

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4628107号  
(P4628107)

(45) 発行日 平成23年2月9日(2011.2.9)

(24) 登録日 平成22年11月19日(2010.11.19)

|              |                             |
|--------------|-----------------------------|
| (51) Int.Cl. | F 1                         |
| C07D 213/89  | (2006.01) C07D 213/89 C S P |
| C07D 401/04  | (2006.01) C07D 401/04       |
| C07D 405/04  | (2006.01) C07D 405/04       |
| A61K 31/4412 | (2006.01) A61K 31/4412      |
| A61K 31/444  | (2006.01) A61K 31/444       |

請求項の数 9 (全 53 頁) 最終頁に続く

|               |                               |
|---------------|-------------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2004-556961 (P2004-556961)  |
| (86) (22) 出願日 | 平成15年11月29日 (2003.11.29)      |
| (65) 公表番号     | 特表2006-509786 (P2006-509786A) |
| (43) 公表日      | 平成18年3月23日 (2006.3.23)        |
| (86) 國際出願番号   | PCT/KR2003/002615             |
| (87) 國際公開番号   | W02004/050624                 |
| (87) 國際公開日    | 平成16年6月17日 (2004.6.17)        |
| 審査請求日         | 平成18年11月21日 (2006.11.21)      |
| (31) 優先権主張番号  | 10-2002-0075512               |
| (32) 優先日      | 平成14年11月29日 (2002.11.29)      |
| (33) 優先権主張国   | 韓国 (KR)                       |

|           |   |
|-----------|---|
| (73) 特許権者 | 595061532<br>シー アンド シー リサーチ ラボラト<br>リーズ<br>大韓民国 キョンギド ファソングン テ<br>アンウブ アンニヨンリ 146-141 |
| (74) 代理人  | 100089705<br>弁理士 社本 一夫  |
| (74) 代理人  | 100076691<br>弁理士 増井 忠式  |
| (74) 代理人  | 100075270<br>弁理士 小林 泰   |
| (74) 代理人  | 100080137<br>弁理士 千葉 昭男  |
| (74) 代理人  | 100096013<br>弁理士 富田 博行  |

最終頁に続く

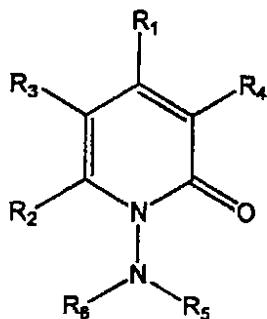
(54) 【発明の名称】置換された1H-ピリジン-2-オン誘導体

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式(1)の化合物またはその薬剤学的に許容しうる塩

## 【化 1】



10

(1)

(式中、

R<sub>1</sub> は C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> アリール、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル、及び 1-3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub> モノ- またはポリ- ヘテロ環からなる群より選択され、それらは、一つまたは二つの R<sub>7</sub> によって置換されていてもよく、

20

$R_2$  は  $C_6 - C_{1,2}$  アリール、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、及び 1 - 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の  $C_2 - C_{1,1}$  モノまたはポリヘテロ環からなる群より選択され、それらは、一つまたは二つの  $R_8$  によって置換されていてもよく、

$R_3$  及び  $R_4$  は同一または異なっていてもよく、水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、及び  $C_2 - C_7$  アルキルカルボニルからなる群より選択され、

$R_5$  及び  $R_6$  は同一または異なっていてもよく、水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_7$  アルキルカルボニル、及び  $C_2 - C_7$  アルコキシカルボニルからなる群より選択され、

$R_7$  は水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $C_2 - C_7$  アルコキシカルボニル、 $C_6 - C_{1,2}$  アリール、1 - 4 個のヘテロ原子を含有する  $C_1 - C_5$  ヘテロアリール、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、CONHNH<sub>2</sub>、及び NHCOCH<sub>3</sub> からなる群より選択され、

$R_8$  は水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、及び CO<sub>2</sub>H からなる群より選択される)

(但し、1 - アミノ - 4, 6 - ビス(2 - チエニル) - 1H - ピリジン - 2 - オン、1 - アミノ - 4, 6 - ジフェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン、1 - アセチルアミノ - 4, 6 - ジフェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン、1 - アミノ - 4 - (p - メトキシフェニル) - 6 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン、及び 1 - アミノ - 4 - フェニル - 6 - (p - メトキシフェニル) - 1H - ピリジン - 2 - オンを除く)。

### 【請求項 2】

$R_1$  はフェニル、 $C_5 - C_6$  シクロアルキル、及び 1 - 2 個のヘテロ原子を含有する  $C_2 - C_5$  ヘテロ環からなる群より選択され、それらは、一つまたは二つの  $R_7$  によって置換されていてもよく、

$R_2$  はフェニル、 $C_5 - C_6$  シクロアルキル、及び 1 - 2 個のヘテロ原子を含有する  $C_2 - C_5$  ヘテロ環からなる群より選択され、それらは、一つまたは二つの  $R_8$  によって置換されていてもよく、

$R_3$  及び  $R_4$  は同一または異なっていてもよく、水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、及び  $C_2 - C_7$  アルキルカルボニルからなる群より選択され、

$R_5$  及び  $R_6$  は同一または異なっていてもよく、水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_7$  アルキルカルボニル、及び  $C_2 - C_7$  アルコキシカルボニルからなる群より選択され、

$R_7$  は水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $C_2 - C_7$  アルコキシカルボニル、 $C_6 - C_{1,2}$  アリール、1 - 4 個のヘテロ原子を含有する  $C_1 - C_3$  ヘテロアリール、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、CONHNH<sub>2</sub>、及び NHCOCH<sub>3</sub> からなる群より選択され、

$R_8$  は水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、及び CO<sub>2</sub>H からなる群より選択される、

請求項 1 に記載の化合物。

### 【請求項 3】

$C_3 - C_8$  シクロアルキル基がシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、またはシクロヘプチルである、請求項 1 に記載の化合物。

### 【請求項 4】

$C_2 - C_{1,1}$  モノ - またはポリ - ヘテロ環が、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、トリアゾリル、テトラヒドロピラニル、ピリジニル、フラニル、ピラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピリダジニル、イソベンゾピラニル、クロメニル、インドリル、インダゾリル、キノリニル、プリニル、ピロリニル、クロマニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルである、請求項 1 に記載の化合物。

### 【請求項 5】

1 - アミノ - 6 - シクロヘキシリル - 4 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン (化合物 1)；

1 - アミノ - 4, 6 - ビス(シクロヘキシリル) - 1H - ピリジン - 2 - オン (化合物 2)

10

20

30

40

50

) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 3 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 4 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 5 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 6 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 7 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 8 ) ;  
 1 - アミノ - 4 - フェニル - 6 - o - トリル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 9 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロプロピル - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 10 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロペンチル - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 11 ) ;  
 1 - アミノ - 4 - フェニル - 6 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 12 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘプチル - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 14 ) ;  
 1 - アミノ - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 15 ) ;  
 1 - アミノ - 4 - シクロペンチル - 6 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 16 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ナフタレン - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 17 ) ;  
 1 - メチルアミノ - 4 , 6 - ジフェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 18 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 19 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 20 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロペンチル - 4 - ( イミダゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 21 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 1 , 2 , 4 - トリアゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 22 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - [ 3 - ( メチル ) ピロ - ル ] - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 23 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - メチルイミダゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 24 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - フェニルイミダゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 25 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ピラゾール - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 26 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - メチルイミダゾール - 1 - イル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 27 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - エチルイミダゾール - 1 - イル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 28 ) ;

1 - (アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸ヒドラジド(化合物29) ;  
 1 - アミノ - 4 - ベンズイミダゾール - 1 - イル - 6 - シクロヘキシル - 1H - ピリジン - 2 - オン(化合物30) ;  
 2 - アミノ - 3 - フェニル - 2H - イソキノリン - 1 - オン(化合物31) ;  
 4 - アセチル - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 2H - イソキノリン - 1 - オン(化合物32) ;  
 1 - アミノ - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 6 - (4 - メトキシシクロヘキシル) - 1H - ピリジン - 2 - オン(化合物33) ;  
 1 - アミノ - 6 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 1H - ピリジン - 2 - オン(化合物34) ;  
 4 - (1 - アミノ - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - ベンゾニトリル(化合物35) ;  
 4 - (1 - アミノ - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 安息香酸(化合物36) ;  
 4 - (1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - ベンゾニトリル(化合物37) ;  
 4 - (1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 安息香酸(化合物38) ;  
 4 - (1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - ベンズアミド(化合物39) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - (4 - トリフルオロメチルイミダゾール - 1 - イル) - 1H - ピリジン - 2 - オン(化合物40) ;  
 1 - (1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル(化合物41) ;  
 1 - (1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド(化合物42) ;  
 (6 - シクロヘキシル - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 2 - オキソ - 2H - ピリジン - 1 - イル) - カルバミン酸メチルエステル(化合物43) ;  
 4 - (1 - アミノ - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 2 - イル) - シクロヘキサン - カルボニトリル(化合物44) ;  
 4 - (1 - アミノ - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 2 - イル) - シクロヘキサン - カルボン酸(化合物45) ;  
 1' - アミノ - 6' - シクロヘキシル - 1' H - [2 , 4'] ビピリジニル - 2' - オン(化合物46) ;  
 N - [3 - (1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - フェニル] - アセトアミド(化合物47) ;  
 1' - アミノ - 6' - シクロヘキシル - 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロ - [2 , 4'] ビピリジニル - 5 - カルボニトリル(化合物48) ;  
 1' - アミノ - 6' - シクロヘキシル - 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロ - [2 , 4'] ビピリジニル - 5 - カルボン酸アミド(化合物49) ;  
 1 - (1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸(化合物50) ;  
 1 - (1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル(化合物51) ;  
 4 - (1 - アミノ - 6 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 2 - イル) - 安息香酸(化合物52) ;  
 4 - (1 - アミノ - 6 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 2 - イル) - ベンゾニトリル(化合物53) ;  
 3 - (1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 50

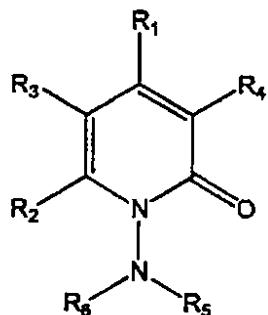
- イル) - 安息香酸(化合物 5 4) ;  
 3 - (1 - アミノ - 6 - シクロヘキシリル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4  
 - イル) - ベンゾニトリル(化合物 5 5) ; 及び  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシリル - 4 - [4 - (5 H - テトラゾール - 5 - イル) - フ  
 ェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン(化合物 5 6)、からなる群より選択される、請求  
 項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

下記の工程を含む、下記式(1)の化合物またはその薬剤学的に許容しうる塩の製造方  
 法。

## 【化 2】

10



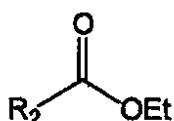
20

(1)

a ) 下記式(9)の化合物

## 【化 3】

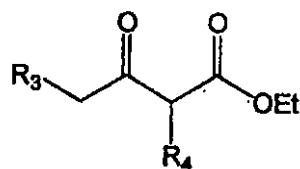
30



(9)

を下記式(8)の化合物と縮合反応させて；

## 【化 4】

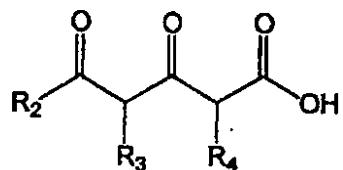


40

(8)

下記式(7)の化合物を得る工程；

【化5】

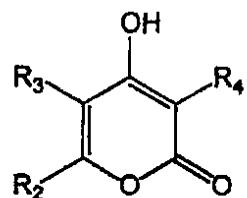


(7)

b ) 式 ( 7 ) の化合物を環化反応させて下記式 ( 6 ) の化合物を得る工程 ;

10

【化6】

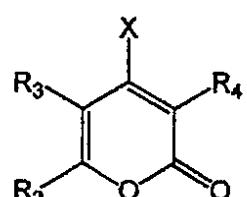


(6)

c ) 式 ( 6 ) の化合物をハロゲン化反応させて下記式 ( 5 ) の化合物を得る工程 ;

20

【化7】



(5)

d ) 式 ( 5 ) の化合物を下記式 ( 4 ) の化合物とカップリング反応させて ;

30

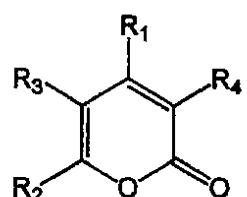
【化8】

 $R_1-H$ 

(4)

置換された下記式 ( 3 ) の化合物を得る工程 ; 及び

【化9】

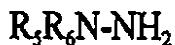


(3)

e ) 式 ( 3 ) の化合物を下記式 ( 2 ) の化合物と置換反応させて ;

40

## 【化10】



(2)

式(1)の化合物を得る工程;

(式中、

R<sub>1</sub>はC<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>アリール、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、及び1-3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和のC<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>モノ-またはポリ-ヘテロ環からなる群より選択され、それらは、一つまたは二つのR<sub>7</sub>によって置換されていてもよく、

R<sub>2</sub>はC<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>アリール、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、及び1-3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和のC<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>モノ-またはポリ-ヘテロ環からなる群より選択され、それらは、一つまたは二つのR<sub>8</sub>によって置換されていてもよいもよく、

R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は同一または異なっていてもよく、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、及びC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルカルボニルからなる群より選択され、

R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は同一または異なっていてもよく、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルカルボニル、及びC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルコキシカルボニルからなる群より選択され、

R<sub>7</sub>は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>アリール、1-4個のヘテロ原子を含有するC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>ヘテロアリール、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、CONHNH<sub>2</sub>、及びNHCOCH<sub>3</sub>からなる群より選択され、

R<sub>8</sub>は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、及びCO<sub>2</sub>Hからなる群より選択され、

Xはヒドロキシまたはハロゲンのような反応性脱離基を示す)

(但し、式(1)の化合物が、1-アミノ-4,6-ビス(2-チエニル)-1H-ピリジン-2-オン、1-アミノ-4,6-ジフェニル-1H-ピリジン-2-オン、1-アセチルアミノ-4,6-ジフェニル-1H-ピリジン-2-オン、1-アミノ-4-(p-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-ピリジン-2-オン、及び1-アミノ-4-フェニル-6-(p-メトキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オンである場合を除く)。

## 【請求項7】

活性成分として請求項1~5のいずれかに記載の式(1)の化合物、その薬剤学的に許容しうる塩またはそれらの立体化学的異性体の有効量と薬剤学的に許容しうる担体とを含有するPDE4(ホスホジエステラーゼ4)抑制剤組成物。

## 【請求項8】

慢性閉塞性肺疾患(COPD)の治療薬剤として用いられる、請求項7に記載のPDE4抑制剤組成物。

## 【請求項9】

経口投与用薬剤として製剤化された請求項7または8に記載のPDE4抑制剤組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 技術分野

本発明は新規化合物、例えば、多様なアレルギー性または炎症性疾患、特に、ホスホジエステラーゼ-4抑制剤を主要な治療薬として用いる疾患を治療する医薬の製造に有用な新規化合物、即ち、置換された1H-ピリジン-2-オン誘導体に関する。前記医薬は、特に、消炎剤、抗アレルギー剤、気管支拡張剤、抗喘息剤またはTNF-α抑制剤として有用である。

## 【0002】

10

20

30

40

50

## 背景技術

環状アデノシン 3', 5' - モノホスフェート (cAMP) は細胞内で第 2 伝達者として行動し、ホルモン、神経伝達物質またはオータコイドなどの数多くの異なる第 1 シグナルに細胞性レスポンスを媒介する。数多くの第 1 シグナルは、cAMP の合成に関する酵素を通じてそれらの効果を出しておらず、生じた cAMP レベルの増加は各種細胞の著しく異なる効力（例えば、代謝、筋肉収縮または細胞性物質の分泌）を生み出す。cAMP に対する実際の細胞性レスポンスは異なる細胞型の間で変わる。

### 【0003】

cAMP レベルの調節の別のポイントは、アデノシン 5' - モノホスフェートへの cAMP の加水分解である。その加水分解反応は環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (PDE) によって触媒され、そして、cAMP のメッセンジャーとしての役割の終結をもたらす。

### 【0004】

今までで、11種の PDE が哺乳動物の細胞）から確認され（PDE 1 ~ 11 として命名）、それらは、cAMP または cGMP の加水分解への特異性、構造、動的挙動、カルシウム、カルモジュリンまたは cGMP による調節に対する感受性、及び様々な化合物による選択的阻害に従って、相当する種に分類された（文献参照；Beavo J. A. et al (1990) Trends Pharmacol. Sci., 150-155; Beavo J. A. et al (1994) Molecular Pharmacol., 399-405）。その中で、PDE 4 は cGMP - 特異アイソザイムの一つであり、その機能がロリプラム (Rolipram) によって抑制されることが示された。

### 【0005】

特異的 PDE 抑制剂化合物だけでなく非特異的 PDE 抑制剂化合物も知られている。テオフィリンなどの特定メチルキサンチンの場合でのように非特異的 PDE 抑制剂は標的細胞に存在する PDE に作用するだけでなく他の細胞の PDE に対しても作用を示し、その結果、低い治療指数をもたらしている。

### 【0006】

一方、特異的抑制剤は選択的に作用し、そして、ある PDE の種は多様な抑制剤によって選択的に抑制される。そのため、環状ヌクレオチドの加水分解は、ある抑制剤に敏感な PDE 種が存在する細胞だけで弱められ、それによって cAMP の細胞内濃度が増加する。

### 【0007】

ホスホジエステラーゼ 4 (PDE 4) の特定の有利な特性は、中枢神経系、心臓、血管内皮、及び血管、空気通路、骨髄腺並びにリンパ腺の平滑筋を含む多くの異なるタイプの組織で知られている。

### 【0008】

炎症細胞での増加した cAMP レベルは細胞活性の抑制をもたらす：肥満細胞、単核細胞、多形核好酸球及び好塩基球内の多くの細胞内物質の合成及び分泌の抑制、多形核好中球及び好酸球の化学走性及び脱顆粒の抑制、リンパ球の増殖及び分化の抑制。

### 【0009】

T - リンパ球及び多形核好酸球のような様々な種類の白血球により作られるサイトカイン、特に TNF (腫瘍壞死因子) 及びインターロイキンは細胞で炎症症状の誘発、特に呼吸器経路のアレルギー抗原によって誘発される過敏性反応に重要な役割を果たす。

### 【0010】

さらに、気道の細胞に取り込まれた cAMP は気道平滑筋の収縮を引き起こし、PDE 4 抑制剂はそのように収縮された気管支の弛緩を引き起こす。

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は徐々に発病する慢性疾患であり、慢性的に気道を閉塞する肺の構造の異常（呼吸器経路の炎症性反応の過剰及び好中球個数の増加と関連する）を特徴とする。COPD の幾つかの病状は気管支拡張剤を用いて和らげることができるが、肺の損傷はたいていの場合、半永久的である。

### 【0011】

10

20

30

40

50

COPDの臨床症状は肺疾患の深度によって、回復ことができる単純な気管支炎から慢性呼吸不全のような回復されない症状まで多様である。一般に、COPDと関連を持っている2つの主要な明確な疾患は、気腫および／または慢性気管支炎である（気道の過剰炎症性反応及び好中球個数の増加と関連する）。

