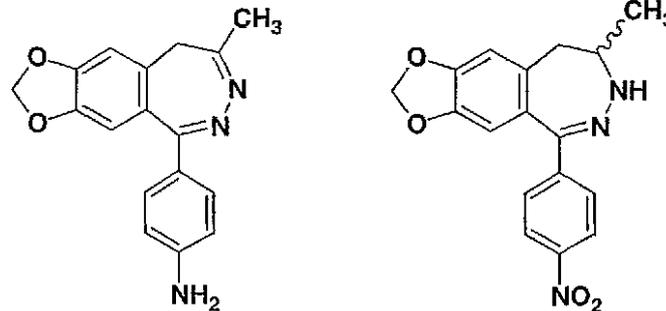
(1) 下記式で表わされる競合的AMP A受容体阻害化合物。



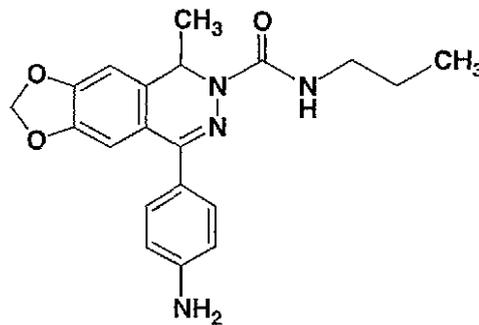
10



(2) 下記式で表わされる非競合的AMP A受容体阻害化合物。



20

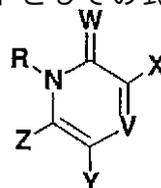


30

(3) その他、WO94/25469、WO96/10023およびUS5356902号公報等において、キノキサリンジオン骨格を有する競合的AMP A受容体阻害化合物に関する報告があり、また、WO95/01357、WO97/28135、WO97/28163、WO97/43276、WO97/34878、WO98/38173、EP 802195およびDE19643037号公報等において、非競合的AMP A受容体阻害化合物に関する報告がある。

40

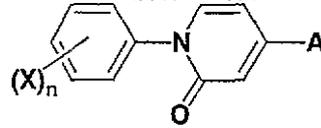
一方、1,2-ジヒドロピリジン化合物として、WO98/55480号公報において、GABA_Aサブユニットのリガンドとしての式



[式中、Rは水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニ

50

ル基、 C_{1-6} アルコキシ基等を示す；VはCHまたはNを示す；WはOまたはSを示す；Xは無置換もしくは C_{1-6} アルキル基、 CF_3 、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン等から選ばれる1以上の基で置換されたフェニル基または無置換もしくは C_{1-6} アルキル基、 CF_3 、ハロゲン等から選ばれる1以上の基で置換された芳香族複素基；Yは水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アリール基等を示す；Zはハロゲン、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基、アリール基等を示す。〕で表される化合物またはその塩や、WO00/07988号公報において、てんかんの治療に有用な式



10

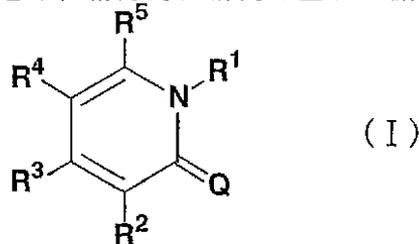
〔式中、nは0、1、2、3、4または5を示す；Xは水素原子、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基またはハロゲンを示す；Aはアミノ基、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ基、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノ基、モルフォリノ基、ピペリジノ基またはピロリジノ基を示す。〕で表わされる化合物等、従来からいくつか報告がなされているが、AMPA受容体・カイニン酸受容体との関連についてはまったく知られていない。

上記の如く、医薬として有用なAMPA受容体/カイニン酸受容体阻害化合物の提供が切望されている。しかしながら、優れたAMPA受容体および/またはカイニン酸受容体阻害作用を示し、かつ、医薬としても有用性が高く臨床で有効に作用する化合物は未だ見出されていない。すなわち、本発明の目的は、興奮性神経伝達物質の神経毒性を抑制し、かつ、医薬としても優れた神経保護作用を発揮し各種神経疾患の治療・予防・改善剤として有用なAMPA受容体および/またはカイニン酸受容体阻害化合物を探索し見出すことにある。

20

発明の開示

本発明者らは、上記事情に鑑み、精力的に研究を重ねた結果、式



(I)

30

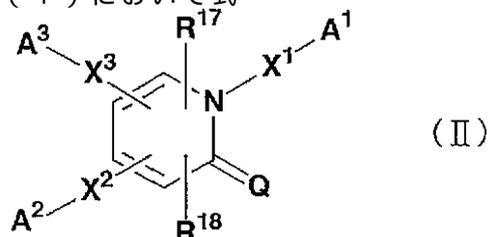
〔式中、QはNH、OまたはSを示し； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または式 - X - A〔式中、Xは単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニレン基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニレン基、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-N(R^6)-、-N(R^7)-CO-、-CO-N(R^8)-、-N(R^9)-CH₂-、-CH₂-N(R^{10})-、-CH₂-CO-、-CO-CH₂-、-N(R^{11})-S(O)_m-、-S(O)_n-N(R^{12})-、-CH₂-S(O)_p-、-S(O)_q-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-または-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-〔式中、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示し；m、n、pおよびqはそれぞれ独立に整数0、1または2を示す〕を示し；Aはそれぞれ置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す〔但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 のうち3つの基は常に同一または相異なって - X - Aを示し、残る2つの基は常に水素原子

40

50

、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基を示す]；但し、上記定義において、(1) QがOで、 R^1 および R^5 が水素原子で、且つ、 R^2 、 R^3 および R^4 がフェニル基である場合、(2) QがOで、 R^1 および R^4 が水素原子で、且つ、 R^2 、 R^3 および R^5 がフェニル基である場合、並びに、(3) QがOで、 R^1 および R^2 が水素原子で、且つ、 R^3 、 R^4 および R^5 がフェニル基である場合は除かれる。)で表わされる新規な化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を合成することに成功するとともに、該化合物またはその塩を製造するための優れた方法、並びに、該製造法における有用な製造中間体を見出すことに成功し、更に、予想外にも、前記化合物(I)もしくはその塩またはそれらの水和物が優れたAMPA受容体拮抗作用を示すことを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、(1)前記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(2)前記(1)において式



[式中、QはNH、OまたはSを示し； X^1 、 X^2 および X^3 は同一または相異なって単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニレン基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニレン基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-N(R^7)-CO-$ 、 $-CO-N(R^8)-$ 、 $-N(R^9)-CH_2-$ 、 $-CH_2-N(R^{10})-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-CO-CH_2-$ 、 $-N(R^{11})-S(O)_m-$ 、 $-S(O)_n-N(R^{12})-$ 、 $-CH_2-S(O)_p-$ 、 $-S(O)_q-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ または $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$]

[式中、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示し；m、n、pおよびqはそれぞれ独立に整数0、1または2を示す]を示し； A^1 、 A^2 および A^3 は同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示し； R^{17} および R^{18} は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基を示す。)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(3)前記(2)において X^1 、 X^2 および X^3 が(1)単結合、(2)下記置換基群aより選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基もしくは C_{2-6} アルキニレン基、(3) $-O-$ 、(4) $-S-$ 、(5) $-CO-$ 、(6) $-SO-$ 、(7) $-SO_2-$ 、(8) $-N(R^6)-$ 、(9) $-N(R^7)-CO-$ 、(10) $-CO-N(R^8)-$ 、(11) $-N(R^9)-CH_2-$ 、(12) $-CH_2-N(R^{10})-$ 、(13) $-CH_2-CO-$ 、(14) $-CO-CH_2-$ 、(15) $-N(R^{11})-S(O)_m-$ 、(16) $-S(O)_n-N(R^{12})-$ 、(17) $-CH_2-S(O)_p-$ 、(18) $-S(O)_q-CH_2-$ 、(19) $-CH_2-O-$ 、(20) $-O-CH_2-$ 、(21) $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ または(22) $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$ [式中、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、m、n、pおよびqは前記請求項1に記載の定義とそれぞれ同意義を示す]であり、 A^1 、 A^2 および A^3 が下記置換基群bから選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物(<置換基群a>水酸基、ハロゲン原子およびニトリル基からなる群；<置換基群b>(1)水酸基、(2)ハロゲン

10

10

20

30

40

50

原子、(3)ニトリル基、(4)ニトロ基、(5)水酸基、ニトリル基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-6} アルケニルアミノ基、ジ(C_{2-6} アルケニル)アミノ基、 C_{2-6} アルキニルアミノ基、ジ(C_{2-6} アルキニル)アミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、 $N-C_{2-6}$ アルケニル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、アラルキルオキシ基、TBDMSOキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{2-6} アルケニルカルボニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルカルボニルオキシ基、 $N-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、 $N-C_{2-6}$ アルケニルカルバモイル基および $N-C_{1-6}$ アルキニルカルバモイル基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{2-6} アルキニル基、(6) C_{1-6} アルキルアミノ基、アラルキルオキシ基および水酸基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基または C_{2-6} アルキニルオキシ基、(7)水酸基、ニトリル基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、TBDMSOキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基および C_{1-6} アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基または C_{2-6} アルキニルチオ基、(8) C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-6} アルケニルアミノ基、ジ(C_{2-6} アルケニル)アミノ基、 C_{2-6} アルキニルアミノ基、ジ(C_{2-6} アルキニル)アミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基および $N-C_{2-6}$ アルケニル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基からなる群より選ばれる基で置換されたカルボニル基、(9) C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{2-6} アルケニルスルホニル基、 C_{2-6} アルキニルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{2-6} アルケニルカルボニル基および C_{2-6} アルキニルカルボニル基からなる群より選ばれる1または2個の基で置換されていてもよいアミノ基、(10) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(11) C_{2-6} アルケニルスルホニル基、(12) C_{2-6} アルキニルスルホニル基、(13) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、(14) C_{2-6} アルケニルスルフィニル基、(15) C_{2-6} アルキニルスルフィニル基、(16)ホルミル基、(17)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基または C_{3-8} シクロアルケニル基、(18)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、および、(20)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5乃至14員芳香族複素環式基からなる群)、(4)前記(2)において A^1 、 A^2 および/または A^3 が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基または5乃至14員非芳香族複素環式基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(5)前記(2)において A^1 、 A^2 および/または A^3 が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(6)前記(2)において A^1 、 A^2 および A^3 が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基

10

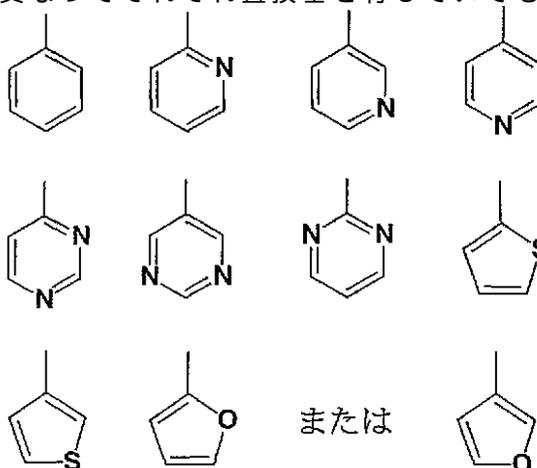
20

30

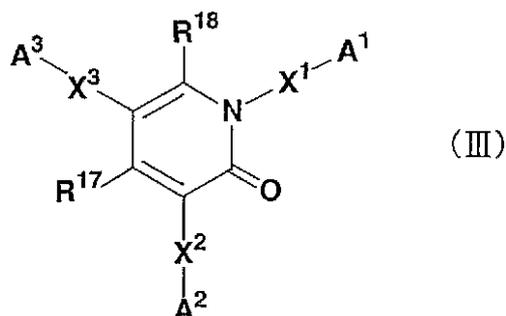
40

50

、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルフォリニル基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(7)前記(2)において A^1 、 A^2 および A^3 が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい式



で表わされる基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(8)前記(2)において A^1 、 A^2 および A^3 が同一または相異なって水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトリル基またはニトロ基でそれぞれ置換されていてもよい化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(9)前記(7)において A^1 、 A^2 および A^3 の置換基が同一または相異なって水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトリル基またはニトロ基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(10)前記(1)または(2)においてQがOである化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(11)前記(2)において X^1 、 X^2 および X^3 が同一または相異なって単結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C=C-$ 、 $-O-$ または $-CO-$ である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(12)前記(2)において X^1 、 X^2 および X^3 が単結合である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(13)前記(2)において R^{17} および R^{18} が同一または相異なって水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基または*iso*-プロピル基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(14)前記(2)において R^{17} および R^{18} が水素原子である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(15)前記(1)または(2)において式



〔式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 R^{17} および R^{18} はそれぞれ前記請求項2記載の定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(16)前記(15)において A^1 、 A^2 および A^3 が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(17)前記(15)において A^1 、 A^2 および A^3 が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよ

10

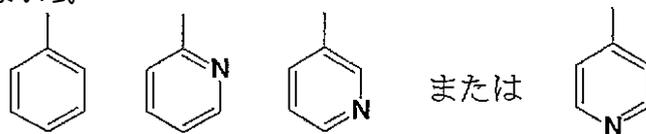
20

30

40

50

いフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロベンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキサニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルフォリル基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(18)前記(15)において A^1 、 A^2 および A^3 が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい式



10

で表わされる基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(19)前記(15)において A^1 、 A^2 および/または A^3 の置換基の結合部位が、それぞれ、 X^1 、 X^2 および X^3 と結合する A^1 、 A^2 および A^3 上の炭素原子の位である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(20)前記(15)において X^1 、 X^2 および X^3 が単結合である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(21)前記(15)において R^{17} および R^{18} が水素原子である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(22)前記(1)において化合物が3-(2-シアノフェニル)-5-(2-メチルスルホニルアミノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ニトロフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-アミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メチルスルホニルアミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メチルアミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ジメチルアミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-[3-(5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン-3-イル)-フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メトキシカルボニルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メチルアミノカルボニルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-ジメチルアミノエトキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ホルミルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-シアノメチルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-アセチルアミノメチルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メチルスルホニルアミノメチルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-アセトキシメチルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-メチルチオフェニル)

20

30

40

50

ル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 -
 ピリジル) - 1 - (3 - フルフルル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2
 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - トルイル) - 1, 2 - ジヒドロ
 ピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 -
 トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シア
 ノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 1,
 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル)
 - 1 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シ
 アノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ベンジルオキシメチルピリジン - 5
 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2
 - ピリジル) - 1 - (2 - エチルチオピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジ
 ン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - ピリジ
 ル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 -
 ピリジル) - 1 - (3 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2
 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - クロロピリジ
 ン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) -
 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - フルオロピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピ
 リジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - メ
 トキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - フェニル - 5 - (2 - ピ
 リジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - ク
 ロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリ
 ジン - 2 - オン、3 - (チオフェン - 3 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピ
 リジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2, 6 - ジメチルフェニル) -
 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、
 3 - (2 - シアノチオフェン - 3 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル
) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 5 -
 (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 -
 (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1
 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル
) - 1 - (3 - ジメチルアミノエトキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オ
 ン、3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ジメチルアミノブ
 ロピルオキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェ
 ニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - ヒドロキシメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒ
 ドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4
 - シアノメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノ
 フェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - シアノメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒ
 ドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (6 - ジエチルアミノメチ
 ル - 2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 -
 シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリミジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン
 - 2 - オン、3 - (2 - ヒドロキシピリジン - 6 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピ
 リジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、1 - (2 - アミノベンゾチアゾール -
 6 - イル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピ
 リジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (1 - ベ
 ンジル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジ
 ン - 2 - オン、3 - [2 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェ
 ニル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン
 、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 - フェニル
 - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (5 - メチ
 ルピリジン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2
 - シアノフェニル) - 5 - (3 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1

10

20

30

40

50

, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - チアゾイル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 6 - イル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 1 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - アミノトルエン - 4 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (ジメチルアミノエトキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (ピペリジノエトキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (ピロリジノエトキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (ジイソプロピルアミノエトキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (4 - ピペリジノブチル - 1 - オキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 3 - (2 - チアゾイル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (3 - ピリミジル) - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノピリジン - 3 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (3 - ニトロフェニル) - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - ニトロフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - ホルミルチオフェン - 3 - イル) - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 - (2 - ナフチル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 - (1 - ナフチル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 5 - (2 - アミノピリジン - 6 - イル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 5 - (2 - プロモピリジン - 6 - イル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - モルフォリノピリジン - 6 - イル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (4 - ピペリジノオキシ)] フェニル - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 1 - [3 - (N - アセチルピペリジン - 4 - イル - オキシ) フェニル] - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - { 3 - [1 - (メタンスルフォニル) ピペリジン - 4 - イル - オキシ] フェニル } - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 1 - [3 - (N - メチルピペリジン - 4 - イル - オキシ) フェニル] - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (6 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 - (2 - ニトロトルエン - 4 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - (2 - シアノチオフェン - 3 - イル) - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - [2 - (5 - オキサゾールイル) フェニル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、 3 - [2 - (5 - オキサゾールイル) チオフェン - 3 - イル] - 1 - フェニル -

10

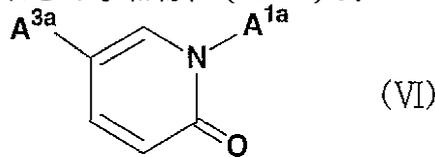
20

30

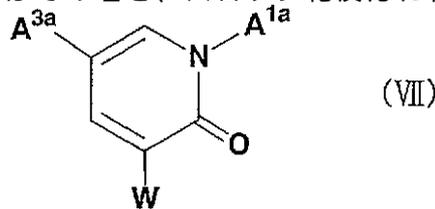
40

50

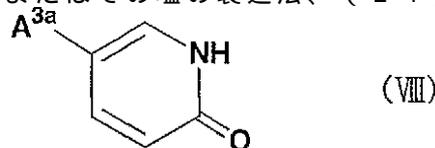
5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、および、3 - [(2 - エトキシカルボニル) ビニルチオフェン - 3 - イル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンから選ばれるいずれか1つの化合物である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(23)式



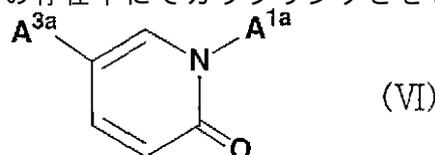
〔式中、 A^{1a} および A^{3a} はそれぞれ同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を、ハロゲン化反応に付することを特徴とする、式



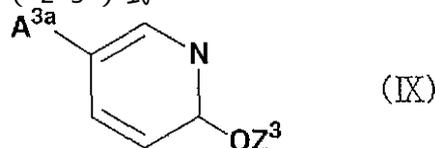
〔式中、 A^{1a} および A^{3a} はそれぞれ前記定義と同意義を示し；Wはハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法、(24)式



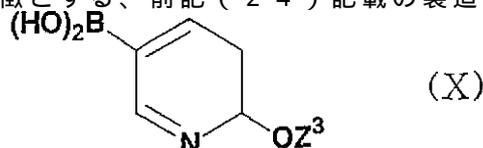
〔式中、 A^{3a} はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、式 $A^{1a} B(OH)_2$ 〔式中、 A^{1a} はそれぞれ置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を、銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、式



〔式中、 A^{1a} および A^{3a} はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造方法、(25)式



〔式中、 A^{3a} は前記定義と同意義を示し； Z^3 はアルコール水酸基の保護基を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を脱保護反応に付することにより製造した前記一般式(VIII)で表わされる化合物またはその塩と、式 $A^{1a} B(OH)_2$ 〔式中、 A^{1a} は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を、銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、前記(24)記載の製造法、(26)式



〔式中、 Z^3 は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体またはその塩と、式 $A^{3a} - Z^1$ 〔式中、 A^{3a} は前記定義と同意義を示し； Z^1 はハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩をパラジウム触媒存在化にてカップリング反応に付することにより製造した前記一般式(IX)で表わされる化合物またはその塩を、脱保護

10

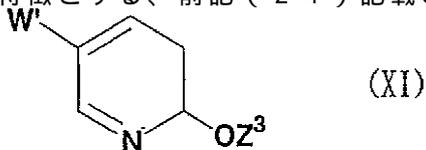
20

30

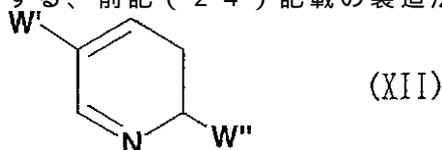
40

50

反応に付することにより、前記一般式 (V I I I) で表わされる化合物またはその塩を製造し、次いで、該化合物 (V I I I) またはその塩と、式 $A^{1a} B(OH)_2$ [式中、 A^{1a} は前記定義と同意義を示す。] で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、前記 (24) 記載の製造法、(27) 式



[式中、 Z^3 は前記定義と同意義を示し； W' はハロゲン原子を示す。] で表わされる化合物またはその塩と、トリメトキシボランを塩基存在化にて反応させることにより前記一般式 (X) で表わされる化合物またはその塩を製造し、次いで、該化合物 (X) またはその塩と、式 $A^{3a} - Z^1$ [式中、 A^{3a} および Z^1 は前記定義と同意義を示す。] で表わされる化合物またはその塩をパラジウム触媒存在化にてカップリング反応に付して、前記一般式 (IX) で表わされる化合物またはその塩を製造し、更に、該化合物 (IX) またはその塩を脱保護反応に付して、前記一般式 (V I I I) で表わされる化合物またはその塩を製造し、最後に、該化合物 (V I I I) と、式 $A^{1a} B(OH)_2$ [式中、 A^{1a} は前記定義と同意義を示す。] で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、前記 (24) 記載の製造法、(28) 式



[式中、 W' および W'' は同一または相異なってハロゲン原子を示す。] で表わされる化合物またはその塩と、式 $Z^3 OM$ [式中、 Z^3 は前記定義と同意義を示し； M はアルカリ金属原子を示す。] で表わされる化合物を反応させることにより製造した、前記一般式 (XI) で表わされる化合物またはその塩と、トリメトキシボランを塩基存在化にて反応させることにより前記一般式 (X) で表わされる化合物またはその塩を製造し、次いで、該化合物 (X) またはその塩と、式 $A^{3a} - Z^1$ [式中、 A^{3a} および Z^1 は前記定義と同意義を示す。] で表わされる化合物またはその塩をパラジウム触媒存在化にてカップリング反応に付して、前記一般式 (IX) で表わされる化合物またはその塩を製造し、更に、該化合物 (IX) またはその塩を脱保護反応に付して、前記一般式 (V I I I) で表わされる化合物またはその塩を製造し、最後に、該化合物 (V I I I) と、式 $A^{1a} B(OH)_2$ [式中、 A^{1a} は前記定義と同意義を示す。] で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、前記 (24) 記載の製造法、(29) 前記 (24) 乃至 (28) のいずれか 1 つに記載の製造法により製造した前記一般式 (VI) で表わされる化合物またはその塩を、ハロゲン化反応に付することを特徴とする、前記 (23) 記載の製造法、(30) W が臭素原子またはヨウ素原子である前記 (23) または (29) 記載の製造法、(31) 化合物 (VII) またはその塩を製造するためのハロゲン化反応が、(1) N -プロモスクシンイミドもしくは酢酸-臭素を用いる臭素化反応、または、(2) N -ヨードスクシンイミドもしくはヨウ素を用いるヨウ素化反応である前記 (23) または (29) 記載の製造法、(32) 化合物 (VII) またはその塩を製造するためのハロゲン化反応を、 N, N -ジメチルホルムアミドを溶媒として行うことを特徴とする、前記 (23) または (29) 記載の製造法、(33) A^{1a} および A^{3a} がそれぞれ同一または相異なって置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基またはカルバゾリル基である (23) または (29) 記載の製造法、(34) A^{1a} および A^{3a} がそれぞれ同一または相異なって置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、

10

20

30

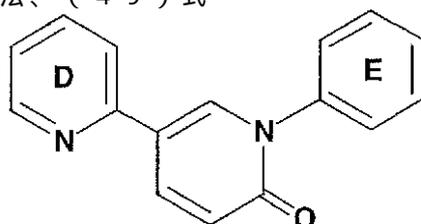
40

50

キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基またはカルバゾリル基である前記(24)乃至(28)のいずれか1項に記載の製造法、(35)化合物(VIII)またはその塩を用いるカップリング反応に用いる銅化合物が、酢酸銅またはジ- μ -ヒドロキソ-ビス[(N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン)銅(II)]クロライドである前記(24)乃至(29)のいずれか1項に記載の製造法、(36)化合物(VIII)またはその塩を用いるカップリング反応を塩基の存在化で行うことを特徴とする、前記(24)乃至(29)のいずれか1項に記載の製造法、(37)塩基がトリエチルアミン、ピリジンまたはテトラメチルエチレンジアミンである前記(36)記載の製造法、(38)化合物(VIII)またはその塩を用いるカップリング反応を、N, N - ジメチルホルムアミドを溶媒として行うことを特徴とする、前記(24)乃至(29)のいずれか1項に記載の製造法、(39)Z³がC₁₋₆アルキル基またはアラルキル基である前記(25)乃至(29)のいずれか1項に記載の製造法、(40)化合物(IX)またはその塩の脱保護反応を、酸の存在化にて行うことを特徴とする、前記(25)乃至(29)記載の製造法、(41)酸が塩酸である前記(40)記載の製造法、(42)化合物(X)またはその塩を用いるカップリング反応における触媒が、酢酸パラジウムおよびトリフェニルホスフィンであることを特徴とする、前記(26)乃至(29)記載の製造法、(43)化合物(X)またはその塩を用いるカップリング反応を、塩基の存在下にて行うことを特徴とする、前記(26)乃至(29)記載の製造法、(44)塩基が炭酸セシウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムである前記(43)記載の製造法、(45)W'が臭素原子である前記(27)乃至(29)のいずれか1つに記載の製造法、(46)化合物(XI)またはその塩と、トリメトキシボランの反応において用いる塩基が、n - ブチルリチウムである、前記(27)乃至(29)記載の製造法、(47)W'およびW''が臭素原子である前記(28)または(29)記載の製造法、(48)式Z³OMで表わされる化合物がナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシドである前記(28)または(29)記載の製造法、(49)式

10

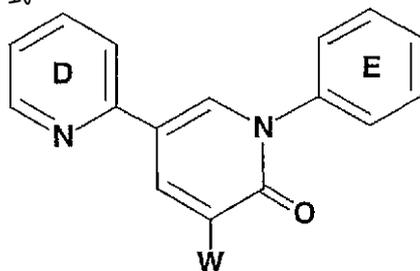
20



(VI)'

30

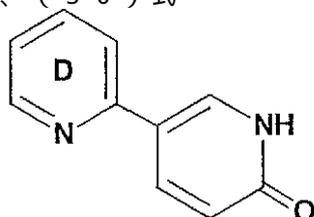
〔式中、D環は置換基を有していてもよいピリジン環を示し；E環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を、ハロゲン化反応に付することを特徴とする、式



(VII)'

40

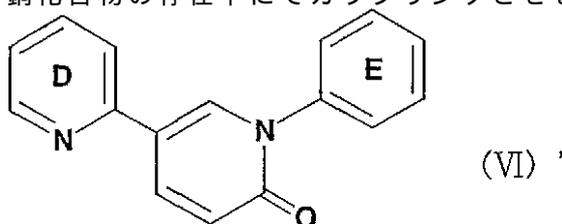
〔式中、D環、E環およびWはそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法、(50)式



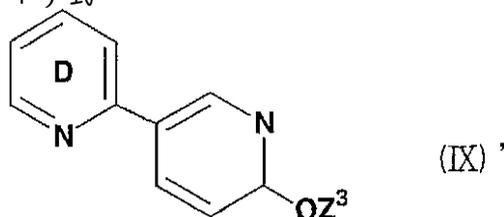
(VIII)'

50

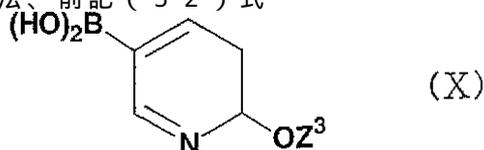
〔式中、D環は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、式PhB(OH)₂〔式中、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を、銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、式



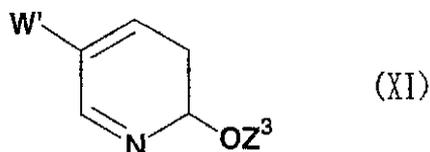
〔式中、D環およびE環はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩の製造法、(51)式



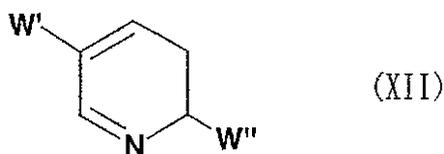
〔式中、B環およびZ³は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を脱保護反応に付することにより製造した、前記一般式(VIII)′で表わされる化合物またはその塩と、式PhB(OH)₂〔式中、Phは前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、前記(50)記載の製造法、前記(52)式



〔式中、Z³は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体またはその塩と、置換基を有していてもよい2-ハロゲノピリジンまたはその塩をパラジウム触媒存在化にてカップリング反応に付することにより製造した、前記一般式(IX)′で表わされる化合物またはその塩を、脱保護反応に付することにより、前記一般式(VIII)′で表わされる化合物またはその塩を製造し、次いで、該化合物(VIII)′またはその塩と、式PhB(OH)₂〔式中、Phは前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする、前記(50)記載の製造法、(53)式

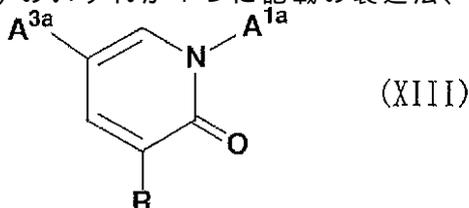


〔式中、Z³は前記定義と同意義を示し；W′はハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、トリメトキシボランを塩基存在化にて反応させて、前記一般式(X)′で表わされる化合物またはその塩を製造し、次いで、該化合物(X)′またはその塩と、置換基を有していてもよい2-ハロゲノピリジンまたはその塩をパラジウム触媒存在化にてカップリング反応に付して、前記一般式(IX)′で表わされる化合物またはその塩を製造し、更に、該化合物(IX)′またはその塩を脱保護反応ば付して、前記一般式(VIII)′で表わされる化合物またはその塩を製造し、最後に、該化合物(VIII)′と、式PhB(OH)₂〔式中、Phは前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする前記(50)記載の製造法、(54)式



〔式中、W'およびW''は同一または相異なってハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、式 $Z^3 OM$ 〔式中、 Z^3 およびMは前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物を反応させることにより製造した、前記一般式(XI)で表わされる化合物またはその塩と、トリメトキシボランを塩基存在化にて反応させて、前記一般式(X)で表わされる化合物またはその塩を製造し、次いで、該化合物(X)またはその塩と、置換基を有していてもよい2-ハロゲノピリジンまたはその塩をパラジウム触媒存在化にてカップリング反応に付して、前記一般式(IX)'で表わされる化合物またはその塩を製造し、更に、該化合物(IX)'またはその塩を脱保護反応に付して、前記一般式(VIII)'で表わされる化合物またはその塩を製造し、最後に、該化合物(VIII)'と、式 $PhB(OH)_2$ 〔式中、Phは前記定義と同意義を示す。〕で表わされるボロン酸誘導体を銅化合物の存在下にてカップリングさせることを特徴とする前記(50)記載の製造法、(55)前記(29)乃至(32)のいずれか1つに記載の製造法により製造した前記一般式(VI)'で表わされる化合物またはその塩を、ハロゲン化反応に付することを特徴とする、前記(25)記載の製造法、(56)Wが臭素原子またはヨウ素原子である前記(49)または(55)記載の製造法、(57)化合物(VII)またはその塩を製造するためのハロゲン化反応が、(1)N-プロモスクシンイミドもしくは酢酸-臭素を用いる臭素化反応、または、(2)N-ヨードスクシンイミドもしくはヨウ素を用いるヨウ素化反応である前記(49)または(55)記載の製造法、(58)化合物(VII)またはその塩を製造するためのハロゲン化反応を、N,N-ジメチルホルムアミドを溶媒として行うことを特徴とする、前記(49)または(55)記載の製造法、(59) A^{1a} および A^{3a} がそれぞれ同一または相異なって置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基またはカルバゾリル基である前記(49)または(55)記載の製造法、(60) A^{1a} および A^{3a} がそれぞれ同一または相異なって置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基またはカルバゾリル基である前記(50)乃至(54)のいずれか1つに記載の製造法、(61)化合物(VIII)またはその塩を用いるカップリング反応に用いる銅化合物が、酢酸銅またはジ- μ -ヒドロキソ-ビス[(N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン)銅(II)]クロライドである前記(50)乃至(55)のいずれか1つに記載の製造法、(62)化合物(VIII)またはその塩を用いるカップリング反応を塩基の存在化で行うことを特徴とする、前記(50)乃至(55)のいずれか1つに記載の製造法、(63)塩基がトリエチルアミン、ピリジンまたはテトラメチルエチレンジアミンである前記(62)記載の製造法、(64)化合物(VIII)またはその塩を用いるカップリング反応を、N,N-ジメチルホルムアミドを溶媒として行うことを特徴とする、前記(50)乃至(55)のいずれか1つに記載の製造法、(65) Z^3 が C_{1-6} アルキル基またはアラルキル基である前記(51)乃至(55)のいずれか1つに記載の製造法、(66)化合物(IX)またはその塩の脱保護反応を、酸の存在化にて行うことを特徴とする、前記(51)乃至(55)記載の製造法、(67)酸が塩酸である前記(66)記載の製造法、前記(68)化合物(X)またはその塩を用いるカップリング反応における触媒が、酢酸パラジウムおよびトリフェニルホスフィンであることを特徴とする、前記(52)乃至(55)記載の製造法、(69)化合物(X)またはその塩を用いるカップリング反応を、塩基の存在下にて行うことを特徴とする、前記(52)乃至(55)記載の製造法、(

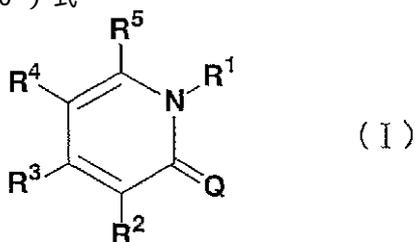
70) 塩基が炭酸セシウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムである前記(69)記載の製造法、(71) W' が臭素原子である前記(53)乃至(55)のいずれか1つに記載の製造法、(72) 化合物(XI)またはその塩と、トリメトキシボランの反応において用いる塩基が、n-ブチルリチウムである、前記(53)乃至(55)記載の製造法、(73) W' およびW'' が臭素原子である前記(54)または(55)記載の製造法、前記(74)'式Z³OMで表わされる化合物がナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシドである前記(54)または(55)記載の製造法、(75) 置換基を有していてもよい2-ハロゲノピリジンが、置換基を有していてもよい2-プロモピリジンである、前記(52)乃至(55)のいずれか1つに記載の製造法、(76)式



10

[式中、A^{1a} およびA^{3a} はそれぞれ同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいC₆₋₁₄ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示し；Rは水素原子またはハロゲン原子を示す。]で表わされる化合物またはその塩、(77) A^{1a} およびA^{3a} がそれぞれ同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基またはカルバゾリル基である前記(76)記載の化合物またはその塩、(78) A^{1a} およびA^{3a} がそれぞれ同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、チエニル基またはフリル基である前記(76)記載の化合物またはその塩、(79) Rが水素原子または臭素原子である前記(76)記載の化合物またはその塩、(80)式

20



30

[式中、QはNH、OまたはSを示し；R¹、R²、R³、R⁴ およびR⁵ は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル基または式-X-A〔式中、Xは単結合、置換基を有していてもよいC₁₋₆ アルキレン基、置換基を有していてもよいC₂₋₆ アルケニレン基、置換基を有していてもよいC₂₋₆ アルキニレン基、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-N(R⁶)-、-N(R⁷)-CO-、-CO-N(R⁸)-、-N(R⁹)-CH₂-、-CH₂-N(R¹⁰)-、-CH₂-CO-、-CO-CH₂-、-N(R¹¹)-S(O)_m-、-S(O)_n-N(R¹²)-、-CH₂-S(O)_p-、-S(O)_q-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-N(R¹³)-CO-N(R¹⁴)-または-N(R¹⁵)-CS-N(R¹⁶)-〔式中、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵ およびR¹⁶ は水素原子、C₁₋₆ アルキル基またはC₁₋₆ アルコキシ基を示し；m、n、pおよびqはそれぞれ独立に整数0、1または2を示す〕を示し；Aはそれぞれ置換基を有していてもよいC₃₋₈ シクロアルキル基、C₃₋₈ シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、C₆₋₁₄ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す；但し、R¹、R²、R³、R⁴ およびR⁵ のうち3つの基は常に同一または相異なって-X-Aを示し、残る2つの基は常に水素原子

40

50

、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基を示す。)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる医薬組成物、(81) -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸(以下、「AMP A」という。)受容体および/またはカニン酸受容体の阻害剤である前記(80)記載の医薬組成物、(82) AMP A受容体阻害剤である前記(80)記載の医薬組成物、(83) カニン酸受容体阻害剤である前記(80)記載の医薬組成物、(84) AMP A受容体またはカニン酸受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤である前記(80)記載の医薬組成物、(85) カニン酸受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤である前記(80)記載の医薬組成物、(86) 急性神経変性疾患の治療剤または予防剤である前記(80)記載の医薬組成物、(87) 脳血管障害急性期、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素による神経障害または低血糖による神経障害の治療剤または予防剤である前記(80)記載の医薬組成物、(88) 慢性神経変性疾患の治療剤または予防剤である前記(80)記載の医薬組成物、(89) アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症または脊髄小脳変性症の治療剤または予防剤である前記(80)記載の医薬組成物、(90) てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、痙性麻痺、痛み、神経痛、精神分裂病、不安、薬物依存症、嘔気、嘔吐、排尿障害、緑内障による視力障害、抗生物質による聴覚障害または食中毒の治療剤または予防剤である前記(80)記載の医薬組成物、(91) 感染性脳脊髄炎、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆または神経症状の治療剤または予防剤である前記(80)記載の医薬組成物、(92) 感染性脳脊髄炎がHIV性脳脊髄炎である前記(91)記載の医薬組成物、(93) 脱髄性疾患の治療剤または予防剤である前記(80)記載の医薬組成物、(94) 脱髄性疾患が脳炎、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、急性多発性根神経炎、ギラン-バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、Marchifava-Bignami病、中心性橋延髄崩壊症、視神経脊髄炎、デビック病、バロ病、HIV性ミエロパシー、HTLV性ミエロパシー、進行性多巣性白質脳症または二次性脱髄性疾患である前記(93)記載の医薬組成物、(95) 二次性脱髄性疾患がCNSエリテマトーデス、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、サルコイドーシスまたは乖離性脳血管炎である前記(94)記載の医薬組成物、等に関する。

10

20

本発明は、上記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、AMP A受容体またはカニン酸受容体が関与する疾患を予防または治療する方法を提供する。

30

本発明は、上記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物をAMP A受容体またはカニン酸受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤を製造するために用いる用途を提供する。

本発明における「AMP A受容体またはカニン酸受容体が関与する疾患」とは、急性神経変性疾患、脳血管障害急性期、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素による神経障害、低血糖による神経障害、慢性神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、痙性麻痺、痛み、神経痛、精神分裂病、不安、薬物依存症、嘔気、嘔吐、排尿障害、緑内障による視力障害、抗生物質による聴覚障害、食中毒、感染性脳脊髄炎、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆または神経症状、または脱髄性疾患を含む。

40

発明の詳細な説明

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

本願明細書における「急性神経変性疾患」としては、例えば脳血管障害急性期(例えばくも膜下出血、脳梗塞、等)、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素による神経障害、低血糖による神経障害、等があげられ、「慢性神経変性疾患」としては、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、等があげられ、「感染性脳脊髄炎」としては、例えばHIV性脳脊髄炎があげられ、「脱髄性疾患」としては、例えば脳炎、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、急性多発性根神経炎、ギラ

50

ン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、Marchifava-Bignami病、中心性橋延髄崩壊症、視神経脊髄炎、デビック病、バ口病、HIV性ミエロパシー、HTLV性ミエロパシー、進行性多巣性白質脳症、二次性脱髄性疾患、等があげられ、前記「二次性脱髄性疾患」としては、例えばCNSエリテマトーデス、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、乖離性脳血管炎、等があげられる。

本願明細書において用いる「および/または」なる語句は、「および」の場合と「または」の場合両者を包む意味で用いられる。

本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であってもまたは結晶形混合物であってもよい。本発明にかかる化合物(I)またはその塩は、無水物であっても水和物であってもよく、いずれも本願明細書の特許請求の範囲に含まれる。本発明にかかる化合物(I)が生体内で分解されて生じる代謝物、ならびに、本発明にかかる化合物(I)またはその塩のプロドラッグも本願明細書の特許請求の範囲に含まれる。

本願明細書において用いる「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等の原子があげられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

本願明細書において用いる「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数が1乃至6個のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等の直鎖または分枝状アルキル基があげられる。

本願明細書において用いる「C₂₋₆アルケニル基」とは、炭素数2乃至6個のアルケニル基を示し、好適な基として例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1,3-ヘキサジエニル基、1,6-ヘキサジエニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₂₋₆アルキニル基」とは、炭素数が2乃至6個のアルキニル基を示し、好適な基として例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1,3-ヘキサジインイル基、1,6-ヘキサジインイル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₁₋₆アルコキシ基」とは、炭素数1乃至6個のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、sec-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、iso-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、n-ヘキソキシ基、iso-ヘキソキシ基、1,1-ジメチルプロピルオキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、2,2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロ

10

20

30

40

50

ポキシ基、1,1,2-トリメチルプロポキシ基、1,1,2-トリメチルプロポキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、2,3-ジメチルブチルオキシ基、1,3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{2-6} アルケニルオキシ基」とは、炭素数2乃至6のアルケニルオキシ基を示し、好適な基としては例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、3-メチル-1-プロペニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1,3-ヘキサジエニルオキシ基、1,6-ヘキサジエニルオキシ基、等があげられる。

10

本願明細書において用いる「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、3乃至8個の炭素原子で構成されたシクロアルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{3-8} シクロアルケニル基」とは、3乃至8個の炭素原子で構成された C_{3-8} シクロアルケニル基を示し、例えばシクロプロペン-1-イル、シクロプロペン-3-イル、シクロブテン-1-イル、シクロブテン-3-イル、1,3-シクロブタジエン-1-イル、シクロペンテン-1-イル、シクロペンテン-3-イル、シクロペンテン-4-イル、1,3-シクロペンタジエン-1-イル、1,3-シクロペンタジエン-2-イル、1,3-シクロペンタジエン-5-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキセン-3-イル、シクロヘキセン-4-イル、1,3-シクロヘキサジエン-1-イル、1,3-シクロヘキサジエン-2-イル、1,3-シクロヘキサジエン-5-イル、1,4-シクロヘキサジエン-3-イル、1,4-シクロヘキサジエン-1-イル、シクロヘプテン-1-イル、シクロヘプテン-3-イル、シクロヘプテン-4-イル、シクロヘプテン-5-イル、1,3-シクロヘプテン-2-イル、1,3-シクロヘプテン-1-イル、1,3-シクロヘプタジエン-5-イル、1,3-シクロヘプタジエン-6-イル、1,4-シクロヘプタジエン-3-イル、1,4-シクロヘプタジエン-2-イル、1,4-シクロヘプタジエン-1-イル、1,4-シクロヘプタジエン-6-イル、1,3,5-シクロヘプタトリエン-3-イル、1,3,5-シクロヘプタトリエン-2-イル、1,3,5-シクロヘプタトリエン-1-イル、1,3,5-シクロヘプタトリエン-7-イル、シクロオクテン-1-イル、シクロオクテン-3-イル、シクロオクテン-4-イル、シクロオクテン-5-イル、1,3-シクロオクタジエン-2-イル、1,3-シクロオクタジエン-1-イル、1,3-シクロオクタジエン-5-イル、1,3-シクロオクタジエン-6-イル、1,4-シクロオクタジエン-3-イル、1,4-シクロオクタジエン-2-イル、1,4-シクロオクタジエン-1-イル、1,4-シクロオクタジエン-6-イル、1,4-シクロオクタジエン-7-イル、1,5-シクロオクタジエン-3-イル、1,5-シクロオクタジエン-2-イル、1,3,5-シクロオクタトリエン-3-イル、1,3,5-シクロオクタトリエン-2-イル、1,3,5-シクロオクタトリエン-1-イル、1,3,5-シクロオクタトリエン-7-イル、1,3,6-シクロオクタトリエン-2-イル、1,3,6-シクロオクタトリエン-1-イル、1,3,6-シクロオクタトリエン-5-イル、1,3,6-シクロオクタトリエン-6-イル基、等があげられる。

20

30

40

本願明細書において用いる「5乃至14員非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5乃至14員非芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、例えばピロリジニル基、ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、モルホルル基、テトラヒドロフリル基、

50

テトラヒドロピラニル基、ピロリニル基、ジヒドロフリル基、ジヒドロピラニル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、等があげられる。また、当該非芳香族複素環式基には、ピリドン環から誘導される基や、非芳香族性の縮合環（例えばフタルイミド環、スクシンイミド環、等から誘導される基）も含まれる。

本願明細書において用いる「 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基」および「アリアル基」とは、6乃至14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基をいい、単環式基、ならびに、二環式基、三環式基等の縮合環も含まれる。当該基における具体的な例をあげると、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ピフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、等があげられる。

10

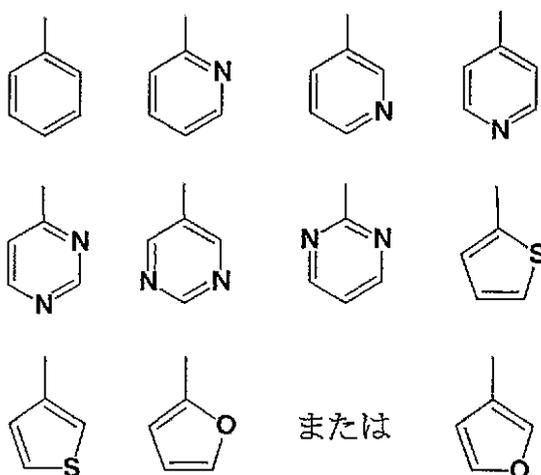
本願明細書における「5乃至14員芳香族複素環式基」および「ヘテロアリアル基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群より選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5乃至14員芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、1) 例えば含窒素芳香族複素環式基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；2) 含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基、等；3) 含酸素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、等；4) 2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等があげられる。

