

明 細 書

発明の名称：二環性ピリジン誘導体

技術分野

[0001] 本開示は、微量アミン関連受容体 T A A R 1 受容体に対するアゴニスト活性を有する二環性ピリジン誘導体またはその薬学的に許容される塩、および該誘導体を有効成分とする精神神経疾患の治療剤に関する。

背景技術

[0002] 生体内アミンの一種である微量アミン類 (T A) は p-チラミン、 β -フェニルエチルアミン、トリプタミン、オクトパミンを含む。セロトニン、ドーパミン、ノルエピネフリンをはじめとする古典的生体内アミン類と比較して、その構造や代謝は類似するが、生体の生理条件においてごく微量しか存在しない (非特許文献 1)。T A は中枢、末梢神経系において神経伝達調節に重要な役割を果たすことが知られている。T A の調節異常は、統合失調症、気分障害、注意欠陥多動性障害、パーキンソン病、偏頭痛、摂食障害を含む様々な中枢神経系疾患へ関与することが示唆されており、その調節異常を改善することで新たな疾患治療法の確立へと繋がることが期待されている (非特許文献 2)。

[0003] T A の受容体はヒトで 9 つの遺伝子が報告されている。T A A R 1 受容体は G 蛋白共役型であり、T A をリガンドとして $G\alpha_s$ を介して活性化される。また、他のアミン類、カテコラミン代謝体、ドーパミン作動薬などがリガンドとして作用することも報告されている (非特許文献 1、3)。その下流シグナルでは、cAMP-PKA/PKC を介してドーパミントランスポーターをリン酸化することによって、ドーパミン取り込みを抑制し、PKC 依存的にドーパミン放出を促進することが知られている (非特許文献 4、5)。中枢神経系において、腹側被蓋野、縫線核を含むモノアミン起始核や辺縁系で T A A R 1 受容体の発現が認められ、グルタミン酸神経伝達やセロトニン神経伝達も調節することから、T A A R 1 受容体が様々なモノアミン機能へ作用しうることが示唆され

る（非特許文献１）。

- [0004] T A A R 1 をコードする遺伝子座である 6 q 2 3 が複数の精神疾患に関連する領域であること、および、T A A R 1 が調節するモノアミン神経伝達と精神神経疾患が強い関連性を示すことから、T A A R 1 受容体選択的リガンドがこれらの疾患治療に対して有効であることが期待されている。また、これまでに報告された T A A R 1 受容体作動性を示す低分子化合物は、げっ歯類を用いた複数の疾患モデルで抗精神病作用、抗うつ作用を示し、非ヒト霊長類を用いた評価でも認知機能改善作用を示すことから、ヒトにおいても抗精神病作用、抗うつ作用、認知機能改善作用が期待できる（非臨床文献６）。

先行技術文献

非特許文献

- [0005] 非特許文献１：Beth Borowsky 著 Proc Natl Acad Sci USA.98,8966-8971,2001
- 非特許文献２：Branchek, T.A. and Blackburn, T.P. 著 Curr. Opin. Pharmacol. 3, 90-97, 2003
- 非特許文献３：James R. Bunzow 著 Mol Pharmacol. 60, 1181-1188, 2001
- 非特許文献４：Zhihua Xie and Gregory M. Miller 著 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 321, 128-136, 2007
- 非特許文献５：Zhihua Xie and Gregory M. Miller 著 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 330, 316-325, 2009
- 非特許文献６：FG Revel 著 Molecular Psychiatry, 18, 543-556, 2013

発明の概要

課題を解決するための手段

- [0006] 本開示は、微量アミン関連受容体 T A A R 1 受容体に対するアゴニスト活性を有し、精神神経疾患の治療剤として有用な新規化合物を提供する。
- [0007] 本発明者らは、下記式Ⅰで表される化合物またはその薬学的に許容される

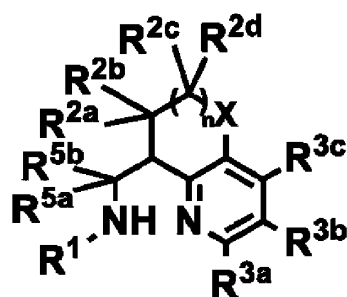
塩（以下、「本開示化合物」と称することがある。）が微量アミン関連受容体 T A A R 1 受容体に対するアゴニスト活性を有することを見出し、本開示を提供する。

[0008] すなわち本開示は、たとえば、以下の通りである。

[0009] [項 1]

式 I

[化1]



I

[式中、

Xは、酸素原子、硫黄原子、NR、またはCR'R''であり、

nは、0または1であり、

R¹は、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルまたは置換されていてもよいC₃₋₆アルケニルであり、

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R、R' およびR'' は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、または置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールであるか、またはR^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R、R' およびR'' のうちの2つが、それらが結合する炭素原子または窒素原子と一緒に、3～6員の飽和炭素環または飽和複素環を形成し、

R^{3a}、R^{3b}、およびR^{3c}は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン原子、-OR⁴、または置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールであり、

R⁴は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルまたは置換されていてもよい

3～6員の飽和炭素環であり、

R^{5a} および R^{5b} は、それぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであるか、または R^{5a} および R^{5b} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3～6員の飽和炭素環を形成し、

ここで、

該置換されていてもよい C_{1-6} アルキルおよび置換されていてもよい C_{3-6} アルケニルは、ハロゲン原子、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよく、

該置換されていてもよい C_{6-10} アリールおよび置換されていてもよい3～6員の飽和炭素環は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよく、

ただし、以下の(1)～(19)を除く：

(1) n が0であり、 X が酸素原子であり、 R^{2a} および R^{2b} が水素原子である化合物、

(2) n が1であり、 X が酸素原子であり、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} が水素原子である化合物、

(3) n が1であり、 X が CH_2 であり、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{3a} が水素原子または CH_3 である化合物、

(4) n が1であり、 X が酸素原子であり、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{3a} が CH_3 である化合物、

(5) n が1であり、 X が酸素原子であり、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{2c} および R^{2d} が CH_3 である化合物、

(6) n が1であり、 X が酸素原子であり、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{3b} が CH_3 である化合物、

(7) n が 1 であり、 X が酸素原子であり、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{2c} が CH_3 である化合物、

(8) n が 0 であり、 X が CH_2 であり、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{3a} が CH_3 である化合物、

(9) n が 1 であり、 X が CH_2 であり、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{2c} が CH_3 である化合物、

(10) n が 1 であり、 X が CH_2 であり、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{3b} が CH_3 および臭素原子である化合物、

(11) n が 1 であり、 X が酸素原子であり、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{2c} および R^{2d} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロブチル環を形成する化合物、

(12) n が 1 であり、 X が酸素原子であり、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^1 が CH_3 である化合物、

(13) n が 0 であり、 X が CH_2 であり、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^1 が水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは置換されていてもよい C_{3-6} アルケニルである化合物、

(14) n が 1 であり、 X が CH_2 であり、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^1 が水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは置換されていてもよい C_{3-6} アルケニルである化合物、

(15) n が 0 であり、 X が CH_2 であり、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{2b} が水素原子および CH_3 であり、 R^1 が水素原子および CH_3 である化合物、

(16) n が 1 であり、 X が CH_2 であり、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{2a} および/または R^{2b} が CH_3 であり、 R^1 が水素原子および CH_3 である化合物、

(17) n が 1 であり、 X が CH_2 であり、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{2a} および R^{2b} が炭素原子と一緒になってシクロプロパンを形成し、 R^1 が水素原子および CH_3 である化合物、

(18) n が 0 または 1 であり、 X が CH_2 であり、 R^{5a} または R^{5b} が置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである化合物、

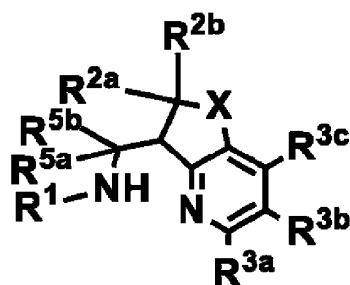
(19) n が 0 であり、 X が CH_2 であり、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{3b} が臭素原子である化合物。]

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0010] [項 2]

式

[化 2]

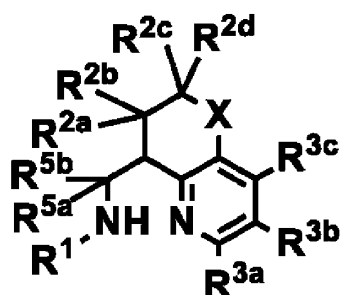


で示される、項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0011] [項 3]

式

[化3]



で示される、項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0012] [項 4]

R^1 が、水素原子である、項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0013] [項 5]

R^1 が、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0014] [項 6]

R^1 が、メチルである、項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0015] [項 7]

R^{2a} および R^{2b} が、水素原子である、項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0016] [項 8]

R^{2a} が、水素原子であり、 R^{2b} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0017] [項 9]

R^{2a} および R^{2b} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0018] [項 10]

R^{2a} および R^{2b} が、ハロゲン原子である、項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0019] [項1 1]

R^{2a} および R^{2b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3～6員の飽和炭素環を形成する、項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0020] [項1 2]

R^{2a} が、置換されていてもよい C_{6-10} アリールであり、 R^{2b} が、水素原子である、項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0021] [項1 3]

R^{2a} または R^{2b} が、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシで置換されている基である、項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[項1 3-1]

Xが、 $CR'R''$ であり、 R' および R'' が、水素原子である、項1～13のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[項1 3-2]

Xが、 $CR'R''$ であり、 R' が、水素原子であり、 R'' が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、項1～13のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[項1 3-3]

Xが、 $CR'R''$ であり、 R' および R'' が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、項1～13のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0022] [項1 4]

nが1であり、 R^{2c} および R^{2d} が、水素原子である、項1、3～13-3のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0023] [項 1 5]

n が 1 であり、 R^{2c} が、水素原子であり、 R^{2d} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、項 1、3 ~ 1 3 - 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0024] [項 1 6]

n が 1 であり、 R^{2c} および R^{2d} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、項 1、3 ~ 1 3 - 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0025] [項 1 7]

n が 1 であり、 R^{2c} および R^{2d} が、ハロゲン原子である、項 1、3 ~ 1 3 - 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0026] [項 1 8]

n が 1 であり、 R^{2c} および R^{2d} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3 ~ 6 員の飽和炭素環を形成する、項 1、3 ~ 1 3 - 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0027] [項 1 9]

n が 1 であり、 R^{2c} が置換されていてもよい C_{6-10} アリールであり、 R^{2d} が水素原子である、項 1、3 ~ 1 3 - 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0028] [項 2 0]

R^{2c} または R^{2d} が、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシで置換されている基である、項 1、3 ~ 1 3 - 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0029] [項 2 1]

R^{3a} 、 R^{3b} 、および R^{3c} が、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲン原子である、項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0030] [項 2 2]

R^{3a} 、 R^{3b} 、および R^{3c} が、それぞれ、水素原子である、項1～21のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[項22-1]

R^{3a} 、 R^{3b} 、および R^{3c} のうちの少なくとも1つが、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたはハロゲン原子である、項1～21のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0031] [項23]

R^{5a} および R^{5b} が、それぞれ、水素原子である、項1～22-1のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0032] [項24]

R^{5a} が、水素原子であり、 R^{5b} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、項1～22-1のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0033] [項25]

R^{5a} および R^{5b} が、それぞれ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、項1～22-1のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0034] [項26]

Xが、酸素原子である、項1～25のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0035] [項27]

Xが、硫黄原子である、項1～25のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0036] [項28]

Xが、NRである、項1～25のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0037] [項29]

Xが、 $CR'R''$ である、項1～25のいずれか一項に記載の化合物また

はその薬学的に許容される塩。

[項 29-1]

R¹が、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり、
R^{3a}、R^{3b}、およびR^{3c}のうちの少なくとも1つが、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルまたはハロゲン原子である、
項1～3、5、7～21、22-1、および23～29のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[項 29-2]

R¹が、メチルであり、
R^{3a}、R^{3b}、およびR^{3c}のうちの少なくとも1つが、メチル、フッ素原子、または塩素原子である、
項29-1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[項 30]

Xが、酸素原子であり、
nが、0であり、
R¹が、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり、
R^{2a}が、水素原子であり、R^{2b}が、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり、
R^{3a}、R^{3b}、およびR^{3c}のうちの少なくとも1つが、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルまたはハロゲン原子であり、
R^{5a}およびR^{5b}が、それぞれ、水素原子である、
項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[項 31]

前記化合物の水素原子が、重水素である、項1～30のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[項 32]

以下の化合物群より選択される項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

1-[(2R, 3S)-6-フルオロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロフロ
[3, 2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン、
1-[(2R, 3S)-2-メチル-2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b]
ピリジン-3-イル]メタンアミン、
N-メチル-1-[(2R, 3S)-2-メチル-2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン、
1-[(2R, 3S)-6-フルオロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロフロ
[3, 2-b]ピリジン-3-イル]-N-メチルメタンアミン、
1-[(2R, 3S)-6-フルオロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロフロ
[3, 2-b]ピリジン-3-イル]-N-(²H₃)メチルメタンアミン、
rel-1-[(3'S)-5'-メチル-3'H-スピロ[シクロプロパ
ン-1, 2'-フロ[3, 2-b]ピリジン]-3'-イル]メタンアミン
、
rel-1-[(3'S)-5'-フルオロ-3'H-スピロ[シクロプロ
パン-1, 2'-フロ[3, 2-b]ピリジン]-3'-イル]メタンアミ
ン、
rel-1-[(3S)-2, 2, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロフロ
[3, 2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン、
rel-1-[(3'S)-3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-
フロ[3, 2-b]ピリジン]-3'-イル]メタンアミン、および
rac-1-(5-フルオロ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)メタンアミン。

[0038] [項33]

項1～32のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する、医薬組成物。

[0039] [項34]

前記医薬組成物は、TAA R1に関連する疾患または障害を治療または予防するためのものである、項33に記載の医薬組成物。

[0040] [項 3 5]

前記医薬組成物は、神経または精神障害を治療または予防するためのものである、項 3 3 または 3 4 に記載の医薬組成物。

[0041] [項 3 6]

前記神経または精神障害が、鬱病、双極性障害、疼痛、統合失調症、強迫性障害、中毒、社会障害、注意欠陥・多動性障害、不安障害、運動障害、てんかん、自閉症、認知機能障害、アルツハイマー病／パーキンソン病の精神病、パーキンソン病の焦燥／攻撃性、または過食症である、項 3 5 に記載の医薬組成物。

[0042] [項 3 7]

有効量の項 1 ～ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を、対象に投与することを特徴とする、対象における T A A R 1 に関連する疾患または障害を治療または予防するための方法。

[0043] [項 3 8]

有効量の項 1 ～ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を、対象に投与することを特徴とする、対象における神経または精神障害の治療または予防のための方法。

[0044] [項 3 9]

前記神経または精神障害が、鬱病、双極性障害、疼痛、統合失調症、強迫性障害、中毒、社会障害、注意欠陥・多動性障害、不安障害、運動障害、てんかん、自閉症、認知機能障害、アルツハイマー病／パーキンソン病の精神病、パーキンソン病の焦燥／攻撃性、または過食症である、項 3 8 に記載の方法。

[0045] [項 4 0]

医薬として使用するための、項 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0046] [項 4 1]

前記医薬は、T A A R 1 に関連する疾患または障害を治療または予防する

ためのものである、項 4 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0047] [項 4 2]

前記化合物またはその薬学的に許容される塩は、神経または精神障害を治療または予防するためのものである、項 4 0 または 4 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0048] [項 4 3]

前記神経または精神障害が、鬱病、双極性障害、疼痛、統合失調症、強迫性障害、中毒、社会障害、注意欠陥・多動性障害、不安障害、運動障害、てんかん、自閉症、認知機能障害、アルツハイマー病／パーキンソン病の精神病、パーキンソン病の焦燥／攻撃性、または過食症である、項 4 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0049] [項 4 4]

項 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩である、T A A R 1 アゴニスト。

[0050] [項 4 5]

T A A R 1 受容体の調節における、項 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

[0051] [項 4 6]

項 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、精神疾患または中枢神経系疾患の治療剤。

[0052] [項 4 7]

精神疾患または中枢神経系疾患が、症状性を含む器質性精神障害；精神作用物質使用による精神および行動の障害；統合失調症、統合失調症型障害および妄想性障害；気分[感情]障害；神経症性障害、ストレス関連障害および身体表現性障害；非器質性睡眠障害；性機能不全、器質性障害または疾病によらないもの；広汎性発達障害；小児期および青年期に通常発症する行動および情緒の障害；錐体外路障害および異常運動；神経系のその他の変性疾患

；または睡眠障害である、項 4 6 に記載の治療剤。

[0053] [項 4 8]

精神疾患または中枢神経系疾患が、統合失調症、統合失調症の陽性症状、統合失調症の陰性症状、精神病性の特徴を伴う双極性障害、精神病性の特徴を伴う抑うつ障害、認知症に伴う精神病症状、アルツハイマー病に伴う精神病症状、レビー小体型認知症に伴う精神病症状、パーキンソン病認知症に伴う精神病症状、パーキンソン病に伴う精神病症状、またはアルツハイマー病に伴う焦燥、興奮もしくは攻撃性である、項 4 6 に記載の治療剤。

[0054] [項 4 9]

精神疾患または中枢神経系疾患が、統合失調症、認知症に伴う精神病症状、アルツハイマー病に伴う精神病症状、レビー小体型認知症に伴う精神病症状、またはアルツハイマー病に伴う焦燥、興奮もしくは攻撃性である、項 4 6 に記載の治療剤。

[0055] [項 5 0]

治療が必要な患者に、治療上の有効量の項 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、精神疾患または中枢神経系疾患を治療するための方法。

[0056] [項 5 1]

精神疾患または中枢神経系疾患の治療剤を製造するための、項 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

[0057] [項 5 2]

精神疾患または中枢神経系疾患の治療に使用するための、項 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0058] [項 5 3]

項 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、抗うつ薬、抗不安薬、統合失調症治療薬、ドパミン補充薬、ドパミン受容体アゴニスト、パーキンソン病治療薬、抗癲癇薬、鎮痛薬、ホルモン製剤、偏頭痛治療薬、アドレナリン β 受容体アンタゴニスト、認知症治療薬、

気分障害治療薬、制吐剤、睡眠導入剤および抗痙攣薬からなる群から選択される少なくとも一つの薬剤を組み合わせる、精神疾患または中枢神経系疾患の治療剤。

[0059] [項 5 4]

抗うつ薬、抗不安薬、統合失調症治療薬、ドパミン補充薬、ドパミン受容体アゴニスト、パーキンソン病治療薬、抗癲癇薬、鎮痛薬、ホルモン製剤、偏頭痛治療薬、アドレナリン β 受容体アンタゴニスト、認知症治療薬、気分障害治療薬、制吐剤、睡眠導入剤および抗痙攣薬からなる群から選択される少なくとも一つの薬剤と併用して、精神疾患または中枢神経系疾患を治療するための、項 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する治療剤。

発明の効果

[0060] 本開示化合物は、T A A R 1 受容体に対する強力なアゴニスト活性を有する。また、好ましい態様においては、他のGPCRであるドパミンD 2 受容体、アドレナリン α 1 受容体やアドレナリン α 2 受容体、さらには、h E R G チャネルへの阻害作用についての選択性が高い。したがって、本開示化合物のうち好ましいものは、安全性の高い精神神経疾患の治療剤として有用である。

図面の簡単な説明

[0061] [図1]実施例 2 7 の化合物のフェンサイクリジン誘発運動亢進抑制試験（試験例 2 — 1 ）の結果を示す図である。

[図2]実施例 8 の化合物のフェンサイクリジン誘発運動亢進抑制試験（試験例 2 — 2 ）の結果を示す図である。

[図3]実施例 4 9 の化合物のフェンサイクリジン誘発運動亢進抑制試験（試験例 2 — 2 ）の結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0062] 以下、本開示を最良の形態を示しながら説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むこと

が理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語および科学技術用語は、本開示の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

- [0063] 以下に本明細書において特に使用される用語の定義および／または基本的技術内容を適宜説明する。
- [0064] 本明細書において「または」は、文章中に列挙されている事項の「少なくとも1つ以上」を採用できるときに使用される。「もしくは」も同様である。本明細書において2つの値の「範囲内」と明記した場合、その範囲には2つの値自体も含む。
- [0065] 「置換されていてもよい」又は「置換されている」で定義される基における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はない。また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分又は置換基である場合にも該当する。
- [0066] 本明細書において「置換基」の定義における炭素の数を、例えば、「C₁₋₆」などと表記する場合もある。具体的には、「C₁₋₆アルキル」なる表記は、炭素数1から6のアルキル基と同義である。
- [0067] 「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。
- [0068] 「C₁₋₆アルキル」とは、炭素原子数が1～6の直鎖状または分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味する。C₁₋₆アルキルとして、好ましくは「C₁₋₄アルキル」が挙げられ、より好ましくは「C₁₋₃アルキル」が挙げられる。「C₁₋₃アルキル」の具体例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチルなどが挙げられる。「C₁₋₄アルキル」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₃アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ブチル、1、1-

ジメチルエチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピルなどが挙げられる。「C₁₋₆アルキル」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₄アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

[0069] 「C₃₋₆アルケニル」とは、1から3個の二重結合を有する炭素原子数が3から6の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基（但し、式Iにおいて、R¹が「C₃₋₆アルケニル」の場合、R¹と結合する窒素原子に隣接する「C₃₋₆アルケニル」の炭素上には二重結合を有さない。）を意味し、好ましくは「C₃₋₅アルケニル」が挙げられ、より好ましくは「C₃₋₄アルケニル」が挙げられる。「アルケニル」の具体例としては、例えば、アリル、2-メチルアリルなどが挙げられる。

[0070] 「C₁₋₆アルコキシ」とは「C₁₋₆アルキルオキシ」のことであり、「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。「C₁₋₆アルコキシ」としては、好ましくは「C₁₋₄アルコキシ」が挙げられ、より好ましくは「C₁₋₃アルコキシ」が挙げられる。「C₁₋₃アルコキシ」の具体例としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチルエトキシなどが挙げられる。「C₁₋₄アルコキシ」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₃アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ブトキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシなどが挙げられる。「C₁₋₆アルコキシ」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₄アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ペンチロキシ、1, 1-ジメチルプロポキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、4-メチルペンチロキシ、3-メチルペンチロキシ、2-メチルペンチロキシ、1-メチルペンチロキシ、ヘキシロキシなどが挙げられる。

[0071] 「3～6員の飽和複素環」とは、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選択される1～2個の原子を含む、3～

6個の原子で構成される飽和環を意味し、一部不飽和結合を有するもの及び架橋された構造のものを含む。「3～6員の飽和複素環」として、好ましくは、「4～6員の単環式の飽和複素環」であり、より好ましくは、「5又は6員の単環式の飽和複素環」が挙げられる。「5員又は6員の単環式の飽和複素環」の具体例としては、例えば、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ヘキサメチレンイミニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、オキソオキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニルテトラヒドロピラニルなどが挙げられる。「4～6員の単環式の飽和複素環」としては、例えば、前記「5員又は6員の単環式の飽和複素環」の具体例として挙げたものに加え、オキセタニル、アゼチジニルなどが挙げられる。

- [0072] 「3～6員の飽和炭素環」とは、炭素原子数3～6の環状の飽和炭化水素を意味し、一部不飽和結合を有するものおよび架橋された構造のものを含む。「3～6員の飽和炭素環」として、好ましくは「5または6員の単環式の飽和炭素環」が挙げられる。「5または6員の単環式の飽和炭素環」の具体例としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサンなどが挙げられる。
- 「3～6員の飽和炭素環」の具体例としては、例えば、前記「5または6員の単環式の飽和炭素環」の具体例として挙げたものに加え、シクロプロパン、シクロブタンなどが挙げられる。

- [0073] 「 C_{6-10} アリール」とは、炭素原子数が6～10の単環式または二環式の芳香族炭化水素基を意味する。「 C_{6-10} アリール」の具体例としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。「 C_{6-10} アリール」として、好ましくはフェニルが挙げられる。「 C_{6-10} アリール」は縮環構造をとっていてもよい。

- [0074] 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、置換されていてもよい3～6員の飽和炭素環、置換

されていてもよい3～6員の飽和複素環、置換されていてもよいアリール基の「置換基」としては、特に記載のない限り、1または2個以上の任意の種類の置換基を、化学的に可能な任意の位置に有してもよく、置換基が2個以上の場合、それぞれの置換基は同一であっても異なってもよい。置換基の具体例としては、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ基、シアノ基、ベンジルオキシ基、フェニル基、ヒドロキシ基、メタンスルホニル基、置換もしくは非置換アミノ基が例示される。

- [0075] 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルおよび置換されていてもよい C_{3-6} アルケニルにおける置換基の具体例としては、ハロゲン原子、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシであり、置換されていてもよい C_{6-10} アリールおよび置換されていてもよい3～6員の飽和炭素環における置換基の具体例としては、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシである。
- [0076] 式Iで表される本開示の化合物において、X、n、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、R、 R' 、 R'' 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^{5a} 、および R^{5b} の好ましいものは以下のとおりであるが、本開示の技術的範囲は下記に挙げる化合物の範囲に限定されるものではない。
- [0077] 好ましい実施形態としては、nが、0であるものが挙げられる。
- [0078] 好ましい実施形態としては、nが、1であるものが挙げられる。
- [0079] 好ましい実施形態としては、 R^1 が、水素原子であるものが挙げられる。
- [0080] 好ましい実施形態としては、 R^1 が、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであるものが挙げられる。
- [0081] 好ましい実施形態としては、 R^1 が、メチルであるものが挙げられる。
- [0082] 好ましい実施形態としては、 R^{2a} および R^{2b} が、水素原子であるものが挙げられる。
- [0083] 好ましい実施形態としては、 R^{2a} が、水素原子であり、 R^{2b} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであるものが挙げられる。
- [0084] 好ましい実施形態としては、 R^{2a} および R^{2b} が、置換されていてもよい C_1

-₆アルキルであるものが挙げられる。

[0085] 好ましい実施形態としては、 R^{2a} および R^{2b} が、ハロゲン原子であるものが挙げられる。

[0086] 好ましい実施形態としては、 R^{2a} および R^{2b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3～6員の飽和炭素環を形成するものが挙げられる。

[0087] 好ましい実施形態としては、 R^{2a} が置換されていてもよい C_{6-10} アリールであり、 R^{2b} が水素原子であるものが挙げられる。

[0088] 好ましい実施形態としては、 R^{2a} または R^{2b} が、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシで置換されている基であるものが挙げられる。

[0089] 好ましい実施形態としては、 n が1であり、 R^{2c} および R^{2d} が、水素原子であるものが挙げられる。

[0090] 好ましい実施形態としては、 n が1であり、 R^{2c} が、水素原子であり、 R^{2d} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであるものが挙げられる。

[0091] 好ましい実施形態としては、 n が1であり、 R^{2c} および R^{2d} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであるものが挙げられる。

[0092] 好ましい実施形態としては、 n が1であり、 R^{2c} および R^{2d} が、ハロゲン原子であるものが挙げられる。

[0093] 好ましい実施形態としては、 n が1であり、 R^{2c} および R^{2d} が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3～6員の飽和炭素環を形成するものが挙げられる。

[0094] 好ましい実施形態としては、 n が1であり、 R^{2c} が置換されていてもよい C_{6-10} アリールであり、 R^{2d} が水素原子であるものが挙げられる。

[0095] 好ましい実施形態としては、 R^{2c} または R^{2d} が、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシで置換されている基であるものが挙げられる。

[0096] 好ましい実施形態としては、 R^{3a} 、 R^{3b} 、および R^{3c} は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、またはハロゲン原子であるものが挙げられる。

[0097] 好ましい実施形態としては、 R^{3a} 、 R^{3b} 、および R^{3c} は、それぞれ独立し

て、水素原子またはハロゲン原子であるものが挙げられる。

[0098] 好ましい実施形態としては、 R^{3a} 、 R^{3b} 、および R^{3c} は、それぞれ、水素原子であるものが挙げられる。

[0099] 好ましい実施形態としては、 R^{3a} 、 R^{3b} 、および R^{3c} は、それぞれ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであるものが挙げられる。

[0100] 好ましい実施形態としては、 R^{3a} 、 R^{3b} 、および R^{3c} のうちの少なくとも1つが、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたはハロゲン原子であるものが挙げられる。

[0101] 好ましい実施形態としては、 R^{5a} および R^{5b} は、それぞれ、水素原子であるものが挙げられる。

[0102] 好ましい実施形態としては、 R^{5a} が水素原子であり、 R^{5b} が置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであるものが挙げられる。

[0103] 好ましい実施形態としては、 R^{5a} および R^{5b} は、それぞれ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであるものが挙げられる。

[0104] 好ましい実施形態としては、 X が、酸素原子であるものが挙げられる。

[0105] 好ましい実施形態としては、 X が、硫黄原子であるものが挙げられる。

[0106] 好ましい実施形態としては、 X が、 NR であるものが挙げられる。

[0107] 好ましい実施形態としては、 X が、 $CR'R''$ であるものが挙げられる。

[0108] 好ましい実施形態としては、 R^1 が、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、 R^{3a} 、 R^{3b} 、および R^{3c} のうちの少なくとも1つが、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたはハロゲン原子であるものが挙げられる。

[0109] 好ましい実施形態としては、 R^1 が、メチルであり、 R^{3a} 、 R^{3b} 、および R^{3c} のうちの少なくとも1つが、メチル、フッ素原子、または塩素原子であるものが挙げられる。

[0110] 好ましい実施形態としては、 X は、酸素原子であり、 n は、0であり、 R^1 が、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、 R^{2a} が、水素原子であり、 R^{2b} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、 R^{3a}

、 R^{3b} 、および R^{3c} のうちの少なくとも1つが、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたはハロゲン原子であり、 R^{5a} および R^{5b} が、それぞれ、水素原子であるものが挙げられる。

[0111] 式Iで表される化合物は、互変異性体として存在する場合もあり得る。従って、本開示化合物は、式Iで表される化合物の互変異性体も包含する。

[0112] 式Iで表される化合物は、少なくとも一つの不斉炭素原子を有する場合もあり得る。従って、本開示化合物は、式Iで表される化合物のラセミ体のみならず、これらの化合物の光学活性体も包含する。式Iで表される化合物が、2個以上の不斉炭素原子を有する場合、立体異性を生じる場合がある。従って、本開示化合物は、これらの化合物の立体異性体およびその混合物も包含する。構造式中、「rac.」と記載のあるものはラセミ体を意味し、「chiral」と記載のあるものは光学活性体を意味し、「abs.」と記載のあるものは絶対配置を意味する。

[0113] また、式Iで表される化合物のいずれか1つまたは2つ以上の原子を同位体に変換した誘導体も式Iで表される化合物に包含される。

例えば、 1H を 2H (D) に変換した重水素変換体や ^{11}C や ^{18}F といった放射性同位体への変換体も式Iで表される化合物に包含される。

[0114] 式Iで表される化合物およびその薬学的に許容される塩は、水和物および／または溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物またはエタノール溶媒和物などの溶媒和物も本開示化合物に含まれる。さらに、本開示化合物はあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

[0115] 薬学的に許容される塩としては、式Iで表される化合物が酸性基を有する場合は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；亜鉛塩などの無機金属塩；トリエチルアミン、トリエタノールアミン、トリヒドロキシメチルアミノメタン、アミノ酸などの有機塩基塩などが挙げられる。

[0116] 式Iで表される化合物が塩基性基を有する場合は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩などの無機酸塩；および酢酸塩、プロ

ピオン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩などの有機酸塩などが挙げられる。

[0117] 以下に、本開示化合物の製造法について、例を挙げて説明するが、本開示はもとよりこれらに限定されるものではない。

[0118] 製造法

本開示化合物は、下記に示す製造法および公知の合成方法を組み合わせた方法により合成される。

[0119] 反応式中の化合物はそれぞれ塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば、式Iで表される化合物の塩と同様のものが挙げられる。なお、これらの反応は単なる例示であり、有機合成に習熟している者の知識に基づき、適宜、他の方法で本開示化合物を製造することもできる。

[0120] 下記において説明する各製造法において、具体的に保護基の使用を明示していない場合であっても、保護が必要な官能基が存在する場合は、当該官能基を必要に応じて保護し、反応終了後または一連の反応を行った後に脱保護することにより目的物を得ることもある。

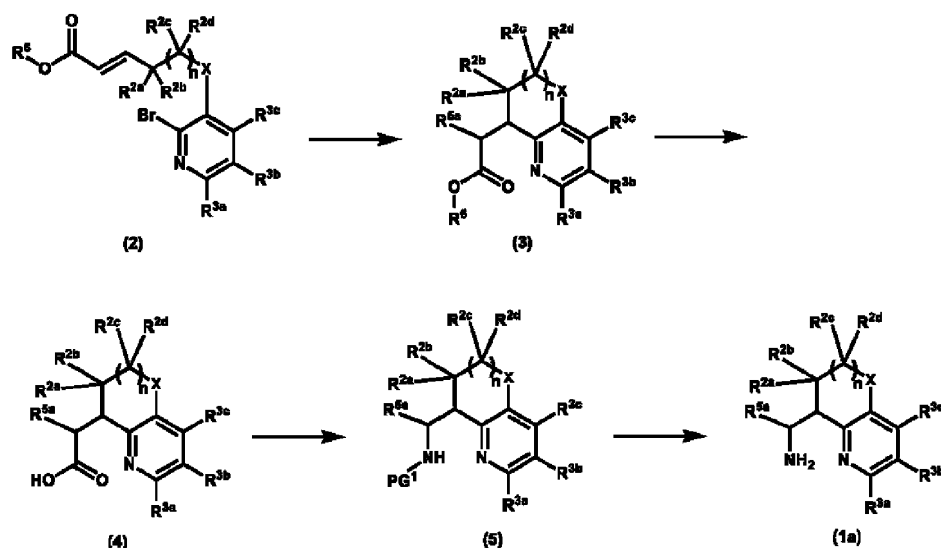
[0121] 保護基としては、文献(T.W.Greene and P.G.M.Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York(1999))などに記載されている通常の保護基を用いることができる。より具体的には、アミノの保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチル、ベンジルなどが挙げられる。また、ヒドロキシの保護としては、例えば、トリアルキルシリル、アセチル、ベンジルなどが挙げられる。