#### 【0012】

現在、COPDは米国で45才以上の人々の第4番目の主要な死因であり、その数は世界的に増加している。それはまた、中国及び東南アジアのように男性喫煙率の高い国では今後10年内にCOPDに苦しむ患者が3倍増加するものと推定されている。さらに、韓国も若い世代の世界で最も高い喫煙率を考慮すれば例外ではなく、かなりの長期間にわたってCOPDの有病率が増加するものと予期される。しかし、関連するその多くの重大問題にもかかわらず、COPDに対する発病メカニズムを理解するための研究はまだ進行中であり、まだ、療法が見つかっていない。したがって、その治療は主に徴候を軽減させるか、その進行を遅らせることに集中している。現在、疾患管理を手助けできる治療は、禁煙または気管支弛緩剤及び抗炎症剤のような薬物を用いる治療、または、病態の進行に応じて前記両方を含む。しかし、疾患の進行は実質的に前述の治療に影響されない。

10

#### 【0013】

一方、薬物開発側面から見ると、様々なCOPDの発病メカニズムの研究を踏まえて治療薬を開発するために多くの努力が行なわれてきた。しかし、過去10年間の集中的な取組みにもかかわらず目立った進歩はなく、例えば、好中性白血球エラスターーゼの臨床試験はあまり成功しなかった。現在、薬物開発は慢性的な咳、息切れ、気道での過度な粘液形成による喀痰を伴う咳のようなCOPDと関連がある徴候を治療と、COPDによって引き起こされる肺機能の急性悪化を引き起こす危険の減少に向っている。新しい抗炎症メカニズムに基づいているCCR5受容体、LTB4アゴニスト、IL-8調節剤のような治療剤が開発されているが、COPDへの優れた治療効果を示す臨床報告もなく、薬品承認に関する報告もない。

20

#### 【0014】

最近に、第2世代の選択的ホスホジエステラーゼ-4抑制剤がCOPDの潜在的に有効な治療剤として提案された（文献参照；Doherty, Chemical Biology 1999, 3:466-473；Mohammed et al., Anti-inflammatory & Immunology Investigational Drugs 1999 1(1):1-28；Schmidt et al., Clinical and Experimental Allergy, 29, supplement 2, 99-109）。最近に開発されたいろいろな種類のPDE4抑制剤中、GSKで開発中であるアリフロ（Ariflo）（経口投与が可能なPDE4抑制剤）がCOPDの治療に可能性があると提案された（文献参照；Nieman et al., Am. J. Respir Crit. Care Med. 1998, 157: A413；Underwood et al., Eur. Respir. J. 1998, 12:86s；Compton et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999, 159:A522）。さらに、1999年10月12日にマドリードで開催されたヨーロッパ呼吸器学会（European Respiratory Society）の会議でCompton氏の口頭報告及び1999年6月27～30日にパリで開催された炎症に関する第4回世界会議でのTorphyとUnderwood氏らの口頭報告を参照されたい。アリフロは現在、COPD治療のために第3相臨床試験中にある。

30

#### 【0015】

40

しかし、アリフロは数多くの欠点を持っていると指摘せざるをえない。特に、20mgの投与により、吐気及び嘔吐のような深刻な副作用が現れたと報告された（文献参照；Murdoch et al., Am. J. Respir. Crit Care Med. 1998, 157:A409）。その程度の低い投与量で副作用が現れたということは、その治療有用性に制限を加えることになり、毎日投与する患者にたくさんの不便を引き起こす。

#### 【0016】

したがって、最近数年の間、強力及び安定したPDE4抑制剤を開発するためにCOPDの様々な面で鋭意研究が行なわれてきた。しかし、これは多くの潜在的なPDE4抑制剤が、他の種に属するPDEに活性を持っているため、あまり選択的でないことを示す事実によって妨げられていた。しかも、主要メカニズムは正確に明らかになっていないが、

50

中枢神経系でのPDE4抑制作用によって吐気、嘔吐等の副作用が誘発されるという報告がある。現在、cAMPにより調節される様々な機能を考慮すると、PDE4抑制剤の選択性の不足とPDE4の治療濃度における副作用が主要な問題の一つである。このような状態の下で、強力で選択性的なPDE4抑制剤の開発が強く求められている。即ち、他の種に属するPDEには作用しなく、気管支拡張作用と抗炎症の直接的な機能活性を通じてCOPDと関連がある肺機能の急性悪化を防ぎ、及び疾患と関連がある肺機能の漸進的な悪化を治療する活性を維持しながら、治療濃度で副作用を引き起こさなく、したがって、患者の生活の質を改善するPDE4抑制剤の開発が強く求められている。

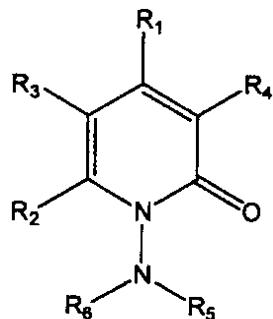
発明の要約

10

本発明は、下記式(1)の置換された1H-ピリジン-2-オン誘導体、

【0017】

【化1】



20

(1)

【0018】

及びそのラセミ体、異性体及び薬剤学的に許容しうるその塩に関する。

式中、

R<sub>1</sub>はC<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>アリール、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、及び1-3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和のC<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>モノ-またはポリ-ヘテロ環からなる群より選択され、それらは、一つまたは二つのR<sub>7</sub>によって置換されていてもよく、

30

R<sub>2</sub>はC<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>アリール、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、及び1-3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和のC<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>モノまたはポリヘテロ環からなる群より選択され、それらは、一つまたは二つのR<sub>8</sub>によって置換されていてもよく、

R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は同一または異なるてもよく、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、及びC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルカルボニルからなる群より選択され、

R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は同一または異なるてもよく、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルカルボニル、及びC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルコキシカルボニルからなる群より選択され、

R<sub>7</sub>は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>アリール、1-4個のヘテロ原子を含有するC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>ヘテロアリール、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、CONHNH<sub>2</sub>、及びNHCOCH<sub>3</sub>からなる群より選択され、

40

R<sub>8</sub>は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、及びCO<sub>2</sub>Hからなる群より選択され、

R<sub>1</sub>及びR<sub>4</sub>は選択的に連結されて芳香族環を形成していてもよい。

【0019】

本発明の化合物は、ホスホジエステラーゼ(PDE)酵素抑制剤、特に、PDE4抑制剤、さらに特に、選択的抑制剤として有用である。

発明の詳細な説明

他の言及がない限り、本発明で記載されたアルキル基、及び別の基（例えば、アルコキ

50

シ) のアルキル残基は、直鎖または分岐鎖でありうる。さらに、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素及びヨウ素を含む。

## 【0020】

本発明で使われる C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキルは、例えば、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルであり、最も好ましくはシクロヘキシルである。

## 【0021】

本発明で使われる 1 - 3 個のヘテロ原子を含有している飽和または不飽和の C<sub>2</sub> - C<sub>1</sub><sub>1</sub> モノ - またはポリ - ヘテロ環基は、例えば、好ましくはチエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、トリアゾリル、テトラヒドロピラニル、ピリジニル、フラニル、ピラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピリダジニル、イソベンゾピラニル、クロメニル、インドリル、インダゾリル、キノリニル、ブリニル、ピロリニル、クロマニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり、最も好ましくはイミダゾリルである。

## 【0022】

本発明で使われる C<sub>6</sub> - C<sub>12</sub> アリール基は、例えば、好ましくはフェニル、ナフチルであり、最も好ましくはフェニルである。

本発明に係る式(1)の化合物の代表的例は下記化合物からなることができる：

1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン (化合物 1) ;

1 - アミノ - 4 , 6 - ビス (シクロヘキシル) - 1H - ピリジン - 2 - オン (化合物 2) ;

1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 4 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン (化合物 3) ;

1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 4 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン (化合物 4) ;

1 - アミノ - 6 - (2 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン (化合物 5) ;

1 - アミノ - 6 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン (化合物 6) ;

1 - アミノ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン (化合物 7) ;

1 - アミノ - 6 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン (化合物 8) ;

1 - アミノ - 4 - フェニル - 6 - o - トリル - 1H - ピリジン - 2 - オン (化合物 9) ;

1 - アミノ - 6 - シクロプロピル - 4 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン (化合物 10) ;

1 - アミノ - 6 - シクロペンチル - 4 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン (化合物 11) ;

1 - アミノ - 4 - フェニル - 6 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - 1H - ピリジン - 2 - オン (化合物 12) ;

1 - アミノ - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン (化合物 13) ;

1 - アミノ - 6 - シクロヘプチル - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 1H - ピリジン - 2 - オン (化合物 14) ;

1 - アミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン (化合物 15) ;

1 - アミノ - 4 - シクロペンチル - 6 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン (化合物 16) ;

- 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ナフタレン - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 17 ) ;  
 1 - メチルアミノ - 4 , 6 - ジフェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 18 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 19 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 20 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( イミダゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 21 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 1 , 2 , 4 - トリアゾール ) - 1 - イル - 1 H 10  
 - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 22 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 3 - メチルピロ - ル ) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 23 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - メチルイミダゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 24 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - フェニルイミダゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 25 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ピラゾール - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 26 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - メチルイミダゾール - 1 - イル ) - 1 H 20  
 - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 27 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - エチルイミダゾール - 1 - イル ) - 1 H  
 - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 28 ) ;  
 1 - ( アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸ヒドラジド ( 化合物 29 ) ;  
 1 - アミノ - 4 - ベンズイミダゾール - 1 - イル - 6 - シクロヘキシル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 30 ) ;  
 2 - アミノ - 3 - フェニル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ( 化合物 31 ) ;  
 4 - アセチル - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ( 化合物 3 2 ) ; 30  
 1 - アミノ - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 6 - ( 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 33 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - ( 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 34 ) ;  
 4 - ( 1 - アミノ - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル ) - ベンゾニトリル ( 化合物 35 ) ;  
 4 - ( 1 - アミノ - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル ) - 安息香酸 ( 化合物 36 ) ;  
 4 - ( 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル ) - ベンゾニトリル ( 化合物 37 ) ; 40  
 4 - ( 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル ) - 安息香酸 ( 化合物 38 ) ;  
 4 - ( 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル ) - ベンズアミド ( 化合物 39 ) ;  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - トリフルオロメチルイミダゾール - 1 - イル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 40 ) ;  
 1 - ( 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル ( 化合物 41 ) ;  
 1 - ( 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド ( 化合物 42 ) ; 50

(6 - シクロヘキシル - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - カルバミン酸メチルエステル(化合物43) ;  
 4 - (1 - アミノ - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 2 - イル) - シクロヘキサン - カルボニトリル(化合物44) ;  
 4 - (1 - アミノ - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 2 - イル) - シクロヘキサン - カルボン酸(化合物45) ;  
 1' - アミノ - 6' - シクロヘキシル - 1' H - [2 , 4'] ビピリジニル - 2' - オン(化合物46) ;  
 N - [3 - (1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - フェニル] - アセトアミド(化合物47) ;  
 1' - アミノ - 6' - シクロヘキシル - 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロ - [2 , 4'] ビピリジニル - 5 - カルボニトリル(化合物48) ;  
 1' - アミノ - 6' - シクロヘキシル - 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロ - [2 , 4'] ビピリジニル - 5 - カルボン酸アミド(化合物49) ;  
 1 - (1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸(化合物50) ;  
 1 - (1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル(化合物51) ;  
 4 - (1 - アミノ - 6 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 2 - イル) - 安息香酸(化合物52) ;  
 4 - (1 - アミノ - 6 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 2 - イル) - ベンゾニトリル(化合物53) ;  
 3 - (1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 安息香酸(化合物54) ;  
 3 - (1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - ベンゾニトリル(化合物55) ; 及び  
 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - [4 - (5 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン(化合物56)。

また、本発明に係る式(1)の化合物は薬剤学的に許容しうる塩を形成することができる。このような薬剤学的に許容しうる塩としては、薬剤学的に許容しうるアニオンを含有する無毒性酸付加塩を形成する酸、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸のような無機酸、酒石酸、ギ酸、クエン酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、マレイン酸のような有機カルボン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、ナフタルスルホン酸のようなスルホン酸、によって生成される酸付加塩、及び、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属との塩が挙げられる。さらに、芳香族アミジン誘導体またはラクタム誘導体が属する技術分野で知られており、使われている他の酸または塩基との塩を挙げることができる。これらは通常の転換工程によって製造される。

## 【0023】

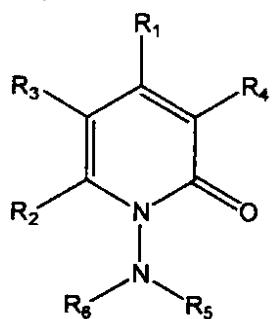
前記定義のような新規な式(1)の化合物は下記記述する方法に基づいて製造することができる。従って、本発明の他の目的は式(1)の化合物の製造方法を提供することにある。

## 【0024】

さらに具体的にいうと、式(1)の化合物は、下記工程を含む方法によって製造することができる：

## 【0025】

【化2】



10

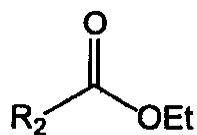
(1)

【0026】

a) 下記式(9)の化合物；

【0027】

【化3】



20

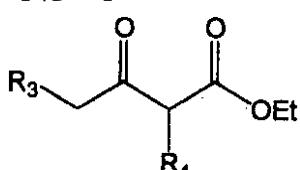
(9)

【0028】

を下記式(8)の化合物と縮合反応させて；

【0029】

【化4】



30

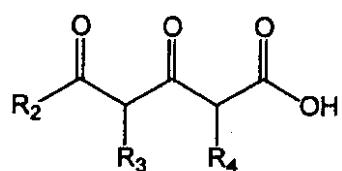
(8)

【0030】

下記式(7)の化合物を得る工程；

【0031】

【化5】



40

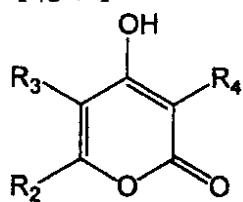
(7)

【0032】

b) 式(7)の化合物を環化反応させて下記式(6)の化合物を得る工程；

【0033】

【化6】



(6)

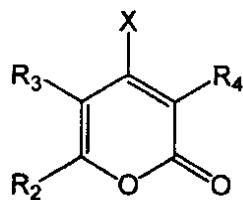
【0034】

c ) 式(6)の化合物をハロゲン化反応させて下記式(5)の化合物を得る工程;

10

【0035】

【化7】



(5)

20

【0036】

d ) 式(5)の化合物を下記式(4)の化合物とカップリング反応させて;

【0037】

【化8】



(4)

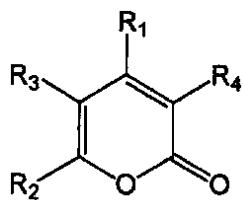
【0038】

置換された下記式(3)の化合物を得る工程; 及び

30

【0039】

【化9】



(3)

40

【0040】

e ) 式(3)の化合物を下記式(2)の化合物と置換反応させて;

【0041】

【化10】



(2)

【0042】

式(1)の化合物を得る工程。

50

式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は前記同義であり、  
Xは反応性脱離基を示し、好ましくはヒドロキシまたはハロゲンである。

#### 【0043】

前記製造方法を下記で具体的に説明する。

式(9)の化合物と式(8)の化合物の縮合反応は適宜の溶媒及び縮合剤の存在下で通常的な方法によって遂行される。その反応では、反応に悪影響を及ぼさない通常的な溶媒を一般に使用することができ、好ましい溶媒の例は、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメトキシエタンのような極性、非プロトン性溶媒であり、特に好ましくはジメトキシエタンである。反応に添加される塩基は、カリウムtert-ブтокシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウムのような一般的な塩基であり、好ましくは水素化ナトリウムである。反応は約5時間～24時間、好ましくは8時間、室温～100で、好ましくは100で遂行される。  
10

#### 【0044】

出発物質として使用される式(9)と式(8)の化合物は、次の文献(JACS. 89.25. 1 967. 6623-6628; Tetrahedron, 52. 16. 1967. 5799-5804; Yakugaku Zashi, 87. 1967. 1209; Chem. Ber., 27. 1894. 1141)の方法を参考にして製造できるか、または商業的にSigma Aldrich、Merckなどの試薬会社で購入することができる。

#### 【0045】

次ぎの工程で、前記方法によって得られた式(7)の化合物を適宜の溶媒及び触媒の存在下で通常的な方法によって環化反応を遂行する。この反応で、溶媒として、一般に反応に悪影響を及ぼさない通常の溶媒は、好ましくは、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジメトキシエタンのような極性、非プロトン性溶媒を使用することができ、特に好ましくはエチルエーテルが挙げられる。触媒としては、一般的な無水物、好ましくはトリフルオロ酢酸無水物が式(6)の環化アルコール類化合物を得るために使用される。反応は約30分～10時間で、好ましくは2時間、100～室温、好ましくは室温で行うことができる。  
20

#### 【0046】

式(6)の化合物にジメチルホルムアミドとエチルエーテルの混合溶媒で一般的なハロゲン化剤、好ましくはトリブロモホスフィンを加えて、反応物の4-位置のアルコールをBrで置換して、式(5)の臭素化化合物が得られる。反応は1時間～24時間、好ましくは8時間、0で反応を始めて、室温～60、好ましくは60で遂行することができる。  
30

#### 【0047】

式(5)の化合物と式(4)の化合物に、ヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウム、好ましくはヨウ化カリウムのような触媒の存在下、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、好ましくはアセトニトリルのような非プロトン性溶媒中で、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、好ましくは炭酸カリウムのような塩基を加えて、式(3)のカップリングした化合物が得られる。反応は2時間～20時間、好ましくは5時間、室温～還流条件、好ましくは還流温度で遂行される。  
40

#### 【0048】

式(3)の化合物に、エタノール、メタノール、水、ジメチルホルムアミド、好ましくはエタノールのような極性非プロトン性溶媒中で式(2)の化合物を加え、得られる混合物中で式(3)の化合物が置換されて式(1)の化合物を与える。反応は5時間～48時間、好ましくは8時間、室温～還流加熱、好ましくは室温で遂行される。

#### 【0049】

前記に記載の方法は後述する実施例によってより具体的に説明される。

一方、本発明に係る式(1)の化合物は前述したように、PDE4に対する優れた選択性と抑制活性を有している。したがって、本発明は、活性成分として有効量の式(1)の化合物、その薬剤学的に許容しうる塩または立体化学的異性体と薬剤学的に許容しうる担  
50

体を含有する P D E 4 抑制剤組成物に関するものである。

**【 0 0 5 0 】**

本発明に係る組成物は強力な P D E 4 抑制活性を示すので、 C O P D 、喘息、慢性気管支炎、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病 ( Crohn's disease 、局所性回腸炎 ) 、動脈硬化症、リウマチ性関節炎、骨粗鬆症、骨関節炎、鬱病、記憶喪失症、慢性の壊死により媒介される炎症、及び P D E 4 によって媒介される他の疾患の治療するための治療薬として有用である。