20

30

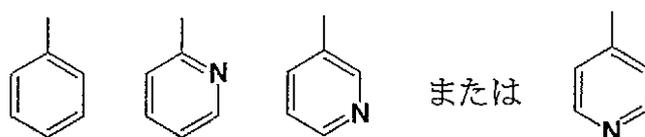
本願明細書中、前記式(I)においてA、 A^1 、 A^2 および A^3 で示される基は、それぞれ独立に置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し、各基はそれぞれ前記定義と同意義を有す。A、 A^1 、 A^2 および A^3 における好適な基は特に限定されないが、より好適な基をあげると、それぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジニル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルフォリニル基、等があげられ、更に好適な基としては、それぞれ置換基を有していてもよい式

40



10

で表わされる基、等であり、最も好適な基としては、それぞれ置換基を有していてもよい式



で表わされる基、等である。

20

前記式 (I) 中、 A 、 A^1 、 A^2 および A^3 で示される基の「置換基」における好適な基としては、例えば水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基、等の基や、それぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基、 C_{2-6} アルキニルチオ基、アミノ基、置換されたカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{2-6} アルケニルスルホニル基、 C_{2-6} アルキニルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{2-6} アルケニルスルフィニル基、 C_{2-6} アルキニルスルフィニル基、ホルミル基、アラルキル基、ヘテロアリーラルキル基、アラルキルオキシ基、ヘテロアリーラルキルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素基、5乃至14員芳香族複素環基、等があげられる。

30

前記「ハロゲン原子」における好適な例としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等があげられ、より好適な例としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子があげられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基」における好適な基としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよいメチル基、エチル基、 n -プロピル基、 i -プロピル基、 n -ブチル基、 i -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 n -ペンチル基、 i -ペンチル基、ネオペンチル基、 n -ヘキシル基、1-メチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2-エチルプロピル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等があげられ、前記「置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基」における好適な基としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよいビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、等があげられ、前記「置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基」における好適な基としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよいエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、等があげられる。また、「置換基を有し

40

50

ていてもよい」における当該「置換基」の好適な例としては、水酸基、ニトリル基、ハロゲン原子、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 N,N -ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、 N,N -ジ C_{2-6} アルケニルアミノ基、 $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、 N,N -ジ C_{2-6} アルキニルアミノ基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基（例えば、フェニル基、等）、5乃至14員芳香族複素環式基（例えば、チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジル基、等）、アラルキルオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、TBDMSOキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{2-6} アルケニルスルホニルアミノ基、 C_{2-6} アルキニルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{2-6} アルケニルカルボニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルバモイル基、 C_{2-6} アルケニルカルバモイル基、 C_{2-6} アルキニルカルバモイル基、等から選ばれる1個以上の基があげられる。

10

前記「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基」における好適な例としては、それぞれ置換基を有していてもよいメトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、 i -プロポキシ基、 sec -プロポキシ基、 n -ブトキシ基、 iso -ブトキシ基、 sec -ブトキシ基、 $tert$ -ブトキシ基、 n -ペントキシ基、 iso -ペントキシ基、 sec -ペントキシ基、 $tert$ -ペントキシ基、 n -ヘキソキシ基、 iso -ヘキソキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1,1,2-トリメチルプロポキシ基、1,1,2-トリメチルプロポキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基、等があげられ、前記「置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基」における好適な例としては、ビニルオキシ基、アリルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、1-ブテン-1-イルオキシ基、1-ブテン-2-イルオキシ基、1-ブテン-3-イルオキシ基、2-ブテン-1-イルオキシ基、2-ブテン-2-イルオキシ基、等があげられ、前記「置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルオキシ基」における好適な例としては、エチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基、等があげられる。また、「置換基を有していてもよい」における当該「置換基」の好適な例としては、 C_{1-6} アルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、水酸基、等から選ばれる1個以上の基があげられる。

20

30

前記「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基」、「置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルチオ基」および「置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルチオ基」におけるそれぞれの好適な例をあげると、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基およびニトロ基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基（例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、 n -プロピルチオ基、 i -プロピルチオ基、 n -ブチルチオ基、 i -ブチルチオ基、 $tert$ -ブチルチオ基、 n -ペンチルチオ基、 i -ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、 n -ヘキシルチオ基、等）、 C_{2-6} アルケニルチオ基（例えば、ビニルチオ基、アリルチオ基、1-プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、1-ブテン-1-イルチオ基、1-ブテン-2-イルチオ基、1-ブテン-3-イルチオ基、2-ブテン-1-イルチオ基、2-ブテン-2-イルチオ基、等）、及び、 C_{2-6} アルキニルチオ基（例えば、エチニルチオ基、1-プロピニルチオ基、2-プロピニルチオ基、ブチニルチオ基、ペンチニルチオ基、ヘキシニルチオ基、等）があげられる。

40

前記「置換されたカルボニル基」における好適な例をあげると、式-CO-W〔式中のWの例としては、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 N,N -ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、 N,N -ジ(C_{2-6} アルケニル)アミノ基、 $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、 N,N -ジ(C_{2-6} アルキニル)アミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキ

50

キニルスルホニル基」、「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基」、「置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルスルフィニル基」および「置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルスルフィニル基」におけるそれぞれの好適な例をあげると、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*iso*-プロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基、ビニルスルホニル基、アリルスルホニル基、*iso*-プロペニルスルホニル基、*iso*-ペンテニルスルホニル基、エチニルスルホニル基、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル基、*iso*-プロピルスルフィニル基、*n*-ブチルスルフィニル基、*tert*-ブチルスルフィニル基、ビニルスルフィニル基、アリルスルフィニル基、*iso*-プロペニルスルフィニル基、*iso*-ペンテニルスルフィニル基、エチニルスルフィニル基、等があげられる。

10

前記「アラルキル基」および「ヘテロアリールアルキル基」における好適な例をあげると、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ピリジルメチル基、ピリジルエチル基、チエニルメチル基、チエニルエチル基、等が、前記「アラルキルオキシ基」における好適な例としては、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、ナフチルエチルオキシ基、ナフチルプロピルオキシ基、等が、前記「ヘテロアリールアルキルオキシ基」における好適な例としては、ピリジルメチルオキシ基、ピラジニルメチルオキシ基、ピリミジニルメチルオキシ基、ピロリルメチルオキシ基、イミダゾリルメチルオキシ基、ピラゾリルメチルオキシ基、キノリルメチルオキシ基、イソキノリルメチルオキシ基、フルフリルオキシ基、チエニルメチルオキシ基、チアゾリルメチルオキシ基、等がそれぞれあげられる。

20

前記「置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基」および「置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基」におけるそれぞれの好適な例をあげると、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基（例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*iso*-ペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、等）、 C_{1-6} アルコキシ基（例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペントキシ基、*iso*-ペントキシ基、*sec*-ペントキシ基、*tert*-ペントキシ基、*n*-ヘキソキシ基、等）、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、アラルキル基（例えばベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、等）、等から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基（例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプタニル基、等）および C_{3-8} シクロアルケニル基（例えばシクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、等）があげられる。

30

前記「置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基」および「置換基を有してもよい5乃至14員芳香族複素環式基」における「5乃至14員非芳香族複素環式基」、「 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基」および「5乃至14員芳香族複素環式基」の好適な例は特に限定されないが、より好適な「5乃至14員非芳香族複素環式基」としてはピロリジニル基、ピロリニル基、ペペリジニル基、ペペラジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリル基、イミダゾリジニル基、モルフォリニル基、フタルイミドイル基、スクシンイミドイル基、等が、より好適な「 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基」としてはフェニル基、インデニル基、ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、等が、より好適な「5乃至14員芳香族複素環式基」としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、ジオキシニル基、等が、それぞれあげられる。また「置換基を有していてもよい

40

50

」における当該「置換基」の好適な例としては水酸基、ハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等）、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基（例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、等）、 C_{1-6} アルコキシ基（メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペントキシ基、*i*-ペントキシ基、*sec*-ペントキシ基、*tert*-ペントキシ基、*n*-ヘキソキシ基、等）、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基（例えばメトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基等）、アラルキル基（例えばベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、等）等から選ばれる1個以上の基があげられる。また、置換基を有していてもよいアミノ基、環状アミノ基、アルコキシアミノ基も前記置換基として好適である。前記式（I）において、QはNH、OまたはSを示し、好適にはOである。

本願明細書において X 、 X^1 、 X^2 および X^3 で示される基は、同一または相異なる単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニレン基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニレン基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-N(R^7)-CO-$ 、 $-CO-N(R^8)-$ 、 $-N(R^9)-CH_2-$ 、 $-CH_2-N(R^{10})-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-CO-CH_2-$ 、 $-N(R^{11})-S(O)_m-$ 、 $-S(O)_n-N(R^{12})-$ 、 $-CH_2-S(O)_p-$ 、 $-S(O)_q-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ または $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$ 〔式中、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示し； m 、 n 、 p および q はそれぞれ独立に整数0、1または2を示す。〕を示す。

前記「 C_{1-6} アルキレン基」における特に好ましい基は、炭素数1乃至3個のアルキレン基であり、例えば $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、等があげられる。前記「 C_{2-6} アルケニレン基」における特に好ましい基は炭素数2又は3個のアルケニレン基であり、例えば $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$ 、等があげられる。前記「 C_{2-6} アルキニレン基」における特に好ましい基は炭素数2又は3個のアルキニレン基であり、例えば $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、等があげられる。また、 X 、 X^1 、 X^2 および X^3 で示される「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基」、「置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニレン基」または「置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニレン基」における当該置換基の好ましい例としては、ハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、等）、水酸基、ニトリル基、ニトロ基、等があげられる。

前記 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} で表わされる基における好ましい「 C_{1-6} アルキル基」としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、等があげられ、好ましい「 C_{1-6} アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*tert*-ブチルオキシ基、等があげられる。

前記式（I）において、 X 、 X^1 、 X^2 および X^3 における好ましい基としては、単結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(CN)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-CH_2-$ 、 $-CH(CN)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(OH)-$ 、 $-CH_2-CH(CN)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH(OH)-$ 、 $-CH=CH-CH(CN)-$ 、 $-CH(OH)-CH=CH-$ 、 $-CH(CN)-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CS-NH-$ 、等があげられ、より好ましい基としては単結合

10

20

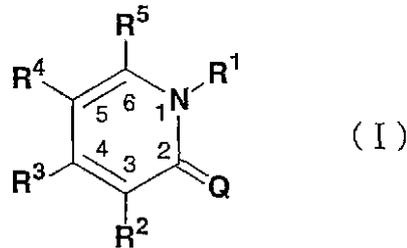
30

40

50

、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CN})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}=\text{C}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、等があげられ、更に好ましくは単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CO}-$ であり、最も好ましくは単結合である。

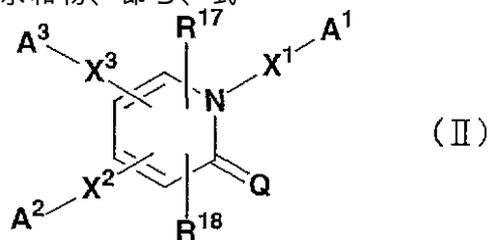
本発明にかかる式



10

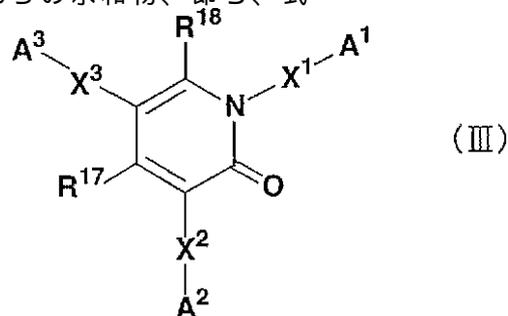
〔式中、 Q 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ前記の定義と同意義を有する。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物における好適な態様は特に限定されないが、その中でも好適な態様をあげると、 R^1 (即ち、ピリドン環の1位) が式 $-\text{X}-\text{A}$ (X および A は前記定義と同義) で表わされる基で、残る R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 のうちの2つが式 $-\text{X}-\text{A}$ (X および A は前記定義と同義) で表わされる基で、且つ、他の2つが水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、即ち、式

20



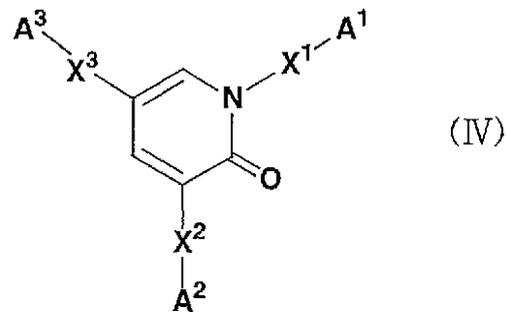
〔式中、 Q 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 R^{17} および R^{18} はそれぞれ前記の定義と同意義を有する。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である。より好適な態様をあげると、前記式 (II) において Q が酸素原子である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、即ち、式

30

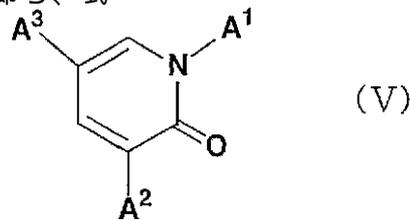


〔式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 R^{17} および R^{18} はそれぞれ前記の定義と同意義を有する。〕で表わされるピリドン化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である。更に好ましい態様をあげると、前記式 (III) において R^{17} および R^{18} が水素原子である化合物、即ち、式

40



〔式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 A^1 、 A^2 および A^3 はそれぞれ前記の定義と同意義を有する。〕で表わされる 1, 3, 5 - 置換ピリドン化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である。最も好ましい態様をあげると、前記式 (IV) において、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合である化合物、即ち、式

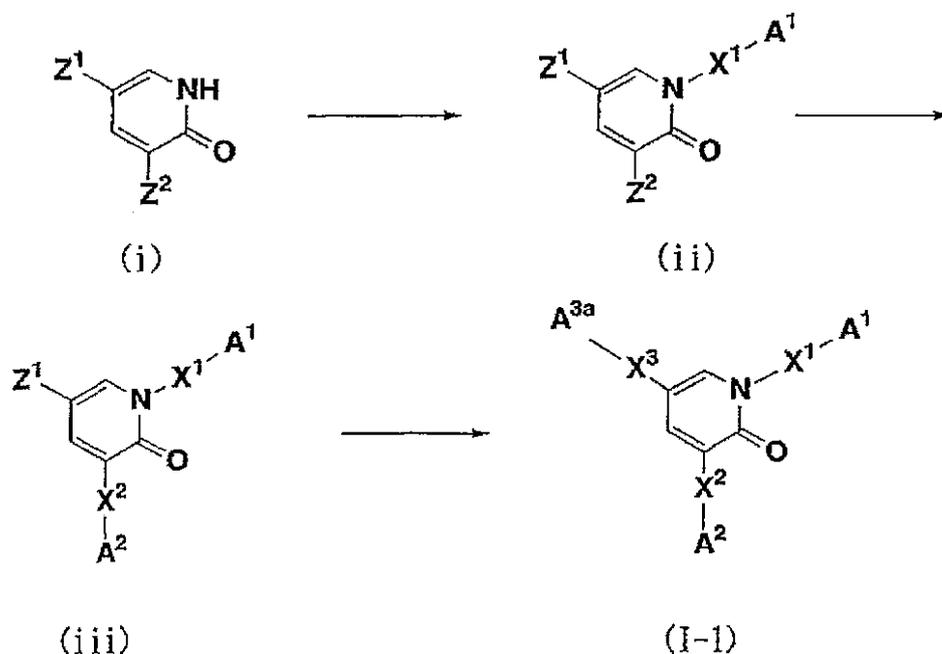


〔式中、 A^1 、 A^2 および A^3 はそれぞれ前記の定義と同意義を有する。〕で表わされる 1, 3, 5 - 置換ピリドン化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である。 A^1 、 A^2 および A^3 における好適な基は、前記例示のとおりである。

本願明細書における「塩」とは、本発明にかかる化合物と塩を形成し、且つ薬理的に許容されるものであれば特に限定されないが、好ましくはハロゲン化水素酸塩（例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等）有機カルボン酸塩（例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等）、有機スルホン酸塩（例えばメタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等）、アミノ酸塩（例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）、四級アミン塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（マグネシウム塩、カルシウム塩等）等があげられ、当該「薬理的に許容できる塩」として、より好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩、等である。

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。

製造方法 1



式中、A¹、A² および A³ は同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい C₃ - 8 シクロアルキル基、C₃ - 8 シクロアルケニル基、5 乃至 14 員非芳香族複素環式基、C₆ - 14 芳香族炭化水素環式基または 5 乃至 14 員芳香族複素環式基を、Z¹ および Z² は同一または相異なるハロゲン原子を、X¹、X² および X³ は前記定義と同意義をそれぞれ示し、本製造法において A¹、A² および A³ の最も好適な基は、それぞれ置換基を有していてもよい C₆ - 14 芳香族炭化水素環式基または 5 乃至 14 員芳香族複素環式基である。上記製造方法 1 は、置換基 Z¹ および Z² を有するピリドン誘導体に A¹、A² および A³ を導入して本発明にかかる化合物 (I-1) を製造する方法である。即ち、本発明にかかる化合物 (I-1) は、置換基 Z¹ および Z² を有するピリドン化合物 (i) とアリールボロン酸誘導体を銅化合物を用いたカップリング反応に供して化合物 (ii) とした後、遷移金属触媒を用いた有機金属試薬あるいは有機ホウ素化合物とのカップリング反応を、好ましくはパラジウム触媒を用いてアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体とカップリング反応をさせて、化合物 (ii) に A² および A³ を導入することにより製造することができる。化合物 (ii) を製造する反応において使用する好ましいアリールボロン酸誘導体は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には置換されていてもよいフェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入する A¹ に対応する基をアリール基として有するアリールボロン酸誘導体を使用することができる。本反応は、塩基の存在下においても好ましい結果を得ることができ、この際、使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、本反応様のカップリング反応で使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくはトリエチルアミン、ピリジン、テトラメチルエチレンジアミン等である。使用する銅化合物における好ましい例としては、酢酸銅、ジ-μ-ヒドロキソ-ビス[(N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン)銅(II)]クロライド等があげられる。化合物 (i) から (ii) を製造する反応は、溶媒存在下に行うことでより好ましい結果を得ることができ、通常、用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等であり、さらに本反応は、酸素雰囲気下または空気気流中にて行うことが好ましく、良好な結果(反応時間短縮および収率向上等)を得ることができる。化合物 (ii) に A² および A³ を導入して化合物 (I-1) を製造する反応において使用するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には置換されていてもよい置換されていてもよいフェニルすず誘導体、置換されていても

10

20

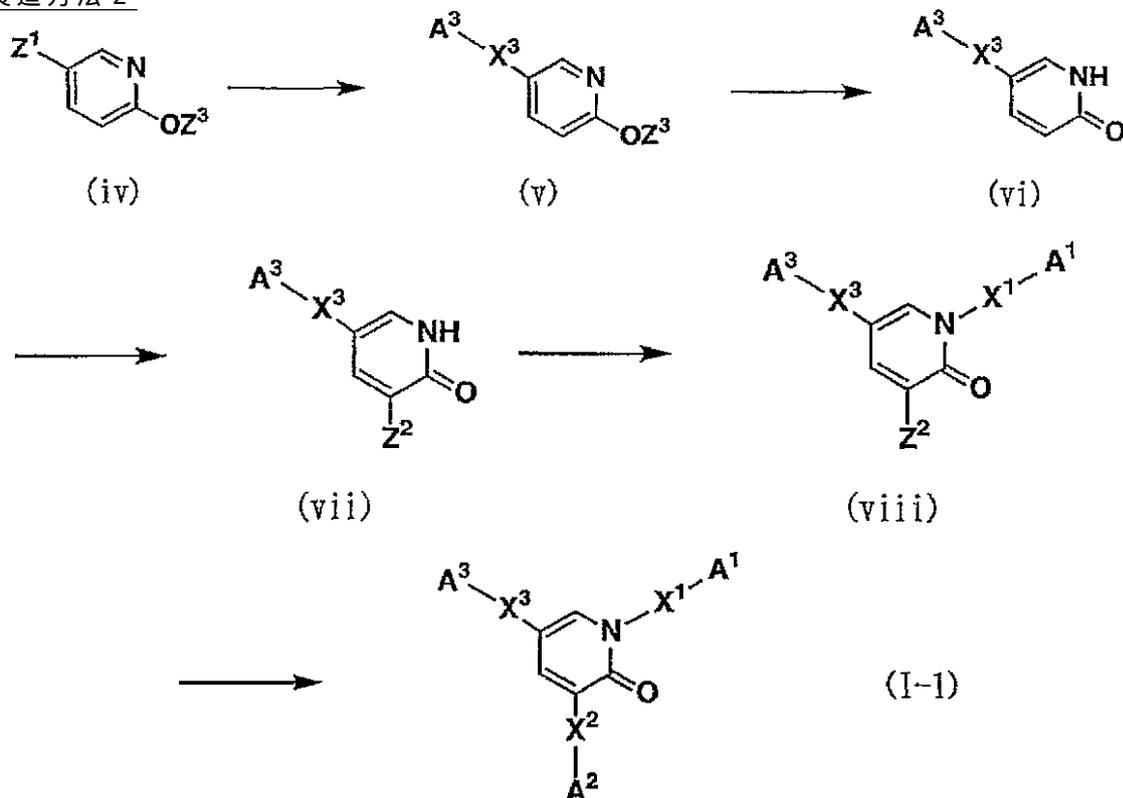
30

40

50

よい複素環すず誘導体、置換されていてもよいフェニル亜鉛誘導体、置換されていてもよい複素環亜鉛誘導体、フェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入する A^2 または A^3 に対応する基をアリール基として有するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体を使用することができる。本反応は、塩基の存在下においても好ましい結果を得ることができ、この際、使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等である。使用するパラジウム触媒は、通常、特に限定されず、好ましくはテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム等の公知のパラジウム錯体があげられる。化合物 (iv) に A^2 および A^3 を導入して化合物 (I-1) を製造する反応は、操作性・攪拌性の観点から溶媒の存在 10 下に行うことが好ましく、用いる溶媒は通常特に限定されないが、好ましくはジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン等があげられる。反応温度は得に限定されず、通常、室温ないし加熱還流下であり、好ましくは 50 ないし 160 である。その他にも、本発明にかかる化合物 (I-1) は、 A^1 、 A^2 、 A^3 導入後のピリドン化合物 (iii) を有機ホウ素化合物もしくは有機金属試薬、好適にはボロン酸誘導体やすず化合物あるいは亜鉛化合物等に導いて、当該誘導体をハロゲン化アリール誘導体との遷移金属触媒、好適にはパラジウム触媒を用いたカップリング反応に供することにより製造することもできる。

製造方法 2



式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 Z^1 および Z^2 は前記定義と同意義を、 Z^3 はアルコール水酸基の保護基（例えば C_{1-6} アルキル基、ベンジル基、等）をそれぞれ示し、本製造法において A^1 、 A^2 および A^3 の最も好適な基は、それぞれ置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または 5 乃至 14 員芳香族複素環式基である。本発明にかかる化合物 (I-1) は、置換基 Z^1 および $-OZ^3$ を有するピリジン化合物 (iv) に A^1 、 A^2 および A^3 を導入することにより製造することもできる。化合物 (iv) に A^3 を導入して化合物 (v) を製造する反応は、遷移金属触媒を用いた有機金属試薬あるいは有機ホウ素化合物とのカップリング反応に、好ましくは化合物 (iv) をアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体または塩基存在下でアリールボロン酸誘導体とパラジウム触媒を用いたカップリング反応に供することにより行うことができる。本 50

反応において使用するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体は出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、置換されていてもよいフェニルすず誘導体、置換されていてもよい複素環すず誘導体、置換されていてもよいフェニル亜鉛誘導体、置換されていてもよい複素環亜鉛誘導体、フェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入するA³に対応する基をアリール基として有するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体を使用することができる。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等である。使用するパラジウム触媒も、通常、特に限定されず、好ましくはテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム等の公知のパラジウム錯体があげられる。また、本反応は操作性・攪拌性の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン等である。反応温度は特に限定されず、通常、室温ないし加熱還流下であり、好ましくは50ないし160である。Z³を脱保護してピリドン化合物(vi)を製造する反応は、いくつかの公知の方法によって行うことができ、代表的な方法として、例えばProtecting groups in organic synthesis 2nd Edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts (1991)に記載されている常法があげられる。化合物(vi)に置換基Z²を導入して化合物(vii)を製造する反応は、通常、公知のハロゲン化法によって行うことができる。使用するハロゲン化剤は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には酢酸・臭素、N-プロモスクシミド等のプロモ化剤や、ヨウ素、N-ヨードスクシミド等のヨウ素化剤等である。化合物(viii)は、化合物(vii)とアリールボロン酸誘導体とを銅化合物を用いたカップリング反応に供することによってA¹を導入し、製造することができる。使用するアリールボロン酸誘導体は、通常特に限定されず、置換されていてもよいフェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入するA¹に対応する基をアリール基として有するアリールボロン酸誘導体を使用することができる。本反応は、塩基の存在下においても好ましい結果を得ることができ、この際、使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には通常特に限定されず、好ましくはトリエチルアミン、ピリジン、テトラメチルエチレンジアミン等である。使用する銅化合物における好ましい例としては、酢酸銅、ジ-μ-ヒドロキソ-ビス[(N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン)銅(II)]クロライド等があげられる。また、本反応は溶媒存在下に行うことが好ましく、使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等であり、さらに本反応は、酸素雰囲気下または空気気流中にて行うことが好ましく、良好な結果(反応時間短縮および収率向上等)を得ることができる。本発明にかかる化合物(I-1)を製造する最終工程は、化合物(viii)を、遷移金属触媒を用いた有機金属試薬あるいは有機ホウ素化合物とのカップリング反応に、好ましくはアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体とのパラジウム触媒を用いたカップリング反応に供して、化合物(viii)にA²を導入することにより行うことができる。使用するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体は、通常特に限定されず、置換されていてもよいフェニルすず誘導体、置換されていてもよい複素環すず誘導体、置換されていてもよいフェニル亜鉛誘導体、置換されていてもよい複素環亜鉛誘導体、フェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入するA²に対応する基をアリール基として有するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体を使用することができる。製造方法2に掲げた(viii)から(I-1)を製造する一連の反応は、塩基の存在下においても好ましい結果を得ることができ、

10

20

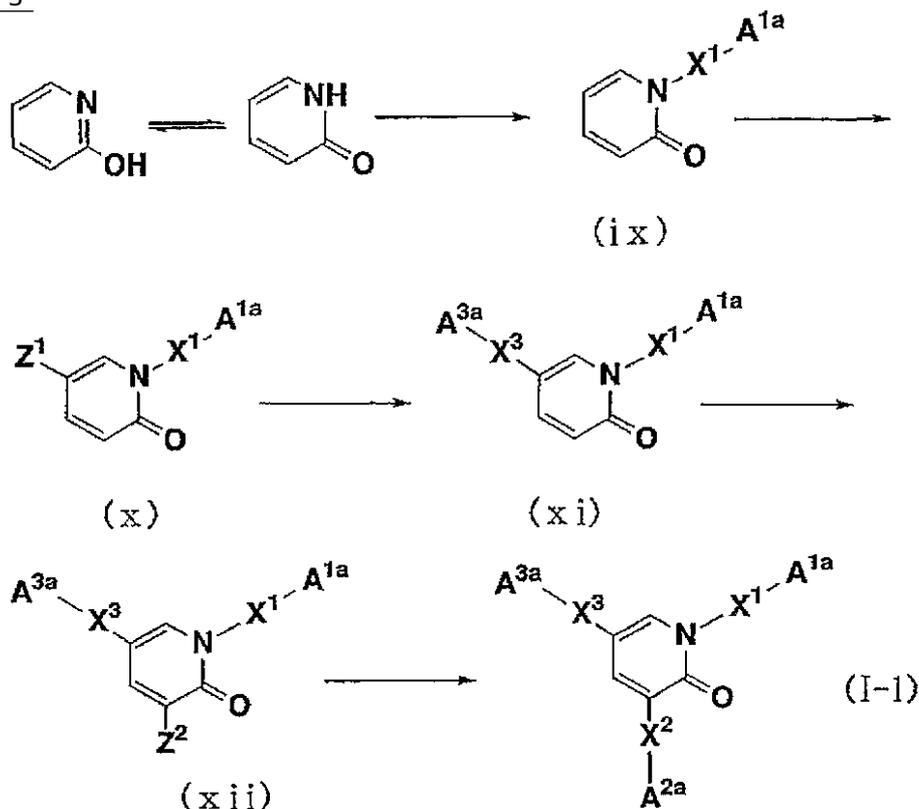
30

40

50

この際、使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等である。使用するパラジウム触媒は、通常特に限定されず、好ましくはテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム等の公知のパラジウム錯体があげられる。また、本反応は、溶媒存在下に行うことでより好ましい結果を得ることができ、用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン等である。反応温度は特に限定されないが、通常、室温ないし加熱還流下であり、好ましくは50ないし160である。その他にも、本発明にかかる化合物(I-1)は、A^{1a}導入後のピリドン化合物(viii)を有機ホウ素化合物もしくは有機金属試薬、好適にはボロン酸誘導体やスズ化合物あるいは亜鉛化合物等に導いて、当該誘導体をハロゲン化アリール誘導体との遷移金属触媒、好適にはパラジウム触媒を用いたカップリング反応に供することにより製造することもできる。

製造方法3



式中、X¹、X²、X³、A¹、A²、A³、Z¹およびZ²は前記定義と同意義を示し、本製造法においてA¹、A²およびA³の最も好適な基は、それぞれ置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である。本発明にかかる化合物(I-1)は、2-ヒドロキシピリジンにA¹、A²およびA³を導入することにより製造することもできる。化合物(ix)を製造する反応は、アリールボロン酸誘導体を銅化合物を用いたカップリング反応、ハロゲン化アリール誘導体とのウルマン反応あるいはハロゲン化アリール誘導体に対する置換反応に供することによって2-ヒドロキシピリジンにA¹を導入し、製造することができる。カップリング反応において使用するアリールボロン酸誘導体は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、反応を阻害しない限りにおいて特に限定されず、置換されていてもよいフェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入するA¹に対応する基をアリール基として有するアリールボロン酸誘導体を使用することができる。本反応は、塩基の存在下においても好ましい結果を得ることができ、この際、使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ピリジン、テトラメチルエチレンジアミン等である。使用する銅

化合物における好ましい例としては、酢酸銅、ジ- μ -ヒドロキソ-ビス〔(N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン)銅(II)]クロライド等があげられる。また、本反応は溶媒存在下に行うことが好ましく、使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等であり、さらに本反応は、酸素雰囲気下または空気気流中にて行うことが好ましく、良好な結果(反応時間短縮および収率向上等)を得ることができる。ウルマン反応は、通常、特に限定されないが炭酸カリウム、炭酸ナトリウムあるいは酢酸ナトリウム等の塩基存在下、銅あるいはヨウ化銅、塩化銅、臭化銅等の銅化合物を用い、60ないし加熱還流下、好ましくは100ないし200で行う。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、テトラリン、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン等である。ハロゲン化アリール誘導体との置換反応は、特に限定されないが炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムブトキシドあるいはカリウムブトキシド等の塩基を用い、テトラヒドロフランあるいはジメチルホルムアミド等の溶媒中、氷冷ないし加熱還流下、好ましくは室温ないし60で行う。化合物(x)に置換基Z¹を導入して化合物(x)を製造する反応は、通常、公知のハロゲン化法によって行うことができる。使用するハロゲン化剤は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には酢酸-臭素、N-ブロモスクシイミド等のプロモ化剤や、ヨウ素、N-ヨードスクシイミド等のヨウ素化剤等である。化合物(x)にA³を導入して化合物(x_i)を製造する反応は、化合物(x)を、遷移金属触媒を用いた有機金属試薬あるいは有機ホウ素化合物とのカップリング反応に、好ましくはアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体または塩基存在下でアリールボロン酸誘導体とパラジウム触媒を用いたカップリング反応に供することにより行うことができる。本反応において使用するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体は、通常特に限定されず、置換されていてもよいフェニルすず誘導体、置換されていてもよい複素環すず誘導体、置換されていてもよいフェニル亜鉛誘導体、置換されていてもよい複素環亜鉛誘導体、フェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入するA³に対応する基をアリール基として有するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体を使用することができる。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等である。使用するパラジウム触媒は、通常、特に限定されず、好ましくはテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム等の公知のパラジウム錯体があげられる。また、本反応は操作性・攪拌性の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン等である。反応温度は特に限定されず、通常、室温ないし加熱還流下であり、好ましくは50ないし160である。化合物(x_i)に置換基Z²を導入して化合物(x_{ii})を製造する反応は、通常、公知のハロゲン化法によって行うことができる。使用するハロゲン化剤は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には酢酸-臭素、N-ブロモスクシイミド等のプロモ化剤や、ヨウ素、N-ヨードスクシイミド等のヨウ素化剤等である。本発明にかかる化合物(I-1)を製造する最終工程は、化合物(x_{ii})を、遷移金属触媒を用いた有機金属試薬あるいは有機ホウ素化合物とのカップリング反応に、好ましくはアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体とのパラジウム触媒を用いたカップリング反応に供して、化合物(x_{iii})にA²を導入することにより行うことができる。使用するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、反応を阻害しない限りにおいて特に限定されず、置換されていてもよいフェニルすず誘導体、置換されていてもよい複素環すず誘導体、置換されていてもよいフェ

10

20

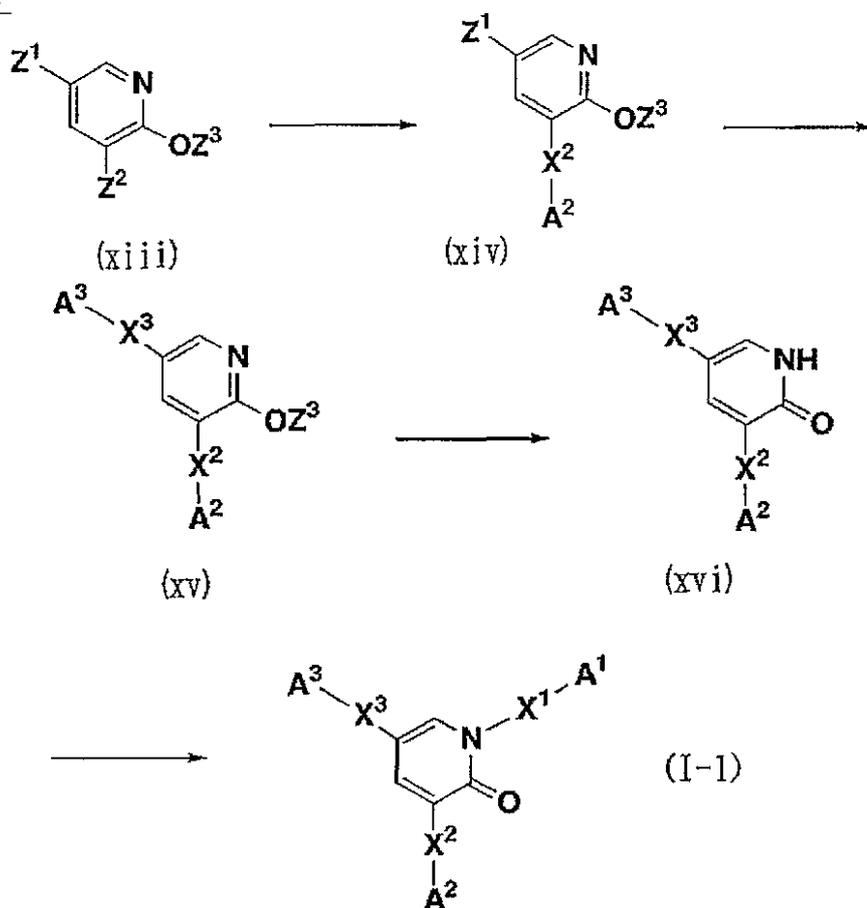
30

40

50

ニル亜鉛誘導体、置換されていてもよい複素環亜鉛誘導体、フェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入するA²に対応する基をアリール基として有するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体を使用することができる。この際、使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等である。使用するパラジウム触媒は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム等の公知のパラジウム錯体があげられる。また、本反応は、溶媒存在下に行うことでより好ましい結果を得ることができ、通常、用いる溶媒は特に限定されないが、好ましくはジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン等である。反応温度は特に限定されないが、通常、室温ないし加熱還流下であり、好ましくは50乃至160である。その他にも、本発明にかかる化合物(I-1)は、化合物(xiii)を有機ホウ素化合物もしくは有機金属試薬、好適にはボロン酸誘導体やすず化合物あるいは亜鉛化合物等に導いて、当該誘導体をハロゲン化アリール誘導体との遷移金属触媒、好適にはパラジウム触媒を用いたカップリング反応に供することにより製造することもできる。

製造方法4



式中、X¹、X²、X³、A¹、A²、A³、Z¹、Z²およびZ³は前記定義とそれぞれ同意義を示し、本製造法においてA¹、A²およびA³の最も好適な基は、それぞれ置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である。本発明にかかる化合物(I-1)は、置換基Z¹、Z²および-OZ³を有するピリジン化合物(xiii)にA¹、A²およびA³を導入することにより製造することもできる。化合物(xiii)にA²を導入して化合物(xiv)を製造する反応は、化合物(xiii)を遷移金属触媒を用いた有機金属試薬あるいは有機ホウ素化合物とのカップリング反応に、好ましくはアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体または塩基存在下でアリールボロン酸誘導体とパラジウム触媒を用いたカップリング反応に供する

ことにより行うことができる。本反応において使用するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、反応を阻害しない限りにおいて特に限定されず、置換されていてもよいフェニルすず誘導体、置換されていてもよい複素環すず誘導体、置換されていてもよいフェニル亜鉛誘導体、置換されていてもよい複素環亜鉛誘導体、フェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入するA²に対応する基をアリール基として有するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体を使用することができる。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等である。使用するパラジウム触媒は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム等の公知のパラジウム錯体があげられる。また、本反応は操作性・攪拌性の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン等がである。反応温度は特に限定されず、通常、室温ないし加熱還流下であり、好ましくは50乃至160である。化合物(xiv)にA³を導入して化合物(xv)を製造する反応は、化合物(xiv)を遷移金属触媒を用いた有機金属試薬あるいは有機ホウ素化合物とのカップリング反応に、好ましくはアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体または塩基存在下でアリールボロン酸誘導体とパラジウム触媒を用いたカップリング反応に供することにより行うことができる。本反応において使用するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、反応を阻害しない限りにおいて特に限定されず、好適には置換されていてもよいフェニルすず誘導体、置換されていてもよい複素環すず誘導体、置換されていてもよいフェニル亜鉛誘導体、置換されていてもよい複素環亜鉛誘導体、フェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入するA³に対応する基をアリール基として有するアリールすず誘導体、アリール亜鉛誘導体またはアリールボロン酸誘導体を使用することができる。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等である。使用するパラジウム触媒は、通常、特に限定されず、好ましくはテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム等の公知のパラジウム錯体があげられる。また、本反応は操作性・攪拌性の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン等がである。反応温度は特に限定されず、通常、室温ないし加熱還流下であり、好ましくは50乃至160である。Z³を脱保護してピリドン化合物(xvi)を製造する反応は、いくつかの公知の方法によって行うことができ、代表的な方法として、例えばProtecting groups in organic synthesis 2nd Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts (1991)に記載されている常法があげられる。本発明にかかる化合物(I-1)を製造する最終工程は、化合物(xvi)とアリールボロン酸誘導体とを銅化合物を用いたカップリング反応、ハロゲン化アリール誘導体とのウルマン反応あるいはハロゲン化アリール誘導体に対する置換反応に供することによってA¹を導入し、製造することができる。使用するアリールボロン酸誘導体は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されず、置換されていてもよいフェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入するA¹に対応する基をアリール基として有するアリールボロン酸誘導体を使用することができる。本反応は、塩基の存在下においても好ましい結果を得ることができ、この際、使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ピリジン、テトラメチルエチレンジアミン等である。使用する銅化合物における好ましい例として

10

20

30

40

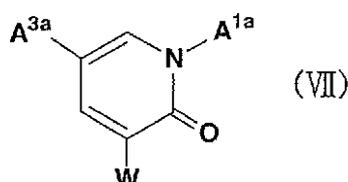
50

は、酢酸銅、ジ- μ -ヒドロキシ-ビス[(N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン)銅(II)]クロライド等があげられる。また、本反応は溶媒存在下に行うことが好ましく、使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等であり、さらに本反応は、酸素雰囲気下または空気気流中にて行うことが好ましく、良好な結果(反応時間短縮および収率向上等)を得ることができる。ウルマン反応は通常特に限定されないが炭酸カリウム、炭酸ナトリウムあるいは酢酸ナトリウム等の塩基存在下、銅あるいはヨウ化銅、塩化銅、臭化銅等の銅化合物を用い、60 から加熱還流下、好ましくは100乃至200で行う。使用する溶媒は、

出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、テトラリン、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン等である。ハロゲン化アリアル誘導体との置換反応は、特に限定されないが炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムブトキシドあるいはカリウムブトキシド等の塩基を用い、テトラヒドロフランあるいはジメチルホルムアミド等の溶媒中、氷冷ないし加熱還流下、好ましくは室温乃至60

10

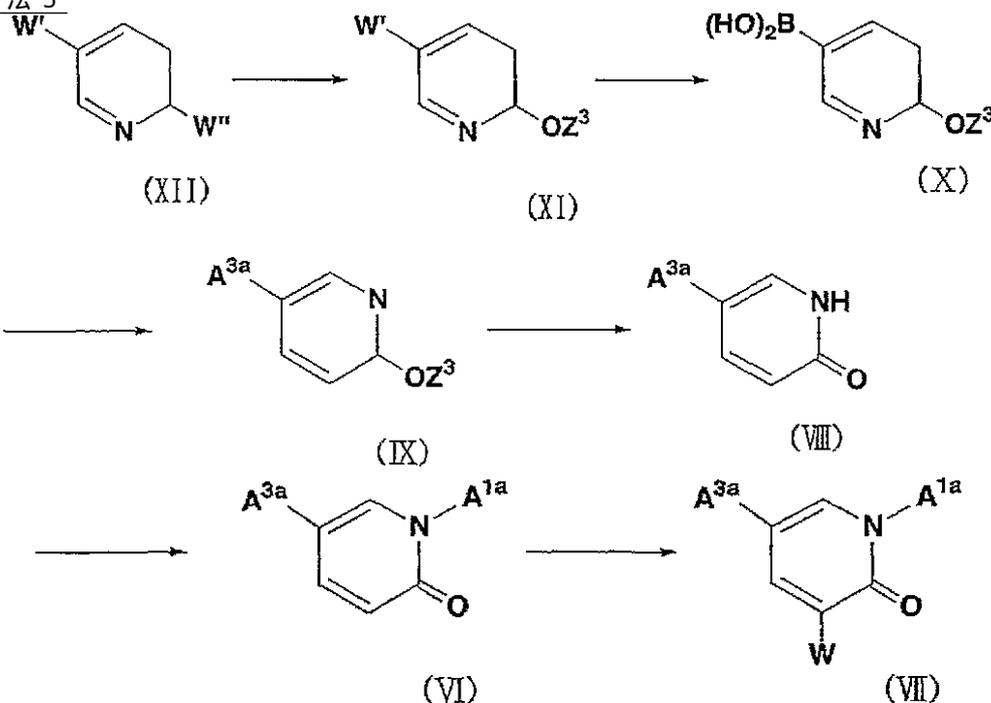
前記製造法において、式



20

[式中、A1aおよびA3a]で表わされる製造中間体は、以下の方法(製造方法5)でも製造することができる。

製造方法5



30

40

上記式中のW、W'およびW''は同一または相異なるハロゲン原子を示し、最も好適な原子は臭素原子である。

化合物(XII)は、公知の方法またはこれに準じた方法に従って容易に製造できるほか、市販物質として容易に入手することができる。化合物(XII)から化合物(XI)を製造する工程は、化合物(XII)と、式Z³OM[Mはアルカリ金属原子を示す]で表わされる塩基をを反応させる工程である。該塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはナトリウムアル

50

コキシドで、特にナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、等が好ましい。かかる場合、使用するアルコキシドに対応するアルコール中で反応に付するのが好ましく、例えばナトリウムメトキシドを用いる場合はメタノール中で、ナトリウムエトキシドを用いる場合は、等が好ましい。

化合物(XI)から化合物(X)を製造する工程は、化合物(XI)と、トリメトキシボランを塩基存在化で反応させる工程である。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはn-ブチルリチウム、等である。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、等のエーテル類である。塩基としてn-ブチルリチウムを用いる場合は、
10

化合物(x)から化合物(IX)を製造する工程は、化合物(x)と、導入する置換基A^{3a}に対応するハロゲノアリアルまたはハロゲノヘテロアリアルを、塩基およびパラジウム触媒存在化でカップリング反応に付し、化合物(IX)を製造する工程である。用いるパラジウム触媒は、特に限定されないが、好適な例をあげると、酢酸パラジウム/トリフェニルホスフィン触媒、等があげられる。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、等である。また、本工程は操作性・攪拌性の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、
20
好適には1,2-ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン等がである。反応温度は特に限定されず、通常、室温ないし加熱還流下であり、好ましくは50ないし160である。