[0122] 保護基の導入および脱離は、有機合成化学で常用される方法(例えば、T.W.Greene and P.G.M.Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York(1999)に記載されている方法など)またはそれに準じた方法により行うことができる。

[0123] 製造法 1

式 1 で表される化合物のうち、式 (1 a) で表される化合物は、例えば、下記に示す方法によって製造される。

[化4]



〔式中、 n 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および X は、項 1 と同義であり、 R^6 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し、 PG^1 は t e r t -ブトキシカルボニルあるいはベンジルオキシカルボニルなどのアルキルカーバメートを表す。〕

[0124] 化合物 (1 a) は、 PG^1 が t e r t -ブトキシカルボニルの場合、化合物 (5) を適当な酸で処理することにより製造される。処理温度は通常 $-20^{\circ}C$ から用いた溶媒の沸点までの範囲である。反応時間は、反応温度、使用される酸、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常 10 分から 48 時間である。

[0125] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 -ジオキサン、1, 2 -ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2 -プロパノール

ールなどの低級アルコール；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0126] 酸の具体例としては、例えば、塩酸や硫酸などの無機酸やトリフルオロ酢酸などの有機酸などが挙げられる。

[0127] 化合物（1 a）は、PG¹がベンジルオキシカルボニルの場合、適当な不活性溶媒中で、常圧もしくは加圧水素雰囲気下、化合物（5）を加水素分解することによって製造される。この加水素分解反応に用いる触媒の具体例としては、パラジウム-炭素や水酸化パラジウム-炭素などのパラジウム系の触媒などが挙げられる。反応温度は通常0℃から用いた溶媒の沸点までの範囲である。反応時間は、反応温度、使用される触媒、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分から48時間である。

[0128] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、酢酸エチルなどのエステル系溶媒；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどのアルコール系溶媒；ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0129] 化合物（5）は、化合物（4）を、適当な不活性溶媒中、適当な塩基の存在下、ジフェニルリン酸アジドと室温で1時間ほど反応させ、50℃から100℃の適当な温度で1時間ほど加熱攪拌した後、ベンジルアルコールやtert-ブタノール等のアルコールと50℃から100℃の適当な温度で反応させることによって製造される。

[0130] また、化合物（5）は、化合物（4）を、適当な不活性溶媒中、適当な塩基の存在下、ジフェニルリン酸アジドと室温で1時間ほど反応させ、50℃から100℃の適当な温度で1時間ほど加熱攪拌後、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等の塩基と水存在下で反応させた後、必要に応じて適当な塩基

の存在下、二炭酸ジtert-ブチルと反応させることによっても製造される。

[0131] 反応時間は、反応温度、使用される塩基、アルコール、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分から48時間である。

[0132] 塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどが挙げられる。

[0133] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0134] 化合物（4）は、適当な溶媒中で化合物（3）を水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、水酸化リチウム等の塩基で加水分解することにより製造される。処理温度は通常約-20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される塩基、原料および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分間～48時間である。

[0135] 溶媒の具体例としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの低級アルコールや水；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0136] 化合物（3）は、適当な不活性溶媒中で化合物（2）を触媒量のアゾビスイソブチロニトリル存在下、水素化トリブチルスズと反応させることによって製造される。反応温度は通常50℃から溶媒の沸点までの範囲の温度であ

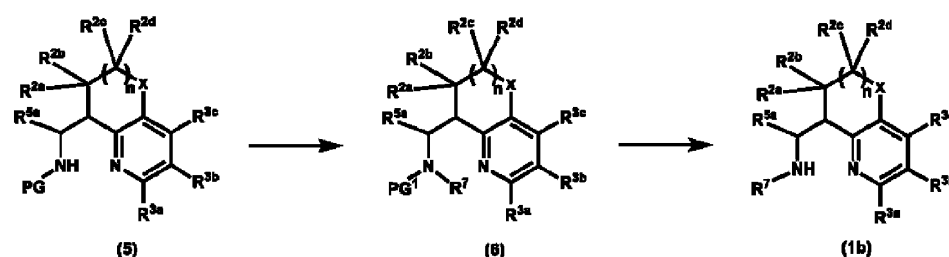
る。反応時間は、反応温度、使用される原料および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分間～48時間である。

[0137] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0138] 製造法2

式Iで表される化合物のうち、式(1b)で表される化合物は、例えば、下記に示す方法によって製造される。

[化5]



[式中、 n 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および X は、項1と同義であり、 PG^1 はtert-ブトキシカルボニルあるいはベンジルオキシカルボニルなどのアルキルカーバメートを表し、 R^7 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表す。]

[0139] 化合物(1b)は、 PG^1 がtert-ブトキシカルボニルの場合、化合物(6)を適当な酸で処理することにより製造される。処理温度は通常 $-20^{\circ}C$ から用いた溶媒の沸点までの範囲である。反応時間は、反応温度、使用される酸、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分から48時間である。

[0140] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメト

キシエタンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの低級アルコール；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0141] 酸の具体例としては、例えば、塩酸や硫酸などの無機酸やトリフルオロ酢酸などの有機酸などが挙げられる。

[0142] 化合物（1b）は、PG¹がベンジルオキシカルボニルの場合、適当な不活性溶媒中で、常圧もしくは加圧水素雰囲気下、化合物（6）を加水素分解することによって製造される。この加水素分解反応に用いる触媒の具体例としては、パラジウム-炭素や水酸化パラジウム-炭素などのパラジウム系の触媒などが挙げられる。反応温度は通常0℃から用いた溶媒の沸点までの範囲である。反応時間は、反応温度、使用される触媒、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分から48時間である。

[0143] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、酢酸エチルなどのエステル系溶媒；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどのアルコール系溶媒；ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0144] 化合物（6）は、化合物（5）を、適当な塩基の存在下、適当な不活性溶媒中でヨードメタン等のアルキル化剤と反応させることにより製造される。当該反応は、必要に応じて、相関移動触媒の存在下で行ってもよい。反応温度は通常約-20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される塩基、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分間～48時間である。

[0145] 塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸

セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどが挙げられる。

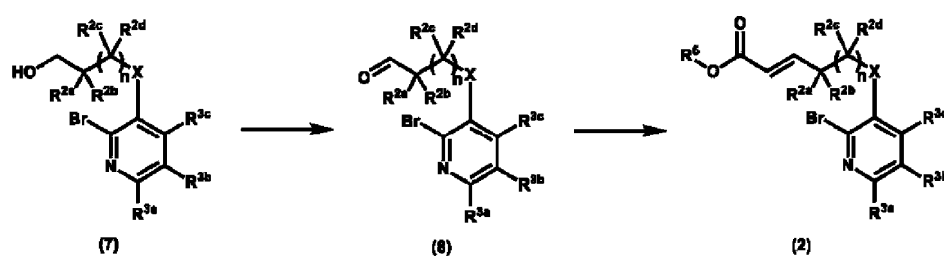
相関移動触媒の具体例としては、例えば、硫酸水素テトラブチルアンモニウムなどが挙げられる。

不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの低級アルコール；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0146] 製造法 3

式（2）で表される化合物は、例えば、下記に示す方法によって製造される。

[化6]



〔式中、 n 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、およびXは、項1と同義であり、 R^6 は置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを表す。〕

[0147] 化合物（2）は、適当な不活性溶媒中で化合物（8）を（トリフェニルホスホラニリデン）酢酸エチル等の（トリフェニルホスホラニリデン）酢酸エ

ステルと反応させることにより製造される。また、化合物（２）は、適当な塩基の存在下、トリフェニル（カルボエトキシメチル）ホスホニウムブロマイド等のホスホニウム塩やジエチルホスホノ酢酸エチル等のジアルキルホスホノ酢酸エステルと反応させることによっても製造される。反応温度は通常約－２０℃から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される塩基、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常１０分間～４８時間である。

[0148] 塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどが挙げられる。

[0149] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、１，４－ジオキサンなどのエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、*N*-メチル－２－ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0150] 化合物（８）は、適当な不活性溶媒中で化合物（７）をデスーマーチンペルヨージナン等の酸化剤と反応させることにより製造される。また、化合物（８）は、ジメチルスルホキシド中で化合物（７）をトリエチルアミン等の三級アルキルアミンの存在下、三酸化硫黄ピリジン錯体と反応させることによっても製造される。反応温度は通常約－２０℃から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常１０分間～４８時間である。

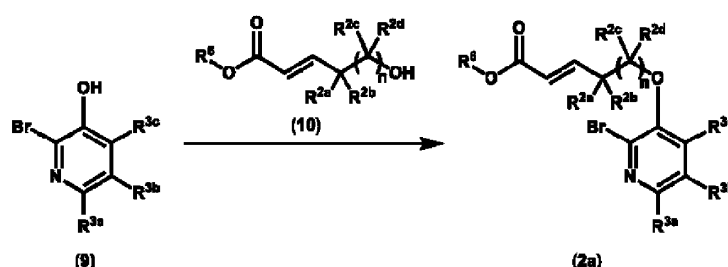
[0151] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンな

どのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1，4－ジオキサンなどのエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、N－メチル－2－ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0152] 製造法4

式（2）で表される化合物のうち、式（2 a）で表される化合物は、例えば、下記に示す方法によって製造される。

[化7]



〔式中、 n 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、および R^{3c} は、項1と同義であり、 R^6 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表す。〕

[0153] 化合物（2 a）は、適当な不活性溶媒中で化合物（9）と式（10）で表されるアルコールを、トリフェニルホスフィン、およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル等のアゾジカルボン酸エステルの存在下、反応させることにより製造される。反応温度は通常約－20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分間～48時間である。

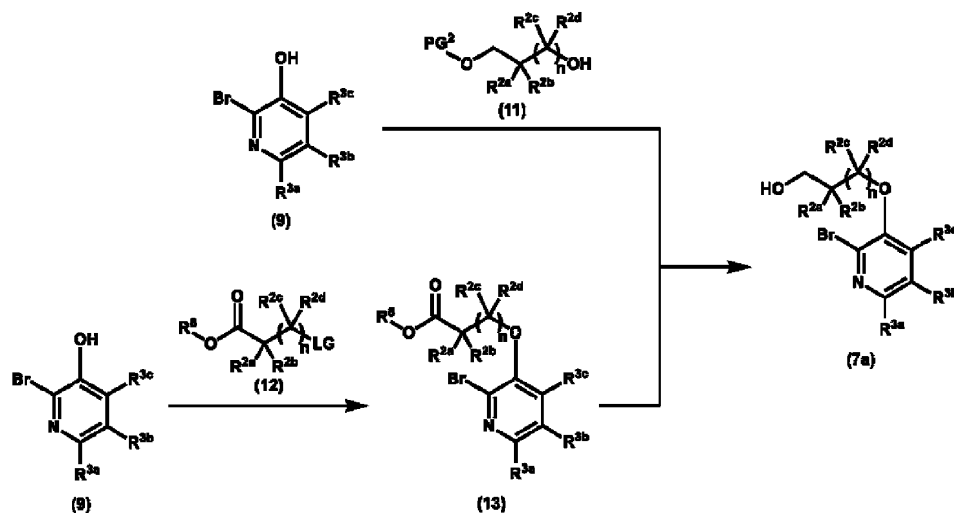
[0154] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1，4－ジオキサンなどのエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、N－メチル－2－ピロリジノン、ジメチルスルホキシドな

どの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0155] 製造法 5

式 (7) で表される化合物のうち、式 (7 a) で表される化合物は、例えば、下記に示す方法によって製造される。

[化8]



〔式中、 n 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、および R^{3c} は、項 1 と同義であり、 R^8 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し、 PG^2 は *tert*-ブチルジメチルシリル等のトリアルキルシリルを表し、 LG は脱離基（例えば、ヨウ素、臭素、塩素、置換スルホニル（例えば、メタンスルホニル、*p*-トルエンスルホニルなど）など）を表す。〕

[0156] 化合物 (7 a) は、適当な不活性溶媒中で化合物 (9) と式 (11) で表されるアルコールを、トリフェニルホスフィン、およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル等のアゾジカルボン酸エステルの存在下、反応させた後、適当な酸で処理することで製造される。反応温度は通常約 -20°C から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常 10 分間～48 時間である。

[0157] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンな

どのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1，4－ジオキサンなどのエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、N－メチル－2－ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0158] 酸の具体例としては、例えば、塩酸や硫酸などの無機酸やトリフルオロ酢酸などの有機酸などが挙げられる。

[0159] 化合物（7a）は、適当な不活性溶媒中で化合物（13）を適当な還元剤と反応させることにより製造される。反応温度は通常約－20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分間～48時間である。

[0160] 還元剤の具体例としては、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の複合水素化合物；ボラン錯体（ボラン－ジメチルスルフィド錯体またはボラン－テトラヒドロフラン錯体等）等が挙げられる。

[0161] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1，4－ジオキサンなどのエーテル系溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0162] 化合物（13）は、適当な不活性溶媒中で化合物（9）と式（12）で表されるアルキル化剤を、適当な塩基存在下、反応させることにより製造される。当該反応は、必要に応じて、相関移動触媒の存在下で行ってもよい。反応温度は通常約－20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される塩基、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分間～48時間である。

[0163] 塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸

セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどが挙げられる。

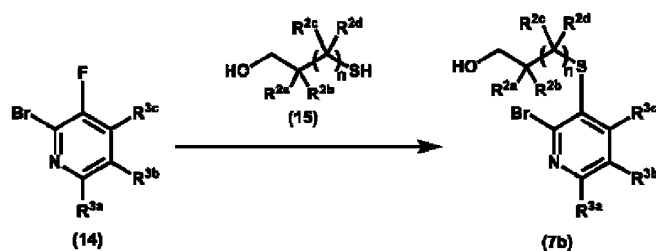
[0164] 相関移動触媒の具体例としては、例えば、硫酸水素テトラブチルアンモニウムなどが挙げられる。

[0165] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの低級アルコール；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0166] 製造法 6

式（7）で表される化合物のうち、式（7b）で表される化合物は、例えば、下記に示す方法によって製造される。

[化9]



[式中、 n 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、および R^{3c} は、項1と同義である。]

[0167] 化合物（7b）は、適当な不活性溶媒中で化合物（14）と式（15）で表されるチオールを、適当な塩基存在下、反応させることにより製造される

。当該反応は、必要に応じて、相関移動触媒の存在下で行ってもよい。反応温度は通常約－20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される塩基、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分間～48時間である。

[0168] 塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどが挙げられる。

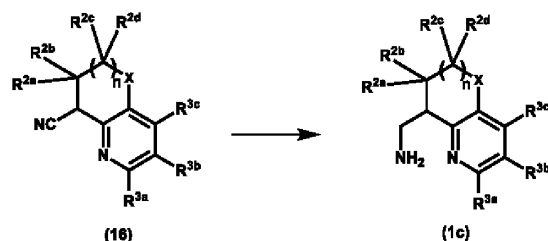
[0169] 相関移動触媒の具体例としては、例えば、硫酸水素テトラブチルアンモニウムなどが挙げられる。

[0170] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの低級アルコール；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0171] 製造法7

式Iで表される化合物のうち、式(1c)で表される化合物は、例えば、下記に示す方法によって製造される。

[化10]



[式中、 n 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および X は、項1と同義である。]

[0172] 化合物(1c)は、適当な不活性溶媒中で化合物(16)を適当な還元剤と反応させることにより製造される。反応温度は通常約 -20°C から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分間~48時間である。

[0173] 還元剤の具体例としては、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の複合水素化合物；ボラン錯体（ボラン—ジメチルスルフィド錯体またはボラン—テトラヒドロフラン錯体等）等が挙げられる。

[0174] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0175] 上記の製造法を適宜組み合わせることにより、所望の位置に所望の置換基を有する本開示化合物を得ることができる。上記製造法における中間体および生成物の単離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えばろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィーなどを適宜組み合わせて行うことができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することもできる。

[0176] 上記の製造法における原料化合物または中間体は、反応条件などにより、

例えば塩酸塩などの塩の形態で存在し得るものもあるが、そのまま、または遊離の形で使用することができる。原料化合物または中間体が塩の形態で得られ、原料化合物または中間体を遊離の形で使用または取得したい場合には、これらを適当な溶媒に溶解または懸濁し、例えば炭酸水素ナトリウム水溶液などの塩基などで中和することにより遊離の形へ変換できる。

[0177] 式Ⅰで表される化合物またはその薬学的に許容される塩の中には、ケトエノール体のような互変異性体、位置異性体、幾何異性体または光学異性体のような異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め可能な全ての異性体および該異性体のいかなる比率における混合物も本開示に包含される。

[0178] また、光学異性体は前記製造法の適切な工程で、光学活性カラムを用いた方法、分別結晶化法などの公知の分離工程を実施することで分離することができる。また、出発原料として光学活性体を使用することもできる。

[0179] 式Ⅰで表される化合物の塩を取得したい場合は、式Ⅰで表される化合物の塩が得られる場合はそのまま精製すればよく、また式Ⅰで表される化合物が遊離の形で得られる場合は、式Ⅰで表される化合物を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて塩を形成させればよい。

[0180] 本開示化合物は、微量アミン関連受容体 T A A R 1 受容体に対するアゴニスト活性を有し、既存の精神疾患治療薬とは異なる作用機序を有することから、種々の精神疾患において薬物治療の新たな選択肢を提供することができる。すなわち、本開示化合物は精神疾患の治療に有効である。また、本開示化合物は中枢神経系疾患にも有効である。

[0181] 有効性が期待される精神疾患または中枢神経系疾患としては、例えば、国際疾病分類第 10 版 (I C D - 10) における、F 00 - F 09 : 症状性を含む器質性精神障害、F 10 - F 19 : 精神作用物質使用による精神および行動の障害、F 20 - F 29 : 統合失調症、統合失調症型障害および妄想性障害、F 30 - F 39 : 気分[感情]障害、F 40 - F 48 : 神経症性障害、ストレス関連障害および身体表現性障害、F 51 : 非器質性睡眠障害、F 52 : 性機能不全、器質性障害または疾病によらないもの、F 84 : 広汎性発

達障害、F 9 0－F 9 8：小児期および青年期に通常発症する行動および情緒の障害、G 2 0－G 2 6：錐体外路障害および異常運動、G 3 0－G 3 2：神経系のその他の変性疾患、G 4 7：睡眠障害などが挙げられる。

[0182] F 0 0－F 0 9：症状性を含む器質性精神障害の具体例としては、例えば、アルツハイマー病の認知症血管性認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン病の認知症、脳損傷などの疾患に伴う精神障害、脳機能不全および身体疾患による他の精神障害などが挙げられる。

[0183] F 1 0－F 1 9：精神作用物質使用による精神および行動の障害の具体例としては、例えば、種々の物質使用による振戦せん妄、精神病性障害、健忘症候群などが挙げられる。

[0184] F 2 0－F 2 9：統合失調症，統合失調症型障害および妄想性障害の具体例としては、例えば、妄想型統合失調症、単純統合失調症、妄想性障害などが挙げられる。

[0185] F 3 0－F 3 9：気分[感情]障害の具体例としては、例えば、躁病エピソード、双極性感情障害、うつ病エピソードなどが挙げられる。

[0186] F 4 0－F 4 8：神経症性障害，ストレス関連障害および身体表現性障害の具体例としては、例えば、恐怖症性不安障害、強迫性障害、身体表現性障害などが挙げられる。

[0187] F 5 1：非器質性睡眠障害の具体例としては、例えば、非器質性不眠症、睡眠性遊行症、悪夢などが挙げられる。

[0188] F 5 2：性機能不全，器質性障害または疾病によらないものの具体例としては、例えば、性欲欠如、または性欲喪失、詳細不明の性機能障害などが挙げられる。

[0189] F 8 4：広汎性発達障害の具体例としては、例えば、自閉症、精神遅滞および常同運動に関連した過動性障害などが挙げられる。

[0190] F 9 0－F 9 8：多動性障害小児期および青年期に通常発症する行動および情緒の障害の具体例としては、例えば、多動性障害、行為障害、行為および情緒の混合性障害などが挙げられる。

- [0191] G 2 0 – G 2 6 : 錐体外路障害および異常運動の具体例としては、例えば、パーキンソン病、続発性パーキンソン症候群、ジスキネジア、脊髄小脳変性症などが挙げられる。
- [0192] G 3 0 – G 3 2 : 神経系のその他の変性疾患の具体例としては、例えば、アルツハイマー病、前頭側頭葉型認知症、前頭側頭葉変性症、レビー小体型認知症、老人性脳変性、進行性核上性麻痺などが挙げられる。
- [0193] G 4 7 : 睡眠障害の具体例としては、例えば、睡眠の導入および維持の障害[不眠症]、睡眠・覚醒スケジュール障害、ナルコレプシー、およびカタプレキシーなどが挙げられる。
- [0194] 本開示化合物は、これらの疾患に伴う種々の症状（精神病症状、不穏、攻撃性、易刺激性および易怒性、睡眠障害、うつ症状、不安症状、認知機能障害など）の治療または再発予防にも有用である。
- [0195] 有効性が期待される精神疾患または中枢神経系疾患としては、好ましくは、統合失調症、統合失調症の陽性症状、統合失調症の陰性症状、精神病性的特徴を伴う双極性障害、精神病性的特徴を伴う抑うつ障害、認知症に伴う精神病症状、アルツハイマー病に伴う精神病症状、レビー小体型認知症に伴う精神病症状、パーキンソン病認知症に伴う精神病症状、パーキンソン病に伴う精神病症状、またはアルツハイマー病に伴う焦燥、興奮もしくは攻撃性が挙げられ、より好ましくは、統合失調症、認知症に伴う精神病症状、アルツハイマー病に伴う精神病症状、レビー小体型認知症に伴う精神病症状、またはアルツハイマー病に伴う焦燥、興奮もしくは攻撃性が挙げられる。
- [0196] 本開示化合物は、微量アミン関連受容体 T A A R 1 受容体に対してアゴニスト活性を示す（試験例 1）。本開示化合物の好ましい態様においては、Q T 延長による不整脈の発現指標である h E R G チャネル阻害活性が弱いため（試験例 3）、心血管系に対する影響が小さいことが期待できる。すなわち、薬理作用の発現濃度と副作用の発現濃度が乖離している。
- [0197] 本開示化合物は、経口的または非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態で投与することができる。非経口

的には、局所投与剤、注射剤、経皮剤、経鼻剤などの形で投与することができる。経口剤または直腸投与剤としては、例えば、カプセル、錠剤、ピル、散剤、カシェ剤、坐剤、液剤などが挙げられる。注射剤としては、例えば、無菌の溶液または懸濁液などが挙げられる。局所投与剤としては、例えば、クリーム、軟膏、ローション、経皮剤（通常のパッチ剤、マトリクス剤）などが挙げられる。

[0198] 上記の剤形は、通常の方法で、薬学的に許容される賦形剤、添加剤とともに製剤される。薬学的に許容される賦形剤、添加剤としては、担体、結合剤、香料、緩衝剤、増粘剤、着色剤、安定剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、防腐剤などが挙げられる。

[0199] 薬学的に許容される担体としては、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオバターなどが挙げられる。カプセルは、本開示化合物を薬学的に許容される担体と共に中に入れることにより製剤できる。本開示化合物は薬学的に許容される賦形剤と共に混合し、または賦形剤なしにカプセルの中に入れることができる。カシェ剤も同様の方法で製造できる。

[0200] 注射用液剤としては、溶液、懸濁液、乳剤などが挙げられる。例えば、水溶液、水-プロピレングリコール溶液などが挙げられる。液剤は、水を含んでもよいポリエチレングリコールまたは／およびプロピレングリコールの溶液の形で製造することもできる。経口投与に適切な液剤は、本開示化合物を水に加え、着色剤、香料、安定化剤、甘味剤、溶解剤、増粘剤などを必要に応じて加え製造することができる。また、経口投与に適切な液剤は、本開示化合物を分散剤とともに水に加え、粘稠にすることによっても製造できる。増粘剤としては、例えば、薬学的に許容される天然または合成ガム、レジン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたは公知の懸濁化剤などが挙げられる。

[0201] 用量は、個々の化合物により、また患者の疾患、年齢、体重、性別、症状、投与経路などにより変化するが、通常は成人（体重50kg）に対して、本開示化合物を、0.1～1000mg/日、好ましくは1～300mg/日を1日1回または2ないし3回に分けて投与する。また、数日～数週に1回投与することもできる。

[0202] 本開示化合物は、その効果の増強および／または副作用の軽減を目的として、他の薬物と併用して用いることができる。以下、本開示化合物と併用し得る薬物を、併用薬剤と略記する。

[0203] 併用薬剤の具体例としては、例えば、抗うつ薬、抗不安薬、統合失調症治療薬、ドパミン補充薬、ドパミン受容体アゴニスト、パーキンソン病治療薬、抗癲癇薬、鎮痛薬、ホルモン製剤、片頭痛治療薬、アドレナリン β 受容体アンタゴニスト、認知症治療薬、気分障害治療薬、制吐剤、睡眠導入剤、抗痙攣薬などが挙げられる。併用薬剤として、好ましくは、選択的セロトニン再取り込み阻害剤などの抗不安薬が挙げられる。

[0204] 本開示化合物および併用薬剤の投与期間は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本開示化合物と併用薬剤の合剤としてもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本開示化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本開示化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。また、その副作用抑制の目的として、制吐剤、睡眠導入剤、抗痙攣薬などの薬剤（併用薬剤）と組み合わせて用いることができる。

実施例

[0205] 以下に本開示を、参考例、実施例および試験例により、更に具体的に説明するが、本開示はもとより、上述の説明も含め以下の参考例、実施例および試験例等に限定されるものではない。従って、本開示の範囲は、本明細書に具体的に記載された実施形態にも実施例にも限定されず、特許請求の範囲に

よってのみ限定される。尚、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしも IUPAC 命名法に従うものではない。また、化合物の同定は、プロトン核磁気共鳴吸収スペクトル ($^1\text{H-NMR}$)、LC-MS などを用いて行った。LC-MS は下表に示す種々の条件を用いて測定を行った。リテンションタイム (R.T.) は、LC-MS 測定におけるマススペクトルピークが現れた時間を表す。

[表1]

分析装置	島津 LCMS-2020
カラム	Phenomenex Kinetex 1.7 μm C18 (50 mm $\times$ 2.10 mm)
溶媒	A 液 : 0.05 % TFA/ H_2O 、 B 液 : MeCN
勾配条件	0.0 - 1.70 min (linear gradient from B 10% to 99%) 1.70 - 1.90 min (B 99%) 1.90 - 3.00 min (B 10%)
流速	0.5 mL/min
波長 (UV)	254 nm
カラム温度	40°C

[0206] 本明細書において以下の略号を使用することもある。

Me : メチル

Et : エチル

DMF : N、N-ジメチルホルムアミド

THF : テトラヒドロフラン

tert- : ターシャリー

TBS : tert-ブチルジメチルシリル

CDCl_3 : 重クロロホルム

$\text{DMSO}-d_6$: 重ジメチルスルホキシド

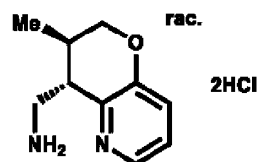
CD_3OD : 重メタノール

[0207] プロトン核磁気共鳴スペクトルは、JEOL 社製 FT-NMR 測定装置 (400 MHz) を用いて測定した。ケミカルシフト値は δ 値 (ppm) にて

記載した。NMRに用いられる記号としては、sは一重線、dは二重線、ddは二重の二重線、dtは二重の三重線、tは三重線、qは四重線、mは多重線、brは幅広い、brsは幅広い一重線、およびJは結合定数を意味する。

[0208] 実施例 1

rac-1-[(3R, 4S)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3,2-b]ピリジン-4-イル]メタンアミン二塩酸塩
[化11]



参考例 1-1 の化合物 (461 mg)、メタノール (4.4 mL) と水 (2.2 mL) の混合物に、室温で水酸化ナトリウム (235 mg) を加えた。60℃で5時間攪拌後、水層が pH 5 になるまで 3 mol/L 塩酸を加えた。反応溶液を濃縮した後、濃縮残渣をメタノールに溶解させ、不溶物をろ過し、濃縮した。

[0209] 得られた濃縮残渣 (406 mg) のトルエン溶液 (28 mL) に、室温でトリエチルアミン (0.819 mL) とジフェニルリン酸アジド (0.842 mL) を加えた。室温で30分攪拌後、反応溶液を100℃に昇温した。100℃で1時間攪拌後、反応溶液を濃縮した。濃縮残渣とテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物に、氷冷下 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (6.66 mL) を加えた。室温で3時間攪拌後、反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル (1.28 g) を加えた。室温で15時間攪拌後、反応混合物に水 (20 mL) を加え、クロロホルム (20 mL × 3回) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製した。

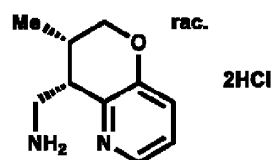
[0210] 得られた精製物 (31 mg) と酢酸エチル (1.0 mL) の混合物に、4

mol/L塩化水素-酢酸エチル（1.0 mL）を加え、室温で2時間攪拌した。その後、析出した固体をろ取し、ジエチルエーテル（1.0 mL）で洗浄し、減圧乾燥することで表題化合物（26 mg）を得た。

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ: 8.31(1H, dd, J=5.5, 1.2Hz), 7.74(1H, dd, J=8.6, 1.2Hz), 7.65(1H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 4.36(1H, dd, J=11.0, 3.1Hz), 4.21(1H, dd, J=11.0, 6.7Hz), 3.72-3.66(1H, m), 3.48-3.36(2H, m), 2.55-2.45(1H, m), 1.12(3H, d, J=7.3Hz).

[0211] 実施例 2

rac-1-[(3S, 4S)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3,2-b]ピリジン-4-イル]メタンアミン二塩酸塩
[化12]

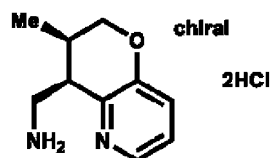


実施例 1 と同様の手法により、参考例 1-2 の化合物から表題化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ: 8.46(1H, dd, J=5.5, 1.2Hz), 8.00(1H, dd, J=7.9, 1.2Hz), 7.85(1H, dd, J=7.9, 5.5Hz), 4.40(1H, dd, J=11.6, 2.4Hz), 4.27(1H, dd, J=11.6, 3.7Hz), 3.53-3.43(3H, m), 2.50-2.40(1H, m), 1.15(3H, d, J=6.7Hz).

[0212] 実施例 3

rel-1-[(3R, 4R)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3,2-b]ピリジン-4-イル]メタンアミン二塩酸塩
[化13]



参考例5の化合物をキラルHPLCで光学分割し、第1ピークの化合物を得た。この化合物(48.0mg)の酢酸エチル溶液(1.0mL)に、室温で4mol/L塩化水素-酢酸エチル(0.43mL)を加え、室温で2時間攪拌した。その後、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することで表題化合物を得た。

[キラルHPLC条件]

Column: IC 4.6 cm x 25cm

Solvent: Hexane (90%) - IPA (10%) including diethylamine (0.1%)

Flow rate: 1.0 mL/min

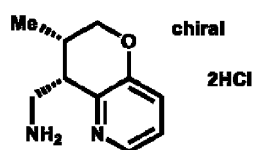
Retention time = 3.8 min (first peak)

$[\alpha]_D^{22.4} -10.4$ (c0.1, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 8.21(3H, brs), 8.21(1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 7.40(1H, brd, $J=7.9\text{Hz}$), 7.35(1H, dd, $J=7.9, 4.6\text{Hz}$), 4.20(1H, dd, $J=11.6, 3.0\text{Hz}$), 3.93(1H, dd, $J=11.3, 7.0\text{Hz}$), 3.33-3.27(1H, m), 3.18-3.11(1H, m), 2.98-2.92(1H, m), 2.23-2.15(1H, m), 1.01(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$).

[0213] 実施例4

rel-1-[(3S, 4S)-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3, 2-b]ピリジン-4-イル]メタンアミン二塩酸塩
[化14]



参考例5の化合物をキラルHPLCで光学分割し、第2ピークの化合物を得た。この化合物(44.8mg)の酢酸エチル溶液(1.0mL)に、室温で4mol/L塩化水素-酢酸エチル(0.40mL)を加え、室温で2時間攪拌した。その後、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することで表題化

合物を得た。

[キラルHPLC条件]

Column: IC 4.6 cm x 25cm

Solvent: Hexane (90%) - IPA (10%) including diethylamine (0.1 %)

Flow rate: 1.0 mL/min

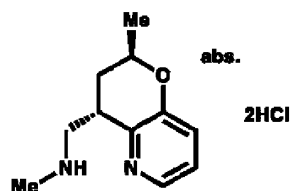
Retention time=4.5 min (second peak)

$[\alpha]_D^{22.7} +14.4$ (c0.1, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 8.21 (3H, brs), 8.21 (1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 7.40 (1H, brd, $J=7.9\text{Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=7.9, 4.6\text{Hz}$), 4.20 (1H, dd, $J=11.6, 3.0\text{Hz}$), 3.93 (1H, dd, $J=11.3, 7.0\text{Hz}$), 3.33-3.27 (1H, m), 3.18-3.11 (1H, m), 2.98-2.92 (1H, m), 2.23-2.15 (1H, m), 1.01 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$).

[0214] 実施例 5

N-メチル-1-[(2R, 4S)-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
-ピラノ[3, 2-b]ピリジン-4-イル]メタンアミン二塩酸塩
[化15]



参考例 6-1 の化合物 (203 mg, 0.728 mmol) とテトラヒドロフラン (10.0 mL) の混合物に、55% 水素化ナトリウム (95.0 mg) を氷冷下加えた。氷冷下にて30分攪拌後、ヨードメタン (0.453 mL, 7.28 mmol) を加えた。室温にて3時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL x 2回) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し

濃縮した。

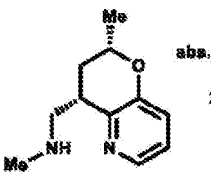
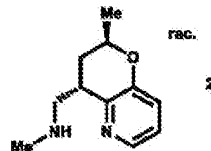
[0215] 得られた生成物（192mg）と酢酸エチル（3.0mL）の混合物に、4mol/L塩化水素－酢酸エチル（3.0mL）を氷冷下に加え、室温で2時間攪拌した。その後、析出した固体をろ取り、減圧乾燥することで表題化合物（142mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 9.56(1H, brs), 9.13(1H, brs), 8.29(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.52(1H, dd, $J=7.9, 4.9\text{Hz}$), 4.41–4.35(1H, m), 3.56–3.54(1H, m), 3.40–3.29(2H, m), 2.61(3H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 2.45–2.35(1H, m), 1.88–1.80(1H, m), 1.38(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$).