**【 0 0 5 1 】**

本発明に係る化合物は経口または非経口投与に好適な薬剤組成物の形態として製造することができる。前記薬剤組成物は、経口投与のために粉剤、顆粒剤、錠剤、カプセル、シロップまたは懸濁液の形態として製剤することができ、または、注射として非経口投与するために溶液、乳剤または懸濁液として製剤することができる。前記薬剤組成物はまた、吸入による投与のために、呼吸器に噴霧されるエアロゾルとして製剤することができ、また、直腸投与のために坐剤の形態として製剤することができる。

**【 0 0 5 2 】**

前記薬剤組成物は、活性成分としての本発明の化合物と薬剤学的に許容しうる担体、受容体、結合剤、安定化剤及び希釈剤と混合することによって製造することができる。本発明の化合物を注射液の形態として使用する場合、薬剤学的に許容しうる緩衝液、溶解補助剤または等張剤を本発明の組成物に混合することができる。

10

20

**【 0 0 5 3 】**

投与量及び投与時間は疾患、状態、年齢、体重及び投与形態によって異なる。前記組成物は成人において、毎日 0.1 ~ 2.000 mg 、好ましくは 1 ~ 200 mg を 1 日に 1 回投与でき、または数回に分けて等量ずつ投与することができる。

**【 0 0 5 4 】**

毒性試験のために、本発明の組成物を 10 匹のマウスに 100 mg / kg 投与し、投与 1 日後、マウスの状態を確認した。全マウスが生存し、そして、深刻な疾患を引き起こしたマウスは一匹もなく、そのことは本発明の化合物が非毒性であることを示している。以下、本発明を下記実施例によって詳しく説明する。しかし、これらの実施例は本発明の具体例を例示するためのだけであり、本発明の範囲は決して実施例に制限されない。

30

### 実施例

実施例 1 : 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシリ - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 1 ) の合成

a ) 5 - シクロヘキシリ - 3 , 5 - ジオキソ - ペンタン酸の合成

還流装置付き 500 mL フラスコに NaH ( 42 g 、 1.053 mol ) を入れ、ジメトキシエタン ( D M E 、 250 mL ) で希釈した後、還流下、 100 に加熱した。 1 時間後、シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル ( 50 g 、 0.351 mol ) と 3 - オキソ - 酪酸エチルエステル ( 50 g 、 0.386 mol ) を D M E ( 250 mL ) で希釈した溶液を 30 分にわたってゆっくり加えた後、 8 時間還流した。反応液を室温に冷却した後、減圧下で溶媒を除去した後、水 ( 200 mL ) を加えた。次いで、溶液を 2 時間室温で攪拌し、 2 N HCl 水溶液で酸性化し、酢酸エチル ( 200 mL ) で 2 度抽出した。抽出液は MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ) を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて、無色液体 ( 52 g 、 70 % ) を得た。

40

**【 0 0 5 5 】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 5.63(s, 1H), 3.35(s, 1H), 2.15(m, 1H), 1.9-1.15(m, 10H).  
MS(ESI) ; 213(M<sup>+</sup>+1).

50

b ) 6 - シクロヘキシリ - 4 - ヒドロキシ - ピラン - 2 - オンの合成

500mLフラスコに、5 - シクロヘキシリ - 3 , 5 - ジオキソ - ペンタン酸(30g、0.142mol)をエーテル(200mL)に溶かした後、溶液を0℃に冷却した。次いで、トリフルオロ酢酸無水物[(TFA)<sub>2</sub>O:40mL、0.284mol]を30分にわたってゆっくり滴下した。2時間後、反応液を減圧下で蒸留し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 塩化メチレン(MC):メタノール(MeOH)=30:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて乳白色固体(27g、99%)を得た。

## 【0056】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.98(d, 1H), 5.08(d, 1H), 2.44(m, 1H), 2.05-1.10(m, 10H).  
MS(ESI); 195(M<sup>+</sup>+1).

10

c ) 4 - ブロモ - 6 - シクロヘキシリ - ピラン - 2 - オンの合成

100mLフラスコにジメチルホルムアミド(DMF:10mL)を入れ、-10℃に冷却した後、PBr<sub>3</sub>(0.7mL、7.688mmol)をエーテル(10mL)で希釈した溶液を10分にわたって滴下した。10分後に、6 - シクロヘキシリ - 4 - ヒドロキシ - ピラン - 2 - オン(373mg、1.922mmol)をDMF(7mL)に溶かした溶液を30分にわたってゆっくり滴下した。反応液を60℃で、10時間加熱した。反応液を室温に冷却後、水を加えた後、溶液を酢酸エチルで抽出した。抽出液はMgSO<sub>4</sub>で乾燥後、濾過し、濾液を減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 n - ヘキサン:酢酸エチル=10:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて淡黄色固体(241mg、49%)を得た。

20

## 【0057】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.34(d, 1H), 5.88(d, 1H), 2.44(m, 1H), 2.05-1.10(m, 10H).  
MS(ESI); 258(M<sup>+</sup>+1).

20

d ) 6 - シクロヘキシリ - 4 - フェニル - ピラン 2 - オンの合成

4 - ブロモ - 6 - シクロヘキシリ - ピラン - 2 - オン(3.04g、11.8mmol)を乾燥されたTHF(25mL)に溶かし、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(300mg)を加えた。次に0.5M溶液のフェニルジンククロリド(71mL、17.7mmol)を滴下した。1時間後、NH<sub>4</sub>C<sub>1</sub>水溶液(20mL)を加え、混合溶液を酢酸エチル(100mL)で2度抽出した。抽出液をMgSO<sub>4</sub>で乾燥後、濾過し、濾液を減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 n - ヘキサン:酢酸エチル=5:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて白色固体(2.15g、71%)を得た。

30

## 【0058】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.58(m, 2H), 7.48(m, 3H), 6.75(d, 1H), 6.43(d, 1H), 3.33(m, 1H), 2.02-1.15(m, 10H).  
MS(ESI); 255(M<sup>+</sup>+1).

40

e ) 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシリ - 4 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オンの合成

6 - シクロヘキシリ - 4 - フェニル - ピラン - 2 - オン(2.0g、7.874mmol)をエタノール(50mL)に溶かした。ヒドラジン水和物(4.0mL、78.74mmol)を滴下した後、溶液を間室温で10時間攪拌した。反応溶液を減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 MC:MeOH=50:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて乳白色固体(1.42g、68%)を得た。

## 【0059】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.58(m, 2H), 7.48(m, 3H), 6.75(d, 1H), 6.43(d, 1H), 5.12(

50

s, 2H), 3.33(m, 1H), 2.02-1.15(m, 10H).

MS(ESI); 269(M<sup>+</sup>+1).

実施例 2 : 1 - アミノ - 4 , 6 - ビス ( シクロヘキシル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 2 ) の合成

a ) 4 , 6 - ビス ( シクロヘキシル ) - ピラン - 2 - オンの合成

実施例 1 の d ) と同様にして 4 - プロモ - 6 - シクロヘキシル - ピラン - 2 - オン ( 8 40 mg、3.27 mmol ) とシクロヘキシルジンククロリド ( 25 mL、6.53 mmol ) を反応させて、標記化合物 4 , 6 - ビス ( シクロヘキシル ) - ピラン - 2 - オン ( 760 mg、89% ) を得た。 10

【 0060 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 5.92(s, 1H), 5.84(s, 1H), 2.37-2.32(m, 1H), 2.25-2.20(m, 1H), 1.97-1.70(m, 10H), 1.43-1.19(m, 10H).

b ) 1 - アミノ - 4 , 6 - ビス ( シクロヘキシル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成

実施例 1 の e ) と同様にして 4 , 6 - ビス ( シクロヘキシル ) - ピラン - 2 - オン ( 1 60 mg、0.615 mmol ) を反応させて、標記化合物 1 - アミノ - 4 , 6 - ビス ( シクロヘキシル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 91 mg、54% ) を得た。

【 0061 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 6.34(s, 1H), 5.93(s, 1H), 4.98(s, 2H), 3.19-3.08(m, 1H), 2.37-2.23(m, 1H), 1.98-1.65(m, 10H), 1.50-1.22(m, 10H). 20

MS(ESI); 275(M<sup>+</sup>+1), 549(2M<sup>+</sup>+1).

実施例 3 : 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 3 ) の合成

a ) 6 - シクロヘキシル - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ピラン - 2 - オンの合成

実施例 1 の a ) と同様にしてシクロヘキサンカルボン酸メチルエステル ( 4.62 g、32.5 mmol ) とエチルプロピオアセテート ( 5.15 g、35.7 mmol ) を反応させて、標記化合物 6 - シクロヘキシル - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ピラン - 2 - オン ( 1.35 g、20% ) を得た。 30

【 0062 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 5.61(s, 1H), 2.73-2.66(m, 1H), 1.96(s, 3H), 1.85-1.26(m, 10H).

b ) 4 - プロモ - 6 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ピラン - 2 - オンの合成

実施例 1 の c ) と同様にして 6 - シクロヘキシル - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ピラン - 2 - オン ( 1.35 g、6.48 mmol ) を反応させて、標記化合物 4 - プロモ - 6 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ピラン - 2 - オン ( 956 mg、54% ) を得た。

【 0063 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 6.57(s, 1H), 2.71-2.66(m, 1H), 2.13(s, 3H), 1.88-1.26(m, 10H). 40

c ) 6 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 4 - フェニル - ピラン - 2 - オンの合成

実施例 1 の d ) と同様にして 4 - プロモ - 6 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ピラン - 2 - オン ( 940 mg、3.47 mmol ) を反応させて、標記化合物 6 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 4 - フェニル - ピラン - 2 - オン ( 360 mg、39% ) を得た。

【 0064 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.44-7.23(m, 5H), 6.06(s, 1H), 2.74-2.69(m, 1H), 1.86(s, 3H), 1.78-1.26(m, 10H).

d ) 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシリル - 5 - メチル - 4 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オンの合成

実施例 1 の e ) と同様にして 6 - シクロヘキシリル - 5 - メチル - 4 - フェニル - ピラン - 2 - オン ( 355 mg, 1.32 mmol ) を反応させて、標記化合物 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシリル - 5 - メチル - 4 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン ( 191 mg, 51 % ) を得た。

【 0065 】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; δ = 7.52-7.42(m, 5H), 6.18(s, 1H), 3.36-3.32(m, 1H), 2.04-1.11(m, 10H), 1.58(s, 3H).

MS(ESI); 283(M<sup>+</sup>+1).

10

実施例 4 : 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシリル - 3 - メチル - 4 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 4 ) の合成

a ) 6 - シクロヘキシリル - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ピラン - 2 - オンの合成

60% - NaH ( 4.65 g, 0.116 mol ) を DME ( 70 mL ) に懸濁した後、還流下、70°に加熱した。次いで、シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル ( 5.00 g, 0.0352 mol ) と 2 - メチル - 3 - オキソ - 酪酸エチルエステル ( 90% 、 6.20 g, 0.0387 mol ) を DME ( 30 mL ) に希釈した溶液を 45 分にわたって加えた後、還流下に 18 時間加熱した。得られた溶液を室温に冷却し、減圧下で溶媒を除去した。水 ( 50 mL ) を加え、得られた溶液を 2 時間攪拌した。2N HCl を加えて酸性化し、続いて酢酸エチル ( 50 mL × 2 ) で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水 ( 50 mL ) で洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥した後、濾過し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル / n - ヘキサンにて再結晶化して白色固体 ( 4.80 g, 66 % ) を得た。

【 0066 】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; δ = 8.46(brs, 1H), 6.02(s, 1H), 2.35(m, 1H), 1.96(s, 3H), 1.90-1.15(m, 10H).

MS = 209[M+H], 231[M+Na].

b ) 4 - プロモ - 6 - シクロヘキシリル - 3 - メチル - ピラン - 2 - オンの合成

30

6 - シクロヘキシリル - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ピラン - 2 - オン ( 1.93 g, 0.00927 mol ) を実施例 1 の c ) と同様にして反応させて、白色固体 ( 1.89 g, 75 % ) を得た。

【 0067 】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; δ = 6.14(s, 1H), 2.40(m, 1H), 2.04(s, 3H), 1.95-1.20(m, 10H).

c ) 6 - シクロヘキシリル - 3 - メチル - 4 - フェニル - ピラン - 2 - オンの合成

4 - プロモ - 6 - シクロヘキシリル - 3 - メチル - ピラン - 2 - オン ( 1.00 g, 3.69 mmol ) を実施例 1 の d ) と同様にして反応させて、乳白色カラメル様物質 ( 0.55 g, 56 % ) を得た。

40

【 0068 】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; δ = 7.40(m, 4H), 7.30(m, 2H), 5.92(s, 1H), 2.40(m, 1H), 2.04(s, 3H), 1.98-1.70(m, 4H), 1.46-1.20(m, 6H).

d ) 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシリル - 3 - メチル - 4 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オンの合成

6 - シクロヘキシリル - 3 - メチル - 4 - フェニル - ピラン - 2 - オン ( 0.54 g, 2.01 mmol ) を実施例 1 の e ) と同様にして反応させて、白色固体 ( 0.40 g, 70 % ) を得た。

【 0069 】

50

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.38(m, 4H), 7.26(m, 2H), 6.00(s, 1H), 5.16(s, 2H), 3.16(m, 1H), 2.08(s, 3H), 1.99-1.74(m, 4H), 1.50-1.20(m, 6H).  
MS = 283[M+H], 565[2M+H].

実施例5：1-アミノ-6-(2-メトキシ-フェニル)-4-フェニル-1H-ピリジン-2-オン(化合物5)の合成

a) 5-(2-メトキシ-フェニル)-3,5-ジオキソ-ペンタン酸の合成

実施例1のa)と同様にして2-メトキシ安息香酸エチルエステル(5g、0.03mol)と3-オキソ-酪酸エチルエステル(2g、0.015mol)を反応させて、標記化合物5-(2-メトキシ-フェニル)-3,5-ジオキソ-ペンタン酸(2.1g、60%)を得た。 10

【0070】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.5-7.0(m, 4H), 6.4(s, 1H), 3.84(s, 3H), 3.5(s, 2H).

b) 4-ヒドロキシ-6-(2-メトキシ-フェニル)-ピラン-2-オンの合成

実施例1のb)と同様にして5-(2-メトキシ-フェニル)-3,5-ジオキソ-ペニタン酸(2g、8.474mmol)を反応させて、標記化合物4-ヒドロキシ-6-(2-メトキシ-フェニル)ピラン-2-オン(1.7g、92%)を得た。

【0071】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.92(dd, 1H), 7.46(m, 1H), 7.01(m, 3H), 5.5(d, 1H), 3.94(s, 3H). 20

c) 4-プロモ-6-(2-メトキシ-フェニル)-ピラン-2-オンの合成

実施例1のc)と同様にして4-ヒドロキシ-6-(2-メトキシ-フェニル)ピラン-2-オン(300mg、1.376mmol)を反応させて、標記化合物4-プロモ-6-(2-メトキシ-フェニル)-ピラン-2-オン(281mg、46%)を得た。

【0072】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.96(dd, 1H), 7.45(m, 1H), 7.33(d, 1H), 7.00(m, 2H), 6.55(d, 1H), 3.94(s, 3H). 30

d) 6-(2-メトキシ-フェニル)-ピラン-2-オンの合成

実施例1のd)と同様にして4-プロモ-6-(2-メトキシ-フェニル)ピラン-2-オン(147mg、0.523mmol)を反応させて、標記化合物6-(2-メトキシ-フェニル)-ピラン-2-オン(72mg、50%)を得た。

【0073】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 8.1-6.9(m, 9H), 7.4(d, 1H), 6.48(d, 1H), 3.99(s, 3H).

e) 1-アミノ-6-(2-メトキシ-フェニル)-4-フェニル-1H-ピリジン-2-オンの合成

実施例1のe)と同様にして6-(2-メトキシ-フェニル)ピラン-2-オン(70mg、0.25mmol)を反応させて、標記化合物1-アミノ-6-(2-メトキシ-フェニル)-4-フェニル-1H-ピリジン-2-オン(36mg、48%)を得た。 40

【0074】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.70-6.80(m, 10H), 6.40(m, 1H), 5.62(s, 2H), 3.94(s, 3H).

MS(ESI); 293(M<sup>+</sup>+1).

実施例6：1-アミノ-6-(3-メトキシ-フェニル)-4-フェニル-1H-ピリジン-2-オン(化合物6)の合成

a) 5-(3-メトキシ-フェニル)-3,5-ジオキソ-ペンタン酸の合成

50

実施例 1 の a ) と同様にして 3 - メトキシ - 安息香酸エチルエステル ( 5 g、 0 . 0 3 m o l ) を反応させて、 標記化合物 5 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - 3 , 5 - ジオキソ - ペンタン酸 ( 2 . 3 g、 6 5 % ) を得た。

**【 0 0 7 5 】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.50-7.00(m, 4H), 6.24(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.52(s, 2H).

**b ) 4 - ヒドロキシ - 6 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - ピラン - 2 - オンの合成**

実施例 1 の b ) と同様にして 5 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - 3 , 5 - ジオキソ - ペンタン酸 ( 9 0 0 m g、 3 . 8 1 m m o l ) を反応させて、 標記化合物 4 - ヒドロキシ - 6 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) ピラン - 2 - オン ( 7 6 0 m g、 9 1 % ) を得た。 10

**【 0 0 7 6 】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.4(m, 3H), 7.06(m, 1H), 6.63(d, 1H), 6.37(d, 1H), 3.88(s, 3H).

**c ) 6 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - 4 - フェニル - ピラン - 2 - オンの合成**

実施例 1 の c ) と同様にして 4 - ヒドロキシ - 6 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) ピラン - 2 - オン ( 3 0 0 m g、 1 . 3 7 6 m m o l ) を反応させて、 標記化合物 4 - ブロモ - 6 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - ピラン - 2 - オン ( 1 3 8 m g、 3 6 % ) を得た。次いで、 実施例 1 の d ) と同様にして 4 - ブロモ - 6 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - ピラン - 2 - オン ( 1 2 4 m g、 0 . 4 4 1 m m o l ) を反応させて、 標記化合物 6 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - 4 - フェニル - ピラン - 2 - オン ( 8 6 m g、 7 0 % ) を得た。 20

**【 0 0 7 7 】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.7-7.3(m, 9H), 6.95(d, 1H), 6.49(d, 1H), 3.9(s, 3H).

**d ) 1 - アミノ - 6 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成**

実施例 1 の e ) と同様にして 6 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - 4 - フェニル - ピラン - 2 - オン ( 1 2 5 m g、 0 . 4 4 9 m m o l ) を反応させて、 標記化合物 1 - アミノ - 6 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 8 8 m g、 6 8 % ) を得た。 30

**【 0 0 7 8 】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.65-7.0(m, 9H), 6.88(d, 1H), 6.49(d, 1H), 5.38(s, 2H), 3.89(s, 3H).

MS(ESI) ; 293(M<sup>+</sup>+1).