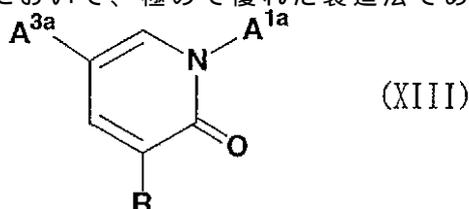
化合物(IX)から化合物(VIII)を製造する工程は、化合物(IX)のZ³を脱保護反応に付する工程である。本工程は、いくつかの公知の方法によって行うことができ、例えば化合物(IX)を酸(好適には塩酸、等)の存在化にて加熱還流する方法があげられ、その他、代表的な方法として、例えばProtecting groups in organic synthesis 2nd Edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts (1991)に記載されている常法があげられる。

化合物(VIII)から化合物(VI)を製造する工程は、化合物(VIII)と、式A^{1a}B(OH)₂で表わされるアリアルボロン酸誘導体を、銅化合物を用いたカップリング反応に付することによりA^{1a}を導入する工程である。使用するアリアルボロン酸誘導体は、通常特に限定されず、置換されていてもよいフェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体等、導入するA^{1a}に対応する基をアリアル基として有するアリアルボロン酸誘導体を使用することができる。本反応は、塩基の存在下においても好ましい結果を得ることができ、この際、使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には通常特に限定されず、好ましくはトリエチルアミン、ピリジン、テトラメチルエチレンジアミン等である。使用する銅化合物における好ましい例としては、酢酸銅、ジ-μ-ヒドロキソ-ビス[(N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン)銅(II)]クロライド等があげられる。また、本反応は溶媒存在下に行うことが好ましく、使用する溶媒は、
30
出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはN,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等であり、さらに本反応は、酸素雰囲気下または空気気流中にて行うことが好ましく、良好な結果(反応時間短縮および収率向上等)を得ることができる。
40

化合物(VI)から化合物(VII)を製造する工程は、化合物(VI)を、ハロゲン化反応に付する工程である。該ハロゲン化反応は、通常、公知のハロゲン化法により行うことができる。使用するハロゲン化剤は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には酢酸-臭素、N-ブロモスク
50

シイミド、等のプロモ化剤や、ヨウ素、N-ヨードスクシイミド、等のヨウ素化剤、等である。

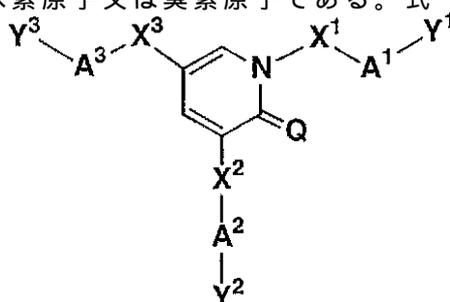
前記製造法5によれば、製造中間体(VI)および(VII)を高収率で製造することができる。また、当該製造法によって本発明にかかる化合物の製造中間体を製造すれば、最終生成物への銅化合物の混入を容易に防ぐことができ、安全性(毒性、等)の点を満足する本発明化合物を提供することができる。従って、当該製造法は、実験的にも工業的にも、収率および安全性の点において、極めて優れた製造法である。式



10

[式中、 A^{1a} および A^{3a} はそれぞれ同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示し；Rは水素原子またはハロゲン原子を示す。]で表わされる新規な化合物またはその塩は、本発明にかかる化合物(I)またはその塩の製造における製造中間体として有用である。前記式(XIII)において、 A^{1a} および A^{3a} における好適な例をあげると、同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジリル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、等があげられ、より好適な例としては、同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、チエニル基、フリル基、等である。また、Rにおける特に好適な例としては、水素原子又は臭素原子である。式

20



30

[式中、Q、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 A^1 、 A^2 および A^3 は前記定義に同意義を、 Y^1 、 Y^2 および Y^3 は同一または相異なる置換基をそれぞれ示し、 A^1 、 A^2 および A^3 における最も好適な基は、それぞれ置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である。]で表される本発明にかかる化合物における A^1 、 A^2 および A^3 上の置換基は種々の反応により変換することができる。その代表的な方法は、例えば以下の如くである。即ち、1) Y^1 、 Y^2 および/または Y^3 がニトロ基の場合、ニトロ基からの官能基変換としては種々の反応が知られており、その方法および変換による結果物は特に限定されないが、例えば還元反応によりアミン誘導体に変換する方法があげられる。還元条件は、通常特に限定されないが、好ましい条件としては鉄、亜鉛またはわずを酸性条件にて作用させる方法、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、プラチナあるいはそれらの錯体を触媒とする水素添加法等があげられる。本還元反応により生じたアミン誘導体を用いれば、さらにアミド化合物、カルバメート化合物、スルホンアミド化合物、ハロゲン化合物、置換アミン化合物等に容易に変換することができる。2) Y^1 、 Y^2 および/または Y^3 がアルコキシ基の場合、アルコキシ基からの官能基変換としては、例えば脱保護によりアルコール誘導体に変換方法があげられる。本法により生じたアルコール誘導体は、さらにカルボン誘導体との脱水縮合や酸クロライドとの反応によりエステル化合物に変換することができるし、光延反応やハロゲン化合物との縮合反応

40

50

によりエーテル化合物等に容易に変換することができる。3) Y^1 、 Y^2 および/または Y^3 がアルデヒド基の場合、アルデヒド基からの官能基変換としては種々の反応が知られており、その方法および変換による結果物は特に限定されないが、例えば酸化反応によりカルボン酸誘導体に変換する方法があげられる。本法により生じたカルボン酸誘導体は、さらに、公知の方法等によって容易にエステル化合物、ケトン化合物等に変換することができる。また、当該カルボン酸誘導体からは、還元反応によりアルコール誘導体を、還元的アミノ化反応によりアミン誘導体を、そして有機金属試薬の付加反応により2級アルコール化合物を、さらにはWittig反応により多様なアルキル誘導体等を容易に製造することができる。4) Y^1 、 Y^2 および/または Y^3 がハロゲン原子の場合、置換基としてのハロゲン原子の官能基変換法としては、例えば置換反応によりニトリル誘導体に変換

10

する。以上が本発明にかかる化合物(I)の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物は、塩や水和物を形成していてもよく、反応を阻害しないものであれば特に限定されるものではない。また、本発明に係る化合物(I)がフリー体として得られる場合、前記の化合物(I)が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。また、本発明に係る化合物(I)について得られる種々の異性体(例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回轉異性体、立体異性体、互変異性体、等)は、通常

20

の分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー(例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等)を用いることにより精製し、単離することができる。本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用される方法により製剤化することが可能で、好ましい剤形としては錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等があげられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば(1)大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；(2)流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；(3)ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；(4)セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；(5)シリコン樹脂；(6)シリコン油；(7)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルピタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルピタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；(8)ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；(9)エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；(10)グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルピトールなどの多価アルコール；(11)グルコース、ショ糖などの糖；(12)無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体；(13)精製水などがあげられる。1)賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；2)結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；3)崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリ

30

40

50

ン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；4)滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油、等；5)着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；6)矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等；7)抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、等、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

1)経口製剤は、本発明にかかる化合物またはその塩に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。2)錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。3)シロップ剤、注射用製剤、点眼剤、等の液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤、等と、

必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤、等を加えて、常法により製剤化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能で、また、注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。

また、4)外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤、等の成分を配合することもできる。

本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、薬剤に対する感受性差、疾患の具体的な種類、等に応じて異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約30 μ gないし10g、好ましくは100 μ gないし5g、さらに好ましくは100 μ gないし100mgを、注射投与で約30 μ gないし1g、好ましくは100 μ gないし500mg、さらに好ましくは100 μ gないし30mgをそれぞれ1回または数回に分けて投与する。

本発明により、優れたAMPA受容体および/またはカイニン酸受容体阻害作用を示し、かつ、医薬としても有用性が高い新規な化合物(I)を提供することができた。また、当該化合物またはその塩を製造するための有用な製造法および製造中間体を提供することができた。かかる製造法によれば、本発明にかかる化合物を高収率で得ることができ、また、安全性の高い化合物を得ることが可能である。本発明にかかる化合物(I)は、興奮性神経伝達物質の神経毒性を抑制し、医薬として優れた神経保護作用を発揮することができる。従って、本発明にかかる化合物は、各種神経疾患の治療・予防・改善剤として有用であり、例えば急性神経変性疾患(例えば脳血管障害急性期、くも膜下出血、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素もしくは低血糖による神経障害等)、慢性神経変性疾患(例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症等)、てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、痙性麻痺、痛み、神経痛、精神分裂病、不安、薬物依存症、嘔気、嘔吐、排尿障害、緑内障による視力障害、抗生物質による聴覚障害、食中毒、感染性脳脊髄炎(例えばHIV性脳脊髄炎)、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆や神経症状の治療・予防剤として有用である。また、本発明にかかる化合物は、脱髄性疾患の治療剤または予防剤として有用であり、特に例えば脳炎、急

10

20

30

40

50

性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、急性多発性根神経炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、Marchifava-Bignami病、中心性橋延髄崩壊症、視神経脊髄炎、デビック病、バ口病、HIV性ミエロパシー、HTLV性ミエロパシー、進行性多巣性白質脳症、二次性脱髄性疾患（CNSエリテマトーデス、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、乖離性脳血管炎、等）、等の治療剤または予防剤として有用である。

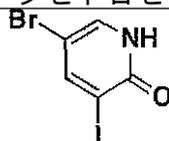
実施例

以下に示す参考例、実施例および試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれる。

10

参考例 1

5 - プロモ - 3 - ヨード - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン



2 - アミノ - 5 - プロモピリジン [CAS No . 1 0 7 2 - 9 7 - 5] 3 0 0 g を酢酸 1 0 0 0 m l 、水 2 0 0 m l の混合溶媒に溶解させ、攪拌下濃硫酸 3 0 m l を徐々に滴下した後、過ヨウ素酸水和物 7 9 . 1 g とヨウ素 1 7 6 g を加え、8 0 °C で 4 時間攪拌した。反応液に過ヨウ素酸水和物 4 0 g とヨウ素 2 2 g を加え、さらに 8 0 °C で 2 時間攪拌した。室温まで放冷した後、反応液を氷 3 0 0 0 m l に注ぎ、5 N 水酸化ナトリウム溶液にて pH 7 . 0 まで中和した。析出した結晶を濾取後、酢酸エチル・ジエチルエーテル混合溶媒に溶解させ、チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、1 N 水酸化ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して 2 - アミノ - 5 - プロモ - 3 - ヨードピリジン 3 9 2 g (収率 7 6 %) を得た。2 - アミノ - 5 - プロモ - 3 - ヨードピリジン 1 0 0 g を濃硫酸 3 0 0 m l に氷冷下徐々に加えた。反応混合液を室温にて 2 時間攪拌後、再び氷冷し亜硝酸ナトリウム 3 5 g を徐々に加え、3 昼夜室温攪拌した。反応液を氷 3 0 0 0 m l に注ぎ、水酸化ナトリウムで pH 4 . 0 まで中和し、生じた結晶を濾取後、水洗し、6 0 °C にて 1 昼夜温風乾燥して、標題化合物 1 0 2 g (定量的) を得た。

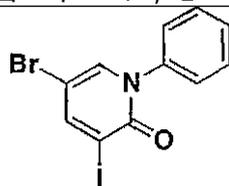
20

30

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 6 0 (d , 1 H) , 8 . 1 4 (d , 1 H) .

参考例 2

5 - プロモ - 1 - フェニル - 3 - ヨード - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン



40

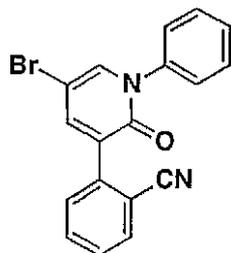
参考例 1 で得た 5 - プロモ - 3 - ヨード - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 1 0 . 0 g 、フェニルボロン酸 1 0 . 0 g 、酢酸銅 8 . 1 g をジクロロメタン 5 0 0 m l に懸濁させ、トリエチルアミン 1 5 m l を加えて、室温にて 5 昼夜攪拌した。反応液に水 2 0 0 m l 、アンモニア水 5 0 m l を加え、激しく攪拌した後、不溶物をセライト濾過にて除き、ジクロロメタン抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル・ヘキサンから再結晶して標題化合物 6 . 5 4 g (収率 5 2 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 3 4 - 7 . 3 8 (m , 2 H) , 7 . 4 4 - 7 . 5 2 (m , 3 H) , 7 . 5 3 (d , 1 H) , 8 . 1 0 (d , 1 H)

参考例 3

50

5 - ブロモ - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

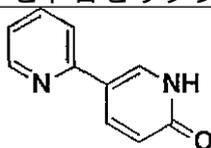


参考例 2 で得られた 5 - ブロモ - 1 - フェニル - 3 - ヨード - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 11.69 g、2 - (2 - シアノフェニル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボリネート 8.0 g、炭酸セシウム 16.0 g をジメチルホルムアミド 150 ml に懸濁させ、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 3.0 g を加えて、窒素雰囲気下 80 にて 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル系）で精製し、さらに酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して標題化合物 5.67 g（収率 52%）を得た。

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ; (ppm) 7.42 - 7.54 (m, 6 H) , 7.61 - 7.65 (m, 4 H) , 7.66 (d, 1 H) , 7.74 - 7.77 (m, 1 H) .

参考例 4

5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

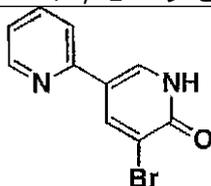


2 , 5 - ジブプロモピリジン [CAS No. 624 - 28 - 2] 400 g を 28% ナトリウムメトキシド - メタノール溶液 3.5 l に加え、60 にて 3 時間攪拌後放冷し、反応液を水 3 l に注いだ後、ジエチルエーテル 9 l にて抽出、飽和食塩水で 3 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジメチルホルムアミド 2 l に溶解させ、トリ - N - ブチル - (2 - ピリジル) ティン [CAS No. 59020 - 10 - 9] 900 g とテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 20 g を加え、窒素雰囲気下 120 にて 3 時間攪拌した。反応液を放冷し、水 3 l に注ぎ、ジエチルエーテル 10 l で抽出、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣に 48% 臭化水素水 800 ml を加え、110 にて 3 時間攪拌した。放冷後、反応液をジエチルエーテル 3 l で洗浄し、氷 2 l に注ぎ込み、5 N 水酸化ナトリウム溶液で pH 11.0 に調製した後、再びジエチルエーテル 3 l で洗浄した。水層を濃塩酸にて pH 7.0 に調製し、ジクロロメタンで抽出した。溶媒を減圧留去し得られた粗結晶をジエチルエーテル - ヘキサン混合溶媒にて洗い、標題化合物 201.5 g（収率 69%）を得た。

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ; (ppm) 6.72 (d, 1 H) , 7.20 (d d d, 1 H) , 7.50 - 7.54 (m, 1 H) , 7.73 (d t, 1 H) , 8.12 - 8.15 (m, 1 H) , 8.19 (d d, 1 H) , 8.60 - 8.64 (m, 1 H) .

参考例 5

3 - ブロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

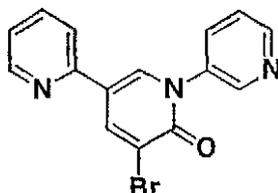


参考例 4 で得られた 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 2 0 1 . 5 g をジメチルホルムアミド 1 3 0 0 m l に溶解させ、N - ブロモスクシイミド 2 0 8 . 3 g を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を氷水 4 l に注ぎ、沈殿を濾取し、5 0 にて 2 昼夜温風乾燥して、標題化合物 2 3 0 g (収率 7 9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 2 1 - 7 . 2 6 (m , 1 H) , 7 . 5 2 (d , 1 H) , 7 . 7 5 (d t , 1 H) , 8 . 2 1 (d , 1 H) , 8 . 6 1 - 8 . 6 4 (m , 1 H) , 8 . 6 7 (d , 1 H) .

参考例 6

3 - ブロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

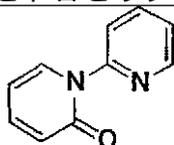


参考例 5 で得られた 3 - ブロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 1 8 . 7 5 g と 3 - ピリジンボロン酸 1 8 . 3 6 g にジクロロメタン 3 0 0 m l を加え、ジ - μ - ヒドロキソ - ビス [(N , N , N ' , N ' - テトラメチルエチレンジアミン) 銅 (I I)] クロライド 3 . 4 7 g を添加後、酸素雰囲気下 4 昼夜攪拌した。反応液を NH シリカゲルショートカラム (酢酸エチル溶出) で精製後、溶媒を減圧留去して生じた粗結晶をジエチルエーテルで洗い、標題化合物 2 4 . 2 6 g (収率 9 9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 2 3 - 7 . 2 6 (m , 1 H) , 7 . 4 7 - 7 . 5 1 (m , 1 H) , 7 . 5 2 - 7 . 5 6 (m , 1 H) , 7 . 7 7 (d t , 1 H) , 7 . 8 7 - 7 . 9 1 (m , 1 H) , 8 . 1 9 (d , 1 H) , 8 . 5 3 (d , 1 H) , 8 . 5 9 - 8 . 6 2 (m , 1 H) , 8 . 7 1 - 8 . 7 5 (m , 2 H) .

参考例 7

1 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

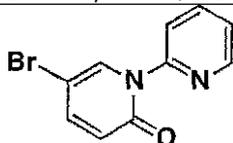


2 (1 H) - ピリドン 4 . 0 0 g 、 2 - ブロモピリジン 8 . 0 0 g のジメチルホルムアミド 2 5 m l 溶液に炭酸カリウム 3 . 8 0 g とヨウ化第一銅 0 . 5 1 g を加え、1 2 0 度 2 時間攪拌した。室温に戻した後、水を加え酢酸エチルで抽出、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 1) で精製して淡黄色ワックス状の標題化合物 1 . 5 8 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 6 . 3 1 (d t , 1 H) , 6 . 6 7 (d , 1 H) , 7 . 3 3 (d d d , 1 H) , 7 . 4 0 (d d d , 1 H) , 7 . 8 2 - 7 . 9 0 (m , 2 H) , 7 . 9 6 (d d , 1 H) , 8 . 5 7 (d d , 1 H) .

参考例 8

1 - (2 - ピリジル) - 5 - ブロモ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン



1 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 1 . 5 0 g のジメチルホルムアミド (1 5 m l) 溶液に N - ブロモコハク酸イミド 1 . 6 0 g を氷冷攪拌下、加えた。混合液を 2 時間室温で攪拌したのち、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカ

10

20

30

40

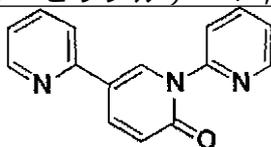
50

ゲルカラムクロマト（酢酸エチル／ヘキサン 1 : 3）で精製して淡褐色粉末の標題化合物 1.13 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 6.57 (d, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.85 (dt, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H).

参考例 9

1 - (2 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン



10

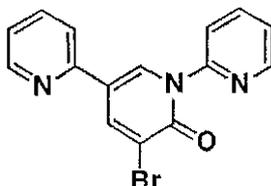
1 - (2 - ピリジル) - 5 - ブロモ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 0.10 g、2 - トリブチルスタニルピリジン 0.30 g のジメチルホルムアミド 2.5 ml 溶液にジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム 0.05 g を加え、130 で 2 時間撹拌した。室温に戻したのち、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル）で精製して淡黄色粉末の標題化合物 0.076 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 6.77 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.76 (dt, 1H), 7.87 (dt, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.60 - 8.65 (m, 2H), 8.67 (d, 1H).

20

参考例 10

1 - (2 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 3 - ブロモ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン



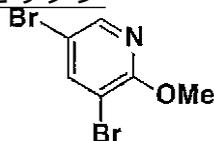
1 - (2 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 0.07 g のジメチルホルムアミド 2 ml 溶液に N - ブロモコハク酸イミド 0.07 g を氷冷撹拌下、加えた。混合液を 2 時間室温で撹拌したのち、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル／ヘキサン 3 : 1）で精製して淡褐色粉末の標題化合物 0.05 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6); (ppm) 7.33 (ddd, 1H), 7.58 (ddd, 1H), 7.83 - 7.88 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H), 8.07 (dt, 1H), 8.59 - 8.62 (m, 1H), 8.65 - 8.80 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.81 (d, 1H).

30

参考例 11

3, 5 - ジブロモ - 2 - メトキシピリジン



2, 3, 5 - トリブロモピリジン 30.0 g を 28% ナトリウムメトキシド 80 ml に氷冷下で加え 50 で 2 時間撹拌した。反応液を水で希釈しジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル／ヘキサン 1 : 20）で精製して標題化合物 18.5 g を得た。

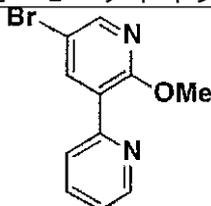
40

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 3.99 (s, 3H), 7.93 (d, 1H), 8.14 (d, 1H).

参考例 12

3 - (2 - ピリジル) - 5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン

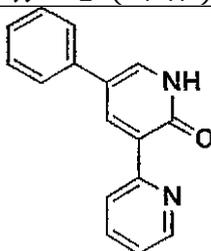


3, 5 - ジブロモ - 2 - メトキシピリジン 6.3 g、2 - トリブチルスタニルピリジン 8.1 g のジメチルホルムアミド 100 ml 溶液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 1.0 g を加え、窒素雰囲気下、120 で 2 時間攪拌した。室温に戻したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル / ヘキサン 1 : 3) で精製して淡黄色粉末の標題化合物 2.8 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 4.02 (s, 3H), 7.31 (dd, 1H), 7.80 (dt, 1H), 8.02 (ddd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.71 - 8.74 (m, 1H).

参考例 13

3 - (2 - ピリジル) - 5 - フェニル - 2 (1H) - ピリドン



3 - (2 - ピリジル) - 5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン 1.0 g、フェニルボロン酸 0.9 g、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 0.3 g、トリエチルアミン 2 ml の混合物をキシレン 30 ml 中、窒素雰囲気下 120 で 1.5 時間攪拌した。室温に戻して酢酸エチルで希釈したのち水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣に 47% 臭化水素酸を加え、70 に 1 時間加温した。反応液を氷冷し、水で希釈、炭酸カリウムで中和した。析出した沈殿物を濾取し、水、エーテルで洗浄後、風乾して淡黄色粉末の標題化合物 0.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$); (ppm) 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.43 (dd, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.82 - 7.90 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.64 - 8.69 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 12.30 (brs, 1H).

参考例 14

1 - フェニル - 3 - ニトロ - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン



(14a) 3 - ニトロ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロピリジン 5 g、フェニルボロン酸 7.14 g、酢酸銅 (I) 2.6 g、トリエチルアミン 9.9 ml、ピリジン 5.8 ml をテトラヒドロフラン 1

10

20

30

40

50

00 ml に加え一晩攪拌した。反応混合物はアンモニア水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥、濃縮後、エーテルに懸濁させ濾取し、標題化合物 4.71 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 6.39 (dd, 1H), 7.36 - 7.40 (m, 2H), 7.49 - 7.54 (m, 3H), 7.73 (dd, 1H), 8.38 (dd, 1H).

(14b) 5-ブロモ-3-ニトロ-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

3-ニトロ-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 1 g のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に N-ブロモスクシンイミド 988 mg を加え、室温で一晩攪拌し、さらに 50 で 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、析出物を濾取し、標題化合物 1.27 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.36 - 7.39 (m, 2H), 7.50 - 7.57 (m, 3H), 7.88 (d, 1H), 8.42 (d, 1H)

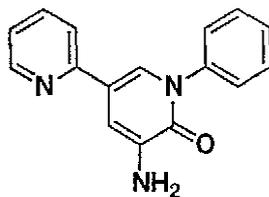
(14c) 3-ニトロ-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

5-ブロモ-3-ニトロ-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 1.27 g、2-トリ-n-ブチルスタニルピリジン 2.38 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 248 mg をキシレン 20 ml に加え、窒素雰囲気下 120 で一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル/ヘキサン系)で精製し、標題化合物 638 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.28 (ddd, 1H), 7.45 - 7.63 (m, 6H), 7.80 (dt, 1H), 8.61 (ddd, 1H), 8.63 (d, 1H), 9.03 (d, 1H).

参考例 15

3-アミノ-1-フェニル-5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン



3-ニトロ-1-フェニル-5-(ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 546 mg のエタノール溶液 20 ml に 10% パラジウム-炭素 100 mg を加え、水素雰囲気下一晩攪拌した。反応混合物はシリカゲル濾過をして濃縮し、標題化合物を 411 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 4.36 - 4.42 (m, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.44 - 7.54 (m, 6H), 7.61 (d, 1H), 7.70 (dt, 1H), 8.57 - 8.60 (m, 1H)

参考例 16

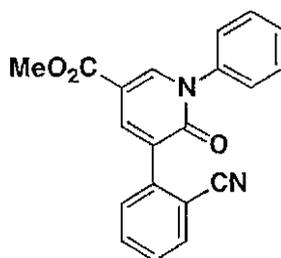
3-(2-シアノフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

10

20

30

40

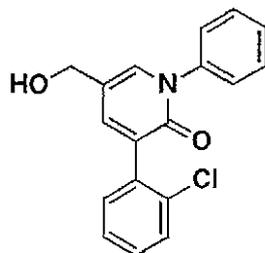


6 - ヒドロキシニコチン酸から公知の方法により合成される 5 - ブロモ 6 - ヒドロキシニコチン酸メチル 6 g とフェニルボロン酸 6 . 3 g をテトラヒドロフラン 2 0 0 m l に溶解し、酢酸銅 9 3 9 m g とピリジン 1 m l を加え、室温にて 3 晩攪拌した。反応液にアンモニア水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。固体として得られる残渣をジエチルエーテルで洗浄し、白色結晶の 3 - ブロモ - 5 - (メトキシカルボニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 7 . 3 5 g を得た。そのうち 5 g をジメチルホルムアミド 1 0 0 m l に溶解し、2 - (2 - シアノフェニル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサポリネート 4 . 6 g、炭酸セシウム 7 . 9 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 3 7 5 m g を加えて、窒素雰囲気下 1 4 0 °C にて 1 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製して、標題化合物を 3 . 2 3 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 3 . 8 9 (s , 3 H) , 7 . 4 2 - 7 . 5 5 (m , 6 H) , 7 . 6 1 - 7 . 6 6 (m , 2 H) , 7 . 7 5 (d d , 1 H) , 8 . 1 4 (d , 1 H) , 8 . 3 5 (d , 1 H) .

参考例 1 7

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - ヒドロキシメチル - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

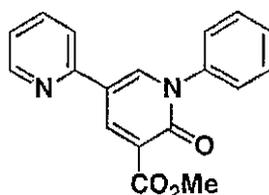


3 - ブロモ - 5 - メトキシカルボニル - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンと 2 - クロロフェニルボロン酸から参考例 3 の合成法に準じて合成される、3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メトキシカルボニル - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 3 6 m g をトルエン 2 0 m l に溶解し、- 7 8 °C に冷却した後に、ジイソプロピルアルミニウムヒドリド (1 . 5 M テトラヒドロフラン溶液) 0 . 1 m l を滴下した。- 7 8 °C から室温まで昇温しながら一晩時間攪拌した後、1 N 塩酸を加え攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製して、標題化合物を 1 2 m g 得た。 $^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 4 . 4 8 (s , 2 H) , 7 . 2 5 - 7 . 2 9 (m , 3 H) , 7 . 3 7 - 7 . 5 1 (m , 8 H) .

E S I - M a s s ; 3 1 2 [M ⁺ + H]

参考例 1 8

3 - メトキシカルボニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン



2 - ヒドロキシニコチン酸から公知の方法により合成される 5 - ブロモ 2 - ヒドロキシニコチン酸メチル 4 . 5 g とフェニルボロン酸 4 . 7 g をテトラヒドロフラン 200 ml に溶解し、酢酸銅 705 mg とピリジン 1 ml を加え、空気気流下室温にて 3 晩攪拌した。反応液にアンモニア水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。固体として得られる残渣をジエチルエーテルで洗浄し、白色結晶の 5 - ブロモ - 3 - メトキシカルボニル - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 3 . 59 g を得た。そのうち 3 . 2 g をジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、トリ - N - ブチル - (2 - ピリジル) ティン [C A S No . 59020 - 10 - 9] 7 . 7 g とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 240 mg を加え、窒素雰囲気下 110 °C にて 3 時間攪拌した。室温まで冷却したのち反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、NH シリカゲルおよびシリカゲル濾過した。濾液を減圧留去し析出した沈殿をエーテル、ヘキサンで洗浄後、乾燥して標題化合物 1 . 59 g を得た。

10

¹ H - NMR (400 MHz , C D C l ₃) ; (ppm) 3 . 95 (s , 3 H) , 7 . 22 (d d d , 1 H) , 7 . 42 - 7 . 54 (m , 5 H) , 7 . 62 (d t , 1 H) , 7 . 76 (t d , 1 H) , 8 . 52 (d , 1 H) , 8 . 58 (d d d , 1 H) , 8 . 85 (d , 1 H) .

20

参考例 19

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - ニトロ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン



30

(19 a) 5 - ニトロ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

参考例 14 - 1 と同様の方法により、2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロピリジン 5 g から、標題化合物を 5 . 93 g を得た。

¹ H - NMR (400 MHz , C D C l ₃) ; (ppm) 6 . 67 (d , 1 H) , 7 . 39 - 7 . 43 (m , 2 H) , 7 . 53 - 7 . 59 (m , 3 H) , 8 . 18 (d d , 1 H) , 8 . 68 (d d , 1 H) .

(19 b) 3 - ブロモ - 5 - ニトロ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

40

参考例 14 - 2 と同様の方法により、5 - ニトロ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 5 . 93 g から、表記化合物を 4 . 72 g を得た。

¹ H - NMR (400 MHz , C D C l ₃) ; (ppm) 7 . 38 - 7 . 42 (m , 2 H) , 7 . 54 - 7 . 58 (m , 3 H) , 8 . 59 - 8 . 61 (m , 1 H) , 8 . 66 - 8 . 68 (m , 1 H) .

(19 c) 5 - ニトロ - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

参考例 3 と同様の方法により、3 - ブロモ - 5 - ニトロ - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 3 g から、標題化合物 758 mg を得た。

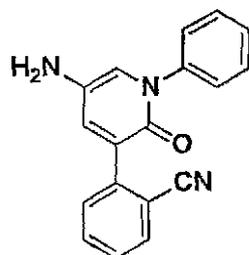
¹ H - NMR (400 MHz , C D C l ₃) ; (ppm) 7 . 47 - 7 . 63 (m , 7

50

H), 7.68 (dt, 1H), 7.80 (ddd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.78 (d, 1H).

参考例 20

5 - アミノ - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン



10

参考例 15 と同様の方法により、5 - ニトロ - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 708 mg から、標題化合物を 414 mg 得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 6.99 (d, 1H), 7.39 - 7.49 (m, 7H), 7.60 (dt, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.75 (d, 1H).

実施例 1

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

20

5 - プロモ - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 100 mg、2 - ニトロフェニルボロン酸 60 mg、炭酸セシウム 130 mg をジメチルホルムアミド 10 ml に懸濁させ、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 20 mg を加えて、窒素雰囲気下 120 °C にて 4 時間攪拌した。放冷後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン・酢酸エチル系）で精製して、標題化合物 35 mg を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.40 - 7.80 (m, 14H), 7.97 (dd, 1H).

30

実施例 2

5 - (2 - アミノフェニル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ニトロフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 32 mg を酢酸エチル 15 ml に溶解させ、10%パラジウム - カーボン（含水晶）5 mg を加えて、水素雰囲気下室温にて 15 分間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去して標題化合物 20 mg を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 3.95 (bs, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.80 (dt, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.17 (dt, 1H), 7.41 - 7.55 (m, 6H), 7.59 (d, 1H), 7.62 (dt, 1H), 7.74 - 7.82 (m, 2H), 7.88 (d, 1H).

40

実施例 3

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - メチルスルフォニルアミノフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

5 - (2 - アミノフェニル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 16 mg をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.05 ml とメタンサルフォニルクロライド 3 滴を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン・酢酸エチル系）で精製して、標題化合物 5 mg を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 2.19 (s, 3H), 6.88 - 6.95 (m, 1H), 7.08 - 7.15 (m, 1H), 7.38 - 7.55 (m, 8H), 7.61 (dt, 1H), 7.69 - 7.76 (m, 3H), 7.91 (d, 1H), 7.92 - 7.97 (m, 1H).

実施例 4

3 - (2 - クロロ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

参考例 6 と同様の方法に従って合成される 3 - ヨード - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 200 mg、2 - クロロ - 3 - ピリジルポロ酸 130 mg、炭酸セシウム 250 mg をジメチルホルムアミド 10 ml に懸濁させ、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 40 mg を加えて、窒素雰囲気下 100

10

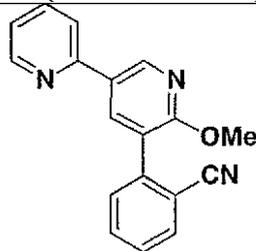
にて 3 時間撹拌した。放冷後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン・酢酸エチル系）で精製して、標題化合物 143 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.44 - 7.59 (m, 6H), 7.75 (dt, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.59 - 8.62 (m, 1H).

実施例 5

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 2 - メトキシピリジン

20



5 - (2 - ピリジル) - 3 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン 0.50 g、2 - (2 - シアノフェニル) - 1, 3, 2 - ジオキサボリネート 0.42 g、炭酸セシウム 0.82 g、ジメチルホルムアミド 20 ml の混合液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 0.15 g を加え、窒素雰囲気下、140 で 5 時間撹拌した。室温に冷却後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル / ヘキサン 1 : 3）で精製して淡黄色粉末の標題化合物 0.36 g を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); (ppm) 4.03 (3H, s), 7.24 - 7.28 (1H, m), 7.46 - 7.51 (1H, ddd), 7.57 (1H, dd), 7.65 - 7.69 (1H, ddd), 7.72 - 7.82 (3H, m), 8.31 (1H, d), 8.66 - 8.69 (1H, m), 8.83 (1H, d).

実施例 6

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 2 (1H) - ピリドン

40

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 2 - メトキシピリジン 0.20 g とヨウ化ナトリウム 0.12 g のアセトニトリル 10 ml 懸濁液にクロロトリメチルシラン 0.1 ml を加え、室温で 3 時間撹拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル / ヘキサン 1 : 1）で精製して淡黄色粉末の標題化合物 0.11 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz); (ppm) 7.26 - 7.30 (1H, ddd), 7.55 - 7.60 (1H, ddd), 7.66 (1H, dd), 7.74 - 7.79 (1H, ddd), 7.80 - 7.86 (1H, ddd), 7.89 - 7.94 (2H, m), 8.28 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.56 - 8.59

50

(1 H , m) .

実施例 7

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ
ピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 2 (1 H) - ピリドン 0 . 1 1 g
、フェニルボロン酸 0 . 1 2 g、酢酸銅 0 . 1 g、トリエチルアミン 0 . 3 m l の塩化メ
チレン 1 0 m l 懸濁液を室温で終夜撹拌した。濃アンモニウム水 5 m l、水 1 0 m l と酢
酸エチル 4 0 m l を加え、有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム
で乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル / ヘキサ
ン 1 : 2) で精製して淡黄色粉末の標題化合物 0 . 0 6 g を得た。

¹ H - NMR (DMSO - d₆ , 4 0 0 MHz) ; (ppm) 7 . 2 9 - 7 . 3 3 (1
H , m) , 7 . 4 8 - 7 . 6 3 (6 H , m) , 7 . 7 1 - 7 . 7 5 (1 H , d d) , 7 .
7 6 - 7 . 8 8 (2 H , m) , 7 . 9 2 - 7 . 9 5 (1 H , m) , 8 . 0 1 (1 H , d)
 , 8 . 4 8 (1 H , d) , 8 . 5 4 (1 H , d) , 8 . 5 8 - 8 . 6 1 (1 H , m) .

実施例 8

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ニトロフェニル) - 1
 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

実施例 7 と同様の方法に従って、標題化合物を得た。

¹ H - NMR (4 0 0 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 7 . 2 4 - 7 . 2 8 (m , 1
H) , 7 . 4 9 (d t , 1 H) , 7 . 6 3 - 7 . 8 1 (m , 6 H) , 7 . 9 5 - 7 . 9 8
(m , 1 H) , 8 . 3 1 - 8 . 3 7 (m , 3 H) , 8 . 4 5 (t , 1 H) , 8 . 6 0 - 8
 . 6 3 (m , 1 H) .

実施例 9

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - アミノフェニル) - 1
 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ニトロフェニル) - 1
 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 3 1 7 m g の 2 - プロパノール 1 0 m l と水 5 m l の
混合溶液に、鉄粉 1 8 0 m g 及び塩化アンモニア 3 4 2 m g を加え、4 時間還流した。反
応混合物を濃縮し、酢酸エチル - 水に分配し、有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシリ
カゲルカラムクロマト (酢酸エチル / ヘキサン系) で精製し、薄黄色固体の標題化合物 2
 3 5 m g を得た。

¹ H - NMR (4 0 0 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 3 . 8 4 (s , 2 H) , 6 .
7 5 (d d , 1 H) , 6 . 8 2 - 6 . 8 7 (m , 2 H) , 7 . 2 0 (d d , 1 H) , 7 .
2 6 - 7 . 3 0 (m , 1 H) , 7 . 4 5 (t d , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 6 5 (m , 2 H)
 , 7 . 7 2 - 7 . 8 0 (m , 3 H) , 8 . 2 9 (s , 2 H) , 8 . 5 6 - 8 . 6 1 (m
 , 1 H) .

実施例 1 0

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - メチルスルホニルアミ
ノフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - アミノフェニル) - 1
 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 3 1 m g のテトラヒドロフラン溶液 2 m l にトリエチ
ルアミン 0 . 2 m l 加え、氷冷下、メタンサルホン酸クロライド 0 . 1 m l を滴下し、1
 0 分間撹拌した。2 N - 水酸化ナトリウム 2 m l 加え、5 分間室温撹拌後、酢酸エチル -
水に分配し、有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチ
ル / ヘキサン系) で精製し、薄黄色アモルファスの標題化合物 3 8 m g を得た。

¹ H - NMR (4 0 0 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 7 . 2 2 - 7 . 3 1 (m , 3
H) , 7 . 3 6 (t , 1 H) , 7 . 4 3 (t , 1 H) , 7 . 4 6 (d d , 1 H) , 7 . 6
 1 (d t , 1 H) , 7 . 6 5 (t d , 1 H) , 7 . 7 3 - 7 . 7 8 (m , 3 H) , 8 . 2
 7 (d , 1 H) , 8 . 3 1 (d , 1 H) , 8 . 5 9 - 8 . 6 1 (m , 1 H) .

実施例 1 1

10

20

30

40

50

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - メチルアミノフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - アミノフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 50 mg の酢酸溶液 3 ml に、パラホルムアルデヒド 41 mg とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 119 mg 加え、室温で一晩攪拌した。重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル/ヘキサン系)で精製し、薄黄色固体の標題化合物 11 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 2.00 (s, 3H), 7.11 - 7.14 (m, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.44 - 7.49 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.66 (td, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 4H), 8.25 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.58 - 8.61 (m, 1H).

10

実施例 12

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ジメチルアミノフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - アミノフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 50 mg の酢酸溶液 3 ml に、パラホルムアルデヒド 41 mg とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 119 mg 加え、室温で6時間攪拌した。さらに、パラホルムアルデヒド 41 mg とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 119 mg 加え、一晩攪拌後、重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル/ヘキサン系)で精製し、薄黄色アモルファスの標題化合物 38 mg を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 2.99 (s, 6H), 6.77 - 6.80 (m, 3H), 7.18 - 7.21 (m, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 7.71 - 7.83 (m, 3H), 8.32 (s, 2H), 8.58 - 8.60 (m, 1H).

実施例 13

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - [3 - (5 - メトキシメチル - 2 - オキサゾリジノン - 3 - イル) - フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

30

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - アミノフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 38 mg のアセトニトリル溶液 6 ml に、グリシジルメチルエーテル 0.01 ml と過よう素酸マグネシウム 22 mg を加え、室温攪拌した。2時間後、さらにグリシジルメチルエーテル 0.01 ml と過よう素酸マグネシウム 22 mg を加え、1時間室温攪拌し、そのあと、50 で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル - 水に分配し、有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン 6 ml に溶解し、カルボニルジイミダゾール 32 mg を加え、2時間加熱還流した。酢酸エチル - 水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮後、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン系)で精製し、薄黄色固体の標題化合物 21 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 3.43 (s, 3H), 3.64 (dd, 2H), 3.97 (dd, 1H), 4.09 (t, 1H), 4.7 (ddd, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.29 (ddd, 1H), 7.46 (td, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.59 - 7.79 (m, 5H), 8.30 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.58 - 8.61 (m, 1H).

40

実施例 14

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

実施例 7 と同様の方法に従って、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 3.94 (s, 3H), 7.23 (ddd, 1H), 7.47 (td, 1H), 7.59 - 7.68 (m, 4H), 7

50

. 73 - 7.80 (m, 3H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.59 - 8.61 (m, 1H).

実施例 15

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - メチルアミノカルボニルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 10 mg を 40% メチルアミンのメタノール溶液 6 ml に加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、薄黄色固体の標題化合物 10 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 3.00 (d, 3H), 6.51 (br s, 1H), 7.23 (ddd, 1H), 7.47 (td, 1H), 7.58 - 7.68 (m, 4H), 7.73 - 7.80 (m, 3H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.59 - 8.61 (m, 1H).

実施例 16

3 - (2 - シアノ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

(ルート 1) 3 - (2 - クロロ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 281 mg をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、シアン化銅 170 mg を加え、130 にて 10 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、アンモニア水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製し、無色アモルファスの標題化合物 120 mg を得た。

(ルート 2) 参考例 6 と同様の方法に従って合成される 3 - プロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 2.9 g をキシレン 200 ml に溶解し、ビス(トリブチルスズ) 5 ml、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 400 mg を加え、140 にて 2 時間攪拌した。3 - プロモ - 2 - シアノピリジン 3.2 g とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 100 mg を加え、140 にて 2 時間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 1.0 g とヨウ化銅 800 mg を 1 時間おきに 4 回に分けて加えた後、3 - プロモ - 2 - シアノピリジン 2 g を加え、140 にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製し、無色アモルファスの標題化合物 1.8 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.24 (ddd, 1H), 7.47 - 7.57 (m, 6H), 7.63 (d, 1H), 7.68 (td, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.59 - 8.61 (m, 1H), 8.69 (dd, 1H).

ESI - Mass; 351 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 17

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

実施例 4 と同様の方法に従って、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 3.84 (s, 3H), 6.98 - 7.03 (m, 2H), 7.19 (ddd, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 2H), 7.40 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.51 (m, 2H), 7.53 - 7.57 (m, 1H), 7.72 (ddd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.57 - 8.61 (m, 1H).

実施例 18

10

20

30

40

50

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 440 mg を 4 % 臭化水素酸 5 ml に溶解し、1 時間加熱還流した。室温に放冷後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル系）で精製し、標題化合物 292 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 6.67 - 6.73 (m, 2H), 7.12 - 7.18 (m, 2H), 7.19 - 7.24 (m, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.47 - 7.53 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.57 - 8.62 (m, 1H).

10

実施例 19

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - ジメチルアミノエトキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 82 mg と N, N - ジメチルアミノエチルクロリド 57 mg をジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、60 にて炭酸カリウム 55 mg を加え一晩撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、NHシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル系）で精製し、標題化合物 27 mg を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 2.55 (s, 6H), 2.76 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 6.99 - 7.05 (m, 2H), 7.19 (ddd, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 2H), 7.39 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.51 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.72 (ddd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.57 - 8.61 (m, 1H).

実施例 20

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ホルミルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

30

実施例 7 と同様の方法に従って、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.24 (ddd, 1H), 7.48 (ddd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.66 (ddd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.75 - 7.82 (m, 3H), 7.84 - 7.88 (m, 1H), 8.00 (ddd, 1H), 8.05 - 8.08 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.59 - 8.62 (m, 1H), 10.08 (s, 1H).

実施例 21

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ヒドロキシメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ホルミルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 585 mg をメタノール 20 ml に溶解し、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム 260 mg を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、NHシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル - ジエチルエーテルから再結晶して標題化合物 320 mg を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$); (ppm) 4.60 (d, 2H), 5.37 (t, 1H), 7.29 - 7.33 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 2H), 7.48 - 7.55 (m, 2H), 7.59 (ddd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.83 (ddd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.57 - 8

50

. 6 1 (m , 1 H) .

実施例 2 2

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - シアノメチルフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 5 3 m g をテトラヒドロフラン 2 m l に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 6 0 m l およびメタンсульホニルクロライド 2 0 m l を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液にて希釈し、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮して得られる残渣をジメチルスルホキシド 1 m l に溶解し、シアン化ナトリウム 3 m g を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮して得られる粗結晶を酢酸エチル - ジエチルエーテル - ヘキサンから再結晶して標題化合物 1 2 m g を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 3 . 8 5 (s , 2 H) , 7 . 2 1 - 7 . 2 6 (m , 1 H) , 7 . 4 1 - 7 . 8 1 (m , 1 0 H) , 8 . 2 9 - 8 . 3 2 (m , 2 H) , 8 . 5 9 - 8 . 6 2 (m , 1 H) .

前記実施例 2 2 に同様にして以下の化合物を合成した。

実施例 2 3

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - アセチルアミノメチルフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

20

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 2 . 0 4 (s , 3 H) , 4 . 4 7 - 4 . 5 2 (m , 2 H) , 7 . 2 2 (d d d , 1 H) , 7 . 3 7 - 7 . 5 3 (m , 5 H) , 7 . 6 1 (d , 1 H) , 7 . 6 5 (d d d , 1 H) , 7 . 7 2 - 7 . 8 1 (m , 3 H) , 8 . 2 8 (d , 1 H) , 8 . 3 1 (d , 1 H) , 8 . 5 9 - 8 . 6 2 (m , 1 H) .