[0216] 実施例6～7

実施例5に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より、実施例6～7の化合物を得た。

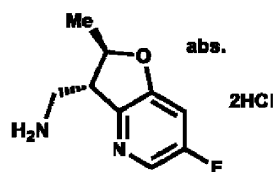
[表2]

実施例	化学構造式	機器分析データ
6		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 9.14(1H, brs), 9.02(1H, brs), 8.12(1H, t, $J=3.0\text{Hz}$), 7.28(2H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 4.36–4.28(1H, m), 3.52–3.39(2H, m), 3.18–3.09(1H, m), 2.63(3H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 2.24(1H, dd, $J=12.8, 4.9\text{Hz}$), 1.62–1.52(1H, m), 1.37(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$).
7		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 9.18(2H, brs), 8.27–8.11(1H, m), 7.51–7.22(2H, m), 4.42–4.27(1H, m), 3.73–3.17(3H, m), 2.67–2.59(3H, m), 2.36–2.15(1H, m), 1.94–1.83(1H, m), 1.40–1.33(3H, m).

[0217] 実施例8

1-[(2R, 3S)-6-フルオロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン二塩酸塩

[化16]



参考例 13 の化合物 (98 mg, 3.47 mmol) と 2-プロパノール (3.5 mL) の混合物に、4 mol/L 塩化水素-シクロペンチルメチルエーテル (2 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を濃縮した後、得られた固体を 2-プロパノールから再結晶し、表題化合物 (39.7 mg) を得た。

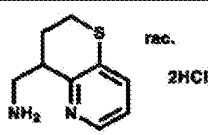
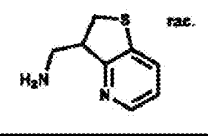
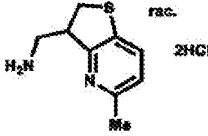
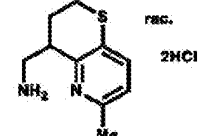
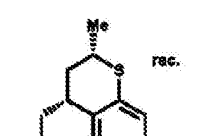
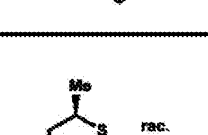
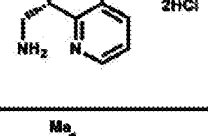
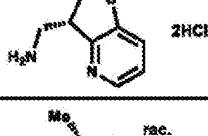
$[\alpha]_D^{25.8} +46.8$ (c0.005, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 8.12–8.02 (4H, m), 7.30–7.25 (1H, m), 5.01–4.95 (1H, m), 3.41–3.31 (1H, m), 3.22–3.08 (2H, m), 1.46 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$).

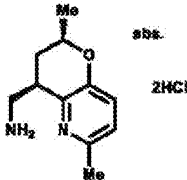
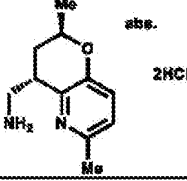
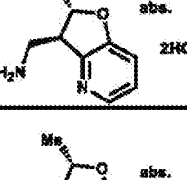
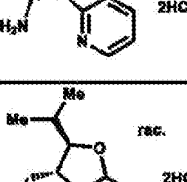
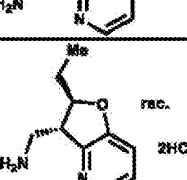
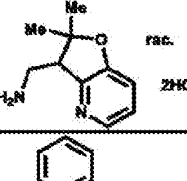
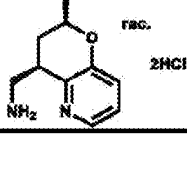
[0218] 実施例 9～25

実施例 8 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より、実施例 9～25 の化合物を得た。

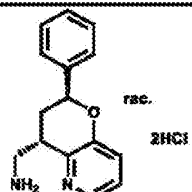
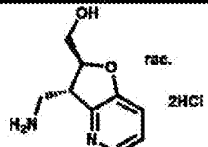
[表3-1]

実施例	化学構造式	機器分析データ
9	 rac. 2HCl	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 8.32-8.31 (1H, m), 8.23 (3H, s), 7.74-7.72 (1H, m), 7.30-7.29 (1H, m), 3.31-3.28 (2H, m), 3.18-3.08 (3H, m), 2.34-2.25 (1H, m), 2.12-2.11 (1H, m).
10	 rac.	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$), 7.40 (1H, dd, $J=7.6, 1.5\text{Hz}$), 6.95 (1H, dd, $J=7.6, 4.9\text{Hz}$), 3.49-3.40 (2H, m), 3.25-3.18 (1H, m), 3.13-3.02 (2H, m).
11	 rac. 2HCl	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 8.42 (3H, s), 7.82 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 3.96-3.88 (1H, m), 3.64 (1H, dd, $J=11.0, 8.2\text{Hz}$), 3.45 (1H, dd, $J=11.0, 7.9\text{Hz}$), 3.41-3.31 (1H, m), 3.18-3.08 (1H, m), 2.51 (3H, s).
12	 rac. 2HCl	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 8.20 (3H, s), 7.69 (1H, brs), 7.25 (1H, brs), 3.43-3.20 (2H, m), 3.17-3.02 (3H, m), 2.51 (3H, s), 2.21-2.12 (2H, m).
13	 rac.	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.18 (1H, brs), 7.30 (1H, dd, $J=7.9, 1.2\text{Hz}$), 6.91 (1H, dd, $J=7.9, 4.9\text{Hz}$), 3.49-3.40 (1H, m), 3.25-3.10 (2H, brs), 2.94-2.85 (1H, m), 2.27 (1H, ddd, $J=13.4, 4.3, 3.1\text{Hz}$), 1.75 (1H, ddd, $J=13.4, 11.9, 11.9\text{Hz}$), 1.31 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$).
14	 rac. 2HCl	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 8.30 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.15 (3H, s), 7.66 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=7.9, 4.9\text{Hz}$), 3.57-3.49 (1H, m), 3.37-3.29 (1H, m), 3.25-3.19 (1H, m), 3.16-3.09 (1H, m), 2.25 (1H, ddd, $J=14.0, 5.5, 3.7\text{Hz}$), 1.93 (1H, ddd, $J=14.0, 9.8, 4.9\text{Hz}$), 1.35 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$).
15	 rac. 2HCl	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.34 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.47-7.45 (1H, m), 3.96-3.89 (1H, m), 3.63-3.61 (1H, m), 3.41-3.35 (2H, m), 1.56 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$).
16	 rac. 2HCl	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.16-8.15 (1H, m), 7.60-7.58 (1H, m), 7.14-7.12 (1H, m), 4.07-4.00 (1H, m), 3.44-3.42 (1H, m), 3.27-3.25 (1H, m), 3.03-2.99 (1H, m), 1.31 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).

[表3-2]

17		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 8.23 (3H, brs), 7.26 (1H, brs), 7.18 (1H, d, J=7.9Hz), 4.25 (1H, ddd, J=11.0, 6.1, 1.8Hz), 3.44-3.32 (2H, m), 3.13-3.04 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.21 (1H, ddd, J=13.4, 4.3, 1.8Hz), 1.64-1.53 (1H, m), 1.35 (3H, d, J=6.1Hz).
18		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 8.27 (3H, brs), 7.53 (1H, brs), 7.37 (1H, brs), 4.37-4.26 (1H, m), 3.45-3.30 (2H, m), 3.18-3.05 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.21 (1H, brd, J=14.6Hz), 1.85-1.75 (1H, m), 1.36 (3H, d, J=6.1Hz).
19		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 8.28 (3H, s), 8.09-8.08 (1H, m), 7.27 (2H, m), 4.95-4.94 (1H, m), 3.50-3.48 (1H, m), 3.24-3.19 (2H, m), 1.48 (3H, d, J=6.7Hz).
20		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 8.13-7.99 (3H, brs), 8.04 (1H, dd, J=3.7, 2.4Hz), 7.23-7.20 (2H, m), 5.15 (1H, dq, J=9.2, 6.1Hz), 3.77 (1H, dd, J=7.9, 7.9Hz), 3.24-3.17 (2H, m), 1.34 (3H, d, J=6.1Hz).
21		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 8.35 (3H, brs), 8.09-8.08 (1H, m), 7.33-7.29 (2H, m), 4.71-4.70 (1H, m), 3.70-3.68 (1H, m), 3.23-3.16 (2H, m), 2.00-1.97 (1H, m), 0.99-0.92 (6H, m).
22		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 8.36-8.05 (4H, m), 7.35-7.25 (2H, m), 4.85-4.77 (1H, s), 3.59-3.55 (1H, m), 3.30-3.15 (2H, m), 1.85-1.70 (2H, m), 0.97 (3H, t, J=6.7Hz).
23		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 8.14 (1H, dd, J=5.2, 1.5Hz), 7.43-7.35 (2H, m), 3.65 (1H, dd, J=9.8, 5.5Hz), 3.49-3.35 (2H, m), 1.63 (3H, s), 1.45 (3H, s).
24		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 8.37-8.16 (4H, m), 7.48-7.34 (7H, m), 5.30 (1H, d, J=11.0Hz), 3.65-3.43 (2H, m), 3.12-3.06 (1H, m), 2.06-1.96 (2H, m).

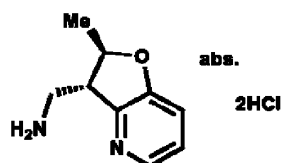
[表3-3]

25		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 8.35-8.20 (4H, m), 7.57-7.48 (3H, m), 7.44-7.34 (4H, m), 5.40-5.34 (1H, m), 3.43-3.23 (3H, m), 2.43-2.27 (2H, m).
26		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 8.10-7.95 (4H, m), 7.21-7.18 (2H, m), 4.79-4.73 (1H, m), 3.76-3.61 (3H, m), 3.30-3.12 (2H, m).

[0219] 実施例 27

1-[(2R, 3S)-2-メチル-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン二塩酸塩

[化17]



参考例37の化合物(23.6g, 79.0mmol)とメタノール(158mL)の混合物に、10%パラジウム-炭素(8.00g)を窒素雰囲気下で加えた。室温、水素雰囲気下にて5時間攪拌後、セライトろ過し、濃縮した。

濃縮残渣と2-プロパノール(158mL)の混合物に、4mol/L塩化水素-シクロペンチルメチルエーテル(43.5mL, 174mmol)を加え、室温で15分攪拌した。反応溶液を濃縮した後、得られた粗結晶を2-プロパノールとメタノールから再結晶し、表題化合物(9.57g)を得た。

$[\alpha]_D^{25.3} +37.4$ (c0.01, MeOH)

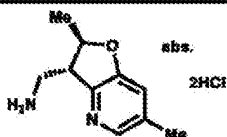
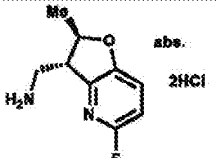
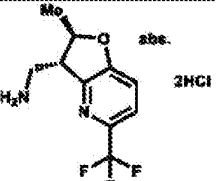
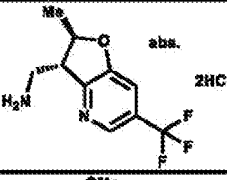
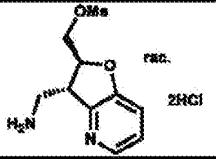
¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) δ: 8.54-8.33(3H, s), 8.11(1H, dd, J=4.6, 1.5Hz), 7.3

7(1H, dd, J=7.9, 1.5Hz), 7.33(1H, dd, J=7.9, 4.6Hz), 5.03(1H, dq, J=6.7, 6.1Hz),
3.60-3.57(1H, m), 3.32-3.29(1H, m), 3.21-3.16(1H, m), 1.47(3H, d, J=6.1Hz).

[0220] 実施例 28～32

実施例 27 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より、実施例 28～32 の化合物を得た。

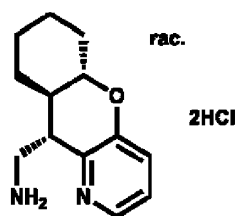
[表4]

実施例	化学構造式	機器分析データ
28		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 8.18(3H, brs), 7.93(1H, s), 7.12(1H, s), 4.94-4.86(1H, m), 3.44-3.36(1H, m), 3.26-3.16(1H, m), 3.16-3.07(1H, m), 2.26(3H, s), 1.44(3H, d, J=6.1Hz).
29		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 8.21(3H, s), 7.39(1H, dd, J=8.8, 6.4Hz), 6.97(1H, brd, J=8.8Hz), 4.97(1H, dq, J=6.4, 6.1Hz), 3.45-3.39(1H, m), 3.17(1H, d, J=12.8, 5.5Hz), 3.11(1H, dd, J=12.8, 8.2Hz), 1.45(3H, d, J=6.1Hz).
30		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 8.13(3H, s), 7.71(1H, d, J=7.9Hz), 7.39(1H, d, J=7.9Hz), 5.07(1H, dq, J=6.7, 6.7Hz), 3.54-3.48(1H, m), 3.26(1H, dd, J=13.1, 4.9Hz), 3.19(1H, dd, J=13.1, 8.8Hz), 1.50(3H, d, J=6.7Hz).
31		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-D ₆) δ: 8.42(1H, brs), 8.24(3H, s), 7.62(1H, d, J=1.8Hz), 5.04(1H, dq, J=6.1, 6.4Hz), 3.57-3.50(1H, m), 3.30-3.16(2H, m), 1.50(3H, d, J=6.1Hz).
32		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 8.26(1H, dd, J=5.5, 1.2Hz), 7.69-7.60(2H, m), 5.06(1H, dd, J=11.0, 4.9Hz), 4.11-4.03(1H, m), 3.81-3.70(2H, m), 3.58(1H, dd, J=13.4, 5.5Hz), 3.47-3.39(4H, m).

[0221] 実施例 33

rac-1-[(5aS, 9aR, 10S)-6, 7, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-5aH-[1]ベンゾピラノ[3, 2-b]ピリジン-10-イル]メタンアミンニ塩酸塩

[化18]



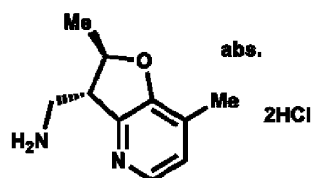
参考例50の化合物（123mg，0.497mmol）のトルエン溶液（7.1mL）に、トリエチルアミン（0.208mL，1.49mmol）とジフェニルリン酸アジド（0.214mL，0.995mmol）を加え、室温で30分間攪拌した。90℃で1時間攪拌後、反応混合物に氷冷下5mol/L水酸化ナトリウム水溶液（1.69mL）を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応混合物に6mol/L塩酸をpH2になるまで加え、濃縮した。濃縮残渣にメタノールを加え、不溶物をろ過により除去した後、濃縮した。残渣のクロロホルム溶液（10mL）にトリエチルアミン（0.208mL，1.49mmol）と二炭酸ジ-tert-ブチル（0.346mL，1.49mmol）を加えた。室温で1時間攪拌後、反応混合物に水（30mL）を加え、クロロホルム（30mL×2回）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製した。得られた生成物の酢酸エチル溶液（1.0mL）に、4mol/L塩化水素－酢酸エチル（1.0mL）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合を濃縮した後、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で分離精製し、表題化合物（13mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.06(1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 7.03(1H, dd, $J=8.6, 1.5\text{Hz}$), 6.99(1H, dd, $J=8.6, 4.6\text{Hz}$), 3.62(1H, dt, $J=10.5, 4.5\text{Hz}$), 3.50(1H, dd, $J=12.5, 3.1\text{Hz}$), 2.90(1H, dd, $J=12.5, 6.4\text{Hz}$), 2.86(2H, brs), 2.68(1H, ddd, $J=11.0, 6.1, 3.1\text{Hz}$), 2.17–2.08(2H, m), 1.84–1.79(1H, m), 1.74–1.68(1H, m), 1.59(1H, ddd, $J=10.4, 10.4, 3.1\text{Hz}$), 1.47–1.18(4H, m), 1.02(1H, ddd, $J=12.5, 12.5, 3.7\text{Hz}$).

[0222] 実施例 3 4

1-[(2R, 3S)-2, 7-ジメチル-2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン二塩酸塩

[化19]



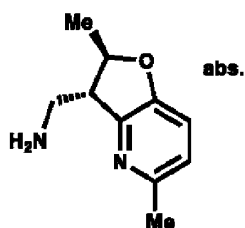
実施例 3 3 と同様の手法により、参考例 5 1 の化合物から表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ : 8.45 (3H, brs), 8.10 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 5.10 (1H, dq, $J=6.7, 6.7\text{Hz}$), 3.74-3.67 (1H, m), 3.43-3.37 (1H, m), 3.27-3.18 (1H, m), 2.25 (3H, s), 1.49 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$).

[0223] 実施例 3 5

1-[(2R, 3S)-2, 5-ジメチル-2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン

[化20]



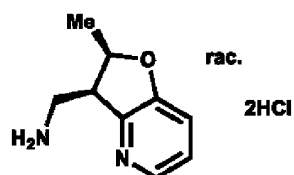
参考例 5 2 の化合物 (24.4 mg, 0.0878 mmol) の酢酸エチル溶液 (1.0 mL) に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル (1.0 mL) を加えた。室温で 2 時間攪拌後、析出した固体をろ取して乾燥した。得られた固体 (20 mg) のクロロホルム懸濁液 (1.0 mL) に、トリエチルアミン (0.039 mL, 0.279 mmol) とトリフルオロ酢酸無水物 (0.013 mL, 0.096 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。

反応混合物に水（30 mL）を加え、クロロホルム（30 mL × 2回）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製した。得られた生成物、メタノール（0.9 mL）と水（0.1 mL）の混合物に炭酸カリウム（55.0 mg, 0.398 mmol）を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合物に水（30 mL）を加え、クロロホルム（30 mL × 2回）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で分離精製し、表題化合物（8.2 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 6.85 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.65–4.58 (1H, dq, $J=6.1, 6.1\text{Hz}$), 3.03–2.99 (3H, m), 2.40 (3H, s), 2.10 (2H, s), 1.43 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$).

[0224] 実施例 36

rac-1-[(2R, 3R)-2-メチル-2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン二塩酸塩
[化21]



参考例38の10:1のジアステレオマー混合物（1.66 g, 8.59 mmol）のトルエン溶液（57.3 mL）に、室温でトリエチルアミン（3.59 mL, 25.8 mmol）とジフェニルリン酸アジド（3.69 mL, 17.2 mmol）を加え、室温で30分攪拌した。90℃で1時間攪拌後、反応混合物に氷冷下5 mL/L 水酸化ナトリウム水溶液（29.2 mL）を滴下した。反応混合物を2時間かけて室温へ昇温した後、水層がpH 5になるまで6 mL/L 塩酸を加えた。反応混合物を濃縮した後、濃縮残渣をメタノールに溶解させ、不溶物をろ過し、濃縮した。続いて、濃

縮残渣とクロロホルム（１００ｍＬ）の混合物に、トリエチルアミン（３．５９ｍＬ，２５．８ｍｍｏｌ）と二炭酸ジｔｅｒｔ－ブチル（５．６３ｇ，２５．８ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１時間攪拌した後、反応混合物に水（１００ｍＬ）を加え、クロロホルム（５０ｍＬ×２回）で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製した。得られた生成物の一部（１００ｍｇ）を、さらに逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー（水／アセトニトリル／トリフルオロ酢酸）で分離精製し得た。

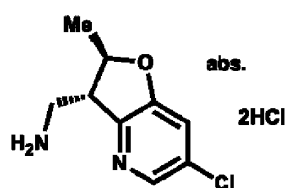
[0225] 得られた生成物（１０ｍｇ）と酢酸エチル（１．０ｍＬ）の混合物に、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル（０．１ｍＬ）を加え、室温で１時間攪拌した。その後、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することで表題化合物（７．０ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ : 8.13–7.99 (3H, brs), 8.04 (1H, dd, $J=3.7, 2.4\text{Hz}$), 7.23–7.20 (2H, m), 5.15 (1H, dq, $J=9.2, 6.1\text{Hz}$), 3.77 (1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{Hz}$), 3.24–3.17 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$).

[0226] 実施例 37

１－[(2R, 3S)－6－クロロ－2－メチル－2, 3－ジヒドロフロ[3, 2－b]ピリジン－3－イル]メタンアミン二塩酸塩

[化22]



参考例 53 の化合物（３４２ｍｇ，１．５０ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（２．２ｍＬ）に、室温でトリエチルアミン（０．３１４ｍＬ，２．２５ｍｍｏｌ）とジフェニルリン酸アジド（０．３８８ｍＬ，１．８０ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分攪拌した。９０℃で１時間攪拌後、反応混合物に氷冷下５ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（５．１１ｍＬ）を滴下した。反応

混合物を2時間かけて室温へ昇温した後、水層がpH5になるまで6mol/L塩酸を加えた。反応混合物を濃縮した後、濃縮残渣をメタノールに溶解させ、不溶物をろ過し、濃縮した。続いて、濃縮残渣とクロロホルム(2.2mL)の混合物に、トリエチルアミン(0.628mL, 4.51mmol)と二炭酸ジtert-ブチル(984mg, 4.51mmol)を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応混合物に水(4.0mL)を加え、クロロホルム(4mL×2回)で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で分離精製した。

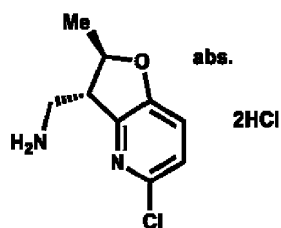
[0227] 得られた化合物(219mg)と2-プロパノール(1.5mL)の混合物に、4mol/L塩化水素-シクロペンチルメチルエーテル(1.83mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を濃縮した後、得られた粗結晶を2-プロパノールとメタノールから再結晶し、表題化合物(66mg)を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) δ: 8.14(3H, brs), 8.08(1H, d, J=1.8Hz), 7.44(1H, d, J=1.8Hz), 4.97(1H, dq, J=6.1, 6.1Hz), 3.43-3.38(1H, m), 3.23-3.11(2H, m), 1.47(3H, d, J=6.1Hz).

[0228] 実施例38

1-[(2R, 3S)-5-クロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン二塩酸塩

[化23]



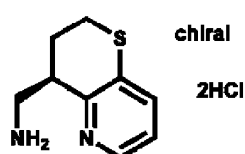
実施例37と同様の手法により、参考例54の化合物から表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ : 8.11 (3H, brs), 7.29 (2H, s), 5.01–4.92 (1H, m), 3.47–3.39 (1H, m), 3.20 (1H, dd, $J=13.1, 5.2\text{Hz}$), 3.14 (1H, dd, $J=13.1, 8.2\text{Hz}$), 1.45 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$).

[0229] 実施例 3 9

rel-1-[(4R)-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン-4-イル]メタンアミン二塩酸塩

[化24]



参考例 15 の化合物をキラル HPLC で光学分割し、第 1 ピークの化合物を得た。この化合物 (20.0 mg, 0.0713 mmol) の酢酸エチル溶液 (1.0 mL) に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル (0.178 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。その後、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することで表題化合物 (12 mg) を得た。

[キラル HPLC 条件]

Column: IC

Solvent: Hexane (90%) - IPA (10%) including diethylamine (0.1%)

Flow rate: 1.0 mL/min

Retention time = 7.7 min (first peak)

$[\alpha]_D^{24.0}$ -34.5 (c0.1, MeOH)

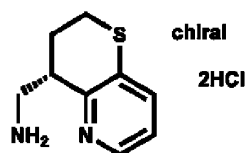
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ : 8.27 (1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 8.13 (3H, brs), 7.65 (1H, dd, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=7.9, 4.6\text{Hz}$), 3.32–3.19 (2H, m), 3.16–3.07 (3H, m), 2.32–2.22 (1H, m), 2.09–2.00 (1H, m).

[0230] 実施例 4 0

rel-1-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-

b] ピリジン-4-イル] メタンアミン二塩酸塩

[化25]



参考例 15 の化合物をキラル HPLC で光学分割し、第 2 ピークの化合物を得た。その後、実施例 39 と同様の手法により、表題化合物を得た。

[キラル HPLC 条件]

Column: IC

Solvent: Hexane (90%) - IPA (10%) including diethylamine (0.1 %)

Flow rate: 1.0 mL/min

Retention time = 9.2 min (second peak)

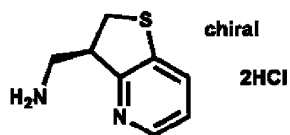
$[\alpha]_D^{24.3} +22.6$ (c0.1, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 8.27 (1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 8.13 (3H, brs), 7.65 (1H, dd, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=7.9, 4.6\text{Hz}$), 3.32-3.19 (2H, m), 3.16-3.07 (3H, m), 2.32-2.22 (1H, m), 2.09-2.00 (1H, m).

[0231] 実施例 4.1

rel-1-[(3R)-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-b]ピリジン-3-イル] メタンアミン二塩酸塩

[化26]



参考例 18 の化合物をキラル HPLC で光学分割し、第 1 ピークの化合物を得た。その後、実施例 39 と同様の手法により、表題化合物を得た。

[キラルHPLC条件]

Column: IC

Solvent: Hexane (90%) - IPA (10%)

Flow rate: 1.0 mL/min

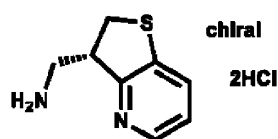
Retention time = 7.67 min (first peak)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 8.32(3H, brs), 8.24-8.24(1H, m), 7.80-7.78(1H, m), 7.26-7.24(1H, m), 3.84-3.81(1H, m), 3.64-3.57(1H, m), 3.40-3.34(2H, m), 3.17-3.10(1H, m).

[0232] 実施例 4 2

rel-1-[(3S)-2, 3-ジヒドロチエノ[3, 2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン二塩酸塩

[化27]



参考例 18 の化合物をキラル HPLC で光学分割し、第 2 ピークの化合物を得た。その後、実施例 39 と同様の手法により、表題化合物を得た。

[キラルHPLC条件]

Column: IC

Solvent: Hexane (90%) - IPA (10%)

Flow rate: 1.0 mL/min

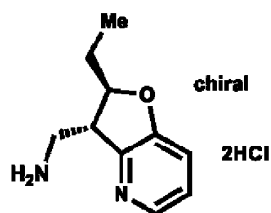
Retention time = 9.19 min (second peak)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 8.24-8.23(1H, m), 8.21(3H, brs), 7.76(1H, d, J=7.3Hz), 7.24-7.22(1H, m), 3.80-3.78(1H, m), 3.62-3.59(1H, m), 3.38-3.35(2H, m), 3.17-3.11(1H, m).

[0233] 実施例 4 3

rel-1-[(2R, 3S)-2-エチル-2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン二塩酸塩

[化28]



参考例 33 の化合物をキラル HPLC で光学分割し、第 1 ピークの化合物を得た。その後、実施例 39 と同様の手法により、表題化合物を得た。

[キラル HPLC 条件]

Column: IC

Solvent: Hexane (95%) including diethylamine (0.1%) - IPA (5%) including diethylamine (0.1%)

Flow rate: 1.0 mL/min

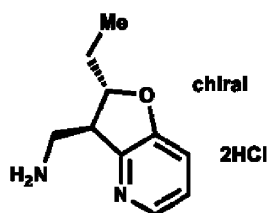
Retention time = 9.72 min (first peak)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 8.11-8.03(4H, m), 7.25-7.15(2H, m), 4.76-4.66(1H, m), 3.53-3.44(1H, s), 3.25-3.10(2H, m), 1.85-1.67(2H, m), 0.99(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0234] 実施例 44

rel-1-[(2S, 3R)-2-エチル-2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン二塩酸塩

[化29]



参考例 33 の化合物をキラル HPLC で光学分割し、第 2 ピークの化合物を得た。その後、実施例 39 と同様の手法により、表題化合物を得た。

[キラルHPLC条件]

Column: IC

Solvent: Hexane (95%) including diethylamine (0.1%) - IPA (5%) including diethylamine (0.1%)

Flow rate: 1.0 mL/min

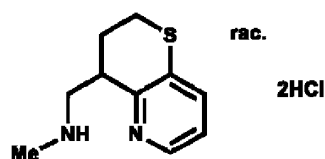
Retention time = 12.64 min (second peak)

¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) δ: 8.30-8.02(4H, m), 7.24-7.19(2H, m), 4.75-4.65(1H, s), 3.53-3.48(1H, m), 3.23-3.13(2H, m), 1.81-1.70(2H, m), 0.97(3H, t, J=6.7Hz).

[0235] 実施例 4 5

rac-1-(3, 4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3, 2-b]ピリジン-4-イル)-N-メチルメタンアミン二塩酸塩

[化30]



参考例 15 の化合物 (244 mg, 0.870 mmol) と N, N-ジメチルホルムアミド (2.2 mL) の混合物に、55% 水素化ナトリウム (144 mg) を氷冷下加えた。氷冷下にて 10 分攪拌後、ヨードメタン (0.544 mL, 8.70 mmol) を加えた。室温にて 2 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を加え、2:1-ヘキサン/酢酸エチル (5 mL × 3 回) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製した。

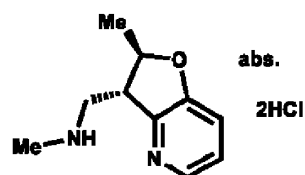
[0236] 得られた化合物 (150 mg) と酢酸エチル (1.1 mL) の混合物に、4 mmol/L 塩化水素-酢酸エチル (1.1 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。その後、析出した固体をろ取し、ジエチルエーテル (4.0 mL)

で洗浄し、減圧乾燥することで表題化合物（101mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.87(2H, brs), 8.26(1H, dd, $J=4.6, 1.2\text{Hz}$), 7.64(1H, dd, $J=7.9, 1.2\text{Hz}$), 7.24(1H, dd, $J=7.9, 4.6\text{Hz}$), 3.36–3.32(2H, m), 3.23–3.10(3H, m), 2.62(3H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 2.29–2.25(1H, m), 2.04–2.02(1H, m).

[0237] 実施例46

N-メチル-1-[(2R, 3S)-2-メチル-2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン二塩酸塩
[化31]



実施例27の化合物（10mg, 0.042mmol）とクロロホルム（0.10mL）の混合物に、トリエチルアミン（0.024mL, 0.169mmol）と二炭酸ジtert-ブチル（18mg, 0.084mmol）を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製した。

[0238] 得られた化合物（101mg, 0.382mmol）とN,N-ジメチルホルムアミド（0.764mL）の混合物に、55%水素化ナトリウム（50.0mg）を氷冷下加えた。氷冷下にて10分攪拌後、ヨードメタン（0.239mL, 3.82mmol）を加えた。室温にて1時間攪拌後、水（2mL）を加え、クロロホルム（2mL×3回）で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製した。

[0239] 得られた化合物（50mg）と酢酸エチル（1.0mL）の混合物に、4mol/L塩化水素-酢酸エチル（0.955mL）を加え、室温で2時間攪拌した。その後、析出した固体をろ取り、減圧乾燥することで表題化合物

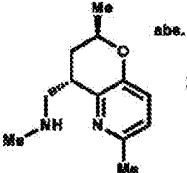
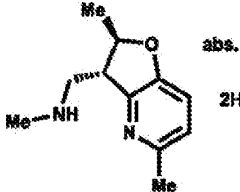
(45 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9.42(2H, brs), 8.12(1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 7.38(1H, dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 7.34(1H, dd, $J=8.5, 4.6\text{Hz}$), 5.11(1H, dq, $J=6.7, 6.1\text{Hz}$), 3.72-3.67(1H, m), 3.42-3.25(2H, m), 2.59(3H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 1.48(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$).

[0240] 実施例 47 ~ 48

実施例 46 に記載の方法に準じ、対応する実施例の化合物より、実施例 47 ~ 48 の化合物を得た。

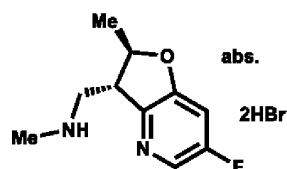
[表5]

実施例	化学構造式	機器分析データ
47		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.99(2H, brs), 7.49(1H, brs), 7.33(1H, brs), 4.37-4.27(1H, m), 3.49-3.34(2H, m), 3.34-3.22(1H, m), 2.85(3H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 2.51(3H, s), 2.33-2.22(1H, m), 1.86-1.76(1H, m), 1.36(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$).
48		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 6.88(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.84(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.68(1H, dq, $J=6.4, 6.1\text{Hz}$), 3.15(1H, dt, $J=6.7, 6.4\text{Hz}$), 2.96(1H, dd, $J=11.6, 6.7\text{Hz}$), 2.87(1H, dd, $J=11.6, 6.7\text{Hz}$), 2.47(3H, s), 2.44(3H, s), 1.47(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$).

[0241] 実施例 49

1-[(2R, 3S)-6-フルオロ-2-メチル-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-3-イル]-N-メチルメタンアミンニ臭化水素酸塩

[化32]



参考例 55 の化合物 (39.5 g, 120 mmol) と 30% 臭化

水素酸／酢酸（１１７ mL）の混合物を室温で３時間攪拌した。その後、混合物を濃縮した。濃縮残渣に酢酸エチルを加え、攪拌後、固体をろ取した。得られた固体とエタノール（２１１ mL）の混合物を７５℃で加熱攪拌し、固体がすべて溶解したことを確認した後、６０℃まで冷却し、固体の析出を確認後、ヘキサン（６３３ mL）を滴下した。その後、混合物を徐々に０℃まで冷却し、固体をろ取し、０℃で冷却したヘキサン／エタノール＝９／１（６０ mL）で洗浄し、乾燥することで、表題化合物（３４．２ g）を得た。

$[\alpha]_D^{23.7} +33.4$ (c0.01, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 8.62(3H, brs), 8.04(1H, dd, $J=2.4, 1.2\text{Hz}$), 7.30(1H, dd, $J=9.8, 2.4\text{Hz}$), 5.04-4.96(1H, m), 3.51-3.43(1H, m), 3.35-3.22(2H, m), 2.64(3H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 1.48(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$).