**実施例 7 : 1 - アミノ - 6 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 7 ) の合成**

**a ) 5 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 3 , 5 - ジオキソ - ペンタン酸の合成**

実施例 1 の a ) 、 b ) 、 c ) 、 d ) と同様にして 順番に実施して、 4 - フルオロ - 安息香酸エチルエステルから 標記化合物 6 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - フェニル - ピラン - 2 - オンを得た。 40

**【 0 0 7 9 】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.92(m, 2H), 7.63(m, 2H), 7.50(m, 3H), 7.16(m, 2H), 6.94(d, 1H), 6.44(d, 1H).

MS(ESI) ; 267(M<sup>+</sup>+1).

**b ) 1 - アミノ - 6 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成**

実施例 1 の e ) と同様にして 6 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - フェニル - ピラン - 2 - オン ( 1 8 m g、 0 . 0 6 7 m m o l ) を反応させて、 標記化合物 1 - アミノ - 6 50

- (4-フルオロ-フェニル)-4-フェニル-1H-ピリジン-2-オン(12mg、64%)を得た。

**【0080】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.60(m, 4H), 7.46(m, 3H), 7.14(m, 2H), 6.89(d, 1H), 6.45(d, 1H), 5.20(s, 2H).

MS(ESI); 281(M<sup>+</sup>+1).

実施例8: 1-アミノ-6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-4-フェニル-1H-ピリジン-2-オン(化合物8)の合成

a) 4-プロモ-6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-ピラン-2-オンの合成

10

実施例1のa)、b)、c)と同様にして順番に実施して3,4-ジメトキシ-安息香酸エチルエステルから標記化合物4-プロモ-6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-ピラン-2-オンを得た。

**【0081】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.43(d, 1H), 7.24(m, 1H), 6.65-6.41(m, 3H), 3.93(s, 3H), 3.84(s, 3H).

b) 6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-4-フェニル-ピラン-2-オンの合成

実施例1のd)と同様にして4-プロモ-6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-ピラン-2-オン(30mg、0.096mmol)を反応させて、標記化合物6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-4-フェニル-ピラン-2-オン(24mg、81%)を得た。

20

**【0082】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.99(d, 1H), 7.63(m, 2H), 7.52(m, 3H), 7.36(d, 1H), 6.63(d, 1H), 6.56(d, 1H), 6.48(d, 1H), 3.95(s, 3H), 3.89(s, 3H).

MS(ESI); 309(M<sup>+</sup>+1).

c) 1-アミノ-6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-4-フェニル-1H-ピリジン-2-オンの合成

実施例1のe)と同様にして6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-4-フェニル-ピラン-2-オン(20mg、0.064mmol)を反応させて、標記化合物1-アミノ-6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-4-フェニル-1H-ピリジン-2-オン(16mg、75%)を得た。

30

**【0083】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.7-7.3(m, 5H), 6.89(d, 1H), 6.6(m, 2H), 6.43(d, 1H), 5.2(s, 2H), 3.78(s, 6H).

MS(ESI); 323(M<sup>+</sup>+1).

実施例9: 1-アミノ-4-フェニル-6-o-トリル-1H-ピリジン-2-オン(化合物9)の合成

a) 4-ヒドロキシ-6-o-トリル-ピラン-2-オンの合成

40

実施例1のa)、b)と同様にして順番に実施して2-メトキシ-安息香酸エチルエ斯特ルから標記化合物4-ヒドロキシ-6-o-トリル-ピラン-2-オンを得た。

**【0084】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.6-7.2(m, 4H), 6.45(s, 2H), 2.5(s, 3H).

b) 4-プロモ-6-o-トリル-ピラン-2-オンの合成

実施例1のc)と同様にして4-ヒドロキシ-6-o-トリル-ピラン-2-オン(546mg、2.698mmol)を反応させて、標記化合物4-プロモ-6-o-トリル-ピラン-2-オン(300mg、40%)を得た。

**【0085】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.93(dd, 1H), 7.45(m, 1H), 7.33(d, 1H), 7.05(m, 2H), 6.54(

50

d, 1H), 3.98(s, 3H).

c ) 4 - フェニル - 6 - o - トリル - ピラン - 2 - オンの合成

実施例 1 の d ) と同様にして 4 - プロモ - 6 - o - トリル - ピラン - 2 - オン ( 210 mg、 0 . 795 mmol ) を反応させて、標記化合物 4 - フェニル - 6 - o - トリル - ピラン - 2 - オン ( 147 mg、 71% ) を得た。

**【 0086 】**

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; δ = 7.7-6.8(m, 9H), 6.63(d, 1H), 6.5(d, 1H), 2.53(s, 3H).

MS(ESI); 263(M<sup>+</sup>+1).

d ) 1 - アミノ - 4 - フェニル - 6 - o - トリル - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成

実施例 1 の e ) と同様にして 4 - フェニル - 6 - o - トリル - ピラン - 2 - オン ( 200 mg、 0 . 763 mmol ) を反応させて、標記化合物 1 - アミノ - 4 - フェニル - 6 - o - トリル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 102 mg、 48% ) を得た。

**【 0087 】**

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; δ = 7.7-7.2(m, 9H), 6.92(d, 1H), 6.43(d, 1H), 5.24(s, 2H), 2.3(s, 3H).

MS(ESI); 277(M<sup>+</sup>+1).

実施例 10 : 1 - アミノ - 6 - シクロプロピル - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 10 ) の合成

a ) 5 - シクロプロピル - 3 , 5 - ジオキソ - ペンタン酸の合成

実施例 1 の a ) と同様にして シクロプロパンカルボン酸メチルエステル ( 5 g、 49.9 mmol ) を反応させて、標記化合物 5 - シクロプロピル - 3 , 5 - ジオキソ - ペンタン酸 ( 4 . 5 g、 53% ) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; δ = 5.74(s, 1H), 3.38(s, 2H), 1.67-1.62(m, 1H), 1.19-0.97(m, 4H).

b ) 4 - プロモ - 6 - シクロプロピル - ピラン - 2 - オンの合成

実施例 1 の b ) と同様にして 5 - シクロプロピル - 3 , 5 - ジオキソ - ペンタン酸 ( 4 . 5 g、 26.4 mmol ) を反応させて、中間体 6 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - ピラン - 2 - オン ( 3 . 04 g、 76% ) を得た。次ぎに、実施例 1 の c ) と同様にして 反応させて 標記化合物 4 - プロモ - 6 - シクロプロピル - ピラン - 2 - オン ( 2 . 47 g、 58% ) 得た。

**【 0088 】**

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; δ = 6.37(d, 1H, J=1.5Hz), 6.25(s, 1H), 1.79-1.70(m, 1H), 1.16-0.99(m, 4H).

c ) 6 - シクロプロピル - 4 - フェニル - ピラン - 2 - オンの合成

実施例 1 の d ) と同様にして 4 - プロモ - 6 - シクロプロピル - ピラン - 2 - オン ( 700 mg、 3 . 26 mmol ) を反応させて、標記化合物 6 - シクロプロピル - 4 - フェニル - ピラン - 2 - オン ( 540 mg、 78% ) を得た。

**【 0089 】**

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; δ = 7.59-7.56(m, 2H), 7.50-7.46(m, 3H), 6.36(d, 1H, J=1.9Hz), 6.28(d, 1H, J=1.4Hz), 1.89-1.82(m, 1H), 1.18-0.99(m, 4H).

d ) 1 - アミノ - 6 - シクロプロピル - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成

実施例 1 の e ) と同様にして 6 - シクロプロピル - 4 - フェニル - ピラン - 2 - オン ( 160 mg、 0 . 754 mmol ) を反応させて、標記化合物 1 - アミノ - 6 - シクロプロピル - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 114 mg、 67% ) を得た。

**【 0090 】**

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; δ = 7.55-7.41(m, 5H), 6.72(d, 1H, J=2.0Hz), 6.14(d, 1H, J=1.8H)

50

z), 5.53(s, 2H), 2.37-2.31(m, 1H), 1.18-0.82(m, 4H).  
MS(ESI); 227(M<sup>+</sup>+1).

### 実施例 1 1 : 1 - アミノ - 6 - シクロペンチル - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (化合物 1 1 ) の合成

#### a ) 5 - シクロペンチル - 3 , 5 - ジオキソ - ペンタン酸の合成

実施例 1 の a ) と同様にしてシクロペンタンカルボン酸メチルエステル (10 g、78.0 mmol) を反応させて、標記化合物 5 - シクロペンチル - 3 , 5 - ジオキソ - ペンタン酸 (6.35 g、41%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 5.62(s, 1H), 3.43(s, 2H), 2.74-2.65(m, 1H), 1.85-1.56(m, 8H).

#### b ) 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - ピラン - 2 - オンの合成

実施例 1 の b ) と同様にして 5 - シクロペンチル - 3 , 5 - ジオキソ - ペンタン酸 (3.7 g、18.7 mmol) を反応させて、標記化合物 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - ピラン - 2 - オン (1.76 g、52%) を得た。

#### 【0091】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 6.01(s, 1H), 5.56(s, 1H), 2.90-2.85(m, 1H), 1.99-1.94(m, 2H), 1.79-1.63(m, 8H).

20

#### c ) 4 - プロモ - 6 - シクロプロピル - ピラン - 2 - オンの合成

実施例 1 の c ) と同様にして 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - ピラン - 2 - オン (1.25 g、6.94 mmol) を反応させて、標記化合物 4 - プロモ - 6 - シクロペニチル - ピラン - 2 - オン (1.05 g、62%) を得た。

#### 【0092】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 6.44(d, 1H, J=1.4Hz), 6.20(d, 1H, J=1.5Hz), 2.89-2.83(m, 1H), 2.02-1.63(m, 8H).

#### d ) 6 - シクロペンチル - 4 - フェニル - ピラン - 2 - オンの合成

実施例 1 の d ) と同様にして 4 - プロモ - 6 - シクロペンチル - ピラン - 2 - オン (1 g、4.11 mmol) を反応させて、標記化合物 6 - シクロペンチル - 4 - フェニル - ピラン - 2 - オン (3.27 mg、33%) を得た。

30

#### 【0093】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.59-7.47(m, 5H), 6.36-6.32(m, 2H), 2.98-2.93(m, 1H), 2.07-1.70(m, 8H).

#### e ) 1 - アミノ - 6 - シクロペンチル - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成

実施例 1 の e ) と同様にして 6 - シクロペンチル - 4 - フェニル - ピラン - 2 - オン (3.20 mg、1.33 mmol) を反応させて、標記化合物 1 - アミノ - 6 - シクロペンチル - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (1.76 mg、52%) を得た。

40

#### 【0094】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.58-7.43(m, 5H), 6.72(d, 1H, J=2.0Hz), 6.38(d, 1H, J=1.8Hz), 5.15(s, 2H), 3.62-3.57(m, 1H), 2.18-2.15(m, 2H), 1.84-1.66(m, 6H).

MS(ESI); 255(M<sup>+</sup>+1).

### 実施例 1 2 : 1 - アミノ - 4 - フェニル - 6 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン (化合物 1 2 ) の合成

#### a ) 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 5 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - ペント - 4 - エン酸エチルエステルの合成

3 - オキソ - 酪酸エチルエ斯特ル (4.51 g、0.0347 mmol) をジエチルエー

50

テル(50mL)に溶かした後、-78に冷却した。得られた溶液に、リチウムジイソプロピルアミド(LDA:ヘキサン中2.0M、43.4mL、0.0868mol)とN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(4.03g、0.0347mol)をゆっくり滴下し、3時間にわたって0まで昇温しながら攪拌した。次いで、テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸メチルエステル(5.00g、0.0347mol)をジエチルエーテル(50mL)に希釈した溶液をゆっくり滴下し、室温で18時間攪拌した。反応液に酢酸(5mL)を加えた後、室温で10分間攪拌した。次ぎに、沈殿固体を濾過し、乾燥して黄色固体(5.20g、62%)を得た。

## 【0095】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 5.62(s, 1H), 4.20(m, 2H), 4.02(m, 2H) 3.48-3.36(m, 4H), 2.46(m, 1H), 1.80-1.70(m, 4H), 1.28(m, 3H). 10

b) 4 - ヒドロキシ - 3' , 4' , 5' , 6' - テトラヒドロ - 2' H - [ 2 , 4' ] - ビピラニル - 6 - オンの合成

5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 5 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - ペント - 4 - エン酸エチルエステル(2.50g、0.0103mol)を減圧下で150~160に加熱し、30分間攪拌した。反応液を室温に冷却し、ジエチルエーテル(15mL)を加えた後、10分間攪拌した。次いで、沈殿固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して乾燥して黄色固体(1.24g、61%)を得た。

## 【0096】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>); δ = 5.80(s, 1H), 5.45(s, 1H), 4.02(m, 2H), 3.45(m, 2H), 2.60(m, 1H), 1.86-1.65(m, 4H). 20

c) 4 - プロモ - 3' , 4' , 5' , 6' - テトラヒドロ - 2' H - [ 2 , 4' ] - ビピラニル - 6 - オンの合成

4 - ヒドロキシ - 3' , 4' , 5' , 6' - テトラヒドロ - 2' H - [ 2 , 4' ] - ビピラニル - 6 - オン(1.24g、6.32mmol)を実施例1のc)と同様にして反応させて、標記化合物を黄色固体(1.30g、79%)として得た。

## 【0097】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 6.50(s, 1H), 6.16(s, 1H), 4.06(m, 2H), 3.46(m, 2H), 2.68(m, 1H), 1.88-1.68(m, 4H). 30

d) 4 - フェニル - 3' , 4' , 5' , 6' - テトラヒドロ - 2' H - [ 2 , 4' ] - ビピラニル - 6 - オンの合成

4 - プロモ - 3' , 4' , 5' , 6' - テトラヒドロ - 2' H - [ 2 , 4' ] - ビピラニル - 6 - オン(1.25g、4.82mol)を実施例1のd)と同様にして反応させて、標記化合物を白色固体(0.57g、46%)として得た。

## 【0098】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.56-7.42(m, 5H), 6.38(s, 1H), 6.26(s, 1H), 4.06(m, 2H), 3.46(m, 2H), 2.72(m, 1H), 1.96-1.75(m, 4H). 40

e) 1 - アミノ - 4 - フェニル - 6 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成

4 - フェニル - 3' , 4' , 5' , 6' - テトラヒドロ - 2' H - [ 2 , 4' ] - ビピラニル - 6 - オン(0.56g、2.18mmol)を実施例1のe)と同様にして反応させて、標記化合物を淡黄色固体(0.34g、58%)として得た。

## 【0099】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.56-7.42(m, 5H), 6.74(s, 1H), 6.32(s, 1H), 4.98(s, 2H), 4.10(m, 2H), 3.62-3.45(m, 3H), 1.95-1.72(m, 4H).

MS = 271[M+H], 293[M+Na].

実施例 13 : 1 - アミノ - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 13 ) の合成

a ) 4 - プロモ - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - ピラン - 2 - オンの合成

4 - ヒドロキシ - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - ピラン - 2 - オン ( 0 . 50 g, 2 . 29 mmol ) を実施例 1 の c ) と同様にして反応させて、標記化合物を黄色固体 ( 0 . 38 g, 58 % ) として得た。

【 0100 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 3.87(s, 3H), 6.49(d, 1H, J=1.7Hz), 6.72(d, 1H, J=1.7Hz), 6 .94-6.99(m, 2H), 7.74-7.79(m, 2H). 10

b ) 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - フェニル - ピラン - 2 - オンの合成

4 - プロモ - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - ピラン - 2 - オン ( 0 . 18 g, 0 . 65 mmol ) を実施例 1 の d ) と同様にして反応させて、標記化合物を黄色固体 ( 0 . 18 g, 98 % ) として得た。

【 0101 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 3.88(s, 3H), 6.41(d, 1H, J=1.5Hz), 6.85(d, 1H, J=1.5Hz), 6 .96-7.01(m, 2H), 7.49-7.53(m, 3H), 7.63-7.66(m, 2H), 7.83-7.88(m, 2H). 20

c ) 1 - アミノ - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成

6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - フェニル - ピラン - 2 - オン ( 0 . 10 g, 0 . 36 mmol ) を実施例 1 の e ) と同様にして反応させて、標記化合物を白色固体 ( 44 mg, 42 % ) として得た。

【 0102 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 3.85(s, 3H), 5.30(bs, 2H), 6.42(d, 1H, J=1.9Hz), 6.82(d, 1H, J=1.9Hz), 6.98(d, 2H, J=8.8Hz), 7.41-7.46(m, 3H), 7.51(d, 2H, J=8.8Hz), 7.55-7.59(m, 2H).

MS(ESI) ; 293[M+H], 315[M+Na], 585[2M+H]. 30

実施例 14 : 1 - アミノ - 6 - シクロヘプチル - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 14 ) の合成

a ) 5 - シクロヘプチル - 3 , 5 - ジオキソ - ペンタン酸の合成

還流装置付き 500 mL フラスコに NaH ( 42 g, 1 . 053 mol ) を加え、ジメトキシエタン ( DME : 250 mL ) で希釈した後、還流下、100 に加熱した。1 時間後、シクロヘプタンカルボン酸エチルエステル ( 11 . 8 g, 0 . 076 mol ) と 3 - オキソ - 酪酸エチルエステル ( 10 g, 0 . 076 mol ) を DME ( 150 mL ) で希釈した溶液を 30 分にわたりてゆっくり加え、8 時間還流した。反応液を室温に冷却し、減圧下で溶媒を除去し、次に、水 ( 200 mL ) を加え、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。2 N HCl 水溶液で反応液を酸性化して酢酸エチル ( 200 mL ) で 2 度抽出した。抽出液は MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 ) を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて無色液体 ( 7 . 5 g, 44 % ) を得た。

【 0103 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 5.58(s, 1H), 3.42(s, 1H), 2.35(m, 1H), 1.9-1.15(m, 12H).

MS(ESI) ; 223(M<sup>+</sup>+1).

b ) 6 - シクロヘプチル - 4 - ヒドロキシ - ピラン - 2 - オンの合成

500 mL フラスコに 5 - シクロヘプチル - 3 , 5 - ジオキソ - ペンタン酸 ( 7 . 0 g 50

、30.97mmol)をエーテル(100mL)に溶かし、0℃に冷却した。次いで、トリフルオロ酢酸無水物[(TFA)<sub>2</sub>O:8.75mL、61.9mmol]を30分にわたってゆっくり滴下した。2時間後、反応液を減圧下で蒸留し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒MC:MeOH=30:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて乳白色固体(4.68g、73%)を得た。

#### 【0104】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>); δ = 5.95(s, 1H), 5.02(s, 1H), 2.54(m, 1H), 2.00-1.40(m, 12H).  
MS(ESI); 209(M<sup>+</sup>+1).

10

#### c ) 4 - ブロモ - 6 - シクロヘプチル - ピラン - 2 - オンの合成

100mLフラスコにジメチルホルムアミド(DMF:100mL)を加えた後、-10℃に冷却した。PBr<sub>3</sub>(7.6mL、80.76mmol)をエーテル(50mL)で希釈した溶液を10分にわたって滴下した。10分後、6-シクロヘプチル-4-ヒドロキシ-ピラン-2-オン(4.2g、20.19mmol)をDMF(40mL)に溶かした溶液を30分にわたってゆっくり滴下した。反応温度を60℃に上げた後、溶液を10時間同じ温度で加熱した。次いで、反応液を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液はMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて淡黄色固体(1.14g、21%)を得た。

20

#### 【0105】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>); δ = 6.48(s, 1H), 6.12(s, 1H), 2.52(m, 1H), 2.1-1.4(m, 12H).  
MS(ESI); 272(M<sup>+</sup>+1).