実施例 2 4

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - メチルスルホニルアミノメチルフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 2 . 9 1 (s , 3 H) , 4 . 3 6 (d , 2 H) , 5 . 0 0 - 5 . 0 6 (m , 1 H) , 7 . 2 2 (d d d , 1 H) , 7 . 4 3 - 7 . 4 9 (m , 3 H) , 7 . 5 0 - 7 . 5 5 (m , 2 H) , 7 . 6 1 (d d d , 1 H) , 7 . 6 4 (d d d , 1 H) , 7 . 7 3 - 7 . 7 9 (m , 3 H) , 8 . 2 8 - 8 . 3 1 (m , 2 H) , 8 . 6 0 (d d d , 1 H) .

30

実施例 2 5

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - アセトキシメチルフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 5 6 m g に無水酢酸 1 m l 、ピリジン 1 m l を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、NHシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製し、標題化合物 3 0 m g を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 2 . 1 3 (s , 3 H) , 5 . 1 8 (s , 2 H) , 7 . 2 3 (d d d , 1 H) , 7 . 4 4 - 7 . 5 6 (m , 5 H) , 7 . 6 0 - 7 . 6 7 (m , 2 H) , 7 . 7 3 - 7 . 8 1 (m , 3 H) , 8 . 3 0 - 8 . 3 3 (m , 2 H) , 8 . 5 9 - 8 . 6 2 (m , 1 H) .

実施例 2 6

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - メチルチオフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

実施例 7 と同様の方法に従って、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 2 . 5 3 (s , 1 H) , 7 .

50

2.1 - 7.24 (m, 1H), 7.36 - 7.79 (m, 10H), 8.28 - 8.32 (m, 2H), 8.59 - 8.61 (m, 1H).

実施例 27

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - メチルチオフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 50 mg の塩化メチレン溶液 4 ml に、氷冷下、70%メタクロロ過安息香酸 500 mg を少量ずつ 2 時間かけて加え攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチル - 水に分配し、有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製し、黄色固体の標題化合物 5 mg を得た

10

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 3.11 (s, 3H), 7.24 - 7.28 (m, 1H), 7.50 (dt, 1H), 7.61 - 7.82 (m, 7H), 8.20 (d, 2H), 8.30 - 8.33 (m, 2H), 8.60 - 8.63 (m, 1H).

実施例 28

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ホルミルチオフェン - 3 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

実施例 1 に従って、標題化合物を得た。

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.29 (d, 1H), 7.42 - 7.57 (m, 6H), 7.65 (dt, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.77 - 7.82 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 10.10 (s, 1H).

20

実施例 29

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ジエチルアミノメチルチオフェン - 3 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ホルミルチオフェン - 3 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 20 mg、2 M ジエチルアミン - テトラヒドロフラン溶液 0.1 ml、酢酸 0.1 ml のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液を室温で 15 分攪拌した後、トリアセトキシホウ酸ナトリウム 20 mg を加え、3 時間さらに攪拌した。2 N 水酸化ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を NH - シリカゲルカラムクロマトで精製して白色粉末の標題化合物 15 mg を得た。

30

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 1.38 (t, 6H), 2.99 - 3.20 (m, 4H), 4.57 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.40 - 7.58 (m, 8H), 7.60 - 7.67 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.87 (d, 1H).

実施例 30

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ヒドロキシメチルチオフェン - 3 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ホルミルチオフェン - 3 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 10 mg のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液にトリアセトキシホウ酸ナトリウム 10 mg を加え、1 時間攪拌した。10%炭酸ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を NH - シリカゲルカラムクロマトで精製して白色粉末の標題化合物 8 mg を得た。

40

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 4.86 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 6H), 7.60 - 7.65 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.76 - 7.79 (dd, 1H), 7.81 - 7.84 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H).

MS (ESI): 385 (MH⁺)

50

実施例 3 1

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - ベンジル - 1 , 2 - ジヒドロ
ピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 2 (1 H) - ピリドン 4 6 m g とベンジルアルコール 3 6 m g およびトリフェニルホスフィン 8 8 m g をテトラヒドロフラン 2 m l に溶解し、氷冷下ジエチルアゾジカルボキシレート 4 0 % トルエン溶液 1 4 7 m g を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製し、標題化合物 1 2 m g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 5 . 3 3 (s , 2 H) , 7 . 1 8 (d d d , 1 H) , 7 . 3 1 - 7 . 4 0 (m , 3 H) , 7 . 4 2 - 7 . 4 8 (m , 3 H) , 7 . 5 3 (d d , 1 H) , 7 . 6 4 (d d d , 1 H) , 7 . 6 8 - 7 . 7 9 (m , 3 H) , 8 . 1 8 (d , 1 H) , 8 . 3 0 (d , 1 H) , 8 . 5 6 - 8 . 6 0 (m , 1 H) .

10

実施例 3 2

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1 , 2 -
ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - プロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 5 . 3 9 g をジメチルホルムアミド 2 0 0 m l に溶解し、炭酸セシウム 6 . 4 2 g 、 2 - (2 - シアノフェニル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボリナン 3 . 6 9 g 、 テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 9 4 9 m g を加え、1 2 0 にて 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製し、無色アモルファスの標題化合物 4 . 8 g を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 2 2 - 7 . 2 6 (m , 1 H) , 7 . 4 6 - 7 . 5 2 (m , 2 H) , 7 . 6 2 (d t , 1 H) , 7 . 6 6 (t d , 1 H) , 7 . 7 4 - 7 . 8 1 (m , 3 H) , 7 . 9 7 (d d d , 1 H) , 8 . 3 2 (s , 2 H) , 8 . 6 1 (d d d , 1 H) , 8 . 7 2 (d d , 1 H) , 8 . 8 0 - 8 . 8 1 (m , 1 H) .

E S I - M a s s ; 3 5 1 [M ⁺ + H]

30

前記実施例 1 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 3 3

3 - (2 - ピリジル) - 5 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ
ピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ; (p p m) 7 . 3 5 - 7 . 4 0 (1 H , m) , 7 . 4 9 - 7 . 6 4 (5 H , m) , 7 . 7 7 - 7 . 8 1 (2 H , m) , 7 . 8 6 (1 H , d t) , 7 . 9 6 (1 H , d) , 8 . 2 2 (1 H , d) , 8 . 5 1 (1 H , d) , 8 . 6 6 - 8 . 7 1 (2 H , m) .

実施例 3 4

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (3 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ
ピリジン - 2 - オン

40

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 3 8 (d d , 1 H) , 7 . 4 5 - 7 . 5 8 (m , 6 H) , 7 . 6 5 (d d d , 1 H) , 7 . 7 2 (d , 1 H) , 7 . 7 7 - 7 . 8 6 (m , 3 H) , 7 . 9 4 (d , 1 H) , 8 . 6 0 (d d , 1 H) , 8 . 7 9 (d , 1 H) .

実施例 3 5

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (4 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ
ピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 4 4 (d d , 2 H) , 7 . 4 6 - 7 . 5 8 (m , 6 H) , 7 . 6 6 (d d d , 1 H) , 7 . 8 1 (d d , 2 H) ,

50

7.84 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.66 (dd, 2H).

実施例 36

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.26 - 7.59 (m, 7H), 7.62 - 7.72 (m, 3H), 7.76 - 7.80 (m, 2H), 7.82 - 7.84 (m, 1H), 7.86 - 7.88 (m, 2H).

ESI - Mass; 374 [M⁺ + H]

実施例 37

3, 5 - ジフェニル - 1 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

10

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆); (ppm) 7.36 - 7.40 (3H, m), 7.41 - 7.47 (4H, m), 7.52 - 7.56 (2H, m), 7.74 - 7.78 (2H, m), 7.84 - 7.90 (2H, m), 7.98 - 8.01 (1H, m), 8.11 (1H, d), 8.61 - 8.63 (1H, m).

実施例 38

3 - フェニル - 5 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆); (ppm) 7.34 - 7.40 (2H, m), 7.40 - 7.50 (3H, m), 7.53 (2H, dd), 7.67 (1H, dt), 7.75 - 7.81 (2H, m), 7.83 (1H, d), 7.88 (1H, dt), 8.02 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.59 - 8.62 (1H, m).

20

実施例 39

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - フェニル - 1 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆); (ppm) 7.33 - 7.40 (2H, m), 7.41 - 7.50 (3H, m), 7.54 - 7.59 (2H, m), 7.65 (1H, dt), 7.75 (1H, dd), 7.80 (1H, dd), 7.88 (1H, dt), 7.96 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.60 - 8.64 (1H, m).

30

実施例 40

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆); (ppm) 7.36 - 7.40 (1H, m), 7.45 - 7.51 (2H, m), 7.61 - 7.66 (1H, m), 7.66 - 7.71 (2H, m), 7.75 - 7.80 (3H, m), 7.86 - 7.91 (2H, m), 8.05 - 8.09 (1H, m), 8.34 (1H, d), 8.59 - 8.62 (1H, m).

実施例 41

3 - (2 - シアノフェニル) - 1, 5 - ジフェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

40

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.41 - 7.56 (m, 10H), 7.63 (td, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.77 - 7.82 (m, 2H), 7.98 (d, 1H).

ESI - Mass; 349 [M⁺ + H]

実施例 42

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 3.88 (s, 3H), 6.95 - 7.04 (m, 3H), 7.29 - 7.54 (m, 7H), 7.58 - 7.64 (

50

m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.74 - 7.79 (m, 2H), 7.95 (d, 1H).

実施例 43

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.92 (d, 1H), 7.00 - 7.02 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.40 - 7.59 (m, 6H), 7.60 - 7.68 (m, 2H), 7.76 - 7.79 (m, 1H), 7.82 - 7.86 (m, 1H), 7.97 (d, 1H).

10

実施例 44

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.24 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.43 - 7.56 (m, 6H), 7.63 (dt, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.76 - 7.81 (m, 2H), 7.96 (d, 1H).

実施例 45

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.16 (ddd, 1H), 7.23 (dt, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 6H), 7.60 - 7.67 (m, 2H), 7.74 - 7.81 (m, 3H), 7.92 (dd, 1H).

20

実施例 46

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (チオフェン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.07 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.25 - 7.28 (m, 1H), 7.43 - 7.56 (m, 6H), 7.64 (dt, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.74 - 7.80 (m, 2H), 7.93 (d, 1H).

30

実施例 47

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - フェニル - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆); (ppm) 7.32 - 7.39 (1H, m), 7.41 - 7.47 (2H, m), 7.52 - 7.7.65 (2H, m), 7.73 - 7.80 (4H, m), 7.94 (1H, d), 8.06 - 8.11 (1H, m), 8.20 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.68 (1H, dd), 8.83 (1H, d).

実施例 48

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (3 - フルフリル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 6.55 (dd, 1H), 7.42 - 7.56 (m, 7H), 7.58 (d, 1H), 7.60 - 7.67 (m, 2H), 7.74 - 7.79 (m, 2H), 7.82 (d, 1H).

40

実施例 49

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - フルフリル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.12 - 7.24 (m, 2H), 7.42 - 7.55 (m, 6H), 7.58 - 7.65 (m, 3H), 7.66 (

50

d, 1 H), 7.74 - 7.77 (m, 2 H).

実施例 50

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2, 4 - ジメトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 4.03 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 7.42 - 7.57 (m, 5 H), 7.60 - 7.70 (m, 3 H), 7.75 - 7.80 (m, 2 H), 7.86 (d, 1 H), 8.29 (s, 1 H).

実施例 51

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (3 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 3.92 (s, 3 H), 7.30 - 7.34 (m, 1 H), 7.44 - 7.58 (m, 6 H), 7.65 (ddd, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.77 - 7.84 (m, 2 H), 7.95 (d, 1 H), 8.28 - 8.33 (m, 1 H), 8.36 - 8.40 (m, 1 H).

10

実施例 52

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 3.89 (s, 3 H), 7.00 (d, 1 H), 7.03 - 7.08 (ddd, 1 H), 7.35 - 7.40 (m, 2 H), 7.46 - 7.51 (ddd, 1 H), 7.63 - 7.72 (m, 2 H), 7.72 (d, 1 H), 7.77 - 7.80 (dd, 1 H), 7.82 - 7.88 (m, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 8.47 - 8.52 (d, 1 H), 8.75 - 8.80 (m, 1 H), 8.96 (brs, 1 H).

20

実施例 53

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - [2 - メトキシ - 5 - (2 - シアノフェニル)] - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 3.97 (s, 3 H), 7.12 (d, 1 H), 7.41 - 7.50 (m, 2 H), 7.54 - 7.62 (m, 3 H), 7.62 - 7.68 (ddd, 2 H), 7.70 - 7.80 (m, 4 H), 8.03 (d, 1 H), 8.32 - 8.38 (m, 1 H), 8.71 - 8.76 (m, 1 H), 8.93 (brs, 1 H).

30

実施例 54

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 2.56 (s, 3 H), 7.42 - 7.70 (m, 10 H), 7.71 - 7.78 (m, 2 H), 7.89 - 7.93 (m, 1 H), 8.46 - 8.54 (m, 1 H).

前記実施例 4 と同様またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 55

3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): (ppm) 3.76 (3 H, s), 7.00 (1 H, dt), 7.09 (1 H, d), 7.25 - 7.40 (3 H, m), 7.46 - 7.60 (4 H, m), 7.76 - 7.84 (2 H, m), 7.94 (1 H, d), 8.23 (1 H, d), 8.38 (1 H, d), 8.55 - 8.58 (1 H, m).

40

実施例 56

3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz): (ppm) 3.82 (3 H, s), 6.97 - 7.05 (2 H, m), 7.16 - 7.23 (2 H, m), 7.24 - 7.32 (

50

1 H, m), 7.36 (1 H, dt), 7.44 (1 H, dd), 7.50 - 7.66 (2 H, m), 7.74 - 7.90 (1 H, m), 8.02 - 8.08 (1 H, m), 8.18 - 8.45 (2 H, m), 8.58 - 8.64 (1 H, m).

実施例 57

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz): (ppm) 6.76 - 6.81 (2 H, m), 6.86 - 6.91 (1 H, m), 7.17 - 7.22 (2 H, m), 7.26 - 7.75 (5 H, m), 7.61 (1 H, d), 7.78 - 7.86 (1 H, m), 8.11 (1 H, d), 8.41 (1 H, brs), 8.60 - 8.64 (1 H, m).

10

実施例 58

3 - (2 - メトキシカルボニルフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): (ppm) 3.65 (3 H, s), 7.28 - 7.32 (1 H, m), 7.47 - 7.71 (8 H, m), 7.78 - 7.86 (2 H, m), 8.01 - 8.20 (1 H, m), 8.33 (1 H, d), 8.42 (1 H, d), 8.58 - 8.60 (1 H, m).

実施例 59

3 - (3 - メチルアミノカルボニルフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

20

¹H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): (ppm) 2.65 (3 H, d), 7.26 - 7.31 (1 H, m), 7.40 - 7.45 (1 H, m), 7.46 - 7.53 (5 H, m), 7.53 - 7.59 (2 H, m), 7.80 - 7.86 (1 H, m), 7.96 (1 H, d), 8.06 - 8.12 (1 H, m), 8.22 (1 H, d), 8.37 (1 H, d), 8.57 - 8.60 (1 H, m).

実施例 60

3 - (2 - トルイル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): (ppm) 2.24 (3 H, s), 7.22 - 7.34 (4 H, m), 7.47 - 7.60 (5 H, m), 7.78 - 7.84 (1 H, m), 7.99 (1 H, d), 8.21 - 8.24 (1 H, m), 8.44 - 8.47 (1 H, m), 8.55 - 8.59 (1 H, m).

30

実施例 61

3 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): (ppm) 7.28 - 7.32 (1 H, m), 7.35 - 7.40 (1 H, m), 7.41 - 7.47 (2 H, m), 7.49 - 7.54 (2 H, m), 7.56 - 7.60 (3 H, m), 7.76 - 7.86 (3 H, m), 8.02 (1 H, dd), 8.42 (1 H, d), 8.44 (1 H, d), 8.58 - 8.61 (1 H, m).

40

実施例 62

3 - (2 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): (ppm) 7.29 - 7.40 (2 H, m), 7.50 - 7.63 (5 H, m), 7.80 - 7.88 (2 H, m), 7.99 (1 H, d), 8.50 (1 H, d), 8.54 (1 H, d), 8.62 - 8.66 (1 H, m), 8.70 - 8.74 (1 H, m), 9.31 (1 H, d).

実施例 63

3 - (3 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): (ppm) 7.24 (ddd, 1H), 7.46 - 7.66 (m, 8H), 7.78 (td, 1H), 8.10 (dt, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.61 - 8.63 (m, 1H).

実施例 64

3 - (4 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): (ppm) 7.22 - 7.26 (m, 1H), 7.47 - 7.60 (m, 6H), 7.70 - 7.78 (m, 3H), 7.95 - 7.98 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.61 - 8.63 (m, 1H).

10

実施例 65

3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): (ppm) 7.21 - 7.36 (m, 3H), 7.47 - 7.76 (m, 5H), 7.58 - 7.60 (m, 1H), 7.71 - 7.75 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 8.23 - 8.26 (m, 2H), 8.60 - 8.63 (m, 1H).

ESI - Mass; 359 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 66

20

3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): (ppm) 7.22 (ddd, 1H), 7.37 - 7.41 (m, 2H), 7.44 - 7.60 (m, 5H), 7.72 - 7.80 (m, 3H), 8.12 - 8.16 (m, 1H), 8.21 - 8.25 (m, 2H), 8.62 (ddd, 1H).

ESI - Mass; 359 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 67

3 - (3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): (ppm) 7.22 - 7.25 (m, 1H), 7.33 - 7.37 (m, 1H), 7.45 - 7.57 (m, 5H), 7.59 - 7.61 (m, 1H), 7.56 (td, 1H), 8.24 - 8.27 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.59 (dd, 1H), 8.61 - 8.63 (m, 1H), 8.95 - 8.96 (m, 1H).

ESI - Mass; 326 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 68

3 - (2 - アミノカルボニル - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): (ppm) 5.46 (brs, 1H), 7.19 (ddd, 1H), 7.39 - 7.53 (m, 6H), 7.55 - 7.58 (m, 1H), 7.58 (brs, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.59 (ddd, 1H).

40

実施例 69

3 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): (ppm) 3.84 (s, 3H), 6.92 (ddd, 1H), 7.20 (ddd, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.42 - 7.55 (m, 6H), 7.57 - 7.59 (m, 1H), 7.73 (td,

50

1 H), 8.23 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.60 (ddd, 1H).
ESI-Mass; 355 [M⁺ + H]

実施例 70

3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): (ppm) 3.85 (s, 3H), 6.94 - 6.98 (m, 2H), 7.20 (ddd, 1H), 7.42 - 7.55 (m, 5H), 7.57 - 7.60 (m, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.77 - 7.8 (m, 2H), 8.18 - 8.20 (m, 2H), 8.59 - 8.20 (m, 1H).
ESI-Mass; 355 [M⁺ + H]

10

実施例 71

3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): (ppm) 7.13 - 7.22 (m, 3H), 7.31 - 7.59 (m, 7H), 7.66 (td, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.58 - 8.60 (m, 1H).

実施例 72

3 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): (ppm) 7.03 - 7.08 (m, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.35 - 7.63 (m, 9H), 7.74 (td, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.59 - 8.62 (m, 1H).

20

実施例 73

3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): (ppm) 7.08 - 7.14 (m, 2H), 7.21 (ddd, 1H), 7.44 - 7.60 (m, 6H), 7.74 (td, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.60 - 8.62 (m, 1H).

30

実施例 74

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): (ppm) 3.84 (s, 3H), 6.96 - 7.01 (m, 1H), 7.04 - 7.11 (m, 2H), 7.17 - 7.23 (m, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 2H), 7.54 - 7.58 (m, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.57 - 8.62 (m, 1H).

実施例 75

3 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): (ppm) 3.93 (s, 6H), 6.93 (d, 1H), 7.19 - 7.23 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.41 - 7.57 (m, 6H), 7.58 - 7.60 (m, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.60 - 8.62 (m, 1H).
ESI-Mass; 385 [M⁺ + H]

40

実施例 76

3 - (2 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): (ppm) 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 7.44 - 7.56 (m, 5 H), 7.56 - 7.60 (m, 1 H), 7.75 (td, 1 H), 8.19 - 8.21 (m, 1 H), 8.26 (ddd, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.34 (t, 1 H), 8.59 - 8.61 (m, 1 H).

ESI - Mass; 344 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 77

3 - (4 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): (ppm) 3.98 (s, 3 H), 6.80 (d, 1 H), 7.22 (ddd, 1 H), 7.44 - 7.59 (m, 6 H), 7.72 - 7.77 (m, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 8.21 (s, 2 H), 8.50 - 8.52 (m, 1 H), 8.59 - 8.62 (m, 1 H).

ESI - Mass; 356 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 78

3 - (6 - シアノ - 2 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): (ppm) 7.30 - 7.34 (ddd, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 1 H), 7.57 - 7.62 (m, 4 H), 7.62 - 7.66 (dd, 1 H), 7.82 - 7.87 (ddd, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 8.39 - 8.43 (dd, 1 H), 8.59 - 8.62 (m, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.94 - 8.96 (dd, 1 H).

実施例 79

3 - (6 - シアノ - 2 - ピリジル) - 5 - フェニル - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): (ppm) 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.72 - 7.76 (dd, 2 H), 8.07 - 8.11 (m, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.34 (d, 1 H), 8.42 (dd, 1 H), 8.68 - 8.71 (dd, 1 H), 8.82 - 8.84 (dd, 1 H), 8.93 - 8.86 (dd, 1 H).

実施例 80

3 - (2 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): (ppm) 3.85 (s, 3 H), 6.99 - 7.10 (m, 3 H), 7.20 - 7.31 (m, 2 H), 7.40 - 7.47 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.76 (ddd, 1 H), 8.18 - 8.23 (m, 1 H), 8.23 - 8.32 (m, 2 H), 8.32 - 8.37 (m, 1 H), 8.58 - 8.64 (m, 1 H).

実施例 81

3 - (2 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): (ppm) 3.98 (s, 3 H), 6.96 (dd, 1 H), 7.18 - 7.22 (m, 1 H), 7.44 - 7.59 (m, 6 H), 7.74 (dt, 1 H), 7.90 (dd, 1 H), 8.17 (dd, 1 H), 8.25 - 8.28 (m, 2 H), 8.58 - 8.61 (m, 1 H).

実施例 82

3 - (2 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): (ppm) 7.18 - 7.30 (m, 4 H), 7.46 - 7.52 (m, 2 H), 7.58 (d, 1 H), 7.76 (ddd, 1

10

20

30

40

50

H), 8.20 - 8.27 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.31 - 8.35 (m, 1H), 8.59 - 8.64 (m, 1H).

実施例 83

3 - (2 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz): (ppm) 7.25 - 7.32 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.79 (ddd, 1H), 8.16 - 8.22 (m, 1H), 8.24 - 8.27 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.34 - 8.37 (m, 1H), 8.61 - 8.64 (m, 1H), 9.01 (s, 2H), 9.32 (s, 1H).

10

実施例 84

3 - (2 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - メチルチオフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz): (ppm) 2.53 (s, 3H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.36 - 7.43 (m, 4H), 7.57 (d, 1H), 7.75 (td, 1H), 8.19 - 8.27 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.33 (t, 1H), 8.59 - 8.61 (m, 1H).

ESI - Mass; 390 [M⁺ + H]

実施例 85

3 - (2 - ピリドン - 5 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

20

¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz): (ppm) 6.67 (d, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.45 - 7.59 (m, 6H), 7.75 (td, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.62 (ddd, 1H).

ESI - Mass; 342 [M⁺ + H]

実施例 86

3 - (2 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz): (ppm) 4.00 (s, 3H), 6.88 (dd, 1H), 7.22 - 7.29 (m, 2H), 7.44 - 7.79 (m, 5H), 8.20 - 8.24 (m, 1H), 8.27 - 8.29 (m, 1H), 8.33 - 8.36 (m, 1H), 8.61 (ddd, 1H).

30

実施例 87

3 - (2 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 5 - フェニル - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): (ppm) 7.31 - 7.37 (m, 1H), 7.41 - 7.48 (m, 2H), 7.52 - 7.66 (m, 2H), 7.71 - 7.76 (d, 2H), 8.06 - 8.10 (m, 1H), 8.16 - 8.28 (m, 4H), 8.66 - 8.70 (dd, 1H), 8.80 - 8.82 (d, 1H).

40

実施例 88

3 - (2 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz): (ppm) 7.17 - 7.33 (m, 5H), 7.48 - 7.55 (m, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 8.20 - 8.27 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.32 - 8.35 (m, 1H), 8.59 - 8.63 (m, 1H).

実施例 89

3 - (2 - ジメチルアミノ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): (ppm) 1.70 (s, 6H), 7.19 (ddd, 1H), 7.41 - 7.60 (m, 7H), 7.71 (td, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.58 - 8.60 (m, 1H).

ESI-Mass; 369 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

前記実施例7と同様の方法で以下の化合物を合成した。

実施例90

3, 5 - ジフェニル - 1 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.33 - 7.40 (3H, m), 7.41 - 7.47 (4H, m), 7.54 (2H, dd), 7.76 (2H, dd), 7.86 - 7.90 (2H, m), 7.99 (1H, ddd), 8.11 (1H, d), 8.61 - 8.64 (1H, m).

10

実施例91

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.18 - 7.25 (m, 3H), 7.44 - 7.55 (m, 3H), 7.59 - 7.67 (m, 2H), 7.72 - 7.81 (m, 3H), 8.27 - 8.33 (m, 2H), 8.58 - 8.63 (m, 1H).

実施例92

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.15 - 7.25 (m, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 2H), 7.44 - 7.54 (m, 2H), 7.58 - 7.68 (m, 2H), 7.72 - 7.82 (m, 3H), 8.28 - 8.33 (m, 2H), 8.57 - 8.63 (m, 1H).

20

実施例93

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - シアノフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.23 - 7.26 (m, 1H), 7.49 (dt, 1H), 7.61 - 7.86 (m, 9H), 7.28 - 7.30 (m, 2H), 8.60 - 8.62 (m, 1H).

30

実施例94

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.23 - 7.26 (m, 1H), 7.49 (dt, 1H), 7.61 - 7.89 (m, 9H), 8.30 (s, 2H), 8.60 - 8.62 (m, 1H).

実施例95

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 3.86 (s, 3H), 7.02 (d, 2H), 7.21 (ddd, 1H), 7.42 - 7.80 (m, 8H), 8.29 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.58 - 8.60 (m, 1H).

40

実施例96

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 3.85 (s, 3H), 6.95 - 7.03 (m, 1H), 7.06 - 7.10 (m, 2H), 7.20 - 7.22 (m, 1H), 7.41 - 7.81 (m, 7H), 8.31 (s, 2H), 8.59 - 8.

50

6 1 (m , 1 H) .

実施例 9 7

3 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 1 5 - 7 . 2 4 (m , 2 H) , 7 . 2 6 - 7 . 3 3 (m , 2 H) , 7 . 3 4 - 7 . 4 0 (m , 1 H) , 7 . 4 0 - 7 . 5 3 (m , 3 H) , 7 . 5 7 - 7 . 6 2 (m , 1 H) , 7 . 7 2 - 7 . 8 2 (m , 3 H) , 8 . 2 0 - 8 . 2 3 (m , 2 H) , 8 . 5 9 - 8 . 6 3 (m , 1 H) .

実施例 9 8

3 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 1 8 - 7 . 2 4 (m , 3 H) , 7 . 3 4 - 7 . 3 9 (m , 1 H) , 7 . 4 0 - 7 . 4 5 (m , 2 H) , 7 . 4 6 - 7 . 5 2 (m , 2 H) , 7 . 5 7 - 7 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 7 2 - 7 . 7 7 (m , 1 H) , 7 . 7 7 - 7 . 8 2 (m , 2 H) , 8 . 1 9 - 8 . 2 3 (m , 2 H) , 8 . 5 9 - 8 . 6 2 (m , 1 H) .

実施例 9 9

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 1 6 - 7 . 2 4 (m , 3 H) , 7 . 2 9 - 7 . 3 5 (m , 2 H) , 7 . 4 5 - 7 . 5 4 (m , 4 H) , 7 . 5 6 (d , 1 H) , 7 . 7 0 - 7 . 7 6 (m , 1 H) , 8 . 1 2 (d , 1 H) , 8 . 2 8 (d , 1 H) , 8 . 5 8 - 8 . 6 2 (m , 1 H) .

実施例 1 0 0

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - ホルミルフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 2 2 - 7 . 2 7 (m , 1 H) , 7 . 4 8 (d d d , 1 H) , 7 . 6 0 - 7 . 6 9 (m , 2 H) , 7 . 7 2 - 7 . 8 2 (m , 5 H) , 8 . 0 3 - 8 . 0 9 (m , 2 H) , 8 . 2 9 (d , 1 H) , 8 . 3 3 (d , 1 H) , 8 . 5 8 - 8 . 6 2 (m , 1 H) , 1 0 . 1 0 (s , 1 H) .

実施例 1 0 1

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - ホルミルフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 2 0 - 7 . 2 5 (m , 1 H) , 7 . 4 4 - 7 . 5 2 (m , 2 H) , 7 . 6 1 - 7 . 7 0 (m , 3 H) , 7 . 7 3 - 7 . 8 3 (m , 4 H) , 8 . 0 6 (d d , 1 H) , 8 . 3 1 (d , 1 H) , 8 . 3 6 (d , 1 H) , 8 . 5 7 - 8 . 6 0 (m , 1 H) , 1 0 . 0 5 (s , 1 H) .

実施例 1 0 2

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 2 1 - 7 . 2 5 (m , 1 H) , 7 . 4 3 - 7 . 5 0 (m , 4 H) , 7 . 5 5 - 7 . 5 8 (m , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 6 8 (m , 2 H) , 7 . 7 3 - 7 . 8 1 (m , 3 H) , 8 . 2 7 - 8 . 3 1 (m , 2 H) , 8 . 5 8 - 8 . 6 2 (m , 1 H) .

実施例 1 0 3

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - トルイル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 2 . 4 3 (s , 3 H) , 7 . 2 0 - 7 . 2 3 (m , 1 H) , 7 . 2 6 - 7 . 3 5 (m , 3 H) , 7 . 3 9 - 7 . 4 8 (m , 2 H) , 7 . 6 0 - 7 . 6 6 (m , 2 H) , 7 . 7 2 - 7 . 8 1 (m , 3 H) , 8 .

10

20

30

40

50

3 1 (s , 2 H) , 8 . 5 8 - 8 . 6 1 (m , 1 H) .

実施例 1 0 4

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - トリフルオロメチルフ
エニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 2 2 - 7 . 2 5 (m , 1 H) , 7 . 4 7 (d t , 1 H) , 7 . 6 1 - 7 . 8 2 (m , 9 H) , 8 . 3 1 (s , 2 H) , 8 . 5 9 - 8 . 6 2 (m , 1 H) .

実施例 1 0 5

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (チオフェン - 3 - イル) -
1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 2 2 - 7 . 2 5 (m , 1 H) , 7 . 3 7 - 7 . 4 9 (m , 3 H) , 7 . 5 9 - 7 . 6 7 (m , 3 H) , 7 . 7 4 - 7 . 8 0 (m , 3 H) , 8 . 2 7 (d , 1 H) , 8 . 4 0 (d , 1 H) , 8 . 6 0 - 8 . 6 2 (m , 1 H) .

実施例 1 0 6

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - フルフリル) - 1 , 2
- ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 6 . 8 3 - 6 . 8 6 (m , 1 H) , 7 . 1 9 - 7 . 2 6 (m , 1 H) , 7 . 4 8 (d d d , 1 H) , 7 . 5 2 (d d , 1 H) , 7 . 6 0 - 7 . 6 9 (m , 2 H) , 7 . 7 3 - 7 . 8 2 (m , 3 H) , 8 . 2 1 (d , 1 H) , 8 . 2 7 - 8 . 3 0 (m , 1 H) , 8 . 4 7 (d , 1 H) , 8 . 6 1 - 8 . 6 5 (m , 1 H) .

実施例 1 0 7

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - トルイル) - 1 , 2 -
ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 2 . 4 1 (s , 3 H) , 7 . 1 8 - 7 . 2 2 (m , 1 H) , 7 . 3 0 - 7 . 4 6 (m , 5 H) , 7 . 5 9 - 7 . 6 5 (m , 2 H) , 7 . 7 1 - 7 . 8 0 (m , 3 H) , 8 . 2 9 (d , 1 H) , 8 . 3 1 (d , 1 H) , 8 . 5 8 - 8 . 6 0 (m , 1 H) .

実施例 1 0 8

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - トリフルオロメチルフ
エニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 2 2 - 7 . 2 5 (m , 1 H) , 7 . 4 8 (t d , 1 H) , 7 . 6 1 - 7 . 8 2 (m , 9 H) , 8 . 3 0 (d , 1 H) , 8 . 3 2 (d , 1 H) , 8 . 5 9 - 8 . 6 1 (m , 1 H) .

実施例 1 0 9

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - メトキシピリジン - 5
- イル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 4 . 0 0 (s , 3 H) , 6 . 8 8 (d , 1 H) , 7 . 2 3 (d d d , 1 H) , 7 . 4 7 (t d , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 6 2 (m , 1 H) , 7 . 6 5 (t d , 1 H) , 7 . 7 3 - 7 . 8 2 (m , 4 H) , 8 . 2 8 - 8 . 3 1 (m , 3 H) , 8 . 6 0 (d d d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 3 8 1 [M ⁺ + H]

実施例 1 1 0

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジン) - 1 - (2 - シアノフェニル) - 1
, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 2 6 - 7 . 3 5 (m , 2 H) , 7 . 5 2 - 7 . 5 8 (m , 2 H) , 7 . 6 4 - 7 . 7 1 (m , 2 H) , 7 . 7 2 - 7 . 8 5 (m , 5 H) , 8 . 5 1 (d , 1 H) , 8 . 6 8 - 8 . 7 2 (m , 1 H) , 8 . 7 7 (d , 1 H) .

10

20

30

40

50

実施例 111

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.24 - 7.32 (m, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 1H), 7.61 - 7.72 (m, 2H), 7.73 - 7.85 (m, 3H), 8.31 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.60 - 8.65 (m, 1H), 9.04 (s, 2H), 9.32 (s, 1H).

実施例 112

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 5 - イル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 2.01 - 2.07 (m, 4H), 3.49 - 3.52 (m, 4H), 6.44 (dd, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.45 (td, 1H), 7.58 - 7.67 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 7.76 - 7.88 (m, 2H), 8.23 (dd, 1H), 8.28 (dd, 2H), 8.59 (ddd, 1H).

ESI - Mass; 420 [M^+ + H]

実施例 113

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - [2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 5 - イル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 2.57 (t, 4H), 3.63 (t, 4H), 3.57 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.25 - 7.38 (m, 5H), 7.45 (td, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.63 (td, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.75 - 7.79 (m, 2H), 8.26 - 8.29 (m, 3H), 8.58 - 8.60 (m, 1H).

実施例 114

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - ベンジルオキシエトキシピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 3.84 - 3.87 (m, 2H), 4.55 - 4.58 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.23 (ddd, 1H), 7.25 - 7.40 (m, 5H), 7.47 (td, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.74 - 7.82 (m, 4H), 8.27 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.59 - 8.61 (m, 1H).

ESI - Mass; 501 [M^+ + H]

実施例 115

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ベンジルオキシメチルピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 4.64 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.23 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 5H), 7.48 (td, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.68 (td, 1H), 7.74 - 7.81 (m, 3H), 7.95 - 7.98 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.72 (d, 1H).

ESI - Mass; 471 [M^+ + H]

実施例 116

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - エチルチオピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 1.41 (t, 3H), 3.23 (q, 2H), 7.23 (ddd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.47 (t

10

20

30

40

50

d, 1H), 7.60 (dt, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.74 - 7.80 (m, 3H), 8.28 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.60 (ddd, 1H).

実施例 117

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.23 - 7.26 (m, 1H), 7.49 (td, 1H), 7.55 - 7.57 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.67 (td, 1H), 7.73 - 7.81 (m, 3H), 8.29 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.61 (ddd, 1H), 8.82 (d, 2H).

E S I - M a s s ; 3 5 1 [M ⁺ + H]

10

実施例 118

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 3.91 (s, 3H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 7.46 - 7.51 (m, 2H), 7.60 - 7.64 (m, 1H), 7.66 (ddd, 1H), 7.74 - 7.82 (m, 3H), 8.30 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.60 - 8.63 (m, 1H).

実施例 119

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - ヒドロキシエトキシピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 3.04 (brs, 1H), 3.97 - 4.03 (m, 2H), 4.51 - 4.54 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.47 (td, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.74 - 7.80 (m, 3H), 7.84 (dd, 1H), 8.27 - 8.30 (m, 3H), 8.61 (ddd, 1H).

E S I - M a s s ; 4 1 1 [M ⁺ + H]

実施例 120

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - クロロピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.47 - 7.52 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.72 - 7.81 (m, 3H), 7.95 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.61 (dt, 1H).

E S I - M a s s ; 3 8 5 [M ⁺ + H]

実施例 121

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 5 - イル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 2.37 (s, 3H), 2.54 (t, 4H), 3.66 (t, 4H), 6.73 (d, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.46 (td, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.64 (td, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.72 - 7.79 (m, 3H), 8.27 - 8.29 (m, 3H), 8.58 - 8.60 (m, 1H).

E S I - M a s s ; 4 4 9 [M ⁺ + H]

実施例 122

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - tert - ブチルジメチルシリルオキシメチルピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 0.13 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 4.85 (s, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.45 - 7.8

40

30

50

1 (m, 7H), 7.88 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H).

実施例 123

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - フルオロピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.11 (dd, 1H), 7.25 (ddd, 1H), 7.42 - 7.84 (m, 6H), 8.08 (ddd, 1H), 8.30 (t, 2H), 8.41 (dd, 1H), 8.61 (ddd, 1H).

ESI - Mass; 369 [M⁺ + H]

実施例 124

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - エチルピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 1.36 (t, 3H), 2.91 (q, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.47 (td, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.73 - 7.80 (m, 3H), 7.86 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.68 (d, 1H).

ESI - Mass; 379 [M⁺ + H]

実施例 125

3 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - シアノフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): (ppm) 7.24 - 7.54 (6H, m), 7.62 - 7.81 (4H, m), 7.93 (1H, dt), 8.11 (1H, d), 8.57 (1H, d), 8.69 - 8.72 (1H, m), 8.89 - 8.94 (1H, m).

実施例 126

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - メトキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): (ppm) 3.80 (3H, s), 7.12 (1H, t), 7.24 - 7.33 (2H, m), 7.44 (1H, dd), 7.49 (1H, dt), 7.59 (1H, dt), 7.71 (1H, d), 7.75 - 7.86 (2H, m), 7.90 - 8.00 (2H, m), 8.42 (1H, d), 8.47 (1H, d), 8.56 - 8.60 (1H, m).

前記実施例 32 と同様に以下の化合物を合成した。

実施例 127

3 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.23 (ddd, 1H), 7.36 - 7.50 (m, 4H), 7.60 (td, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.76 - 7.80 (m, 2H), 7.94 (ddd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.62 (ddd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.75 - 8.79 (m, 1H).

ESI - Mass; 326 [M⁺ + H]

実施例 128

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.23 (ddd, 1H), 7.31 - 7.36 (m, 2H), 7.41 - 7.51 (m, 3H), 7.56 - 7.59 (m, 1H), 7.75 (td, 1H), 7.96 (ddd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.60 - 8.62 (m, 1H), 8.69 (dd, 1

10

20

30

40

50

H), 8.80 (d, 1H).

E S I - M a s s ; 3 6 0 [M ⁺ + H]

実施例 1 2 9

3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 3 . 8 4 (s , 3 H) , 6 . 9 8 - 7 . 0 5 (m , 2 H) , 7 . 2 1 (d d d , 1 H) , 7 . 3 7 (t d , 1 H) , 7 . 4 1 - 7 . 4 9 (m , 2 H) , 7 . 5 6 (d , 1 H) , 7 . 7 4 (t d , 1 H) , 7 . 9 4 - 7 . 9 7 (m , 1 H) , 8 . 1 3 (d , 1 H) , 8 . 2 5 (d , 1 H) , 8 . 5 8 - 8 . 6 0 (m , 1 H) , 8 . 6 7 (d d , 1 H) , 8 . 7 9 (d , 1 H) .

10

E S I - M a s s ; 3 5 6 [M ⁺ + H]

実施例 1 3 0

3 - (2 - ホルミルチオフェン - 3 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 2 4 - 7 . 2 8 (m , 1 H) , 7 . 4 6 - 7 . 5 2 (m , 2 H) , 7 . 5 7 (d , 1 H) , 7 . 5 0 - 7 . 7 9 (m , 2 H) , 7 . 9 2 - 7 . 9 6 (m , 1 H) , 8 . 2 4 (d , 1 H) , 8 . 3 0 (d , 1 H) , 8 . 6 1 - 8 . 6 3 (m , 1 H) , 8 . 7 4 (d d , 1 H) , 8 . 7 9 (d , 1 H) , 9 . 9 9 (d , 1 H) .

実施例 1 3 1

20

3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 2 2 - 7 . 2 5 (m , 1 H) , 7 . 3 2 (d d , 1 H) , 7 . 4 1 - 7 . 6 1 (m , 4 H) , 7 . 7 4 - 7 . 7 9 (m , 1 H) , 7 . 9 3 - 7 . 9 6 (m , 1 H) , 8 . 1 5 (d , 1 H) , 8 . 2 9 (d , 1 H) , 8 . 5 9 - 8 . 6 3 (m , 1 H) , 8 . 6 9 - 8 . 7 2 (m , 1 H) , 8 . 7 9 (d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 3 9 4 [M ⁺ + H]

実施例 1 3 2

3 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

30

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 2 2 (d d d , 1 H) , 7 . 4 4 - 7 . 5 6 (m , 4 H) , 7 . 5 9 - 7 . 6 3 (m , 2 H) , 7 . 7 2 - 7 . 7 8 (m , 1 H) , 7 . 9 4 (d d d , 1 H) , 8 . 0 4 (d , 1 H) , 8 . 3 0 (d , 1 H) , 8 . 5 9 - 8 . 6 1 (m , 1 H) , 8 . 6 9 (d d , 1 H) , 8 . 7 8 - 8 . 7 9 (m , 1 H) .

E S I - M a s s ; 3 9 4 [M ⁺ + H]

実施例 1 3 3

3 - (チオフェン - 3 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

40

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 2 4 (d d d , 1 H) , 7 . 3 9 (d d , 1 H) , 7 . 5 0 (d d , 1 H) , 7 . 6 0 - 7 . 6 3 (m , 1 H) , 7 . 6 5 (d d , 1 H) , 7 . 7 7 (t d , 1 H) , 7 . 9 3 (d d d , 1 H) , 8 . 1 5 (d , 1 H) , 8 . 3 2 (d d , 1 H) , 8 . 4 4 (d , 1 H) , 8 . 6 2 - 8 . 6 4 (m , 1 H) , 8 . 7 2 - 8 . 7 3 (m , 1 H) , 8 . 7 7 (d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 3 3 2 [M ⁺ + H]

実施例 1 3 4

3 - (1 - t e r t - ブトキシカルボニルピロール - 2 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 1 . 4 7 (s , 9 H) , 6 .

50

2.5 (t, 1H), 6.36 - 6.34 (m, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.72 - 7.77 (m, 1H), 7.88 - 7.92 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.59 - 8.61 (m, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.76 (d, 1H).

ESI - Mass; 415 [M⁺ + H]

実施例 135

3 - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 2.23 (s, 6H), 7.11 - 7.27 (m, 3H), 7.45 - 7.55 (m, 3H), 7.65 - 8.02 (m, 2H), 8.20 - 8.33 (m, 1H), 8.59 - 8.61 (m, 1H), 8.68 - 8.81 (m, 3H). 10

ESI - Mass; 354 [M⁺ + H]

実施例 136

3 - (3 - アセチルアミノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 2.08 (s, 3H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.44 - 7.49 (m, 2H), 7.58 - 7.61 (m, 2H), 7.75 (td, 1H), 7.82 (brs, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.89 - 7.92 (m, 1H), 8.20 - 8.23 (m, 2H), 8.59 - 8.61 (m, 1H), 8.69 - 8.71 (m, 1H), 8.77 - 8.78 (m, 1H). 20

ESI - Mass; 383 [M⁺ + H]

実施例 137

3 - (2 - シアノチオフェン - 3 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.23 - 7.26 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.61 - 7.74 (m, 3H), 7.79 (td, 1H), 7.91 - 7.94 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.60 - 8.61 (m, 1H), 8.74 (dd, 1H), 8.79 (d, 1H). 30

ESI - Mass; 357 [M⁺ + H]

実施例 138

3 - (2 - シアノ - 6 - メトキシフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 3.82 (s, 3H), 7.18 - 7.27 (m, 2H), 7.35 - 7.38 (dd, 1H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.74 - 7.80 (ddd, 1H), 7.98 - 8.02 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.59 - 8.62 (m, 1H), 8.67 - 8.72 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H). 40

実施例 139

3 - (2 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.21 - 7.29 (m, 2H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.78 (dt, 1H), 7.91 - 7.95 (m, 1H), 8.19 - 8.25 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.35 (t, 1H), 8.60 - 8.63 (m, 1H), 8.70 - 8.73 (m, 1H), 8.79 (d, 1H).

前記実施例 15 と同様にして以下の化合物を合成した。

実施例 140

3 - (2 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (DMSO - d₆ , 400 MHz) : (ppm) 7 . 17 (1 H , b r s) , 7 . 26 - 7 . 31 (1 H , m) , 7 . 40 - 7 . 64 (10 H , m) , 7 . 82 (1 H , d t) , 7 . 96 (1 H , d) , 8 . 21 (1 H , d) , 8 . 36 (1 H , d) , 8 . 56 - 8 . 59 (1 H , m) .

