

明 細 書

発明の名称：ピリジン誘導体及び医薬

技術分野

[0001] 本発明は、新規なピリジン誘導体に関するものである。

背景技術

[0002] レーグルタミン酸は主要な興奮性の神経伝達物質であり、生体内において重要な役割を果たしている。グルタミン酸受容体には主に2つのグループが存在する。第一のグループはイオンチャネル型受容体（iGluRs）であり、NMDA型グルタミン酸受容体、AMPA型グルタミン酸受容体、カイニン酸型受容体の3つのサブタイプからなる。第二のグループは代謝調節型受容体（mGluRs）であり、G蛋白共役型受容体（GPCR）である。mGluRsは現在8つのサブタイプが知られている（mGluR1～mGluR8）。

代謝調節型受容体の8つのサブタイプについては遺伝子配列の相同性や細胞内情報伝達系、薬理学的特性をもとに3つのグループに分けられる。mGluR1及びmGluR5はGq/11と共役するグループIに属し、これらが活性化することで細胞内Ca²⁺動員が惹起される。mGluR2及びmGluR3はグループIIに属し、mGluR4、mGluR6、mGluR7及びmGluR8はグループIIIに属し、それぞれGi/oに共役することから、これらの受容体の活性化は細胞内のcAMPを減少させる。

mGluR5は神経系では末梢神経や中枢神経（非特許文献1を参照。）
、グリア細胞等に発現しており（非特許文献2を参照。）
、シナプス前終末からのグルタミン酸や他の神経伝達物質の放出を誘導するなど、興奮性シナプス伝達を促進する方向に調節すると考えられている（非特許文献3を参照。）
。そのため、mGluR5阻害剤は末梢神経、中枢神経の興奮を低下させるように作用すると考えられる。末梢神経、中枢神経の興奮や、グルタミン酸神経伝達と関連する病態・疾患は多数存在することから、mGluR5

阻害剤はこれらの疾患の治療剤となり得ると考えられる。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特許公開2012-131829

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Neuroscience Research, 28, 49頁
－57頁, 1997年

非特許文献2：Cell, 146, 785頁－798頁, 2011年

非特許文献3：Neuroscience Letters, 361, 220
頁－224頁, 2004年

非特許文献4：Neuropharmacology, 40, 10頁－19頁
, 2001年

非特許文献5：Expert Opin. Ther. Targets, 6
(3), 349頁－361頁, 2002年

非特許文献6：Psychopharmacology, 179, 207頁－
217頁, 2005年

非特許文献7：Current Drug Targets－CNS & N
eurological Disorders, 1, 283頁－296頁,
2002年

非特許文献8：Expert Opin Investig Drugs.,
19 (4), 555頁－561頁, 2010年

非特許文献9：Molecular Pain, 8:20, 2012年

非特許文献10：J. Physiol., 589 (23), 5833頁－5
843頁, 2011年

非特許文献11：Pharmacol. Rev., 63, 35頁－58頁,
2011年

非特許文献12：Neuroscience Letters, 450, 12
頁－17頁, 2009年

非特許文献13: J. Neural Transm., 118, 1703頁
－1716頁, 2011年

非特許文献14: Neuropharmacology, 44, 562頁－5
72頁, 2003年

非特許文献15: J. Neural Transm., 115, 1609
頁－1619頁, 2008年

非特許文献16: PLoS Biol., 5 (3), e52, 2007年3月

非特許文献17: J. Physiol, 586 (6), 1503頁－150
8頁, 2008年

非特許文献18: CNS Neurol Disord Drug Targ
ets., 8 (6), 475頁－491頁, 2009年

非特許文献19: Brain Res., 1019 (1－2), 246頁－2
54頁, 2004年

非特許文献20: Neuroscience Letters, 420, 15
5頁－159頁, 2007年

非特許文献21: Neuropsychopharmacology, 29,
921頁－928頁, 2004年

非特許文献22: Psychopharmacology, 225, 151頁
－159頁, 2013年

非特許文献23: J Pharmacol Exp Ther., 313, 3
95頁－402頁, 2005年

非特許文献24: Biochimie., 94 (11), 2366頁－2375
頁, 2012年

非特許文献25: BJU INTERNATIONAL, 102, 890頁－
898頁, 2008年

非特許文献26: L. W. CROCK、外6名、 “MGlur5 is ne
cessary for the full expression of
both inflammatory and non-inflamm

actory bladder pain” [online]、2011年11月13日、Neuroscience 2011、Program No. /Poster No. :180.08/0021、[平成25年8月21日検索]、インターネット、<URL:http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mID=2773&sKey=e4f6098c-83a5-4f51-9d69-2ec8dd0c4e29&cKey=389c9d2c-777b-4237-a079-925c7e9ed77d&mKey=8334be29-8911-4991-8c31-32b32dd5e6c8>

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0005] 本発明の主目的は、新規なピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩を提供することにある。また、本発明は、かかるピリジン誘導体又は医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物を提供することも主な目的とする。

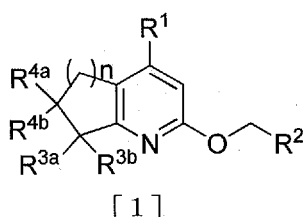
課題を解決するための手段

- [0006] 本発明者らは、後述する新規なピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩が優れたmGluR5阻害活性を有することを見出し、本発明を完成した。

- [0007] 本発明は、以下の通りである。

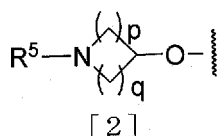
(A) 次の一般式〔1〕で表されるピリジン誘導体（以下、「本発明化合物」という。）又はその医薬上許容される塩。

[化1]



R¹は、フェニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサリル、又はヘテロアリールを表し、R¹に係るヘテロアリールは、環上の炭素原子で結合し、R¹に係るフェニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサリル、ヘテロアリールは、置換可能な任意の位置で、(i)ハロゲン、(ii)シアノ、(iii)ヒドロキシ、(iv)ニトロ、(v)アルコキシ、(vi)シクロアルキル、(vii)アルキルスルホナート、(viii)アルキル、(ix)ヒドロキシアルキル、(x)アルコキシアルキル、(xi)モノハロゲノアルキル、(xii)ジハロゲノアルキル、(xiii)トリハロゲノアルキル、(xiv)置換可能な任意の位置で、アルキル、アミノアルキル、アルコシカルボニルアミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、及びアルキルスルホニルからなる群から選択される、同一又は異なる、1個又は2個の基で置換されていてもよいアミノ、(xv)置換可能な任意の位置で、1個又は2個のオキソで置換されていてもよい飽和環状アミノ、(xvi)アルキルカルボニル、(xvii)アルコシカルボニル、(xviii)ヒドロシカルボニル、(xix)置換可能な任意の位置で、アルキル、シクロアルキル、及び(シクロアルキル)アルキルからなる群から選択される、同一又は異なる、1個又は2個の基で置換されていてもよいカルバモイル、並びに(xx)次の一般式[2]で表される基(以下、「基(2)」という。)：

[化2]

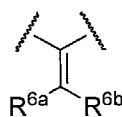
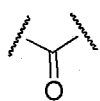


(式中、 R^5 は、水素、アルキル、又はアルキルカルボニルを表す。 p 、 q は、同一又は異なって、1又は2を表す。) からなる群から選択される、同一又は異なる、1個又は2個の基で置換されていてもよく、また、 R^1 に係るヘテロアリールにおいて、環構成原子として窒素原子を含むものは、窒素原子に酸素原子が配位していてもよい。

R^2 は、フェニル、又はヘテロアリールを表し、 R^2 に係るヘテロアリールは、環上の炭素原子で結合し、 R^2 に係るフェニル、ヘテロアリールは、置換可能な任意の位置で、シアノ、ハロゲン、シクロアルキル、アルコキシ、カルバモイル、アルケニル、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、モノハロゲノアルキル、ジハロゲノアルキル、トリハロゲノアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、及びジアルキルアミノからなる群から選択される、同一又は異なる、1個又は2個の基で置換されていてもよく、また、 R^2 に係るヘテロアリールにおいて、環構成原子として窒素原子を含むものは、窒素原子に酸素原子が配位していてもよい。

R^{3a} は、水素を表し、 R^{3b} は、水素、アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、若しくはアルキルカルボニルオキシを表すか、又は R^{3a} と R^{3b} が隣接する炭素原子と一緒にあって、次の一般式[3] (以下、「基[3]」という。)、若しくは[4] (以下、「基[4]」という。) で表される基を表す。

[化3]



(式中、 R^{6a} 、 R^{6b} は、同一又は異なって、水素又はアルキルを表す。)

R^{4a} 、 R^{4b} は、同一又は異なって、水素、又はアルキルを表す。

n は、1乃至3の整数を表す。

(B) 上記一般式〔1〕中、 R^1 が、フェニル、又はヘテロアリールである、前記(A)に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(C) 上記一般式〔1〕中、 R^1 が、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、又はピリダジニルである、前記(A)に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(D) 上記一般式〔1〕中、 R^1 が、アルキル、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、及びアルキルスルホナートからなる群から選択される1個又は2個の基で置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、又はピリダジニルである、前記(A)に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(E) 上記一般式〔1〕中、 R^2 が、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、オキサゾリル、イミダゾリル、又はチアゾリルである、前記(A)に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(F) 上記一般式〔1〕中、 R^2 が、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロゲン、及びシアノからなる群から選択される1個又は2個の基で置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、オキサゾリル、イミダゾリル、又はチアゾリルである、前記(A)に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(G) 上記一般式〔1〕中、 R^{3a} が、水素であって、 R^{3b} が、水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、又はアルコキシである、前記(A)に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(H) 上記一般式〔1〕中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} が、水素である、前記(A)に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(I) 上記一般式〔1〕中、 R^1 が、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ピ