#### d ) 6 - シクロヘプチル - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 1H - ピリジン - 2 - オンの合成

100mLフラスコに、4-ブロモ-6-シクロヘプチル-ピラン-2-オン(1.14g、4.2mmol)とイミダゾール(860mg、12.62mmol)をCH<sub>3</sub>CN(40mL)で溶解した後、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.74g、12.6mmol)とKI(670mg、4.2mmol)を加え、還流下、加熱した。8時間後、反応液を室温に冷却し、濾過した。得られた濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒MC:MeOH=30:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて乳白色固体(672mg、67%)を得た。

30

#### 【0106】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>); δ = 8.01(s, 1H), 7.3(m, 2H), 6.19(d, 1H), 6.12(d, 1H), 2.65(m, 1H), 2.15-1.41(m, 12H).  
MS(ESI); 269(M<sup>+</sup>+1).

#### e ) 1 - アミノ - 6 - シクロヘプチル - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 1H - ピリジン - 2 - オンの合成

40

100mLフラスコで、6-シクロヘプチル-4-イミダゾール-1-イル-1H-ピリジン-2-オン(630mg、2.44mmol)をエタノール(20mL)に溶かした後、ヒドラジン水和物(1.2mL、24.4mmol)を滴下し、室温で24時間攪拌した。反応溶液を減圧下で蒸留した。次に、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒MC:MeOH=30:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて乳白色固体(32.6g、47%)を得た。

#### 【0107】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>); δ = 8.12(s, 1H), 7.35(m, 2H), 6.32(d, 1H), 6.23(d, 1H), 2.71(m, 1H), 2.1-1.4(m, 12H).

50

MS(ESI); 283(M<sup>+</sup>+1).

実施例 15 : 1 - アミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (化合物 15) の合成

a ) 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - フェニル - ピラン - 2 - オンの合成

実施例 1 の d ) と同様にして 4 - プロモ - 6 - フェニル - ピラン - 2 - オン ( 50 mg 、 0.199 mmol ) と 4 - フルオロフェニルジンククロリドを反応させて、標記化合物 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - フェニル - ピラン - 2 - オン ( 37 mg 、 71 % ) を得た。

【 0108 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.9(m, 2H), 7.69(m, 2H), 7.52(m, 3H), 7.3(m, 2H), 6.95(d, 1H), 6.47(d, 1H).

b ) 1 - アミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成

実施例 1 の e ) と同様にして 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - フェニル - ピラン - 2 - オン ( 25 mg 、 0.0938 mmol ) を反応させて、標記化合物 1 - アミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 21 mg 、 81 % ) を得た。

【 0109 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.57(m, 7H), 7.15(m, 2H), 6.84(d, 1H), 6.43(d, 1H), 5.3(s, 2H).

MS(ESI); 281(M<sup>+</sup>+1).

実施例 16 : 1 - アミノ - 4 - シクロペンチル - 6 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (化合物 16) の合成

a ) 4 - シクロペンチル - 6 - フェニル - ピラン - 2 - オンの合成

実施例 1 の d ) と同様にして 4 - プロモ - 6 - フェニル - ピラン - 2 - オン ( 103 mg 、 0.41 mmol ) と シクロペンチルジンククロリド ( 0.615 mmol ) を反応させて、標記化合物 4 - シクロペンチル - 6 - フェニル - ピラン - 2 - オン ( 50 mg 、 52 % ) を得た。

【 0110 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.84(m, 2H), 7.45(m, 3H), 6.57(d, 1H), 6.13(d, 1H), 2.85(m, 1H), 2.1(m, 2H), 1.9-1.55(m, 6H).

b ) 1 - アミノ - 4 - シクロペンチル - 6 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成

実施例 1 の e ) と同様にして 4 - シクロペンチル - 6 - フェニル - ピラン - 2 - オン ( 15 mg 、 0.0624 mmol ) を反応させて、標記化合物 1 - アミノ - 4 - シクロペンチル - 6 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 11 mg 、 66 % ) を得た。

【 0111 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.75(m, 2H), 7.5(m, 3H), 6.57(d, 1H), 6.13(d, 1H), 2.8(m, 1H), 2.2-1.5(m, 8H).

MS(ESI); 255(M<sup>+</sup>+1).

実施例 17 : 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ナフタレン - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (化合物 17) の合成

a ) 6 - シクロヘキシル - 4 - ナフタレン - 1 - イル - ピラン - 2 - オンの合成

100 mL フラスコで、4 - プロモ - 6 - ピラン - 2 - オン ( 126 mg 、 0.49 mmol ) を THF ( 2.0 mL ) に溶かし、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ( 20 mg ) を加えた後、室温で攪拌した。5 分後に、2 - ナフチルジンククロリド ( 10 mL 、 2 mmol 、 過

10

20

30

40

50

量)をゆっくり加え、室温で1日間さらに攪拌した。反応液に、NH<sub>4</sub>Cl水溶液(15mL)を加え、得られる溶液を酢酸エチル(20mL)で2度抽出した。抽出液をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて標記化合物6-シクロヘキシリル-4-ナフタレン-1-イル-ピラン-2-オン(143mg、96%)を得た。

## 【0112】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.92(m, 3H), 7.54(m, 3H), 7.4(d, 1H), 6.8(d, 1H), 6.68(d, 1H), 2.5(m, 1H), 2.2-1.1(m, 10H).

MS(ESI): 305(M<sup>+</sup>+1).

10

b) 1-アミノ-6-シクロヘキシリル-4-ナフタレン-1-イル-1H-ピラン-2-オンの合成

50mLフラスコで、6-シクロヘキシリル-4-ナフタレン-1-イル-ピラン-2-オン(160mg、0.525mmol)をEtOH(3mL)とMC(1mL)の混合溶媒に溶かし、ヒドラジン水和物(0.3mL、5.25mmol)を滴下した。次ぎに、反応溶液を室温で24時間攪拌した。減圧下で溶媒を蒸留した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 MC:MeOH=50:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて標記化合物1-アミノ-6-シクロヘキシリル-4-ナフタレン-1-イル-1H-ピラン-2-オン(128mg、76%)を得た。

20

## 【0113】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.92(m, 3H), 7.6-7.4(m, 4H), 6.67(d, 1H), 6.35(d, 1H), 3.3(m, 1H), 2.1-1.1(m, 19H).

MS(ESI): 319(M<sup>+</sup>+1).

実施例18: 1-メチルアミノ-4,6-ジフェニル-1H-ピリジン-2-オン(化合物18)の合成

50mLフラスコで、1-アミノ-4,6-ジフェニル-1H-ピラン-2-オン(30mg、0.114mmol)とp-クロロスルホニルメチルエーテル(24μL、0.114mmol)をCH<sub>3</sub>CN(15mL)に溶かした後、65で1日間攪拌した。反応液を室温に冷却し、濾過した。分離された残渣を酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 酢酸エチル:ヘキサン=4:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて標記化合物1-メチルアミノ-4,6-ジフェニル-1H-ピリジン-2-オン(17mg、55%)を得た。

30

## 【0114】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.68-7.56(m, 5H), 7.52-7.40(m, 5H), 6.90(s, 1H), 6.44(s, 1H), 2.44(d, 3H).

40

実施例19: 1-アミノ-6-シクロヘキシリル-4-イミダゾール-1-イル-1H-ピリジン-2-オン(化合物19)の合成a) 6-シクロヘキシリル-4-イミダゾール-1-イル-1H-ピリジン-2-オンの合成

250mLフラスコで、4-ブロモ-6-シクロヘキシリル-ピラン-2-オン(2.18g、9.727mmol)とイミダゾール(1.98g、29.2mmol)をCH<sub>3</sub>CN(100mL)に溶かした。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.03g、29.181mmol)とKI(161mg、0.972mmol)を加え、反応溶液を還流下加熱した。8時間後に、溶液を室温に冷却し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 MC:MeOH=30:1)を用いて精製した。生成物を含

50

有する分画を合わせ、蒸発させて乳白色固体(2.36g、99%)を得た。

**【0115】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 8.1(s, 1H), 7.3(d, 1H), 6.15(d, 1H), 2.5(m, 1H), 2.15-1.1(m, 10H).  
MS(ESI) ; 245(M<sup>++</sup>1).

b ) 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成

100mLフラスコで、6 - シクロヘキシル - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン(2.6g、10.6mmol)をEtOH(50mL)とMC(20mL)の混合溶媒に溶かした。ヒドラジン水和物(5.4mL、106.55mmol)を滴下した後、反応液を室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 MC : MeOH = 30 : 1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて乳白色固体(1.92g、70%)を得た。  
10

**【0116】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.92(s, 1H), 7.3(s, 1H), 7.2(s, 1H), 6.52(d, 1H), 6.16(d, 1H), 5.04(s, 1H), 3.3(m, 1H), 2.1-1.9(m, 5H), 1.6-1.1(m, 5H).  
MS(ESI) ; 259(M<sup>++</sup>1).

20

実施例20 : 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - [1, 2, 3]トリアゾール - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン(化合物20)の合成

a ) 6 - シクロヘキシル - 4 - [1, 2, 3]トリアゾール - 1 - イル - 1 H - ピラン - 2 - オンの合成

50mLフラスコで、4 - ブロモ - 6 - ピラン - 2 - オン(200mg、0.778mmol)と1H - [1, 2, 3]トリアゾール(135μL、2.334mmol)をCH<sub>3</sub>CN(15mL)に溶かした。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(323mg、2.334mmol)とKI(13mg)を加えた後、反応液を100℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、濾過した。得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 n - ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて標記化合物6 - シクロヘキシル - 4 - [1, 2, 3]トリアゾール - 1 - イル - 1 H - ピラン - 2 - オン(187mg、100%)を得た。  
30

**【0117】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.9(s, 2H), 6.9(d, 1H), 6.8(d, 1H), 2.5(m, 1H), 2.1(m, 2H), 1.9(m, 2H), 1.78(m, 1H), 1.6-1.2(m, 5H).  
MS(ESI) ; 246(M<sup>++</sup>1).

b ) 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - [1, 2, 3]トリアゾール - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成

40

25mLフラスコで、6 - シクロヘキシル - 4 - [1, 2, 3]トリアゾール - 1 - イル - ピラン - 2 - オン(184mg、0.750mmol)をEtOH(10mL)に溶かし、ヒドラジン水和物(0.4mL、7.5mmol)を滴下した。反応液を室温で24時間攪拌し、溶媒を減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて標記化合物1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - [1, 2, 3]トリアゾール - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン(110mg、55%)を得た。

**【0118】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.88(s, 2H), 7.2(d, 1H), 6.94(d, 1H), 5.1(s, 2H), 3.3(m, 1H), 2.2-1.2(m, 10H).

50

MS(ESI); 260(M<sup>+</sup>+1).

実施例 2 1 : 1 - アミノ - 6 - シクロペンチル - 4 - (イミダゾール) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (化合物 2 1 ) の合成

a ) 6 - シクロペンチル - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成

実施例 2 2 の a ) と同様にして 4 - プロモ - 6 - シクロペンチル - ピラン - 2 - オン ( 810 mg, 3.33 mmol ) を反応させて、標記化合物 6 - シクロペンチル - 4 - ( イミダゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 500 mg, 65% ) を得た。

【 0119 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.97(s, 1H), 7.30-7.25(m, 2H), 6.24(d, 1H, J=2.1Hz), 6.11(d, 1H, J=2.2Hz), 3.00-2.97(m, 1H), 2.08-1.63(m, 8H).

b ) 1 - アミノ - 6 - シクロペンチル - 4 - (イミダゾール) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成

実施例 1 の e ) と同様にして 6 - シクロペンチル - 4 - ( イミダゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 490 mg, 2.13 mmol ) を反応させて、標記化合物 1 - アミノ - 6 - シクロペンチル - 4 - ( イミダゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 296 mg, 57% ) を得た。

【 0120 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.92(s, 1H), 7.31-7.21(m, 2H), 6.50(d, 1H, J=2.0Hz), 6.22(d, 1H, J=1.9Hz), 5.08(s, 2H), 3.63-3.58(m, 1H), 2.28-1.60(m, 8H).

MS(ESI); 245(M<sup>+</sup>+1).

実施例 2 2 : 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 1 , 2 , 4 - トリアゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 2 2 ) の合成

a ) 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 1 , 2 , 4 - トリアゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成

実施例 2 2 の a ) と同様にして 4 - プロモ - 6 - シクロヘキシル - ピラン - 2 - オン ( 300 mg, 1.17 mmol ) を反応させて標記化合物 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 1 , 2 , 4 - トリアゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 280 mg, 98% ) を得た。

【 0121 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 8.66(s, 1H), 8.14(s, 1H), 6.59(d, 1H, J=1.9Hz), 6.45(d, 1H, J=2.3Hz), 2.56-2.48(m, 1H), 2.05-1.22(m, 10H).

b ) 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 1 , 2 , 4 - トリアゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成

実施例 1 の e ) と同様にして 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 1 , 2 , 4 - トリアゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 268 mg, 1.09 mmol ) を反応させて、標記化合物 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 1 , 2 , 4 - トリアゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 159 mg, 56% ) を得た。

【 0122 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 8.61(s, 1H), 8.11(s, 1H), 6.77(d, 1H, J=2.2Hz), 6.61(d, 1H, J=2.2Hz), 5.09(s, 2H), 3.32-3.25(m, 1H), 2.03-1.26(m, 10H).

MS(ESI); 260(M<sup>+</sup>+1).

実施例 2 3 : 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - [ 3 - ( メチル ) ピロール ] - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 2 3 ) の合成

a ) 6 - シクロヘキシル - 4 - [ 3 - ( メチル ) ピロール ] - 1 - イル - 1 H - ピリジン

10

20

30

40

50

- 2 - オンの合成

実施例 2 2 の a ) と同様にして 4 - プロモ - 6 - シクロヘキシル - ピラン - 2 - オン ( 3 0 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l ) を反応させて、標記化合物 6 - シクロヘキシル - 4 - [ 3 - ( メチル ) ピロール ] - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 2 3 7 m g 、 7 9 % ) を得た。

## 【 0 1 2 3 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.63(d, 1H, J=1.5Hz), 6.75(d, 1H, J=1.5Hz), 6.26(s, 1H), 6.13(d, 1H, J=1.8Hz), 2.54(s, 3H), 2.52-2.48(m, 1H), 2.04-1.25(m, 10H).

b ) 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - [ 3 - ( メチル ) ピロール ] - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成 10

実施例 1 の e ) と同様にして 6 - シクロヘキシル - 4 - [ 3 - ( メチル ) ピロール ] - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 2 0 0 m g 、 0 . 7 7 4 m m o l ) を反応させて、標記化合物 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - [ 3 - ( メチル ) ピロール ] - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 1 2 0 m g 、 5 7 % ) を得た。

## 【 0 1 2 4 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.60(s, 1H), 6.58(d, 1H, J=2.6Hz), 6.52(d, 1H, J=2.6Hz), 6.22(s, 1H), 5.06(s, 2H), 3.25-3.21(m, 1H), 2.48(s, 3H), 2.04-1.24(m, 10H).

MS(ESI) ; 273(M<sup>++</sup>1).

20

実施例 2 4 : 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - メチルイミダゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 2 4 ) の合成a ) 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - メチルイミダゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピラン - 2 - オンの合成

5 0 m L フラスコで、4 - プロモ - 6 - ピラン - 2 - オン ( 2 0 0 m g 、 0 . 7 7 8 m m o l ) と 4 - メチル - イミダゾール ( 1 9 3 μ L 、 2 . 3 3 4 m m o l ) を C H<sub>3</sub>C N ( 1 5 m L ) に溶かし、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 3 2 3 m g 、 2 . 3 3 4 m m o l ) と K I ( 1 3 m g ) を加えた後、反応液を 1 0 0 ℃ で 3 時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、濾過した。得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し、濾液は減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 M C : M e O H = 3 0 : 1 ) を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて標記化合物 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - メチルイミダゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピラン - 2 - オン ( 1 6 5 m g 、 7 8 % ) を得た。

30

## 【 0 1 2 5 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.96(s, 1H), 7.76(s, 1H), 6.76(s, 1H), 6.56(d, 1H, J=2.3Hz), 6.26(d, 1H), 2.56-2.40(m, 1H), 2.10-1.14(m, 10H).

b ) 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - メチルイミダゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成

2 5 m L フラスコで、6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - メチルイミダゾール ) - 1 - イル - ピラン - 2 - オン ( 1 6 5 m g 、 0 . 6 0 6 m m o l ) を E t O H ( 1 0 m L ) に溶かした。ヒドラジン水和物 ( 0 . 3 1 m L 、 6 . 1 m m o l ) を滴下し、溶液を室温で 2 4 時間攪拌した。次に、溶媒を減圧下で蒸留した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 M C : M e O H = 1 0 : 1 ) を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて標記化合物 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - メチルイミダゾール ) - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 1 0 0 m g 、 3 7 % ) を得た。

40

## 【 0 1 2 6 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.98(s, 1H), 7.80(s, 1H), 6.80(d, 1H, J=2.2Hz), 6.68(d, 1H, J=2.2Hz), 6.52(d, 1H), 5.09(s, 2H), 3.32-3.20(m, 1H), 2.08-1.20(m, 10H).

50

実施例 25 : 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - フェニルイミダゾール ) - 1 - イル - 1H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 25 ) の合成a ) 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - フェニルイミダゾール ) - 1 - イル - 1H - ピラン - 2 - オンの合成

実施例 22 の a ) と同様にして 4 - プロモ - 6 - シクロヘキシル - ピラン - 2 - オン ( 200 mg, 0.78 mmol ) を反応させて、標記化合物 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - フェニルイミダゾール ) - 1 - イル - 1H - ピラン - 2 - オン ( 189 mg, 76 % ) を得た。

【 0127 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 8.03(s, 1H), 7.90-7.78(d, 2H, J=1.5Hz), 7.58(s, 1H), 7.50-7.35(m, 3H), 6.23(s, 1H), 6.15(s, 1H), 2.60-2.45(m, 1H), 2.10-1.16(m, 10H).

b ) 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - フェニルイミダゾール ) - 1 - イル - 1H - ピリジン - 2 - オンの合成

実施例 1 の e ) と同様にして 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - フェニルイミダゾール ) - 1 - イル - 1H - ピラン - 2 - オン ( 189 mg, 0.59 mmol ) を反応させて、標記化合物 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - フェニルイミダゾール ) - 1 - イル - 1H - ピリジン - 2 - オン ( 150 mg, 45 % ) を得た。

【 0128 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.98(s, 1H), 7.90-7.80(d, 2H, J=1.5Hz), 7.58(s, 1H), 7.50-7.35(m, 3H), 6.58(s, 1H), 6.23(s, 1H), 5.06(s, 2H), 3.36-3.25(m, 1H), 2.10-1.20(m, 10H).