前記実施例 18 と同様に以下の化合物を合成した。

実施例 141

3 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (DMSO - d₆ , 400 MHz) : (ppm) 6 . 87 - 6 . 93 (2 H , m) , 7 . 22 (1 H , d t) , 7 . 30 (1 H , d d d) , 7 . 38 (1 H , d d) , 7 . 48 - 7 . 60 (5 H , m) , 7 . 82 (1 H , d t) , 7 . 99 (1 H , d) , 8 . 41 (1 H , d) , 8 . 45 (1 H , d) , 8 . 57 - 8 . 60 (1 H , m) , 9 . 43 (1 H , s) .

実施例 142

3 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (DMSO - d₆ , 400 MHz) : (ppm) 6 . 86 - 6 . 93 (2 H , m) , 7 . 22 (1 H , d t) , 7 . 30 (1 H , d d d) , 7 . 36 - 7 . 44 (3 H , m) , 7 . 62 - 7 . 68 (2 H , m) , 7 . 83 (1 H , d t) , 7 . 98 (1 H , d) , 8 . 40 (1 H , d) , 8 . 45 (1 H , d) , 8 . 57 - 8 . 60 (1 H , m) , 9 . 40 (1 H , s) .

実施例 143

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 6 . 71 - 6 . 76 (m , 1 H) , 6 . 85 - 6 . 91 (m , 2 H) , 7 . 19 - 7 . 34 (m , 4 H) , 7 . 41 - 7 . 50 (m , 2 H) , 7 . 56 (d , 1 H) , 7 . 74 (d d d , 1 H) , 8 . 17 (d , 1 H) , 8 . 23 (d , 1 H) , 8 . 58 - 8 . 62 (m , 1 H) .

前記実施例 19 と同様に以下の化合物を合成した。

実施例 144

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ジメチルアミノエトキシフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 2 . 89 (s , 6 H) , 3 . 41 (t , 2 H) , 4 . 54 (t , 2 H) , 6 . 99 - 7 . 04 (m , 1 H) , 7 . 13 (d d , 1 H) , 7 . 14 - 7 . 18 (m , 1 H) , 7 . 21 (d d d , 1 H) , 7 . 30 - 7 . 35 (m , 2 H) , 7 . 43 - 7 . 51 (m , 3 H) , 7 . 58 (d , 1 H) , 7 . 74 (d d d , 1 H) , 8 . 15 (d , 1 H) , 8 . 28 (d , 1 H) , 8 . 59 - 8 . 62 (m , 1 H) .

実施例 145

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - ジメチルアミノプロピルオキシフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 1 . 98 (t t , 2 H) , 2 . 26 (s , 6 H) , 2 . 46 (t , 2 H) , 4 . 06 (t , 2 H) , 6 . 97 - 7 . 03 (m , 2 H) , 7 . 19 (d d d , 1 H) , 7 . 28 - 7 . 33 (m , 2 H) , 7 . 39 - 7 . 44 (m , 2 H) , 7 . 46 - 7 . 51 (m , 2 H) , 7 . 53 - 7 . 58 (m , 1 H) , 7 . 72 (d d d , 1 H) , 8 . 12 (d , 1 H) , 8 . 28 (d , 1 H) , 8 . 58 - 8 . 61 (m , 1 H) .

実施例 146

10

20

30

40

50

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ジメチルアミノプロピルオキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 1.96 (tt, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.44 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 6.95 - 7.01 (m, 1H), 7.04 - 7.11 (m, 2H), 7.17 - 7.24 (m, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 2H), 7.36 - 7.43 (m, 1H), 7.45 - 7.53 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.58 - 8.63 (m, 1H).

前記実施例 2 1 と同様に以下の化合物を合成した。

実施例 1 4 7

3 - (2 - ヒドロキシメチルフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): (ppm) 4.46 (2H, d), 5.04 (1H, t), 7.24 - 7.60 (10H, m), 7.78 - 7.84 (1H, m), 7.96 - 8.00 (1H, m), 8.25 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.55 - 8.59 (1H, m).

実施例 1 4 8

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 1.81 (t, 1H), 4.78 (d, 2H), 7.19 - 7.24 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 4H), 7.59 - 7.66 (m, 2H), 7.72 - 7.80 (m, 3H), 8.28 - 8.32 (m, 2H), 8.58 - 8.61 (m, 1H).

実施例 1 4 9

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - ヒドロキシメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 3.35 (dd, 1H), 4.52 (dd, 1H), 4.62 (dd, 1H), 7.21 - 7.24 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.46 - 7.57 (m, 3H), 7.60 - 7.69 (m, 3H), 7.72 - 7.81 (m, 3H), 8.26 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.58 - 8.62 (m, 1H).

前記実施例 2 2 と同様に以下の化合物を合成した。

実施例 1 5 0

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - シアノメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 3.84 (s, 2H), 7.23 (ddd, 1H), 7.47 (ddd, 1H), 7.49 - 7.54 (m, 2H), 7.55 - 7.63 (m, 3H), 7.65 (ddd, 1H), 7.73 - 7.81 (m, 3H), 8.28 - 8.32 (m, 2H), 8.58 - 8.62 (m, 1H).

実施例 1 5 1

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - シアノメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 3.81 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 7.24 (ddd, 1H), 7.39 - 7.44 (m, 1H), 7.46 - 7.58 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.64 - 7.71 (m, 3H), 7.73 - 7.81 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.59 - 8.63 (m, 1H).

前記実施例 2 7 と同様に以下の化合物を合成した。

実施例 1 5 2

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - エチルスルホニルピリ

10

20

30

40

50

ジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 1.36 (t, 3H), 3.47 (q, 2H), 7.26 - 7.29 (m, 1H), 7.51 (td, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.68 (td, 1H), 7.71 - 7.82 (m, 3H), 8.23 - 8.29 (m, 2H), 8.31 - 8.33 (m, 2H), 8.61 - 8.63 (m, 1H), 8.97 - 8.98 (m, 1H).

E S I - M a s s ; 4 4 3 [M ⁺ + H]

実施例 153

3 - (2 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 3.11 (s, 3H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.75 - 7.80 (m, 3H), 8.12 (t, 1H), 8.14 (t, 1H), 8.17 - 8.24 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.35 (t, 1H), 8.61 - 8.63 (m, 1H).

E S I - M a s s ; 4 2 2 [M ⁺ + H]

前記実施例 29 と同様に以下の化合物を合成した。

実施例 154

3 - (2 - ジメチルアミノメチルフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 二塩酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): (ppm) 2.06 (6H, s), 3.37 (2H, s), 7.25 - 7.39 (4H, m), 7.44 - 7.61 (6H, m), 7.81 (1H, dt), 7.96 (1H, d), 8.24 (1H, d), 8.43 (1H, d), 8.55 - 8.58 (1H, m).

実施例 155

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - ジメチルアミノメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 2.16 (s, 6H), 3.30 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 7.18 - 7.23 (m, 1H), 7.34 - 7.38 (m, 1H), 7.40 - 7.49 (m, 3H), 7.55 - 7.66 (m, 3H), 7.70 - 7.79 (m, 3H), 8.21 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.58 - 8.61 (m, 1H).

実施例 156

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - ジメチルアミノメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 2.28 (s, 6H), 3.49 (s, 2H), 7.22 (ddd, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 5H), 7.59 - 7.66 (m, 2H), 7.72 - 7.81 (m, 3H), 8.30 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.58 - 8.61 (m, 1H).

実施例 157

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (6 - ジエチルアミノメチル - 2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 1.49 (6H, t), 3.10 - 3.33 (4H, m), 4.36 (2H, brs), 7.46 - 7.60 (7H, m), 7.63 - 7.68 (2H, m), 7.79 - 7.89 (3H, m), 8.28 (1H, d), 8.39 (1H, d).

前記実施例 31 と同様に以下の化合物を合成した。

実施例 158

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェネチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 3.18 (t, 2H), 4.

10

20

30

40

50

3 3 (t , 2 H) , 7 . 1 9 (d d d , 1 H) , 7 . 2 2 - 7 . 3 4 (m , 3 H) , 7 . 3 9 (d , 1 H) , 7 . 4 3 - 7 . 5 0 (m , 3 H) , 7 . 6 2 - 7 . 7 4 (m , 4 H) , 7 . 9 6 (d , 1 H) , 8 . 1 8 (d , 1 H) , 8 . 5 6 - 8 . 6 0 (m , 1 H) .

実施例 1 5 9

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (2 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

1 - (2 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 3 - プロモ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 0 . 0 5 g 、 2 - (2 - シアノフェニル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボリネート 0 . 0 4 g 、 テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 0 . 0 2 g 、 炭酸セシウム 0 . 1 g の混合物をジメチルホルムアミド中、窒素雰囲気下 1 2 0 ° で 2 時間撹拌した。水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル / ヘキサン = 3 : 1) で精製して白色粉末の標題化合物を 0 . 0 4 g 得た。

¹ H - NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d₆) ; (ppm) 7 . 3 3 (d d , 1 H) , 7 . 5 6 - 7 . 6 4 (m , 2 H) , 7 . 7 5 (d , 1 H) , 7 . 7 8 - 7 . 8 3 (m , 1 H) , 7 . 8 4 - 7 . 9 0 (m , 2 H) , 7 . 9 5 (d , 1 H) , 8 . 0 0 (d , 1 H) , 8 . 0 7 (d t , 1 H) , 8 . 5 0 (d , 1 H) , 8 . 6 1 (d , 1 H) , 8 . 7 0 (d , 1 H) , 8 . 8 3 (d , 1 H) .

実施例 1 6 0

1 - (2 - シアノフェニル) - 3 - (2 - ピリジル) - 5 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - ピリジル) - 5 - フェニル - 2 (1 H) - ピリドン 0 . 2 6 g のジメチルホルムアミド 5 ml 溶液に水素化ナトリウム 0 . 0 4 g を加えた。15 分後、2 - フルオロベンゾニトリル 0 . 1 5 g とヨウ化第一銅 0 . 1 0 g を溶液に加えて、100 ° で 2 時間激しく撹拌した。室温に戻し、水で希釈して酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル / ヘキサン 1 : 2) で精製して淡黄色粉末の標題化合物 0 . 0 3 g を得た。

¹ H - NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d₆) ; (ppm) 7 . 3 4 - 7 . 4 2 (m , 2 H) , 7 . 4 5 - 7 . 5 0 (m , 2 H) , 7 . 7 0 - 7 . 7 8 (m , 3 H) , 7 . 8 4 - 7 . 9 0 (m , 2 H) , 7 . 9 6 (d t , 1 H) , 8 . 1 1 (d , 1 H) , 8 . 3 1 (d , 1 H) , 8 . 4 7 (d d , 1 H) , 8 . 7 1 - 8 . 7 4 (m , 1 H) , 8 . 8 8 (d , 1 H) .

実施例 1 6 1

1 - フェニル - 3 - (1 - フェニルアセチレン - 2 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - プロモ - 1 - フェニル - 5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 1 0 0 mg 、 フェニルアセチレン 5 5 mg 、 ヨウ化銅 (I) 1 mg 、 ジクロルビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 4 mg をトリエチルアミン 1 . 5 ml とジメチルホルムアミド 1 ml の混合溶媒に加え、窒素雰囲気下 5 0 ° で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル - 水に分配し、有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル / ヘキサン系) で精製し、標題化合物 7 mg を得た。

¹ H - NMR (4 0 0 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 7 . 2 2 (d d , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 3 5 (m , 3 H) , 7 . 4 6 - 7 . 6 0 (m , 8 H) , 7 . 7 5 (d t , 1 H) , 8 . 2 6 (d , 1 H) , 8 . 3 4 (d , 1 H) , 8 . 6 0 (d d d , 1 H) .

実施例 1 6 2

5 - (5 - アセトキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

(1 6 2 a) 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (トリ - n - プチルスタニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

10

20

30

40

50

5 - プロモ - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 5 . 5 0 g、ピストリブチルすず 4 5 . 5 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 9 0 7 m g をキシレン 6 0 m l に加え、窒素雰囲気下 1 2 0 ° で 4 0 分間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル / ヘキサン系) で精製し、
 標題化合物 3 . 4 2 g を得た。

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 0 . 9 0 (t , 9 H) , 1 . 0 7 - 1 . 1 1 (m , 6 H) , 1 . 3 0 - 1 . 3 9 (m , 6 H) , 1 . 5 2 - 1 . 6 0 (m , 6 H) , 7 . 2 9 (d , 1 H) , 7 . 3 9 - 7 . 4 7 (m , 5 H) , 7 . 4 9 - 7 . 5 2 (m , 2 H) , 7 . 6 0 (d , 1 H) , 7 . 7 1 - 7 . 7 5 (m , 2 H) .

(1 6 2 b) 5 - (5 - アセトキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

10

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (トリ - n - ブチルスタニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 3 . 4 2 g、5 - アセトキシ - 2 - クロロピリジン 1 . 5 7 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 3 5 2 m g をキシレン 4 0 m l に加え窒素雰囲気下 1 2 0 ° で 8 . 5 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル / ヘキサン系) で精製し、
 標題化合物 9 5 3 m g を得た。

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 2 . 3 6 (s , 3 H) , 7 . 4 4 - 7 . 5 6 (m , 6 H) , 7 . 6 2 - 7 . 6 8 (m , 3 H) , 7 . 7 7 - 7 . 8 0 (m , 2 H) , 8 . 2 7 (d , 1 H) , 8 . 2 8 (d , 1 H) , 8 . 4 0 (d d , 1 H) .

実施例 1 6 3

20

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

5 - (5 - アセトキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 9 5 3 m g、炭酸カリウム 1 9 2 m g をメタノール 5 0 m l に加え室温で 3 0 分間攪拌後、さらにメタノール 5 0 m l を加え 4 0 ° で 1 5 分間攪拌した。反応混合物は酢酸エチルで希釈し、シリカゲルにて濾過した。濾液は減圧濃縮し、エーテル - メタノール系溶媒で洗浄し、
 標題化合物 7 8 6 m g を得た。

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ; (p p m) 7 . 1 9 (d d , 1 H) , 7 . 4 9 - 7 . 5 2 (m , 1 H) , 7 . 5 5 - 7 . 6 1 (m , 5 H) , 7 . 7 1 (d d , 1 H) , 7 . 7 8 (d t , 1 H) , 7 . 8 2 (d , 1 H) , 7 . 9 3 (d d , 1 H) , 8 . 1 4 (d , 1 H) , 8 . 3 4 (d , 1 H) , 8 . 3 7 (d , 1 H) .

30

実施例 1 6 4

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

Tetrahedron 5 0 (1) , 2 7 5 , (1 9 9 4) に従って調製した 2 - トリブチルスズピリミジン 6 3 m g、5 - プロモ - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 5 0 m g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 5 m g をキシレン 2 m l に加え、窒素雰囲気下 1 2 0 ° で一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル / ヘキサン系) で精製し、
 標題化合物 1 0 m g を得た。

40

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 1 5 (t , 1 H) , 7 . 4 4 - 7 . 5 4 (m , 6 H) , 7 . 6 4 (d t , 1 H) , 7 . 7 2 - 7 . 7 8 (m , 2 H) , 8 . 7 0 (s , 1 H) , 8 . 7 1 (s , 1 H) , 8 . 7 2 (d , 1 H) , 8 . 7 6 (d , 1 H) .

実施例 1 6 5

3 - (2 - ヒドロキシピリジン - 6 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - メトキシピリジン - 6 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 2 0 m g を 5 N 塩酸 3 m l に加え 3 時間加熱還流し、濃塩酸 0 . 5 m l を加えさらに 1 時間攪拌した。反応混合物は減圧濃縮し、エーテル

50

で洗浄し、標題化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6); (ppm) 6.44 (d, 1H), 7.08 (br s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.52 - 7.62 (m, 6H), 8.02 - 8.06 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.82 (dd, 1H).

実施例 166

1 - (2 - アミノベンゾチアゾール - 6 - イル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

1 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 150 mg、チオシアン酸アンモニウム 63 mg を酢酸 2 ml に加え、室温で 1 時間攪拌後、臭素 0.022 ml を加え 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル - 水に分配し、20% 炭酸カリウム水溶液で中和した。有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル / ヘキサン系) で精製し、標題化合物 58 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 5.37 (br s, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.41 - 7.80 (m, 8H), 8.28 - 9.40 (m, 2H), 8.59 - 8.61 (m, 1H).

実施例 167

1, 3 - ジフェニル - 4 - メチル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

2, 5 - ジブロモ - 4 - メチルピリジンから参考例 4, 5, 6 および実施例 32 に準じて、標題化合物 (収率 27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 2.10 (s, 3H), 7.27 (ddd, 1H), 7.30 - 7.51 (m, 12H), 7.76 (ddd, 1H), 8.66 - 8.70 (m, 1H).

実施例 168

1 - フェニル - 3 - [N - (N' - フェニルウレイレニル)] - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - アミノ - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 50 mg とイソシアン酸フェニル 25 mg をテトヒドロフラン 1 ml に溶解し、室温にて 2 時間、60 にて 2 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、ジエチルエーテルを加え生じた結晶を濾取し、標題化合物 30 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.03 - 7.14 (m, 3H), 7.17 - 7.33 (m, 4H), 7.38 - 7.44 (m, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 2H), 7.59 (br s, 1H), 7.68 - 7.76 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.54 - 8.57 (m, 1H), 8.58 (br s, 1H), 9.00 (d, 1H).

実施例 169

3 - ベンゾイルアミノ - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - アミノ - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 30 mg を塩化メチレン 1 ml およびピリジン 1 ml に溶解し、氷冷下塩化ベンゾイル 19 mg を加え室温にて一晩攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルにて希釈し飽和重曹水にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、NHシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル) で精製し、溶媒を濃縮後生じる粗結晶を酢酸エチル - ヘキサンで洗浄し標題化合物 35 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.23 (ddd, 1H), 7.47 - 7.60 (m, 8H), 7.70 - 7.80 (m, 2H), 7.95 - 8.00 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.57 - 8.61 (m, 1H), 9.28 (d, 1H), 9.35 (br s, 1H).

実施例 170

3 - ベンジルアミノ - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - アミノ - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 40 mg と水素化ナトリウム 10 mg をトルエン 1 ml に加え、70 °C にて塩化ベンジル 30 mg を滴下した。30 分間攪拌した後、さらに 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷後、酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、NH シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル - ヘキサン系) で精製し、標題化合物 13 mg を得た。

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 4 . 48 (d , 2 H) , 5 . 60 (br t , 1 H) , 6 . 86 (d , 1 H) , 7 . 15 (ddd , 1 H) , 7 . 26 - 7 . 32 (m , 1 H) , 7 . 34 - 7 . 40 (m , 2 H) , 7 . 40 - 7 . 56 (m , 9 H) , 7 . 66 (ddd , 1 H) , 8 . 55 - 8 . 58 (m , 1 H) .

実施例 171

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - シクロペンチル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - プロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 2 . 00 g を原料とし、プロモシクロペンタン 5 . 94 g と炭酸カリウム 5 . 50 g を用いる常法により N - アルキル化し、3 - プロモ - 1 - シクロペンチル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 506 mg を得、さらに 150 mg から実施例 32 に準じて標題化合物 120 mg を得た。

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 1 . 73 - 2 . 02 (m , 6 H) , 2 . 23 - 2 . 35 (m , 2 H) , 5 . 37 (quintet , 1 H) , 7 . 20 (ddd , 1 H) , 7 . 45 (ddd , 1 H) , 7 . 57 (d , 1 H) , 7 . 64 (ddd , 1 H) , 7 . 70 - 7 . 79 (m , 3 H) , 8 . 11 (d , 1 H) , 8 . 36 (d , 1 H) , 8 . 59 - 8 . 63 (m , 1 H) .

実施例 172

1 - { 3 - [1 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル - オキシ] フェニル } - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

参考例 6 に従い合成される 3 - プロモ - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 1 . 02 g より実施例 18 に従い、3 - プロモ - 1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 0 . 99 g を得た。これをテトラヒドロフラン 30 ml と N , N - ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、トリフェニルホスフィン 1 . 52 g、N - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ピペリジノール 1 . 36 g を加え、氷冷下ジエチルアゾジカルボキシラート 40 % トルエン溶液 2 . 52 g を滴下し、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル - ヘキサン) で精製し、1 - { 3 - [N - (ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル - オキシ] フェニル } - 3 - プロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 0 . 98 g を得た。さらにこの化合物から実施例 32 に従い、標題化合物 0 . 85 g を得た。

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 1 . 73 - 1 . 87 (m , 2 H) , 1 . 88 - 2 . 02 (m , 2 H) , 3 . 43 - 3 . 52 (m , 2 H) , 3 . 70 - 3 . 80 (m , 2 H) , 4 . 50 - 4 . 58 (m , 1 H) , 5 . 14 (s , 2 H) , 6 . 98 - 7 . 02 (m , 1 H) , 7 . 06 - 7 . 11 (m , 2 H) , 7 . 22 (dd , 1 H) , 7 . 30 - 7 . 38 (m , 5 H) , 7 . 40 - 7 . 49 (m , 2 H) , 7 . 60 (ddd , 1 H) , 7 . 64 (ddd , 1 H) , 7 . 72 - 7 . 80 (m , 3 H) , 8 . 29 (d , 1 H) , 8 . 31 (d , 1 H) , 8 . 58 - 8 . 61 (m , 1 H) .

実施例 173

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル 1 - オキサイド) - 1 - フェニル -

10

20

30

40

50

1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 1.00 g をクロロホルム 30 ml に溶解後、60%メタ - クロロ過安息香酸 0.99 g を加え室温にて2時間攪拌し、60%メタ - クロロ過安息香酸 1.00 g をさらに加えて3時間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液 50 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル - ジエチルエーテルから再結晶して標題化合物 0.46 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.36 (dt, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 7.50 - 7.54 (m, 4 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.63 (dt, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.81 - 7.85 (m, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.21 (dd, 1 H), 8.83 (d, 1 H).

10

実施例 174

3 - フェニルアミノ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - プロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 53 mg とアニリン 23 mg をトルエン 10 ml に溶解し、酢酸パラジウム 2 mg、1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン 7 mg、ナトリウム tert ブトキシド 23 mg を加え、110 にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、シリカゲル濾過し、エーテルで洗浄、濾液を減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NHシリカ) (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製して、標題化合物を 47 mg 得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.06 (tt, 1 H), 7.15 - 7.19 (m, 2 H), 7.29 - 7.31 (m, 2 H), 7.38 (tt, 2 H), 7.43 - 7.56 (m, 5 H), 7.67 (d, 1 H), 7.69 (td, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 8.58 (ddd, 1 H).

ESI - Mass ; 340 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 175

3 - フェノキシ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - プロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 100 mg とフェノール 58 mg をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、炭酸カリウム 84 mg、ヨウ化銅 6 mg を加え、150 にて5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製して、標題化合物 66 mg を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.13 - 7.19 (m, 3 H), 7.26 - 7.27 (m, 2 H), 7.36 - 7.54 (m, 7 H), 7.60 - 7.61 (m, 1 H), 7.66 - 7.71 (m, 1 H), 8.03 - 8.04 (m, 1 H), 8.54 - 8.57 (m, 1 H).

40

ESI - Mass ; 341 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 176

3 - (1 - アダマンチルアミノ) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - プロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 27 mg と 1 - アダマンチルアミン 130 mg をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、水素化ナトリウム 20 mg を加えて、窒素雰囲気下 130 にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し

50

た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル系）で精製して、標題化合物を 3 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 1.19 - 2.29 (m, 16 H), 7.06 - 7.33 (m, 3 H), 7.34 - 7.61 (m, 5 H), 7.66 - 7.69 (m, 1 H), 8.08 - 8.11 (m, 2 H).

ESI - Mass; 398 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 177

3 - [4 - (2 - シアノフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - プロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 29 mg と 1 - (2 - シアノフェニル) ピペラジン 200 mg に溶解し、130 にて 72 時間加熱した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル系）で精製して、標題化合物を 8 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 3.20 - 3.22 (m, 4 H), 3.50 - 3.56 (m, 4 H), 7.00 - 7.13 (m, 3 H), 7.32 - 7.61 (m, 10 H), 7.79 - 7.84 (m, 2 H).

ESI - Mass; 434 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 178

3 - (1 - アダマンチル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - プロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 40 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、[1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) 5 mg とヨウ化銅 (I) 1.2 mg を加え、窒素雰囲気下室温にて攪拌しながら、1 - アダマンチルジンクブロミド (0.5 M テトラヒドロフラン溶液) 0.4 ml を滴下した。窒素雰囲気下室温にて一晩攪拌した後、アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル系）で精製して、標題化合物を 12 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 1.44 - 2.19 (m, 15 H), 7.13 (ddd, 1 H), 7.31 - 7.55 (m, 6 H), 7.66 (td, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.55 - 8.58 (m, 1 H).

ESI - Mass; 383 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 179

3 - (1 , 1 - ジシクロヘキシル - 1 - ヒドロキシメチル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - メトキシカルボニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 13 mg をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、窒素雰囲気下氷冷攪拌しながらシクロヘキシルマグネシウムクロリド (2.0 M - ジエチルエーテル溶液) 0.05 ml を滴下した。室温まで昇温しながら 3 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル系）で精製して、標題化合物を 8 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 0.89 - 1.84 (m, 20 H), 2.72 - 2.90 (m, 2 H), 7.12 - 7.06 (m, 1 H), 7.25 - 7.49 (m, 8 H), 7.59 - 7.68 (m, 1 H), 8.50 - 8.54 (m, 1 H).

ESI - Mass; 443 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

10

20

30

40

50

実施例 180

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (1 - ベンジル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 5 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - プロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 718 mg アセトニトリル 40 ml に溶解し、ベンジルプロミド 383 mg を加え、70 で一晩攪拌した。ベンジルプロミド 383 mg をさらに加え、70 で二晩攪拌した。室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣をメタノール 30 ml に溶解し、0 に冷却攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム 265 mg を加え、0 から室温まで昇温しながら一晩攪拌した。水を加え、減圧下溶媒留去し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル系）で精製して、3 - プロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (1 - ベンジル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 5 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 550 mg 得た。このうち 270 mg をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、2 - (2 - シアノフェニル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボリネート 179 mg、炭酸セシウム 313 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 15 mg を加えて 120 にて 1 時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル系）で精製して、標題化合物 174 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 2.40 (m , 2 H) , 2.70 (t , 2 H) , 3.43 (d , 2 H) , 3.68 (s , 2 H) , 6.05 (t , 1 H) , 7.21 (dd , 1 H) , 7.24 (m , 1 H) , 7.30 (t , 2 H) , 7.36 (d , 2 H) , 7.44 (t , 1 H) , 7.54 (d , 1 H) , 7.63 (t , 1 H) , 7.70 - 7.77 (m , 3 H) , 8.19 (d , 1 H) , 8.23 (d , 1 H) , 8.60 (dd , 1 H) .

実施例 181

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - フェニルアミノカルボニル - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンのエステル基を加水分解して得られたカルボン酸体 41 mg をジクロロメタン 5 ml に溶解し、氷冷下、オキサリルクロリド 25 mg ジクロロメタン溶液を滴下し、触媒量のジメチルホルムアミドを加え、窒素雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジクロロメタンに溶解した。この溶液を、氷冷下、アニリン 13 mg とトリエチルアミン 0.03 ml のジクロロメタン溶液に滴下した。室温まで昇温し、窒素雰囲気下 3 時間攪拌した。反応液を氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル系）で精製して、白色結晶の標題化合物を 11 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7.15 (tt , 1 H) , 7.33 - 7.39 (m , 2 H) , 7.55 - 7.42 (m , 6 H) , 7.56 - 7.60 (m , 2 H) , 7.65 (td , 1 H) , 7.73 - 7.79 (m , 2 H) , 7.85 (br s , 1 H) , 8.06 (d , 1 H) , 8.25 (d , 1 H) .

実施例 182

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (1 - フェニルベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンのエステル基を加水分解して得られたカルボン酸体 24 mg をジクロロメタン 20 ml に溶解し、氷冷下、オキサリルクロリド 16 mg のジクロロメタン溶液を滴下し、触媒量のジメチルホルムアミドを加え、窒素雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジクロロメタンに溶解した。この溶液を、氷冷下、N -

10

20

30

40

50

フェニル - 1 , 2 - フェニレンジアミン 21 mg のジクロロメタン溶液に滴下した。室温まで昇温し、窒素雰囲気下一晩攪拌した。ジクロロメタンを減圧下留去し、酢酸 10 ml を加え、100 で 5 時間攪拌した。室温まで冷却した後、酢酸を減圧下留去し、反応液を氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル系）で精製して、白色結晶の標題化合物を 18 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ; (ppm) 7.19 - 7.30 (m, 4 H), 7.33 - 7.37 (m, 1 H), 7.39 - 7.43 (m, 4 H), 7.44 - 7.45 (m, 1 H), 7.46 - 7.47 (m, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 3 H), 7.61 - 7.66 (m, 2 H), 7.68 (d, 1 H), 7.71 (dd, 1 H), 7.81 - 7.84 (m, 1 H), 7.87 (d, 1 H).

ESI - Mass ; 465 [M^+ + H]

実施例 183

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ベンゾチアゾルイル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - プロモ - 5 - (メトキシカルボニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンと 2 - クロロフェニルボロン酸から参考例 3 に準じて合成される、3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンのエステル基を加水分解して得られたカルボン酸体 19 mg をジクロロメタン 20 ml に溶解し、氷冷下、オキサリルクロリド 11 mg のジクロロメタン溶液を滴下し、触媒量のジメチルホルムアミドを加え、窒素雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジクロロメタンに溶解した。この溶液を、氷冷下、2 - アミノベンゾチオール 22 mg のジクロロメタン溶液に滴下した。室温まで昇温し、ジクロロメタンを減圧下留去し、ポリリン酸 1 ml を加え、180 で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応液を氷冷下、1 N 水酸化ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル系）で精製して、白色結晶の標題化合物を 4 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ; (ppm) 7.32 - 7.35 (m, 2 H), 7.37 - 7.41 (m, 1 H), 7.46 - 7.51 (m, 4 H), 7.51 - 7.55 (m, 4 H), 7.87 - 7.89 (m, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 8.42 (d, 1 H).

ESI - Mass ; 415 [M^+ + H]

実施例 184

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾルイル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - プロモ - 5 - (メトキシカルボニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンと 2 - クロロフェニルボロン酸から参考例 3 の合成法に準じて合成される、3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンのエステル基を加水分解して得られたカルボン酸体 19 mg をジクロロメタン 20 ml に溶解し、氷冷下、オキサリルクロリド 11 mg のジクロロメタン溶液を滴下し、触媒量のジメチルホルムアミドを加え、窒素雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジクロロメタンに溶解した。この溶液を、氷冷下、2 - アミノフェノール 19 mg のジクロロメタン溶液に滴下した。室温まで昇温し、ジクロロメタンを減圧下留去し、ポリリン酸 1 ml を加え、180 で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応液を氷冷下、1 N 水酸化ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル系）で精製して、白色結晶の標題化合物を 3 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.31 - 7.38 (m, 4 H), 7.45 - 7.57 (m, 8 H), 7.69 - 7.71 (m, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H).

ESI - Mass; 399 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 185

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フェノキシメチル - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - ヒドロキシメチル - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 24 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、フェノール 9.4 mg、トリフェニルホスフィンポリマー (3 mmol / g レジン) 33 mg、1, 1' - アゾビス (N, N - ジメチルホルムアミド) 17 mg を加え、60 で一晩攪拌した。さらに、トリフェニルホスフィンポリマー (3 mmol / g レジン) 50 mg、1, 1' - アゾビス (N, N - ジメチルホルムアミド) 30 mg を加え、60 で一晩攪拌した。室温まで冷却後酢酸エチルを加え、セライト濾過によりトリフェニルホスフィンポリマーを除き、濾液を水および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製して、標題化合物 12 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 4.87 (s, 2 H), 6.97 (dd, 2 H), 7.01 (dd, 1 H), 7.26 - 7.34 (m, 4 H), 7.40 - 7.51 (m, 7 H), 7.54 - 7.56 (m, 1 H), 7.60 (d, 1 H)

ESI - Mass; 388 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 186

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - プロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 99 mg アセトニトリル 10 ml に溶解し、ベンゼンスルホン酸メチル 2 ml を加え、100 で二晩攪拌した。室温まで冷却した後、減圧下溶媒留去した。残渣をメタノール 10 ml に溶解し、0 に冷却攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム 1 g を 5 時間おきに 5 回加えた。さらに、0 にて一晩攪拌した後、減圧下溶媒留去し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製して、3 - プロモ - 5 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 107 mg 得た。これをジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、2 - (2 - シアノフェニル) - 1, 3, 2 - ジオキサボリネート 81 mg、炭酸セシウム 142 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 7 mg を加えて窒素雰囲気下 140 にて 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製して、標題化合物 41 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 2.26 (s, 3 H), 2.30 - 2.50 (m, 1 H), 2.90 - 2.98 (m, 1 H), 3.15 (dd, 1 H), 3.31 - 3.40 (m, 1 H), 3.85 (t, 1 H), 5.72 - 5.78 (m, 1 H), 5.79 - 5.85 (m, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.40 - 7.57 (m, 5 H), 7.60 (td, 1 H), 7.64 - 7.70 (m, 1 H), 7.72 - 7.73 (m, 1 H), 7.74 - 7.75 (m, 1 H), 7.76 (d, 1 H).

実施例 187

3 - (2 - ピリジリエチル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

10

20

30

40

50

3 - プロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 23 mg をアセトニトリル 20 ml に溶解し、酢酸パラジウム 0.2 mg、トリ - o - トリルホスフィン 4.3 mg、トリエチルアミン 0.04 ml を加え、窒素雰囲気下 110 にて一晚攪拌した。2 - ビニルピリジン 9.2 mg を加え、窒素雰囲気下 110 にて 5 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製して、標題化合物 2 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.12 - 7.16 (m, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.44 - 7.51 (m, 3 H), 7.51 - 7.55 (m, 2 H), 7.57 - 7.60 (m, 1 H), 7.64 (dt, 1 H), 7.70 - 7.79 (m, 1 H), 7.78 - 7.82 (m, 1 H), 8.03 - 8.07 (m, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 8.57 - 8.63 (m, 2 H).

ESI - Mass ; 352 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 188

3 - (4 - クロロフェニルチオ) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - プロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 25 mg をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、水酸化ナトリウム 3 mg、ヨウ化銅 2 mg を加え、窒素雰囲気下 150 にて一晚攪拌した。室温まで冷却した後、反応液を水に注ぎ、アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製して、標題化合物 8 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.17 (ddd, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.39 - 7.56 (m, 9 H), 7.61 (d, 1 H), 7.67 (td, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.52 - 8.54 (m, 1 H).

ESI - Mass ; 391 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 189

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - シクロヘキシル - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

5 - プロモ - 1 - フェニル - 3 - ヨード - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンと 2 - クロロフェニルボロン酸から、参考例 3 の合成に準じて得られる 5 - プロモ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 30 mg をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、塩化 [1 , 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ニッケル (II) 1 mg を加え、窒素雰囲気下攪拌しながら、シクロヘキシルマグネシウムクロリド (2.0 M エーテル溶液) 0.1 ml を滴下した。窒素雰囲気下室温にて一晚攪拌後、1 時間加熱還流した。室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール系) で精製して、標題化合物を 6 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 1.15 - 1.47 (m, 5 H), 1.53 - 1.93 (m, 5 H), 2.35 (m, 1 H), 6.99 - 7.34 (m, 3 H), 7.36 - 7.60 (m, 8 H).

ESI - Mass ; 364 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 190

3 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - メトキシカルボニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンのエステル基を常法に従い脱保護して得られるカルボン酸体 25 mg をジ

10

20

30

40

50

クロロメタン 20 ml に溶解し、氷冷下オキザリルクロリド 16 mg のジクロロメタン溶液を滴下し、触媒量のジメチルホルムアミドを加え、窒素雰囲気下室温にて 1 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジクロロメタンを加えた。この溶液を、氷冷下、o-フェニレンジアミン 17 mg のジクロロメタン溶液に滴下した。室温まで昇温し、窒素雰囲気下一晩撹拌した。ジクロロメタンを減圧下留去し、メタノールを加え 5 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、反応液を氷冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、白色結晶の標題化合物を 1.3 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.10 - 7.94 (m, 13 H), 8.57 (d, 1 H), 8.60 (m, 1 H), 9.43 (d, 1 H).

E S I - M a s s ; 365 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 191

3 - (2 - ピリドン - 1 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - プロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 40 mg と 2 - ヒドロキシピリジン 23 mg をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、炭酸カリウム 34 mg、ヨウ化銅 3 mg を加え、140 にて一晩撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NHシリカ）（クロロホルム - メタノール系）で精製して、標題化合物を 10 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 6.24 (td, 1 H), 6.69 (dd, 1 H), 7.22 (dd, 1 H), 7.37 - 7.42 (m, 2 H), 7.45 - 7.57 (m, 6 H), 7.73 (td, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 8.58 - 8.60 (m, 1 H).

実施例 192

3 - シクロヘキシル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - プロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 34 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、塩化 [1, 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ニッケル (II) 1 mg を加え、窒素雰囲気下撹拌しながら、シクロヘキシルマグネシウムクロリド (2.0 M エーテル溶液) 0.1 ml を滴下した。窒素雰囲気下室温にて 1 時間撹拌後、72 時間加熱還流した。室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム - メタノール系）で精製して、標題化合物を 5 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 1.22 - 1.52 (m, 5 H), 1.73 - 1.80 (m, 1 H), 1.81 - 1.89 (m, 2 H), 1.97 - 2.04 (m, 2 H), 2.90 - 2.99 (m, 1 H), 7.18 (ddd, 1 H), 7.53 - 7.55 (m, 6 H), 7.71 (td, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 8.59 (ddd, 1 H).

実施例 193

3 - [2 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 53 mg を 20% 含水エタノール 10 ml に溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン 19 mg と酢酸ナトリウム 17 mg を加えて、24 時間加熱還流した。さらに、塩酸ヒドロキシルアミン 19 mg と酢酸ナトリウム 17 mg を加えて、36 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、析出してくる結晶を水で洗浄、乾燥し、アミ

10

20

30

40

50

ドオキシム体を50mg濾取した。このうち、20mgをトルエン4mlに溶解し、無水酢酸16mgを加え、96時間加熱還流した。室温まで冷却した後、氷冷下炭酸カリウムで中和し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して、標題化合物を4mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); (ppm) 2.56 (s, 3H), 7.18 (ddd, 1H), 7.38 - 7.59 (m, 8H), 7.72 (ddd, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 8.08 (ddd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.58 (ddd, 1H).

ESI-Mass; 410 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

前記実施例1と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例194

3-(2-シアノフェニル)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); (ppm) 4.01 (s, 3H), 7.46 - 7.56 (m, 8H), 7.62 - 7.68 (m, 3H), 7.78 - 7.81 (m, 2H).

実施例195

3-(2-シアノフェニル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); (ppm) 2.56 (s, 3H), 7.07 (d, 1H), 7.40 - 7.66 (m, 9H), 7.76 - 7.80 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.30 (d, 1H).

実施例196

3-(2-シアノフェニル)-5-(5-メチルピリジン-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); (ppm) 2.36 (s, 3H), 7.42 - 7.56 (m, 8H), 7.63 (dt, 1H), 7.76 - 7.80 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.41 - 8.42 (m, 1H).

実施例197

3-(2-シアノフェニル)-5-(4-メチルピリジン-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); (ppm) 2.36 (s, 1H), 7.43 - 7.57 (m, 8H), 7.63 (dt, 1H), 7.77 - 7.80 (m, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.41 - 8.42 (m, 1H).

実施例198

3-(2-シアノフェニル)-5-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); (ppm) 7.20 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.51 - 7.60 (m, 6H), 7.68 (dd, 1H), 7.75 (dt, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.55 (d, 1H).

実施例199

3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-5-(2-ピラジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); (ppm) 7.46 - 7.57 (m, 6H), 7.66 (dt, 1H), 7.75 - 7.81 (m, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.93 (d, 1H).

実施例200

10

20

30

40

50

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 3.69 (s, 3H), 6.67 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.44 - 7.66 (m, 8H), 7.78 - 7.81 (m, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.34 (d, 1H).

実施例 201

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - チアゾイル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.31 (d, 1H), 7.45 - 7.56 (m, 6H), 7.65 (dt, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.77 - 7.80 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.25 (d, 1H).

10

実施例 202

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (4 - ピリミジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.46 - 7.59 (m, 7H), 7.66 (dt, 1H), 7.76 - 7.81 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 9.16 (d, 1H).

実施例 203

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (5 - ピリミジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.47 - 7.58 (m, 6H), 7.66 (dt, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.78 - 7.81 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.92 (s, 2H), 9.22 (s, 1H).

20

実施例 204

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (3 - ピリダジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.46 - 7.56 (m, 7H), 7.66 (dt, 1H), 7.77 - 7.83 (m, 3H), 8.32 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.15 (dd, 1H).

実施例 205

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (4 - ピリダジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.48 - 7.61 (m, 7H), 7.67 (dt, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 9.23 (dd, 1H), 9.40 (dd, 1H).

30

実施例 206

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 6 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 3.96 (s, 3H), 6.67 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.44 - 7.66 (m, 8H), 7.77 - 7.81 (m, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.33 (d, 1H).

40

実施例 207

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (チアゾール - 4 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.46 - 7.57 (m, 6H), 7.66 (ddd, 1H), 7.72 - 7.81 (m, 3H), 7.87 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.76 (s, 1H).

実施例 208

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (3 - オキソ - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 2.12 - 2.19 (m, 2H), 2.46 - 2.50 (m, 2H), 2.65 - 2.69 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.45 - 7.57 (m, 6H), 7.62 - 7.70 (m, 2H), 7.76 - 7.79 (m, 2H), 7.88 (d, 1H).

実施例 209

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (5, 6 - ジヒドロ - 1, 4 - ジオキシ - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 4.12 - 4.14 (m, 2H), 4.21 - 4.23 (m, 2H), 7.42 - 7.78 (m, 12H).

実施例 210

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (1 - ナフチル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.41 - 7.67 (m, 9H), 7.55 - 7.83 (m, 2H), 7.88 - 7.94 (m, 2H), 8.02 (ddd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).

ESI - Mass; 400 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 211

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ナフチル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.44 - 7.58 (m, 4H), 7.61 - 7.70 (m, 3H), 7.78 - 7.82 (m, 2H), 7.83 - 7.90 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.95 - 7.96 (m, 1H), 8.00 (ddd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H).

ESI - Mass; 400 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 212

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (8 - キノリニル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.43 - 7.50 (m, 3H), 7.60 - 7.69 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.81 - 7.87 (m, 2H), 8.03 - 8.10 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.68 - 8.72 (m, 2H), 8.87 (d, 1H), 8.98 (dd, 1H).

ESI - Mass; 401 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 213

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (3 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6); (ppm) 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.59 (ddd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.75 - 7.82 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.10 (ddd, 1H), 8.15 - 8.20 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.39 - 8.41 (m, 1H), 8.53 - 8.56 (m, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.98 - 8.90 (m, 1H).

ESI - Mass; 351 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 214

5 - [(1 - ベンゼンスルフォニル) インドール - 2 - イル] - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 6.70 (d, 1H), 7.23 - 7.43 (m, 4H), 7.45 - 7.56 (m, 5H), 7.65 (d, 1H)

10

20

30

40

50

, 7.68 (td, 2H), 7.78 (td, 2H), 7.83 (d, 1H), 8.02 (ddd, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.79 (d, 1H).

E S I - M a s s ; 5 2 9 [M ⁺ + H]

前記実施例 2 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 2 1 5

1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 3 . 8 6 (b r s , 1 H) , 6 . 7 6 (t d , 2 H) , 7 . 2 0 (d d d , 1 H) , 7 . 2 8 (t d , 2 H) , 7 . 4 4 (d t , 1 H) , 7 . 6 0 (t d , 1 H) , 7 . 6 4 (d d , 1 H) , 7 . 7 1 - 7 . 8 0 (m , 3 H) , 8 . 2 8 (d , 1 H) , 8 . 2 9 (d , 1 H) , 8 . 6 0 (d d d , 1 H) .

10

実施例 2 1 6

5 - (3 - アミノピリジン - 2 - イル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 4 . 0 5 (b r s , 2 H) , 7 . 0 7 - 7 . 0 8 (m , 2 H) , 7 . 4 2 - 7 . 4 7 (m , 2 H) , 7 . 5 1 - 7 . 5 3 (m , 4 H) , 7 . 6 2 (d d d , 1 H) , 7 . 7 5 - 7 . 7 8 (m , 1 H) , 7 . 7 9 - 7 . 8 2 (m , 1 H) , 7 . 9 9 (d d , 1 H) , 8 . 0 6 (d d , 1 H) , 8 . 1 5 (d d , 1 H) .

20

実施例 2 1 7

5 - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 3 . 7 7 (b r s , 2 H) , 7 . 0 4 (d d , 1 H) , 7 . 3 9 - 7 . 5 2 (m , 7 H) , 7 . 6 0 - 7 . 6 4 (m , 1 H) , 7 . 7 6 - 7 . 8 0 (m , 2 H) , 8 . 0 8 (d d , 1 H) , 8 . 1 3 (d , 1 H) , 8 . 2 2 (d , 1 H) .

実施例 2 1 8

1 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリミジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 3 . 8 5 (b r s , 2 H) , 6 . 7 6 (d d d , 1 H) , 6 . 8 4 (t , 1 H) , 6 . 8 6 (d d d , 1 H) , 7 . 1 4 (t , 1 H) , 7 . 2 7 - 7 . 3 1 (m , 1 H) , 7 . 4 5 (d t , 1 H) , 7 . 6 3 (d t , 1 H) , 7 . 7 1 - 7 . 7 8 (m , 2 H) , 8 . 6 9 - 8 . 7 1 (m , 3 H) , 8 . 7 5 (d , 1 H) .