[0242] 実施例 50～51

実施例 46 に記載の方法に準じ、対応する実施例の化合物より、実施例 50～51 の化合物を得た。

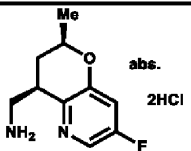
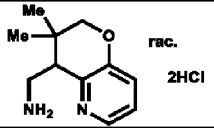
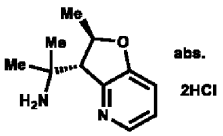
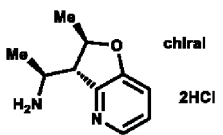
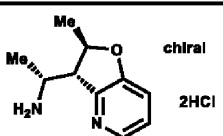
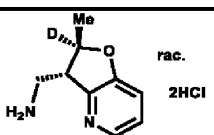
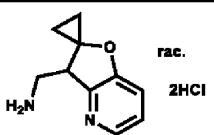
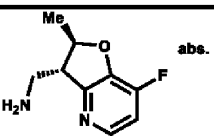
[表6]

実施例	化学構造式	機器分析データ
50		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 8.85(3H, brs), 8.10-8.08(1H, m), 7.47-7.44(1H, m), 5.09-4.92(1H, m), 3.33-3.21(2H, m), 2.67-2.58(4H, m), 1.47(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$).
51		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.27(1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 5.32-5.25(1H, m), 4.12-4.05(1H, m), 3.65-3.52(2H, m), 2.83(3H, s), 2.48(3H, s), 1.62(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$).

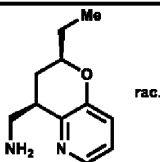
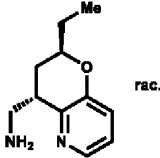
[0243] 実施例 52～61

実施例 27 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より、実施例 52～61 の化合物を得た。

[表7-1]

実施例	化学構造式	機器分析データ
5 2		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (1H, d, J=2.4Hz), 7.08 (1H, dd, J=9.6, 2.4Hz), 4.43–4.34 (1H, m), 3.40–3.22 (3H, m), 2.28–2.19 (1H, m), 1.67–1.58 (1H, m), 1.46 (3H, d, J=7.0Hz).
5 3		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.29–8.18 (1H, m), 7.51–7.43 (2H, m), 4.01–3.92 (2H, m), 3.51–3.40 (1H, m), 3.21–3.12 (2H, m), 1.12 (3H, s), 1.03 (3H, s).
5 4		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.36 (1H, dd, J=5.5, 1.2Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.5, 1.2Hz), 7.77 (1H, dd, J=8.5, 5.5Hz), 5.36 (1H, dq, J=6.1, 3.0Hz), 3.78 (1H, d, J=3.0Hz), 1.52 (3H, d, J=6.1Hz), 1.47 (3H, s), 1.43 (3H, s).
5 5		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.25 (3H, br s), 8.09 (1H, dd, J=3.7, 2.4Hz), 7.28–7.24 (2H, m), 5.01 (1H, dq, J=6.1, 6.1Hz), 3.60 (1H, dq, J=6.7, 5.8Hz), 3.41 (1H, dd, J=6.1, 5.8Hz), 1.41 (3H, d, J=6.1Hz), 1.23 (3H, d, J=6.7Hz).
5 6		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.30 (3H, br s), 8.07 (1H, dd, J=3.0, 3.0Hz), 7.28–7.22 (2H, m), 5.06–4.96 (1H, m), 3.65–3.56 (1H, m), 3.44–3.36 (1H, m), 1.43 (3H, d, J=6.7Hz), 1.10 (3H, d, J=6.7Hz).
5 7		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.29 (3H, s), 8.08–8.07 (1H, m), 7.30–7.24 (2H, m), 3.50–3.48 (1H, m), 3.27–3.24 (1H, m), 3.17–3.14 (1H, m), 1.47 (3H, s).
5 8		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.28 (1H, dd, J=3.4, 3.4Hz), 7.54 (2H, d, J=3.7Hz), 3.95–3.93 (1H, m), 3.43–3.40 (1H, m), 3.35–3.28 (1H, m), 1.33–1.26 (2H, m), 1.23–1.17 (1H, m), 0.94–0.89 (1H, m).
5 9		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, dd, J=6.4, 6.4Hz), 6.88 (1H, dd, J=10.4, 6.4Hz), 4.83 (1H, dq, J=6.1, 6.1Hz), 3.18–3.05 (3H, m), 1.57 (3H, d, J=6.1Hz).

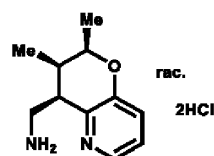
[表7-2]

6 0		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ : 8.10-8.09 (1H, m), 7.23-7.23 (2H, m), 4.13-4.10 (1H, m), 3.23-3.20 (3H, m), 2.23-2.18 (1H, m), 1.84-1.74 (2H, m), 1.61-1.58 (1H, m), 1.10-1.08 (3H, m).
6 1		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ : 8.13-8.10 (1H, m), 7.27-7.23 (2H, m), 4.12-4.09 (1H, m), 3.29-3.13 (3H, m), 2.04-2.02 (2H, m), 1.78-1.69 (2H, m), 1.09-1.07 (3H, m).

[0244] 実施例 6 2

rac-1-[(2R, 3R, 4R)-2, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3, 2-b]ピリジン-4-イル]メタンアミン二塩酸塩

[化33]



参考例 88-1 の化合物 (120 mg, 0.368 mmol) のメタノール溶液 (1.2 mL) に、10% パラジウム-炭素 (60 mg) を加えた。室温、水素雰囲気下にて 4 時間攪拌後、セライトろ過し、濃縮した。濃縮残渣に 4 mol/L 塩酸-酢酸エチル (0.5 mL) を加え、ジエチルエーテルでトリチレーションし、表題化合物の塩酸塩を不純物との混合物として得た。混合物のテトラヒドロフラン懸濁液 (3.68 mL) にトリエチルアミン (0.154 mL) と二炭酸ジtert-ブチル (96 mg) を加えた。室温で 2 時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、精製物 (38.7 mg) を得た。この精製物 (38.7 mg) の酢酸エチル溶液 (0.4 mL) に、4 mo

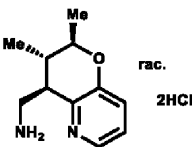
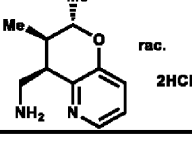
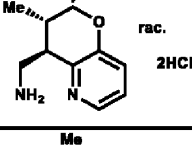
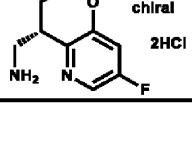
l / L 塩酸-酢酸エチル (0.331 mL) を加えた。室温で2時間攪拌後、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することで表題化合物 (24.2 mg) の塩酸塩を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.31-8.26 (1H, m), 7.75-7.60 (2H, m), 4.57-4.54 (1H, m), 3.80-3.76 (2H, m), 3.36-3.33 (1H, m), 2.33 (1H, s), 1.48-1.47 (3H, m), 0.92-0.89 (3H, m).

[0245] 実施例 6.3 ~ 6.6

実施例 6.2 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より、実施例 6.3 ~ 6.6 の化合物を得た。

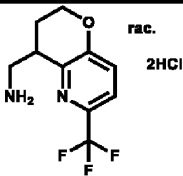
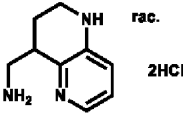
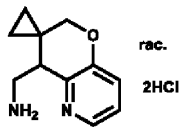
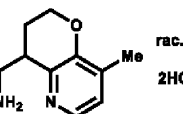
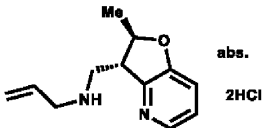
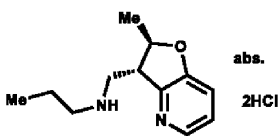
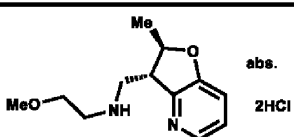
[表8]

実施例	化学構造式	機器分析データ
6.3		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.24-8.22 (1H, m), 7.49-7.47 (1H, m), 7.44-7.42 (1H, m), 3.98-3.95 (1H, m), 3.64-3.60 (1H, m), 3.26-3.22 (1H, m), 3.06-3.00 (1H, m), 1.76-1.73 (1H, m), 1.48 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.17 (3H, d, J=6.1 Hz).
6.4		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.22-8.20 (4H, m), 7.41-7.38 (2H, m), 4.31-4.30 (1H, m), 3.43-3.40 (1H, m), 3.29-3.26 (1H, m), 3.15-3.13 (1H, m), 2.16-2.14 (1H, m), 1.28 (3H, d, J=6.1 Hz), 0.93 (3H, d, J=7.3 Hz).
6.5		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.43-8.42 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.79-7.77 (1H, m), 4.50-4.48 (1H, m), 3.48-3.45 (1H, m), 3.42-3.40 (1H, m), 3.36-3.35 (1H, m), 2.29-2.27 (1H, m), 1.48 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.02 (3H, d, J=6.7 Hz).
6.6		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.13 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.19 (1H, dd, J=9.8, 2.4 Hz), 4.43-4.39 (1H, m), 3.30-3.25 (3H, m), 2.09-1.97 (2H, m), 1.43 (3H, d, J=7.0 Hz).

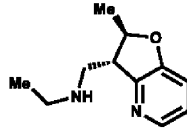
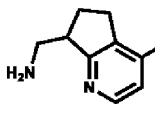
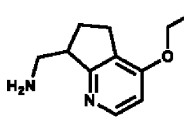
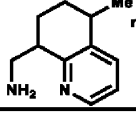
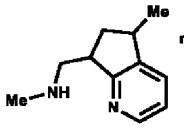
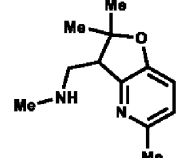
[0246] 実施例 6.7 ~ 7.9

実施例 8 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より、実施例 6.7 ~ 7.9 の化合物を得た。

[表9-1]

実施例	化学構造式	機器分析データ
67		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9.15–8.85 (2H, m), 7.53–7.47 (1H, m), 7.33–7.26 (1H, m), 4.52–4.42 (1H, m), 4.30–4.19 (1H, m), 3.82–3.52 (2H, m), 3.40–3.23 (1H, m), 2.59–2.26 (1H, m), 2.05–1.85 (1H, m).
68		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ : 8.34 (3H, br s), 7.88 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.48–7.46 (2H, m), 3.70–3.50 (2H, brs), 3.28–3.19 (3H, m), 3.16–3.06 (1H, m), 2.09–1.99 (1H, m), 1.87–1.77 (1H, m).
69		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ : 7.81 (3H, br s), 7.78 (1H, dd, $J=4.9, 2.4\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=8.5, 4.9\text{Hz}$), 4.01 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 3.08 (1H, dd, $J=11.6, 1.2\text{Hz}$), 2.83–2.77 (2H, m), 2.31 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.61–0.56 (1H, m), 0.30–0.25 (1H, m), 0.16–0.11 (1H, m), 0.04–0.02 (1H, m).
70		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.27 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 4.58–4.51 (1H, m), 4.46–4.38 (1H, m), 3.72–3.64 (1H, m), 3.57–3.50 (1H, m), 3.40–3.37 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.36–2.18 (2H, m).
71		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.20–8.19 (1H, m), 7.49–7.48 (2H, m), 6.05–5.95 (1H, m), 5.63–5.54 (2H, m), 4.98–4.93 (1H, m), 3.79 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 3.73–3.71 (1H, m), 3.48–3.46 (2H, m), 1.58 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$).
72		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ : 8.79 (2H, s), 7.98–7.97 (1H, m), 7.15–7.12 (2H, m), 4.87–4.86 (1H, m), 3.46–3.44 (1H, m), 3.22–3.16 (2H, m), 2.89–2.83 (2H, m), 1.61–1.57 (2H, m), 1.39 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 0.84 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
73		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ : 9.12 (2H, s), 8.06–8.05 (1H, m), 7.26–7.21 (2H, m), 5.02–4.95 (1H, m), 3.70–3.64 (2H, m), 3.62–3.56 (1H, m), 3.34–3.20 (7H, m), 1.46 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$).

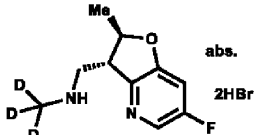
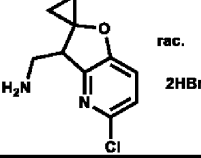
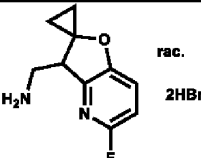
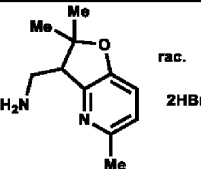
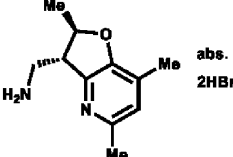
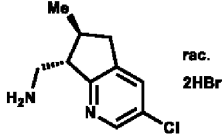
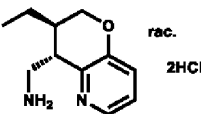
[表9-2]

7 4		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-D ₆) δ : 8.99 (2H, s), 8.07-8.06 (1H, m), 7.25-7.23 (2H, m), 5.00-4.99 (1H, m), 3.56-3.53 (1H, m), 3.30-3.23 (2H, m), 3.05-2.99 (2H, m), 1.47 (3H, d, J=6.1Hz), 1.25-1.23 (3H, m).
7 5		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-D ₆) δ : 8.34 (1H, d, J=5.5Hz), 8.02 (3H, s), 7.39 (1H, d, J=5.5Hz), 3.52-3.50 (1H, m), 3.30-3.24 (1H, m), 3.05-2.88 (3H, m), 2.38-2.35 (1H, m), 1.90-1.87 (1H, m).
7 6		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ : 8.55 (1H, d, J=6.7Hz), 7.46 (1H, d, J=7.3Hz), 4.47-4.45 (2H, m), 3.93 (1H, brs), 3.61-3.53 (1H, m), 3.26-3.19 (1H, m), 3.12-3.03 (2H, m), 2.61-2.58 (1H, m), 2.20-2.19 (1H, m), 1.52-1.50 (3H, m).
7 7		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-D ₆) δ : 8.56-8.51 (1H, m), 8.28 (3H, brs), 8.09 (1H, brs), 7.58 (1H, brs), 3.41-3.30 (2H, m), 3.17-2.97 (2H, m), 2.08-1.44 (4H, m), 1.30-1.26 (3H, m).
7 8		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-D ₆) δ : 9.10 (2H, brs), 8.46 (1H, d, J=4.9Hz), 7.93 (1H, d, J=7.3Hz), 7.49-7.46 (1H, m), 3.68-3.59 (2H, m), 3.28-3.13 (2H, m), 2.68-2.62 (4H, m), 1.48 (1H, dd, J=22.3, 10.1Hz), 1.33 (3H, d, J=6.7Hz).
7 9		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ : 7.56-7.52 (2H, m), 3.88 (1H, m), 3.56-3.53 (2H, m), 3.34 (3H, s), 2.86 (3H, s), 2.65 (3H, d, J=10.0Hz), 1.63 (3H, s).

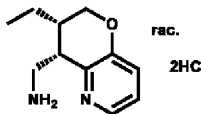
[0247] 実施例 80～87

実施例 49 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より、実施例 80～87 の化合物を得た。

[表10-1]

実施例	化学構造式	機器分析データ
80	 abs. 2HBr	$[\alpha]_D^{25.7} +36.0$ (c0.01, MeOH) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 8.57 (2H, br s), 8.04 (1H, d, J=2.4Hz), 7.31-7.29 (1H, m), 5.03-4.96 (1H, m), 3.47-3.45 (1H, m), 3.31-3.22 (2H, m), 1.48 (3H, d, J=6.1Hz).
81	 rac. 2HBr	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 7.87 (3H, s), 7.36 (2H, s), 3.69 (1H, s), 3.20-3.17 (1H, m), 3.10-3.07 (1H, m), 1.21-1.06 (3H, m), 0.84 (1H, dd, J=10.7, 5.8Hz).
82	 rac. 2HBr	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 7.89 (3H, s), 7.47-7.45 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=8.5Hz), 3.68-3.64 (1H, m), 3.20-3.14 (1H, m), 3.08-3.05 (1H, m), 1.20-1.17 (1H, m), 1.10-1.05 (2H, m), 0.84-0.81 (1H, m).
83	 rac. 2HBr	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 7.98 (3H, br s), 7.11 (1H, d, J=8.5Hz), 7.06 (1H, d, J=8.5Hz), 3.43-3.41 (1H, m), 3.30-3.20 (2H, m), 2.41 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.32 (3H, s).
84	 abs. 2HBr	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 8.15 (3H, br s), 7.35 (1H, brs), 5.09-5.07 (1H, m), 3.76-3.73 (1H, m), 3.40-3.38 (1H, m), 3.29-3.27 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.47 (3H, d, J=6.1Hz).
85	 rac. 2HBr	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.35 (1H, s), 7.72 (1H, s), 3.42-3.33 (1H, m), 3.25-3.11 (2H, m), 3.02-3.00 (1H, m), 2.72-2.60 (1H, m), 2.43-2.25 (1H, m), 1.34-1.27 (3H, m).
86	 rac. 2HCl	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.37 (1H, dd, J=5.5, 1.2Hz), 7.91 (1H, d, J=7.9Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.5, 5.5Hz), 4.44 (1H, dd, J=11.6, 3.0Hz), 4.28 (1H, dd, J=11.9, 9.4Hz), 3.86-3.79 (1H, m), 3.47-3.34 (2H, m), 2.35-2.24 (1H, m), 1.64-1.52 (1H, m), 1.51-1.38 (1H, m), 1.11 (3H, t, J=7.6Hz).

[表10-2]

87	 rac. 2HCl	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.41 (1H, d, J=4.3Hz), 7.90 (1H, d, J=7.9Hz), 7.76 (1H, dd, J=8.5, 5.5Hz), 4.42-4.31 (2H, m), 3.50-3.34 (3H, m), 2.16-2.07 (1H, m), 1.54-1.40 (2H, m), 1.08 (3H, t, J=7.3Hz).
----	--	---

[0248] 実施例 8 8

rac-1-(2-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)メタンアミン二塩酸塩

[化34]



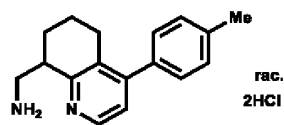
参考例 9 1 の化合物 (9 mg, 0.028 mmol) のメタノール溶液 (0.28 mL) にヒドラジン-水和物 (0.007 mL, 0.140 mmol) を室温で加えた。50℃で2時間攪拌後、反応混合物を濃縮した。濃縮残渣に1 mol/L塩酸を加え、析出した固体をろ去し、水で洗浄後、ろ液を濃縮した。濃縮残渣をジエチルエーテルで洗浄し、減圧乾燥することで表題化合物 (7 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 7.82 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.04 (3H, s), 3.35-3.24 (3H, m), 2.81-2.79 (2H, m), 2.05-2.02 (1H, m), 1.95-1.91 (1H, m), 1.84-1.83 (2H, m).

[0249] 実施例 8 9

rac-1-[4-(4-メチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル]メタンアミン二塩酸塩

[化35]



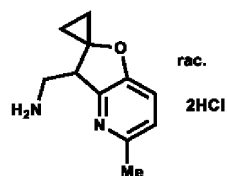
実施例 8 8 と同様の手法により、参考例 1 0 1 の化合物から表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.62 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 7.39-7.33 (4H, m), 3.67-3.64 (1H, m), 3.53-3.48 (1H, m), 3.37-3.34 (1H, m), 2.86-2.84 (2H, m)

), 2.43(3H, s), 2.19-2.11(1H, m), 2.01-1.82(3H, m).

[0250] 実施例 9 0

rac-1-(5'-メチル-3'-H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-
フロ[3, 2-b]ピリジン]-3'-イル)メタンアミン二塩酸塩
[化36]



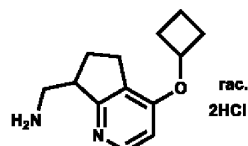
参考例 95 の化合物 (300 mg, 0.870 mmol)、炭酸セシウム (850 mg, 2.61 mmol)、トリメチルボロキシシン (0.365 mL)、トルエン (2.9 mL)、水 (1.45 mL) の混合物に、(2-ジシクロヘキシルホスフィノー2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (11) メタンスルホン酸塩 (73.6 mg, 0.087 mmol) を加えた。90℃で5時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) を加えた。酢酸エチル (30 mL × 2回) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、精製物 (128 mg) を得た。この精製物 (128 mg) に5.1 mol/L 臭化水素酸-酢酸 (0.387 mL) を氷冷下加えた。室温で2時間攪拌後、反応混合物を濃縮した。濃縮残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で分離精製した。得られた精製物の2-プロパノール溶液 (1.0 mL) に4 mol/L 塩酸-酢酸エチル (3.0 mL) を加え、析出した固体をろ取することで、表題化合物 (44.4 mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7.03-7.02(2H, m), 3.39-3.27(1H, m), 3.04-3.00(1H, m), 2.88-2.85(1H, m), 2.47(3H, s), 1.13-1.08(3H, m), 0.91-0.89(1H, m).

[0251] 実施例 9 1

rac-1-[4-(シクロブチルオキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]メタンアミン二塩酸塩

[化37]



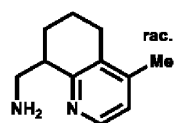
参考例100の化合物(50.0mg, 0.189mmol)、シクロブタノール(0.045mL, 0.567mmol)のトルエン溶液(1.89mL)にシアノメチレントリブチルホスホラン(0.149mL, 0.567mmol)を加えた。100℃で3時間攪拌後、反応混合物に水(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL×2回)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で分離精製した。得られた精製物に4mol/L臭化水素酸-酢酸(0.500mL)を加えた。室温で2時間攪拌後、反応混合物を濃縮した。濃縮残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(水/アセトニトリル)で分離精製した。得られた精製物の2-プロパノール溶液(1.0mL)に4mol/L塩酸-酢酸エチル(1.0mL)を加え濃縮することで、表題化合物(8.2mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.51(1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 5.14-5.07(1H, m), 3.94-3.90(1H, m), 3.59-3.56(1H, m), 3.24-3.21(1H, m), 3.16-2.98(2H, m), 2.64-2.55(3H, m), 2.27-2.21(3H, m), 1.99-1.94(1H, m), 1.86-1.78(1H, m).

[0252] 実施例92

rac-1-(4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)メタンアミン

[化38]



参考例 104 の化合物 (40.2 mg, 0.233 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1.2 mL) に、0.91 mol/L ボラン-テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液 (0.769 mL, 0.700 mmol) を氷冷下加えた。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物にメタノール (1.0 mL) を加え、さらに、濃塩酸 (1.0 mL) を加えた。50°C で 1 時間攪拌後、反応混合物に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム/メタノール=4/1 (30 mL × 2 回) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で分離精製し、表題化合物 (33.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.13 (1H, d, $J=12.8, 5.5\text{ Hz}$), 3.01 (1H, dd, $J=12.8, 6.7\text{ Hz}$), 2.90–2.84 (1H, m), 2.63 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 2.20 (3H, s), 1.98–1.74 (4H, m).

[0253] 実施例 93-1、実施例 93-2

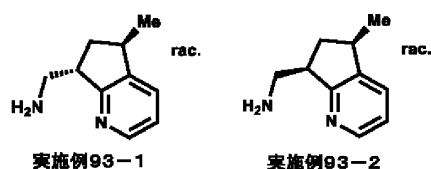
実施例 93-1

rac-1-[(5R, 7S)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]メタンアミン

実施例 93-2

rac-1-[(5R, 7R)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル]メタンアミン

[化39]

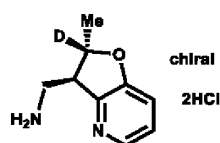


実施例 92 と同様な手法により、参考例 108 の化合物から実施例 93-1 と実施例 93-2 の 1 : 1 のジアステレオマー混合物として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.37–8.36(1H, m), 7.47–7.44(1H, m), 7.10–7.06(1H, m), 3.31–1.85(6H, m), 1.40–1.26(3H, m).

[0254] 実施例 9 4

rel-1-[(2S, 3R)-2-メチル(2- ^2H)-2,3-ジヒドロ
フロ[3,2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン二塩酸塩
[化40]



実施例 57 の化合物 (112 mg, 0.470 mmol) とトリエチルアミン (0.328 mL, 2.35 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2.4 mL) に、二炭酸ジtert-ブチル (113 mg, 0.517 mmol) を加えた。室温で 15 時間攪拌後、反応混合物に水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL × 2 回) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、精製物 (120 mg) を得た。得られた精製物をキラルHPLCで光学分割し、第 1 ピークの化合物 (48.7 mg) を得た。その後、実施例 39 と同様の手法により、表題化合物 (42.9 mg) を得た。

[キラルHPLC条件]

Column: IC

Solvent: Hexane(90%) including diethylamine (0.1%) — IPA (10%) including diethylamine (0.1%)

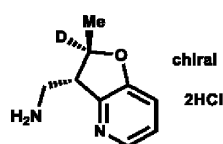
Flow rate: 1.0 mL/min

Retention time = 6.80 min (first peak)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ : 8.23(3H, s), 8.07–8.06(1H, m), 7.27–7.22(2H, m), 3.47–3.45(1H, m), 3.28–3.12(2H, m), 1.47(3H, s).

[0255] 実施例 9 5

rel-1-[(2R, 3S)-2-メチル(2-²H)-2,3-ジヒドロ
フロ[3,2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン二塩酸塩
[化41]



実施例 9 4 と同様の手法により、実施例 5 7 の化合物から B o c 体を得た後、キラル H P L C で光学分割し、第 2 ピークの化合物を得た。その後、実施例 3 9 と同様の手法により、表題化合物を得た。

[キラル HPLC 条件]

Column: IC

Solvent: Hexane (90%) including diethylamine (0.1%) — IPA (10%) including diethylamine (0.1%)

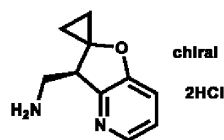
Flow rate: 1.0 mL/min

Retention time = 8.43 min (second peak)

¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) δ: 8.27(3H, s), 8.08-8.07(1H, m), 7.28-7.25(2H, m), 3.49-3.47(1H, m), 3.29-3.12(2H, m), 1.46(3H, s).

[0256] 実施例 9 6

rel-1-[(3' R)-3' H-スプロ[シクロプロパン-1, 2'-
フロ[3, 2-b]ピリジン]-3'-イル]メタンアミン二塩酸塩
[化42]



実施例 9 4 と同様の手法により、実施例 5 8 の化合物から B o c 体を得た後、キラル H P L C で光学分割し、第 1 ピークの化合物を得た。その後、実

施例 39 と同様の手法により、表題化合物を得た。

[キラルHPLC条件]

Column: IC

Solvent: Hexane (90%) – IPA (10%) including diethylamine (0.1%)

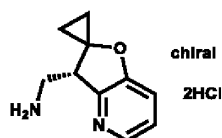
Flow rate: 1.0 mL/min

Retention time = 7.41 min (first peak)

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ: 8.34-8.34(1H, m), 7.67-7.65(2H, m), 4.06-4.04(1H, m), 3.48-3.45(1H, m), 3.37-3.33(1H, m), 1.37-1.21(3H, m), 0.95-0.93(1H, m).

[0257] 実施例 9 7

rel-1-[(3' S)-3' H-スプロ [シクロプロパン-1, 2'-
フロ [3, 2-b] ピリジン] -3' -イル] メタンアミン二塩酸塩
[化43]



実施例 9 4 と同様の手法により、実施例 5 8 の化合物から B o c 体を得た後、キラル H P L C で光学分割し、第 2 ピークの化合物を得た。その後、実施例 3 9 と同様の手法により、表題化合物を得た。

[キラルHPLC条件]

Column: IC

Solvent: Hexane (90%) – IPA (10%) including diethylamine (0.1%)

Flow rate: 1.0 mL/min

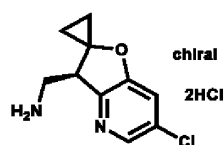
Retention time = 8.21 min (second peak)

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ: 8.34-8.34(1H, m), 7.67-7.64(2H, m), 4.05-4.04(1H, m), 3.49-3.45(1H, m), 3.38-3.33(1H, m), 1.37-1.22(3H, m), 0.95-0.93(1H, m).

[0258] 実施例 9 8

rel-1-[(3' R)-6'-クロロ-3'-H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-フロ[3, 2-b]ピリジン]-3'-イル]メタンアミン
二塩酸塩

[化44]



参考例 89 の化合物をキラル HPLC で光学分割し、第 1 ピークの化合物を得た。その後、実施例 39 と同様の手法により、表題化合物を得た。

[キラル HPLC 条件]

Column: AY-H

Solvent: Hexane (90%) – IPA (10%)

Flow rate: 1.0 mL/min

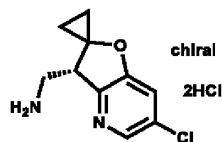
Retention time = 5.04 min (first peak)

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 8.12-8.12 (1H, m), 7.29-7.29 (1H, m), 3.70-3.69 (1H, m), 3.30-3.29 (1H, m), 3.20-3.18 (1H, m), 1.26-1.24 (1H, m), 1.20-1.08 (2H, m), 0.87-0.86 (1H, m).

[0259] 実施例 99

rel-1-[(3' S)-6'-クロロ-3'-H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-フロ[3, 2-b]ピリジン]-3'-イル]メタンアミン
二塩酸塩

[化45]



参考例 89 の化合物をキラル HPLC で光学分割し、第 2 ピークの化合物を得た。その後、実施例 39 と同様の手法により、表題化合物を得た。

[キラルHPLC条件]

Column: AY-H

Solvent: Hexane (90%) — IPA (10%)

Flow rate: 1.0 mL/min

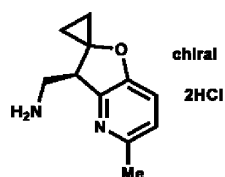
Retention time = 7.34 min (second peak)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.13 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 3.72-3.70 (1H, m), 3.34-3.27 (1H, m), 3.21-3.18 (1H, m), 1.29-1.24 (1H, m), 1.17-1.13 (2H, m), 0.90-0.86 (1H, m).

[0260] 実施例 100

rel-1-[(3'-R)-5'-メチル-3'-H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-フロ[3, 2-b]ピリジン]-3'-イル]メタンアミン二塩酸塩

[化46]



実施例94と同様の手法により、実施例90の化合物からBoc体を得た後、キラルHPLCで光学分割し、第1ピークの化合物を得た。その後、実施例39と同様の手法により、表題化合物を得た。

[キラルHPLC条件]

Column: AY-H

Solvent: Hexane (95%) — IPA (5%)

Flow rate: 1.0 mL/min

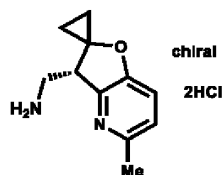
Retention time = 5.09 min (first peak)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 7.60 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 3.98-3.97 (1H, m), 3.47-3.45 (1H, m), 3.35-3.33 (1H, m), 2.67 (3H, s), 1.38-1.34 (1H, m), 1.27-1.24 (2H, m), 0.92-0.90 (1H, m).

[0261] 実施例 101

rel-1-[(3'-S)-5'-メチル-3'-H-スプロ[シクロプロパン-1,2'-フロ[3,2-b]ピリジン]-3'-イル]メタンアミン二塩酸塩

[化47]



実施例94と同様の手法により、実施例90の化合物からBoc体を得た後、キラルHPLCで光学分割し、第2ピークの化合物を得た。その後、実施例39と同様の手法により、表題化合物を得た。

[キラルHPLC条件]

Column: AY-H

Solvent: Hexane (95%) - IPA (5%)

Flow rate: 1.0 mL/min

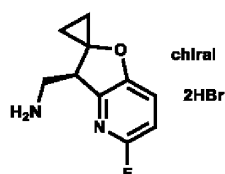
Retention time = 6.03 min (second peak)

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ: 7.49(1H, d, J=8.5Hz), 7.42(1H, d, J=9.2Hz), 3.91-3.88(1H, m), 3.45-3.41(2H, m), 2.64(3H, s), 1.29-1.21(3H, m), 0.92-0.89(1H, m).

[0262] 実施例 102

rel-1-[(3'-R)-5'-フルオロ-3'-H-スプロ[シクロプロパン-1,2'-フロ[3,2-b]ピリジン]-3'-イル]メタンアミン二臭化水素酸塩

[化48]



参考例 96 の化合物をキラル HPLC で光学分割し、第 1 ピークの化合物を得た。その後、実施例 49 と同様の手法により、表題化合物を得た。

[キラル HPLC 条件]

Column: IG

Solvent: Hexane (50%) – EtOH (50%)

Flow rate: 1.0 mL/min

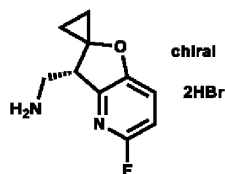
Retention time = 5.36 min (first peak)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 7.85(3H, s), 7.46(1H, dd, $J=8.8, 6.4\text{Hz}$), 7.05(1H, dd, $J=8.8, 1.5\text{Hz}$), 3.64(1H, dd, $J=8.2, 5.2\text{Hz}$), 3.17–3.15(1H, m), 3.07–3.05(1H, m), 1.19–1.05(3H, m), 0.83–0.80(1H, m).

[0263] 実施例 103

rel-1-[(3' S)-5'-フルオロ-3'-H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-フロ[3, 2-b]ピリジン]-3'-イル]メタンアミン二臭化水素酸塩

[化49]



参考例 96 の化合物をキラル HPLC で光学分割し、第 2 ピークの化合物を得た。その後、実施例 49 と同様の手法により、表題化合物を得た。

[キラル HPLC 条件]

Column: IG

Solvent: Hexane (50%) – EtOH (50%)

Flow rate: 1.0 mL/min

Retention time = 7.14 min (first peak)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 7.86(3H, s), 7.46(1H, dd, $J=8.5, 6.1\text{Hz}$), 7.04(1H, dd, $J=8.5, 1.8\text{Hz}$), 3.64(1H, dd, $J=7.9, 5.5\text{Hz}$), 3.17–3.14(1H, m), 3.07–3.04(1H, m).

m), 1.20-1.05(3H, m), 0.83-0.81(1H, m).