実施例 26 : 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ピラゾール - 1 - イル - 1H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 26 ) の合成a ) 6 - シクロヘキシル - 4 - ピラゾール - 1 - イル - 1H - ピラン - 2 - オンの合成

実施例 22 の a ) と同様にして 4 - プロモ - 6 - シクロヘキシル - ピラン - 2 - オン ( 200 mg, 0.78 mmol ) を反応させて、標記化合物 6 - シクロヘキシル - 4 - ピラゾール - 1 - イル - 1H - ピラン - 2 - オン ( 130 mg, 68 % ) を得た。

【 0129 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.96(s, 1H), 7.76(s, 1H), 6.76(s, 1H), 6.56(d, 1H, J=2.3Hz), 6.26(d, 1H), 2.56-2.40(m, 1H), 2.10-1.14(m, 10H).

b ) 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ピラゾール - 1 - イル - 1H - ピリジン - 2 - オンの合成

実施例 1 の e ) と同様にして 6 - シクロヘキシル - 4 - ピラゾール - 1 - イル - 1H - ピラン - 2 - オン ( 200 mg, 0.78 mmol ) を反応させて、標記化合物 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ピラゾール - 1 - イル - 1H - ピリジン - 2 - オン ( 80 mg, 31 % ) を得た。

【 0130 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.98(s, 1H), 7.80(s, 1H), 6.80(d, 1H, J=2.2Hz), 6.68(d, 1H, J=2.2Hz), 6.52(d, 1H), 5.09(s, 2H), 3.32-3.20(m, 1H), 2.08-1.20(m, 10H).

実施例 27 : 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - メチルイミダゾール - 1 - イル ) - 1H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 27 ) の合成a ) 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - メチルイミダゾール - 1 - イル ) - 1H - ピリジン - 2 - オンの合成

4 - プロモ - 6 - シクロヘキシル - ピラン - 2 - オン ( 0.20 g, 0.778 mmol ) と 2 - メチルイミダゾール ( 0.19 g, 2.33 mmol ) を実施例 22 の a ) と

10

20

30

40

50

同様にして反応させて黄色油（0.13g、63%）を得た。

**【0131】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)； δ = 7.02(m, 2H), 6.04(s, 2H), 2.55(s, 3H), 2.48(m, 1H), 2.05-1.75(m, 4H), 1.50-1.20(m, 6H).

**b ) 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - メチルイミダゾール - 1 - イル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成**

6 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - メチルイミダゾール - 1 - イル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン（0.11g、0.426mmol）を実施例1のe)と同様にして反応させて、白色固体（66mg、57%）を得た。 10

**【0132】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)； δ = 7.02(m, 2H), 6.42(s, 1H), 6.04(s, 1H), 5.06(s, 2H), 3.25(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.05-1.75(m, 4H), 1.50-1.20(m, 6H).

**実施例28：1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - エチルイミダゾール - 1 - イル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン（化合物28）の合成**

**a ) 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - エチルイミダゾール - 1 - イル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成**

4 - プロモ - 6 - シクロヘキシル - ピラン - 2 - オン（0.20g、0.778mmol）と2 - エチルイミダゾール（0.22g、2.33mmol）を実施例22のa)と同様にして反応させて、黄色固体（126mg、60%）を得た。 20

**【0133】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)； δ = 7.06(m, 1H), 6.98(m, 1H), 6.04(m, 2H), 2.80(q, 2H), 2.50(m, 1H), 2.05-1.75(m, 4H), 1.50-1.20(m, 9H).

**b ) 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成**

6 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン（80mg、0.274mmol）を実施例1のe)と同様にして反応させて、白色固体（35mg、45%）を得た。 30

**【0134】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)； δ = 7.06(m, 1H), 6.96(m, 1H), 6.42(s, 1H), 6.05(s, 1H), 5.06(s, 2H), 3.25(m, 1H), 2.75(q, 2H), 2.05-1.75(m, 4H), 1.50-1.20(m, 9H).

**実施例29：1 - ( アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸ヒドラジド（化合物29）の合成**

**a ) 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルの合成**

4 - プロモ - 6 - シクロヘキシル - ピラン - 2 - オン（0.14g、0.546mmol）と1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル（0.15g、1.09mmol）を実施例22のa)と同様にして反応させて、淡黄色固体（125mg、72%）を得た。 40

**【0135】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)； δ = 7.95(m, 2H), 6.18(m, 2H), 4.40(q, 2H), 2.50(m, 1H), 2.05-1.70(m, 4H), 1.50-1.20(m, 9H).

**b ) 1 - ( アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸ヒドラジドの合成**

1 - ( 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾ

ール - 4 - カルボン酸エチルエステル (0.12 g、0.379 mmol) を実施例 1 の e ) と同様にして反応させて、淡黄色固体 (60 mg、50 %) を得た。

**【0136】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 8.32(brs, 1H), 7.95(m, 1H), 7.86(m, 1H), 6.55(m, 1H), 6.15(m, 1H), 5.08(s, 2H), 4.05(brs, 2H), 3.26(m, 1H), 2.05-1.70(m, 4H), 1.50-1.20(m, 6H).

MS=317[M+H], 339[M+Na].

実施例 30 : 1 - アミノ - 4 - ベンズイミダゾール - 1 - イル - 6 - シクロヘキシル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (化合物 30) の合成

10

a ) 4 - ベンズイミダゾール - 1 - イル - 6 - シクロヘキシル - ピラン - 2 - オンの合成

4 - プロモ - 6 - シクロヘキシル - ピラン - 2 - オン (0.20 g、0.778 mmol) とベンズイミダゾール (0.18 g、1.55 mmol) を実施例 22 の a ) と同様にして反応させて、黄色固体 (0.15 g、66 %) を得た。

**【0137】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 8.16(s, 1H), 7.85(m, 1H), 7.68(m, 1H), 7.40(m, 2H), 6.32(m, 2H), 2.55(m, 1H), 2.10-1.70(m, 4H), 1.55-1.25(m, 6H).

b ) 1 - アミノ - 4 - ベンズイミダゾール - 1 - イル - 6 - シクロヘキシル - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成

20

4 - ベンズイミダゾール - 1 - イル - 6 - シクロヘキシル - ピラン - 2 - オン (0.14 g、0.476 mmol) を実施例 1 の e ) と同様にして反応させて、淡黄色固体 (75 mg、51 %) を得た。

**【0138】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 8.15(s, 1H), 7.86(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.38(m, 2H), 6.66(m, 1H), 6.30(m, 1H), 5.06(s, 1H), 3.30(m, 1H), 2.05-1.75(m, 4H), 1.55-1.25(m, 6H)

MS=309[M+H], 331[M+Na].

実施例 31 : 2 - アミノ - 3 - フェニル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (化合物 31) の合成

30

a ) 3 - フェニル - イソクロメン - 1 - オンの合成

2 - (2 - オキソ - 2 - フェニルエチル) - 安息香酸 (0.057 g、0.24 mmol) を酢酸無水物 (1.0 mL) に溶かした後、1 時間還流した。反応液を 0 °C に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム溶液と酢酸エチルを加えた後、有機層を分離した。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、濾過した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 1.5) を用いて精製して白色固体 (30 mg, 57 %) を得た。

**【0139】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 6.97(s, 1H), 7.40-7.53(m, 5H), 7.70-7.76(m, 1H), 7.87-7.92(m, 2H), 8.32(d, 1H, J=8.2Hz).

b ) 2 - アミノ - 3 - フェニル - 2 H - イソキノリン - 1 - オンの合成

3 - フェニル - イソクロメン - 1 - オン (30 mg、0.13 mmol) を実施例 1 の e ) と同様にして反応させて、白色固体 (13 mg、41 %) を得た。

**【0140】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 4.06(s, 2H), 7.32(d, 1H, J=7.5Hz), 7.38-7.45(m, 4H), 7.54(dt, 1H, J=1.5 and 7.5Hz), 7.80-7.85(m, 2H), 8.03(d, 1H, J=7.9Hz), 8.81(s, 1H).

MS(ESI) ; 237[M+H], 473[2M+H].

50

実施例 3 2 : 4 - アセチル - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン  
(化合物 3 2 ) の合成

a ) 4 - アセチル - 3 - フェニル - イソクロメン - 1 - オンの合成

2 - ( 1 - ベンゾイル - 2 - オキソ - プロピル ) - 安息香酸 ( 4.3 m g 、 0 . 15 m m o l ) を実施例 3 4 の a ) と同様にして反応させて、白色固体 ( 5.2 m g 、 8.9 % ) を得た。

【 0 1 4 1 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 2.17(s, 3H), 7.13(d, 1H, J=8.1Hz), 7.48-7.53(m, 3H), 7.57-7.70(m, 2H), 7.93-7.96(m, 2H), 8.34(dd, 1H, J=1.0 and 7.9Hz).

10

b ) 4 - アセチル - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 2 H - イソキノリン - 1 - オンの合成

4 - アセチル - 3 - フェニルイソクロメン - 1 - オン ( 0 . 06 g 、 0 . 13 m m o l ) を実施例 1 の e ) と同様にして反応させて、白色固体 ( 0 . 036 g 、 5.4 % ) を得た。

【 0 1 4 2 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 2.37(s, 3H), 5.06(s, 2H), 7.20(d, 1H, J=7.6Hz), 7.41-7.56(m, 5H), 7.91(d, 2H, J=7.1Hz), 8.45(dd, 1H, J=1.3 and 7.6Hz).

MS(ESI) ; 279[M+H], 557[2M+H].

実施例 3 3 : 1 - アミノ - 6 - ( 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成

20

a ) 5 - ( 4 - メトキシ - シクロヘキシル ) - 3 , 5 - ジオキソ - ペンタン酸の合成

500 mL フラスコに還流装置を備え付けた。フラスコに NaH ( 7 . 0 g 、 0 . 174 m o l ) を入れ、ジメトキシエタン ( D M E : 180 mL ) で希釈し、還流下、100 に加熱した。1時間後、4 - メトキシ - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル ( 10 g 、 0 . 058 m o l ) と 3 - オキソ - 酯酸エチルエステル ( 9 . 0 g 、 0 . 069 m o l ) をジメトキシエタン ( D M E : 70 mL ) で希釈した溶液を 30 分にわたってゆっくり加えた後、得られた溶液を 8 時間還流した。反応液を室温に冷却し、減圧下で溶媒を除去した後、水 ( 70 mL ) を加える。次に、反応液を室温で 2 時間攪拌した。2 N H C l 水溶液で反応液を酸性化して酢酸エチル ( 100 mL ) で 2 度抽出した。抽出液は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、濾液を減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ) を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて無色液体 ( 10 . 22 g 、 73 % ) を得た。

30

【 0 1 4 3 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 5.62(s, 2H), 5.25(s, 1H), 3.38(s, 3H), 3.17(m, 1H), 2.20-1.07(m, 9H).

b ) 4 - ヒドロキシ - 6 - ( 4 - メトキシ - シクロヘキシル ) - ピラン - 2 - オンの合成

40

500 mL フラスコで、5 - ( 4 - メトキシ - シクロヘキシル ) - 3 , 5 - ジオキソ - ペンタン酸 ( 9.5 m g 、 0 . 392 m m o l ) をエーテル ( 20 mL ) に溶かし、溶液を 0 に冷却した。次いで、トリフルオロ酢酸無水物 [ ( T F A ) <sub>2</sub> O ; 111 μ L 、 0 . 785 m m o l ] を 1 分にわたってゆっくり滴下した。15時間後、反応液を減圧下で蒸発させた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 塩化メチレン ( M C ) : MeOH = 20 : 1 ) を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて乳白色固体 ( 5.8 m g 、 6.7 % ) を得た。

【 0 1 4 4 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 5.96(s, 1H), 5.52(s, 1H), 3.50-3.24(ss, 3H), 3.15(m, 1H), 2.50-1.10(m, 9H).

50

c ) 4 - ブロモ - 6 - ( 4 - メトキシ - シクロヘキシリ ) - ピラン - 2 - オンの合成

1000mLフラスコにジメチルホルムアミド(DMF: 200mL)を入れた後、-10℃に冷却した。次いで、PBr<sub>3</sub>(9.1mL, 0.097mol)をエーテル(200mL)で希釈した溶液を60分にわたって滴下した。30分後に、4-ヒドロキシ-6-(4-メトキシ-シクロヘキシリ)-ピラン-2-オン(5.44g, 0.024mol)をDMF(100mL)に溶かした溶液を30分にわたってゆっくり滴下した。反応温度を60℃に昇温後、溶液と同じ温度で10時間加熱した。反応液を室温に冷却した後、水を加えた。次に、溶液を酢酸エチルで抽出した。抽出液は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて淡黄色の固体(3.5g, 68%)を得た。  
10

## 【0145】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.45(d, 1H), 6.16(d, 1H), 3.49(m, 1H), 3.30(s, 3H), 2.45(m, 1H), 2.02(m, 2H), 1.73(m, 4H), 1.47(m, 2H).

d ) 4 - イミダゾール - 1 - イル - 6 - ( 4 - メトキシ - シクロヘキシリ ) - ピラン - 2 - オンの合成

100mLフラスコで、4-ブロモ-6-(4-メトキシ-シクロヘキシリ)-ピラン-2-オン(2.10g, 7.31mmol)とイミダゾール(1.52g, 21.95mmol)をアセトニトリル(50mL)で溶かした後、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.03g, 21.95mmol)とKI(121mg, 0.731mmol)を加えた。得られた混合物を還流下加熱した。15時間後に、反応液を室温に冷却した後、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 塩化メチレン:メタノール=20:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて白色固体(2.01g, 100%)を得た。  
20

## 【0146】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.97(s, 1H), 7.3(s, 2H), 7.22(s, 1H), 6.19(d, 1H), 6.12(d, 1H), 3.37(s, 3H), 2.65-1.11(m, 10H).

e ) 1 - アミノ - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 6 - ( 4 - メトキシ - シクロヘキシリ ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン(化合物33)の合成

4-イミダゾール-1-イル-6-(4-メトキシ-シクロヘキシリ)-ピラン-2-オン(2.0g, 7.27mmol)をエタノール(40mL)に溶かした。ヒドラジン水和物(3.64mL, 72.7mmol)を滴下し、室温で10時間攪拌した。反応液を減圧下で蒸留した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 塩化メチレン:メタノール=20:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて乳白色固体(1.24g, 61%)を得た。  
30

## 【0147】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.9(d, 1H), 7.29(s, 1H), 7.21(s, 1H), 6.61(m, 1H), 6.20-6.11(m, 1H), 5.03(d, 2H), 3.40-3.34(ss, 3H), 3.25(m, 1H), 2.30-1.30(m, 9H).  
40

f ) 1 - アミノ - 6 - ( 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシリ ) - 4 - イミダゾール - 1 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン(化合物34)の合成

1-アミノ-4-イミダゾール-1-イル-6-(4-メトキシ-シクロヘキシリ)-1H-ピリジン-2-オン(150mg, 0.52mmol)をMC(1.3mL)に溶かし、NaI(1.17g, 7.8mmol)と15-クラウン-5(617μL, 3.12mmol)をMC(10mL)で希釈した溶液をゆっくり滴下した。溶液を-30℃に冷却した後、BBr<sub>3</sub>(391mg, 1.56mmol)を加えた。得られた溶液を前記同じ温度で3時間攪拌した後、反応温度をゆっくり室温に昇温した。NaHCO<sub>3</sub>水溶液(0.5mL)を加えて反応を停止し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて白色固体(1.05g, 70%)を得た。  
50

溶出溶媒 MC : MeOH = 10 : 1) を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて黄色固体(94mg、66%)を得た。

**【0148】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.91(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.20(s, 1H), 6.51(d, 1H), 6.13(d, 1H), 5.01(s, 2H), 3.49(s, 3H), 3.25(m, 1H), 2.05-0.5(m, 9H).  
MS(ESI) ; 275(M<sup>+</sup>+1).

実施例34：4-(1-アミノ-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-安息香酸の合成

a) 4-(2-オキソ-6-フェニル-2H-ピラン-4-イル)-ベンゾニトリルの合成

4-プロモ-6-フェニル-ピラン-2-オン(1000mg、3.98mmol)を乾燥されたTHF(25mL)に溶かした。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1000mg)を加えた後、0.5M溶液の4-シアノフェニルジンクプロミド(16mL、7.96mmol)を滴下した。1時間後、塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加えた後、溶液を酢酸エチル(100mL)で2度抽出した。抽出液は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=5:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて白色固体(591mg、54%)を得た。

**【0149】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 8.17(d, 2H), 8.03(m, 4H), 7.54(m, 4H), 6.80(d, 1H).  
MS(ESI) ; 274(M<sup>+</sup>+1).

b) 4-(1-アミノ-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ベンゾニトリル(化合物35)の合成

4-(2-オキソ-6-フェニル-2H-ピラン-4-イル)-ベンゾニトリル(150mg、0.549mmol)をエタノール(2mL)とMC(2mL)に溶かした。ヒドラジン水和物(137mg、2.745mmol)を滴下した後、溶液を60℃で6時間攪拌した。3時間後、反応溶液を減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 MC : MeOH = 20 : 1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて白色固体(101mg、64%)を得た。

**【0150】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.82-7.41(m, 9H), 6.88(d, 1H), 6.42(d, 1H).  
MS(ESI) ; 288(M<sup>+</sup>+1).

c) 4-(1-アミノ-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-安息香酸(化合物36)の合成

4-(1-アミノ-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ベンゾニトリル(6.0mg、0.0208mmol)を濃塩酸(4mL)に溶かした後、80℃に加熱した。12時間後、反応液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 MC : MeOH = 10 : 1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて白色固体(4.8mg、75%)を得た。

**【0151】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 8.25(d, 2H), 7.92(d, 2H), 7.78(m, 2H), 7.61(m, 3H), 7.03(d, 1H), 6.82(d, 1H).  
MS(ESI) ; 307(M<sup>+</sup>+1).

実施例35：4-(1-アミノ-6-シクロヘキシル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ベンズアミドの合成

a) 4-(1-アミノ-6-シクロヘキシル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン

10

20

30

40

50

- 4 - イル) - ベンゾニトリル(化合物37)の合成

実施例1のd)と同様にして4-ブロモ-6-シクロヘキシリ-ピラン-2-オン(219mg、0.817mmol)を反応させて、4-(6-シクロヘキシリ-2-オキソ-2H-ピラン-4-イル)-ベンゾニトリルを(206mg、90%)を得た。次ぎに、その化合物200mgを実施例1のe)と同様にして反応させて、標記化合物4-(1-アミノ-6-シクロヘキシリ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ベンゾニトリル(78mg、37%)を得た。

## 【0152】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.75(d, 2H), 7.65(d, 2H), 6.69(d, 1H), 6.35(d, 1H), 5.13(s, 2H), 3.26(m, 1H), 2.08-1.72(m, 5H), 1.60-1.20(m, 5H).  
MS(ESI); 294(M<sup>+</sup>+1).