ラジニル、又はピリダジニルであり、 R^2 が、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、オキサゾリル、イミダゾリル、又はチアゾリルであり、 R^3 ^a、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} が、水素である、前記(A)に記載のピリジン誘導体

又はその医薬上許容される塩。

(J) 上記一般式[1]中、 R^1 が、アルキル、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、及びアルキルホルナートからなる群から選択される1個又は2個の基で置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、ピラジニル、又はピリダジニルであり、 R^2 が、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロゲン、及びシアノからなる群から選択される1個又は2個の基で置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、ピラジニル、オキサゾリル、イミダゾリル、又はチアゾリルであり、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} が、水素である、前記(A)に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

また、本発明としては、次の(1)～(95)のいずれかに記載の本発明化合物又はその医薬上許容される塩が好ましい。

- (1) 4- (ピリジン-3-イル) -2- (ピリジン-2-イル) メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペクタ [b] ピリジン-2-カルボニトリル、
- (2) 3- [2- (ピリジン-2-イル) メトキシ] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペクタ [b] ピリジン-4-イル] ピリジン-2-カルボニトリル、
- (3) メタンスルホン酸5- [2- (ピリジン-2-イル) メトキシ] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペクタ [b] ピリジン-4-イル] ピリジン-3-イル、
- (4) 5- {2- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペクタ [b] ピリジン-4-イル] ピリジン-2-カルボニトリル、
- (5) 2- (ベンジルオキシ) -4- (ピリミジン-5-イル) -6, 7

ージヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(6) 3- ({ [4- (ピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ベンゾニトリル、

(7) 2- [(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4- (ピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(8) 2- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4- (ピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(9) 2- [(6-メチルピリジン-3-イル) メトキシ] -4- (ピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(10) 4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(11) 5- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル] ピリミジン-2-カルボニトリル、

(12) 2- [(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(13) 2- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(14) 2- [(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(15) 5- {2- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル} ピリミジン-2-カルボニトリル、

(16) 2- [(6-メチルピリジン-2-イル) メトキシ] -4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(17) 6- ({ [4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-2-カルボニトリル、

(18) 6- ({ [4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-3-カルボニトリル、

(19) 5- {2- [(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル} ピリミジン-2-カルボニトリル、

(20) 2-フルオロ-4- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル] ベンゾニトリル、

(21) メタンスルホン酸3-フルオロ-5- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル] フェニル、

(22) 4- (ピリジン-3-イル) -2- (ピリミジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(23) 2- [(4-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル) メトキシ] -4- (ピリジン-3-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(24) 4- (ピリジン-3-イル) -2- (1, 3-チアゾール-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(25) 2-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メトキシ]-4-(ピリジン-3-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(26) 4-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(27) 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-2-カルボニトリル、

(28) {5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-イル}メタノール、

(29) N-メチル-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-アミン、

(30) N, N-ジメチル-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-アミン、

(31) 5-{2-[(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル}ピリジン-2-カルボニトリル、

(32) 2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(33) 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(34) 2-[(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(35) 6-({ [4-(ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ } メチル)ピリジン-2-カルボニトリル、

(36) 2-[(6-メチルピリジン-2-イル) メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(37) [6-({[4-(ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-2-イル] メタノール、

(38) 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリミジン-2-アミン、

(39) 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリミジン-2-カルボニトリル、

(40) 2-[(6-メチルピリジン-2-イル) メトキシ]-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(41) 6-({[4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-2-カルボニトリル、

(42) 6-({[4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-3-カルボニトリル、

(43) 2-[(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(44) 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(45) 2-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(46) 5-{2-[(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル} ピリミジン-2-アミン、

(47) 3-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピラジン-2-カルボニトリル、

(48) (6-{2-[(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル} ピラジン-2-イル) メタノール、

(49) (6-{2-[(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル} ピラジン-2-イル) メタノール、

(50) 7-エチル-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(51) 3-({ [4-(ピリジン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ベンゾニトリル、

(52) 5-{2-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル} ピリジン-2-カルボニトリル、

(53) 4-[({4-[5-(ヒドロキシメチル) ピリジン-3-イル]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル} オキシ) メチル] ベンゾニトリル、

(54) (5-{2-[(4-フルオロベンジル) オキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル} ピリジン-3-イル) メタノール、

(55) (5-{2-[(3-フルオロベンジル) オキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル} ピリジン-3-イル) メタノール、

(56) 6-({ [4-(5-フルオロピリジン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル

) ピリジン-3-カルボニトリル、

(57) 3-({[4-(2-フルオロピリジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル

)ベンゾニトリル、

(58) 6-({[4-(2-フルオロピリジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル

)ピリジン-3-カルボニトリル、

(59) 3-[({4-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル}オキシ)メチル]ベンゾニトリル、

(60) 6-({[4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)ピリジン-3-カルボニトリル、

(61) 2-[(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン、

(62) 2-[(2-メチルピリジン-4-イル)メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン、

(63) 2-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン、

(64) 4-({[4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)ベンゾニトリル、

(65) 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]ピリミジン-2-アミン、

(66) 2-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリ

ジン、

(67) 4-({[4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)ベンゾニトリル、

(68) 2-[(2-メチルピリジン-4-イル)メトキシ]-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン、

(69) 5-{2-[(3-フルオロベンジル)オキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル}ピリミジン-2-アミン、

(70) 4-({[4-(2-アミノピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)ベンゾニトリル、

(71) 3-({[4-(2-アミノピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)ベンゾニトリル、

(72) 2-[(3-フルオロベンジル)オキシ]-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン、

(73) 2-({[4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボニトリル、

(74) {6-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]ピラジン-2-イル}メタノール、

(75) (6-{2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル}ピラジン-2-イル)メタノール、

(76) 3-[({4-[6-(ヒドロキシメチル)ピラジン-2-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル}オキシ)メチル)ベンゾニトリル、

(77) 4-(ピリダジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン、

(78) 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(ピリダジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン、

(79) 4-({[4-(ピリダジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル}オキシ]メチル)ベンゾニトリル、

(80) 6-({[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル}オキシ]メチル)ピリジン-3-カルボニトリル、

(81) 6-({[4-(ピリダジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル}オキシ]メチル)ピリジン-3-カルボニトリル、

(82) 6-[({4-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル}オキシ)メチル]ピリジン-3-カルボニトリル、

(83) 2-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン、

(84) 4-({[4-(ピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル}オキシ]メチル)ベンゾニトリル

(85) 3-({[4-(ピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル}オキシ]メチル)ベンゾニトリル、

(86) 2-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン、

(87) 2-[(3-フルオロベンジル) オキシ] -4-(ピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(88) 4-({ [4-(ピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-2-カルボニトリル、

(89) 5-{2-[(6-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル} ピリミジン-2-アミン、

(90) 3-({ [4-(2-メチルピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ベンゾニトリル、

(91) 4-({ [4-(2-メチルピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ベンゾニトリル、

(92) 2-[(2-メチルピリジン-4-イル) メトキシ] -4-(2-メチルピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(93) 4-({ [4-(2-メチルピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-2-カルボニトリル、

(94) 6-[({4-[6-(ヒドロキシメチル) ピラジン-2-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル} オキシ) メチル] ピリジン-3-カルボニトリル、

(95) 4-(ピリダジン-3-イル) -2-(ピリジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン。

[0008] 以下に本明細書における各用語について詳述する。

「ハロゲン」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を挙げることができる。

「アルキル」としては、例えば、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数 1～8 のもの、具体的には、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、イソヘプチル、*n*-オクチルを挙げることができる。なかでも、炭素数 1～6 のアルキルが好ましく、炭素数 1～3 のアルキルがより好ましい。

「アルキルスルホナート」、「アルキルスルホニル」、「アミノアルキル」、「モノアルキルアミノアルキル」、「ジアルキルアミノアルキル」、「(シクロアルキル)アルキル」、「アルキルカルボニル」、「アルキルカルボニルオキシ」、「アルコキシカルボニルアミノアルキル」、「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシアルキル」、「モノハロゲノアルキル」、「ジハロゲノアルキル」、「トリハロゲノアルキル」、「モノアルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」のアルキル部分としては、上記の「アルキル」と同様のものを挙げることができる。

「アルコキシ」としては、例えば、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数 1～8 のもの、具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、*n*-ヘプチルオキシ、*n*-オクチルオキシを挙げることができる。

「アルコキシカルボニル」、「アルコキシカルボニルアミノアルキル」、「アルコキシアルキル」のアルコキシ部分としては、上記の「アルコキシ」と同様のものを挙げることができる。

「ヘテロアリアル」としては、単環式又は 2 環式であって、環構成原子として、窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有し、5 員～10 員の芳香族複素環基を挙げることができる。なかでも、単環式又は 2 環式であって、環構成原子として、少なくとも 1 つの窒素原子を含み、さらに、窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選択される 1 個又は 2 個のヘテロ原子を有していてもよい、5 員