[0264] 実施例 104

rel-1-[(3R)-2,2,5-トリメチル-2,3-ジヒドロフロ
[3,2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン二塩酸塩

[化50]



実施例94と同様の手法により、実施例83の化合物からBoc体を得た後、キラルHPLCで光学分割し、第1ピークの化合物を得た。その後、実施例39と同様の手法により、表題化合物を得た。

[キラルHPLC条件]

Column: IC

Solvent: Hexane (95%) — IPA (5%)

Flow rate: 1.0 mL/min

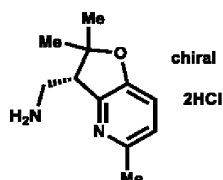
Retention time = 5.575 min (first peak)

¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) δ: 8.11(3H, brs), 7.08-7.06(2H, m), 3.44-3.42(1H, m), 3.25-3.24(2H, m), 2.41(3H, s), 1.53(3H, s), 1.32(3H, s).

[0265] 実施例 105

rel-1-[(3S)-2,2,5-トリメチル-2,3-ジヒドロフロ
[3,2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン二塩酸塩

[化51]



実施例94と同様の手法により、実施例83の化合物からBoc体を得た

後、キラルHPLCで光学分割し、第2ピークの化合物を得た。その後、実施例39と同様の手法により、表題化合物を得た。

[キラルHPLC条件]

Column: IC

Solvent: Hexane (95%) – IPA (5%)

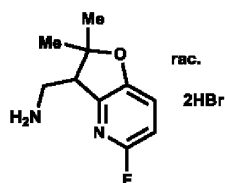
Flow rate: 1.0 mL/min

Retention time = 6.539 min (second peak)

¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) δ: 8.03(3H, brs), 7.08–7.04(2H, m), 3.42–3.40(1H, m), 3.24–3.20(2H, m), 2.40(3H, s), 1.52(3H, s), 1.32(3H, s).

[0266] 実施例106

rac-1-(5-フルオロ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)メタンアミン二臭化水素酸塩
[化52]



実施例49と同様の手法により、参考例118の化合物から表題化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) δ: 7.95(3H, brs), 7.39–7.37(1H, m), 6.99–6.97(1H, m), 3.45–3.43(1H, m), 3.21–3.18(2H, m), 1.52(3H, s), 1.36(3H, s).

[0267] 参考例1-1、参考例1-2

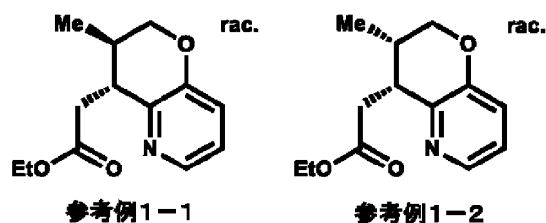
参考例1-1

rac-エチル [(3R, 4R)-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3, 2-b]ピリジン-4-イル] アセテート

参考例1-2

rac-エチル [(3S, 4R)-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3, 2-b]ピリジン-4-イル] アセテート

[化53]



参考例2の化合物（1.64g, 5.22mmol）のトルエン溶液（26.0mL）に、水素化トリブチルスズ（2.58mL, 8.87mmol）とアゾビスイソブチロニトリル（0.086g, 0.522mmol）を室温下加えた。90℃で1時間攪拌後、反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製し、表題化合物の参考例1-1（0.461g）と参考例1-2（0.624g）を得た。

参考例1-1

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.09 (1H, dd, $J=3.7, 2.4\text{Hz}$), 7.04–7.02 (2H, m), 4.24–4.15 (3H, m), 4.03 (1H, dd, $J=10.7, 4.6\text{Hz}$), 3.65 (1H, dt, $J=10.2, 4.3\text{Hz}$), 3.13 (1H, dd, $J=15.8, 6.1\text{Hz}$), 2.41 (1H, dd, $J=15.8, 8.8\text{Hz}$), 2.39–2.32 (1H, m), 1.27 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).

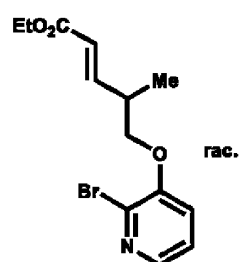
参考例1-2

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=8.2, 1.5\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=8.2, 4.6\text{Hz}$), 4.19–4.08 (3H, m), 3.85 (1H, dd, $J=11.0, 6.7\text{Hz}$), 3.10 (1H, dt, $J=8.5, 5.5\text{Hz}$), 2.93 (1H, dd, $J=16.1, 5.2\text{Hz}$), 2.67 (1H, dd, $J=16.1, 8.2\text{Hz}$), 2.11 (1H, dq, $J=13.4, 3.3\text{Hz}$), 1.23 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$).

[0268] 参考例2

rac-エチル (2E)-5-[(2-ブロモピリジン-3-イル)オキシ]-4-メチルペンタ-2-エノエイト

[化54]



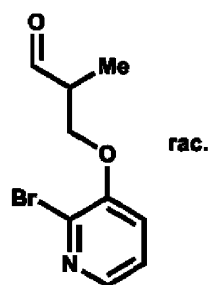
参考例3の化合物（1.72g, 7.05mmol）とトルエン（23.5mL）の混合物に、室温で（トリフェニルホスホラニリデン）酢酸エチル（2.58g, 7.40mmol）を加えた。90℃で2時間攪拌後、反応溶液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製し、表題化合物（1.64g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.98(1H, dd, $J=4.6, 1.2\text{Hz}$), 7.18(1H, dd, $J=8.2, 4.6\text{Hz}$), 7.08(1H, dd, $J=8.2, 1.2\text{Hz}$), 6.99(1H, dd, $J=15.8, 7.3\text{Hz}$), 5.95(1H, dd, $J=15.8, 1.2\text{Hz}$), 4.19(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.97(1H, dd, $J=8.8, 6.4\text{Hz}$), 3.91(1H, dd, $J=8.8, 6.4\text{Hz}$), 2.97–2.86(1H, m), 1.28(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.26(3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).

[0269] 参考例3

rac-3-[(2-ブロモピリジン-3-イル)オキシ]-2-メチルプロパナール

[化55]



参考例4の化合物（3.65g, 14.8mmol）とクロロホルム（49.4mL）の混合物に、室温でデスマーチンペルヨージナン（3.59

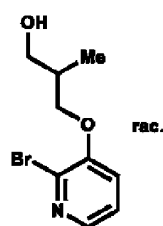
g, 8.45 mmol)を加えた。室温で1時間攪拌後、反応混合物に氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(30 mL)を加え、クロロホルム(50 mL×2回)で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で分離精製し、表題化合物(1.72 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9.83(1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 8.00(1H, dd, $J=4.9, 1.8\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=7.9, 4.9\text{Hz}$), 7.16(1H, dd, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$), 4.25(1H, dd, $J=9.1, 5.5\text{Hz}$), 4.16(1H, dd, $J=9.1, 5.5\text{Hz}$), 2.94(1H, dq, $J=7.3, 5.5\text{Hz}$), 1.35(3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).

[0270] 参考例4

rac-3-[(2-ブロモピリジン-3-イル)オキシ]-2-メチルプロパン-1-オール

[化56]



2-メチル-1,3-プロパンジオール(1.13 g, 12.6 mmol)、2-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン(2.19 g, 12.6 mmol)、トリフェニルホスフィン(3.30 g, 12.6 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(9.75 mL)の混合物に、氷冷下アゾジカルボン酸ジイソプロピル(2.45 mL, 12.6 mmol)を加えた。室温で5時間攪拌後、メタノールを加え、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で分離精製し、表題化合物(3.65 g)を得た。

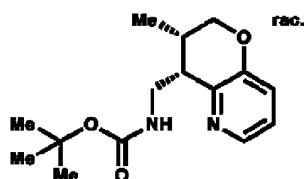
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.96(1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 7.19(1H, dd, $J=7.9, 4.6\text{Hz}$), 7.13(1H, dd, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$), 4.05(1H, dd, $J=8.8, 5.2\text{Hz}$), 3.98(1H, dd, $J=8.8, 6$

.7Hz), 3.78-3.69(2H, m), 2.32-2.21(1H, m), 1.30-1.20(1H, m), 1.07(3H, d, J=6.7 Hz).

[0271] 参考例 5

rac-tert-ブチル { [(3S, 4S) - 3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] メチル} カルバメート

[化57]



実施例 2 の化合物 (22.0 mg) のクロロホルム溶液 (1.0 mL) に、トリエチルアミン (0.049 mL) と二炭酸ジ-tert-ブチル (0.041 mL) を加えた。室温で2時間攪拌後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (20.4 mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.17(1H, dd, J=4.6, 1.5Hz), 7.30-7.15(2H, m), 5.71(1H, brs), 4.30-4.20(1H, m), 3.96-3.86(1H, m), 3.82-3.73(1H, m), 3.49-3.40(1H, m), 2.90-2.79(1H, m), 2.15-2.08(1H, m), 1.42(9H, s), 1.12(3H, d, J=6.7Hz).

[0272] 参考例 6-1、参考例 6-2

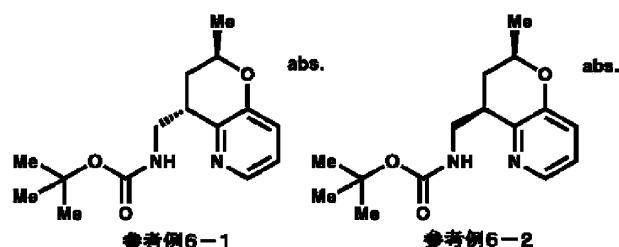
参考例 6-1

tert-ブチル { [(2R, 4S) - 2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] メチル} カルバメート

参考例 6-2

tert-ブチル { [(2R, 4R) - 2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] メチル} カルバメート

[化58]



参考例7の化合物（5.37g, 24.3mmol）、メタノール（53.9mL）と水（27.0mL）の混合物に、室温で水酸化ナトリウム（1.94g, 48.5mmol）を加えた。60℃で2時間攪拌後、反応混合物に水層がpH5になるまで3mol/L塩酸を加えた。反応溶液を濃縮した後、濃縮残渣をメタノールに溶解させ、不溶物をろ過し、濃縮した。

[0273] 得られた残渣（5.79g）のトルエン溶液（400mL）に、室温でトリエチルアミン（11.7mL, 84.0mmol）とジフェニルリン酸アジド（12.0mL, 55.9mmol）を加えた。室温で30分攪拌後、反応混合物を90℃で1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下5mol/L水酸化ナトリウム水溶液（84.0mL）を滴下した。反応混合物を2時間かけて室温へ昇温した後、6mol/L塩酸を加えてpH7にし、濃縮した。濃縮残渣をメタノールに溶解させ、不溶物をろ過し、濃縮した。濃縮残渣とクロロホルム（100mL）の混合物に、トリエチルアミン（11.7mL, 84.0mmol）と二炭酸ジtert-ブチル（18.3g, 84.0mmol）を加えた。室温で1時間攪拌後、反応混合物に水（100mL）を加え、クロロホルム（100mL×2回）で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製し、表題化合物の参考例6-1（1.32g）と参考例6-2（3.34g）を得た。

参考例6-1

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.06(1H, dd, J=4.3, 1.2Hz), 7.04(1H, dd, J=8.3, 1.2H

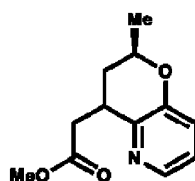
z), 6.98(1H, dd, J=8.3, 4.3Hz), 5.35(1H, brs), 4.27-4.20(1H, m), 3.56-3.50(1H, m), 3.36-3.30(1H, m), 2.94-2.88(1H, m), 1.94(1H, ddd, J=14.8, 6.0, 2.4Hz), 1.79(1H, ddd, J=14.8, 7.2, 6.4Hz), 1.38(9H, s), 1.32(3H, d, J=6.1Hz).

参考例 6 - 2

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.11(1H, dd, J=3.7, 2.4Hz), 7.07-7.06(2H, m), 5.95(1H, brs), 4.23(1H, ddd, J=11.6, 6.7, 1.6Hz), 3.79-3.73(1H, m), 3.37-3.31(1H, m), 3.16-3.08(1H, m), 2.10(1H, ddd, J=13.4, 5.5, 1.8Hz), 1.69-1.60(1H, m), 1.45(9H, s), 1.41(3H, d, J=6.7Hz).

[0274] 参考例 7

メチル [(2R)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3,2-b]ピリジン-4-イル] アセテート
[化59]



参考例 8 の化合物 (7.90 g, 26.3 mmol) のトルエン溶液 (132 mL) に、室温で水素化トリブチルスズ (11.7 mL, 44.7 mmol) とアゾビスイソブチロニトリル (0.432 g, 2.63 mmol) を加えた。90℃で1時間攪拌後、反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、3:1 のジアステレオマー混合物として表題化合物 (5.37 g) を得た。

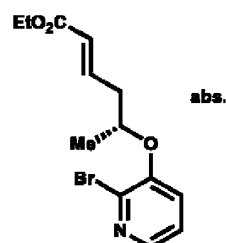
主ジアステレオマー

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.09(1H, dd, J=4.3, 1.8Hz), 7.09-7.03(2H, m), 4.27-4.18(1H, m), 3.70(3H, s), 3.53-3.45(1H, m), 3.36(1H, dd, J=16.2, 4.6Hz), 2.26(1H, ddd, J=13.4, 6.1, 1.8Hz), 2.00-1.96(1H, m), 1.64-1.53(1H, m), 1.40(3H, d, J=6.1Hz).

[0275] 参考例 8

エチル (2E, 5R) - 5 - [(2-ブロモピリジン-3-イル) オキシ]
ヘキサ-2-エノエイト

[化60]



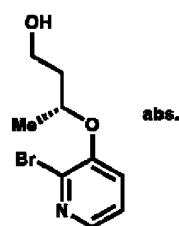
参考例9の化合物 (8.91 g, 36.2 mmol) とクロロホルム (120 mL) の混合物に、デスーマーチンペルヨージナン (21.5 g, 50.7 mmol) を氷冷下で加えた。室温で1時間攪拌後、反応混合物に氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL) と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (75 mL) を加え、クロロホルム (75 mL × 2回) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣とトルエン (100 mL) の混合物に、室温で (トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸エチル (12.7 g, 38.0 mmol) を加えた。80℃で2時間攪拌後、反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (7.90 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (1H, dd, $J=4.6, 1.8\text{ Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=7.9, 4.6\text{ Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=7.9, 1.8\text{ Hz}$), 7.02-6.94 (1H, m), 5.95-5.91 (1H, m), 4.52-4.48 (1H, m), 4.17 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.71-2.64 (1H, m), 2.60-2.53 (1H, m), 1.37 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.27 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$).

[0276] 参考例9

(3R) - 3 - [(2-ブロモピリジン-3-イル) オキシ] ブタン-1-オール

[化61]



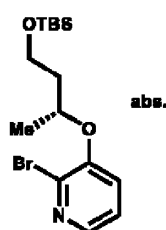
参考例10の化合物（13.5 g, 37.5 mmol）とメタノール（135 mL）の混合物に、6 mol/L塩酸（18.7 mL）を氷冷下で加えた。室温で2時間攪拌後、反応混合物に氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（250 mL）を加え、クロロホルム（150 mL×3回）で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製し、表題化合物（8.91 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (1H, dd, $J=4.0, 2.1\text{ Hz}$), 7.17-7.11 (2H, m), 4.60-4.58 (1H, m), 3.84-3.71 (2H, m), 2.01-1.83 (2H, m), 1.30 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$).

[0277] 参考例10

2-ブロモ-3-{[(2R)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ブタン-2-イル]オキシ}ピリジン

[化62]



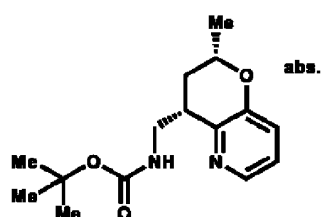
(S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-ブタノール（8.22 g, 40.2 mmol）、2-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン（7.00 g, 40.2 mmol）、トリフェニルホスフィン（11.6 g, 44.3 mmol）とテトラヒドロフラン（134 mL）の混合物に

、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（8.60 mL, 44.3 mmol）を氷冷下加えた。室温にて15時間攪拌後、反応混合物にメタノールを加え濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製し濃縮し、表題化合物（13.5 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.93 (1H, dd, $J=4.6, 1.8\text{Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J=8.2, 1.8\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=8.2, 4.6\text{Hz}$), 4.65–4.57 (1H, m), 3.83–3.69 (2H, m), 2.05–1.95 (1H, m), 1.85–1.77 (1H, m), 1.37 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 0.84 (9H, s), 0.00 (3H, s), -0.04 (3H, s).

[0278] 参考例 1 1

tert-ブチル { [(2S, 4S) - 2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] メチル } カルバメート
[化63]



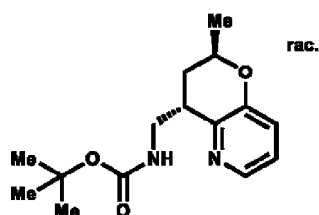
参考例6-2から参考例10と同様の手法により、(R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-ブタノールから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.13–8.09 (1H, m), 7.10–7.04 (2H, m), 5.92 (1H, brs), 4.26–4.16 (1H, m), 3.80–3.71 (1H, m), 3.40–3.30 (1H, m), 3.16–3.07 (1H, m), 2.13–2.06 (1H, m), 1.70–1.57 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.40 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$).

[0279] 参考例 1 2

rac-tert-ブチル { [(2R, 4S) - 2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] メチル } カルバメート

[化64]



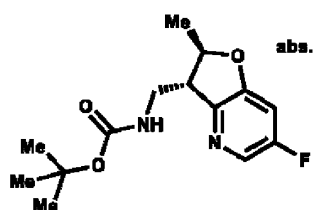
参考例 6-1 から参考例 10 と同様の手法により、4-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）-2-ブタノールから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 7.22-7.09 (2H, m), 5.54 (1H, brs), 4.39-4.28 (1H, m), 3.64-3.54 (1H, m), 3.46-3.36 (1H, m), 3.14-3.03 (1H, m), 2.04-1.97 (1H, m), 1.88-1.79 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.40 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$).

[0280] 参考例 13

tert-ブチル { [(2*R*, 3*S*)-6-フルオロ-2-メチル-2,3-ジヒドロフロ[3,2-*b*]ピリジン-3-イル]メチル}カルバメート

[化65]



参考例 14 の化合物 (282 mg, 1.33 mmol) のトルエン溶液 (13 mL) に、室温でトリエチルアミン (0.56 mL, 4.00 mmol) とジフェニルリン酸アジド (0.57 mL, 2.67 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。90℃で 1 時間攪拌後、氷冷下、反応混合物に 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 mL, 20.0 mmol) を加えた。室温で 2 時間攪拌後、12 mol/L 塩酸 (1.7 mL) を加え中和し、2-プロパノール (10 mL) を加え濃縮した。濃縮残渣をメタノールに

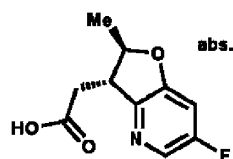
溶解させ、不溶物をろ過し、濃縮した。濃縮残渣とクロロホルム（5.0 mL）の混合物に、トリエチルアミン（0.56 mL, 4.0 mmol）と二炭酸ジtert-ブチル（873 mg, 4.0 mmol）を加えた。室温で4時間攪拌後、反応混合物を濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製し、表題化合物（98 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (1H, s), 6.80–6.75 (1H, m), 5.33–5.23 (1H, m), 4.79–4.72 (1H, m), 3.69–3.59 (1H, m), 3.405–3.35 (1H, m), 3.19–3.12 (1H, m), 1.54 (3H, d, $J=6.7$).

[0281] 参考例 14

[(2R, 3S)–6–フルオロ–2–メチル–2, 3–ジヒドロフロ[3, 2–b]ピリジン–3–イル] 酢酸

[化66]



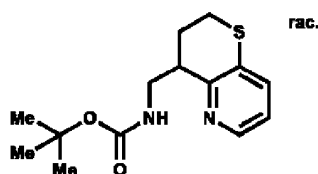
参考例40の化合物（375 mg, 2.6 mmol）、2-ブromo-5-フルオロピリジン-3-オール（500 mg, 2.60 mmol）、トリフェニルホスフィン（751 mg, 2.86 mmol）とテトラヒドロフラン（8.7 mL）の混合物に、アゾジカルボン酸ビス（2-メトキシエチル）（671 mg, 2.86 mmol）を氷冷下加えた。室温で2時間攪拌後、反応混合物にメタノールを加え濃縮した。濃縮残渣にトルエン（500 mL）を加え、水（200 mL×3回）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣のトルエン溶液（9.0 mL）に、室温で水素化トリブチルスズ（1.16 mL, 4.42 mmol）とアゾビスイソブチロニトリル（42.7 mg, 0.26 mmol）を加えた。90℃で1時間攪拌後、反応混合物を濃縮した。濃縮残渣とテトラヒドロフラン（10

mL) の混合物に 4 mmol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2.08 mL, 10.4 mmol) を室温下加えた。60℃で4時間攪拌後、反応混合物に水 (10 mL) を加え、水層をジエチルエーテル (10 mL × 2回) で洗浄した。その後、水層が pH 5 になるまで 4 mmol/L 塩酸 (10.4 mL) を加え、クロロホルム (200 mL × 5回) で抽出を行った。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮し、表題化合物 (281 mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (1H, s), 6.88-6.84 (1H, m), 4.75-4.67 (1H, m), 3.50-3.42 (1H, m), 2.94 (1H, dd, J=16.0, 8.0Hz), 2.68 (1H, dd, J=16.0, 6.4Hz), 1.37 (3H, d, J=6.7Hz).

[0282] 参考例 15

rac-tert-ブチル [(3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ [3,2-b]ピリジン-4-イル)メチル]カルバメート
[化67]



参考例 16 の化合物 (980 mg, 4.39 mmol)、メタノール (9.8 mL) と水 (4.9 mL) の混合物に、室温で水酸化ナトリウム (351 mg, 8.78 mmol) を加えた。60℃で2時間攪拌後、氷冷下で水層が pH 5 になるまで 3 mmol/L 塩酸を加えた。反応混合物を濃縮後、濃縮残渣をメタノールに溶解させ、不溶物をろ過し、濃縮した。

[0283] 得られた化合物 (1.10 g) のトルエン溶液 (35.0 mL) に、室温でトリエチルアミン (2.20 mL, 15.8 mmol) とジフェニルリン酸アジド (2.26 mL, 10.5 mmol) を加え、室温で30分攪拌した。90℃で1時間攪拌後、反応混合物に氷冷下 5 mmol/L 水酸化ナト

リウム水溶液（17.9 mL）を滴下した。反応混合物を2時間かけて室温へ昇温した後、6 mmol/L 塩酸を加えて中和し、濃縮した。濃縮残渣をメタノールに溶解させ、不溶物をろ過し、濃縮した。濃縮残渣とクロロホルム（30 mL）の混合物に、トリエチルアミン（2.20 mL, 15.8 mmol）と二炭酸

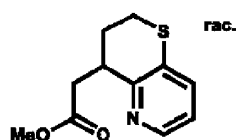
ジ tert -ブチル（3.66 g, 15.8 mmol）を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応混合物に水（50 mL）を加え、クロロホルム（50 mL × 2回）で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製し、表題化合物（560 mg）を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.17(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz), 7.34(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 6.94(1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 5.46(1H, brs), 3.65-3.61(1H, m), 3.37-3.34(1H, m), 3.06-2.88(3H, m), 2.24-2.19(1H, m), 2.04-2.00(1H, m), 1.37(9H, s).

[0284] 参考例 1 6

rac -メチル (3, 4 -ジヒドロ -2 H -チオピラノ [3, 2 -b] ピリジン -4 -イル) アセテート

[化68]



参考例 1 7 の化合物（1.66 g, 6.69 mmol）とクロロホルム（22.3 mL）の混合物に、デスマーチンペルヨージナン（2.98 g, 7.02 mmol）を氷冷下で加えた。氷冷下で1時間攪拌後、反応混合物に（トリフェニルホスホラニリデン）酢酸メチル（2.46 g, 7.36 mmol）を加えた。室温にて1時間攪拌後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（15 mL）と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（15 mL）を氷冷下に加え、クロロホルム（20 mL × 2回）で抽出し、無水硫酸マグネシ

ウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製し濃縮した。

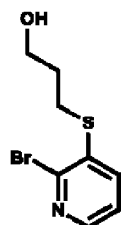
[0285] 得られた化合物（1.62 g, 5.36 mmol）のトルエン溶液（26.8 mL）に、室温で水素化トリブチルスズ（2.39 mL, 9.11 mmol）とアゾビスイソブチロニトリル（0.088 g, 0.536 mmol）を加えた。90℃で1時間攪拌後、反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製し、表題化合物（0.980 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.21 (1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 7.43-7.37 (1H, m), 7.02-6.96 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.09 (1H, dd, $J=15.8, 5.5\text{Hz}$), 3.06-3.01 (3H, m), 2.60-2.57 (1H, m), 2.32-2.30 (1H, m), 2.15-2.12 (1H, m).

[0286] 参考例 17

3-[(2-ブロモピリジン-3-イル)スルファニル]プロパン-1-オール

[化69]



2-ブロモ-3-フルオロピリジン（3.00 g, 17.1 mmol）、3-メルカプト-1-プロパノール（1.43 g, 15.5 mmol）とN,N-ジメチルホルムアミド（15.5 mL）の混合物に、炭酸カリウム（8.00 g）を加えた。室温で24時間攪拌後、セライトろ過し、濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製し、表題化合物（1.66 g）を得た。

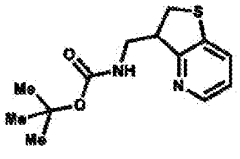
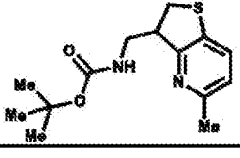
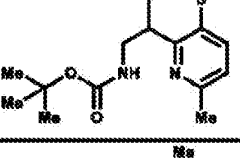
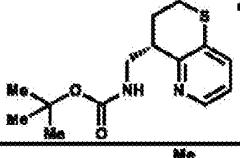
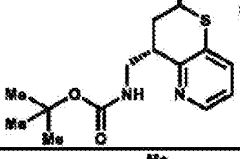
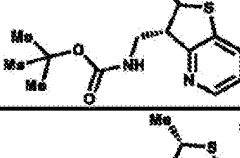
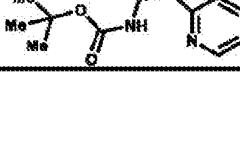
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=7.9, 4.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$), 3.81 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.06 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.98

-1.92(2H, m).

[0287] 参考例 1 8 ~ 2 2

参考例 1 5 ~ 1 7 に記載の方法に準じ、対応する化合物から参考例 1 8 ~ 2 2 の化合物を得た。

[表11]

参考例	化学構造式	機器分析データ
1 8		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.17(1H, dd, $J=4.9, 1.2\text{Hz}$), 7.45(1H, dd, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$), 7.01(1H, dd, $J=7.9, 4.9\text{Hz}$), 5.47(1H, brs), 3.76-3.66(1H, m), 3.61-3.46(2H, m), 3.43(1H, dd, $J=11.0, 8.5\text{Hz}$), 3.19(1H, dd, $J=11.3, 8.8\text{Hz}$), 1.43(9H, s).
1 9		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.36(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.46(1H, brs), 3.76-3.65(1H, m), 3.59-3.43(3H, m), 3.20(1H, dd, $J=11.0, 7.9\text{Hz}$), 2.49(3H, s), 1.47(9H, s).
2 0		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.23(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.81(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.51(1H, brs), 3.64-3.55(1H, m), 3.37-3.28(1H, m), 3.05-2.83(3H, m), 2.39(3H, s), 2.23-2.13(1H, m), 2.07-1.99(1H, m), 1.38(9H, s).
2 1		LC - MS : R. T. = 1.612 min ObsMS=281 [M-13]
2 2		LC - MS : R. T. = 1.32 min ObsMS=295 [M+1]
2 3		LC - MS : R. T. = 1.61 min ObsMS=281 [M+1]
2 4		LC - MS : R. T. = 1.62 min ObsMS=281 [M+1]

[0288] 参考例 25-1、参考例 25-2

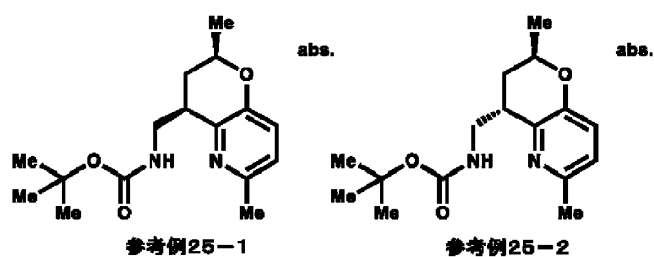
参考例 25-1

tert-ブチル { [(2R, 4R) -2, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] メチル} カルバメート

参考例 25-2

tert-ブチル { [(2R, 4S) -2, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] メチル} カルバメート

[化70]



参考例 6-1、6-2 から参考例 10 と同様の方法により、2-ブロモ-3-ヒドロキシ-6-メチルピリジンから表題化合物の参考例 25-1 と参考例 25-2 を得た。

参考例 25-1

LC-MS: R.T.=0.745 min ObsMS=293.0 [M+1]

参考例 25-2

LC-MS: R.T.=0.650 min ObsMS=294.3 [M+2]

[0289] 参考例 26-1、参考例 26-2

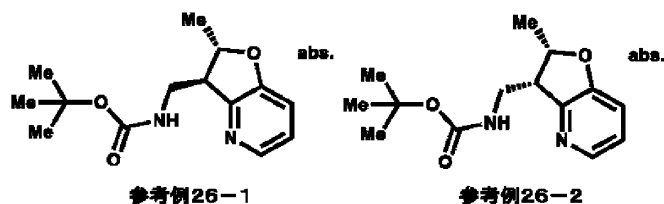
参考例 26-1

tert-ブチル { [(2S, 3R) -2-メチル-2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル] メチル} カルバメート

参考例 26-2

tert-ブチル { [(2S, 3S) -2-メチル-2, 3-ジヒドロフロ

ロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル} メチル} カルバメート
[化71]



参考例6-1、参考例6-2から参考例7と同様の手法により、参考例27の化合物から表題化合物の参考例26-1と参考例26-2を得た。

参考例26-1

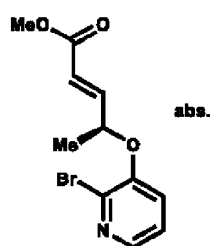
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.06-8.04 (1H, m), 7.11-7.08 (2H, m), 5.48-5.46 (1H, m), 4.75-4.72 (1H, m), 3.72-3.48 (2H, m), 3.26-3.23 (1H, m), 1.55 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.44 (9H, s).

参考例26-2

LC-MS: R.T.=1.42 min ObsMS=265 [M+1]

[0290] 参考例27

メチル (2E, 4S)-4-[(2-ブロモピリジン-3-イル) オキシ] ペンター2-エノエイト
[化72]



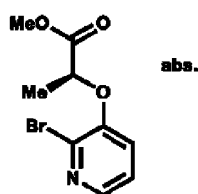
参考例28の化合物 (1.56g, 6.00mmol) とジクロロメタン (12.0mL) の混合物に、1.03mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (17.47mL, 17.99mmol) を-78℃で加えた。-78℃で2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水 (50mL)

L)を加え、不溶物をセライトろ過により除去した。酢酸エチルで抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過して濃縮した。濃縮残渣とトルエンの混合物に、室温で(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸エチル(2.005 g, 6.00 mmol)を加えた。室温で1時間攪拌後、反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で分離精製し、表題化合物(0.54 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.97-7.96(1H, m), 7.17-7.14(2H, m), 6.29-6.26(1H, m), 6.07-6.06(1H, m), 5.90(1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 3.78(3H, s), 1.57(5H, d, $J=6.1\text{Hz}$).

[0291] 参考例 28

メチル (2S)-2-[(2-ブロモピリジン-3-イル)オキシ]プロパノエイト
[化73]

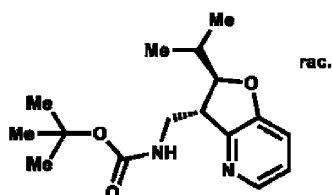


(R)-(+)-乳酸メチル(1.20 g, 11.5 mmol)、2-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン(2.00 g, 11.5 mmol)、トリフェニルホスフィン(3.32 g, 12.6 mmol)とテトラヒドロフラン(38 mL)の混合物に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(1.83 mL, 12.6 mmol)を氷冷下加えた。室温で15時間攪拌後、反応混合物にメタノールを加え濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で分離精製し濃縮し、表題化合物(13.5 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.05-8.03(1H, m), 7.18-7.17(1H, m), 7.09-7.08(1H, m), 4.78-4.76(1H, m), 3.77(3H, s), 1.72(3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).

[0292] 参考例 29

rac-tert-ブチル { [(2R, 3S) - 2 - (プロパン-2-イル) - 2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル] メチル}カルバメート
[化74]

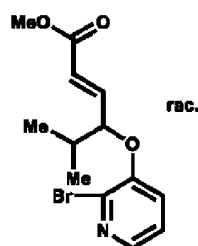


参考例6-1、参考例6-2と参考例7と同様の手法により、参考例30の化合物から表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.06-8.04(1H, m), 7.11-7.08(2H, m), 5.48-5.46(1H, m), 4.75-4.72(1H, m), 3.72-3.48(2H, m), 3.26-3.23(1H, m), 1.55(3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.44(9H, s).