10

b) 4-(1-アミノ-6-シクロヘキシリ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-安息香酸(化合物38)の合成

4-(1-アミノ-6-シクロヘキシリ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ベンゾニトリル(23mg、0.078mmol)を濃塩酸(10mL)に溶かし、110℃に加熱した。3時間後、反応液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 MC : MeOH = 20 : 1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて白色固体(18mg、74%)を得た。

## 【0153】

20

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ); δ = 8.2(d, 2H), 7.88(d, 2H), 6.88(d, 1H), 6.73(d, 1H), 2.3-1.5(m, 11H).  
MS(ESI); 313(M<sup>+</sup>+1).

c) 4-(1-アミノ-6-シクロヘキシリ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ベンズアミド(化合物39)の合成

4-(1-アミノ-6-シクロヘキシリ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ベンゾニトリル(400mg、1.364mmol)を濃塩酸(35mL)に溶かし、70℃に加熱した。4時間後、反応液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 MC : MeOH = 30 : 1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて白色固体(110mg、26%)を得た。

30

## 【0154】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.99(d, 2H), 7.70(d, 2H), 6.73(d, 1H), 6.53(d, 1H), 2.17-1.40(m, 11H).  
MS(ESI); 312(M<sup>+</sup>+1).

実施例36: 1-アミノ-6-シクロヘキシリ-4-(4-トリフルオロメチル-イミダゾール-1-イル)-1H-ピリジン-2-オン(化合物40)の合成a) 6-シクロヘキシリ-4-(4-トリフルオロメチル-イミダゾール-1-イル)-ピラン-2-オンの合成

40

100mLフラスコで、4-ブロモ-6-シクロヘキシリ-ピラン-2-オン(257mg、1.00mmol)と4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール(204mg、1.50mmol)をアセトニトリル(50mL)で溶かし、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(414mg、3.00mmol)とKI(25mg、10%w/w)を加えた。反応液を還流下加熱した。15時間後、反応液を室温に冷却した後、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 MC : MeOH = 20 : 1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて白色固体(298mg、96%)を得た。

## 【0155】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.99(s, 1H), 7.64(s, 1H), 6.17(dd, 2H), 2.53(m, 1H), 2.1-1

50

.2(m, 10H).

b ) 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - トリフルオロメチル - イミダゾール - 1 - イル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オンの合成

6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - トリフルオロメチル - イミダゾール - 1 - イル ) - ピラン - 2 - オン ( 290 mg, 0.929 mmol ) をエタノール ( 10 mL ) と MC ( 5 mL ) に溶かした。ヒドラジン水和物 ( 465 mg, 9.29 mmol ) を滴下した後、60 で 6 時間攪拌した。3 時間後、反応溶液を減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 MC : MeOH = 20 : 1 ) を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて白色固体 ( 126 mg, 38.7 % ) を得た。  
10

。

**【 0156 】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.70(s, 1H), 7.43(s, 1H), 6.64(d, 1H, J=9Hz), 6.43(d, 1H, J=9Hz), 2.07-1.26(m, 11H).

実施例 37 : 1 - ( 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミドの合成

a ) 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリルの合成

100 mL フラスコで、4 - ブロモ - 6 - シクロヘキシル - ピラン - 2 - オン ( 915 mg, 3.56 mmol ) と 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル ( 276 mg, 2.96 mmol ) をアセトニトリル ( 20 mL ) に溶かした。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1.23 g, 8.88 mmol ) と KI ( 91 mg, 10% w/w ) を加え、反応液を還流下加熱した。4 時間後、反応液を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 MC : MeOH = 20 : 1 ) を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて白色固体 ( 271 mg, 34 % ) を得た。  
20

。

**【 0157 】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.99(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.68(d, 1H), 7.63(d, 1H), 2.55(m, 1H), 2.1-1.2(m, 10H).  
30

MS(ESI); 270(M<sup>+</sup>+1).

b ) 1 - ( 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル ( 化合物 41 ) の合成

1 - ( 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル ( 270 mg, 1.003 mmol ) をエタノール ( 20 mL ) に溶かした。ヒドラジン水和物 ( 502 mg, 10.03 mmol ) を滴下し、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 MC : MeOH = 30 : 1 ) を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて乳白色固体 ( 170 mg, 60 % ) を得た。  
40

**【 0158 】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 8.49(s, 1H), 8.43(s, 1H), 6.70(d, 1H), 6.55(d, 1H), 2.3-1.2(m, 11H).

MS(ESI); 284(M<sup>+</sup>+1).

c ) 1 - ( 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド ( 化合物 42 ) の合成

1 - ( 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル ( 17 mg, 0.06 mmol ) を濃塩酸 ( 15 mL ) に溶かした後、70 に加熱した。4 時間後、反応液を減圧下で濃  
50

縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 MC : MeOH = 20 : 1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて白色固体(12mg、66%)を得た。

**【0159】**

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ;  $\delta$  = 9.21(s, 1H), 8.55(s, 1H), 6.73(d, 1H), 6.53(d, 1H), 2.21-0.72(m, 11H).

MS(ESI); 302(M<sup>+</sup>+1).

**実施例38: (6-シクロヘキシル-4-イミダゾール-1-イル-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-カルバミン酸メチルエステル(化合物43)の合成**

1-アミノ-6-シクロヘキシル-4-イミダゾール-1-イル-1H-ピリジン-2-オン(100mg、0.387mmol)をMC(20mL)に溶かした。トリエチルアミン(108μL、0.774mmol)とメチルクロロホルムート(30.8μL、0.387mmol)を加えた後、反応液を室温で攪拌した。14時間後、反応液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 MC : MeOH = 30:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて淡黄色固体(32mg、26%)を得た。

**【0160】**

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ;  $\delta$  = 7.16(s, 1H), 6.96(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.30(d, 1H), 6.12(s, 1H), 5.68(bs, 1H), 3.75(s, 3H), 3.23(m, 1H), 2.04-1.29(m, 10H).

MS(ESI); 317(M<sup>+</sup>+1).

**実施例39: 4-(1-アミノ-4-イミダゾール-1-イル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-2-イル)-シクロヘキサンカルボニトリル(化合物44)の合成**

**a) 4-(4-ヒドロキシ-6-オキソ-6H-ピラン-2-イル)-シクロヘキサンカルボニトリルの合成**

フラスコに還流装置を備え付けた。このフラスコに、NaH(9.08g、0.227mol)を入れた後、ジメトキシエタン(DME:80mL)で希釈した。反応液を還流下、100℃に加熱した。1時間後、4-シアノシクロヘキサンカルボン酸メチルエステル(11.5g、0.0688mol)と3-オキソ-酪酸エチルエステル(9.4g、0.0722mol)をDME(100mL)で希釈した溶液を30分にわたってゆっくり加え、8時間還流した。反応液を室温に冷却した。減圧下で溶媒を除去した後、水(200mL)を加えた。次に、溶液を室温で2時間攪拌した。反応液を2N-塩酸水溶液で酸性化して酢酸エチル(200mL)で2度抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 メチレンクロリド(MC):MeOH = 30:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて黄色油を得た。その黄色油をエーテル(100mL)に溶かした。溶液を0℃に冷却した後、トリフルオロ酢酸無水物[(TFA)<sub>2</sub>O:13mL、0.092mol]を30分にわたってゆっくり滴下した。2時間後、反応液を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 メチレンクロリド(MC):MeOH = 30:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて淡褐色固体(5.58g、37%)を得た。

**【0161】**

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ;  $\delta$  = 5.80(d, 1H), 5.35(d, 1H), 2.50-2.40(m, 3H), 2.28-2.20(m, 3H), 1.76-1.45(m, 4H).

**b) 4-(4-ブロモ-6-オキソ-6H-ピラン-2-イル)-シクロヘキサンカルボニトリルの合成**

フラスコに、DMF(80mL)を入れ、-10℃に冷却した。次ぎに、PBr<sub>3</sub>(9.59mL、0.102mol)をエーテル(80mL)で希釈した溶液を10分にわた

10

20

30

40

50

つて滴下した。10分後、4-(4-ヒドロキシ-6-オキソ-6H-ピラン-2-イル)-シクロヘキサンカルボニトリル(5.58g、0.0255mol)をDMF(80mL)に溶かした溶液を30分にわたってゆっくり滴下した。反応温度を60に昇温し、反応液を前記同じ温度で10時間加熱した。反応液を室温に冷却した後、水を加えた。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて淡黄色固体(4.73g、66%)を得た。

## 【0162】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)；δ = 6.50(d, 1H), 6.15(d, 1H), 2.50-2.42(m, 2H), 2.28-2.22(m, 2H), 2.12-2.05(m, 2H), 1.75-1.42(m, 4H). 10

c) 4-(4-イミダゾール-1-イル-6-オキソ-6H-ピラン-2-イル)-シクロヘキサンカルボニトリルの合成

フラスコで、4-(4-プロモ-6-オキソ-6H-ピラン-2-イル)-シクロヘキサンカルボニトリル(3.09g、0.011mol)とイミダゾール(1.50g、0.022mol)をアセトニトリル(25mL)に溶かした後、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.04g、0.022mol)とKI(365mg、0.0022mol)を加えた。得られた溶液を還流下加熱した。8時間後、反応液を室温に冷却した後、濾過した。濾液は減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒MC:MeOH=50:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて淡黄色固体(2.2g、75%)を得た。 20

## 【0163】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)；δ = 7.98(m, 1H), 7.28-7.24(m, 2H), 6.18(d, 1H), 6.12(d, 1H), 2.60-2.48(m, 2H), 2.32-2.12(m, 4H), 1.78-1.52(m, 4H).

d) 4-(1-アミノ-4-イミダゾール-1-イル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-2-イル)-シクロヘキサンカルボニトリルの合成

4-(4-イミダゾール-1-イル-6-オキソ-6H-ピラン-2-イル)-シクロヘキサンカルボニトリル(2.13g、7.91mmol)をエタノール(10mL)とMC(5mL)の混合溶媒に溶かした。ヒドラジン水和物(4.3mL、79.1mmol)を滴下した後、得られた溶液を室温で24時間攪拌した。反応液を減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒MC:MeOH=30:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて淡黄色固体(1.44g、64%)を得た。 30

## 【0164】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)；δ = 7.90(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.12(s, 1H), 6.52(d, 1H), 6.18(d, 1H), 4.92(s, 2H), 3.36-3.28(m, 1H), 2.58-2.48(m, 1H), 2.36-2.30(m, 2H), 2.20-2.14(m, 2H), 1.90-1.76(m, 2H), 1.50-1.38(m, 2H).

MS(ESI)；284(M<sup>+</sup>+1). 40

実施例40：4-(1-アミノ-4-イミダゾール-1-イル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-2-イル)-シクロヘキサンカルボン酸(化合物45)の合成a) 4-(1-アミノ-4-イミダゾール-1-イル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-2-イル)-シクロヘキサンカルボン酸の合成

フラスコで、4-(1-アミノ-4-イミダゾール-1-イル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-2-イル)-シクロヘキサンカルボニトリル(100mg、0.353mmol)を濃塩酸(2mL)に溶かした。反応液を30に加熱し、18時間攪拌した。次に、反応液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒MC:MeOH=5:1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ 50

、蒸発させて淡黄色固体（60mg、56%）を得た。

**【0165】**

<sup>1</sup>H-NMR(MeOH-d<sub>4</sub>)； δ = 9.45(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.68(s, 1H), 6.82(d, 1H), 6.68(d, 1H), 3.46-3.38(m, 1H), 2.40-2.32(m, 1H), 2.20-2.14(m, 2H), 2.08-2.00(m, 2H), 1.76-1.54(m, 4H).

MS(ESI)； 303(M<sup>+</sup>+1).

**実施例41：1' - アミノ - 6' - シクロヘキシル - 1' H - [2, 4'] - ビピリジニル - 2' - オン（化合物46）の合成**

**a) 6 - シクロヘキシル - 4 - ピリジン - 2 - イル - ピラン - 2 - オンの合成**

4 - ブロモ - 6 - シクロヘキシル - ピラン - 2 - オン（100mg、0.389mmol）を乾燥されたTHF（4mL）に溶かした。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>（23mg、0.0195mmol）を加えた後、0.5M溶液の2 - ピリジルジンククロリド（1.6mL、0.778mmol）を滴下した。反応液を室温で24時間攪拌し、塩化アンモニウム水溶液（10mL）を加えた後、溶液を酢酸エチル（50mL）で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒 n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1）を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて淡黄色固体（80mg、81%）を得た。

**【0166】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)； δ = 8.76-8.72(m, 1H), 7.84-7.72(m, 2H), 7.40-7.36(m, 1H), 6.80(d, 1H), 6.65(d, 1H), 2.56-2.46(m, 1H), 2.08-1.82(m, 4H), 1.55-1.20(m, 6H).

**b) 1' - アミノ - 6' - シクロヘキシル - 1' H - [2, 4'] - ビピリジニル - 2' - オンの合成**

6 - シクロヘキシル - 4 - ピリジン - 2 - イル - ピラン - 2 - オン（75mg、0.294mmol）をエタノール（3mL）とMC（0.5mL）の混合溶媒に溶かした。ヒドラジン水和物（0.32mL、5.88mmol）を滴下し、得られた溶液を室温で36時間攪拌した。次に、反応液を減圧下で蒸留し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒 MC : MeOH = 30 : 1）を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて淡黄色固体（49mg、62%）を得た。

**【0167】**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)； δ = 8.74-8.70(m, 1H), 7.82-7.70(m, 2H), 7.34-7.30(m, 1H), 7.02(d, 1H), 6.90(d, 1H), 5.16(s, 2H), 3.28-3.18(m, 1H), 2.05-1.86(m, 4H), 1.55-1.22(m, 6H).

MS(ESI)； 270(M<sup>+</sup>+1).

**実施例42：N - [3 - (1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - アセトアミド（化合物47）の合成**

**a) 6 - シクロヘキシル - 4 - (3 - ニトロ - フェニル) - ピラン - 2 - オンの合成**

4 - ブロモ - 6 - シクロヘキシル - ピラン - 2 - オン（500mg、1.95mmol）をジメチルアセトアミド（DMA : 5mL）に溶かした。次に、3 - ニトロフェニルホウ酸（490mg、2.92mmol）、Pd(OAc)<sub>2</sub>（22mg、0.098mmol）、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>（830mg、3.90mmol）及びテトラブチルアンモニウムブロミド（130mg、0.390mmol）を順番に加えた。反応液を130℃に加熱し、3時間攪拌した。次に、反応液を室温に冷却し、水（10mL）を加えた後、酢酸エチル（50mL）で2度抽出した。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、濾過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒 n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1）を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて淡黄色固体（500mg、86%）を得た。

**【0168】**

10

20

30

40

50

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 8.42-8.34(m, 2H), 7.92-7.88(m, 1H), 7.72-7.68(m, 1H), 6.38(d, 1H), 6.24(d, 1H), 2.56-2.46(m, 1H), 2.08-1.82(m, 4H), 1.56-1.22(m, 6H).

### b) 4 - (3 - アミノ - フェニル) - 6 - シクロヘキシリル - ピラン - 2 - オンの合成

6 - シクロヘキシリル - 4 - (3 - ニトロ - フェニル) - ピラン - 2 - オン(300mg、1.002mmol)をエタノール(10mL)と酢酸エチル(5mL)の混合溶媒に溶かした後、10% - Pd/C(15mg)を加えた。反応混合物を室温で、水素気流下、3時間攪拌した。得られた沈澱物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて黄色固体(200mg、74%)を得た。  
10

#### 【0169】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.24-7.20(m, 1H), 6.96-6.92(m, 1H), 6.84-6.76(m, 2H), 6.28(d, 1H), 6.22(d, 1H), 3.80(s, 2H), 2.50-2.42(m, 1H), 2.05-1.82(m, 4H), 1.50-1.25(m, 6H).

### c) N - [3 - (6 - シクロヘキシリル - 2 - オキソ - 2H - ピラン - 4 - イル) - フェニル] - アセトアミドの合成

4 - (3 - アミノ - フェニル) - 6 - シクロヘキシリル - ピラン - 2 - オン(30mg、0.111mmol)をMC(2mL)に溶かした後、N - メチルモルホリン(0.025mL、0.223mmol)を加えた。反応液を5℃に冷却した後、アセチルクロリド(0.01mL、0.134mmol)をゆっくり滴下した。次に、反応液を室温で18時間攪拌した。反応液に水を加えた後、MC(20mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて淡黄色固体(21mg、61%)を得た。  
20

#### 【0170】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.84(s, 1H), 7.56-7.52(m, 1H), 7.46-7.42(m, 1H), 7.34-7.28(m, 2H), 6.32(d, 1H), 6.25(d, 1H), 2.52-2.42(m, 1H), 2.22(s, 3H), 2.05-1.82(m, 4H), 1.50-1.25(m, 6H).  
30

### d) N - [3 - (1 - アミノ - 6 - シクロヘキシリル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - アセトアミドの合成

N - [3 - (6 - シクロヘキシリル - 2 - オキソ - 2H - ピラン - 4 - イル) - フェニル] - アセトアミド(21mg、0.0674mmol)を実施例1のe)と同様にして反応させて、淡黄色固体(13mg、59%)を得た。

#### 【0171】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.72(s, 1H), 7.58-7.54(m, 1H), 7.42-7.28(m, 3H), 6.68(d, 1H), 6.30(d, 1H), 5.12(S, 2H), 3.26-3.18(m, 1H), 2.20(s, 3H), 2.02-1.86(m, 4H), 1.50-1.25(m, 6H).  
40

MS(ESI); 326(M<sup>+</sup>+1).

### 実施例43: 1' - アミノ - 6' - シクロヘキシリル - 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロ - [2 , 4'] - ピピリジニル - 5 - カルボニトリル(化合物48)の合成

#### a) 6 - (6 - シクロヘキシリル - 2 - オキソ - 2H - ピラン - 4 - イル) - ニコチノニトリルの合成

4 - ブロモ - 6 - シクロヘキシリル - ピラン - 2 - オン(495mg、1.925mmol)を1,4 - ジオキサン(5mL)に溶かした後、6 - ブロモ - ニコチノニトリル(352mg、1.925mmol)、ヘキサメチルニオズ(631mg、1.925mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(140mg、0.122mmol)を順番に加えた。反応  
50

液を還流温度に加熱し、18時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1）を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて淡黄色固体（340mg、63%）を得た。

## 【0172】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)； δ = 8.98(d, 1H), 8.08(dd, 1H), 7.85(dd, 1H), 6.76(d, 1H), 6.72(d, 1H), 2.56-2.46(m, 1H), 2.08-2.02(m, 2H), 1.88-1.74(m, 3H), 1.50-1.22(m, 5H).

b) 1' - アミノ - 6' - シクロヘキシル - 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロ - [2, 4'] - ビピリジニル - 5 - カルボニトリルの合成

10

6 - (6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2H - ピラン - 4 - イル) - ニコチノニトリル（170mg、0.606mmol）を実施例1のe）と同様にして反応させて、淡黄色固体（98mg、55%）を得た。

## 【0173】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)； δ = 8.98(d, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.84(dd, 1H), 7.06(d, 1H), 6.86(d, 1H), 5.20(s, 2H), 3.28-3.20(m, 1H), 2.05-1.80(m, 5H), 1.50-1.22(m, 5H).