30

実施例 2 1 9

3 - (2 - アミノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ; (p p m) 7 . 2 3 - 7 . 3 7 (m , 3 H) , 7 . 4 0 - 7 . 4 7 (m , 1 H) , 7 . 4 7 - 7 . 5 6 (m , 2 H) , 7 . 5 6 - 7 . 6 6 (m , 5 H) , 7 . 8 8 (d d d , 1 H) , 8 . 0 8 (d , 1 H) , 8 . 4 6 (d , 1 H) , 8 . 5 8 (d , 1 H) , 8 . 5 9 - 8 . 6 4 (m , 1 H) .

40

実施例 2 2 0

3 - (3 - アミノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 3 . 7 0 (b r s , 2 H) , 6 . 6 8 - 6 . 7 2 (m , 1 H) , 7 . 1 3 - 7 . 2 6 (m , 3 H) , 7 . 4 2 - 7 . 5 6 (m , 5 H) , 7 . 5 6 - 7 . 6 0 (m , 1 H) , 7 . 6 4 - 7 . 7 6 (m , 2 H) , 8 . 2 2 (s , 2 H) , 8 . 5 8 - 8 . 6 1 (m , 1 H) .

50

実施例 2 2 1

3 - (4 - アミノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロ
ピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 3 . 7 7 (br s , 2 H) , 6 . 7 0 - 6 . 7 6 (m , 2 H) , 7 . 1 7 - 7 . 2 1 (m , 1 H) , 7 . 4 2 - 7 . 6 0 (m , 6 H) , 7 . 6 4 - 7 . 7 5 (m , 3 H) , 8 . 1 5 (s , 2 H) , 8 . 5 8 - 8 . 6 1 (m , 1 H) .

実施例 2 2 2

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - アミノトルエン - 4 -
イル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 2 . 2 1 (s , 3 H) , 3 . 7 6 (s , 2 H) , 6 . 7 8 - 6 . 8 3 (m , 2 H) , 7 . 1 7 (d , 1 H) , 7 . 2 0 (d d d , 1 H) , 7 . 4 4 (t d , 1 H) , 7 . 5 8 (d , 1 H) , 7 . 6 3 (t d , 1 H) , 7 . 7 3 (t d , 1 H) , 7 . 7 8 (t d , 2 H) , 8 . 2 9 (s , 2 H) , 8 . 5 9 (d d d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 3 7 9 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

前記実施例 3 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 2 2 3

3 - ベンゼンスルフォニルアミノ - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒ
ドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 2 2 (d d d , 1 H) , 7 . 3 1 - 7 . 3 3 (m , 2 H) , 7 . 4 4 - 7 . 6 0 (m , 7 H) , 7 . 7 6 (d t , 1 H) , 7 . 9 2 - 7 . 9 5 (m , 2 H) , 7 . 9 7 (d , 1 H) , 8 . 2 1 (d , 1 H) , 8 . 5 6 - 8 . 5 8 (m , 1 H) .

実施例 2 2 4

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - ベンゼンスルフォニルアミノ - 1 - フェニル - 1 , 2
- ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 2 6 - 7 . 2 7 (m , 1 H) , 7 . 3 0 - 7 . 3 3 (m , 2 H) , 7 . 4 1 - 7 . 6 5 (m , 1 0 H) , 7 . 7 0 - 7 . 7 3 (m , 1 H) , 7 . 8 3 - 7 . 8 6 (m , 2 H) .

実施例 2 2 5

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - [(3 - メタンルフォニルアミノ) ピリジン - 2 -
イル] - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 3 . 4 0 (s , 3 H) , 7 . 4 3 - 7 . 4 8 (m , 4 H) , 7 . 5 0 - 7 . 5 4 (m , 4 H) , 7 . 6 4 - 7 . 6 6 (m , 2 H) , 7 . 7 4 (d d , 1 H) , 7 . 9 5 (d , 1 H) , 8 . 2 0 (d , 1 H) , 8 . 7 7 (d d , 1 H) .

実施例 2 2 6

3 - [2 - (メチルルフォニルアミノ) フェニル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジ
ル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 2 . 9 6 (s , 3 H) , 7 . 2 5 (d d d , 1 H) , 7 . 3 0 - 7 . 3 5 (m , 1 H) , 7 . 4 3 - 7 . 6 3 (m , 9 H) , 7 . 7 6 (d d d , 1 H) , 8 . 3 0 (br s , 1 H) , 8 . 3 3 (d , 1 H) , 8 . 3 9 (d , 1 H) , 8 . 6 0 - 8 . 6 4 (m , 1 H) .

実施例 2 2 7

3 - [4 - (メタンルフォニルアミノ) フェニル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジ
ル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 3 . 0 1 (s , 3 H) , 6 . 5 7 (br s , 1 H) , 7 . 2 0 - 7 . 2 8 (m , 3 H) , 7 . 4 5 - 7 . 6 1 (m , 6 H) , 7 . 7 7 (d d d , 1 H) , 7 . 7 9 - 7 . 8 5 (m , 2 H) , 8 . 2 2 (d ,

10

20

30

40

50

1 H), 8.24 (d, 1H), 8.60 - 8.64 (m, 1H).

実施例 228

3 - [3 - (メタンсульフォニルアミノ)フェニル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 2.92 (s, 3H), 6.98 (br s, 1H), 7.20 - 7.32 (m, 2H), 7.36 - 7.61 (m, 8H), 7.69 - 7.78 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.59 - 8.63 (m, 1H).

前記実施例 11 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 229

5 - [(6 - アセチルアミノ) ピリジン - 2 - イル] - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 2.22 (s, 3H), 7.33 (dd, 1H), 7.44 - 7.80 (m, 10H), 7.85 (d, 1H), 8.08 - 8.12 (m, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.28 (d, 1H).

実施例 230

3 - [2 - (アセチルアミノ)フェニル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆); (ppm) 1.96 (s, 3H), 7.19 - 7.26 (m, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.46 (m, 1H), 7.48 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.64 (m, 4H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (ddd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.57 - 8.61 (m, 1H), 9.16 (br s, 1H).

実施例 231

3 - [2 - (ジアセチルアミノ)フェニル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 2.28 (s, 6H), 7.18 (ddd, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 7.42 - 7.60 (m, 9H), 7.71 (ddd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.54 - 8.58 (m, 1H).

実施例 232

3 - [3 - (アセチルアミノ)フェニル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 2.11 (s, 3H), 7.19 - 7.23 (m, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 1H), 7.42 - 7.56 (m, 6H), 7.60 (d, 1H), 7.64 - 7.77 (m, 3H), 7.83 - 7.87 (m, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.58 - 8.62 (m, 1H).

実施例 233

3 - [4 - (アセチルアミノ)フェニル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 2.15 (s, 3H), 7.21 (ddd, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.44 - 7.57 (m, 8H), 7.59 (ddd, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.59 - 8.62 (m, 1H).

前記実施例 12 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 234

3 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 3.00 (s, 6H), 6.75 - 6.80 (m, 2H), 7.19 (ddd, 1H), 7.41 - 7.54 (m, 5H), 7.57 - 7.60 (m, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 7.76 - 7.81 (m, 2H), 8.14 - 8.17 (m, 2H), 8.58 - 8.61 (m, 1H).
前記実施例 15 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 235

5 - [(6 - アミノカルボニル)ピリジン - 2 - イル] - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.46 - 7.60 (m, 6H), 7.64 (dt, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.80 - 7.83 (m, 1H), 7.91 - 7.95 (m, 2H), 8.14 - 8.17 (m, 2H), 8.52 (d, 1H).

10

前記実施例 16 のルート 1 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 236

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - シアノピリジン - 6 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.46 - 7.57 (m, 6H), 7.60 (dd, 1H), 7.66 (dt, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 3H), 7.89 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.41 (d, 1H).

20

実施例 237

3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6); (ppm) 6.74 - 6.78 (m, 1H), 7.15 - 7.26 (m, 3H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 7.47 - 7.61 (m, 5H), 7.83 (ddd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.57 - 8.62 (m, 1H), 9.43 (br s, 1H).

実施例 238

3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6); (ppm) 6.79 - 6.84 (m, 2H), 7.28 (ddd, 1H), 7.47 - 7.59 (m, 5H), 7.61 - 7.66 (m, 2H), 7.82 (ddd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.57 - 8.61 (m, 1H), 9.57 (br s, 1H).

前記実施例 19 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

実施例 239

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (ジメチルアミノエトキシ)フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 2.34 (s, 6H), 2.74 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 7.01 - 7.05 (m, 1H), 7.07 - 7.11 (m, 2H), 7.21 (ddd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.59 - 7.66 (m, 2H), 7.72 - 7.81 (m, 3H), 8.30 (s, 2H), 8.58 - 8.61 (m, 1H).

40

実施例 240

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (ピペリジノエトキシ)フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 1.39 - 1.48 (m, 2H), 1.56 - 1.64 (m, 4H), 2.46 - 2.56 (m, 4H), 2.78 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 6.99 - 7.03 (m, 1H), 7.06 - 7.

50

1 1 (m , 2 H) , 7 . 2 1 (d d d , 1 H) , 7 . 4 1 (d d , 1 H) , 7 . 4 5 (d d d , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 6 6 (m , 2 H) , 7 . 7 2 - 7 . 8 1 (m , 3 H) , 8 . 3 0 (s , 2 H) , 8 . 5 8 - 8 . 6 1 (m , 1 H) .

実施例 2 4 1

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (ピロリジノエトキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 1 . 7 6 - 1 . 8 6 (m , 4 H) , 2 . 5 7 - 2 . 7 0 (m , 4 H) , 2 . 9 2 (t , 2 H) , 4 . 1 6 (t , 2 H) , 7 . 0 3 (d d d , 1 H) , 7 . 0 6 - 7 . 1 1 (m , 2 H) , 7 . 2 1 (d d d , 1 H) , 7 . 4 1 (d d , 1 H) , 7 . 4 5 (d d d , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 6 6 (m , 2 H) , 7 . 7 2 - 7 . 8 1 (m , 3 H) , 8 . 3 0 (s , 2 H) , 8 . 5 8 - 8 . 6 1 (m , 1 H) .

10

実施例 2 4 2

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (ジイソプロピルアミノエトキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 1 . 0 3 (d , 1 2 H) , 2 . 8 3 (t , 2 H) , 3 . 0 4 (h e p t e t , 2 H) , 3 . 9 2 (t , 2 H) , 6 . 9 7 - 7 . 0 1 (m , 1 H) , 7 . 0 4 (d d , 1 H) , 7 . 0 7 (d d d , 1 H) , 7 . 2 1 (d d d , 1 H) , 7 . 4 1 (d d , 1 H) , 7 . 4 5 (d d d , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 6 6 (m , 2 H) , 7 . 7 2 - 7 . 8 2 (m , 3 H) , 8 . 2 9 - 8 . 3 2 (m , 2 H) , 8 . 5 8 - 8 . 6 1 (m , 1 H) .

20

実施例 2 4 3

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (ジメチルアミノプロピルオキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 1 . 9 6 (t t , 2 H) , 2 . 2 4 (s , 6 H) , 2 . 4 4 (t , 2 H) , 4 . 0 5 (t , 2 H) , 7 . 0 0 (d d d , 1 H) , 7 . 0 5 - 7 . 0 9 (m , 2 H) , 7 . 2 1 (d d d , 1 H) , 7 . 4 1 (d d , 1 H) , 7 . 4 5 (d d d , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 6 6 (m , 2 H) , 7 . 7 2 - 7 . 8 1 (m , 3 H) , 8 . 3 0 (s , 2 H) , 8 . 5 8 - 8 . 6 1 (m , 1 H) .

実施例 2 4 4

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (ピペリジノプロピルオキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 1 . 3 7 - 1 . 5 0 (m , 2 H) , 1 . 5 3 - 1 . 6 4 (m , 4 H) , 1 . 9 7 (t t , 2 H) , 2 . 3 0 - 2 . 4 5 (m , 4 H) , 2 . 4 7 (t , 2 H) , 4 . 0 4 (t , 2 H) , 6 . 9 7 - 7 . 0 2 (m , 1 H) , 7 . 0 4 - 7 . 0 9 (m , 2 H) , 7 . 2 1 (d d d , 1 H) , 7 . 4 1 (d d , 1 H) , 7 . 4 5 (d d d , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 6 6 (m , 2 H) , 7 . 7 0 - 7 . 8 2 (m , 3 H) , 8 . 3 1 (s , 2 H) , 8 . 5 8 - 8 . 6 2 (m , 1 H) .

30

実施例 2 4 5

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (モルフォリノエトキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 2 . 4 8 - 2 . 6 5 (m , 4 H) , 2 . 8 1 (t , 2 H) , 3 . 6 8 - 3 . 8 0 (m , 4 H) , 4 . 1 5 (t , 2 H) , 6 . 9 9 - 7 . 0 4 (m , 1 H) , 7 . 0 6 - 7 . 1 3 (m , 2 H) , 7 . 2 2 (d d d , 1 H) , 7 . 4 2 (d d , 1 H) , 7 . 4 6 (d d d , 1 H) , 7 . 6 1 (d d , 1 H) , 7 . 6 4 (d d d , 1 H) , 7 . 7 4 (d d d , 1 H) , 7 . 7 8 (d d , 2 H) , 8 . 2 8 - 8 . 3 3 (m , 2 H) , 8 . 5 8 - 8 . 6 2 (m , 1 H) .

40

実施例 2 4 6

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (ジエチルアミノエトキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 1.07 (t, 6H), 2.64 (q, 4H), 2.89 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 7.01 (ddd, 1H), 7.05 - 7.10 (m, 2H), 7.21 (ddd, 1H), 7.41 (ddd, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.59 - 7.66 (m, 2H), 7.72 - 7.81 (m, 3H), 8.31 (s, 2H), 8.58 - 8.61 (m, 1H).

実施例 247

3 - [3 - (ジメチルアミノエトキシ)フェニル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 2.34 (s, 6H), 2.74 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 6.92 - 6.98 (m, 1H), 7.19 - 7.24 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.37 - 7.42 (m, 1H), 7.44 - 7.56 (m, 6H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 7.75 (ddd, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.59 - 8.63 (m, 1H).

10

実施例 248

3 - [4 - (ジメチルアミノエトキシ)フェニル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 2.35 (s, 6H), 2.76 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 6.95 - 7.00 (m, 2H), 7.20 (ddd, 1H), 7.43 - 7.54 (m, 5H), 7.59 (ddd, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 7.76 - 7.81 (m, 2H), 8.17 - 8.20 (m, 2H), 8.59 - 8.62 (m, 1H).

20

実施例 249

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (4 - ピペリジノブチル - 1 - オキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 1.38 - 1.46 (m, 2H), 1.54 - 1.61 (m, 4H), 1.62 - 1.71 (m, 2H), 1.75 - 1.83 (m, 2H), 2.30 - 2.43 (m, 6H), 4.01 (t, 2H), 6.97 - 7.01 (m, 1H), 7.03 - 7.08 (m, 2H), 7.21 (ddd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.59 - 7.66 (m, 2H), 7.72 - 7.82 (m, 3H), 8.30 (s, 2H), 8.58 - 8.61 (m, 1H).

30

前記実施例 29 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 250

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (ピロリジノメチル) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 1.74 - 1.84 (m, 4H), 2.48 - 2.58 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 7.14 - 7.25 (m, 2H), 7.38 - 7.51 (m, 4H), 7.61 (d, 1H), 7.63 (ddd, 1H), 7.72 - 7.82 (m, 3H), 8.30 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.58 - 8.62 (m, 1H).

40

実施例 251

1 - { 3 - [(4 - アセチルピペラジノ) メチル] フェニル } - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 2.07 (s, 3H), 2.45 (dd, 4H), 3.45 (dd, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.63 (dd, 2H), 7.22 (ddd, 1H), 7.40 - 7.54 (m, 5H), 7.60 - 7.67 (m, 2H), 7.73 - 7.80 (m, 3H), 8.29 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.58 - 8.62 (m, 1H).

前記実施例 32 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 252

50

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 24 - 7 . 30 (m , 1 H) , 7 . 47 - 7 . 52 (m , 1 H) , 7 . 61 - 7 . 82 (m , 7 H) , 8 . 31 (dd , 1 H) , 8 . 42 (d , 1 H) , 8 . 60 - 8 . 63 (m , 1 H) .

実施例 253

1 - フェニル - 3 - (2 - ピラジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 21 - 7 . 25 (m , 1 H) , 7 . 49 - 7 . 59 (m , 5 H) , 7 . 72 - 7 . 79 (m , 2 H) , 8 . 46 (d , 1 H) , 8 . 54 (d , 1 H) , 8 . 61 (ddd , 1 H) , 8 . 65 (dd , 1 H) , 9 . 14 (d , 1 H) , 9 . 87 (d , 1 H) .

10

実施例 254

1 - フェニル - 3 - (2 - ピリミジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 20 (ddd , 1 H) , 7 . 25 (t , 1 H) , 7 . 44 - 7 . 54 (m , 4 H) , 7 . 66 (d , 1 H) , 7 . 75 (dt , 1 H) , 8 . 45 (d , 1 H) , 8 . 58 - 8 . 60 (m , 1 H) , 8 . 82 (d , 1 H) , 8 . 88 (s , 1 H) , 8 . 89 (s , 1 H) .

実施例 255

20

1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 3 - (2 - チアゾイル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 22 - 7 . 26 (m , 1 H) , 7 . 48 - 7 . 57 (m , 6 H) , 7 . 78 - 7 . 80 (m , 1 H) , 8 . 00 (dd , 1 H) , 8 . 52 (dd , 1 H) , 8 . 59 - 8 . 61 (m , 1 H) , 9 . 29 (d , 1 H) .

実施例 256

1 - フェニル - 3 - (4 - ピリミジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 22 - 7 . 26 (m , 1 H) , 7 . 48 - 7 . 59 (m , 5 H) , 7 . 77 - 7 . 82 (m , 2 H) , 8 . 53 (d , 1 H) , 8 . 60 - 8 . 62 (m , 1 H) , 8 . 73 - 8 . 77 (m , 2 H) , 9 . 27 (dd , 1 H) , 9 . 40 (d , 1 H) .

30

実施例 257

1 - フェニル - 3 - (5 - ピリミジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 24 - 7 . 27 (m , 1 H) , 7 . 48 - 7 . 61 (m , 7 H) , 7 . 77 (dt , 1 H) , 8 . 28 (d , 1 H) , 8 . 37 (d , 1 H) , 8 . 63 (ddd , 1 H) , 9 . 21 (d , 1 H) , 9 . 22 (s , 1 H) .

40

実施例 258

1 - フェニル - 3 - (3 - ピリダジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 22 - 7 . 25 (m , 1 H) , 7 . 48 - 7 . 58 (m , 6 H) , 8 . 55 (d , 1 H) , 8 . 60 (m , 1 H) , 8 . 78 (dd , 1 H) , 9 . 14 (dd , 1 H) , 9 . 34 (d , 1 H) .

実施例 259

1 - フェニル - 3 - (4 - ピリダジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 24 - 7 . 28 (m , 1

50

H), 7.47 - 7.62 (m, 6H), 7.78 (dt, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.63 - 8.65 (m, 1H), 9.23 (dd, 1H), 9.62 (dd, 1H).

実施例 260

3 - (2 - メトキシピリジン - 6 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 4.07 (s, 3H), 6.73 (dd, 1H), 7.46 - 7.56 (m, 5H), 7.62 - 7.70 (m, 2H), 7.78 (ddd, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.66 (ddd, 1H), 9.21 (d, 1H).

10

実施例 261

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリミジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.18 (t, 1H), 7.46 - 7.52 (m, 2H), 7.65 (dt, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.74 - 7.80 (m, 1H), 7.99 (ddd, 1H), 8.72 - 8.75 (m, 5H), 8.82 (dd, 1H).

実施例 262

3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリミジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.16 (t, 1H), 7.24 - 7.27 (m, 2H), 7.48 - 7.57 (m, 5H), 8.19 - 8.23 (m, 2H), 8.69 - 8.76 (m, 3H).

20

実施例 263

3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリミジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.19 (t, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 7.47 - 7.52 (m, 1H), 7.94 (ddd, 1H), 8.17 (ddd, 1H), 8.70 - 8.80 (m, 7H).

実施例 264

3 - (2 - シアノピリジン - 3 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリミジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.17 (t, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 6H), 8.14 (dd, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.85 (d, 1H).

30

実施例 265

3 - (2 - シアノピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリミジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.20 (t, 1H), 7.52 (ddd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.97 (ddd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.71 - 8.76 (m, 4H), 8.78 (d, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.66 (d, 1H).

40

実施例 266

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (3 - ニトロフェニル) - 5 - (2 - ピリミジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.20 (t, 1H), 7.49 (ddd, 1H), 7.65 - 7.80 (m, 5H), 7.98 (ddd, 1H), 8.36 (ddd, 1H), 8.46 (t, 1H), 8.73 - 8.77 (m, 4H).

実施例 267

1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 3 - (チアゾール - 4 - イル) - 1, 2 - ジヒド

50

ロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.24 - 7.28 (m, 1 H), 7.48 - 7.58 (m, 5 H), 7.64 (td, 1 H), 7.79 (dt, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.64 - 8.66 (m, 2 H), 8.85 (d, 1 H).

実施例 268

3 - (3 - オキソ - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 2.09 - 2.16 (m, 2 H), 2.48 - 2.51 (m, 2 H), 2.87 - 2.91 (m, 2 H), 6.53 (t, 1 H), 7.22 (ddd, 1 H), 7.43 - 7.57 (m, 6 H), 7.75 (dt, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 8.60 (ddd, 1 H).

10

実施例 269

3 - (5, 6 - ジヒドロ - 1, 4 - ジオキシン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 4.18 - 4.20 (m, 2 H), 4.30 - 4.32 (m, 2 H), 7.19 (ddd, 1 H), 7.41 - 7.54 (m, 5 H), 7.63 (td, 1 H), 7.73 (dt, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 8.58 (ddd, 1 H).

20

実施例 270

3 - (2 - ニトロフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.22 (ddd, 1 H), 7.40 - 7.61 (m, 8 H), 7.68 (ddd, 1 H), 7.74 (ddd, 1 H), 8.06 (dd, 1 H), 8.22 - 8.25 (m, 2 H), 8.60 - 8.63 (m, 1 H).

実施例 271

3 - (4 - ピフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.42 - 7.57 (m, 6 H), 7.60 - 7.79 (m, 7 H), 7.90 - 7.95 (m, 2 H), 8.25 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.60 - 8.64 (m, 1 H).

30

実施例 272

3 - (2 - アセチルフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 2.59 (s, 3 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 7.40 - 7.60 (m, 8 H), 7.63 - 7.67 (m, 1 H), 7.68 - 7.75 (m, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 8.57 - 8.61 (m, 1 H).

40

実施例 273

3 - (3 - ニトロフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.24 (ddd, 1 H), 7.46 - 7.64 (m, 7 H), 7.76 (ddd, 1 H), 8.20 - 8.26 (m, 2 H), 8.27 (d, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 8.61 - 8.65 (m, 1 H), 8.69 (dd, 1 H).

実施例 274

1 - フェニル - 3 - (4 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン

50

ン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.24 (ddd, 1H), 7.46 - 7.62 (m, 6H), 7.73 - 7.81 (m, 3H), 8.28 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.61 - 8.64 (m, 1H), 8.66 (dd, 2H).

実施例 275

3 - (4 - ニトロフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.22 - 7.26 (m, 1H), 7.47 - 7.58 (m, 5H), 7.60 (ddd, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 8.01 - 8.06 (m, 2H), 8.26 - 8.31 (m, 3H), 8.38 (d, 1H), 8.61 - 8.65 (m, 1H).

10

実施例 276

1 - [3 - (ベンジルオキシ)フェニル] - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 5.10 (s, 2H), 7.05 - 7.14 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.30 - 7.48 (m, 7H), 7.60 (ddd, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.71 - 7.81 (m, 3H), 8.29 - 8.32 (m, 2H), 8.58 - 8.61 (m, 1H).

20

実施例 277

1 - (3 - アセチルフェニル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 2.66 (s, 3H), 7.24 (ddd, 1H), 7.48 (ddd, 1H), 7.61 - 7.69 (m, 3H), 7.74 - 7.81 (m, 4H), 8.07 (ddd, 1H), 8.11 (ddd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.59 - 8.62 (m, 1H).

実施例 278

3 - [4 - (tert - ブチルアミノスルフォニル)フェニル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 1.26 (s, 9H), 4.46 (s, 1H), 7.24 (ddd, 1H), 7.46 - 7.58 (m, 5H), 7.58 - 7.61 (m, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 7.90 - 7.99 (m, 4H), 8.26 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.61 - 8.64 (m, 1H).

30

実施例 279

3 - (1 - ナフチル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.21 (dd, 1H), 7.42 - 7.50 (m, 3H), 7.51 - 7.61 (m, 3H), 7.71 (td, 1H), 7.81 - 7.85 (m, 1H), 7.87 - 7.90 (m, 2H), 7.96 - 7.99 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.84 (d, 1H).

40

ESI - Mass; 376 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 280

3 - (1 - ナフチル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.19 (ddd, 1H), 7.38 - 7.59 (m, 9H), 7.71 (td, 2H), 7.84 - 7.89 (m, 3H), 8.18 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.59 (ddd, 1H).

50

E S I - M a s s ; 3 7 5 [M ⁺ + H]

実施例 2 8 1

3 - (8 - キノリニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 1 8 - 7 . 2 3 (m , 1 H) , 7 . 3 8 - 7 . 5 6 (m , 3 H) , 7 . 8 4 - 7 . 5 8 (m , 3 H) , 7 . 8 6 - 8 . 0 1 (m , 3 H) , 8 . 1 9 - 8 . 2 3 (m , 1 H) , 8 . 3 0 - 8 . 3 6 (m , 2 H) , 8 . 5 6 - 8 . 6 2 (m , 1 H) , 8 . 6 6 - 8 . 7 0 (m , 1 H) , 8 . 9 1 - 8 . 9 7 (m , 1 H) .

E S I - M a s s ; 3 7 7 [M ⁺ + H]

実施例 2 8 2

3 - (8 - キノリニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 1 8 (d d , 1 H) , 7 . 3 9 - 7 . 5 4 (m , 4 H) , 7 . 5 5 - 7 . 6 5 (m , 3 H) , 7 . 6 6 - 7 . 7 3 (m , 2 H) , 7 . 8 5 (d d , 1 H) , 7 . 9 8 (d d , 1 H) , 8 . 2 (d d , 1 H) , 8 . 3 4 (d , 1 H) , 8 . 3 6 (d , 1 H) , 8 . 5 8 (d , 1 H) , 8 . 9 4 (d d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 3 7 6 [M ⁺ + H]

実施例 2 8 3

3 - (2 - ナフチル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 2 3 - 7 . 2 8 (m , 1 H) , 7 . 4 8 - 7 . 5 3 (m , 3 H) , 7 . 6 4 (d t , 1 H) , 7 . 7 8 (t d , 1 H) , 7 . 8 5 - 7 . 9 1 (m , 4 H) , 7 . 9 7 (d d d , 1 H) , 8 . 2 5 (d , 1 H) , 8 . 3 5 (s , 1 H) , 8 . 3 8 (d , 1 H) , 8 . 6 4 (d d d , 1 H) , 8 . 7 2 (d , 1 H) , 8 . 8 1 (d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 3 7 6 [M ⁺ + H]

実施例 2 8 4

3 - (2 - ナフチル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 2 1 (d d , 1 H) , 7 . 4 4 - 7 . 5 0 (m , 4 H) , 7 . 5 3 - 7 . 5 6 (m , 3 H) , 7 . 6 2 (d d , 1 H) , 7 . 7 2 - 7 . 7 7 (m , 1 H) , 7 . 8 3 - 7 . 9 1 (m , 2 H) , 7 . 9 2 (t d , 2 H) , 8 . 2 5 (d , 1 H) , 8 . 3 7 (d , 1 H) , 8 . 3 9 (b r s , 1 H) , 8 . 6 1 - 8 . 6 4 (m , 1 H) .

実施例 2 8 5

3 - (2 - ピロリジノピリジン - 5 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 2 . 0 0 - 2 . 0 4 (m , 4 H) , 3 . 5 0 (t , 4 H) , 7 . 7 4 - 7 . 7 8 (m , 9 H) , 8 . 0 3 (d , 1 H) , 8 . 0 6 (d , 1 H) , 8 . 2 1 (d , 1 H) , 8 . 5 7 - 8 . 6 0 (m , 2 H) .

E S I - M a s s ; 3 9 6 [M ⁺ + H]

実施例 2 8 6

3 - (2 - ホルミルチオフェン - 3 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 2 1 - 7 . 2 9 (m , 2 H) , 7 . 4 6 - 7 . 5 7 (m , 6 H) , 7 . 7 3 (d , 1 H) , 7 . 7 5 (t d , 1 H) , 8 . 2 2 (d , 1 H) , 8 . 3 1 (d , 1 H) , 8 . 6 0 - 8 . 6 2 (m , 1 H) , 1 0 . 0 0 (s , 1 H) .

10

20

30

40

50

E S I - M a s s ; 3 5 9 [M ⁺ + H]

実施例 2 8 7

3 - (2 - クロロピリジン - 5 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 2 4 (d d d , 1 H) , 7 . 3 7 (d , 1 H) , 7 . 4 4 - 7 . 5 1 (m , 3 H) , 7 . 5 3 - 7 . 6 0 (m , 2 H) , 7 . 6 4 - 7 . 7 0 (m , 1 H) , 7 . 7 6 (t d , 1 H) , 8 . 2 4 (d , 1 H) , 8 . 2 6 (t , 1 H) , 8 . 3 1 (d , 1 H) , 8 . 6 2 (d d d , 1 H) , 8 . 7 5 (d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 3 6 0 [M ⁺ + H]

実施例 2 8 8

3 - (2 - フルオロピリジン - 5 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 6 . 9 9 (d d , 1 H) , 7 . 2 4 (d d , 1 H) , 7 . 4 7 - 7 . 5 7 (m , 5 H) , 7 . 5 9 (d d , 1 H) , 7 . 7 6 (t d d , 1 H) , 8 . 2 5 (d d , 1 H) , 8 . 3 0 (d d , 1 H) , 8 . 3 7 (t d , 1 H) , 8 . 5 7 - 8 . 5 8 (m , 1 H) , 8 . 6 3 (d t , 1 H) .

実施例 2 8 9

3 - (2 - エチルチオピリジン - 5 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 1 . 3 9 (t , 3 H) , 3 . 2 0 (q , 2 H) , 7 . 2 0 - 7 . 2 4 (m , 2 H) , 7 . 4 4 - 7 . 5 9 (m , 6 H) , 7 . 7 5 (t d , 1 H) , 8 . 0 8 (d d , 1 H) , 8 . 2 3 (d , 1 H) , 8 . 2 6 (d , 1 H) , 8 . 6 1 (d d d , 1 H) , 8 . 7 8 (d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 3 8 6 [M ⁺ + H]

実施例 2 9 0

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - ナフチル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 2 2 (d d d , 1 H) , 7 . 4 7 (t d , 1 H) , 7 . 5 3 - 7 . 6 0 (m , 2 H) , 7 . 6 2 - 7 . 6 7 (m , 3 H) , 7 . 7 6 (t d , 1 H) , 7 . 8 1 (t d , 2 H) , 7 . 8 8 - 7 . 9 4 (m , 2 H) , 7 . 9 8 (d , 1 H) , 7 . 9 9 (s , 1 H) , 8 . 3 4 (d , 1 H) , 8 . 4 3 (d , 1 H) , 8 . 6 0 (d d d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 4 0 0 [M ⁺ + H]

実施例 2 9 1

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (1 - ナフチル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 2 1 (d d d , 1 H) , 7 . 4 5 (t d , 1 H) , 7 . 5 4 - 7 . 6 5 (m , 6 H) , 7 . 6 5 - 7 . 8 3 (m , 4 H) , 7 . 9 3 - 8 . 0 2 (m , 2 H) , 8 . 3 0 (d , 1 H) , 8 . 4 6 (d , 1 H) , 8 . 5 7 (d d d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 4 0 0 [M ⁺ + H]

実施例 2 9 2

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (8 - キノリニル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; (p p m) 7 . 1 8 (d d d , 1 H) , 7 . 4 3 (t d , 1 H) , 7 . 4 8 (d d , 1 H) , 7 . 6 1 (t d , 1 H) , 7 . 6 3 (d , 1 H) , 7 . 6 9 (d d , 1 H) , 7 . 7 2 (t d , 1 H) , 7 . 7 8 (d d , 1 H) , 7 . 8 6 (d d , 1 H) , 7 . 9 2 (d d , 1 H) , 7 . 9 8 (d d , 1 H) , 8 . 2 6 (d d , 1 H) , 8 . 3 6 (d , 1 H) , 8 . 4 3 (d , 1 H) , 8 . 5 5 - 8 .

10

20

30

40

50

5.7 (m, 1H), 8.95 (dd, 1H).

実施例 293

3 - [(1 - ベンゼンスルフォニル) インドール - 2 - イル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 6.95 (d, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 3H), 7.42 (dt, 1H), 7.44 - 7.49 (m, 2H), 7.50 - 7.56 (m, 4H), 7.60 (dt, 1H), 7.71 - 7.77 (m, 3H), 8.07 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.60 (ddd, 1H).

実施例 294

3 - (2 - シアノピリジン - 3 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.20 - 7.28 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.79 (td, 1H), 7.94 - 7.97 (m, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.60 - 8.63 (m, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.74 (dd, 1H), 8.81 (d, 1H).

ESI - Mass; 352 [M⁺ + H]

実施例 295

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (ピロール - 3 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 6.46 - 6.50 (m, 1H), 6.79 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.29 - 7.32 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.60 - 7.66 (m, 2H), 7.72 - 7.80 (m, 3H), 8.23 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.72 (brs, 1H).

前記実施例 162 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 296

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.43 - 7.54 (m, 7H), 7.62 - 7.67 (m, 2H), 7.73 - 7.76 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.82 (dd, 1H).

実施例 297

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - [2 - (2, 6 - ジメチルピロール - 1 - イル) ピリジン - 6 - イル] - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 2.17 (s, 6H), 5.91 (s, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.45 - 7.56 (m, 6H), 7.61 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.78 - 7.80 (m, 1H), 7.88 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.40 (d, 1H).

実施例 298

5 - (2 - アミノピリジン - 6 - イル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 4.44 (brs, 2H), 6.43 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 7H), 7.63 (dt, 1H), 7.76 - 7.78 (m, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.26 (d, 1H).

実施例 299

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.47 - 7.59 (m, 6H), 7.67 (dt, 1H), 7.75 - 7.82 (m, 3H), 8.35 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 9.39 (dd, 1H).

実施例 300

5 - (2 - プロモピリジン - 6 - イル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.39 (dd, 1H), 7.45 - 7.67 (m, 9H), 7.78 - 7.80 (m, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.34 (d, 1H).

実施例 301

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (5 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.46 - 7.58 (m, 6H), 7.63 - 7.68 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.78 - 7.81 (m, 1H), 7.97 (ddd, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.83 - 8.84 (m, 1H).

実施例 302

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - モルフォリノピリジン - 6 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 3.55 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.43 - 7.66 (m, 8H), 7.77 - 7.80 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.31 (d, 1H).

実施例 303

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - メトキシカルボニルピリジン - 6 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 3.99 (s, 3H), 7.44 - 7.57 (m, 6H), 7.65 (dt, 1H), 7.78 - 7.81 (m, 3H), 7.91 (t, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.37 (d, 1H).

前記実施例 164 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 304

5 - [4 - (tert - ブチルアミノスルフォニル) フェニル] - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 1.25 (s, 9H), 4.72 (br s, 1H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.60 - 7.71 (m, 4H), 7.73 - 7.83 (m, 2H), 7.93 - 8.02 (m, 4H), 8.73 (dd, 1H), 8.79 (d, 1H).

前記実施例 167 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 305。

3 - (2 - シアノフェニル) - 4 - メチル - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 2.12 (s, 3H), 7.28 (ddd, 1H), 7.38 - 7.52 (m, 8H), 7.59 (s, 1H), 7.66 (ddd, 1H), 7.75 - 7.80 (m, 2H), 8.66 - 8.70 (m, 1H).

前記実施例 168 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 306

1 - フェニル - 3 - [N - (N' - フェニルチオウレイレニル)] - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 3 H), 7.37 - 7.54 (m, 7 H), 7.70 (d, 1 H), 7.78 (ddd, 1 H), 7.92 (br s, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.55 - 8.59 (m, 1 H), 9.33 (br s, 1 H), 10.03 (d, 1 H).

実施例 307

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - [N - (N' - フェニルウレイレニル)] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6); (ppm) 6.95 (dd, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 7.41 - 7.61 (m, 8 H), 7.65 (d, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 8.56 - 8.66 (m, 1 H), 9.02 - 9.10 (m, 1 H).

10

実施例 308

3 - {4 - [N - (N' - ブチルウレイレニル)フェニル]} - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6); (ppm) 0.90 (t, 3 H), 1.32 (tt, 2 H), 1.42 (tt, 2 H), 3.09 (dt, 2 H), 6.16 (br t, 1 H), 7.29 (dd, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.47 - 7.54 (m, 1 H), 7.54 - 7.60 (m, 4 H), 7.69 (d, 2 H), 7.82 (ddd, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 8.53 (br s, 1 H), 8.58 - 8.61 (m, 1 H).

20

前記実施例 169 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 309

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジンカルボニル)アミノ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.42 - 7.54 (m, 7 H), 7.63 (ddd, 1 H), 7.74 - 7.79 (m, 3 H), 7.92 (ddd, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.59 - 8.62 (m, 1 H), 9.80 (br s, 1 H).

実施例 310

1 - フェニル - 3 - [2 - (1 - ピロリジノ)アセチルアミノ] - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 1.78 - 1.86 (m, 4 H), 2.66 - 2.74 (m, 4 H), 3.36 (s, 2 H), 7.20 (ddd, 1 H), 7.44 - 7.56 (m, 5 H), 7.66 (d, 1 H), 7.75 (ddd, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 8.54 - 8.58 (m, 1 H), 9.12 (d, 1 H), 10.15 (br s, 1 H).

30

実施例 311

1 - フェニル - 3 - {3 - [1 - (4 - フェニルピペラジノ)]プロピオニルアミノ} - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 2.66 (t, 2 H), 2.69 - 2.76 (m, 4 H), 2.80 (t, 2 H), 3.30 - 3.36 (m, 4 H), 6.81 - 6.86 (m, 1 H), 6.90 - 6.97 (m, 2 H), 7.18 (ddd, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 2 H), 7.40 - 7.53 (m, 5 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.73 (ddd, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 8.53 - 8.57 (m, 1 H), 9.11 (d, 1 H), 10.56 (br s, 1 H).

40

実施例 312

3 - (3 - ピロリジノプロピオニル)アミノ - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 1.80 - 1.88 (m, 4

50

H), 2.58 - 2.67 (m, 6H), 2.86 (t, 2H), 7.17 (ddd, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 5H), 7.65 (d, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.53 - 8.57 (m, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.91 (br s, 1H).

前記実施例 170 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 313

5 - ベンジルアミノ - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 4.15 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.43 (m, 8H), 7.43 - 7.49 (m, 3H), 7.59 (ddd, 1H), 7.72 - 7.77 (m, 2H).

10

実施例 314

3 - ジベンジルアミノ - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 4.52 (s, 4H), 7.12 (ddd, 1H), 7.16 - 7.33 (m, 10H), 7.37 - 7.54 (m, 7H), 7.63 (ddd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.50 - 8.54 (m, 1H).

実施例 315

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

1 - [3 - (ベンジルオキシ)フェニル] - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 52 mg と 5% パラジウム - 炭素 20 mg をメタノール 3 ml に加え、水素雰囲気下室温にて一晩攪拌した。不溶物を濾過後減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル - ヘキサン) で精製し、標題化合物 26 mg を得た。

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 6.76 (dd, 1H), 6.87 - 6.92 (m, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.44 (ddd, 1H), 7.60 - 7.67 (m, 2H), 7.73 - 7.80 (m, 3H), 8.25 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.59 - 8.63 (m, 1H).

30

前記実施例 171 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 316

1 - ベンジルオキシメチル - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 4.76 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 7.22 (ddd, 1H), 7.26 - 7.42 (m, 5H), 7.47 (ddd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.64 - 7.80 (m, 4H), 8.23 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.60 - 8.64 (m, 1H).

40

実施例 317

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - シクロペンチルメチル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 1.32 - 1.42 (m, 2H), 1.55 - 1.64 (m, 2H), 1.65 - 1.75 (m, 2H), 1.76 - 1.86 (m, 2H), 2.53 (ddd, 1H), 4.10 (d, 2H), 7.21 (ddd, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.71 - 7.79 (m, 3H), 8.16 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.59 - 8.63 (m, 1H).

実施例 318

50

1 - [1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] メチル - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 1 . 22 - 1 . 35 (m , 2 H) , 1 . 45 (s , 9 H) , 1 . 68 - 1 . 78 (m , 2 H) , 2 . 14 - 2 . 27 (m , 1 H) , 2 . 61 - 2 . 76 (m , 2 H) , 3 . 90 - 4 . 25 (m , 4 H) , 7 . 22 (d d d , 1 H) , 7 . 46 (d d d , 1 H) , 7 . 58 (d d d , 1 H) , 7 . 65 (d d d , 1 H) , 7 . 73 (d d d , 2 H) , 7 . 78 (d d , 1 H) , 8 . 17 (d , 1 H) , 8 . 21 (d , 1 H) , 8 . 59 - 8 . 63 (m , 1 H) .

実施例 3 1 9

1 - [1 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] メチル - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 1 . 25 - 1 . 38 (m , 2 H) , 1 . 68 - 1 . 81 (m , 2 H) , 2 . 17 - 2 . 30 (m , 1 H) , 2 . 70 - 2 . 86 (m , 2 H) , 3 . 92 - 4 . 08 (m , 2 H) , 4 . 15 - 4 . 32 (m , 2 H) , 5 . 12 (s , 2 H) , 7 . 22 (d d d , 1 H) , 7 . 28 - 7 . 38 (m , 5 H) , 7 . 46 (d d d , 1 H) , 7 . 57 (d , 1 H) , 7 . 65 (d d d , 1 H) , 7 . 69 - 7 . 79 (m , 3 H) , 8 . 17 (d , 1 H) , 8 . 20 (d , 1 H) , 8 . 59 - 8 . 62 (m , 1 H) .

前記実施例 1 7 4 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 3 2 0

3 - (ピロール - 1 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 6 . 33 (t , 2 H) , 7 . 22 (d d d , 1 H) , 7 . 36 (t , 2 H) , 7 . 45 - 7 . 57 (m , 6 H) , 7 . 74 (t d , 1 H) , 8 . 10 (d , 1 H) , 8 . 12 (d , 1 H) , 8 . 61 (d d d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 314 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 3 2 1

3 - (2 - シアノフェニルアミノ) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 06 (d d d , 1 H) , 7 . 21 (d d d , 1 H) , 7 . 41 - 7 . 65 (m , 9 H) , 7 . 71 (t d , 1 H) , 7 . 76 (d , 1 H) , 7 . 88 (d , 1 H) , 8 . 60 (d d d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 365 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 3 2 2

3 - (2 - ピリジルアミノ) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 6 . 80 - 6 . 86 (m , 2 H) , 7 . 20 (d d , 1 H) , 7 . 44 - 7 . 58 (m , 6 H) , 7 . 70 (d , 1 H) , 7 . 77 (t d , 1 H) , 7 . 87 (d , 1 H) , 7 . 96 (s , 1 H) , 8 . 37 (d , 1 H) , 8 . 59 (d , 1 H) , 9 . 29 (d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 341 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 3 2 3

3 - (1 - イソキノリルアミノ) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 15 - 7 . 24 (m , 3 H) , 7 . 46 - 7 . 59 (m , 5 H) , 7 . 66 (t , 1 H) , 7 . 77 (d , 2 H) , 7 . 80 (t d , 1 H) , 7 . 97 (d , 1 H) , 8 . 10 (d , 1 H) , 8 . 25 (d , 1 H) , 8 . 61 (d , 1 H) , 9 . 11 (s , 1 H) , 9 . 60 (d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 391 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

10

20

30

40

50

実施例 3 2 4

3 - (1 - インダゾリル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピ
リジン - 2 - オン

¹H - NMR (4 0 0 MHz , C D C l ₃) ; (ppm) 6 . 5 2 (dt , 1 H) , 7 . 0 6 (ddd , 1 H) , 7 . 2 2 (ddd , 1 H) , 7 . 3 1 (td , 1 H) , 7 . 3 6 (ddd , 1 H) , 7 . 4 3 - 7 . 5 7 (m , 7 H) , 7 . 7 5 (dt , 1 H) , 8 . 0 3 (s , 1 H) , 8 . 0 9 (d , 1 H) , 8 . 5 0 (dd , 1 H) .

E S I - M a s s ; 3 6 5 [M ⁺ + H]

実施例 3 2 5

3 - (9 - カルバゾイル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピ
リジン - 2 - オン

¹H - NMR (4 0 0 MHz , C D C l ₃) ; (ppm) 7 . 2 2 - 7 . 2 9 (m , 4 H) , 7 . 3 5 - 7 . 6 3 (m , 9 H) , 7 . 5 2 - 7 . 5 7 (m , 1 H) , 8 . 1 2 (dd , 2 H) , 8 . 4 3 (dd , 1 H) , 8 . 4 6 (dd , 1 H) , 8 . 6 1 (ddd , 1 H) .

実施例 3 2 6

3 - (インドール - 1 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒド
ロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (4 0 0 MHz , C D C l ₃) ; (ppm) 6 . 6 8 (d , 1 H) , 7 . 1 7 (td , 1 H) , 7 . 2 0 - 7 . 2 6 (m , 2 H) , 7 . 4 7 - 7 . 5 5 (m , 7 H) , 7 . 6 2 (d , 1 H) , 7 . 6 6 (d , 1 H) , 7 . 7 4 (td , 1 H) , 8 . 2 7 (d , 1 H) , 8 . 3 4 (d , 1 H) , 8 . 6 1 (ddd , 1 H) .