[0293] 参考例30

rac-メチル (2E) - 4 - [(2-ブロモピリジン-3-イル) オキシ] - 5-メチルヘキサ-2-エノエイト
[化75]



参考例31の化合物 (1.18 g, 4.54 mmol) とジメチルスルホキシド (15.0 mL) の混合物に、室温でトリエチルアミン (1.90 mL, 13.6 mmol) と三酸化硫黄ピリジン錯体 (2.17 g, 13.6 mmol) を加えた。室温で3時間攪拌後、反応混合物に水 (200 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL × 2回) で抽出した。有機層を無水硫酸マ

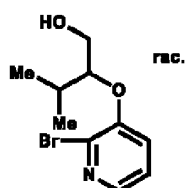
グネシウムで乾燥し、ろ過して濃縮した。濃縮残渣とトルエン（15 mL）の混合物に、室温で（トリフェニルホスホラニリデン）酢酸エチル（1.72 g, 5.16 mmol）を加えた。室温で12時間攪拌後、反応溶液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製し、表題化合物（0.77 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.92–7.91 (1H, m), 7.16–7.14 (1H, m), 7.11–7.09 (1H, m), 6.17–6.14 (1H, m), 6.00–5.97 (1H, m), 5.76–5.75 (1H, m), 3.77 (3H, s), 2.14–2.10 (1H, m), 1.10 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.05 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).

[0294] 参考例 3 1

rac-2-[(2-ブロモピリジン-3-イル)オキシ]-3-メチルブタン-1-オール

[化76]



参考例 3 2 の化合物（1.34 g, 4.43 mmol）とテトラヒドロフラン（15.0 mL）の混合物に、1.0 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液（4.88 mL, 4.88 mmol）を -78°C で加えた。室温で3時間攪拌後、1.0 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液（4.88 mL, 4.88 mmol）を氷冷下加えた。氷冷下2時間攪拌後、反応混合物に、水（30 mL）と10% 硫酸水素カリウム水溶液（30 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL $\times$ 2回）で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製し、表題化合物（1.19 g）を得た。

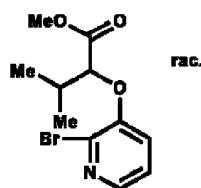
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.97–7.96 (1H, m), 7.30–7.28 (1H, m), 7.18–7.16 (1H, m), 4.17–4.16 (1H, m), 3.87–3.81 (2H, m), 2.14–2.06 (1H, m), 1.05 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

, 1.00 (3H, d, J=6.7Hz).

[0295] 参考例 3 2

rac-メチル 2-[(2-ブロモピリジン-3-イル)オキシ]-3-
メチルブタノエイト

[化77]



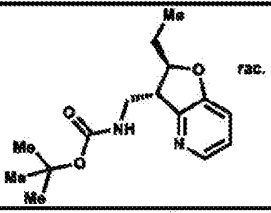
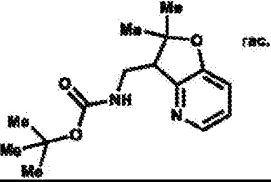
2-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン (2.00 g, 11.5 mmol) と N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物に、炭酸カリウム (1.91 g, 13.8 mmol) と 2-ブロモ-3-メチル酪酸エチル (2.25 mL, 13.8 mmol) を加えた。50℃で4時間攪拌後、反応混合物に水 (200 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL × 2回) で抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し濃縮し、表題化合物 (1.36 g) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.99-7.97 (1H, m), 7.15-7.13 (1H, m), 6.96-6.94 (1H, m), 4.39 (1H, d, J=4.9Hz), 4.22-4.19 (2H, m), 2.39-2.37 (1H, m), 1.23-1.22 (3H, m), 1.13-1.11 (6H, m).

[0296] 参考例 3 3～3 4

参考例 2 9～3 2 に記載の方法に準じ、対応する化合物から参考例 3 3～3 4 の化合物を得た。

[表12]

参考例	化学構造式	機器分析データ
33		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.36-8.05 (4H, m), 7.35-7.25 (2H, m), 4.85-4.77 (1H, s), 3.59-3.55 (1H, m), 3.30-3.15 (2H, m), 1.85-1.70 (2H, m), 0.97 (3H, t, $J=6.7\text{Hz}$).
34		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (1H, dd, $J=4.9, 1.2\text{Hz}$), 7.16-7.02 (2H, m), 6.12 (1H, brs), 3.80-3.67 (1H, m), 3.34-3.19 (2H, m), 1.53 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.39 (3H, s).

[0297] 参考例35-1、参考例35-2

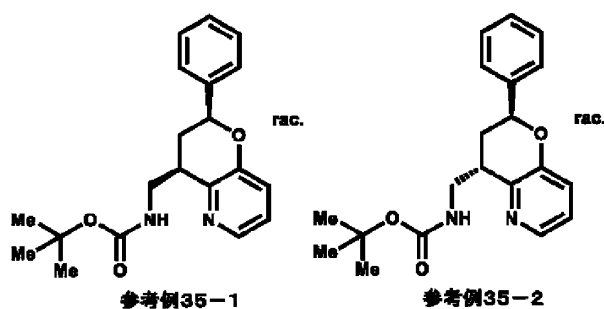
参考例35-1

rac-tert-ブチル { [(2S, 4R) - 2-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] メチル} カルバメート

参考例35-2

rac-tert-ブチル { [(2S, 4S) - 2-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] メチル} カルバメート

[化78]



参考例6-1、参考例6-2から参考例10と同様の手法により、3-

(*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1-フェニル-1-プロパノールから表題化合物の参考例 35-1 と参考例 35-2 を得た。

参考例 35-1

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.22-8.18 (1H, m), 7.46-7.31 (5H, m), 7.26-7.12 (2H, m), 6.01 (1H, brs), 5.14 (1H, dd, $J=11.6, 1.8\text{Hz}$), 3.87-3.76 (1H, m), 3.51-3.40 (1H, m), 3.40-3.31 (1H, m), 2.40-2.32 (1H, m), 2.07-1.96 (1H, m), 1.44 (9H, s).

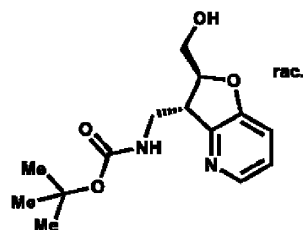
参考例 35-2

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.23-8.18 (1H, m), 7.53-7.30 (7H, m), 5.68-5.47 (1H, m), 5.44-5.30 (1H, m), 3.81-3.71 (1H, m), 3.69-3.51 (1H, m), 3.44-3.09 (1H, m), 2.34-2.25 (1H, m), 2.22-2.11 (1H, m), 1.45-1.41 (9H, m).

[0298] 参考例 36

rac-*tert*-ブチル { [(2*S*, 3*S*)-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロフロ[3,2-*b*]ピリジン-3-イル] メチル} カルバメート

[化79]



実施例 32 の化合物 (42.0 mg, 0.157 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (2.0 mL) に、氷冷下、トリエチルアミン (0.044 mL, 0.314 mmol) と 1.0 mol/L 三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (0.330 mL, 0.330 mmol) を加えた。室温で 4 時間攪拌後、反応混合物にメタノール (2.0 mL) を氷冷下加えた。氷冷下 10 分間攪拌後、反応混合物を濃縮した。濃縮残渣、テトラヒドロフラン (1.0 mL) と水 (1.0 mL) の混合物に、炭酸カリウム (217 mg, 1.57 mmol) と二炭酸ジ-*tert*-ブチル (51.5 mg, 0.236

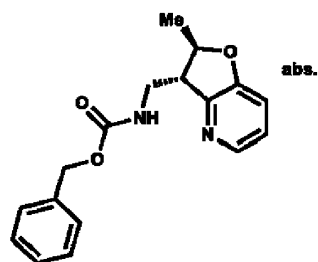
mmol)を加えた。室温で3時間攪拌後、反応混合物に水(30 mL)を加え、酢酸エチル(30 mL×2回)で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で分離精製し、表題化合物(22.9 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.06(1H, dd, $J=4.3, 2.4\text{Hz}$), 7.19–7.13(2H, m), 5.44(1H, brs), 4.79(1H, m), 3.98(1H, dd, $J=12.5, 3.4\text{Hz}$), 3.86(1H, dd, $J=12.2, 4.9\text{Hz}$), 3.79–3.69(1H, m), 3.67–3.53(2H, m), 1.41(9H, s).

[0299] 参考例37

ベンジル { [(2R, 3S)–2–メチル–2, 3–ジヒドロフロ[3, 2–b]ピリジン–3–イル]メチル}カルバメート

[化80]



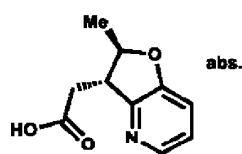
参考例38の化合物(28.1 g, 145 mmol)のトルエン溶液(208 mL)に、室温でトリエチルアミン(30.4 mL, 218 mmol)とジフェニルリン酸アジド(37.5 mL, 175 mmol)を加え、室温で30分攪拌した。90℃で1時間攪拌後、反応混合物にベンジルアルコール(22.5 mL, 218 mmol)を加えた。90℃で3時間攪拌後、反応混合物に氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(250 mL)を加え、酢酸エチル(150 mL×2回)で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で分離精製し濃縮し、10:1のジアステレオマー混合物として表題化合物(23.6 g)を得た。

主ジアステレオマー

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 7.40–7.29 (5H, m), 7.17–7.05 (2H, m), 5.84 (1H, brs), 5.09 (2H, s), 4.76–4.68 (1H, m), 3.84–3.76 (1H, m), 3.54–3.46 (1H, m), 3.31–3.25 (1H, m), 1.52 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$).

[0300] 参考例 38

tert-ブチル { [(2S, 4S) - 2-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] メチル } カルバメート
[化81]



参考例 39 の化合物 (45.0 g, 150 mmol) のトルエン溶液 (499 mL) に、室温で水素化トリブチルスズ (66.8 mL, 255 mmol) とアゾビスイソブチロニトリル (2.46 g, 15.0 mmol) を加えた。90℃で1時間攪拌後、反応混合物を濃縮した。濃縮残渣、テトラヒドロフラン (333 mL) と水 (167 mL) の混合物に、室温で水酸化ナトリウム (24.0 g, 599 mmol) を加えた。60℃で3時間攪拌後、反応混合物に水 (333 mL) を加え、水層をジエチルエーテル (167 mL × 2回) で洗浄した。その後、水層が pH 5 になるまで 5 mol/L 塩酸 (120 mL) を加え、クロロホルム (200 mL × 5回) で抽出を行った。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮し、10 : 1 のジアステレオマー混合物として表題化合物 (28.1 g) を得た。

主ジアステレオマー

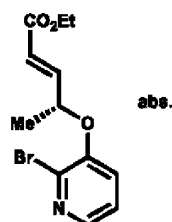
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (1H, dd, $J=4.9, 1.2\text{Hz}$), 7.18–7.11 (2H, m), 4.61–4.53 (1H, m), 3.51 (1H, dt, $J=9.4, 4.9\text{Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J=15.8, 9.4\text{Hz}$), 2.71 (1H, d, $J=15.8, 4.9\text{Hz}$), 1.61 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$).

[0301] 参考例 39

エチル (2E, 4R) - 4 - [(2-ブロモピリジン-3-イル) オキシ

] ペンター 2-エノエイト

[化82]



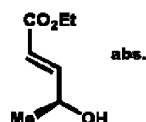
参考例 40 の化合物 (26.0 g, 180 mmol)、2-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン (31.4 g, 180 mmol)、トリフェニルホスフィン (52.0 g, 198 mmol) とテトラヒドロフラン (515 mL) の混合物に、アゾジカルボン酸ビス (2-メトキシエチル) (46.5 g, 198 mmol) を氷冷下加えた。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物にメタノールを加え濃縮した。濃縮残渣にトルエン (500 mL) を加え、水 (200 mL × 3 回) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣にヘキサン/ジエチルエーテル (4/1, 250 mL) を加え、析出した固体を濾別し、ろ液を濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し濃縮し、表題化合物 (45.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, dd, $J=4.9, 1.8\text{ Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=8.2, 4.9\text{ Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=8.2, 1.8\text{ Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J=15.2, 4.9\text{ Hz}$), 6.06 (1H, dd, $J=15.2, 1.8\text{ Hz}$), 4.96-4.92 (1H, m), 4.18 (2H, dq, $J=7.0, 1.2\text{ Hz}$), 1.55 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.27 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$).

[0302] 参考例 40

エチル (2E, 4S)-4-ヒドロキシペンター 2-エノエイト

[化83]



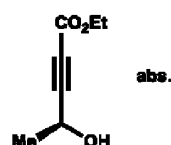
参考例 4 1 の化合物 (23.8 g, 167 mmol) とメタノール (478 mL) の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム (7.59 g, 201 mmol) を -35°C で加えた。1 時間かけて 0°C まで昇温させた後、反応混合物に氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液 (500 mL) を加え、酢酸エチル (500 mL $\times$ 3 回) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し濃縮し、表題化合物 (17.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 6.78 (1H, dd, $J=15.8, 4.9\text{Hz}$), 5.84 (1H, dd, $J=15.8, 1.5\text{Hz}$), 4.35-4.26 (1H, m), 4.02 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 1.16 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.11 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

[0303] 参考例 4 1

エチル (4S) - 4 - ヒドロキシペンター - 2 - イノエイト

[化84]



(S) - (−) - 3 - ブチン - 2 - オール (14.5 g, 207 mmol)、ビス (トリメチルシリル) アミン (18.4 g, 114 mmol) とテトラヒドロフラン (104 mL) の混合物に、室温で濃硫酸 (0.110 mL) を加えた。 65°C で 3 時間攪拌後、反応混合物を -78°C に冷却した。 -78°C で、2.69 mol/L n - ブチルリチウム (100 mL, 269 mmol) を滴下した。 -78°C で 30 分間攪拌した後、クロロギ酸エチル (26.6 mL, 279 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (59 mL) を滴下した。 -78°C で 1 時間攪拌した後、反応混合物を 1 時間かけて室温まで昇温させた。反応混合物に 6 mol/L 硫酸 (108 mL) を加えて、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に水 (300 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL $\times$ 3 回) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過

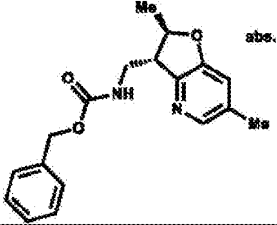
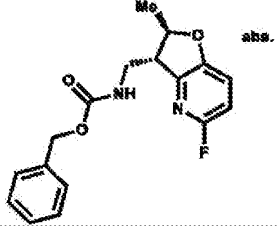
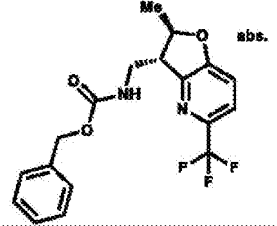
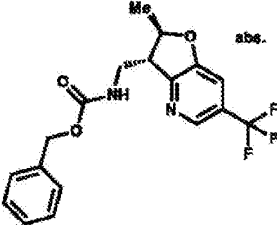
して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製し濃縮し、表題化合物（23.4 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.64 (1H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 4.25 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 1.52 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.32 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

[0304] 参考例 4 2 ～ 4 5

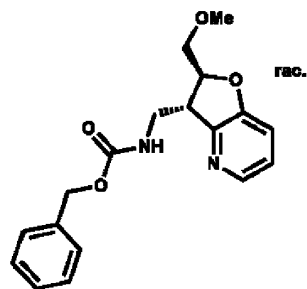
参考例 3 7 ～ 3 9 に記載の方法に準じ、対応する化合物から参考例 4 2 ～ 4 5 の化合物を得た。

[表13]

参考例	化学構造式	機器分析データ
4 2		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (1H, s), 7.37–7.26 (5H, m), 7.02 (1H, brs), 5.93 (1H, brs), 5.07 (2H, s), 4.85–4.67 (1H, m), 3.88–3.77 (1H, m), 3.80–3.50 (1H, m), 3.39–3.28 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.52 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$).
4 3		LC - MS : R.T.=0.953 min ObsMS=317.2 [M+1]
4 4		LC - MS : R.T.=2.005 min ObsMS=367.2 [M+1]
4 5		LC - MS : R.T.=2.024 min ObsMS=367.2 [M+1]

[0305] 参考例 4 6

rac-ベンジル { [(2S, 3S) - 2 - (メトキシメチル) - 2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル] メチル} カルバメート
[化85]

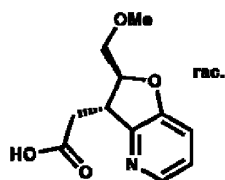


参考例 37 と同様の手法により、参考例 47 から表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (1H, dd, $J=3.4, 3.4\text{Hz}$), 7.36-7.26 (5H, m), 7.10-7.06 (2H, m), 5.75 (1H, brs), 5.09 (2H, s), 4.78-4.70 (1H, m), 3.83-3.72 (1H, m), 3.69-3.62 (2H, m), 3.60-3.47 (2H, m), 3.40 (3H, s).

[0306] 参考例 47

rac- [(2S, 3S) - 2 - (メトキシメチル) - 2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル] 酢酸
[化86]



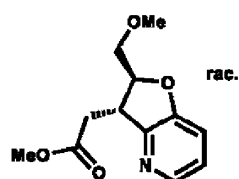
参考例 48 の化合物 (324 mg, 1.37 mmol) のメタノール溶液 (5.0 mL) に、水 (5.0 mL) と水酸化ナトリウム (546 mg, 13.7 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。その後、反応混合物に 6 mol/L 塩酸を pH 4 になるまで加え、濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で分離精製し、表題化合物 (258 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.05–7.98 (1H, m), 7.23–7.16 (2H, m), 4.69–4.64 (1H, m), 3.89–3.83 (1H, m), 3.79 (1H, dd, $J=11.0, 3.0\text{Hz}$), 3.70 (1H, dd, $J=11.0, 5.5\text{Hz}$), 3.42 (3H, s), 2.99 (1H, dd, $J=16.5, 8.5\text{Hz}$), 2.86 (1H, dd, $J=16.1, 5.2\text{Hz}$).

[0307] 参考例 4 8

rac-メチル [(2S, 3S) - 2 - (メトキシメチル) - 2, 3-ジ
ヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル] アセテート

[化87]



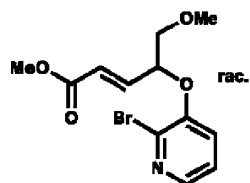
参考例 1 - 1 と同様の手法により、参考例 4 9 の化合物から表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (1H, dd, $J=4.3, 1.8\text{Hz}$), 7.06–7.00 (2H, m), 4.71 (1H, td, $J=6.7, 3.0\text{Hz}$), 3.78–3.72 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.69–3.60 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.08 (1H, dd, $J=16.8, 4.0\text{Hz}$), 2.64 (1H, dd, $J=16.8, 10.1\text{Hz}$).

[0308] 参考例 4 9

rac-メチル (2E) - 4 - [(2-ブロモピリジン-3-イル) オキシ] - 5 - メトキシペンタ-2-エノエイト

[化88]



参考例 3 0 から参考例 3 2 と同様の手法により、メチル 2-ブロモ-3-メトキシプロポエイトより表題化合物を得た。

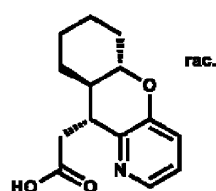
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (1H, dd, $J=4.3, 1.8\text{Hz}$), 7.18–7.12 (2H, m), 6.97 (

1H, dd, J=15.8, 4.9Hz), 6.17(1H, dd, J=15.8, 1.8Hz), 5.00-4.94(1H, m), 3.73(3H, s), 3.70(2H, dd, J=5.5, 3.7Hz), 3.43(3H, s).

[0309] 参考例 5 0

rac - [(5aS, 9aR, 10R) - 6, 7, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサ
ヒドロ - 5aH - [1] ベンゾピラノ [3, 2-b] ピリジン - 10 - イル]
酢酸

[化89]



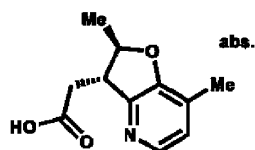
参考例 8 から参考例 10 および参考例 14 と同様の手法により、2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) シクロヘキサノールから表題化合物を得た。

LC - MS : R.T.=1.353 min ObsMS=248.4 [M+1]

[0310] 参考例 5 1

[(2R, 3S) - 2, 7 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2-b]
] ピリジン - 3 - イル] 酢酸

[化90]



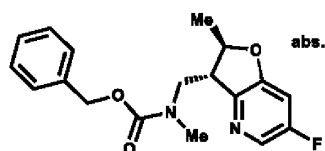
参考例 38 から参考例 39 と同様の手法により、2 - ブロモ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピリジンから表題化合物を得た。

LC - MS : R.T. = 0.449 min ObsMS = 208.1 [M+1]

[0311] 参考例 5 2

tert - ブチル { [(2R, 3S) - 2, 5 - ジメチル - 2, 3 - ジヒ

[化92]

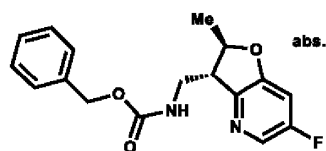


55%水素化ナトリウム (12.0 g, 276 mmol) のN-メチルピロリドン (491 mL) の懸濁液に参考例56の化合物 (58.2 g, 184 mmol) のN-メチルピロリドン溶液 (123 mL) を氷冷下加えた。30分間攪拌後、反応混合物にヨウ化メチル (23.0 mL, 368 mmol) を氷冷下加え、室温で2時間攪拌した。その後、反応混合物に氷冷下、水 (500 mL) を加え、酢酸エチル (1000 mL) で抽出し、水 (200 mL × 2回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル) で分離精製後、表題化合物 (39.5 g) を得た。
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7.87 (1H, dd, J=2.4, 1.2Hz), 7.33-7.31 (5H, m), 6.75-6.72 (3H, m), 5.12 (2H, s), 4.92-4.74 (1H, m), 3.80-3.65 (2H, m), 3.25 (1H, br s), 2.92 (3H, d, J=14.6Hz), 1.40-1.35 (3H, m).

[0314] 参考例56

ベンジル { [(2R, 3S) - 6-フルオロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル] メチル } カルバメート

[化93]



参考例14の化合物 (33.6 g, 159 mmol) のトルエン溶液 (227 mL) にトリエチルアミン (33.2 mL, 239 mmol) とジフェニルリン酸アジド (41.0 mL, 191 mmol) を室温

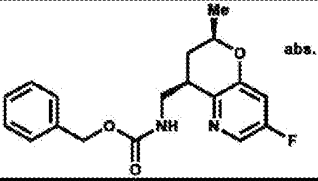
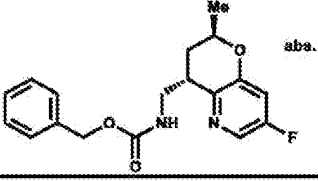
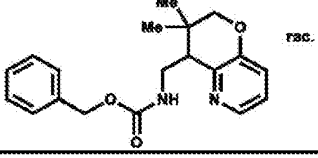
下加えた。室温で1時間攪拌後、反応溶液を90℃に昇温した。90℃で20分間攪拌後、反応溶液にベンジルアルコール（18.0 mL, 175 mmol）を加えた。90℃で3.5時間攪拌後、反応混合物に氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（400 mL）を加え、酢酸エチル（200 mL）で抽出した。有機層を水（400 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮し、表題化合物（52 g）を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.86-7.86(1H, m), 7.32(5H, m), 6.75(1H, dd, J=9.1, 2.4 Hz), 5.60(1H, s), 5.11-5.09(2H, m), 4.74-4.72(1H, m), 3.73-3.72(1H, m), 3.46-3.44(1H, m), 3.16-3.15(1H, m), 1.52(3H, d, J=6.1Hz).

[0315] 参考例 57～59

参考例7から参考例10、参考例37、および、参考例47に記載の方法に準じ、対応する化合物より、参考例57～59の化合物を得た。

[表15]

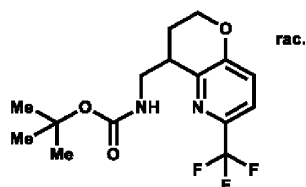
参考例	化学構造式	機器分析データ
57		LC-MS: R.T.=1.042 min ObsMS=331.2 [M+1]
58		LC-MS: R.T.=0.998 min ObsMS=331.2 [M+1]
59		LC-MS: R.T.=0.813 min ObsMS=327.2 [M+1]

[0316] 参考例 60

rac-tert-ブチル { [6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ [3,2-b] ピリジン-4-イル] メチル } カルバ

メート

[化94]



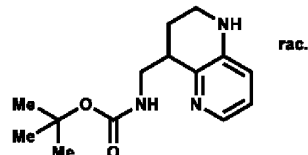
参考例 1 から参考例 4、および、参考例 6 と同様の手法により、プロパン
ー 1, 3-ジオールと 2-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-
3-オールから表題化合物を得た。

LC-MS : R.T.=1.133 min ObsMS=333.2 [M+1]

[0317] 参考例 6 1

rac-tert-ブチル [(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 5-
ナフチリジン-4-イル) メチル] カルバメート

[化95]



参考例 6 2 の化合物 (261 mg, 1.01 mmol) とテトラヒド
ロフラン (5.0 mL) の混合物に、0.90 mol/L テトラヒド
ロフラン-ボラン・テトラヒドロフラン溶液 (2.24 mL, 2.01 m
mol) を加えた。60℃で2時間攪拌した後、反応混合物にメタノール (
2.5 mL) を加え、15分間攪拌した。反応混合物を濃縮後、濃縮残差
を2.0 mol/L 塩酸 (2.52 mL, 5.03 mmol) に溶
解させ、60℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、濃縮残差をクロロ
ホルム (5.0 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (0.701 mL,
5.03 mmol) と二炭酸ジ-tert-ブチル (330 mg, 1.
51 mmol) を加えた。室温下で1日攪拌した後、反応混合物に水 (5

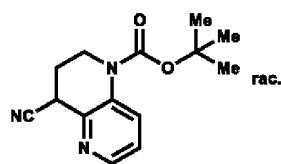
． 0 mL)を加え、クロロホルム (3． 0 mL × 2回)で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル)で分離精製し、表題化合物 (100 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.87 (1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 6.92 (1H, dd, $J=7.9, 4.6\text{Hz}$), 6.74 (1H, dd, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$), 5.75 (1H, brs), 3.84 (1H, brs), 3.72–3.62 (1H, m), 3.40–3.27 (3H, m), 3.02–2.95 (1H, m), 2.08–1.99 (1H, m), 1.92–1.83 (1H, m), 1.44 (9H, s).

[0318] 参考例 6 2

rac-tert-ブチル 4-シアノ-3, 4-ジヒドロ-1, 5-ナフチリジン-1 (2H)-カルボキシレート

[化96]



参考例 6 3 の化合物 (660 mg, 2.11 mmol)、トリメチルシリルシアニド (0.523 mL, 4.21 mmol) とアセトニトリル (14 mL) の混合物に、1.0 mol/L テトラブチルアンモニウムフロオリド (4.21 mL, 4.21 mmol) を加え、70℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (261 mg) を白色固体として得た。

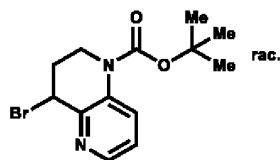
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.31 (1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 8.22 (1H, dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J=8.5, 4.6\text{Hz}$), 4.16 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.92–3.87 (2H, m), 2.38–2.33 (2H, m), 1.54 (9H, s).

[0319] 参考例 6 3

rac-tert-ブチル 4-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1, 5-ナフ

チリジン-1 (2H)-カルボキシレート

[化97]



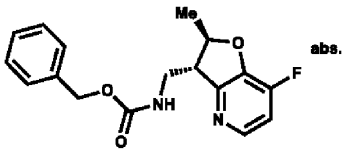
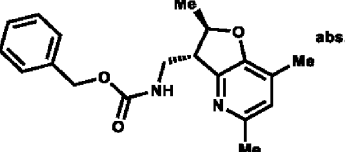
1,1-ジメチルエチル 3,4-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-1 (2H)-カルボキシレート (560 mg, 2.39 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (510 mg, 2.87 mmol) と四塩化炭素 (12 mL) の混合物に、アゾビスイソブチロニトリル (7.85 mg, 0.0480 mmol) を加え、5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、析出した固体をろ過し、ろ液を濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (510 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.33 (1H, dd, $J=8.8, 1.5\text{Hz}$), 8.27 (1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=8.8, 4.6\text{Hz}$), 5.53 (1H, t, $J=3.0\text{Hz}$), 4.32-4.27 (1H, m), 3.88-3.81 (1H, m), 2.50 (1H, ddd, $J=15.1, 3.3, 3.3\text{Hz}$), 2.44-2.35 (1H, m), 1.55 (9H, s).

[0320] 参考例 64～65

参考例 37 から参考例 39 に記載の方法に準じ、対応する化合物より、参考例 64～65 の化合物を得た。

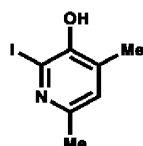
[表16]

参考例	化学構造式	機器分析データ
6 4		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (1H, dd, $J=6.1, 6.1\text{ Hz}$), 7.40–7.29 (5H, m), 6.89 (1H, d, $J=10.4, 6.1\text{ Hz}$), 5.69 (1H, brs), 5.11 (2H, s), 4.81–4.71 (1H, m), 3.77–3.72 (1H, m), 3.52–3.43 (1H, m), 3.30–3.24 (1H, m), 1.58 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$).
6 5		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.38–7.35 (5H, m), 6.73 (1H, s), 5.79 (1H, brs), 5.11 (2H, s), 4.61–4.59 (1H, m), 3.79–3.73 (1H, m), 3.47–3.40 (1H, m), 3.16–3.14 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.16 (3H, s), 1.51 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$).

[0321] 参考例 6 6

2-ヨード-4, 6-ジメチルピリジン-3-オール

[化98]



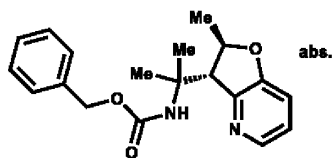
4, 6-ジメチル-3-ヒドロキシピリジン (99.8 mg, 0.810 mmol)、水 (12 mL) とテトラヒドロフラン (2.0 mL) の混合物に、0℃でヨウ素 (247 mg, 0.972 mmol) を加えた。室温で25時間攪拌後、反応混合物に1 mol/L 塩酸 (4 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL × 3回) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。有機層を0.1 mol/L チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL × 3回) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (140 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 6.82 (1H, s), 2.42 (3H, s), 2.27 (3H, s).

[0322] 参考例 6 7

ベンジル {2-[(2R, 3S)-2-メチル-2, 3-ジヒドロプロ]

3, 2-b] ピリジン-3-イル] プロパン-2-イル} カルバメート
[化99]



参考例68の化合物(78.0 mg, 0.313 mmol)とメタノール(0.70 mL)、水(0.35 mL)の混合物に、水酸化ナトリウム(37.5 mg, 0.939 mmol)を室温下加えた。60℃で2時間攪拌後、水層がpH5になるまで3.0 mol/L 塩酸を加えた。反応溶液を濃縮した後、濃縮残渣をメタノールに溶解させ、不溶物をろ過し、再度濃縮した。

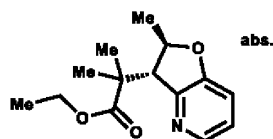
得られた濃縮残渣(69.0 mg)のトルエン溶液(0.45 mL)に、トリエチルアミン(0.130 mL, 0.936 mmol)とジフェニルリン酸アジド(0.0800 mL, 0.374 mmol)を室温下加えた。室温で30分攪拌後、反応溶液を90℃に昇温した。90℃で1時間攪拌後、反応溶液にベンジルアルコール(0.0482 mL, 0.468 mmol)を加えた。90℃で3時間攪拌後、反応混合物に氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1.0 mL)を加え、酢酸エチル(1.0 mL×2回)で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で分離精製し、表題化合物(53.0 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.00(1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 7.40-7.29(5H, m), 7.06(1H, dd, $J=8.2, 4.6\text{Hz}$), 7.01(1H, dd, $J=8.2, 1.5\text{Hz}$), 6.18(1H, brs), 5.11(1H, d, $J=12.8\text{Hz}$), 5.07(1H, d, $J=12.8\text{Hz}$), 4.80(1H, dq, $J=6.7, 4.3\text{Hz}$), 3.42(1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 1.39(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.33(3H, s), 1.31(3H, s).

[0323] 参考例68

エチル 2-メチル-2-[(2R, 3S)-2-メチル-2, 3-ジヒド

ロフロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル] プロパノエート
[化100]

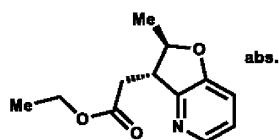


参考例69の化合物 (150 mg, 0.678 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1.7 mL) に、 -78°C にて 1.0 mol/L リチウムビス(トリメチルシリル)アミド トルエン溶液 (1.63 mL, 1.63 mmol) を滴下した。 -78°C で30分攪拌後、ヨードメタン (1.63 mL, 1.63 mmol) を加えた。さらに1時間攪拌後、1時間かけて反応混合物を室温まで昇温した。反応混合物に氷冷下で飽和塩化アンモニウム水溶液 (3.4 mL) を加え、酢酸エチル (1.7 mL $\times$ 2回) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (78.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=7.9, 4.6\text{Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$), 4.67 (1H, dq, $J=6.0, 3.7\text{Hz}$), 4.69–4.63 (2H, m), 3.34 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 1.59 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.41 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.40 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.05 (3H, s).

[0324] 参考例69

エチル [(2R, 3S)-2-メチル-2,3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル] アセテート
[化101]



参考例39の化合物 (6.58 g, 21.9 mmol) のトルエン溶液 (

73 mL) に、室温で水素化トリブチルスズ (9.77 mL, 37.3 mmol) とアゾビスイソブチロニトリル (0.360 g, 2.19 mmol) を加えた。90℃で1時間攪拌後、反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、5:1 のジアステレオマー混合物として表題化合物 (3.87 g) を得た。

主ジアステレオマー

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.05–8.01 (1H, m), 7.13–7.01 (2H, m), 4.76–4.67 (1H, m), 4.21–4.09 (2H, m), 3.58–3.48 (1H, m), 3.07 (1H, dd, $J=16.5, 3.7\text{Hz}$), 2.75–2.62 (1H, m), 1.53 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.24 (3H, t, $J=6.7\text{Hz}$).