～10員の芳香族複素環基が好ましい。具体的には、例えば、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例えば、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例えば、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、ベンゾチアゾリル（例えば、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-4-イル、ベンゾチアゾール-5-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-7-イル、）、インドリル（例えば、インドール-3-イル、インドール-4-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル、インドール-7-イル、）、ベンゾチオフェニル（例えば、1-ベンゾチオフェン-2-イル、1-ベンゾチオフェン-3-イル、1-ベンゾチオフェン-4-イル、1-ベンゾチオフェン-5-イル、1-ベンゾチオフェン-6-イル、1-ベンゾチオフェン-7-イル、）、キノリル（例えば、キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イル、キノリン-8-イル）、ベンゾ[d]イミダゾリル（例えば、ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル、ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル、ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル、ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル、ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル）、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル（例えば、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル、イミダゾ[1

、2-a] ピリジン-5-イル、イミダゾ[1, 2-a] ピリジン-6-イル、イミダゾ[1, 2-a] ピリジン-7-イル、イミダゾ[1, 2-a] ピリジン-8-イル)、イミダゾ[1, 2-b] ピリダジニル(例えば、イミダゾ[1, 2-b] ピリダジン-2-イル、イミダゾ[1, 2-b] ピリダジン-3-イル、イミダゾ[1, 2-b] ピリダジン-6-イル、イミダゾ[1, 2-b] ピリダジン-7-イル、イミダゾ[1, 2-b] ピリダジン-8-イル)、イソキサゾリル(例えば、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル)、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)を挙げることができる。また、かかるヘテロアリールにおいて、環構成原子として窒素原子を含むものは、窒素原子に酸素原子が配位していてもよい。

「ベンゾ[d][1, 3] ジオキソリル」としては、ベンゾ[d][1, 3] ジオキソール-4-イル、ベンゾ[d][1, 3] ジオキソール-5-イルを挙げることができる。

「飽和環状アミノ」としては、例えば、環構成原子として、酸素原子又は硫黄原子を1個有していてもよい、1個又は2個の窒素原子を有する4員～7員の飽和環状アミノを挙げることができる。具体的には、例えば、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-イミダゾリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、1-テトラヒドロピリミジニル、モルホリノ、チオモルホリノを挙げることができる。また、飽和環状アミノは、1個又は2個のオキソで置換されていてもよく、1個又は2個のオキソで置換されている飽和環状アミノとしては、例えば、(チオモルホリン1, 1-ジオキシド)-4-イル、2-オキソ-アゼチジン-1-イルを挙げることができる。

「シクロアルキル」としては、例えば、炭素数3～8のもの、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルを挙げることができる。

「(シクロアルキル)アルキル」のシクロアルキル部分としては、上記の「シクロアルキル」と同様のものを挙げることができる。

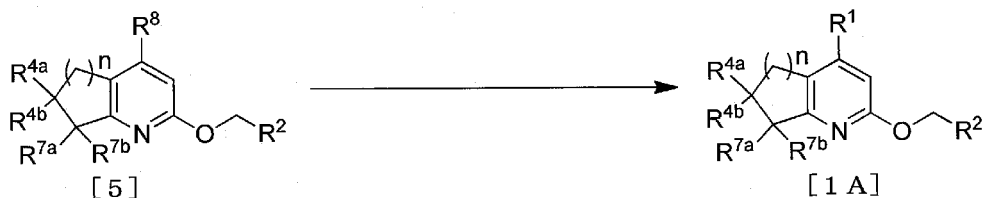
「アルケニル」としては、例えば、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数2～6のアルケニルを挙げることができる。具体的には、例えば、ビニル、アリル、ブテニル、ヘキセニルを挙げることができる。

発明を実施するための形態

[0009] 本発明化合物は、公知化合物又は容易に合成可能な中間体から、例えば、以下に述べる方法、後述する実施例又は公知の方法に準じて製造することができる。本発明化合物の製造において、原料が反応に影響を及ぼす置換基を有する場合には、原料をあらかじめ公知の方法により適当な保護基で保護した後に反応を行うのが一般的である。保護基は、反応後に、公知の方法により脱離することができる。

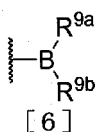
[0010] 製法1： 一般式[1]で表される本発明化合物において、 R^{3a} が、水素であって、 R^{3b} が、水素、アルキル、ハロゲン又はアルコキシである、次の一般式[1A]で表される化合物（以下、「化合物[1A]という。」の製法（その1）

[化4]



(R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 n は前記と同義である。 R^{7a} は、水素を表し、 R^{7b} は、水素、アルキル、ハロゲン、又はアルコキシを表す。 R^8 は、ハロゲン、トリフルオロメタンスルホナート、又は次の一般式[6]で表される基（以下、「置換基[6]」という。）を表す。

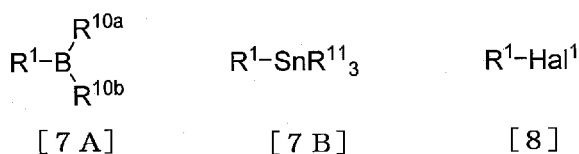
[化5]



(R^{9a} 、 R^{9b} は、いずれもヒドロキシを表すか、又は R^{9a} と R^{9b} とが一緒になって、 $-O-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-O-$ 、 $-O-(CH_2)_3-O-$ 、若しくは $-O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$ を表す。))

[0011] 本反応は、上記一般式 [5] で表される化合物（以下、「化合物 [5]」という。）と、(i) 市販若しくは公知の方法によって製造しうる次の一般式 [7A] で表される化合物（以下、「化合物 [7A]」という。）、(ii) 次の一般式 [7B] で表される化合物（以下、「化合物 [7B]」という。）、又は、(iii) 市販若しくは公知の方法によって製造しうる下記一般式 [8] で表される化合物（以下、「化合物 [8]」という。）とのパラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応であり、例えば、適当な塩基及び／又は無機塩の存在下、適当な溶媒中で行うことができる。

[化6]



(R^1 は前記と同義である。 R^{10a} 、 R^{10b} は、いずれもヒドロキシを表すか、又は R^{10a} と R^{10b} とが一緒になって、 $-O-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-O-$ 、 $-O-(CH_2)_3-O-$ 、若しくは $-O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$ を表す。 R^{11} はメチル、又は n -ブチルを表す。 Hal^1 はハロゲンを表す。)

詳細には、 R^8 がハロゲン若しくはトリフルオロメタンスルホネートである化合物 [5] と、化合物 [7A] 若しくは化合物 [7B] とを、又は、 R^8 が置換基 [6] である化合物 [5] と化合物 [8] とをクロスカップリング反応させることにより製造することができる。また、必要に応じて配位子を添加してもよく、マイクロウェーブ反応装置（例えば、マイクロウェーブ合成システム「Initiator」（バイオタージ・ジャパン社製）。）を使用してもよい。

使用する化合物 [7A]、化合物 [7B] 又は化合物 [8] の量は、例え

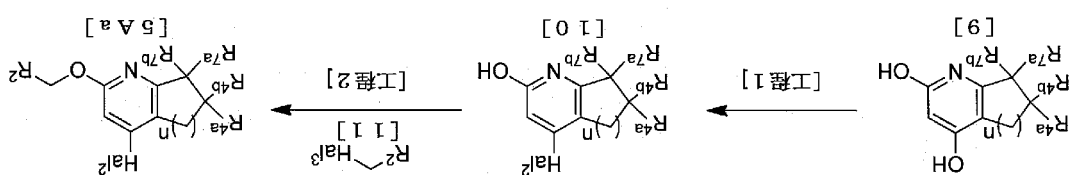
ば、化合物〔5〕に対して、1倍モル量～3倍モル量の範囲内が適当である。使用しうるパラジウム触媒としては、例えば、トリス（ジベンジリデンアセトン）ビスパラジウム・クロロホルム付加体（以下、「 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 」という。）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ビスパラジウム（以下、「 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 」という。）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（以下、「 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 」という。）、〔1, 1′-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕-ジクロロパラジウム（ II ）・ジクロロメタン付加体（以下、「 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 」という。）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ II ）ジクロリド（以下、「 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 」という。）、〔1, 1′-ビス（ジ-*tert*-ブチルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（ II ）ジクロリド（以下、「 $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ 」という。）、ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ II ）ジクロリド（以下、「 $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ 」という。）、酢酸パラジウム（以下、「 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 」という。）を挙げることができる。かかるパラジウム触媒の量は、例えば、化合物〔5〕に対して、例えば、0.01倍モル量～0.3倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる配位子としては、例えば、1, 1′-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（以下、「 dppf 」という。）、4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9-ジメチルキサントフェン（以下、「 Xantphos 」という。）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2′, 4′, 6′-トリイソプロピルビフェニル（以下、「 X-Phos 」という。）、2, 2′-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1′-ビナフチル（以下、「 BINAP 」という。）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2′, 6′-ジメトキシビフェニル（以下、「 S-Phos 」という。）、9, 9-ジメチル-4, 5-ビス〔ジ（*tert*-ブチルホスフィノ）〕キサントフェン（以下、「 t-Bu-X-Phos 」という。）、2-（ジ-*tert*-ブチルホスフィノ）ビフェニル、ビス〔2-（ジフェニルホスフィノ）フェニル〕エーテル（以下、「 DPEphos 」という。）、トリ-*tert*-ブチルホス