MS(ESI)； 295(M<sup>+</sup>+1).実施例44：1' - アミノ - 6' - シクロヘキシル - 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロ - [2, 4'] - ビピリジニル - 5 - カルボン酸アミド（化合物49）の合成

20

a) 1' - アミノ - 6' - シクロヘキシル - 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロ - [2, 4'] - ビピリジニル - 5 - カルボン酸アミドの合成

1' - アミノ - 6' - シクロヘキシル - 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロ - [2, 4'] ビピリジニル - 5 - カルボニトリル（40mg、0.136mmol）を濃塩酸（1mL）に溶かして、溶液を60で加熱し、3時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒 M C : MeOH = 20 : 1）を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて淡黄色固体（21mg、49%）を得た。

## 【0174】

<sup>1</sup>H-NMR(MeOH-d<sub>4</sub>)； δ = 9.12(d, 1H), 8.30(dd, 1H), 7.84(dd, 1H), 7.06(d, 1H), 6.88(d, 1H), 5.20(s, 2H), 3.28-3.20(m, 1H), 2.05-1.80(m, 5H), 1.50-1.25(m, 5H).

MS(ESI)； 313(M<sup>+</sup>+1).

30

実施例45：1 - (1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸（化合物50）の合成

10mLフラスコに、1 - (1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル（8.5mg、0.027mmol）と磁気バーを入れた後、フラスコを窒素充填した。反応物をメタノール（0.5mL）に溶かした後、1N KOH（0.04mL、0.04mmol）を加えた後、得られた溶液を室温で2時間攪拌した。次に、減圧下で溶媒を蒸留し、残渣をHPLCで精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて白色固体（4.2mg、51%）を得た。

40

## 【0175】

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)； δ = 8.10(1H, m), 7.92(1H, m), 6.56(1H, m), 6.46(1H, m), 3.20(1H, m), 1.6(10H, m).

実施例46：1 - (1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル（化合物51）の合成a) 1 - (6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - イミダ

50

ゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルの合成

50 mL フラスコに、1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル(293.8 mg、2.33 mmol)と4-プロモ-6-シクロヘキシリ-ピラン-2-オン(300 mg、1.17 mmol)と炭酸カリウム(483.8 mg、3.50 mmol)を入れ、フラスコを窒素充填した。アセトニトリル(10 mL)を加えた後、反応液を2時間還流し、室温に冷却した。沈澱物を濾過し、濾液を減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 MC : MeOH = 20 : 1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて白色固体(290 mg、82.2%)を得た。

## 【0176】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.99(2H, m), 6.19(2H, m), 3.98(3H, s), 2.52(1H, m), 1.99(5H, m), 1.40(5H, m).

b ) 1 - ( 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシリ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルの合成

10 mL フラスコに、1-(6-シクロヘキシリ-2-オキソ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル(100 mg、0.333 mmol)と磁気バーを入れた後、フラスコを窒素充填した。反応物をジクロロメタン(3 mL)とエタノール(1 mL)に溶かし、ヒドラジン水和物(0.036 mL)を加えた後、反応液を室温で30時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 MC : MeOH = 20 : 1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて白色固体(56 mg、53.0%)を得た。

## 【0177】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ = 7.99(1H, m), 7.89(1H, m), 6.58(1H, m), 6.19(1H, m), 5.10(2H, s), 3.99(3H, s), 3.30(1H, m), 1.6(10H, m).

実施例47 : 4 - ( 1 - アミノ - 6 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル ) - 安息香酸(化合物52)の合成

50 mL フラスコに、4-(1-アミノ-6-オキソ-4-フェニル-1,6-ジヒドロ-ピリジン-2-イル)-ベンゾニトリル(78 mg、0.27 mmol)と磁気バーを入れた後、フラスコを窒素充填した。濃塩酸を加えた後、反応液を4時間還流した。次に、HClを減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 MC : MeOH = 10 : 1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて白色固体(47.4 mg、57%)を得た。

## 【0178】

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) ; δ = 8.10(2H, m), 7.70(4H, m), 7.45(3H, m), 6.85(1H, d, J=2.289), 6.68(1H, d, J=2.289).

実施例48 : 4 - ( 1 - アミノ - 6 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル ) - ベンゾニトリル(化合物53)の合成a ) 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 6H - ピラン - 2 - イル ) - ベンゾニトリルの合成

実施例1)のb)と同様にして5-(4-シアノ-フェニル)-3,5-ジオキソ-ペニタン酸(30 g、0.13 mmol)を反応させて、標記化合物4-(4-ヒドロキシ-6-オキソ-6H-ピラン-2-イル)-ベンゾニトリル(26.5 g、95.7%)を製造した。

## 【0179】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO) ; δ = 8.01(4H, m), 6.99(1H, d, J=1.907), 5.55(1H, d, J=1.907).

b ) 4 - ( 4 - プロモ - 6 - オキソ - 6H - ピラン - 2 - イル ) - ベンゾニトリルの合成

10

20

30

40

50

1000mLフラスコに、4-(4-ヒドロキシ-6-オキソ-6H-ピラン-2-イル)-ベンゾニトリル(10g、23.4mmol)と五酸化リン(30.6g、107.6mmol)とテトラブチルアンモニウムプロミド(16.6g、51.4mmol)を入れた後、トルエン(300mL)を加えた。反応液を15時間間還流した。溶液を濾紙で濾過し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(100mL)を加えた。有機層をブライン(100mL)で1度洗浄した。有機層を減圧下で濾過し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 EA : Hex : MC = 1 : 2 : 2)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて褐色固体(8.67g、67%)を得た。

## 【0180】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO); δ = 8.11(2H, m), 8.01(2H, m), 7.61(1H, d, J=1.526), 6.92(1H, d, J=1.526). 10

c ) 4 - ( 6 - オキソ - 4 - フェニル - 6 H - ピラン - 2 - イル ) - ベンゾニトリルの合成

100mLフラスコに、4-(4-ブロモ-6-オキソ-6H-ピラン-2-イル)-ベンゾニトリル(2g、7.24mmol)とトリブチルフェニルスズ(2.36mL、7.24mmol)とPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(419mg、0.05mmol)を入れた。DMF(40mL)を加えた後、反応液を110℃で12時間攪拌し、溶媒を減圧下で蒸留した後、水を加えた。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 EA : Hex = 1 : 10)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて白色固体(1.49g、75.4%)を得た。 20

## 【0181】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 8.01(2H, m), 7.79(2H, m), 7.64(2H, m), 7.54(3H, m), 7.05(1H, d, J=1.526), 6.56(1H, d, J=1.526).

d ) 4 - ( 1 - アミノ - 6 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル ) - ベンゾニトリルの合成

50mLフラスコに、4-(6-オキソ-4-フェニル-6H-ピラン-2-イル)-ベンゾニトリル(1g、3.66mmol)と磁気バーを入れた後、フラスコを窒素充填し、エタノール(10mL)を加えた。ヒドラジン水和物(3.57mL、7.32mmol)を加え、反応液を60℃で12時間攪拌した。溶液を減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 EA : Hex : MC = 1 : 5 : 5)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させた後、酢酸エチル/n-ヘキサンで再結晶化して白色固体(571mg、51%)を得た。 30

## 【0182】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 7.79(1H, m), 7.77(1H, m), 7.72(1H, m), 7.69(1H, m), 7.58(2H, m), 7.45(3H, m), 6.91(1H, d, J=1.907), 6.44(1H, d, J=1.907).

実施例49: 3 - ( 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - 安息香酸(化合物54)の合成 40

50mLフラスコに、3-(1-アミノ-6-シクロヘキシル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ベンゾニトリル(200mg、0.68mmol)と磁気バーを入れた後、フラスコを窒素充填した。濃塩酸(10mL)を加えた後、溶液を4時間還流した。次に、HClを減圧下で蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 MC : MeOH = 10 : 1)を用いて精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させて白色固体(164mg、56%)を得た。

## 【0183】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO); δ = 8.15(t, 1H), 7.96(m, 2H), 7.61(t, 1H), 6.62(d, 1H, J=2.289), 6.39(d, 1H, J=2.289), 5.95(s, 2H), 1.99(m, 2H), 1.74(m, 3H), 1.36(m, 5H). 50

実施例 5 0 : 3 - ( 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - ベンゾニトリル ( 化合物 5 5 ) の合成

実施例 1 ) の e ) と同様にして 3 - ( 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - ベンゾニトリル ( 1 g、 3 . 5 8 m m o l ) を反応させて、 標記化合物 3 - ( 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - ベンゾニトリル ( 6 4 1 m g、 6 1 % ) を得た。

【 0 1 8 4 】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO); δ = 8.27(1H, t, J=1.526), 8.07(1H, m), 7.90(1H, m), 7.67(1H, t, J=8.011), 6.73(1H, d, J=2.289), 6.49(1H, d, J=2.289), 5.99(1H, s), 5.97(1H, s), 3.20(1H, m), 1.99(2H, m), 1.79(3H, m), 1.39(5H, m). 10

実施例 5 1 : 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - [ 4 - ( 5 H - テトラゾール - 5 - イル ) - フェニル ] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 化合物 5 6 ) の合成

4 - ( 1 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - ベンゾニトリル ( 2 9 0 m g、 0 . 9 8 9 m m o l ) を D M F ( 2 0 m L ) に溶かした。 N a N<sub>3</sub> ( 1 9 2 m g、 2 . 9 6 7 m m o l ) と N H<sub>4</sub> C l ( 1 5 9 m g、 2 . 9 6 7 m m o l ) を加えて、 反応液を 1 1 0 ℃ に加熱した。 4 時間後、 反応液を減圧下で蒸留した。 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 M C : M e O H = 4 : 1 ) を用いて精製した。 生成物を含有する分画を合わせ、 蒸発させて白色固体 ( 1 2 8 m g、 3 9 % ) を得た。 20

【 0 1 8 5 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); δ = 8.57(d, 2H), 7.81(s, 1H), 7.65(s, 1H), 6.76(d, 1H, J=2.4Hz), 6.54(d, 1H, J=2.1Hz), 3.28(m, 1H), 2.2-1.4(m, 10H).

MS(ESI); 337(M<sup>++</sup>).

実験例 1 : L P D E 4 抑制活性 ( ロリプラムに対する低親和性 )

ラット ( 雄、 2 0 0 - 3 0 0 g ) の肺を摘出し、 直ちに緩衝液 [ 5 0 m M トリス H C l ( p H 6 . 5 )、 2 m M E D T A 、 5 m M 2 - メルカプトエタノール、 2 m M ベンズアミジン及び 1 0 μ M ロイペプチドに移した。 まず、 摘出された肺をハサミで細切りした後、 ポリトロンを用いて均質化した。 前記のように作製された均質化された肺を 3 5 0 0 0 g で 1 時間遠心分離した。 得られた上清を集めた後、 ジエチルアミノエチル ( D E A E ) - セファローズカラムを行ない、 5 0 m M から 1 0 0 0 m M 酢酸ナトリウムの直線的に増加する塩勾配を用いて P D E 4 酵素を溶出した ( 流速 : 3 m L / m i n . 、 分別蒸留体積 : 5 m L ) 。 前記のように作製されたそれぞれの分画に最終濃度 0 . 1 % となるように牛血清アルブミンを加え、 P D E 4 活性を示す分画を集め、 使用までに保管した。 30

【 0 1 8 6 】

分析用緩衝液を製造 [ 5 0 m M トリス H C l ( p H 6 . 5 )、 5 m M M g C l<sub>2</sub> 、 4 m M 2 - メルカプトエタノール、 0 . 1 5 m g / m L 牛血清アルブミン ( B S A ) ] し、 分画に残っている P D E 3 活性を抑制するために、 全分析は c G M P 存在下で遂行した。 最終反応体積は 1 0 0 u L で、 基質として 0 . 2 5 μ M [ <sup>3</sup> H ] c A M P を加えた。 反応は 3 0 ℃ で、 3 0 分間実施した後、 サンプルを沸騰水浴に 1 分間置いて反応を終了させた後、 直ちに氷浴上に移した。 次ぎに、 各ウェルに 1 0 μ L ( 5 m g / m L ) の蛇毒を加えて、 3 0 ℃ で、 2 0 分間、 さらに培養した。 続いて、 A G I - X 8 樹脂を加えて反応液から生 [ <sup>3</sup> H ] アデノシンを分離し、 得られたサンプルの放射活性を液体シンチレーション計数で測定した。 本発明に係る P D E 4 抑制剂の抑制効果は各濃度で抑制率として表わし、 5 0 % 抑制活性を示す化合物の濃度 ( I C<sub>50</sub> ) が算定された。 40

【 0 1 8 7 】

本発明に係る化合物の L P D E 4 抑制活性は表 1 に示した。

実験例 2 : H P D E 4 抑制活性（ロリプラムに対する高親和性）

ラット（雄、200 - 300 g）の脳を摘出し、直ちに緩衝液（50 mM トリス HC1 (pH 8.0)、2 mM MgCl<sub>2</sub>、0.1 mM DTT 及び 10 μM ロイペプチド）に移した。まず、脳をハサミで細切りした後、ポリトロンを用いて均質化した。前記のように作製された均質化された脳を 45000 g で 1 時間遠心分離した。得られた沈殿物を集め、緩衝液 [50 mM トリス HC1 (pH 8.0)、2 mM MgCl<sub>2</sub>] で再懸濁し、等分して、使用時までに -20°で保管した。

## 【0188】

分析用緩衝液を製造 [50 mM トリス HC1 (pH 8.0)、5 mM MgCl<sub>2</sub> 及び 0.05 mM 5'-AMP] し、200 μL の最終体積で反応を遂行し、各ウェルに均質化された脳 200 μg を加えた。最後に、[<sup>3</sup>H]-（±）ロリプラムが最終濃度 3 nM になるように加え、サンプルを 30°で、1 時間培養した。続いて、結合されたロリプラムは、得られた溶液を遠心分離（3000 rpm、3 分）による濾過を通すことによって除去した。非特異的結合は 10 μM の R P 7 3 4 0 1 の存在下で測定した。放射活性は液体シンチレーション計数で測定した。各濃度において、本発明の化合物による放射活性の量の減少は減少率として表わし、50% 抑制活性を示す化合物の濃度（IC<sub>50</sub>）が算定された。

## 【0189】

本発明に係る化合物の H P D E 4 抑制活性を表 1 に示した。

## 【0190】

10

20

【表1】

| 抑制化合物No. | 実施例No. | LPDE4 IC <sub>50</sub> (nM) 又は<br>10 <sup>-5</sup> Mでの抑制率(%) | HPDE4 IC <sub>50</sub> (nM) 又は<br>10 <sup>-5</sup> Mでの抑制率(%) |
|----------|--------|--|--|
| 1        | 1      | 43.7%  | 690  |
| 2        | 2      | 26.9%  | 2250   |
| 6        | 6      | 13.8%  | 1690   |
| 7        | 7      | 42.0%  | 2120   |
| 11       | 11     | 36.7%  | 774  |
| 12       | 12     | 40.9%  | 3690   |
| 14       | 14     | 5.2%   | 609  |
| 15       | 15     | 21.5%  | 1750   |
| 16       | 16     | 10.5%  | 2070   |
| 17       | 17     | 40.5%  | 5680   |
| 18       | 18     | 41.2%  | 2620   |
| 19       | 19     | 44900  | 270  |
| 21       | 21     | 30.2%  | 929  |
| 22       | 22     | 24.3%  | 9300   |
| 23       | 23     | -0.1%  | 1150   |
| 24       | 24     | 2.7%   | 4470   |
| 26       | 26     | 6.6%   | 3040   |
| 27       | 27     | 39.5%  | 1520   |
| 28       | 28     | 14.8%  | 7950   |
| 30       | 30     |  | 4270   |
| 35       | 34-b   | 10450  | 3140   |
| 36       | 34-c   | 4765   | 1530   |
| 38       | 35-b   | 3590   | 187  |
| 39       | 35-c   | 30.1%  | 282  |
| 41       | 37-b   | 3.9%   | 2830   |
| 42       | 37-c   | 12.1%  | 1980   |
| 43       | 38     | -3.6%  | 7130   |
| 46       | 41     | 27.3%  | 333  |
| 47       | 42     | 7.1%   | 5130   |
| 48       | 43     | 46000  | 10.60%   |
| 49       | 44     | 29700  | 599  |
| 50       | 45     | 25250  | 1500   |
| 54       | 49     | 27.1%  | 311  |
| 56       | 51     | 33400  | 655  |

【0191】

40

発明の効果

本発明に係る化合物は強力なPDE4抑制活性を示し、さらに、治療濃度で、吐き気や嘔吐などの副作用を示さない。従って、本発明に係る化合物は、気管支拡張作用と抗炎症の直接的な機能活性を通じてCOPDと関連がある肺機能の急性悪化を防ぐために有用である。また、疾患と関連がある肺機能の漸進的な悪化を治療し、それによって患者の生活の質を改善するために有用である。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/472 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/472  
 A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 クー,ボン アム

大韓民国 4 4 5 - 9 7 0 キョンギド ファソングン テアンウブ アンニヨンリ 1 4 6 - 1  
 4 1

(72)発明者 ナム,ウン ヒョン

大韓民国 4 4 5 - 9 7 0 キョンギド ファソングン テアンウブ アンニヨンリ 1 4 6 - 1  
 4 1

(72)発明者 ホン,ウー サン

大韓民国 4 4 5 - 9 7 0 キョンギド ファソングン テアンウブ アンニヨンリ 1 4 6 - 1  
 4 1

(72)発明者 ソ,ヒョン シキ

大韓民国 4 4 5 - 9 7 0 キョンギド ファソングン テアンウブ アンニヨンリ 1 4 6 - 1  
 4 1

審査官 濱下 浩一

(56)参考文献 特開昭51-122075 (JP, A)

NAWWAR,G.A. et al , Synthesis and pharmacological studies of new pyridopyrazole derivatives , Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences , 1989年 , Vol.30, No.1-4 , p.339-50

MOLINA,P. et al , Fused mesoionic heterocycles: synthesis of 1,3,4-oxadiazolo[3,2-a]pyridine and 1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyridine derivatives , Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry(1972-1999) , 1982年 , No.2 , p.351-5

ALAJARIN,M. et al , Preparation of fused meso-ionic compounds from 1-amino-4,6-diphenyl-2-pyridone , Tetrahedron Letters , 1980年 , Vol.21, No.41 , p.4025-6

KATRITZKY,A.R. et al , Heterocycles in organic synthesis. Part 23. 1-Amino-4,6-diphenyl-2-pyridone: a new reagent for the conversion of aldehydes into nitriles , Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry(1972-1999) , 1979年 , No.8 , p.1957-60

MESTER,B. et al , Activity against Trypanosoma cruzi of the new analogs of nifurtimox , Archiv der Pharmazie(Weinheim, Germany) , 1987年 , Vol.320, No.2 , p.115-20

EL-KHOLY,I.E. et al , Pyrone series. XI. Reactivity of 4,6-diaryl-2-pyrone and cyclopropane derivatives obtained from 2-pyrazolines , Journal of the Chemical Society [Section] C: Organic , 1970年 , No.11 , p.1578-84

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D 213/89  
 C07D 401/04  
 C07D 405/04  
 A61K 31/4412  
 A61K 31/444  
 A61K 31/472  
 A61P 11/00

A61P 43/00  
CAplus/REGISTRY(STN)