[0325] 参考例 70-1、参考例 70-2

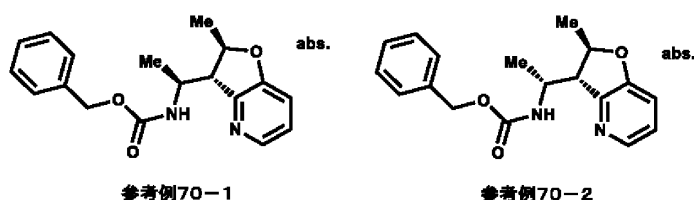
参考例 70-1

ベンジル { (1S) - 1 - [(2R, 3S) - 2-メチル-2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル] エチル } カルバメート

参考例 70-2

ベンジル { (1R) - 1 - [(2R, 3S) - 2-メチル-2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル] エチル } カルバメート

[化102]



参考例 67 と同様の手法により、参考例 71 の化合物から表題化合物の参考例 70-1 と参考例 70-2 を得た。

参考例 70-1

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.40–7.30 (5H, m), 7.10–7.00 (2H, m), 6.29 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 5.14 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 5.09 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.67 (1H, dq, $J=6.7, 4.3\text{Hz}$), 4.12–4.07 (1H, m), 3.32–3.29 (1H, m), 1.49 (4H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.03 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$).

参考例 70-2

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.38-7.28 (5H, m), 7.08-6.99 (2H, m), 5.08 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.79-4.73 (1H, dq, $J=6.7, 6.7\text{Hz}$), 4.13-4.03 (1H, m), 3.19 (1H, dd, $J=5.5, 5.5\text{Hz}$), 1.47 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.43 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$).

[0326] 参考例 71-1、参考例 71-2

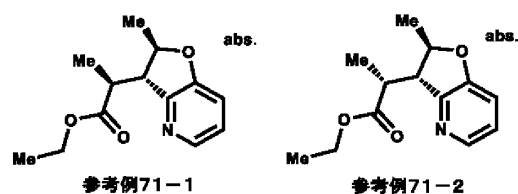
参考例 71-1

エチル (2S)-2-[(2R, 3S)-2-メチル-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-3-イル]プロパノエート

参考例 71-2

エチル (2R)-2-[(2R, 3S)-2-メチル-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-3-イル]プロパノエート

[化103]



参考例 69 の化合物 (800 mg, 3.62 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (9.0 mL) に、 -78°C にて 1.0 mol/L リチウムビス(トリメチルシリル)アミド テトラヒドロフラン溶液 (3.80 mL, 3.80 mmol) を滴下した。 -78°C で 30 分攪拌後、ヨードメタン (0.270 mL, 4.34 mmol) を加えた。さらに 1 時間攪拌後、1 時間かけて反応混合物を室温まで昇温した。反応混合物に氷冷下で飽和塩化アンモニウム水溶液 (18 mL) を加え、酢酸エチル (18 mL $\times$ 2 回) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、参考例 71-1 と参考例 71-2 の 1.4 : 1 のジアステレオマー混合物として表題化合物 (826 mg) を得た。

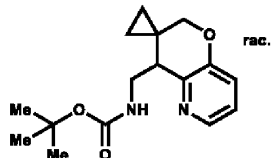
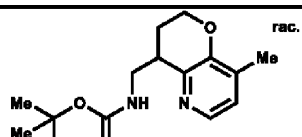
主ジアステレオマー

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.08-8.05 (1H, m), 7.07-7.00 (2H, m), 4.85 (1H, dq, $J=7.3, 5.5\text{Hz}$), 4.20-4.17 (2H, m), 3.53-3.52 (1H, m), 3.16-3.14 (1H, m), 1.37 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.27 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.01 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).

[0327] 参考例 7 2 ~ 7 3

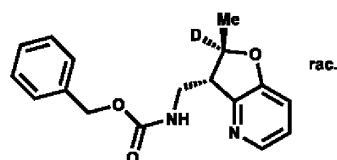
参考例 1 から参考例 4、および、参考例 6 に記載の方法に準じ、対応する化合物より、参考例 7 2 ~ 7 3 の化合物を得た。

[表17]

参考例	化学構造式	機器分析データ
7 2		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (1H, dd, $J=4.3, 1.2\text{Hz}$), 7.18 (1H, brd, $J=7.3\text{Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=8.2, 4.3\text{Hz}$), 5.68 (1H, brs), 4.39 (1H, dd, $J=11.3, 1.5\text{Hz}$), 3.73-3.66 (1H, m), 3.40-3.29 (2H, m), 2.35-2.28 (1H, m), 1.44 (9H, s), 0.91-0.85 (1H, m), 0.69-0.60 (2H, m), 0.57-0.52 (1H, m).
7 3		LC - MS : R. T. = 1.675 min ObsMS = 278 [M]

[0328] 参考例 7 4

rac-ベンジル { [(2R, 3S) - 2-メチル (2- ^2H) - 2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル] メチル} カルバメート
[化104]



参考例 8 から参考例 10、および、参考例 37 から参考例 38 と同様の手法により、参考例 7 5 の化合物から表題化合物を得た。

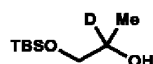
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.01-7.97 (1H, m), 7.37-7.27 (5H, m), 7.08-7.03 (2H,

m), 5.79(1H, s), 5.10(2H, s), 3.81-3.77(1H, m), 3.50-3.40(1H, m), 3.23-3.19(1H, m), 1.53(3H, s).

[0329] 参考例 7 5

rac-1- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (2-²H) プロパン-2-オール

[化105]



プロパン-2-d-1, 2-ジオール (1.04 g, 13.5 mmol) のクロロホルム溶液 (45 mL) に、イミダゾール (0.919 g, 13.5 mmol) と tert-ブチルジメチルシリルクロリド (1.83 g, 12.2 mmol) を室温で加えた。室温で2時間攪拌後、反応混合物に水 (200 mL) を加え、クロロホルム (200 mL × 2回) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (1.51 g) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 3.64-3.58(1H, m), 3.40-3.33(1H, m), 1.15-1.10(3H, m), 0.96-0.88(9H, m), 0.13-0.05(6H, m).

[0330] 参考例 7 6-1、参考例 7 6-2

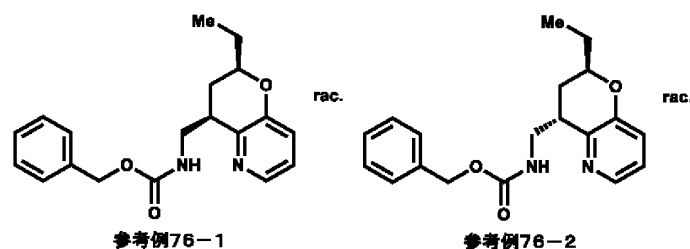
参考例 7 6-1

rac-ベンジル { [(2R, 4R) -2-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] メチル} カルバメート

参考例 7 6-2

rac-ベンジル { [(2R, 4S) -2-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] メチル} カルバメート

[化106]



参考例8、および、参考例37から参考例38と同様の手法により、参考例77の化合物から表題化合物の参考例76-1と参考例76-2を得た。

参考例76-1

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.13-8.10 (1H, m), 7.35-7.29 (5H, m), 7.13 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.33 (1H, s), 5.08 (2H, s), 3.99-3.95 (1H, m), 3.89-3.86 (1H, m), 3.46-3.44 (1H, m), 3.18-3.15 (1H, m), 2.14-2.12 (1H, m), 1.80-1.60 (3H, m), 1.04-1.02 (3H, m).

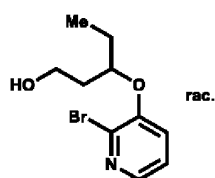
参考例76-2

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (1H, s), 7.35-7.34 (5H, m), 7.10-7.05 (2H, m), 5.93 (1H, s), 5.09 (2H, s), 4.04-4.01 (1H, m), 3.68-3.66 (1H, m), 3.42-3.39 (1H, m), 3.01-2.99 (1H, m), 1.91-1.66 (4H, m), 1.03-1.01 (3H, m).

[0331] 参考例77

rac-3-[(2-ブロモピリジン-3-イル)オキシ]ペンタン-1-オール

[化107]



参考例78の化合物 (1.73 g, 6.31 mmol) のクロロホルム溶液 (13 mL) に 1 mol/L 三臭化ホウ素のジクロロメタン溶

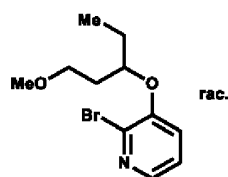
液 (12.6 mL, 12.6 mmol) を氷冷下加えた。室温で2時間
 攪拌後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加
 え、クロロホルム (100 mL × 2回) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで
 乾燥後ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ
 キサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (0.541 g) を得た
 。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.97 (1H, dd, J=4.6, 1.5Hz), 7.25 (1H, dd, J=8.2, 1.5Hz), 7.20 (1H, dd, J=7.9, 4.3Hz), 4.55-4.48 (1H, m), 3.90-3.79 (2H, m), 2.08-1.92 (2H, m), 1.82-1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t, J=7.3Hz).

[0332] 参考例 78

rac-2-ブromo-3-[(1-メトキシペンタン-3-イル) オキシ]
 ピリジン

[化108]



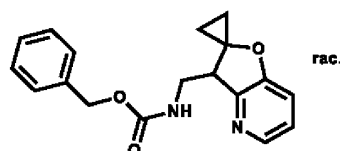
参考例 10と同様の手法により、1-メトキシペンタン-3-オールから
 表題化合物を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.97-7.93 (1H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 7.21-7.16 (1H, m), 4.50-4.42 (1H, m), 3.50 (2H, t, J=5.5Hz), 3.30 (3H, s), 2.03-1.88 (2H, m), 1.80-1.70 (2H, m), 1.00 (3H, t, J=7.0Hz).

[0333] 参考例 79

rac-ベンジル [(3'-H-スプロ [シクロプロパン-1, 2'-フロ
 [3, 2-b] ピリジン] -3'-イル) メチル] カルバメート

[化109]



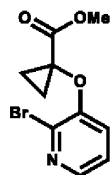
参考例 30 から参考例 31、および、参考例 37 から参考例 38 と同様の手法により、参考例 80 の化合物から表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.08-8.07 (1H, m), 7.35-7.33 (5H, m), 7.09-7.07 (1H, m), 7.02-7.00 (1H, m), 5.97 (1H, s), 5.14-5.10 (2H, m), 3.76-3.69 (1H, m), 3.51-3.49 (1H, m), 3.33-3.27 (1H, m), 1.24-1.19 (1H, m), 1.12-1.02 (2H, m), 0.76-0.70 (1H, m).

[0334] 参考例 80

メチル 1-[(2-ブロモピリジン-3-イル)オキシ]シクロプロパン-1-カルボキシレート

[化110]



参考例 81 の化合物 (2.65 g, 7.51 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (75 mL) に、カリウム *tert*-ブトキシド (0.842 g, 7.51 mmol) を 0℃ で加えた。室温で 90 分間攪拌後、更にカリウム *tert*-ブトキシド (0.168 g, 1.50 mmol) を加えた。室温で 20 分間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (1.69 g) を得た。

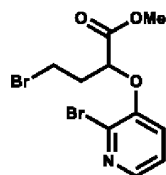
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.05-8.04 (1H, m), 7.24-7.18 (2H, m), 3.76 (3H, s), 1.

71-1.69(2H, m), 1.42-1.40(2H, m).

[0335] 参考例 8 1

r a c-メチル 4-ブromo-2-[(2-ブromoピリジン-3-イル) オキシ] ブタノエート

[化111]



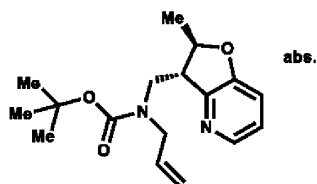
2-ブromo-3-ヒドロキシピリジン (1.67 g, 9.62 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (48.1 mL) に、炭酸カリウム (2.66 g, 19.24 mmol) と2,4-ジブromo酪酸メチル (3.0 g, 11.54 mmol) を室温で加えた。室温で3時間攪拌後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (2.75 g) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:8.04-8.03(1H, m), 7.20-7.15(1H, m), 7.08-7.06(1H, m), 4.91-4.88(1H, m), 3.77(3H, s), 3.75-3.61(2H, m), 2.63-2.58(1H, m), 2.51-2.46(1H, m).

[0336] 参考例 8 2

t e r t-ブチル {[(2*R*, 3*S*)-2-メチル-2,3-ジヒドロフロロ[3,2-*b*]ピリジン-3-イル]メチル} プロペ-2-エン-1-イルカルバメート

[化112]

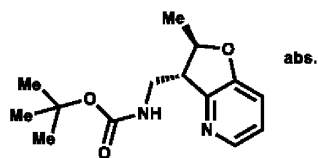


参考例 83 の化合物 (50 mg, 0.189 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (48.1 mL) に、55% 水素化ナトリウム (24.76 mg, 0.567 mmol) を 0 度で加えた。室温で 90 分攪拌後、臭化アリル (0.048 mL, 0.567 mmol) を加えた。室温で 90 分攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (34.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.00–7.94 (1H, m), 6.99–6.89 (2H, m), 5.78–5.60 (1H, m), 5.13–4.98 (2H, m), 4.90–4.70 (1H, m), 3.86–3.51 (4H, m), 3.29–3.15 (1H, m), 1.43–1.37 (12H, m).

[0337] 参考例 83

tert-ブチル {[(2R, 3S)-2-メチル-2,3-ジヒドロフロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル]メチル}カルバメート
[化113]



実施例 5 と同様の手法により、実施例 27 の化合物から表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=8.2, 4.6\text{Hz}$), 6.98 (1H, dd, $J=7.9, 1.2\text{Hz}$), 5.40 (1H, brs), 4.68–4.60 (1H, m), 3.73–3.62 (1H, m), 3.44–3.33 (1H, m), 3.19–3.13 (1H, m), 1.52 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.43 (9H, s).

[0338] 参考例 84

tert-ブチル {[(2R, 3S)-2-メチル-2,3-ジヒドロフロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル]メチル}プロピルカルバメート

参考例	化学構造式	機器分析データ
85		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.05 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 7.05–6.99 (2H, m), 4.86 (1H, s), 3.85–3.65 (2H, m), 3.56–3.43 (5H, m), 3.34 (3H, s), 1.48 (3H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 1.48 (9H, s).
86		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.98–7.97 (1H, m), 6.97–6.94 (2H, m), 4.84 (1H, brs), 3.71–3.59 (2H, m), 3.24–3.21 (3H, m), 1.41 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.40 (9H, s), 1.02 (3H, brs).
87		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.87 (1H, dd, $J=2.4, 1.2\text{Hz}$), 7.39–7.26 (6H, m), 6.77–6.69 (1H, m), 5.14–5.07 (2H, m), 4.96–4.70 (1H, m), 3.87–3.57 (2H, m), 3.29–3.19 (1H, m), 1.45–1.29 (3H, m).

[0340] 参考例 88-1、参考例 88-2、参考例 88-3、参考例 88-4

参考例 88-1

rac-ベンジル { [(2R, 3R, 4R) - 2, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] メチル} カルバメート

参考例 88-2

rac-ベンジル { [(2R, 3S, 4R) - 2, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] メチル} カルバメート

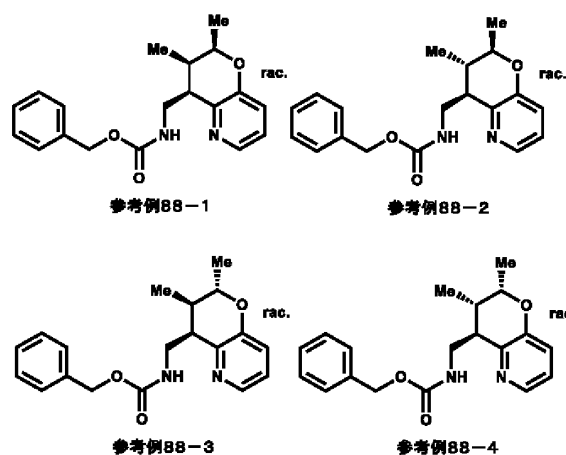
参考例 88-3

rac-ベンジル { [(2S, 3R, 4R) - 2, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] メチル} カルバメート

参考例 88-4

rac-ベンジル { [(2S, 3S, 4R) - 2, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] メチル} カルバメート

[化115]



参考例 8 から参考例 10、参考例 37 から参考例 38、および、参考例 7

5と同様の手法により、2-メチルブタン-1, 3-ジオールから表題化合物の参考例88-1、参考例88-2、参考例88-3と参考例88-4を得た。

参考例88-1

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.05-8.05 (1H, m), 7.36-7.30 (5H, m), 7.05-6.98 (2H, m), 6.72 (1H, brs), 5.15-5.07 (2H, m), 4.31-4.30 (1H, m), 3.79-3.73 (1H, m), 3.37-3.34 (1H, m), 3.24-3.19 (1H, m), 2.11-2.09 (1H, m), 1.35 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 0.79 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$).

参考例88-2

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.09-8.08 (1H, m), 7.34-7.26 (5H, m), 7.06-7.03 (2H, m), 6.07 (1H, brs), 5.09-5.05 (2H, m), 4.03-3.99 (1H, m), 3.80-3.75 (1H, m), 3.43-3.37 (1H, m), 2.66-2.61 (1H, m), 1.65-1.60 (1H, m), 1.40 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.16 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$).

参考例88-3

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.02-8.01 (1H, m), 7.33-7.22 (5H, m), 7.02-7.00 (2H, m), 6.47 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 5.06-5.03 (2H, m), 4.08-4.04 (1H, m), 3.75-3.68 (1H, m), 3.22-3.16 (1H, m), 2.99-2.94 (1H, m), 2.02-1.98 (1H, m), 1.27 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).

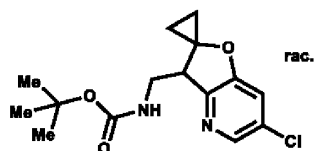
参考例88-4

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.13-8.11 (1H, m), 7.37-7.27 (5H, m), 7.10-7.06 (2H, m), 5.88 (1H, s), 5.09 (2H, s), 4.30-4.28 (1H, m), 3.80-3.73 (1H, m), 3.43-3.37 (1H, m), 2.70-2.68 (1H, m), 2.00-1.97 (1H, m), 1.31 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.98 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$).

[0341] 参考例89

rac-tert-ブチル [(6'-クロロ-3'-H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-フロ[3, 2-b]ピリジン]-3'-イル)メチル]カルバメート

[化116]



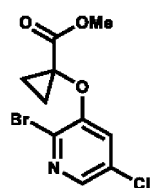
参考例 6 から参考例 7、および、参考例 30 から参考例 31 と同様の手法により、参考例 90 の化合物から表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 5.38 (1H, s), 3.58–3.52 (1H, m), 3.36–3.34 (1H, m), 3.16–3.12 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.22–1.11 (1H, m), 1.02–0.99 (2H, m), 0.69–0.63 (1H, m).

[0342] 参考例 90

メチル 1-[(2-ブロモ-5-クロロピリジン-3-イル)オキシ]シクロプロパン-1-カルボキシレート

[化117]



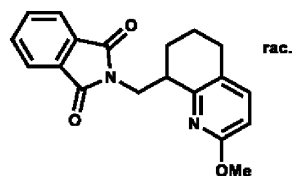
参考例 80 から参考例 81 と同様の手法により、2-ブロモ-5-クロロ-3-ヒドロキシピリジンから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 1.70–1.68 (2H, m), 1.40–1.39 (2H, m).

[0343] 参考例 91

rac-2-[(2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)メチル]-1*H*-イソインドール-1,3(2*H*)-ジオン

[化118]



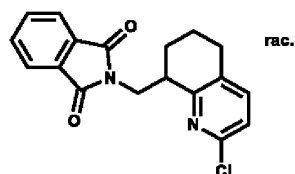
参考例 9 2 の化合物 (110 mg, 0.337 mmol)、ジメチルスルホキシド (1.68 mL)、メタノール (1.68 mL) の混合物にナトリウムメトキシド (364 mg, 6.73 mmol) を室温で加えた。100℃で攪拌後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (9 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.84–7.83 (2H, m), 7.70–7.69 (2H, m), 7.25–7.24 (1H, m), 6.49 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.41–4.37 (1H, m), 3.79–3.76 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.33 (1H, s), 2.68–2.66 (2H, m), 1.81–1.72 (4H, m).

[0344] 参考例 9 2

rac-2-[(2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)メチル]-1*H*-イソインドール-1, 3(2*H*)-ジオン

[化119]



参考例 9 3 の化合物 (440 mg, 1.427 mmol) に塩化ホスホリル (2.0 mL, 21.46 mmol) を室温で加えた。90℃で4時間攪拌後、反応混合物に氷水を加えた。その後4 mol/L水酸化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して

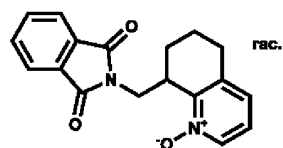
濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製し、表題化合物（110 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.85–7.81 (2H, m), 7.72–7.68 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 4.26–4.23 (1H, m), 3.82–3.78 (1H, m), 3.44–3.42 (1H, m), 2.75–2.70 (2H, m), 1.93–1.88 (2H, m), 1.75–1.66 (2H, m).

[0345] 参考例 9 3

rac-2-[(1-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1 λ^5 -キノリン-8-イル)メチル]-1 H -イソインドール-1, 3(2 H)-ジオン

[化120]



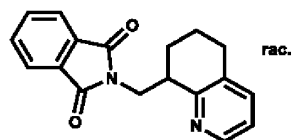
参考例 9 4 の化合物（608 mg, 2.080 mmol）のクロロホルム溶液（10.4 mL）に 70% 3-クロロ過安息香酸（564 mg, 2.29 mmol）を 0℃ で加えた。0℃ で 4 時間攪拌後、反応混合物に飽和重層水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮し、表題化合物（646 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.30–8.29 (1H, m), 7.86–7.83 (2H, m), 7.73–7.70 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 4.37–4.34 (1H, m), 4.15–4.14 (1H, m), 4.00–3.97 (1H, m), 2.93–2.88 (1H, m), 2.83–2.74 (1H, m), 2.03–1.93 (2H, m), 1.83–1.74 (2H, m).

[0346] 参考例 9 4

rac-2-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)メチル]-1 H -イソインドール-1, 3(2 H)-ジオン

[化121]



5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イルメタンアミン (400 mg, 2.47 mmol) のクロロホルム溶液 (25 mL) に無水フタル酸 (548 mg, 3.70 mmol) を加えた。70℃で5時間攪拌後、反応混合物を濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (608 mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.31 (1H, d, J=4.3Hz), 7.84-7.83 (2H, m), 7.71-7.68 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=7.3Hz), 7.05-7.03 (1H, m), 4.34-4.30 (1H, m), 3.87-3.84 (1H, m), 3.47-3.44 (1H, m), 2.85-2.70 (2H, m), 2.00-1.82 (2H, m), 1.77-1.68 (2H, m).

[0347] 参考例 95～96

参考例 79 から参考例 81 に記載の方法に準じ、対応する化合物より、参考例 95～96 の化合物を得た。

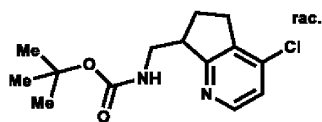
[表19]

参考例	化学構造式	機器分析データ
95		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 7.39-7.27 (5H, m), 7.08 (1H, d, J=8.5Hz), 6.96 (1H, d, J=7.9Hz), 5.47 (1H, s), 5.09 (2H, s), 3.68-3.65 (1H, m), 3.45-3.43 (1H, m), 3.35-3.29 (1H, m), 1.20-1.18 (1H, m), 1.08-1.05 (2H, m), 0.72-0.68 (1H, m).
96		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 7.37-7.27 (5H, m), 7.09-7.06 (1H, m), 6.70-6.68 (1H, m), 5.49 (1H, s), 5.08 (2H, s), 3.69-3.63 (1H, m), 3.44-3.42 (1H, m), 3.32-3.26 (1H, m), 1.19-1.16 (1H, m), 1.07-1.04 (2H, m), 0.72-0.66 (1H, m).

[0348] 参考例 97

rac-tert-ブチル [(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シ

クロペンタ [b] ピリジン-7-イル) メチル] カルバメート
[化122]

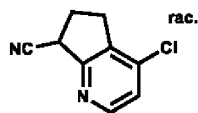


参考例 98 の化合物 (49.1 mg, 0.275 mmol) のトルエン溶液 (1.374 mL) に 1 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (0.825 mL, 0.825 mmol) を 0°C で加えた。室温で 3 時間攪拌後、反応混合物に 30% 酒石酸カリウムナトリウム水溶液、飽和重層水、酢酸エチルを加えた。この混合溶液に、二炭酸ジtert-ブチル (90 mg, 0.412 mmol) を室温で加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (30.9 mg) を淡黄色オイルとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.24 (1H, d, J=5.5Hz), 7.08 (1H, d, J=5.5Hz), 5.64 (1H, s), 3.68-3.65 (1H, m), 3.34-3.29 (2H, m), 3.01-2.97 (1H, m), 2.92-2.84 (1H, m), 2.33-2.30 (1H, m), 1.84-1.79 (1H, m), 1.43 (9H, s).

[0349] 参考例 98

rac-4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-カルボニトリル
[化123]



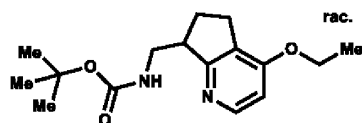
4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [B] ピリジン-7-オール (100 mg, 0.590 mmol) とアセトンシアノヒドリン (

0.081 mL, 0.884 mmol) のトルエン溶液 (1.965 mL) にシアノメチレントリブチルホスホラン (0.464 mL, 1.769 mmol) を加えた。60℃で1時間攪拌後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (49.1 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.33(1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.17(1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 4.20-4.18(1H, m), 3.20-3.09(1H, m), 3.00-2.94(1H, m), 2.65-2.55(1H, m), 2.42(1H, ddt, $J=17.0, 9.4, 3.1\text{Hz}$).

[0350] 参考例 99

rac-tert-ブチル [(4-エトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イル) メチル] カルバメート
[化124]



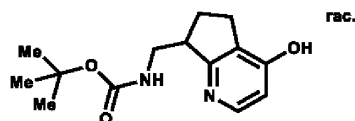
参考例100の化合物 (50 mg, 0.189 mmol)、エタノール (0.055 mL, 0.946 mmol)、トリフェニルホスフィン (74.4 mg, 0.284 mmol) のトルエン溶液 (1.89 mL) にアゾジカルボン酸ビス (2-メトキシエチル) を0℃で加えた。室温で1時間攪拌後、反応混合物にメタノールを加え、濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により分離精製し、表題化合物 (35 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.23(1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 6.56(1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 5.79(1H, s), 4.10-4.06(2H, m), 3.67-3.65(1H, m), 3.27-3.22(2H, m), 2.89-2.85(1H, m), 2.78-2.69(1H, m), 2.28-2.25(1H, m), 1.80-1.73(1H, m), 1.43(9H, s), 1.41(3H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

[0351] 参考例 100

rac-tert-ブチル [(4-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)メチル]カルバメート

[化125]



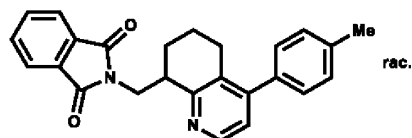
参考例97の化合物(248 mg, 0.877 mmol)と炭酸カリウム(606 mg, 4.39 mmol)のN-メチル-2-ピロリドン懸濁液(1.46 mL)にアセトヒドロキサム酸(198 mg, 2.63 mmol)を加えた。100℃で6時間攪拌後、反応混合物をセライトろ過し、濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により分離精製し、表題化合物(128 mg)を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:7.39(1H, s), 6.32(1H, s), 5.22(1H, s), 4.26(1H, s), 3.36-3.26(3H, m), 2.87-2.83(1H, m), 2.70-2.62(1H, m), 2.31-2.27(1H, m), 1.75-1.67(1H, m), 1.42(9H, s).

[0352] 参考例101

rac-2-{[4-(4-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル]メチル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

[化126]



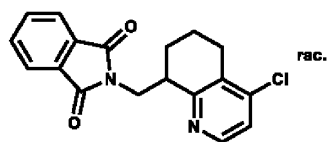
参考例102の化合物(100 mg, 0.306 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(53.1 mg, 0.092 mmol)、4-メチルフェニルボロン酸(125

mg, 0.918 mmol) と炭酸セシウム (199 mg, 0.612 mmol) のトルエン懸濁液 (2.3 mL) にトリス (ジベンジリデン アセトン) ジパラジウム (0) (56 mg, 0.061 mmol) を加えた。130℃で攪拌後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (26.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.40 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.86–7.84 (2H, m), 7.72–7.69 (2H, m), 7.23 (2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.05–7.04 (1H, m), 4.40–4.37 (1H, m), 4.00–3.97 (1H, m), 3.63 (1H, s), 2.66–2.61 (2H, m), 2.39 (3H, s), 1.90–1.60 (4H, m).

[0353] 参考例 102

rac-2-[(4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)メチル]-1*H*-イソインドール-1, 3(2*H*)-ジオン
[化127]



参考例93の化合物 (500 mg, 1.62 mmol) に塩化ホスホリル (1.5 mL, 16.22 mmol) を室温に加えた。90℃で4時間攪拌後、反応混合物に氷水を加えた。その後、4 mol/L 水酸化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (256 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.21 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.87–7.84 (2H, m), 7.73–7.70 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 4.35–4.30 (1H, m), 3.86–3.84 (1H, m), 3.49–3.46 (1H, m), 2.87–2.75 (2H, m), 2.03–2.00 (1H, m), 1.85–1.79 (3H, m).

[0354] 参考例 103-1、参考例 103-2

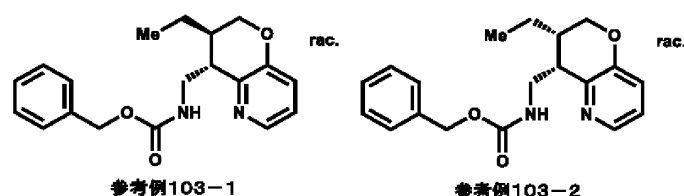
参考例 103-1

rac-ベンジル { [(3R, 4S)-3-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] メチル } カルバメート

参考例 103-2

rac-ベンジル { [(3S, 4S)-3-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] メチル } カルバメート

[化128]



参考例 2 から参考例 4、および、参考例 37 から参考例 38 と同様の手法により、2-エチルプロパン-1, 3-ジオールから表題化合物の参考例 103-1 と参考例 103-2 を得た。

参考例 103-1

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (1H, dd, $J=3.7, 1.8\text{Hz}$), 7.34-7.22 (5H, m), 7.04-6.97 (2H, m), 6.43-6.35 (1H, m), 5.04 (2H, s), 4.07-3.98 (2H, m), 3.74-3.66 (1H, m), 3.24-3.15 (1H, m), 3.11-3.04 (1H, m), 2.08-1.98 (1H, m), 1.46-1.34 (1H, m), 1.32-1.21 (1H, m), 0.96 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

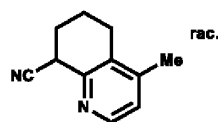
参考例 103-2

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (1H, dd, $J=4.3, 1.2\text{Hz}$), 7.37-7.27 (5H, m), 7.11-7.02 (2H, m), 5.92 (1H, brs), 5.09 (2H, s), 4.20 (1H, dd, $J=11.0, 3.0\text{Hz}$), 3.93 (1H, d, $J=11.0, 6.1\text{Hz}$), 3.86-3.77 (1H, m), 3.42-3.33 (1H, m), 2.77-2.70 (1H, m), 1.84-1.75 (1H, m), 1.66-1.56 (1H, m), 1.44-1.32 (1H, m), 0.98 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0355] 参考例 104

rac-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-カルボニトリル

[化129]



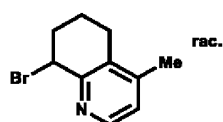
参考例 62 と同様の手法により、参考例 105 の化合物から表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.35 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 4.11 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 2.78–2.61 (2H, m), 2.28–2.15 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.14–2.04 (1H, m), 1.97–1.88 (1H, m).

[0356] 参考例 105

rac-8-ブロモ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

[化130]



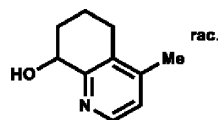
参考例 106 の化合物 (87.0 mg, 0.530 mmol) のクロロホルム溶液 (5.3 mL) に三臭化リン (0.0747 mL, 0.795 mmol) を加えた。70℃で2時間後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、クロロホルム (30 mL × 2回) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮することで表題化合物 (118 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 5.55–5.53 (1H, m), 2.87 (1H, dd, $J=17.7, 5.5$ Hz), 2.70–2.61 (1H, m), 2.49–2.44 (1H, m), 2.36–2.13 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.04–1.96 (1H, m).

[0357] 参考例 106

rac-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール

[化131]



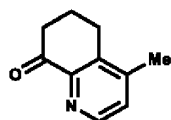
参考例 107 の化合物 (85.5 mg, 0.530 mmol) のメタノール溶液 (5.3 mL) に水素化ホウ素ナトリウム (30.1 mg, 0.796 mmol) を氷冷下加えた。室温で 3 時間攪拌後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) を加え、クロロホルム (30 mL × 2 回) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮することで表題化合物 (93.7 mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.28 (1H, d, J=4.9Hz), 6.99 (1H, d, J=4.9Hz), 4.68 (1H, dd, J=8.9, 5.2Hz), 4.17 (1H, brs), 2.74-2.62 (2H, m), 2.33-2.26 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.10-2.02 (1H, m), 1.87-1.70 (2H, m).

[0358] 参考例 107

4-メチル-6,7-ジヒドロキノリン-8(5H)-オン

[化132]



4-クロロ-6,7-ジヒドロキノリン-8(5H)-オン (302 mg, 1.67 mmol)、トリメチルボロキシシン (0.756 mL, 5.45 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロライド (130 mg, 0.159 mmol)、炭酸カリウム (388 mg, 2.81 mmol) とジクロロエタン (2.0 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、120℃で 2 時間攪拌した。その後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で分離精製し、表題化合物 (85.5 mg) を得た。

。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.57(1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 2.94(2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 2.79(2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.36(3H, s), 2.24-2.18(2H, m).