E S I - M a s s ; 3 6 4 [M ⁺ + H]

実施例 3 2 7

3 - (2 - メチル - 5 - フェニルピロール - 1 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フ
ェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - アミノ - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 2 5 m g をトルエン 1 0 m l に溶解し、1 - フェニル - 1 , 4 - ペンタンジオン 2 0 m g と p - トルエンスルホン酸 (水和物) 0 . 2 m g を加え、1 時間加熱還流した。室温まで冷却し、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製して、標題化合物を 1 2 m g 得た。

¹H - NMR (4 0 0 MHz , C D C l ₃) ; (ppm) 2 . 2 6 (s , 3 H) , 6 . 1 0 (d , 1 H) , 6 . 3 4 (d , 1 H) , 7 . 2 1 (tt , 1 H) , 7 . 1 7 (ddd , 1 H) , 7 . 2 1 - 7 . 2 7 (m , 2 H) , 7 . 2 8 - 7 . 3 2 (m , 3 H) , 7 . 3 9 - 7 . 5 4 (m , 5 H) , 7 . 6 6 (td , 1 H) , 7 . 8 3 (d , 1 H) , 8 . 3 1 (d , 1 H) , 8 . 5 3 (ddd , 1 H) .

前記実施例 3 2 7 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 3 2 8

3 - (2 , 5 - ジメチルピロール - 1 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル -
1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (4 0 0 MHz , C D C l ₃) ; (ppm) 2 . 1 6 (s , 6 H) , 5 . 9 2 (s , 2 H) , 7 . 2 2 (ddd , 1 H) , 7 . 5 6 - 7 . 4 3 (m , 6 H) , 7 . 7 5 (td , 1 H) , 8 . 0 7 (d , 1 H) , 8 . 3 7 (d , 1 H) , 8 . 6 0 (ddd , 1 H) .

実施例 3 2 9

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) メチル - 5 - (2 - ピリジ
ル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

1 - [1 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] メチル - 3 - (2 - シ

10

20

30

40

50

アノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 590 mg から、10%パラジウム - 炭素を用いる常法に従い接触水素添加し、標題化合物 382 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 1.22 - 1.34 (m , 2 H) , 1.62 - 1.77 (m , 2 H) , 2.08 - 2.20 (m , 1 H) , 2.55 - 2.63 (m , 2 H) , 3.05 - 3.13 (m , 2 H) , 4.00 (d , 2 H) , 7.21 (d d d , 1 H) , 7.45 (d d d , 1 H) , 7.58 (d d d , 1 H) , 7.64 (d d d , 1 H) , 7.70 - 7.79 (m , 3 H) , 8.17 (d , 1 H) , 8.21 (d , 1 H) , 8.59 - 8.63 (m , 1 H) .

前記実施例 329 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

10

実施例 330

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (4 - ピペリジノオキシ)] フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 1.60 - 1.73 (m , 2 H) , 1.98 - 2.07 (m , 2 H) , 2.69 - 2.77 (m , 2 H) , 3.08 - 3.17 (m , 2 H) , 4.39 - 4.46 (m , 1 H) , 6.98 - 7.02 (m , 1 H) , 7.04 - 7.09 (m , 2 H) , 7.21 (d d d , 1 H) , 7.38 - 7.48 (m , 2 H) , 7.58 - 7.67 (m , 2 H) , 7.72 - 7.81 (m , 3 H) , 8.29 - 8.32 (m , 2 H) , 8.58 - 8.61 (m , 1 H) .

実施例 331

20

1 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 4 - イル) メチル - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) メチル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 30 mg をクロロホルム 2 ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 0.04 ml および塩化ベンゾイル 19 mg を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル - ヘキサン) で精製し、標題化合物 25 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 1.22 - 1.52 (m , 2 H) , 1.65 - 1.78 (m , 1 H) , 1.80 - 1.98 (m , 1 H) , 2.28 - 2.41 (m , 1 H) , 2.70 - 2.86 (m , 1 H) , 2.88 - 3.06 (m , 1 H) , 3.70 - 3.88 (m , 1 H) , 3.90 - 4.23 (m , 2 H) , 4.65 - 4.87 (m , 1 H) , 7.22 (d d , 1 H) , 7.36 - 7.42 (m , 5 H) , 7.46 (d d , 1 H) , 7.55 - 7.60 (m , 1 H) , 7.62 - 7.72 (m , 2 H) , 7.72 - 7.79 (m , 2 H) , 8.16 (d , 1 H) , 8.22 (d , 1 H) , 8.59 - 8.63 (m , 1 H) .

30

前記実施例 331 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 332

1 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) メチル - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 1.22 - 1.38 (m , 2 H) , 1.75 - 1.86 (m , 2 H) , 2.08 (s , 3 H) , 2.20 - 2.35 (m , 1 H) , 2.50 - 2.60 (m , 1 H) , 2.98 - 3.08 (m , 1 H) , 3.79 - 3.87 (m , 1 H) , 3.95 (d d , 1 H) , 4.05 - 4.15 (m , 1 H) , 4.61 - 4.70 (m , 1 H) , 7.23 (d d d , 1 H) , 7.47 (d d d , 1 H) , 7.58 (d , 1 H) , 7.63 - 7.71 (m , 2 H) , 7.72 - 7.80 (m , 2 H) , 8.17 (d , 1 H) , 8.21 (d , 1 H) , 8.59 - 8.63 (m , 1 H) .

実施例 333

1 - [3 - (N - アセチルピペリジン - 4 - イル - オキシ) フェニル] - 3 - (2 - シア

50

ノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 1 . 77 - 2 . 02 (m , 4 H) , 2 . 12 (s , 3 H) , 3 . 37 - 3 . 45 (m , 1 H) , 3 . 59 - 3 . 72 (m , 2 H) , 3 . 75 - 3 . 83 (m , 1 H) , 4 . 57 - 4 . 62 (m , 1 H) , 7 . 01 (d d d , 1 H) , 7 . 07 - 7 . 12 (m , 2 H) , 7 . 22 (d d d , 1 H) , 7 . 43 (d d , 1 H) , 7 . 46 (d d d , 1 H) , 7 . 61 (d d d , 1 H) , 7 . 64 (d d d , 1 H) , 7 . 72 - 7 . 80 (m , 3 H) , 8 . 29 (d , 1 H) , 8 . 31 (d , 1 H) , 8 . 58 - 8 . 62 (m , 1 H) .

実施例 334

1 - [3 - (N - ベンゾイルピペリジン - 4 - イル - オキシ) フェニル] - 3 - (2 - シアノ
アノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 1 . 75 - 2 . 13 (m , 4 H) , 3 . 30 - 3 . 47 (m , 1 H) , 3 . 58 - 3 . 72 (m , 1 H) , 3 . 75 - 3 . 87 (m , 1 H) , 3 . 88 - 4 . 03 (m , 1 H) , 4 . 56 - 4 . 68 (m , 1 H) , 6 . 99 - 7 . 03 (m , 1 H) , 7 . 07 - 7 . 13 (m , 2 H) , 7 . 20 - 7 . 25 (m , 1 H) , 7 . 38 - 7 . 49 (m , 7 H) , 7 . 59 - 7 . 67 (m , 2 H) , 7 . 72 - 7 . 80 (m , 3 H) , 8 . 28 (d , 1 H) , 8 . 31 (d , 1 H) , 8 . 58 - 8 . 62 (m , 1 H) .

実施例 335

1 - [1 - (ベンゼンスルフォニル) ピペリジン - 4 - イル] メチル - 3 - (2 - シアノ
フェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) メチル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 30 mg をクロロホルム 2 ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 0 . 04 ml および塩化ベンゼンスルホン酸 23 mg を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル - ヘキサン) で精製し、標題化合物 30 mg を得た。

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 1 . 41 - 1 . 60 (m , 2 H) , 1 . 77 - 1 . 85 (m , 2 H) , 1 . 95 - 2 . 06 (m , 1 H) , 2 . 20 - 2 . 31 (m , 2 H) , 3 . 80 - 3 . 88 (m , 2 H) , 3 . 98 (d , 2 H) , 7 . 22 (d d , 1 H) , 7 . 45 (d d d , 1 H) , 7 . 48 - 7 . 68 (m , 6 H) , 7 . 70 - 7 . 79 (m , 4 H) , 8 . 15 (d , 1 H) , 8 . 17 (d , 1 H) , 8 . 59 - 8 . 63 (m , 1 H) .

前記実施例 335 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 336

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [1 - (メタンズルフォニル) ピペリジン - 4 - イル
] メチル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 1 . 43 - 1 . 56 (m , 2 H) , 1 . 83 - 1 . 92 (m , 2 H) , 2 . 17 - 2 . 30 (m , 1 H) , 2 . 63 - 2 . 72 (m , 2 H) , 2 . 77 (s , 3 H) , 3 . 80 - 3 . 88 (m , 2 H) , 4 . 03 (d , 2 H) , 7 . 20 - 7 . 26 (m , 1 H) , 7 . 44 - 7 . 51 (m , 1 H) , 7 . 55 - 7 . 61 (m , 1 H) , 7 . 63 - 7 . 72 (m , 2 H) , 7 . 73 - 7 . 82 (m , 2 H) , 8 . 17 (d , 1 H) , 8 . 21 (d , 1 H) , 8 . 59 - 8 . 64 (m , 1 H) .

実施例 337

1 - { 3 - [1 - (ベンゼンスルフォニル) ピペリジン - 4 - イル - オキシ] フェニル } - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 1 . 90 - 2 . 10 (m , 4 H) , 3 . 10 - 3 . 23 (m , 4 H) , 4 . 38 - 4 . 45 (m , 1 H) , 6 . 87 -

10

20

30

40

50

6.92 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.05 (ddd, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.52 - 7.66 (m, 5H), 7.72 - 7.80 (m, 5H), 8.25 - 8.28 (m, 2H), 8.57 - 8.60 (m, 1H).

実施例 338

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - { 3 - [1 - (メタンスルフォニル) ピペリジン - 4 - イル - オキシ] フェニル } - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 1.98 - 2.10 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 3.30 - 3.41 (m, 4H), 4.56 - 4.62 (m, 1H), 6.98 - 7.02 (m, 1H), 7.08 - 7.13 (m, 2H), 7.23 (ddd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.47 (ddd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.73 - 7.80 (m, 3H), 8.28 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.59 - 8.62 (m, 1H).

10

実施例 339

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル)メチル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル)メチル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 80 mg をクロロホルム 2 ml に溶解し、ベンズアルデヒド 73 mg、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 97 mg および酢酸 41 mg を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し NH シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル - ヘキサン）で精製し、標題化合物 80 mg を得た。

20

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 1.44 (ddd, 2H), 1.68 - 1.76 (m, 2H), 1.92 - 2.06 (m, 3H), 2.37 - 2.93 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.01 (d, 2H), 7.18 - 7.25 (m, 2H), 7.27 - 7.32 (m, 4H), 7.45 (ddd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 3H), 8.16 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.58 - 8.61 (m, 1H).

30

前記実施例 339 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 340

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 1.38 - 1.50 (m, 2H), 1.65 - 1.80 (m, 2H), 1.88 - 2.05 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.82 - 2.92 (m, 2H), 4.01 (d, 2H), 7.19 - 7.24 (m, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 1H), 7.56 - 7.60 (m, 1H), 7.62 - 7.68 (m, 1H), 7.70 - 7.80 (m, 3H), 8.17 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.59 - 8.63 (m, 1H).

40

実施例 341

1 - [3 - (N - メチルピペリジン - 4 - イル - オキシ)フェニル] - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 1.80 - 1.93 (m, 2H), 1.97 - 2.08 (m, 2H), 2.23 - 2.37 (m, 5H), 2.60 - 2.73 (m, 2H), 4.33 - 4.42 (m, 1H), 6.97 - 7.02 (m, 1H), 7.04 - 7.10 (m, 2H), 7.19 - 7.24 (m, 1H), 7.38 - 7.49 (m, 2H), 7.58 - 7.68 (m, 2H), 7.72 - 7.82 (m, 3H), 8.28 - 8.33 (m, 2H), 8.58 - 8.62 (m, 1H).

実施例 342

50

1 - [3 - (N - ベンジルピペリジン - 4 - イル - オキシ) フェニル] - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 1 . 78 - 1 . 88 (m , 2 H) , 1 . 97 - 2 . 06 (m , 2 H) , 2 . 26 - 2 . 35 (m , 2 H) , 2 . 58 - 2 . 76 (m , 2 H) , 4 . 33 - 4 . 41 (m , 1 H) , 6 . 97 - 7 . 01 (m , 1 H) , 7 . 04 - 7 . 08 (m , 2 H) , 7 . 21 (d d d , 1 H) , 7 . 24 - 7 . 28 (m , 1 H) , 7 . 30 - 7 . 34 (m , 4 H) , 7 . 40 (d d , 1 H) , 7 . 46 (d d d , 1 H) , 7 . 60 (d d d , 1 H) , 7 . 64 (d d d , 1 H) , 7 . 72 - 7 . 80 (m , 3 H) , 8 . 30 (s , 2 H) , 8 . 58 - 8 . 61 (m , 1 H) .

実施例 3 4 3

3 - (4 - スルファモイルフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - [4 - (tert - ブチルアミノスルフォニル) フェニル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 80 mg をトリフルオロ酢酸 3 ml に溶解し、1時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応液を酢酸エチル - テトラヒドロフランに希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し生じた粗結晶を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 60 mg を得た。

¹H - NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ; (ppm) 7 . 31 (d d d , 1 H) , 7 . 49 - 7 . 61 (m , 5 H) , 7 . 82 - 7 . 90 (m , 3 H) , 7 . 97 - 8 . 02 (m , 2 H) , 8 . 03 - 8 . 07 (m , 1 H) , 8 . 48 (d , 1 H) , 8 . 54 (d , 1 H) , 8 . 59 - 8 . 62 (m , 1 H) .

前記実施例 1 8 1 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 3 4 4

3 - シクロヘキシルアミノカルボニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 1 . 12 - 2 . 10 (m , 10 H) , 3 . 97 - 4 . 04 (m , 1 H) , 7 . 23 (d d d , 1 H) , 7 . 43 - 7 . 58 (m , 1 H) , 7 . 49 - 7 . 59 (m , 4 H) , 7 . 74 - 7 . 77 (m , 1 H) , 7 . 79 (t d , 1 H) , 8 . 55 - 8 . 56 (m , 1 H) , 8 . 57 (d , 1 H) , 9 . 18 (d , 1 H) , 9 . 64 (d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 374 [M⁺ + H]

実施例 3 4 5

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (1 - アダマンチルアミノカルボニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 1 . 77 - 1 . 56 (m , 7 H) , 1 . 97 - 2 . 15 (m , 8 H) , 5 . 63 (s , 1 H) , 7 . 42 - 7 . 54 (m , 6 H) , 7 . 63 (t d , 1 H) , 7 . 74 - 7 . 78 (m , 2 H) , 7 . 88 (d , 1 H) , 8 . 12 (d , 1 H) .

実施例 3 4 6

3 - (1 - アダマンチルアミノカルボニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 1 . 50 - 1 . 72 (m , 12 H) , 1 . 99 - 2 . 15 (m , 3 H) , 7 . 21 - 7 . 29 (m , 1 H) , 7 . 43 - 7 . 49 (m , 2 H) , 7 . 48 - 7 . 60 (m , 4 H) , 7 . 75 - 7 . 80 (m , 1 H) , 8 . 47 (d , 1 H) , 8 . 55 (d , 1 H) , 8 . 60 (d d d , 1 H) .

実施例 3 4 7

3 - { 1 - [4 - (2 - シアノフェニル) ピペラジノ] カルボニル } - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 3 . 12 - 3 . 31 (m , 4 H) , 3 . 59 - 3 . 79 (m , 4 H) , 6 . 99 - 7 . 06 (m , 2 H) , 7 . 22 (

10

20

30

40

50

dd, 1H), 7.27 - 7.62 (m, 8H), 7.75 (td, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.58 (ddd, 1H).

ESI - Mass; 462 [M⁺ + H]

実施例 348

3 - [(2 - フェニルヒドラジノ)カルボニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 6.53 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.20 - 7.30 (m, 3H), 7.62 - 7.47 (m, 5H), 7.71 - 7.77 (m, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.56 - 8.57 (m, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 11.23 (d, 1H).

ESI - Mass; 383 [M⁺ + H]

実施例 349

3 - フェニルアミノカルボニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.06 - 7.17 (m, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.46 - 7.62 (m, 5H), 7.73 - 7.83 (m, 4H), 8.58 (ddd, 1H), 8.63 (d, 1H), 9.29 (d, 1H), 11.86 (brs, 1H).

実施例 350

(350A) 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (4 - クロロベンゼンスルフィニル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

(350B) 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (4 - クロロベンゼンスルフォニル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (4 - クロロフェニルチオ) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 38 mg をジクロロメタン 10 ml に溶解し、氷冷下、メタクロロ過安息香酸 15.4 mg を加え、同温にて 1 時間攪拌した。さらにメタクロロ過安息香酸 10 mg を加え、氷冷下 2 時間攪拌した後、30 ml の酢酸エチルで希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン - 酢酸エチル系）で精製して、標題化合物 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (4 - クロロベンゼンスルフィニル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 9 mg と 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (4 - クロロベンゼンスルフォニル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 6 mg を得た。

(350A)

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.27 - 7.33 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 7.48 - 7.57 (m, 3H), 7.63 - 7.67 (m, 2H), 7.87 - 7.92 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.70 - 8.76 (m, 2H).

ESI - Mass; 441 [M⁺ + H]

(350B)

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.44 - 7.52 (m, 3H), 7.56 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.84 - 7.88 (m, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.92 (t, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.75 (dd, 1H).

ESI - Mass; 457 [M⁺ + H]

前記実施例 182 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 351

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 2 . 45 (s , 3 H) , 7 . 05 (d , 1 H) , 7 . 34 - 7 . 43 (m , 7 H) , 7 . 57 (td , 2 H) , 7 . 62 (ddd , 1 H) , 7 . 68 (ddd , 1 H) , 8 . 18 (d , 1 H) , 8 . 27 (d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 403 [M^+ + H]

実施例 352

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (4 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 2 . 50 (brs , 1 . 5 H) , 2 . 63 (brs , 1 . 5 H) , 7 . 02 (d , 1 H) , 7 . 14 (t , 1 H) , 7 . 30 - 7 . 40 (m , 7 H) , 7 . 52 - 7 . 58 (m , 2 H) , 7 . 65 (d , 1 H) , 8 . 18 - 8 . 23 (m , 1 H) , 8 . 24 (d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 403 [M^+ + H]

実施例 353

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (5 , 6 - ジクロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 39 - 7 . 49 (m , 6 H) , 7 . 52 - 7 . 54 (m , 1 H) , 7 . 60 - 7 . 66 (m , 2 H) , 7 . 70 - 7 . 72 (m , 1 H) , 7 . 72 - 7 . 74 (m , 1 H) , 8 . 21 (d , 1 H) , 8 . 37 (d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 457 [M^+ + H]

実施例 354

3 - (5 , 6 - ジクロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 27 (ddd , 1 H) , 7 . 48 - 7 . 63 (m , 6 H) , 7 . 82 (td , 1 H) , 7 . 83 - 7 . 89 (m , 2 H) , 8 . 59 (d , 1 H) , 8 . 60 (dt , 1 H) , 9 . 38 (d , 1 H) , 12 . 15 (s , 1 H) .

E S I - M a s s ; 433 [M^+ + H]

実施例 355

3 - (6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 22 - 7 . 28 (m , 2 H) , 7 . 50 - 7 . 63 (m , 6 H) , 7 . 78 - 7 . 88 (m , 3 H) , 8 . 58 (dd , 1 H) , 8 . 61 (ddd , 1 H) , 9 . 40 (d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 399 [M^+ + H]

実施例 356

3 - [1 - (ピリジン - 4 - イル) ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 10 - 7 . 13 (m , 2 H) , 7 . 22 - 7 . 28 (m , 2 H) , 7 . 31 - 7 . 46 (m , 8 H) , 7 . 69 (dt , 1 H) , 7 . 77 (td , 1 H) , 7 . 91 (dt , 1 H) , 8 . 43 (d , 1 H) , 8 . 59 (ddd , 1 H) , 8 . 73 - 8 . 75 (m , 2 H) .

E S I - M a s s ; 442 [M^+ + H]

実施例 357

3 - [1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 2 . 01 - 2 . 20 (m , 4

10

20

30

40

50

H), 2.56 - 2.66 (m, 2H), 3.02 - 3.07 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.09 - 4.18 (m, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 3H), 7.31 - 7.36 (m, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 4H), 7.52 - 7.60 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.77 - 7.84 (m, 2H), 8.48 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.58 (ddd, 1H).

ESI - Mass; 538 [M⁺ + H]

実施例 358

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (5, 6 - ジヒドロ - 4H - イミダゾ [4, 5, 1 - i, j] キノリン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 2.30 (qu, 2H), 3.02 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 7.04 (dd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.45 - 7.57 (m, 7H), 7.65 (td, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.22 (d, 1H).

ESI - Mass; 429 [M⁺ + H]

実施例 359

3 - (5, 6 - ジヒドロ - 4H - イミダゾ [4, 5, 1 - i, j] キノリン - 2 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 2.20 (qu, 2H), 2.98 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.18 - 7.23 (m, 2H), 7.44 - 7.58 (m, 5H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.75 (dt, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.57 (ddd, 1H), 8.70 (d, 1H).

ESI - Mass; 405 [M⁺ + H]

実施例 360

3 - (1 - フェニルベンズイミダゾール - 2 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.05 - 7.21 (m, 3H), 7.25 - 7.45 (m, 6H), 7.47 - 7.65 (m, 7H), 8.10 (d, 1H), 8.54 - 8.59 (m, 1H), 8.85 - 8.95 (m, 1H), 9.22 (d, 1H).

ESI - Mass; 441 [M⁺ + H]

実施例 361

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (6 - クロロ - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 6.92 (td, 1H), 6.97 - 7.07 (m, 4H), 7.11 - 7.14 (m, 2H), 7.18 - 7.24 (m, 3H), 7.25 - 7.29 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.24 (d, 1H).

ESI - Mass; 432 [M⁺ + H]

実施例 362

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (1H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.04 - 7.09 (m, 1H), 7.28 - 7.31 (m, 1H), 7.44 - 7.60 (m, 5H), 7.66 - 7.70 (m, 2H), 7.74 - 7.78 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.93 - 7.96 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.51 (d, 1H).

ESI - Mass; 390 [M⁺ + H]

実施例 363

10

20

30

40

50

3 - (6 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 2 . 50 (s , 3 H) , 7 . 08 - 7 . 15 (m , 1 H) , 7 . 23 - 7 . 26 (m , 1 H) , 7 . 45 - 7 . 69 (m , 7 H) , 7 . 81 (td , 1 H) , 7 . 88 (d , 1 H) , 8 . 56 (d , 1 H) , 8 . 59 (ddd , 1 H) , 9 . 40 (d , 1 H) , 11 . 95 - 12 . 07 (m , 1 H) .

ESI - Mass ; 379 [M^+ + H]

実施例 364

3 - (5 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 2 . 49 (s , 3 H) , 7 . 12 (t , 1 H) , 7 . 24 - 7 . 27 (m , 1 H) , 7 . 31 - 7 . 72 (m , 7 H) , 7 . 80 (td , 1 H) , 7 . 87 (d , 1 H) , 8 . 56 (d , 1 H) , 8 . 59 (ddd , 1 H) , 9 . 40 (d , 1 H) , 11 . 94 - 12 . 07 (m , 1 H) .

ESI - Mass ; 379 [M^+ + H]

実施例 365

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - [1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) ベンズイミダゾール - 2 - イル] - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 1 . 92 (dd , 2 H) , 2 . 36 (t , 2 H) , 2 . 75 (ddd , 2 H) , 3 . 05 (d , 2 H) , 3 . 62 (s , 2 H) , 4 . 58 (tt , 1 H) , 7 . 26 - 7 . 41 (m , 7 H) , 7 . 44 - 7 . 51 (m , 2 H) , 7 . 52 - 7 . 56 (m , 4 H) , 7 . 65 (td , 1 H) , 7 . 70 (dd , 1 H) , 7 . 72 (d , 1 H) , 7 . 73 - 7 . 81 (m , 3 H) , 8 . 01 (d , 1 H) .

ESI - Mass ; 562 [M^+ + H]

実施例 366

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (5 - メトキシ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 3 . 83 (s , 3 H) , 6 . 85 (dd , 1 H) , 7 . 24 - 7 . 47 (m , 8 H) , 7 . 50 (d , 2 H) , 7 . 60 (dt , 1 H) , 8 . 15 (s , 1 H) , 8 . 16 (s , 1 H) .

ESI - Mass ; 419 [M^+ + H]

実施例 367

3 - (1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 19 - 7 . 28 (m , 1 H) , 7 . 48 - 7 . 63 (m , 4 H) , 7 . 69 - 7 . 90 (m , 2 H) , 8 . 08 (d , 1 H) , 8 . 12 (d , 1 H) , 8 . 16 - 8 . 22 (m , 1 H) , 8 . 34 (d , 1 H) , 8 . 59 (d , 1 H) , 8 . 58 - 8 . 62 (m , 1 H) , 9 . 44 (d , 1 H) , 12 . 20 (brs , 1 H) .

ESI - Mass ; 366 [M^+ + H]

実施例 368

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - [1 - (ピリジン - 4 - イル) ベンズイミダゾール - 2 - イル] - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 29 - 7 . 34 (m , 4 H) , 7 . 35 - 7 . 51 (m , 8 H) , 7 . 59 (td , 1 H) , 7 . 69 (d , 1 H) , 7 . 73 (dd , 1 H) , 7 . 82 (d , 1 H) , 7 . 84 (dt , 1 H) , 8 . 91 (dd , 2 H) .

ESI - Mass ; 466 [M^+ + H]

10

20

30

40

50

前記実施例 183 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 369

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 7 . 32 - 7 . 37 (m , 2 H) , 7 . 47 - 7 . 58 (m , 7 H) , 7 . 61 (d d d , 1 H) , 7 . 99 (d , 1 H) , 8 . 14 (d , 1 H) , 8 . 21 - 8 . 23 (m , 1 H) , 8 . 39 (d , 1 H)

E S I - M a s s ; 483 [M⁺ + H]

実施例 370

3 - (5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 7 . 26 - 7 . 30 (m , 1 H) , 7 . 51 - 7 . 64 (m , 6 H) , 7 . 81 - 7 . 87 (m , 2 H) , 8 . 08 (d , 1 H) , 8 . 39 (s , 1 H) , 8 . 63 (d , 1 H) , 8 . 64 (t , 1 H) , 9 . 50 (d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 450 [M⁺ + H]

実施例 371

3 - (2 - ベンゾチアゾルイル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 7 . 26 - 7 . 30 (m , 1 H) , 7 . 41 (t , 1 H) , 7 . 50 - 7 . 60 (m , 6 H) , 7 . 84 (t , 1 H) , 7 . 88 - 7 . 94 (m , 1 H) , 7 . 98 (d , 1 H) , 8 . 12 (d , 1 H) , 8 . 60 - 8 . 63 (m , 2 H) , 9 . 48 - 9 . 52 (m , 1 H) .

E S I - M a s s ; 382 [M⁺ + H]

実施例 372

5 - (2 - ベンゾチアゾルイル) - 3 - [2 - (2 - ベンゾチアゾルイル) フェニル] - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 7 . 09 - 7 . 14 (m , 2 H) , 7 . 25 - 7 . 33 (m , 4 H) , 7 . 37 (t d , 1 H) , 7 . 42 (t d , 1 H) , 7 . 46 - 7 . 52 (m , 4 H) , 7 . 80 (d d t , 2 H) , 7 . 90 (d d t , 2 H) , 7 . 95 (d , 1 H) , 8 . 12 (d , 1 H) , 8 . 30 (d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 514 [M⁺ + H]

前記実施例 184 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 373

5 - (2 - ベンゾオキサゾルイル) - 3 - [2 - (2 - ベンゾオキサゾルイル) フェニル] - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 7 . 22 - 7 . 42 (m , 7 H) , 7 . 44 - 7 . 73 (m , 9 H) , 8 . 26 (d , 1 H) , 8 . 34 (d , 1 H) , 8 . 48 (d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 482 [M⁺ + H]

実施例 374

3 - (2 - ベンゾオキサゾルイル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ; (ppm) 7 . 22 - 7 . 28 (m , 1 H) , 7 . 29 - 7 . 32 (m , 2 H) , 7 . 42 - 7 . 46 (m , 2 H) , 7 . 48 - 7 . 50 (m , 3 H) , 7 . 54 - 7 . 58 (m , 1 H) , 7 . 70 - 7 . 80 (m , 3 H) , 8 . 55 - 8 . 60 (m , 2 H) , 9 . 03 (d , 1 H) .

E S I - M a s s ; 366 [M⁺ + H]

実施例 375

10

20

30

40

50

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (5 - クロロベンゾオキサゾール - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 27 - 7 . 35 (m , 3 H) , 7 . 41 - 7 . 51 (m , 4 H) , 7 . 52 - 7 . 57 (m , 4 H) , 7 . 67 (d , 1 H) , 8 . 25 (d , 1 H) , 8 . 49 (d , 1 H) .

ESI - Mass ; 433 [M^+ + H]

実施例 376

3 - (5 - クロロベンゾオキサゾール - 2 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 26 (ddd , 1 H) , 7 . 33 (dd , 1 H) , 7 . 47 - 7 . 58 (m , 6 H) , 7 . 72 (dt , 1 H) , 7 . 79 (d , 1 H) , 7 . 79 (td , 1 H) , 8 . 55 (d , 1 H) , 8 . 62 (ddd , 1 H) , 9 . 12 (d , 1 H) .

ESI - Mass ; 340 [M^+ + H]

前記実施例 315 と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例 377

3 - [1 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンズイミダゾール - 2 - イル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 2 . 01 - 2 . 15 (m , 2 H) , 2 . 42 - 2 . 52 (m , 2 H) , 2 . 66 - 2 . 84 (m , 2 H) , 3 . 20 - 3 . 30 (m , 2 H) , 4 . 21 - 4 . 40 (m , 1 H) , 7 . 19 - 7 . 83 (m , 1 2 H) , 8 . 49 (d , 1 H) , 8 . 52 (d , 1 H) , 8 . 56 - 8 . 59 (m , 1 H) .

ESI - Mass ; 448 [M^+ + H]

実施例 378

(378A) 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - [1 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンズイミダゾール - 2 - イル] - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

(378B) 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - [1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズイミダゾール - 2 - イル] - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

(378A)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 1 . 90 - 2 . 02 (m , 2 H) , 2 . 65 (ddd , 2 H) , 3 . 01 (t , 2 H) , 3 . 28 (d , 2 H) , 4 . 69 (tt , 1 H) , 7 . 27 - 7 . 29 (m , 2 H) , 7 . 47 - 7 . 55 (m , 6 H) , 7 . 67 (td , 1 H) , 7 . 71 (d , 1 H) , 7 . 67 - 7 . 83 (m , 4 H) , 8 . 05 (d , 1 H) .

ESI - Mass ; 472 [M^+ + H]

(378B)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 1 . 90 - 2 . 00 (m , 2 H) , 2 . 35 - 2 . 40 (m , 2 H) , 2 . 41 (s , 3 H) , 2 . 73 - 2 . 87 (m , 2 H) , 3 . 00 - 3 . 10 (m , 2 H) , 4 . 51 - 4 . 62 (m , 1 H) , 7 . 26 - 7 . 30 (m , 2 H) , 7 . 44 - 7 . 54 (m , 6 H) , 7 . 65 (td , 1 H) , 7 . 70 - 7 . 83 (m , 5 H) , 8 . 03 (d , 1 H) .

ESI - Mass ; 486 [M^+ + H]

実施例 379

(379A) 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

(379B) 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (N - ベンジルピペリジン - 3 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

(379A)

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 1.90 - 2.05 (m, 2 H), 2.13 - 2.22 (m, 1 H), 2.35 - 2.44 (m, 1 H), 2.70 (td, 1 H), 3.05 - 3.12 (m, 1 H), 3.37 (d, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 1 H), 4.97 - 5.05 (m, 1 H), 7.21 (ddd, 1 H), 7.45 (td, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.64 (td, 1 H), 7.68 - 7.78 (m, 3 H), 8.13 (d, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 8.62 (ddd, 1 H).

ESI - Mass; 357 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
(379 B)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 1.65 - 1.75 (m, 2 H), 1.92 - 2.05 (m, 2 H), 2.45 - 2.60 (m, 2 H), 2.70 - 2.80 (m, 1 H), 2.97 (dd, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 5.15 - 5.20 (m, 1 H), 7.22 (ddd, 1 H), 7.27 - 7.32 (m, 1 H), 7.40 - 7.49 (m, 4 H), 7.52 - 7.5 (m, 2 H), 7.61 - 7.77 (m, 5 H), 8.15 (d, 1 H), 8.65 (ddd, 1 H).

ESI - Mass; 447 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 380

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (N - メチルピペリジン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 1.24 - 1.39 (m, 2 H), 1.73 - 1.85 (m, 2 H), 2.04 - 2.14 (m, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.63 (dd, 1 H), 3.00 (d, 1 H), 7.37 - 7.56 (m, 5 H), 7.59 (td, 1 H), 7.64 - 7.70 (m, 2 H), 7.72 - 7.74 (m, 1 H), 7.74 - 7.76 (m, 2 H).

ESI - Mass; 370 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

前記実施例 7 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

実施例 381

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - ニトロトルエン - 4 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 2.69 (s, 3 H), 7.23 - 7.28 (m, 1 H), 7.48 (td, 1 H), 7.56 - 7.51 (m, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.66 (t, 1 H), 7.74 - 7.81 (m, 4 H), 8.21 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 8.61 (d, 1 H).

実施例 382

(382 A) 3 - (4 - クロロベンゼンスルフィニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

(382 B) 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (4 - クロロフェニルチオ) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 6 mg をジクロロメタン 3 ml に溶解し、氷冷下、メタクロロ過安息香酸 3 mg を加え、同温にて 30 分攪拌した。室温にて 5 時間攪拌した後、10 ml の酢酸エチルで希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製して、標題化合物 3 - (4 - クロロベンゼンスルフィニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 1.2 mg と 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 1.5 mg を得た。

(382 A)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.23 - 7.29 (m, 2

10

20

30

40

50

H), 7.37 - 7.54 (m, 6H), 7.72 (dt, 1H), 7.79 (td, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.89 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.57 - 8.60 (m, 1H), 8.69 (d, 1H).

ESI - Mass; 407 [M⁺ + H]
(382B)

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.37 - 7.40 (m, 2H), 7.42 - 7.52 (m, 4H), 7.67 (dt, 1H), 7.80 (td, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.11 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.60 (ddd, 1H), 9.06 (d, 1H).

ESI - Mass; 423 [M⁺ + H]

10

前記実施例382と同様の方法またはこれに準じた方法で以下の化合物を合成した。

実施例383

(383A) 3 - (2 - エチルスルフィニルピリジン - 5 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

(383B) 3 - (2 - エチルスルフォニルピリジン - 5 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

(383A)

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 1.24 (t, 3H), 2.96 (dt, 1H), 3.21 (dt, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 7.48 - 7.58 (m, 5H), 7.60 (d, 1H), 7.77 (td, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.64 (ddd, 1H), 9.04 (d, 1H).

20

ESI - Mass; 402 [M⁺ + H]

(383B)

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 1.33 (t, 3H), 3.44 (q, 2H), 7.25 - 7.28 (m, 1H), 7.49 - 7.62 (m, 6H), 7.78 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.64 (ddd, 1H), 9.13 (d, 1H).

ESI - Mass; 418 [M⁺ + H]

30

実施例384

3 - (2 - エチルピリジン - 5 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - クロロピリジン - 5 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 13 mg をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg を加え、窒素雰囲気下室温にて攪拌しながら、トリエチルボラン (1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を滴下した。窒素雰囲気下 100 °C にて 1 時間加熱攪拌し、反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製して、標題化合物を 4 mg 得た。

40

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 1.33 (t, 3H), 2.87 (q, 2H), 7.20 - 7.24 (m, 2H), 7.44 - 7.60 (m, 5H), 7.64 - 7.70 (m, 1H), 7.75 (td, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.84 (d, 1H).

実施例385

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (4 - クロロフェニルチオ) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

前記実施例188と同様の方法で標題化合物を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.23 - 7.50 (m, 8 H), 7.52 (d, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 8.66 - 8.76 (m, 2 H).

実施例 386

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

前記実施例 190 と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.22 - 7.28 (m, 2 H), 7.32 - 7.50 (m, 7 H), 7.54 - 7.76 (m, 4 H), 8.20 - 8.21 (m, 1 H), 8.28 - 8.34 (m, 1 H).

ESI - Mass; 389 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 387

3 - (2 - アダマンチル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

前記実施例 178 と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 1.21 - 2.06 (m, 12 H), 2.48 (s, 2 H), 3.25 (s, 1 H), 7.18 (ddd, 1 H), 7.33 - 7.52 (m, 5 H), 7.54 (d, 1 H), 7.72 (td, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.11 - 8.13 (m, 1 H), 8.60 (ddd, 1 H).

実施例 388

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (4 - メチル - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 3 mg をアセトン 3 ml に溶解し、ヨウ化メチル 2 ml を加えて、室温にて一晩攪拌した。減圧下濃縮し、残渣を水 1 ml に希釈し、水酸化ナトリウム 20 mg を加えて、室温にて 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH シリカ) (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製して、標題化合物を 2 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 4.31 (s, 3 H), 7.07 (dd, 1 H), 7.43 - 7.61 (m, 7 H), 7.64 (td, 1 H), 7.72 (dd, 1 H), 7.76 (dd, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.71 (d, 1 H), 8.73 (d, 1 H).

ESI - Mass; 404 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 389

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (3 - フェニル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンの加水分解反応により得られるカルボン酸 31 mg をジクロロメタン 20 ml に溶解し、氷冷下、オキサリルクロリド 20 mg のジクロロメタン溶液を滴下し、触媒量のジメチルホルムアミドを加え、窒素雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジクロロメタンに溶解した。この溶液を、氷冷下、ベンズアミドオキシム 16 mg とトリエチルアミン 0.05 ml のトルエン溶液に滴下した。室温まで昇温し、窒素雰囲気下一晩攪拌した。100 に 1 時間加熱し、室温まで冷却した後、反応液を水で洗浄、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣 28 mg をトルエン 10 ml に溶解し、5 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧下留去し、白色結晶の標題化合物を 24 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 7.40 - 7.66 (m, 9 H), 7.68 (dd, 2 H), 7.80 (dd, 1 H), 8.12 (dd, 2 H), 8.32 (dd, 1 H), 8.52 (dd, 1 H).

10

20

30

40

50

実施例 390

3 - (3 - フェニル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

前記実施例 389 に従って標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 25 - 7 . 29 (m , 2 H) , 7 . 46 - 7 . 59 (m , 7 H) , 7 . 70 (d , 1 H) , 7 . 81 (t d , 1 H) , 8 . 20 - 8 . 23 (m , 2 H) , 8 . 59 (d , 1 H) , 8 . 63 (d d d , 1 H) , 9 . 14 (d , 1 H) .

実施例 391

3 - (2 - シアノチオフェン - 3 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - フォルミルチオフェン - 3 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 22 mg をエタノール 20 ml に溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン 6 . 4 mg、酢酸ナトリウム 10 . 1 mg を加え、80 °C にて 3 時間加熱した。反応液を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。オキシム体として得られる残渣 25 mg をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0 . 02 ml を加え、氷冷下し、1 , 1 - カルボニルジイミダゾール 43 mg を加えた。60 °C にて 1 時間攪拌した後、室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製して、標題化合物 15 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 23 (d d d , 1 H) , 7 . 46 - 7 . 58 (m , 5 H) , 7 . 59 (d , 1 H) , 7 . 65 (d , 1 H) , 7 . 77 (t d , 1 H) , 7 . 78 (d , 1 H) , 8 . 38 (d , 1 H) , 8 . 57 (d , 1 H) , 8 . 59 (d d d , 1 H) .

ESI - Mass ; 356 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 392

3 - [2 - (5 - オキサゾルイル) フェニル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - フォルミルフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 13 mg をメタノール 10 ml に溶解し、トシルメチルイソシアニド 11 mg と炭酸カリウム 8 mg を加え、一晚加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。NHシリカゲルおよびシリカゲル濾過し、濾液を減圧濃縮した。析出した沈殿をエーテルで洗浄、乾燥して、標題化合物 9 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 6 . 98 (s , 1 H) , 7 . 20 (d d d , 1 H) , 7 . 36 - 7 . 51 (m , 7 H) , 7 . 54 (d t , 2 H) , 7 . 72 (d d d , 2 H) , 7 . 84 (s , 1 H) , 8 . 11 (d , 1 H) , 8 . 30 (d , 1 H) , 8 . 59 (d d d , 1 H) .

実施例 393

3 - [2 - (5 - オキサゾルイル) チオフェン - 3 - イル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

前記実施例 392 と同様の方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ; (ppm) 7 . 14 (s , 1 H) , 7 . 16 - 7 . 76 (m , 10 H) , 7 . 82 (s , 1 H) , 8 . 16 (d , 1 H) , 8 . 29 (d , 1 H) , 8 . 58 (d , 1 H) .

実施例 394

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジンカルボニル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

10

20

30

40

50

(394a) 2 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 2 - ピリジンメタノール

2 - メトキシ - 5 - ブロモピリジン 3.00 g のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を - 78 に冷却し、n - ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液) 10 ml を滴下した。滴下終了後、直ちにピコリンアルデヒド 1.70 g を加え、- 78 で 1 時間攪拌し、徐々に室温に戻した。飽和塩化アンモニウム水を加え酢酸エチルで抽出、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル) で精製して淡黄色固体の標題化合物 1.53 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 3.93 (s, 3H), 5.87 (brs, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.31 - 7.36 (dd, 1H), 7.55 - 7.59 (dd, 1H), 7.74 - 7.80 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.62 (d, 1H).

10

(394b) 5 - (2 - ピリジンカルボニル) - 2 - メトキシピリジン

(2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 2 - ピリジンメタノール 0.83 g のアセトン 20 ml 溶液に活性二酸化マンガン 1.70 g を加え、室温で 30 分激しく攪拌した。沈殿物を濾去、アセトン洗浄後、濾液を濃縮して白色固体の標題化合物 0.80 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 4.04 (s, 3H), 6.84 (dd, 1H), 7.48 - 7.54 (ddd, 1H), 7.89 - 7.95 (ddd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.36 - 8.40 (dd, 1H), 8.70 - 8.74 (m, 1H), 9.09 (d, 1H).

20

(394c) 5 - (2 - ピリジンカルボニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 (1H) - オン

5 - (2 - ピリジンカルボニル) - 2 - メトキシピリジン 0.79 g を 48% 臭化水素酸 5.0 ml に溶解し、70 で 30 分攪拌した。氷冷、水で希釈して炭酸カリウムで中和し、析出した沈殿物を濾取、水、ヘキサンで洗浄、乾燥して白色粉末の標題化合物 0.51 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$); (ppm) 6.45 (d, 1H), 7.65 - 7.70 (ddd, 1H), 7.95 - 8.00 (dd, 1H), 8.05 - 8.20 (m, 2H), 8.68 - 8.75 (m, 2H), 12.17 (brs, 1H).

30

(394d) 5 - (2 - ピリジンカルボニル) - 3 - ブロモ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 (1H) - オン

5 - (2 - ピリジンカルボニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 (1H) - オン 0.23 g のジメチルホルムアミド 2.0 ml 溶液に、室温で N - ブロモスクシンイミド 0.21 g を加え、1 時間攪拌した。水で希釈して析出した沈殿物を濾取、水で洗浄後、乾燥して淡黄色粉末の標題化合物 0.26 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$); (ppm) 7.67 - 7.71 (ddd, 1H), 7.99 - 8.03 (ddd, 1H), 8.04 - 8.08 (dd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.73 - 8.75 (m, 1H), 8.79 (brs, 1H), 12.72 (brs, 1H).

40

(394e) 5 - (2 - ピリジンカルボニル) - 1 - フェニル - 3 - ブロモ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

5 - (2 - ピリジンカルボニル) - 3 - ブロモ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 (1H) - オン 0.24 g、フェニルボロン酸 0.23 g、酢酸銅 0.30 g、トリエチルアミン 1 ml のテトラヒドロフラン 10 ml 懸濁液を室温で終夜攪拌した。濃アンモニウム水 (3 ml)、水 (30 ml) と酢酸エチル (100 ml) を加え、有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して白色粉末の標題化合物 0.21 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$); (ppm) 7.50 - 7.60 (m

50

, 5 H), 7.64 - 7.68 (ddd, 1 H), 8.02 - 8.09 (m, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.66 - 8.70 (m, 1 H), 9.00 (d, 1 H).

(394f) 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジンカルボニル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

5 - (2 - ピリジンカルボニル) - 1 - フェニル - 3 - ブロモ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 200 mg、2 - (2 - シアノフェニル) - 1, 3, 2 - ジオキサボリネート 130 mg、炭酸セシウム 400 mg、ジメチルホルムアミド 6 ml の混合液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 60 mg を加え、窒素雰囲気下、130 で 5 時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル /

10

ヘキサン) で精製して淡黄色粉末の標題化合物 45 mg を得た。
¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.40 - 7.58 (m, 8 H), 7.62 - 7.68 (m, 1 H), 7.75 - 7.78 (d, 1 H), 7.89 - 7.94 (m, 1 H), 8.11 - 8.15 (d, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.65 - 8.68 (m, 1 H), 9.16 (d, 1 H).

実施例 395

5 - (2 - ピリジンカルボニル) - 1 - フェニル - 3 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

5 - (2 - ピリジンカルボニル) - 1 - フェニル - 3 - ブロモ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 10 mg、フェニルボロン酸 10 mg、炭酸セシウム 40 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 6 mg、ジメチルホルムアミド 1 ml の混合液を、窒素雰囲気下、130 で 2 時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル / ヘキサン) で精製して淡黄色粉末の標題化合物 6 mg を得た。

20

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 7.32 - 7.58 (m, 8 H), 7.75 - 7.79 (m, 2 H), 7.88 - 7.94 (ddd, 1 H), 8.09 - 8.13 (m, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 8.63 - 8.66 (m, 1 H), 9.01 (d, 1 H).