フィン、トリシクロヘキシルホスフィンを挙げることができる。かかる配位子の量は、例えば、パラジウム触媒に対して、1倍モル量～5倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる塩基としては、例えば、ナトリウム *tert*-ブトキシド（以下、「NaO-*t*-Bu」という。）、カリウム *tert*-ブトキシド（以下、「KO-*t*-Bu」という。）、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸三カリウム、炭酸セシウム、酢酸カリウムの無機塩基を挙げることができる。かかる塩基の量は、例えば、化合物〔5〕に対して、1倍モル量～3倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる無機塩としては、例えば、塩化リチウム（以下、「LiCl」という。）、フッ化セシウムを挙げることができる。かかる無機塩の量は、例えば、化合物〔5〕に対して、1倍モル量～3倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン（以下、「THF」という。）、1,2-ジメトキシエタン（以下、「DME」という。）などのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド（以下、「DMF」という。）、N,N-ジメチルアセトアミド（以下、「DMA」という。）、N-メチルピロリドン（以下、「NMP」という。）などのアミド類、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、20℃～200℃の範囲内が適当である。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、10分～24時間の範囲内が適当である。

[0012] なお、原料化合物である化合物〔5〕は、例えば、以下に記載の化合物〔5〕の製法A乃至化合物〔5〕の製法Cにより製造することができる。

[0013] 化合物〔5〕の製法A： 化合物〔5〕において、R⁸がハロゲンである、下記一般式〔5Aa〕で表される化合物（以下、「化合物〔5Aa〕」という。）の製法（その1）

[化7]



(R_2 、 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 n は前記と同義である。 Hal^1 、 Hal^2 、 Hal^3 はハロゲンを表す。)

工程1

本反応は、上記一般式[9]で表される化合物(以下、「化合物[9]」

という。)のモノハロゲン化反応であり、上記一般式[10]で表される化合物(以下、「化合物[10]」という。)は、例えば、ハロゲン化反応としてそれ自体公知の方法によって、化合物[9]とハロゲン化剤とを反応させることにより製造することができる。本反応は、通常、無溶媒又は適当な溶媒中、 $20^{\circ}\text{C}\sim 200^{\circ}\text{C}$ の範囲内で行うことができる。また、必要に応じ

て塩基を添加してもよい。

使用しうるハロゲン化剤としては、例えば、オキシ塩化リン、オキシ臭化

リン、五塩化リン、三臭化リンを挙げることができる。かかるハロゲン化剤の量は、例えば、化合物[9]に対して、1倍モル量 $\sim$ 3倍モル量の範囲内

が好ましい。使用しうる塩基としては、例えば、 N 、 N -ジメチルアミン

、 N 、 N -ジエチルアミン、トリエチルアミン(以下、「NEt₃」という

。)、ジイソプロピルエチルアミン(以下、「DIEA」いう。)の有

機塩基を挙げることができる。使用しうる溶媒としては、反応に関与しなけ

れば特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレン、ベンゼンなどの炭

化水素類、 1 、 4 -ジオキサン、DMEなどのエーテル類、アセトニトリル

(以下、「MeCN」という。)を挙げることができる。反応温度は、 20

$^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ が好ましく、反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によ

って異なるが、通常、1時間 $\sim$ 24時間の範囲内が適当である。

工程2

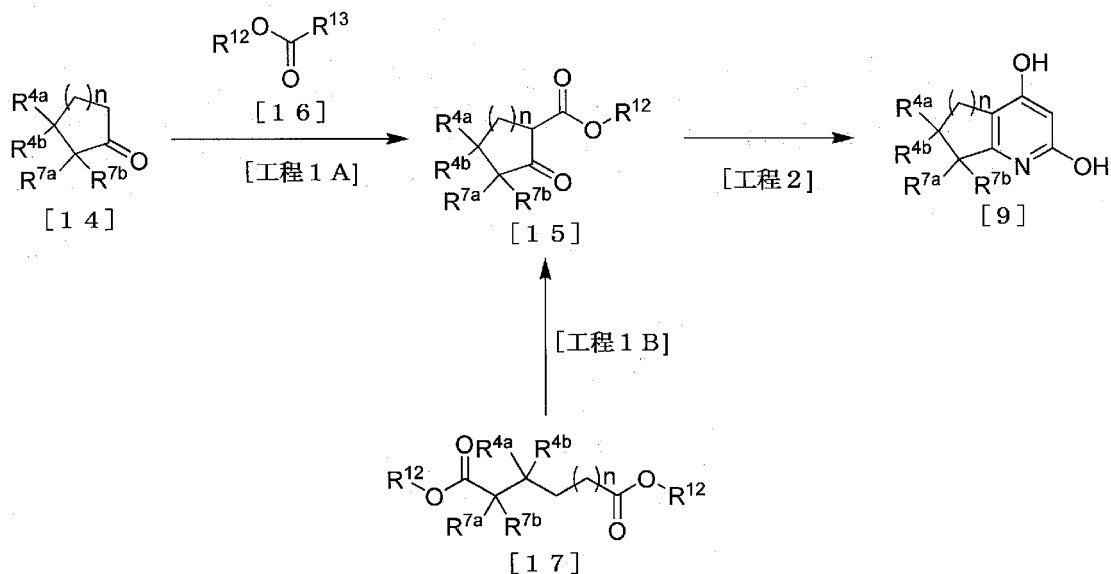
化合物〔5 A a〕は、化合物〔1 0〕と市販又は公知の方法によって製造しうる上記一般式〔1 1〕で表される化合物（以下、「化合物〔1 1〕」という。）とを反応させることにより製造することができる。本反応は、通常、適当な塩基の存在下、適当な溶媒中、0℃～200℃の範囲内で行うことができる。また、塩基存在下で本反応を行う場合には、必要に応じて添加剤を加えてもよい。

使用する化合物〔1 1〕の量は、例えば、化合物〔1 0〕に対して、1倍モル量～3倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる塩基としては、例えば、炭酸銀、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ヨウ化カリウム、水素化ナトリウムを挙げることができる。かかる塩基の量は、例えば、化合物〔1 0〕に対して、1倍モル量～5倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる添加剤は、例えば、ヨウ化テトラ－*n*－ブチルアンモニウム、臭化テトラ－*n*－ブチルアンモニウム、18－クラウン－6－エーテルを挙げることができる。かかる添加剤の量は、例えば、化合物〔1 0〕に対して、1倍モル量～5倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、ジエチルエーテル（以下、「Et₂O」という。）、THF、1，4－ジオキサン、DME、シクロペンチルメチルエーテル（以下、「CPME」という。）などのエーテル類、DMF、DMA、NMPなどのアミド類、MeCN、アセトン、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、1時間～24時間の範囲内が適当である。

[0014] なお、原料化合物である化合物〔9〕は、例えば、以下に記載の製法により製造することができる。

化合物〔9〕の製法

[化8]



(R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 n は前記と同義である。 R^{12} はアルキルを表す。 R^{13} は、 OR^{12} (R^{12} は前記と同義である。)、又はシアノを表す。)

工程 1 A

上記一般式 [15] で表される化合物 (以下、「化合物 [15]」という。) は、例えば、Journal of Organic Chemistry, 1991, vol. 56, p. 6199-6205、US2005/38052、US2006/293364、又はWO2009/47255 に記載の方法に準じて、市販又は公知の方法によって製造しうる上記一般式 [14] で表される化合物 (以下、「化合物 [14]」という。) と市販又は公知の方法によって製造しうる上記一般式 [16] で表される化合物 (以下、「化合物 [16]」という。) とを反応させることにより製造することができる。

工程 1 B

化合物 [15] は、例えば、Organic Mass Spectrometry, 1988, vol. 23, p. 719-722、Canadian Journal of Chemistry, 1997, vol. 75, p. 965-974、又はWO2006/35061 の記載の方法に準じ

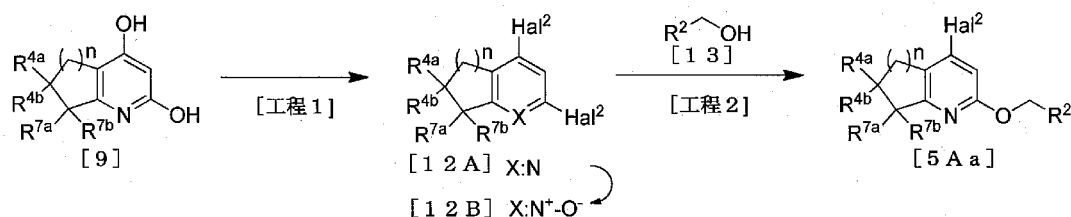
て、市販又は公知の方法によって製造しうる上記一般式〔17〕で表される化合物（以下、「化合物〔17〕」という。）から製造することができる。

工程2

化合物〔9〕は、例えば、*Helvetica Chimica Acta*, 1945, vol. 28, p. 1684–1690、又は*Helvetica Chimica Acta*, 1944, vol. 27, p. 1854–1858記載の方法に準じて、化合物〔15〕から製造することができる。

[0015] 化合物〔5〕の製法B： 化合物〔5〕において、 R^8 がハロゲンである、化合物〔5Aa〕の製法（その2）

〔化9〕



(R^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 Hal^2 、 n は前記と同義である。 X は N 又は N^+-O^- を表す。)