[0359] 参考例 108-1、参考例 108-2

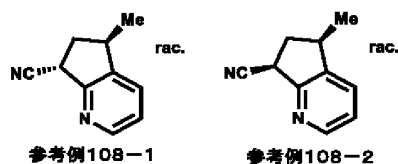
参考例 108-1

rac-(5R, 7R)-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペ
ンタ [b] ピリジン-7-カルボニトリル

参考例 108-2

rac-(5R, 7S)-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペ
ンタ [b] ピリジン-7-カルボニトリル

[化133]



参考例 104 から参考例 105 と同様の手法により、参考例 109 の化合物から参考例 108-1 と参考例 108-2 の 1 : 1 のジアステレオマー混合物として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.51-8.48(1H, m), 7.58-7.54(1H, m), 7.25-7.22(1H, m), 4.23-4.12(1H, m), 3.54-3.21(1H, m), 2.87-2.65(1H, m), 2.17-1.96(1H, m), 1.41-1.31(3H, m).

[0360] 参考例 109-1、参考例 109-2

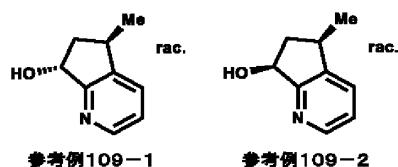
参考例 109-1

rac-(5R, 7R)-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペ
ンタ [b] ピリジン-7-オール

参考例 109-2

rac-(5R, 7S)-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペ
ンタ [b] ピリジン-7-オール

[化134]



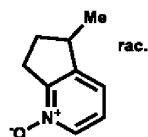
参考例110の化合物(232 mg, 1.55 mmol)のクロロホルム溶液(2.0 mL)に、無水トリフルオロ酢酸(3.0 mL, 21.4 mmol)を氷冷下加えた。室温で20時間攪拌後、反応混合物に1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(30 mL)を加え、クロロホルム(30 mL×2回)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮することで参考例109-1と参考例109-2の1:1のジアステレオマー混合物として表題化合物(125 mg)を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.50-8.38(1H, m), 7.61-7.47(1H, m), 7.22-7.14(1H, m), 5.32-5.11(1H, m), 3.58-3.38(0.5H, m), 3.14-3.01(1H, m), 2.89-2.72(1H, m), 2.42-2.27(0.5H, m), 2.11-1.97(0.5H, m), 1.70-1.53(0.5H, m), 1.44-1.18(3H, m).

[0361] 参考例110

rac-5-メチル-1-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-1λ⁵-シクロペンタ[b]ピリジン

[化135]



参考例93と同様の手法により、5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンから表題化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.06(1H, d, J=6.1Hz), 7.12-7.07(2H, m), 3.36-3.18(2H, m), 3.10-3.01(1H, m), 2.47-2.37(1H, m), 1.77-1.68(1H, m), 1.31(3H, d, J=6.7 Hz).

[0362] 参考例 1 1 1-1、参考例 1 1 1-2

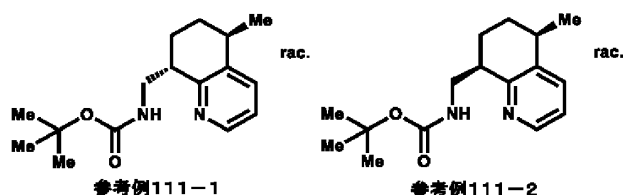
参考例 1 1 1-1

rac-tert-ブチル { [(5R, 8S)-5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル] メチル } カルバメート

参考例 1 1 1-2

rac-tert-ブチル { [(5R, 8R)-5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル] メチル } カルバメート

[化136]



参考例 6 1 と同様の手法により、参考例 1 1 2 の化合物から参考例 1 1 1-1 と参考例 1 1 1-2 のジアステレオマー混合物として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.39-8.36 (1H, m), 7.53-7.46 (1H, m), 7.09 (1H, dd, $J=7.6, 4.6\text{Hz}$), 5.87 (1H, brs), 3.71-3.57 (1H, m), 3.38-3.27 (1H, m), 2.98-2.85 (2H, m), 2.10-1.87 (2H, m), 1.67-1.59 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.28-1.26 (3H, m).

[0363] 参考例 1 1 2-1、参考例 1 1 2-2

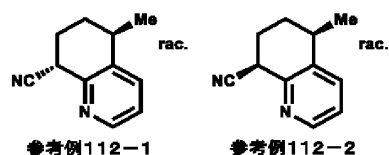
参考例 1 1 2-1

rac-(5R, 8R)-5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-カルボニトリル

参考例 1 1 2-2

rac-(5R, 8S)-5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-カルボニトリル

[化137]



参考例104から参考例105、および、参考例109から参考例110と同様の手法により、5-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンから参考例112-1と参考例112-2のジアステレオマー混合物として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.48-8.47 (1H, m), 7.60-7.57 (1H, m), 7.22 (1H, dd, $J=7.9, 4.9$ Hz), 4.13-4.07 (1H, m), 3.06-2.89 (1H, m), 2.40-2.28 (1H, m), 2.23-1.55 (3H, m), 1.35-1.29 (3H, m).

[0364] 参考例113～114

参考例5および参考例55に記載の方法に準じ、対応する実施例の化合物より、参考例113～114の化合物を得た。

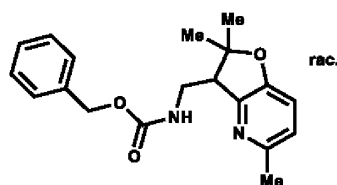
[表20]

参考例	化学構造式	機器分析データ
113		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.38 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J=7.3, 4.9$ Hz), 3.88-3.84 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.42-3.34 (1H, m), 3.18-3.08 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.55-2.48 (1H, m), 1.51-1.44 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.34 (3H, d, $J=7.3$ Hz).
114		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 6.89 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 4.07-3.98 (1H, m), 3.01-2.97 (1H, m), 2.84 (3H, s), 2.47-2.43 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.40 (6H, s), 1.20 (9H, s).

[0365] 参考例115

rac-ベンジル [(2,2,5-トリメチル-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メチル]カルバメート

[化138]



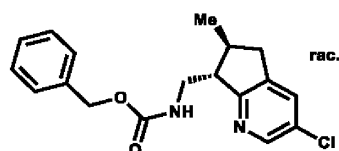
参考例 30 から参考例 32、および、参考例 37 から参考例 38 と同様の手法により、2-ブロモ-6-メチルピリジン-3-オールとエチル 2-ブロモ-2-メチルプロパノエイトから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.41-7.28 (5H, m), 6.90 (2H, s), 6.39-6.37 (1H, m), 5.14 (2H, s), 3.85-3.81 (1H, m), 3.27-3.24 (1H, m), 3.18-3.16 (1H, m), 2.45 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.37 (3H, s).

[0366] 参考例 116

rac-ベンジル { [(6S, 7S)-3-クロロ-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イル] メチル } カルバメート

[化139]



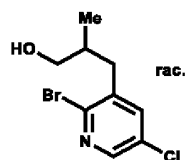
参考例 30、および、参考例 37 から参考例 38 と同様の手法により、参考例 117 の化合物から表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.38-7.29 (5H, m), 6.07 (1H, brs), 5.11 (2H, s), 3.88-3.81 (1H, m), 3.34-3.28 (1H, m), 3.03-2.99 (1H, m), 2.83-2.80 (1H, m), 2.56-2.49 (1H, m), 2.30-2.18 (1H, m), 1.26 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).

[0367] 参考例 117

rac-3-(2-ブロモ-5-クロロピリジン-3-イル)-2-メチルプロパン-1-オール

[化140]



2-ブロモ-5-クロロニコチンアルデヒド (999 mg, 4.30 mmol) とトルエン (11 mL) の混合物に、氷冷下エチル 2-(トリフェニルホスホラニリデン) プロピオネイト (1.64 g, 4.52 mmol) を加えた。90℃で3時間攪拌後、反応混合物を濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製した。

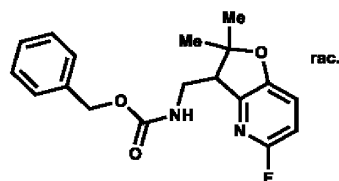
[0368] 得られた精製物 (1.29 g) とテトラヒドロフラン (42.5 mL) の混合物に、氷冷下 4 mol/L 水素化ホウ素リチウムテトラヒドロフラン溶液 (1.28 mL, 5.10 mmol) を5分間かけて滴下した。室温で15分間攪拌後、60℃で2時間攪拌し、氷冷下メタノール (5 mL) と 1 mol/L 塩酸 (10 mL) を加えた。酢酸エチル (20 mL × 3回) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (469 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.21 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 4.25 (1H, brs), 3.56–3.55 (2H, m), 2.94–2.90 (1H, m), 2.53–2.49 (1H, m), 2.14–2.09 (1H, m), 0.98 (3H, d, $J=22.5\text{Hz}$).

[0369] 参考例 118

rac-ベンジル [(5-フルオロ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) メチル] カルバメート

[化141]



参考例 30 から参考例 32、および、参考例 37 から参考例 38 と同様の手法により、2-ブロモ-6-フルオロピリジン-3-オールとエチル 2-ブロモ-2-メチルプロパノエイトから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.40–7.29 (5H, m), 7.08–7.06 (1H, m), 6.69–6.67 (1H, m), 5.87–5.85 (1H, brm), 5.17–5.09 (2H, m), 3.83–3.79 (1H, m), 3.31–3.25 (1H, m), 3.22–3.20 (1H, m), 1.54 (3H, s), 1.38 (3H, s).

[0370] 試験例 1：ヒト型 TAAR1 受容体に対するアゴニスト活性評価

TAAR1 は、Gタンパク質 ($G\alpha_s$) に結合する Gタンパク質共役型受容体であり、アゴニストによる TAAR1 受容体の活性化は、細胞内の cAMP レベルの増加を誘導する。そのため、cAMP アッセイ法を用いて被験化合物のヒト TAAR1 受容体に対するアゴニスト活性を評価した。

[0371] ヒト型 TAAR1 受容体を発現させた細胞である cAMP Hunter™ CHO-K1 TAAR1 G_s Cell Line を購入した。96 ウェルプレートにヒト型 TAAR1 発現 CHO 細胞を播種し、24 時間培養後 DMSO に溶解した被験化合物を添加、37℃ で 30 分インキュベートした。cAMPHiRange kit のプロトコールに準じて cAMP 測定用サンプルを調製した。被験化合物による cAMP 生成量は EnVision にて時間分解蛍光を測定した (励起波長: 330nm、蛍光波長 620nm/665nm)。

被験化合物 % = $100 \times \{(\text{Csamp}) - (\text{Cblank})\} / \{(\text{Ctyramine}) - (\text{Cblank})\}$

Csamp: 被験化合物のカウント、Ctyramine: 100 μM チラミンのカウント、Cblank: ブランクのカウント

[表21-1]

実施例	各濃度におけるTAAR1 %アゴニスト活性		
	100 nM	1000 nM	10000 nM
1	2	18	54
2	7	37	75
3	0	1	9
4	17	55	87
5	24	68	90
6	16	57	75
7	17	56	75
8	24	63	75
9	15	53	70
10	18	66	91
11	20	58	79
12	21	58	75
13	4	31	63
14	10	47	74
15	24	67	90
16	6	37	76
17	0	4	25
18	29	73	87
19	2	13	51
20	33	88	107
21	0	23	61
22	11	56	84
23	35	74	91
24	25	71	101
25	2	21	63
26	0	25	73
27	40	81	95
28	7	38	71
29	51	93	104
30	2	18	63
31	1	3	12
32	1	4	22
33	4	22	52
34	10	48	83
35	57	82	87
36	0	20	67
37	13	49	72
38	52	86	93
39	1	12	48
40	25	57	68
41	12	38	65

[表21-2]

42	25	70	90
43	0	0	7
44	13	48	79
45	13	51	77
46	31	70	80
47	13	52	84
48	38	74	86

[表21-3]

実施例	各濃度における TAAR1 %アゴニスト活性		
	100 nM	1000 nM	10000 nM
49	25	63	75
50	12	45	63
51	10	46	77

[表21-4]

実施例	各濃度における TAAR1 %アゴニスト活性		
	100 nM	1000 nM	10000 nM
52	1	8	48
53	0	3	18
54	15	63	94
55	31	75	87
56	23	67	82
57	32	72	79
58	36	74	82
59	19	65	84
60	7	40	82
61	2	22	66
62	2	20	66
63	3	22	62
64	0	7	40
65	0	28	67
66	21	66	82
67	1	10	39
68	3	23	68
69	4	30	62
70	0	23	57
71	0	6	29
72	0	4	23
73	0	9	40
74	7	46	92
75	0	26	75
76	0	6	33
77	0	11	47
78	0	5	27
79	36	77	90
80	17	48	62
81	48	86	95
82	51	92	101
83	59	91	99
84	15	51	79
85	6	37	70

[表21-5]

86	1	8	40
87	4	25	63
88	11	38	65
89	0	23	48
90	54	85	94
91	0	14	49
92	0	0	0
93	0	12	45
94	1	4	28
95	59	90	96
96	3	28	66
97	70	101	96
98	1	9	37
99	9	39	62
100	0	17	50
101	62	79	84
102	1	18	59
103	60	84	89
104	0	5	31
105	64	77	79
106	38	70	78

[0372] 試験例2-1：フェンサイクリジン誘発運動亢進抑制試験

8週齢のC57BL/6J雄性マウスを使用した。被験化合物の投与液調製には溶媒として0.5%メチルセルロース溶液を用い混濁して使用、フェンサイクリジンの投与液調製には溶媒として生理食塩水を用い、溶解して使用した。

[0373] フェンサイクリジン誘発運動亢進抑制試験は、室町機械社製のスーパーメックス、データ集録プログラム CompACT AMSと透明プラスチック製ケージを利用し、以下のように実施した。

[0374] 前述のケージに動物を入れ、運動量測定を開始した。その30分後、静かにマウスを取り出し、化合物投与液（溶媒または被験化合物混濁液）を経口投与しマウスをケージに戻した。その投与30分後にPhencyclidine投与液あるいは生理食塩液を皮下投与した。両投与

後は、速やかに各チャンネルの運動量測定ケージにマウスを戻し、運動量測定を継続した。運動量測定は、計測間隔を5分、測定開始から120分間行った。運動量測定開始して30分後から120分後までの90分間のデータを試験結果として用い、それぞれ個体の90分間の運動量を総計した。

- [0375] 試験化合物投与群と溶媒投与群において、パラメトリックDunnett型多重比較（有意水準：両側5%）を行った。試験化合物投与群において、溶媒投与群と比較して有意な運動量の抑制を示した場合、抗精神病作用を有すると判断した。

実施例27の化合物を用いた上記試験の結果を図1に示す。

[0376] 試験例2-2：フェンサイクリジン誘発運動亢進抑制試験

8週齢のC57BL/6J雄性マウスを使用した。被験化合物の投与液調製には溶媒として生理食塩水を用い混濁して使用、フェンサイクリジンの投与液調製には溶媒として生理食塩水を用い、溶解して使用した。

- [0377] フェンサイクリジン誘発運動亢進抑制試験は、フォトアセンブリおよび電動カウンターを備えたアクティビティメーターを用いて、以下のように実施した。

- [0378] 化合物投与液（溶媒または被験化合物混濁液）を皮下投与したマウスを前述の装置に動物を入れ、運動量測定を開始した。測定開始から30分後、静かにマウスを取り出し、Phencyclidine投与液あるいは生理食塩液を皮下投与した。投与後は速やかに装置内にマウスを戻し、運動量測定を60分間継続した。運動量測定は、計測間隔を5分とした。運動量測定を開始して30分後から90分後までの60分間のデータを試験結果として用い、それぞれの個体の60分間の運動量を総計した。

- [0379] 試験化合物投与群と溶媒投与群において、パラメトリックDunnett型多重比較（有意水準：両側5%）を行った。試験化合物投与群において、溶媒投与群と比較して有意な運動量の抑制を示した場合、抗精神病作用を有すると判断

した。

実施例 8 および実施例 49 の化合物を用いた上記試験の結果を図 2 および図 3 に示す。

[0380] 試験例 3 : hERG チャンネル阻害活性の評価

本開示化合物の hERG チャンネル阻害作用を、ヒト急速活性型遅延整流カリウム電流 (I_{Kr}) に関与する hERG チャンネルを強制発現させた CHO 細胞を用い、オートパッチクランプシステムを用いたホールセルパッチクランプ法により測定した。

[0381] (細胞懸濁液の調製)

ChanTest 社より購入した hERG-CHO 細胞を、CO₂ インキュベータ内で 37℃ で培養し、hERG 電流測定直前にトリプシンを用いてフラスコから剥離し、細胞懸濁液を調製した。

[0382] (溶液調製)

測定に使用する細胞外液、細胞内液を以下の通り調製した。

細胞外液 : 2 mmol/L CaCl₂、1 mmol/L MgCl₂、10 mmol/L

HEPES、4 mmol/L KCl、145 mmol/L NaCl、10 mmol/L glucose

細胞内液 : 10 mmol/L HEPES、10 mmol/L EGTA、20 mmol/L KCl、130 mmol/L KF

被験物質溶液 : 被験物質を 2 mmol/L もしくは 20 mmol/L となるように DMSO に溶解し、被験物質溶液を調製した。さらに被験物質溶液は細胞外液で 200 倍希釈し、それを細胞外液で段階希釈することにより hERG 阻害 IC₅₀ 値の算出に必要な各濃度の被験物質溶液を調製し、適用した。

[0383] (電流値測定およびデータ解析)

オートパッチクランプシステムに、細胞懸濁液、細胞外液、細胞内液、および測定用プレートを設置し、ホールセルパッチクランプ法による hERG

電流測定を実施した。電圧プロトコールは、保持電位を -80 mV とし、脱分極パルス -50 mV から $+20\text{ mV}$ で5秒間加えた後、再分極パルス -50 mV で5秒間加え、保持電位に戻した。各パルス間隔は15秒とした。データ解析には、Qube用解析ソフトウェア (Sophion Sophion社製) を使用した。各被験物質ごとに4濃度を漸増的に適用し、各適用濃度の最終3回の刺激で得られる最大外向き電流 (Peak tail current) の平均値を評価データとした。

また、適用前値に対する各被験物質の各濃度における電流の阻害率から、当該ソフトウェアを用いてヒルの式 (Hill equation) により IC_{50} 値を算出した。

[0384] 結果を下表に示す。

[表22-1]

実施例	hERG阻害 IC ₅₀ (μ mol/L)
2	>100
5	>100
6	>100
7	>100
8	>100
9	>100
11	>100
12	>100
14	>100
15	>100
16	68.6
18	>100
22	>100
23	>100
24	6.9
25	5.8
27	>100
29	>100
34	>100
35	>100
37	>100
38	>100
40	>100
41	>100
42	>100
44	>100
45	>100
46	>100
47	>100
48	>100

[表22-2]

実施例	hERG 阻害 IC ₅₀ (μ mol/L)
49	>100
50	>100
51	>100

[表22-3]

実施例	hERG 阻害 IC ₅₀ (μ mol/L)
58	>100
79	>100
83	>100
84	>100
88	>100
90	71.8
97	>100

[0385] 試験例4：副作用関連受容体に対する結合活性評価

本開示化合物の副作用関連受容体（例えば、ドパミンD2受容体やアドレナリン α 1A受容体）に対する結合親和性は、以下の方法により測定することができる。

[0386] ヒト型の標的受容体を発現させたCHO細胞膜画分を用い、以下の通り結合評価試験を実施する。ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解した被験化合物、緩衝液にて希釈した各種受容体膜標本、および各標的受容体に強い結合活性を有する[3H]標識リガンドを混合し、それぞれ室温にてインキュベーションした後、ガラス繊維フィルタープレート（Multiscreen FB, ミリポア社製）上に速やかに添加し減圧濾過する。液体シンチレーションカウンター（パーキンエルマー社製）を用いてフィルター上に残存する放射活性を測定する。結合阻害率は次式による算出する。受容体膜標本に対する非特異的結合量の算出には、被験物質の代わりに標的受容体に強い結合活性を有するコントロール化合物を用いる。

[0387] 標的受容体に対する結合阻害率 (%) = $100 - 100 \times \{(\text{被験物質存在下での} [^3\text{H}] \text{標識リガンド結合量}) - (10 \mu\text{mol/L} \text{ コントロール化合物存在下での} [^3\text{H}] \text{標識リガンド結合量})\} / \{(\text{被験物質非存在下での} [^3\text{H}] \text{標識リガンド結合量}) - (10 \mu\text{mol/L} \text{ コントロール化合物存在下での} [^3\text{H}] \text{標識リガンド結合量})\}$

[0388] (注記)

以上のように、本開示の好ましい実施形態を用いて本開示を例示してきたが、本開示は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。本願は、日本国出願である特願 2021-66825 (2021 年 4 月 10 日出願) および特願 2021-150394 (2021 年 9 月 15 日出願) に対して優先権を主張するものであり、その内容はその全体が本明細書において参考として援用される。本明細書において引用した特許、特許出願、科学文献及び他の文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。

産業上の利用可能性

[0389] 本開示化合物は、微量アミン関連受容体 TAAR1 受容体に対するアゴニスト活性を有することから、精神疾患の治療に有効である。また、本開示化合物は中枢神経系疾患にも有効である。

れらが結合する炭素原子と一緒にあって、3～6員の飽和炭素環を形成し、

ここで、

該置換されていてもよい C_{1-6} アルキルおよび置換されていてもよい C_{3-6} アルケニルは、ハロゲン原子、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよく、

該置換されていてもよい C_{6-10} アリールおよび置換されていてもよい3～6員の飽和炭素環は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよく、

ただし、以下の(1)～(19)を除く：

(1) n が0であり、 X が酸素原子であり、 R^{2a} および R^{2b} が水素原子である化合物、

(2) n が1であり、 X が酸素原子であり、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} が水素原子である化合物、

(3) n が1であり、 X が CH_2 であり、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{3a} が水素原子または CH_3 である化合物、

(4) n が1であり、 X が酸素原子であり、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{3a} が CH_3 である化合物、

(5) n が1であり、 X が酸素原子であり、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{2c} および R^{2d} が CH_3 である化合物、

(6) n が1であり、 X が酸素原子であり、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{3b} が CH_3 である化合物、

(7) n が1であり、 X が酸素原子であり、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{2c}

が CH_3 である化合物、

(8) n が0であり、 X が CH_2 であり、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{3a} が CH_3 である化合物、

(9) n が1であり、 X が CH_2 であり、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{2c} が CH_3 である化合物、

(10) n が1であり、 X が CH_2 であり、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{3b} が CH_3 および臭素原子である化合物、

(11) n が1であり、 X が酸素原子であり、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{2c} および R^{2d} が、それらが結合する炭素原子と一緒に、シクロブチル環を形成する化合物、

(12) n が1であり、 X が酸素原子であり、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^1 が CH_3 である化合物、

(13) n が0であり、 X が CH_2 であり、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^1 が水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは置換されていてもよい C_{3-6} アルケニルである化合物、

(14) n が1であり、 X が CH_2 であり、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^1 が水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは置換されていてもよい C_{3-6} アルケニルである化合物、

(15) n が0であり、 X が CH_2 であり、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{2b} が水素原子および CH_3 であり、 R^1 が水素原子および CH_3 である化合物、

(16) n が 1 であり、 X が CH_2 であり、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{2a} および/または R^{2b} が CH_3 であり、 R^1 が水素原子および CH_3 である化合物、

(17) n が 1 であり、 X が CH_2 であり、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{2a} および R^{2b} が炭素原子と一緒にシクロプロパンを形成し、 R^1 が水素原子および CH_3 である化合物、

(18) n が 0 または 1 であり、 X が CH_2 であり、 R^{5a} または R^{5b} が置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである化合物、

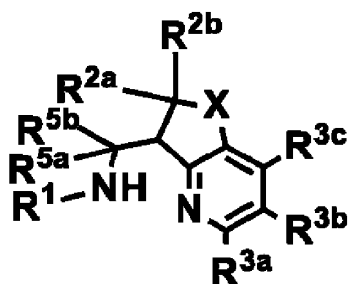
(19) n が 0 であり、 X が CH_2 であり、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{5a} および R^{5b} が水素原子であり、 R^{3b} が臭素原子である化合物。]

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項2]

式

[化2]

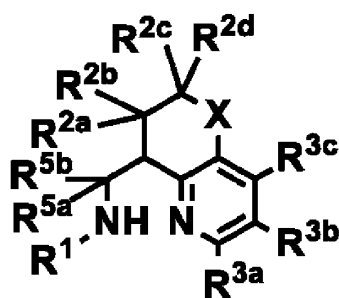


で示される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項3]

式

[化3]



で示される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

- [請求項4] R¹が、水素原子である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項5] R¹が、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルである、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項6] R¹が、メチルである、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項7] R^{2a}およびR^{2b}が、水素原子である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項8] R^{2a}が、水素原子であり、R^{2b}が、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルである、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項9] R^{2a}およびR^{2b}が、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルである、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項10] R^{2a}およびR^{2b}が、ハロゲン原子である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項11] R^{2a}およびR^{2b}が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3 ～ 6 員の飽和炭素環を形成する、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載

載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

- [請求項12] R^{2a} が、置換されていてもよい C_{6-10} アリールであり、 R^{2b} が、水素原子である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項13] R^{2a} または R^{2b} が、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシで置換されている基である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項14] X が、 $CR'R''$ であり、 R' および R'' が、水素原子である、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項15] X が、 $CR'R''$ であり、 R' が、水素原子であり、 R'' が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項16] X が、 $CR'R''$ であり、 R' および R'' が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項17] n が1であり、 R^{2c} および R^{2d} が、水素原子である、請求項1、3～16のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項18] n が1であり、 R^{2c} が、水素原子であり、 R^{2d} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、請求項1、3～16のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項19] n が1であり、 R^{2c} および R^{2d} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、請求項1、3～16のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項20] n が1であり、 R^{2c} および R^{2d} が、ハロゲン原子である、請求項1、3～16のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

- [請求項21] n が1であり、 R^{2c} および R^{2d} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3～6員の飽和炭素環を形成する、請求項1、3～16のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項22] n が1であり、 R^{2c} が置換されていてもよい C_{6-10} アリールであり、 R^{2d} が水素原子である、請求項1、3～16のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項23] R^{2c} または R^{2d} が、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシで置換されている基である、請求項1、3～16のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項24] R^{3a} 、 R^{3b} 、および R^{3c} が、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、またはハロゲン原子である、請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項25] R^{3a} 、 R^{3b} 、および R^{3c} が、それぞれ、水素原子である、請求項1～24のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項26] R^{3a} 、 R^{3b} 、および R^{3c} のうちの少なくとも1つが、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたはハロゲン原子である、請求項1～24のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項27] R^{5a} および R^{5b} が、それぞれ、水素原子である、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項28] R^{5a} が、水素原子であり、 R^{5b} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項29] R^{5a} および R^{5b} が、それぞれ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項30] X が、酸素原子である、請求項1～29のいずれか一項に記載の化

合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項31] Xが、硫黄原子である、請求項1～29のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項32] Xが、NRである、請求項1～29のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項33] Xが、CR'R''である、請求項1～29のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項34] R¹が、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり、
R^{3a}、R^{3b}、およびR^{3c}のうちの少なくとも1つが、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルまたはハロゲン原子である、
請求項1～3、5、7～24、および26～33のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項35] R¹が、メチルであり、
R^{3a}、R^{3b}、およびR^{3c}のうちの少なくとも1つが、メチル、フッ素原子、または塩素原子である、
請求項34に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項36] Xが、酸素原子であり、
nが、0であり、
R¹が、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり、
R^{2a}が、水素原子であり、R^{2b}が、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり、
R^{3a}、R^{3b}、およびR^{3c}のうちの少なくとも1つが、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルまたはハロゲン原子であり、
R^{5a}およびR^{5b}が、それぞれ、水素原子である、
請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項37] 前記化合物の水素原子が、重水素である、請求項1～36のいずれ

か一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項38] 以下の化合物群より選択される請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

1-[(2R, 3S)-6-フルオロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン、

1-[(2R, 3S)-2-メチル-2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン、

N-メチル-1-[(2R, 3S)-2-メチル-2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン、

1-[(2R, 3S)-6-フルオロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル]-N-メチルメタンアミン、

1-[(2R, 3S)-6-フルオロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル]-N-(²H₃)メチルメタンアミン、

rel-1-[(3'S)-5'-メチル-3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-フロ[3, 2-b]ピリジン]-3'-イル]メタンアミン、

rel-1-[(3'S)-5'-フルオロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-フロ[3, 2-b]ピリジン]-3'-イル]メタンアミン、

rel-1-[(3S)-2, 2, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル]メタンアミン、

rel-1-[(3'S)-3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-フロ[3, 2-b]ピリジン]-3'-イル]メタンアミン、
および

rac-1-(5-フルオロ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)メタンアミン。

- [請求項39] 請求項1～38のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する、医薬組成物。
- [請求項40] 前記医薬組成物は、T A A R 1に関連する疾患または障害を治療または予防するためのものである、請求項39に記載の医薬組成物。
- [請求項41] 前記医薬組成物は、神経または精神障害を治療または予防するためのものである、請求項39または40に記載の医薬組成物。
- [請求項42] 前記神経または精神障害が、鬱病、双極性障害、疼痛、統合失調症、強迫性障害、中毒、社会障害、注意欠陥・多動性障害、不安障害、運動障害、てんかん、自閉症、認知機能障害、アルツハイマー病／パーキンソン病の精神病、パーキンソン病の焦燥／攻撃性、または過食症である、請求項41に記載の医薬組成物。
- [請求項43] 有効量の請求項1～38のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を、対象に投与することを特徴とする、対象におけるT A A R 1に関連する疾患または障害を治療または予防するための方法。
- [請求項44] 有効量の請求項1～38のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を、対象に投与することを特徴とする、対象における神経または精神障害の治療または予防のための方法。
- [請求項45] 前記神経または精神障害が、鬱病、双極性障害、疼痛、統合失調症、強迫性障害、中毒、社会障害、注意欠陥・多動性障害、不安障害、運動障害、てんかん、自閉症、認知機能障害、アルツハイマー病／パーキンソン病の精神病、パーキンソン病の焦燥／攻撃性、または過食症である、請求項44に記載の方法。
- [請求項46] 医薬として使用するための、請求項1～38のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項47] 前記医薬は、T A A R 1に関連する疾患または障害を治療または予防するためのものである、請求項46に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

- [請求項48] 前記化合物またはその薬学的に許容される塩は、神経または精神障害を治療または予防するためのものである、請求項46または47に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項49] 前記神経または精神障害が、鬱病、双極性障害、疼痛、統合失調症、強迫性障害、中毒、社会障害、注意欠陥・多動性障害、不安障害、運動障害、てんかん、自閉症、認知機能障害、アルツハイマー病／パーキンソン病の精神病、パーキンソン病の焦燥／攻撃性、または過食症である、請求項48に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項50] 請求項1～38のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩である、TAAAR1アゴニスト。
- [請求項51] TAAAR1受容体の調節における、請求項1～38のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。
- [請求項52] 請求項1～38のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、精神疾患または中枢神経系疾患の治療剤。
- [請求項53] 精神疾患または中枢神経系疾患が、症状性を含む器質性精神障害；精神作用物質使用による精神および行動の障害；統合失調症、統合失調症型障害および妄想性障害；気分[感情]障害；神経症性障害、ストレス関連障害および身体表現性障害；非器質性睡眠障害；性機能不全、器質性障害または疾病によらないもの；広汎性発達障害；小児期および青年期に通常発症する行動および情緒の障害；錐体外路障害および異常運動；神経系のその他の変性疾患；または睡眠障害である、請求項52に記載の治療剤。
- [請求項54] 精神疾患または中枢神経系疾患が、統合失調症、統合失調症の陽性症状、統合失調症の陰性症状、精神病性の特徴を伴う双極性障害、精神病性の特徴を伴う抑うつ障害、認知症に伴う精神病症状、アルツハイマー病に伴う精神病症状、レビー小体型認知症に伴う精神病症状、

パーキンソン病認知症に伴う精神病症状、パーキンソン病に伴う精神病症状、またはアルツハイマー病に伴う焦燥、興奮もしくは攻撃性である、請求項52に記載の治療剤。

[請求項55] 精神疾患または中枢神経系疾患が、統合失調症、認知症に伴う精神病症状、アルツハイマー病に伴う精神病症状、レビー小体型認知症に伴う精神病症状、またはアルツハイマー病に伴う焦燥、興奮もしくは攻撃性である、請求項54に記載の治療剤。

[請求項56] 治療が必要な患者に、治療上の有効量の請求項1～38のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、精神疾患または中枢神経系疾患を治療するための方法。

[請求項57] 精神疾患または中枢神経系疾患の治療剤を製造するための、請求項1～38のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

[請求項58] 精神疾患または中枢神経系疾患の治療に使用するための、請求項1～38のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項59] 請求項1～38のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、抗うつ薬、抗不安薬、統合失調症治療薬、ドパミン補充薬、ドパミン受容体アゴニスト、パーキンソン病治療薬、抗癲癇薬、鎮痛薬、ホルモン製剤、偏頭痛治療薬、アドレナリン β 受容体アンタゴニスト、認知症治療薬、気分障害治療薬、制吐剤、睡眠導入剤および抗痙攣薬からなる群から選択される少なくとも一つの薬剤を組み合わせてなる、精神疾患または中枢神経系疾患の治療剤。

[請求項60] 抗うつ薬、抗不安薬、統合失調症治療薬、ドパミン補充薬、ドパミン受容体アゴニスト、パーキンソン病治療薬、抗癲癇薬、鎮痛薬、ホルモン製剤、偏頭痛治療薬、アドレナリン β 受容体アンタゴニスト、認知症治療薬、気分障害治療薬、制吐剤、睡眠導入剤および抗痙攣薬からなる群から選択される少なくとも一つの薬剤と併用して、精神疾

患または中枢神経系疾患を治療するための、請求項 1 ～ 38 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する治療剤。