実施例 396

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (ヒドロキシ - 2 - ピコリル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

30

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジンカルボニル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 25 mg のメタノール 5 ml 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 2 mg を氷冷下で加えた。30 分後、飽和炭酸水素ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル) で精製して淡黄色粉末の標題化合物 15 mg を得た。

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 5.72 (brs, 1 H), 7.32 - 7.72 (m, 13 H), 7.80 - 7.92 (m, 1 H), 8.57 - 8.65 (m, 1 H).

40

実施例 397

3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジン - 2 - イル - ビニル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - ブロモ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 100 mg、2 - ビニルピリジン 100 mg、酢酸パラジウム 6 mg、トリ - (o - トルイル) ホスフィン 17 mg、トリエチルアミン 3 ml の混合液を、窒素雰囲気下、130 で 2 時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル / ヘキサン) で精製して白色粉末の標題化合物 16 mg を得た。

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃); (ppm) 6.95 - 7.00 (d, 1

50

H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 1H), 7.44 - 7.60 (m, 7H), 7.62 - 7.81 (m, 5H), 8.03 (d, 1H), 8.57 - 8.61 (m, 1H).

実施例 398

3 - [(2 - エトキシカルボニル) ビニルチオフェン - 3 - イル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

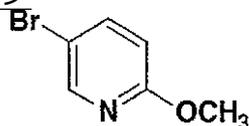
ジエチルホスホノ酢酸エチル 7.5 mg のテトラヒドロフラン溶液に、窒素雰囲気下氷冷しながら水素化ナトリウム 1.3 mg を加え、つづいて 3 - (2 - フォルミルチオフェン - 3 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン 10 mg のテトラヒドロフラン溶液を滴下した。窒素雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製して、標題化合物を 4 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); (ppm) 1.28 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.34 (d, 1H), 7.19 - 7.23 (m, 2H), 7.34 - 7.41 (m, 2H), 7.43 - 7.56 (m, 5H), 7.74 (td, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.58 - 8.60 (m, 1H).

ESI - Mass; 429 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 399

5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン



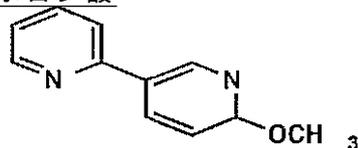
5 - ジブロモピリジン (200 g)、28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (1535 g) を 30 分間加熱還流した後、室温まで冷却した。水 (1.6 L) と tert - ブチルメチルエーテル (1.6 L) で分液抽出し、得られた有機層を飽和食塩水 (1 L) で 3 回洗浄後、無水 MgSO_4 で終夜で乾燥した。乾燥した有機層を減圧濃縮 (65) し、160 g (96%) の標題化合物 (褐色油状物) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 3.91 (3H, s), 6.66 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 8.20 (1H, d).

MS: MH^+ 188, 190

実施例 400

6 - メトキシ - 3 - ピリジルボロン酸

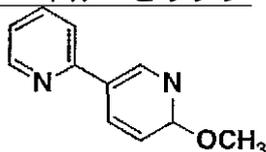


5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン (152 g) を無水テトラヒドロフラン (1520 mL) に窒素雰囲気下、攪拌溶解し内温 - 75.1 まで冷却した。攪拌冷却下、2.46 mol/L プチルリチウム溶液 (380 mL) を滴下した。次に、トリメトキシボラン (192 mL) を滴下した。滴下終了から 30 分後、冷却バスをはずし、室温で終夜攪拌した。翌日、氷冷下 2 mol/L 塩酸水 (1.5 L) を加え、1.5 時間攪拌後、5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (460 mL) を加え中和した。これに酢酸エチル (1 L) を加え抽出、水層を酢酸エチル (1 L) で再抽出し、有機層を合わせて 10% 食塩水 (1 L) で 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して 105 g (88%) の標題化合物 (微黄白色固体) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 3.83 (3H, s), 6.74 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 8.10 (2H, s), 8.50 (1H, s).

実施例 401

2 - メトキシ - 5 - ピリジン - 2 - イル - ピリジン



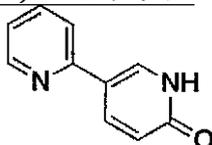
6 - メトキシ - 3 - ピリジルボロン酸 (105 g)、2 - ブロモピリジン (90 g)、酢酸パラジウム (3.21 g)、トリフェニルホスフィン (15 g)、炭酸カリウム (237 g)、1,2 - ジメトキシエタン (900 mL)、水 (900 mL) を攪拌下、5 時間 40 分加熱還流した。反応液を冷却後、酢酸エチル (1 L) を加え抽出した。有機層を 10 % 塩化アンモニウム水溶液 (1 L)、10 % アンモニア水 (1 L)、10 % 食塩水 (1 L) で洗浄後、減圧濃縮して 126 g (87 %) の標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 4.00 (3 H, s), 6.85 (1 H, d), 7.21 - 7.26 (1 H, m), 7.67 (1 H, d), 7.75 (1 H, dt), 8.25 (1 H, dd), 8.66 - 8.70 (1 H, m), 8.74 (1 H, d)

MS : MH^+ 187

実施例 402

5 - ピリジン - 2 - イル - 2 (1 H) - ピリドン



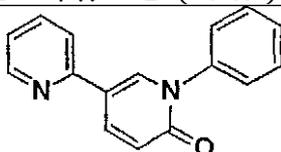
2 - メトキシ - 5 - ピリジン - 2 - イル - ピリジン (550 g) と 4 mol / L 塩酸水 (2.4 L) の混合物を 3 時間加熱還流した。反応液を冷却後、tert - ブチルメチルエーテル (2.2 L) を加え洗浄した。水層に 8 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 (1.1 L) を氷水冷却下を加えた後、tert - ブチルメチルエーテル (2.2 L) で 2 回洗浄した。次いで、濃塩酸 (310 mL) と 8 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) で pH 8 に調整後、1 - ブタノール (4.5 L) と飽和食塩水 (1.8 L) を加えて分液抽出した。水層を 1 - ブタノール (4.5 L) で再抽出し、得られた有機層を合わせて減圧濃縮 (45 - 50) した。この濃縮残渣に tert - ブチルメチルエーテル (2.2 L) を加えて結晶を析出させ減圧濾取した。得られた結晶を 60 で送風乾燥した後、水 (1.6 L) を加えて加熱溶解後、水冷して再結晶化を行った。析出した結晶を減圧濾取、送風乾燥 (60) し、188 g (66 %) の標題化合物 (灰白色結晶) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) : 6.42 (1 H, d), 7.19 - 7.26 (1 H, m), 7.74 - 7.81 (2 H, m), 8.11 (1 H, d), 8.17 (1 H, dd), 8.52 - 8.55 (1 H, m)

MS : MH^+ 173

実施例 403

1 - フェニル - 5 - ピリジン - 2 - イル - 2 (1 H) - ピリドン



5 - ピリジン - 2 - イル - 2 (1 H) - ピリドン (185 g)、 PhB(OH)_2 (261 g)、 Cu(OAc)_2 (19.4 g)、Pyridine (173 mL)、DMF (1480 mL) を室温攪拌下、反応液に 2.0 L / min の流速で Air を送り込み反応を開始した。反応開始から 7 時間後で原料が 26 % 残っていたので一旦、Air の送り込みを止め反応を中断した。翌日、Air の吹き込みを開始して反応を再開してから 5.5

10

20

30

40

50

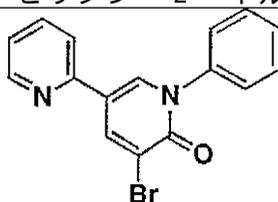
h後、原料が0.57%まで消費されたので、反応液を氷水冷却した10%アンモニア水(7.5L)に注ぎ込み、MA045を析出させた。析出物を減圧濾取し、水(3L)で洗浄した。得られた結晶を10%アンモニア水(3.6L)に室温下1h懸濁攪拌した後、結晶を減圧濾取し、水(2L)で洗浄した。得られた結晶を終夜で送風乾燥し、187g(68%)の標題化合物(茶色結晶)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): 6.77 (1H, d), 7.19 (1H, dd), 7.42 - 7.48 (3H, m), 7.49 - 7.55 (3H, m), 7.72 (1H, dt), 8.04 (1H, dd), 8.21 (1H, d), 8.57 - 8.59 (1H, m).

MS: MH⁺ 249

実施例404

3-プロモ-1-フェニル-5-ピリジン-2-イル-2(1H)-ピリドン



1-フェニル-5-ピリジン-2-イル-2(1H)-ピリドン(186g)、N-プロモスクシンイミド(141.7g)、N,N-ジメチルホルムアミド(900ml)を入れ、室温下で攪拌した。2.5h後、NBSを6.45g追加した。原料の消失を確認した後、氷水冷却下、反応液を水(4.5L)に注ぎ込み、低温室内(約4℃)で終夜攪拌した。析出している結晶を減圧濾取し、IPA(3.25L)とH₂O(650ml)に加熱溶解した。溶解確認後、放冷で徐冷した後、氷水冷却した。次いで、低温室内で終夜攪拌し、析出した結晶を減圧濾取し、60℃で送風乾燥する事により、191g(81%)の標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): 7.19 - 7.24 (1H, m), 7.42 - 5.56 (6H, m), 7.74 (1H, dt), 8.19 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.58 - 8.61 (1H, m).

MS: MH⁺ 327, 329

上記実施例の中でも特に好ましい化合物をあげると、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-メチルスルホニルアミノフェニル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ニトロフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-アミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メチルスルホニルアミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メチルアミノフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-[3-(5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン-3-イル)-フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メトキシカルボニルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-メチルアミノカルボニルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-クロロフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ

10

20

30

40

50

シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1, 2 - ジ
 ヒドロピリジン - 2 - オン、3 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - フルオロ
 フェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - クロロフェニル) - 5 -
 (2 - ピリジル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、
 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - ホルミルフェニル
) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピ
 リジル) - 1 - (2 - ホルミルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 -
 (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1, 2
 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) -
 1 - (3 - トルイル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニ
 ル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒ
 ドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (チ
 オフェン - 3 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェ
 ニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - フルフルル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン -
 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (4 - トルイル)
 - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリ
 ジル) - 1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、
 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - メトキシピリジン
 - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5
 - (2 - ピリジル) - 1 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 -
 オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ベンジルオキシ
 メチルピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノ
 フェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - エチルチオピリジン - 5 - イル) - 1,
 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル)
 - 1 - (4 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェ
 ニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジ
 ヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 -
 (2 - クロロピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 -
 シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - フルオロピリジン - 5 - イル) -
 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジ
 ル) - 1 - (2 - メトキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - フェ
 ニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 -
 オン、3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1
 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (チオフェン - 3 - イル) - 5 - (2 - ピリジ
 ル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2, 6 - ジ
 メチルフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピ
 リジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノチオフェン - 3 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) -
 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - フルオロ - 3
 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジ
 ン - 2 - オン、3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ヒドロ
 キシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - クロロフェニル) -
 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3 - ジメチルアミノエトキシフェニル) - 1, 2 - ジヒド
 ロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (3
 - ジメチルアミノプロピルオキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3
 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - ヒドロキシメチルフェニ
 ル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 -
 ピリジル) - 1 - (4 - シアノメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン
 、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - シアノメチルフェニ
 ル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (6 -
 ジエチルアミノメチル - 2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2

10

20

30

40

50

- オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリミジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - ヒドロキシピリジン - 6 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、1 - (2 - アミノベンゾチアゾール - 6 - イル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (1 - ベンジル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 5 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - [2 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (3 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - チアゾイル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 6 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、1 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリミジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - アミノトルエン - 4 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (ジメチルアミノエトキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (ピペリジノエトキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (ピロリジノエトキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (ジイソプロピルアミノエトキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (4 - ピペリジノブチル - 1 - オキシ) フェニル] - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 3 - (2 - チアゾイル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリミジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリミジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノピリジン - 3 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリミジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (3 - ニトロフェニル) - 5 - (2 - ピリミジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - ニトロフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - ホルミルチオフェン - 3 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - ナフチル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (1 - ナフチル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、5 - (2 - アミノピリジン - 6 - イル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、5 - (2 - プロモピリジン - 6 - イル) - 3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - モルフォリノピリジン - 6 - イル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (4 - ピペリジノオキシ)] フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、1 - [3 - (N - アセチルピペリジン - 4 -

10

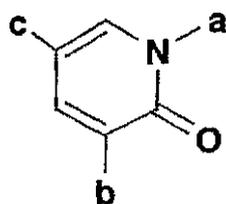
20

30

40

50

イル - オキシ)フェニル] - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 ,
2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノフェニル) - 1 - { 3 - [1 - (メ
タンスルフォニル)ピペリジン - 4 - イル - オキシ]フェニル} - 5 - (2 - ピリジル)
- 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、1 - [3 - (N - メチルピペリジン - 4 - イル
- オキシ)フェニル] - 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 -
ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (6 - クロロ - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル
) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 -
(2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - ニトロトルエン - 4 - イル
) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - (2 - シアノチオフエン - 3 - イル) -
5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - [2
- (5 - オキサゾールイル)フェニル] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 -
ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 - [2 - (5 - オキサゾールイル)チオフエン - 3 - イル
] - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリジル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、3 -
[(2 - エトキシカルボニル)ピニルチオフエン - 3 - イル] - 5 - (2 - ピリジル) -
1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、である。



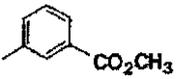
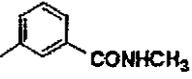
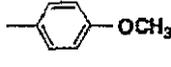
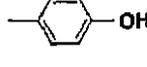
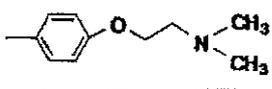
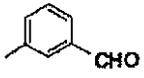
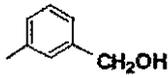
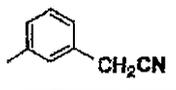
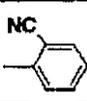
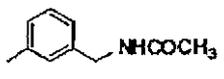
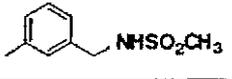
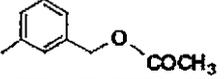
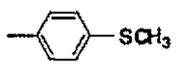
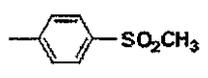
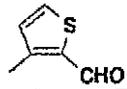
実施例	a	b	c
1			
2			
3			
4			
6	H		
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			

10

20

30

40

実施例	a	b	c
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			

10

20

30

40

実施例	a	b	c
29			
30			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			

10

20

30

40

実施例	a	b	c
45			
46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			

10

20

30

40

実施例	a	b	c
6 0			
6 1			
6 2			
6 3			
6 4			
6 5			
6 6			
6 7			
6 8			
6 9			
7 0			
7 1			
7 2			
7 3			
7 4			

10

20

30

40

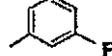
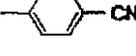
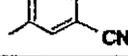
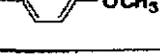
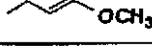
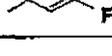
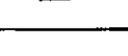
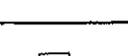
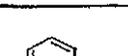
実施例	a	b	c
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			

10

20

30

40

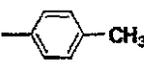
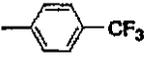
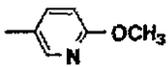
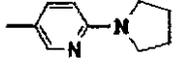
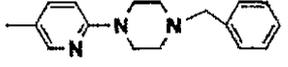
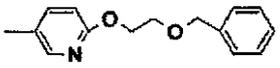
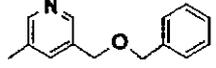
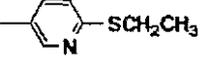
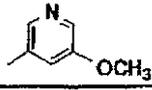
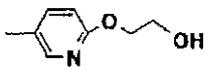
実施例	a	b	c
90			
91			
92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			
99			
100			
101			
102			
103			
104			

10

20

30

40

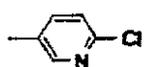
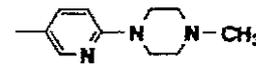
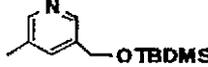
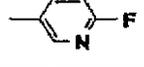
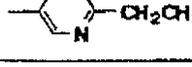
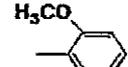
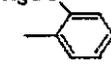
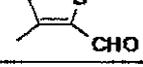
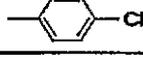
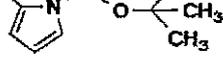
実施例	a	b	c
105			
106			
107			
108			
109			
110			
111			
112			
113			
114			
115			
116			
117			
118			
119			

10

20

30

40

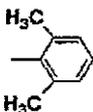
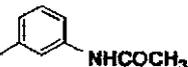
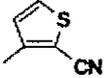
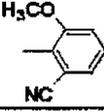
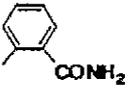
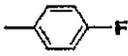
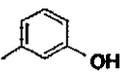
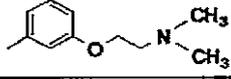
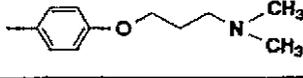
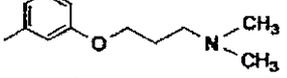
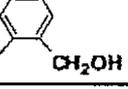
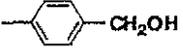
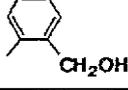
実施例	a	b	c
120			
121			
122			
123			
124			
125			
126			
127			
128			
129			
130			
131			
132			
133			
134			

10

20

30

40

実施例	a	b	c
135			
136			
137			
138			
139			
140			
141			
142			
143			
144			
145			
146			
147			
148			
149			

10

20

30

40

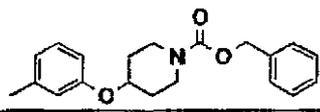
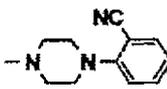
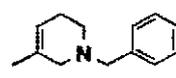
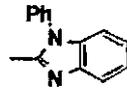
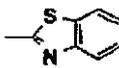
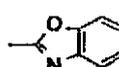
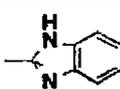
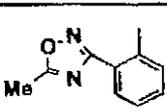
実施例	a	b	c
150			
151			
152			
153			
154			
155			
156			
157			
159			
160			
162			
163			
164			
165			
166			

10

20

30

40

実施例	a	b	c
171			
172			
173			
177			
178			
180			
182			
183			
184			
186			
189			
190			
191			
192			
193			

10

20

30

40

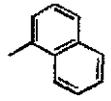
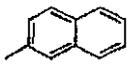
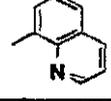
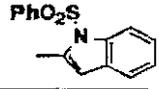
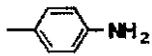
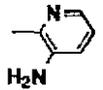
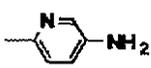
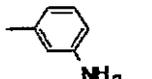
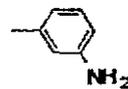
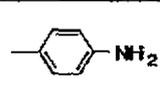
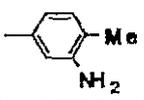
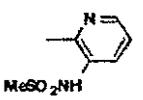
実施例	a	b	c
194			
195			
196			
197			
198			
199			
200			
201			
202			
203			
204			
205			
206			
207			
208			

10

20

30

40

実施例	a	b	c
209			
210			
211			
212			
213			
214			
215			
216			
217			
218			
219			
220			
221			
222			
225			

10

20

30

40

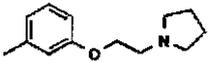
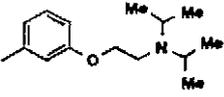
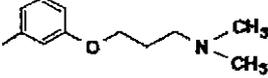
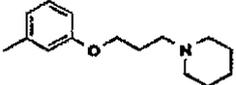
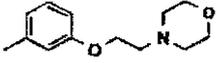
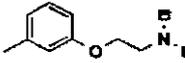
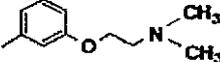
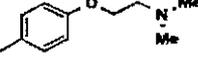
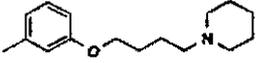
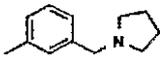
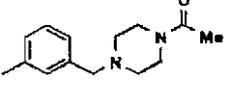
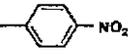
実施例	a	b	c
226			
227			
228			
229			
230			
231			
232			
233			
234			
235			
236			
237			
238			
239			
240			

10

20

30

40

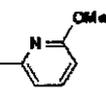
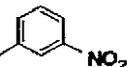
実施例	a	b	c
241			
242			
243			
244			
245			
246			
247			
248			
249			
250			
251			
252			
253			
254			
255			

10

20

30

40

実施例	a	b	c
256			
257			
258			
259			
260			
261			
262			
263			
264			
265			
266			
267			
268			
269			
270			

10

20

30

40

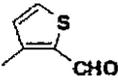
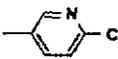
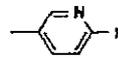
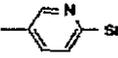
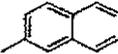
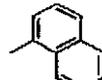
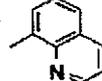
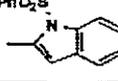
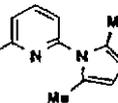
実施例	a	b	c
271			
272			
273			
274			
275			
276			
277			
278			
279			
280			
281			
282			
283			
284			
285			

10

20

30

40

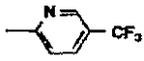
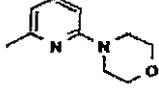
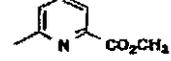
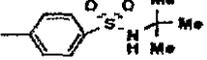
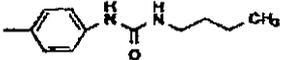
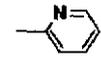
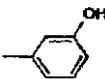
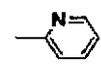
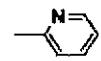
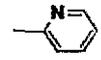
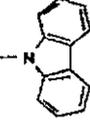
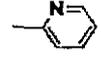
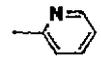
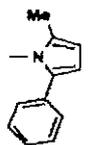
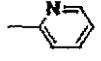
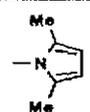
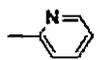
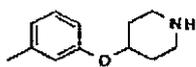
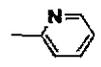
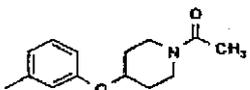
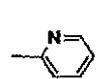
実施例	a	b	c
286			
287			
288			
289			
290			
291			
292			
293			
294			
295			
296			
297			
298			
299			
300			

10

20

30

40

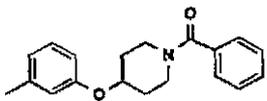
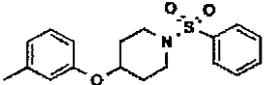
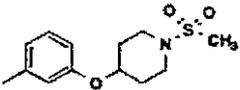
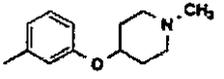
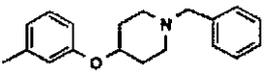
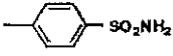
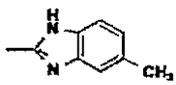
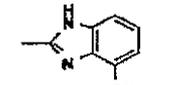
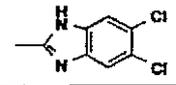
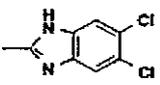
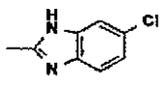
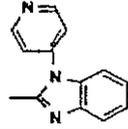
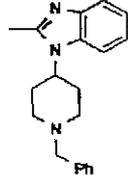
実施例	a	b	c
301			
302			
303			
304			
308			
315			
320			
324			
325			
326			
327			
328			
330			
333			

10

20

30

40

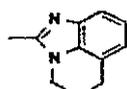
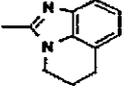
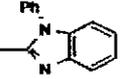
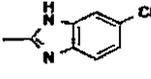
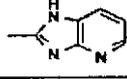
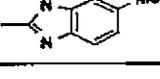
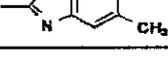
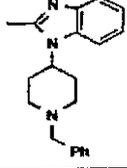
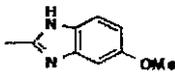
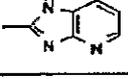
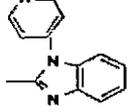
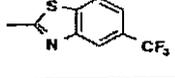
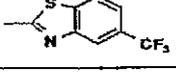
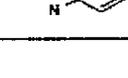
実施例	a	b	c
334			
337			
338			
341			
342			
343			
351			
352			
353			
354			
355			
356			
357			

10

20

30

40

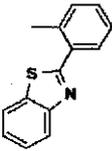
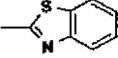
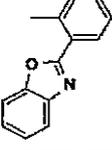
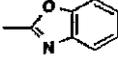
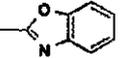
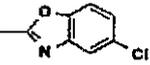
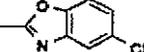
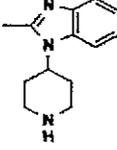
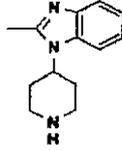
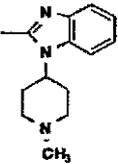
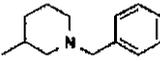
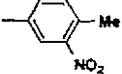
実施例	a	b	c
358			
359			
360			
361			
362			
363			
364			
365			
366			
367			
368			
369			
370			
371			

10

20

30

40

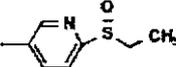
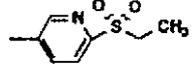
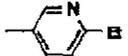
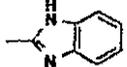
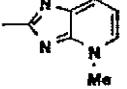
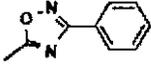
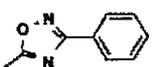
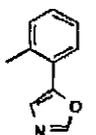
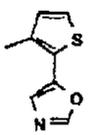
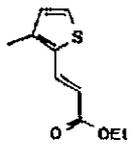
実施例	a	b	c
372			
373			
374			
375			
376			
377			
378-A)			
378-B)			
379-A)			
379-B)			
380			
381			

10

20

30

40

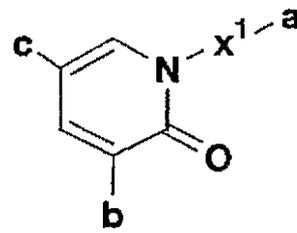
実施例	a	b	c
383-A)			
383-B)			
384			
386			
387			
388			
389			
390			
391			
392			
393			
398			

10

20

30

40



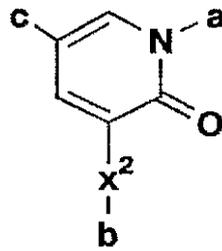
実施例	a	b	c	x ¹
31				-CH ₂ -
158				-CH ₂ CH ₂ -
316				
317				-CH ₂ -
318				-CH ₂ -
319				-CH ₂ -
329				-CH ₂ -
331				-CH ₂ -
332				-CH ₂ -
335				-CH ₂ -
336				-CH ₂ -
339				-CH ₂ -
340				-CH ₂ -

10

20

30

40



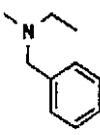
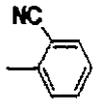
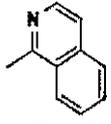
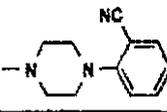
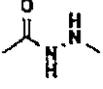
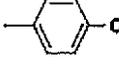
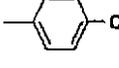
実施例	a	b	c	x2
161				-c1c-
168				
169				
170				
174				
175				
176				
179				
187				
188				-s-
223				
306				
310				
311				
312				

10

20

30

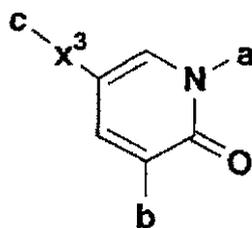
40

実施例	a	b	c	x2
314				
321				
322				
323				
344				
346				
347				
348				
349				
382-A				
382-B				

10

20

30



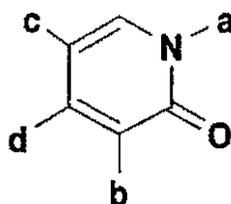
実施例	a	b	c	x3
181				
185				
224				
307				
309				
313				
345				
350-A				
350-B				
385				--s--
394				
395				
396				
397				

10

20

30

40



実施例	a	b	c	d
167				CH ₃ -
305				CH ₃ -

試験例 1

本発明にかかる化合物について、AMPA誘発による神経細胞へのカルシウム流入抑制作用をラット胎児大脳皮質神経細胞初代培養系を用いて検討した。

<培養条件>胎生18日のラット脳より大脳皮質を切り出し、トリプシン、DNaseで処理し、細胞を分散した。10%の血清を含むMEMにて細胞を浮遊し、培養ボトルに播種しアストロサイトを増殖させた。そのアストロサイトをさらにトリプシンで再分散し96穴のプレート上に播種した。1週間の培養後にアストロサイトが底面を覆い尽くしたのを確認し、その上に、前述の方法で分散した大脳皮質神経細胞を播種した。24時間後培地交換後、さらに1週間培養した後、1 μ MのMK-801を含む培地に変更した。8ないし10日以上培養した神経細胞を使用した。

[AMPA誘発神経細胞内カルシウム流入抑制作用]

細胞内へのカルシウム流入をカルシウム感受性の蛍光色素であるFura2-AMを使用して測定した。Fura2-AMを含む培地で1時間処理し、細胞内に取り込ませた後に、1 μ MのMK-801を含むTyrode溶液に交換し、2 μ MのAMPAで刺激を行った。細胞に流入したカルシウム量の変化は、励起波長340/380nmにおける蛍光強度の変化として測定した。被験化合物の効果は化合物を含まないTyrode溶液に添加したAMPAで生じる反応を対照として評価した。

結果を表1~3に示した。

対照化合物として、GYKI52466(Le Peillet, et al., Brain Res., 571, 115, 1992)を使用した。GYKI52466のIC₅₀は9.02 μ Mであった。

試験例 2

[抗AMPA誘発痙攣作用]

被験化合物を0.5%のメチルセルロース溶液またはセサミオイル中に懸濁し、雄性ddy系統マウスに経口投与(25mg/kg)により処置した。経口投与30分後または1時間後にAMPAを側脳室内に持続的に注入(2nmol/5 μ l/min/mouse)して痙攣を惹起した。効果はAMPA持続注入により痙攣が起きるまでの時間延長作用により判定した。

<結果>本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物は、優れた抗痙攣作用を示した。例えば、実施例4、7、9、12、16、32、41、47、57、61、76、78、91、126、128、137、139、164、199、261、262、264、270および298の標題化合物は、特に優れた作用を示し、有意に痙攣を抑制した。

試験例 3

[中大脳動脈閉塞モデル]

本発明にかかる化合物について、脳血管障害急性期治療における有用性は以下の試験で確認した。即ち、雄性 Sprague Dawley ラットの外頸動脈より内頸動脈を経て、先端を炎にてつぶした 4 - 0 規格のナイロン縫合糸を内頸動脈分岐より 17 mm 挿入する事により、中大脳動脈領域の脳血流を遮断し、脳梗塞を作成した (Zea Longa et al., Stroke 20: 84 - 91, 1989)。脳梗塞の大きさは脳の 2 mm 厚の横断切片を作成し、TTC 染色により染色されない部分の面積を測定する事により評価した。被験物質の効果は、このモデルにおいて、溶媒処置群と被験物質処置群間の梗塞巣サイズを比較する事によって行った。

その結果、本発明にかかる化合物は、脳血管障害急性期の治療剤として優れた作用を示した。

10

試験例 4

[抗メタンフェタミン作用]

被験化合物を投与したラット又はマウスに (S) - (+) - N, - ジメチルフェネチルアミン (以下、「メタンフェタミン」という。) を腹腔内投与し、自発運動測定装置 (東洋産業 (株) SCANET SV - 10) を用いて、自発運動量を測定した。メタンフェタミンによる自発運動の亢進作用抑制を指標として、精神分裂病治療薬としての活性を評価した (K. E. Vanover, Psychopharmacology 136: 123 - 131, 1998)。被験物質の作用は溶媒投与群と比較して自発運動量亢進の抑制作用により確認した。

その結果、本発明にかかる化合物は、優れた抗メタンフェタミン作用を示した。

20

試験例 5

[丘間切断誘発筋固縮モデル]

ラットの上丘と下丘の間を電気凝固する事により、前後肢の筋緊張の亢進した動物モデルを作成した。このモデルにおける後肢を前後に動かした際に生じる筋放電の増強を抑制する作用を基に筋弛緩作用を評価した。被験物質の効果は被験物質投与前の筋放電量と投与後の筋放電量の変化によって確認した。

本発明にかかる化合物は、優れた筋弛緩作用を示した。

試験例 6

[Light dark 試験]

トンネルで繋がった明暗の二つの箱からなる暗箱にマウスを入れ、その後 5 分間のマウスの行動に関し、以下の項目を記録した。

30

1. 明箱内に滞留した時間
2. 明箱、暗箱間を行き来した回数
3. 明箱入り口まで来た回数

被験化合物の抗不安作用は、溶媒投与群に対して、明箱内に滞留した時間の延長、明暗間を行き来した回数の増加、明箱入り口まで来た回数の増加として検出した (Hascote M, Bourin M, Pharm. Biochem. Behav. 60: 645 - 653, 1998)。

本試験により、本発明にかかる化合物が優れた抗不安作用を有することが確認された。

試験例 7

40

[6 - ヒドロキシドパミン誘発黒質線条体破壊モデル]

6 - Hydroxydopamine (6 - OHDA) を脳室内に注入することにより片側黒質神経細胞を破壊したラットに、L - dihydroxyphenylalanine (L - DOPA) 10 mg / kg (一日二回) を連日腹腔内投与する事により、被脳障害反対側への回転運動の増強を引き起こした (C. Marin et al., Synapse 36 (4): 267 - 274, 2000)。このラットに溶媒、あるいは被験化合物を投与したのちに L - DOPA を投与し、惹起される回転運動に対する影響を調べた。被験化合物は L - DOPA の投与後初期の回転運動最大値を示すまでの時間を遅延させ、最大回転数の半分以上の回転を示している時間を増加させた。

試験例 8

50

[酢酸ライシング法]

マウス腹腔内に、0.6%酢酸生理食塩液を注射する事により、下半身のよじり運動や腹部をへこませて後肢を伸展させる苦悶症状を惹起させた。被験化合物および溶媒を投与した後に、酢酸生理食塩液を腹腔内注射して、その後生じるこれらの異常な行動の観察時間内（酢酸投与後5 - 15分間）での回数を比較する事により化合物の鎮痛効果を評価した（久保田和彦編 基礎薬理学実験 南江堂 45 - 47）。

その結果、本発明にかかる化合物は、異常行動の回数を有意に抑制し、優れた鎮痛作用を有することを確認することができた。

試験例 9

[シスプラチン誘発嘔吐モデル]

フェレットに静脈注射用のカテーテルを埋込み、術後回復させた。その後、cis-diamminedichloroplatinum (cisplatin) 10mg/kg を静注する事により嘔吐反応を引き起こした (A. Fink-Jensen et al., Neuroscience Letters 137: 173 - 177, 1992)。あらかじめ被験化合物あるいは溶媒を処置したフェレットにcisplatin (10mg/kg) を静注し、その後観察ケージにフェレットを入れ、240分間の観察期間に律動的な腹部の収縮（嘔吐と定義）が起きる間での時間（潜時）と、回数について測定した。

その結果、本発明にかかる化合物は潜時と嘔吐回数を有意に減少させた。

試験例 10

[実験的自己免疫性脳脊髄炎モデル]

チャールス・リバー社から入手した雌性Lewisラット (205 ± 10g) を環境制御条件 (明暗サイクル 午前6時 - 午後6時; 22 - 24 °C; 湿度45 - 55%) および自由摂食・飲水下、1ケージ当たり2匹ずつ飼育した。被験動物群は、9乃至12匹の動物により構成された。ラットは、50µgのモルモット ミエリン塩基性タンパク質 (最終濃度2mg/ml) および結核菌H37Ra (最終濃度5.5mg/ml; Difco Laboratories社) を含有する完全フロイントアジュバント (シグマ-アルドリッチ社) からなる接種液20乃至50µlを後肢に免疫した。被験動物については、毎日体重測定と観察を行い、症状は(0) = 症状なし; (1) = 尾の弛緩と体重減少; (2) = さらなる体重減少を伴う後肢筋緊張低下; (3) = 後肢の完全麻痺; (4) = 前肢、後肢の対麻痺; (5) = 死亡としてスコア化された。付け加えて、尾の末梢側半分の弛緩を示した動物は(0.5); 後肢片側の麻痺は(2.5); 前肢脱力を伴う後肢の完全麻痺は(3.5)、として計数化された。薬物投与の期間中 (免疫後10ないし16日)、被験動物は症状スコアに対するいかなる急性効果を排除するため、媒体あるいは化合物を投与してから15時間後にスコア化した。被験化合物は、簡易型ホモジェナイザー (2分間) を用いて0.5%のメチルセルロースに溶解あるいは懸濁させた。メチルセルロース媒体 (2.5ml/kg) 又は5、10、20mg/kgの化合物を経口投与にてラットに与えた。

< 結果 > 実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルにおいて、本発明にかかる化合物は、優れた作用を示し、例えば実施例7、32、76、139、164、261、262および264の標題化合物は、媒体投与群と比較し優れた効果を示した。

10

20

30

40

表1

実施例	IC ₅₀ (μM)	実施例	IC ₅₀ (μM)	実施例	IC ₅₀ (μM)
1	0.8	42	0.2	92	0.05
2	1.8	43	0.5	93	1.9
3	0.3	44	0.3	94	1.5
4	0.1	45	0.2	95	0.3
5	0.6	46	0.4	96	0.06
6	9.3	47	0.6	97	0.4
7	0.1	48	0.04	98	0.6
8	0.1	49	0.2	99	0.1
9	0.03	52	1.1	100	0.4
10	0.05	55	0.8	101	0.2
11	0.06	56	3.2	102	0.02
12	0.1	57	0.2	103	0.03
13	0.2	58	0.1	104	0.2
14	0.1	60	1.7	105	0.03
15	0.05	61	0.2	106	0.07
16	0.1	62	3.1	107	0.07
17	0.7	63	1.1	108	0.03
18	0.02	64	2.8	109	0.01
19	0.08	65	0.6	110	2.0
20	0.04	66	2.4	111	0.4
21	0.03	67	6.5	112	0.6
22	0.06	69	0.9	113	1.2
23	0.2	70	3.1	114	0.6
24	0.2	71	0.05	115	0.06
25	0.03	72	0.7	116	0.2
26	0.02	73	1.2	117	0.4
27	0.05	74	0.2	118	0.1
28	0.2	76	0.1	119	1.7
29	0.1	77	0.02	120	0.2
30	0.04	78	1.4	121	0.6
31	0.1	79	2.6	123	0.2
32	0.1	80	0.3	124	0.7
33	0.7	81	2.7	126	0.3
34	3.7	82	0.8	127	0.4
35	3.1	84	0.9	128	0.07
36	1.1	86	1.9	129	2.6
37	0.7	87	1.2	130	0.9
38	6.3	88	0.3	131	3.7
39	0.3	90	0.7	132	3.1
41	0.08	91	0.05	133	0.3

10

20

30

40

表 2

実施例	IC ₅₀ (μM)	実施例	IC ₅₀ (μM)	実施例	IC ₅₀ (μM)
135	0.04	199	0.7	251	0.9
137	0.05	200	2.0	252	0.3
139	0.3	201	0.2	253	4.7
140	6.6	202	0.7	255	0.5
141	0.7	204	1.6	256	1.2
142	2.2	206	0.5	257	3.7
143	0.1	209	7.0	259	2.0
144	0.01	210	5.2	260	2.7
146	0.2	211	3.6	261	0.08
147	1.6	215	0.1	262	0.3
148	0.8	216	2.4	263	1.0
149	0.1	217	1.3	264	0.05
150	0.3	218	0.1	265	0.7
151	0.3	219	3.7	266	0.1
152	4.0	220	0.6	267	1.0
154	5.0	221	7.1	268	4.2
157	0.5	222	0.2	269	1.9
159	1.6	226	9.5	270	0.14
163	8.2	227	1.8	272	3.3
164	0.08	228	2.7	275	6.1
165	0.4	229	4.2	276	1.9
166	0.3	230	4.0	277	0.6
171	2.3	232	4.3	278	2.8
173	4.2	234	0.9	279	3.7
174	3.3	235	4.4	280	1.3
176	5.4	236	0.6	282	9.0
178	2.0	237	1.5	284	2.8
180	0.5	238	0.6	285	7.2
182	6.0	239	0.3	286	0.3
184	2.3	240	0.1	287	5.6
185	1.7	241	0.4	288	1.2
187	6.1	242	0.5	290	0.2
188	8.5	243	1.2	291	0.14
190	0.6	244	1.8	292	3.3
192	1.1	245	1.2	293	3.3
193	0.4	246	1.1	294	0.6
195	0.2	247	3.6	297	4.2
196	0.3	248	3.4	298	0.3
197	2.9	249	0.3	299	4.4
198	0.3	250	0.9	300	0.3

10

20

30

40

表 3

実施例	IC ₅₀ (μM)	実施例	IC ₅₀ (μM)	実施例	IC ₅₀ (μM)
302	0.3	334	0.6	367	0.6
303	0.9	337	0.7	371	0.6
307	2.0	338	0.4	379-B	6.4
308	1.6	341	0.2	381	0.4
309	4.1	342	1.3	382-B	2.3
313	5.9	342	3.2	385	1.1
314	4.6	344	4.7	386	3.5
315	0.08	346	3.7	387	7.0
316	2.1	351	3.3	388	2.9
317	0.6	352	1.6	390	1.0
318	3.1	354	1.5	391	0.1
319	2.0	355	0.2	392	0.1
320	2.3	356	2.1	393	0.3
321	4.0	358	1.4	394	1.4
326	0.9	359	2.3	395	0.9
327	8.0	360	3.1	398	0.2
330	0.4	362	3.7		
333	0.3	365	2.7		

10

20

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

A 6 1 K 31/444 (2006.01)
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/08 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
C 0 7 D 213/65 (2006.01)
C 0 7 D 213/70 (2006.01)
C 0 7 D 213/71 (2006.01)
C 0 7 D 213/73 (2006.01)
C 0 7 D 213/74 (2006.01)
C 0 7 D 213/75 (2006.01)
C 0 7 D 213/76 (2006.01)
C 0 7 D 213/79 (2006.01)
C 0 7 D 213/81 (2006.01)
C 0 7 D 213/82 (2006.01)
C 0 7 D 213/84 (2006.01)
C 0 7 D 213/85 (2006.01)
C 0 7 D 213/89 (2006.01)
C 0 7 D 401/04 (2006.01)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)
C 0 7 D 405/04 (2006.01)
C 0 7 D 405/14 (2006.01)
C 0 7 D 409/04 (2006.01)
C 0 7 D 409/14 (2006.01)
C 0 7 D 413/04 (2006.01)
C 0 7 D 413/14 (2006.01)
C 0 7 D 417/04 (2006.01)
C 0 7 D 417/14 (2006.01)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)
C 0 7 D 471/06 (2006.01)
A 6 1 P 1/08 (2006.01)
A 6 1 P 13/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/02 (2006.01)
A 6 1 P 25/14 (2006.01)
A 6 1 P 25/18 (2006.01)
A 6 1 P 25/22 (2006.01)
A 6 1 P 25/30 (2006.01)
A 6 1 P 27/06 (2006.01)
A 6 1 P 27/16 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/4745
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/28
C 0 7 D 213/65
C 0 7 D 213/70
C 0 7 D 213/71
C 0 7 D 213/73
C 0 7 D 213/74
C 0 7 D 213/75
C 0 7 D 213/76
C 0 7 D 213/79
C 0 7 D 213/81
C 0 7 D 213/82
C 0 7 D 213/84
C 0 7 D 213/85
C 0 7 D 213/89
C 0 7 D 401/04
C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 405/04
C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 409/04
C 0 7 D 409/14
C 0 7 D 413/04
C 0 7 D 413/14
C 0 7 D 417/04
C 0 7 D 417/14
C 0 7 D 471/04 1 0 7 K
C 0 7 D 471/06
A 6 1 P 1/08
A 6 1 P 13/00
A 6 1 P 25/00 1 0 1
A 6 1 P 25/02
A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 27/16
A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 37/00 (2006.01) A 6 1 P 37/00
 A 6 1 P 39/02 (2006.01) A 6 1 P 39/02

- (72)発明者 上野 貢嗣
 茨城県つくば市下広岡668-49
- (72)発明者 川野 弘毅
 茨城県つくば市梅園2-1-7-201
- (72)発明者 乗嶺 吉彦
 茨城県つくば市稲荷前9-7-408
- (72)発明者 伊藤 康一
 千葉県我孫子市天王台1-20-1-205
- (72)発明者 花田 敬久
 茨城県つくば市桜2-33-3
- (72)発明者 上野 正孝
 茨城県北相馬郡守谷町みずき野7-20-6
- (72)発明者 網野 宏行
 茨城県つくば市春日2-24-1-306
- (72)発明者 大郷 真
 茨城県つくば市松代5-2-36
- (72)発明者 畠山 伸二
 茨城県つくば市松代2-25-9-301
- (72)発明者 浦和 世志雄
 茨城県鹿嶋市宮中4680-165
- (72)発明者 中 宏行
 茨城県つくば市松代3-5-9 パークスクエア松代103
- (72)発明者 グルーム アンソニー ジョン
 グレートブリテン及び北部アイルランド連合王国SN1 2PX ウイルトシャー スウィンドン
 コップスアベニュー7
- (72)発明者 リバース リーアン
 グレートブリテン及び北部アイルランド連合王国TN12 0SE ケント トンブリッジ ステ
 ーブルハースト、スラニーロード22
- (72)発明者 スミス テレンス
 グレートブリテン及び北部アイルランド連合王国CB1 2LE ケンブリッジシャー ケンブリ
 ッジ ノーフォークストリート、ジ オールドスクール4

審査官 齋藤 恵

- (56)参考文献 国際公開第92/013451(WO, A1)
 国際公開第01/070746(WO, A1)
 インド特許公開, 1982年 8月 7日, 150166号
 Tetrahedron, 1990, Vol.46, No.16, pp.5715-5732

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D213/00-89
 C07D401/00-14
 C07D405/00-14
 C07D409/00-14
 C07D413/00-14
 C07D417/00-14
 C07D471/00-06

A61K 31/00-5377
CA(STN)
REGISTRY(STN)