工程1

本反応は、化合物〔9〕のジハロゲン化反応であり、上記一般式〔12A〕で表される化合物（以下、「化合物〔12A〕」という。）は、例えば、ハロゲン化反応としてそれ自体公知の方法によって、化合物〔9〕とハロゲン化剤とを反応させることにより製造することができる。本反応は、通常、無溶媒又は適当な溶媒中、 20°C ～ 200°C の範囲内で行うことができる。また、必要に応じて塩基を添加してもよい。

使用しうるハロゲン化剤としては、例えば、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、五塩化リン、三臭化リンを挙げることができる。かかるハロゲン化剤の量は、例えば、化合物〔9〕に対して、1倍モル量～3倍モル量の範囲内

が好ましい。使用しうる塩基としては、例えば、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン、NEt₃、DIPEAの有機塩基を挙げること
 ができる。使用しうる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されな
 いが、例えば、トルエン、キシレン、ベンゼンなどの炭化水素類、1，4-
 ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、MeCNを挙げることが
 できる。反応温度は、100℃～200℃の範囲内が好ましく、反応時間は
 、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1時間～24時
 間の範囲内が適当である。

なお、上記一般式[12B]で表される化合物(以下、「化合物[12B
]」という。)は、化合物[12A]と酸化剤とを反応させることにより製
 造することができる。本反応は、通常、適当な溶媒中、例えば、3-クロロ
 過安息香酸(以下、「m-CPBA」という。)、過酸化水素のような酸化
 剤の存在下、0℃～100℃の範囲内で行うことができる。また、必要に応
 じて添加剤を加えてもよい。

使用しうる添加剤としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、トリフルオロ
 酢酸無水物(以下、「TFAA」という。)を挙げることができる。使用し
 うる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ト
 ルエン、キシレン、ベンゼンなどの炭化水素類、1，4-ジオキサン、DM
 Eなどのエーテル類、ジクロロメタン(以下、「CH₂Cl₂」という。)、
 クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、MeCN、水、又はこれらの混
 合溶媒を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度
 によって異なるが、通常、1時間～24時間の範囲内が適当である。

工程2

化合物[5Aa]は、化合物[12A]と市販又は公知の方法によって製
 造しうる上記一般式[13]で表される化合物(以下、「化合物[13]」
 という。)とを反応させることにより製造することができる。本反応は、通
 常、適当な塩基存在下、適当な溶媒中、0℃～200℃の範囲内で行うこと
 ができる。

使用する化合物〔13〕の量は、例えば、化合物〔12A〕に対して、1倍モル量～3倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる塩基としては、例えば、 $\text{NaO}-t-\text{Bu}$ 、 $\text{KO}-t-\text{Bu}$ 、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムを挙げることができる。かかる塩基の量は、例えば、化合物〔12A〕に対して、1倍モル量～5倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、 Et_2O 、THF、1,4-ジオキサン、DMEなどのエーテル類、DMF、DMA、NMPなどのアミド類を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、1～24時間の範囲内が適当である。

また、化合物〔5Aa〕は、化合物〔12B〕と市販又は公知の方法によって製造しうる化合物〔13〕とを適当な塩基存在下、適当な溶媒中、 0°C ～ 200°C の範囲内で反応させた後、さらに還元反応を行うことにより製造することができる。また、必要に応じて添加剤を加えてもよい。

使用する化合物〔13〕の量は、例えば、化合物〔12B〕に対して、1倍モル量～3倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる塩基としては、例えば、 $\text{NaO}-t-\text{Bu}$ 、 $\text{KO}-t-\text{Bu}$ 、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムを挙げることができる。かかる塩基の量は、例えば、化合物〔12B〕に対して、1倍モル量～5倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、 CH_2Cl_2 、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ヘキサン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、 Et_2O 、THF、1,4-ジオキサン、DMEなどのエーテル類、DMF、DMA、NMPなどのアミド類を挙げることができる。使用しうる還元剤としては、例えば、三塩化リン、三臭化リン、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム（以下、「 NaBH_4 」という。）、亜鉛、鉄が挙げられる。かかる還元剤の量は、例えば、化合物〔12B〕に対して、1倍モル量～5倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる添加剤としては、例えば、塩化アンモニウム、酢

酸が挙げられる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、1時間～24時間の範囲内が適当である。

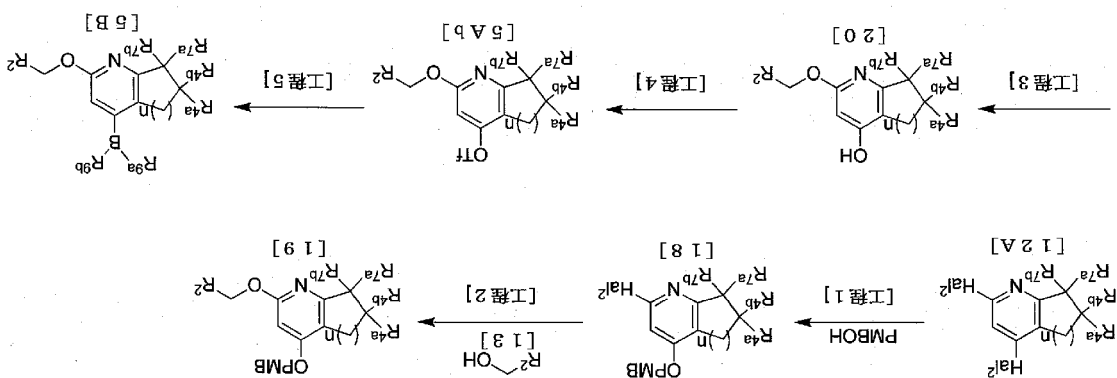
[0016] 化合物[5]の製法C：化合物[5]において、R⁸がトリフルオロメタ

シルホネートである下記一般式[5A b]で表される化合物(以下、「化合

物[5A b]」という。)、及びR⁸が置換基[6]である下記一般式[5B

]で表される化合物(以下、「化合物[5B]」という。)の製法

[化10]



(R², R^{4a}, R^{4b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{9a}, R^{9b}, H a | 2, n は前記と同義である。PMBは、p-メトキシベンジルを表し、T f は、トリフルオロメ

タンスルホニルを表す。)

工程 1

上記一般式[18]で表される化合物(以下、「化合物[18]」という)は、化合物[12A]とp-メトキシベンジルアルコールとを反応させることにより製造することができる。それ故、本反応は、p-メトキシベンジルアルコール化反応としてそれ自体公知の方法によって行うことができる。本反応は、p-メトキシベンジルアルコール存在下、適当な溶媒中、水素化ナトリウムなどの塩基を用いて、0℃～150℃の範囲内で行うことができる。また、必要に応じて、15-クラウン-5-エーテルを加えてもよい。

使用するp-メトキシベンジルアルコールの量は、化合物[12A]に対して、1倍モル量～2倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる溶媒は、

反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、 Et_2O 、THF、1,4-ジオキサン、DMEなどのエーテル類、DMF、DMA、NMPなどのアミド類を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、1～24時間の範囲内が適当である。

工程2

化合物[19]は、化合物[18]と市販又は公知の方法によって製造しうる化合物[13]とを反応させることにより製造することができる。

本反応は、通常、例えば、パラジウム触媒及び適当な塩基又は無機塩存在下、適当な溶媒中、必要に応じて配位子を添加し、 20°C ～ 200°C の範囲内で行うことができる。また、本反応は、必要に応じてマイクロウェーブ反応装置を用いて行うことができる。

使用する化合物[13]の量は、例えば、化合物[18]に対して、1倍モル量～3倍モル量の範囲内が適当である。使用しうるパラジウム触媒としては、例えば、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を挙げることができる。かかるパラジウム触媒の量は、例えば、化合物[18]に対して、0.01倍モル量～0.3倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる配位子としては、例えば、dppf、Xantphos、X-Phos、BINAP、S-Phos、t-Bu-X-Phos、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、DPEphos、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィンを挙げることができる。かかる配位子の量は、例えば、パラジウム触媒に対して、1倍モル量～5倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる塩基としては、例えば、 $\text{NaO}-t\text{-Bu}$ 、 $\text{KO}-t\text{-Bu}$ 、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸三カリウム、炭酸セシウム、酢酸カリウムの無機塩基を挙げることができる。かかる塩基の量は、例えば、化合物[18]に対して、1倍モ

ル量～3倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる無機塩としては、例えば、 LiCl 、フッ化セシウムを挙げることができる。かかる無機塩の量は、例えば、化合物〔18〕に対して、1倍モル量～3倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4-ジオキサン、THF、DMEなどのエーテル類、DMF、DMA、NMPなどのアミド類、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、1時間～24時間の範囲内が適当である。

工程3

上記一般式〔20〕で表される化合物（以下、「化合物〔20〕」という。）は、化合物〔19〕のp-メトキシベンジルを脱保護させることにより製造することができる。それ故、本反応は、p-メトキシベンジルの脱保護としてそれ自体公知の方法によって行うことができる。本反応は、p-メトキシベンジルの脱保護剤存在下、適当な溶媒中、 0°C ～ 100°C の範囲内で行うことができる。

使用しうるp-メトキシベンジルの脱保護剤としては、例えば、トリフルオロ酢酸（以下、「TFA」という。）、塩酸、アンバーリストー15、硝酸セリウム（IV）アンモニウム、ヨウ素を挙げることができる。使用しうる溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、 CH_2Cl_2 、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、 Et_2O 、THF、1,4-ジオキサン、DMEなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、MeCN、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、1～24時間の範囲内が適当である。

工程4

化合物〔5Ab〕は、化合物〔20〕とトリフルオロメタンスルホニル化

剤とを反応させることにより製造することができる。それ故、本反応は、トリフルオロメタンスルホン化反応としてそれ自体公知の方法によって行うことができる。本反応は、通常、適当な溶媒中、塩基存在下、 $-78^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ で行われる。

使用しうるトリフルオロメタンスルホン化剤としては、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（以下、「 TF_2O 」という。）、*N*-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（以下、「 TF_2NPh 」という。）を挙げることができる。使用しうる塩基としては、例えば、 Et_3N 、ピリジン、*DIPEA*、2,6-ルチジン、*N,N*-ジメチルアミノピリジン（以下、「*DMAP*」という。）、又はこれらの混合物を挙げることができる。使用しうる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、 CH_2Cl_2 、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類が好ましい。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1～24時間の範囲内が適当である。

工程5

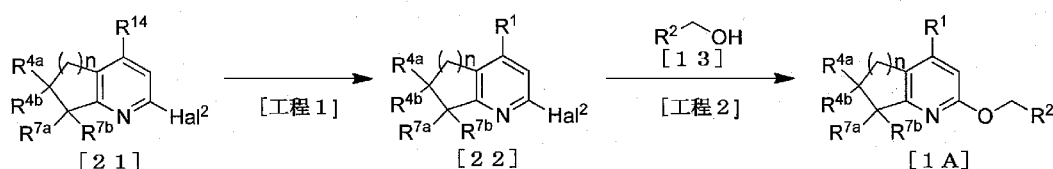
化合物[5B]は、化合物[5Ab]をホウ素化させることにより製造することができる。それ故、本反応は、ホウ素化反応としてそれ自体公知の方法によって行うことができる。本反応は、通常、例えば、パラジウム触媒及び適当な塩基又は無機塩存在下、適当な溶媒中、必要に応じて配位子を添加し、 $20^{\circ}\text{C}\sim 200^{\circ}\text{C}$ の範囲内で行うことができる。また、必要に応じてマイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

使用しうるホウ素化剤としては、例えば、ビス(ピナコラト)ジボロン、ピナコールボランなどが挙げられる。かかるホウ素化剤の量は、例えば、化合物[5Ab]に対して、1倍モル量～2倍モル量の範囲内が適当である。使用しうるパラジウム触媒としては、例えば、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を挙げることができる。かかるパラジウム触媒の量は

、例えば、化合物〔5 A b〕に対して、0.01倍モル量～0.3倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる配位子としては、例えば、dppf、Xantphos、X-Phos、BINAP、S-Phos、t-Bu-X-Phos、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、DPEphos、トリtert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィンを挙げることができる。かかる配位子の量は、例えば、パラジウム触媒に対して、1倍モル量～5倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる塩基としては、例えば、炭酸カリウム、リン酸三カリウム、炭酸セシウム、酢酸カリウムの無機塩基、及び、例えば、NEt₃、DIPEAの有機塩基を挙げることができる。かかる塩基の量は、例えば、化合物〔5 A b〕に対して、1倍モル量～3倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる無機塩としては、例えば、LiCl、フッ化セシウムを挙げることができる。かかる無機塩の量は、例えば、化合物〔5 A b〕に対して、1倍モル量～3倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4-ジオキサン、THF、DMEなどのエーテル類、DMF、DMA、NMPなどのアミド類、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、1時間～24時間の範囲内が適当である。

[0017] 製法2： 化合物〔1 A〕の製法（その2）

[化11]



(R¹、R²、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、R^{7b}、Hal²、nは前記と同義である。

R¹⁴は、ハロゲン、トリフルオロメタンスルホナート、又は置換基〔6〕を

表す。)

工程 1

本反応は、上記一般式〔21〕で表される化合物（以下、「化合物〔21〕」という。）と化合物〔7A〕、化合物〔7B〕又は化合物〔8〕とのパラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応であり、例えば、適当な塩基及び／又は無機塩の存在下、適当な溶媒中で行うことができる。

上記一般式〔22〕で表される化合物（以下、「化合物〔22〕」という。）は、例えば、 R^{14} がハロゲン、又はトリフルオロメタンスルホナートである化合物〔21〕と化合物〔7A〕又は化合物〔7B〕とを、また、 R^{14} が置換基〔6〕である化合物〔21〕と化合物〔8〕とをクロスカップリング反応させることにより製造することができる。また、マイクロウェーブ反応装置を使用してもよい。

使用する化合物〔7A〕、化合物〔7B〕又は化合物〔8〕の量は、例えば、化合物〔21〕に対して、1倍モル量～3倍モル量の範囲内が適当である。使用しうるパラジウム触媒としては、例えば、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $Pd(dtbpf)Cl_2$ 、 $PdCl_2(PCy_3)_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ を挙げることができる。かかるパラジウム触媒の量は、例えば、化合物〔21〕に対して、0.01倍モル量～0.3倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸三カリウム、炭酸セシウム、酢酸カリウムの無機塩基を挙げることができる。かかる塩基の量は、例えば、化合物〔21〕に対して、1倍モル量～3倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる無機塩としては、例えば、 $LiCl$ 、フッ化セシウムを挙げることができる。かかる無機塩の量は、例えば、化合物〔21〕に対して、1倍モル量～3倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4-ジオキサン、THF、DMEなどのエーテル類、D

MF、DMA、NMPなどのアミド類、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、MeCN、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、20℃～200℃の範囲内が適当である。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、0.5時間～24時間の範囲内が適当である。

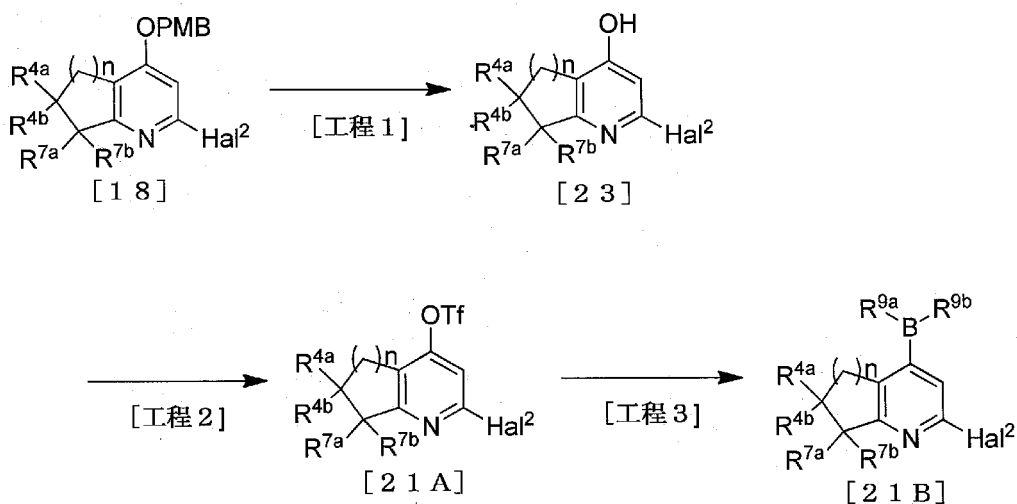
工程2

化合物[1A]は、例えば、前記製法Cの工程2に記載の方法に準じて、化合物[22]と市販又は公知の方法によって製造しうる化合物[13]とを反応させることにより製造することができる。

[0018] なお、原料化合物である化合物[21]は、例えば、以下に記載の製法により製造することができる。

化合物[21]の製法： 化合物[21]において、 R^{14} がトリフルオロメタンスルホナートである下記一般式[21A]で表される化合物（以下、「化合物[21A]」という。）、及び R^{14} が置換基[6]である下記一般式[21B]で表される化合物（以下、「化合物[21B]」という。）の製法

[化12]



(R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 Hal^2 、PMB、Tf、 n は前記と同義である。)

工程 1

本反応は、脱 p-メトキシベンジル化反応であり、上記一般式 [23] で表される化合物（以下、「化合物 [23]」という。）は、例えば、前記化合物 [5] の製法 C の工程 3 に記載の方法に準じて、化合物 [18] の p-メトキシベンジルを脱保護させることにより製造することができる。

工程 2

本反応は、トリフルオロメタンスルホニル化反応であり、化合物 [21A] は、例えば、前記化合物 [5] の製法 C の工程 4 に記載の方法に準じて、化合物 [23] とトリフルオロメタンスルホニル化剤とを反応させることにより製造することができる。

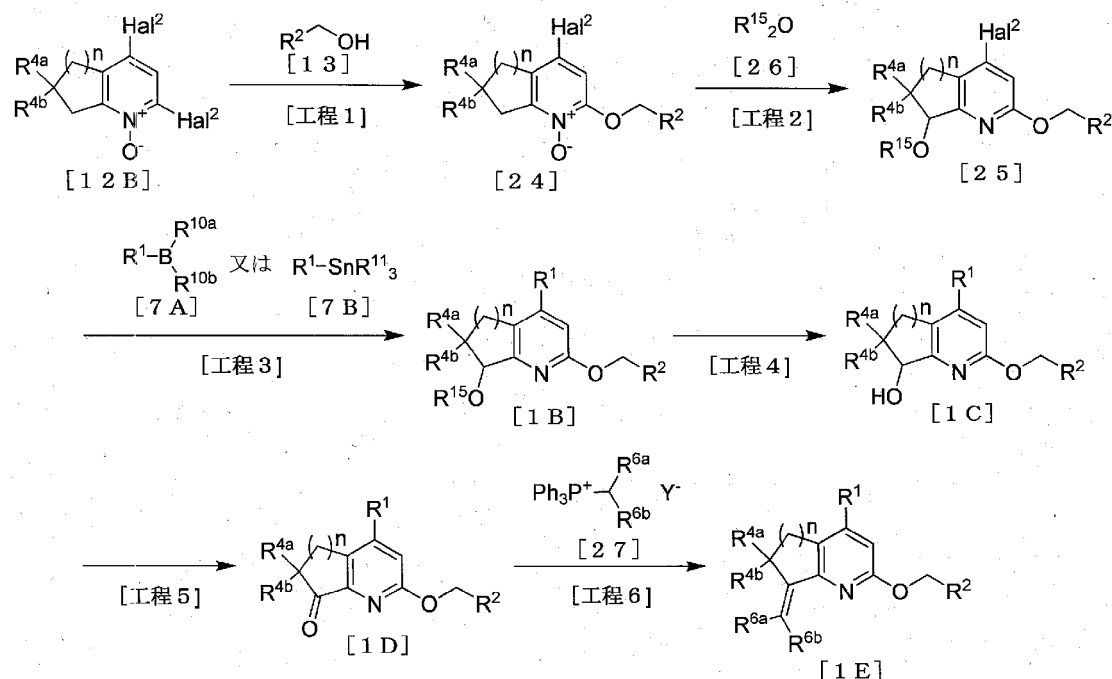
工程 3

本反応は、ホウ素化反応であり、化合物 [21B] は、例えば、前記化合物 [5] の製法 C の工程 5 に記載の方法に準じて、化合物 [21A] をホウ素化させることにより製造することができる。

なお、 R^{14} がハロゲンである化合物 [21] は、前記化合物 [5] の製法 B の工程 1 に記載の方法により製造することができる。

製法 3： 一般式 [1] で表される本発明化合物において、 R^{3a} が水素であり、 R^{3b} がアルキルカルボニルオキシである、下記一般式 [1B] で表される化合物（以下、「化合物 [1B]」という。）、 R^{3a} が水素であり、 R^{3b} がヒドロキシである、下記一般式 [1C] で表される化合物（以下、「化合物 [1C]」という。）、 R^{3a} 、 R^{3b} が、隣接する炭素原子と一緒にあって、基 [3] である、下記一般式 [1D] で表される化合物（以下、「化合物 [1D]」という。）、及び、 R^{3a} 、 R^{3b} が隣接する炭素原子と一緒にあって、基 [4] である、下記一般式 [1E] で表される化合物（以下、「化合物 [1E]」という。）の製法

[化13]



(R¹、R²、R^{4a}、R^{4b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{10a}、R^{10b}、R¹¹、Hal²、nは前記と同義である。R¹⁵は、アルキルカルボニルを表す。Phはフェニルを表す。Yはハロゲンを表す。)

工程 1

上記一般式 [2 4] で表される化合物 (以下、「化合物 [2 4]」という。) は、化合物 [1 2 B] と市販又は公知の方法によって製造しうる化合物 [1 3] とを反応させることにより製造することができる。本反応は、通常、適当な塩基存在下、適当な溶媒中、0℃～200℃の範囲内で行うことができる。

使用する化合物 [1 3] の量は、例えば、化合物 [1 2 B] に対して、1 倍モル量～3 倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる塩基としては、例えば、NaO-t-Bu、KO-t-Bu、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムを挙げることができる。かかる塩基の量は、例えば、化合物 [1 2 B] に対して、1 倍モル量～5 倍モル量の範囲内が適当である。使用しうる溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されな

いが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、 Et_2O 、THF、1,4-ジオキサン、DMEなどのエーテル類、DMF、DMA、NMPなどのアミド類を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、1～24時間の範囲内が適当である。

工程2

上記一般式〔25〕で表される化合物（以下、「化合物〔25〕」という。）は、化合物〔24〕と上記一般式〔26〕で表される化合物（以下、「化合物〔26〕」という。）： R^{15}_2O （ R^{15} は前記と同義である。）とを反応させることにより製造することができる。本反応は、通常、「化合物〔26〕」の存在下、適当な溶媒中、 20°C ～ 150°C の範囲内で行うことができる。また、必要に応じて塩基を添加してもよい。

使用しうる塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウムを挙げることができる。使用しうる溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、 CH_2Cl_2 、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、 Et_2O 、THF、1,4-ジオキサン、DMEなどのエーテル類、酢酸エチル、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、0.5時間～24時間の範囲内が適当である。

工程3

本反応は、化合物〔25〕と市販又は公知の方法によって製造しうる化合物〔7A〕若しくは化合物〔7B〕とのパラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応であり、化合物〔1B〕は、例えば、前記製法1記載の方法に準じて製造することができる。

工程4

本反応は、脱アルキルカルボニル化反応であり、化合物〔1C〕は、例えば、化合物〔1B〕と適当な塩基とを反応させることにより製造することができる。本反応は、通常、適当な塩基存在下、適当な溶媒中、 0°C ～ 100°C

℃の範囲内で行うことができる。

使用しうる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、アンモニア、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシドを挙げることができる。使用しうる溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、 CH_2Cl_2 、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、 Et_2O 、THF、1,4-ジオキサン、DMEなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、MeCN、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、1～24時間の範囲内が適当である。

工程5

本反応は、二級水酸基の酸化反応であり、化合物[1D]は、例えば、日本化学会編、第4版 実験化学講座、第23巻（酸化反応）、丸善、（1991）、p. 37-78、p. 299-346、Tetrahedron、1978、vol. 34、p. 1651-1660、又は、Tetrahedron Letters、1994、vol. 35、p. 8019-8022に記載の方法に準じて、化合物[1C]と酸化剤とを反応させることにより製造することができる。

使用しうる酸化剤としては、例えば、ジョーンズ試薬（Jones Reagent）、サレット試薬（Sarett Reagent）、コリンズ試薬（Collins Reagent）、デス・マーチン試薬（Des-Martin Reagent）を挙げることができる。

工程6

本反応は、Wittig反応であり、化合物[1E]は、Organic Reactions 1965、vol. 14、p. 270に記載の方法に準じて、化合物[1D]と市販又は公知の方法によって製造しうる上記一般式[27]で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。

[0019] 本発明化合物は、そのまま医薬として用いることができるが、公知の方法により医薬上許容される塩の形にして用いることもできる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸などの鉱酸の塩、酢酸、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホンアミドなどの有機酸との塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩、L-アルギニン、コリン、L-リジン、t-ブチルアミン、エチレンジアミン、アンモニア、ジメチルアミノエタノール、N-メチルグルカミン、トロメタミン、ヒドロキシエチルモルホリン等の有機アミン化合物との塩を挙げることができる。

例えば、本発明化合物の塩酸塩は、本発明化合物を塩化水素（以下、「HCl」という。）のアルコール溶液、酢酸エチル溶液又はEt₂O溶液に溶解することにより得ることができる。

[0020] 本発明化合物の一部は不斉炭素を有するが、各光学異性体及びそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。光学異性体は、例えば、ラセミ体から、その塩基性を利用して光学活性な酸（酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸等）を用いて公知の方法により光学分割するか、予め調製した光学活性な化合物を原料に用いて製造することもできる。その他、キラルカラムを用いた光学分割や不斉合成により製造することもできる。

また、本発明化合物のうち、互変異性体を形成しうるものは、各互変異性体及び、それらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

[0021] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、後記の試験例に示すように、mGluR5阻害活性を有する。

したがって、本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、mGluR5が関与する疾患の予防剤又は治療剤として用いることができる。

本発明化合物又はその医薬上許容される塩が適用しうる疾患としては、例えば、以下の疾患を挙げることができる。

- (1) 疼痛、
- (2) そう痒症（例えば、特許文献 1 を参照。）、
- (3) 下部尿路症状又は下部尿路障害、
- (4) 胃食道逆流症（GERD）（例えば、非特許文献 11 を参照。）、一過性下部食道括約筋弛緩（TLESR）に伴う胃食道逆流症（例えば、非特許文献 11 を参照。）、
- (5) 中枢神経系疾患、
- (6) 薬物誘発肝障害（例えば、非特許文献 11 を参照。）、
- (7) 低酸素誘発肝障害（例えば、非特許文献 11 を参照。）、
- (8) 肥満症（例えば、非特許文献 23 を参照。）、
- (9) 糖尿病（例えば、非特許文献 11 を参照。）、
- (10) 口腔扁平上皮癌（例えば、非特許文献 11 を参照。）、
- (11) 肝臓がん（例えば、非特許文献 24 を参照。）。

「疼痛」としては、例えば、急性痛（例えば、非特許文献 7 を参照。）、慢性痛（例えば、非特許文献 7 を参照。）、炎症性疼痛（例えば、非特許文献 4、7 を参照。）、神経障害性疼痛（例えば、非特許文献 5、7 を参照。）、痛覚過敏（例えば、非特許文献 4、6 を参照。）、熱痛覚過敏、アロディニア（例えば、非特許文献 6 を参照。）、侵害性熱刺激による疼痛（例えば、非特許文献 7 を参照。）、侵害性機械刺激による疼痛（例えば、非特許文献 7 を参照。）、下部尿路又は生殖器における疼痛、又は片頭痛（例えば、非特許文献 8 を参照。）を挙げることができる。

「急性痛」としては、例えば、帯状疱疹痛、抜歯後痛、術後疼痛、又は尿管結石に伴う疼痛を挙げることができる。

「慢性痛」としては、例えば、がん疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛、複合性局所疼痛症候群における疼痛、又は術後瘢痕疼痛症候群における疼痛を挙げることができる。

「炎症性疼痛」としては、例えば、関節リウマチに伴う疼痛、又は変形性関節症に伴う疼痛を挙げることができる。

「神経障害性疼痛」としては、例えば、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、有痛性糖尿病性神経障害に伴う疼痛、又はがんニューロパチーに伴う疼痛を挙げることができる。

「下部尿路又は生殖器における疼痛」としては、例えば、細菌性膀胱炎に伴う疼痛（例えば、非特許文献 9、12、25、26 を参照。）、間質性膀胱炎に伴う疼痛（例えば、非特許文献 9、10、12、25、26 を参照。）、膀胱炎に伴う疼痛、急性前立腺炎に伴う疼痛、慢性前立腺炎に伴う疼痛、骨盤痛症候群における疼痛（例えば、非特許文献 10 を参照。）、性交痛、膀胱痛、尿道痛、外陰部痛、膣痛、陰囊痛、会陰痛、又は骨盤痛を挙げることができる。

「中枢神経系疾患」としては、例えば、レドーパ誘発ジスキネジア（例えば、非特許文献 13、15 を参照。）、精神病（例えば、非特許文献 14 を参照。）、不安（例えば、非特許文献 6、14、15 を参照。）、うつ病（例えば、非特許文献 14 を参照。）、アルツハイマー病（例えば、非特許文献 16 を参照。）、脆弱性 X 症候群（例えば、非特許文献 17 を参照。）、パーキンソン病（例えば、非特許文献 18 を参照。）、ハンチントン病（例えば、非特許文献 19 を参照。）、モルヒネ耐性（例えば、非特許文献 20 を参照。）、アルコール依存症（例えば、非特許文献 21 を参照。）、又は食品嗜癖（例えば、非特許文献 22 を参照。）を挙げることができる。

「下部尿路症状又は下部尿路障害」としては、例えば、頻尿、昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁、膀胱知覚、骨盤臓器脱に伴う症状、神経因性膀胱、下部尿路閉塞、膀胱不快感、下部尿路における不快感、又は生殖器における不快感を挙げることができる。

「下部尿路症状又は下部尿路障害をきたす疾患」としては、例えば、過活動膀胱（例えば、非特許文献 12 を参照。）、膀胱炎、尿道炎、細菌性膀胱炎（例えば、非特許文献 9、12、25、26 を参照。）、間質性膀胱炎（例えば、非特許文献 9、10、12、25、26 を参照。）、前立腺肥大症、前立腺癌、下部尿路結石、急性前立腺炎、慢性前立腺炎、膀胱腫瘍、低コ

ンプライアンス膀胱、骨盤臓器脱、子宮筋腫、多尿、腹圧性尿失禁、脳血管障害、パーキンソン病、多系統委縮症、脳腫瘍、認知症、脊髄損傷、多発性硬化症、脊椎変性疾患、脊髄血管障害、二分脊椎、末梢神経障害、又は骨盤痛症候群（例えば、非特許文献10を参照。）を挙げることができる。

[0022] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩を医薬として投与する場合、本発明化合物又はその医薬上許容される塩をそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば、0.001%～99.5%、好ましくは0.1%～90%含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与される。

担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。本発明に係る医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。医薬組成物は、組織内投与、経口投与、静脈内投与、局所投与（経皮投与、点眼、腹腔内、胸腔内等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。

医薬としての用量は、年齢、体重、疾病の種類、程度等の患者の状態、投与経路、本発明化合物の種類、塩か否か、塩の種類などを考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明化合物又はその医薬上許容される塩の有効成分量として、経口投与の場合、1日あたり、10mg～3000mg／成人の範囲内、好ましくは、30mg～600mg／成人の範囲内が適当である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。通常、1日1回若しくは数回に分けて投与するか、又は静脈内投与の場合は、急速投与するか若しくは24時間以内で持続的に投与することができる。

実施例

[0023] 以下に実施例、試験例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

[0024] なお、高速液体クロマト質量分析の測定条件は以下の通りである。

分析機器：ACUITY UPLC MS/PDA システム（ウォーターズ社製）

質量分析計：Waters 3100 MS検出器 フォトダイオードアレイ検出器：ACUITY PDA 検出器（UV検出波長：210～400 nm）

カラム：Acuity BEH C18, 1.7 μ m、2.1×50 mm

流速：0.5 mL/min

カラム温度：40℃

溶媒：A液：0.1%ギ酸/H₂O（v/v）、B液：0.1%ギ酸/MeCN（v/v）

[0025] 実施例1 4-（ピリジン-3-イル）-2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン 二塩酸塩

[工程1] 4-クロロ-2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンの製造

ピリジン-2-イルメタノール（0.924 mL）にトルエン（14 mL）を加え、さらに氷冷下で水素化ナトリウム（以下、「NaH」という。）（60%, dispersion in oil）（640 mg）を加え、30分間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、2,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン（例えば、Helvetica Chimica Acta, 1945, vol. 28, p. 1684-1690を参照。）（2 g）を加え、170℃にて1時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（1.06 g）を白色固体として得た。

[Rf値（TLCシリカゲルプレート60F₂₅₄、展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）：0.3]

[工程2] 4-（ピリジン-3-イル）-2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン 二塩酸塩の

製造

4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン(20mg)、ピリジン-3-イルボロン酸(19mg)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(5mg)、炭酸カリウム(32mg)に1,4-ジオキサン/水(3/1)(1.9mL)を加え、100℃にて5時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(ピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン(16mg)を得た。当該化合物を酢酸エチル(10mL)に溶解し、1N HCl/Et₂O溶液(0.26mL)を加え、0.5時間攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物(10mg)を白色アモルファスとして得た。

[MS(ESI) m/z 304.3 (M+H)⁺]

実施例2 4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン塩酸塩

4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン(100mg)、2-フルオロピリジン-3-イルボロン酸(70mg)、Pd(OAc)₂(9mg)、X-Phos(37mg)、リン酸カリウム(244mg)に1,4-ジオキサン/水(3/1)(2mL)を加え、100℃にて6時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン(48mg)を得た。

[MS(ESI) m/z 322.0 (M+H)⁺]

当該化合物を酢酸エチルに溶解し、1N HCl/Et₂O溶液(0.12

mL)を加え、0.5時間攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 322.0 (M+H)⁺]

実施例3 3-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]ピリジン-2-カルボニトリル

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン(8mg)のDMSO(0.2mL)溶液にNaCN(4.9mg)を加え、150℃にて24時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、水を加え、析出物を濾取し、標記化合物(5mg)を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 329.2 (M+H)⁺]

実施例4 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]ピリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩

[工程1] 2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-オール¹の製造

4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン(5g)、水酸化カリウム(3.23g)、Pd₂(dba)₃(352mg)、t-Bu-X-Phos(408mg)に1,4-ジオキサン(20mL)、水(20mL)を加え、当該混合物を脱気した後、アルゴン(以下、「Ar」という。)雰囲気下、100℃にて2時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した後、塩酸を加え、中和操作を行い、その後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え弱塩基性に戻し、続いて、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(4.55g)を得た。

〔工程2〕トリフルオロメタンスルホン酸2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔b〕ピリジン-4-イルの製造

2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔b〕ピリジン-4-オール（4.55g）に CH_2Cl_2 （100mL）、 Et_3N （5.3mL）、 Tf_2NPh （8.05g）を加え、室温にて5時間攪拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去した後、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（6.46g）を得た。

〔工程3〕5-〔2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔b〕ピリジン-4-イル〕ピリジン-2-カルボニトリル塩酸塩の製造

トリフルオロメタンスルホン酸2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔b〕ピリジン-4-イル（100mg）、5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-カルボニトリル（74mg）、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ （22mg）、炭酸カリウム（111mg）に1,4-ジオキサン／水（3／1）（4mL）を加え、当該混合物を脱気した後、 Ar 雰囲気下、80℃にて1時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-〔2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔b〕ピリジン-4-イル〕ピリジン-2-カルボニトリル（97mg）を得た。当該化合物を酢酸エチル（3mL）に溶解し、さらに氷冷下で1N $\text{HCl} / \text{Et}_2\text{O}$ 溶液（0.32mL）を加え、0.5時間氷冷下で攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物（70mg）を淡黄色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 329.5 (M+H)⁺]

実施例5 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]ピリジン-3-オール

[工程1] 2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンの製造

トリフルオロメタンスルホン酸2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル(273mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.87g)、酢酸カリウム(1.97g)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(273mg)に1,4-ジオキサン(50mL)を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、100℃にて1時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(48mg)を白色固体として得た。

[工程2] 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]ピリジン-3-オールの製造

2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン(100mg)、5-ブロモピリジン-3-オール(74mg)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(19mg)、炭酸カリウム(118mg)に1,4-ジオキサン/水(3/1)(1.4mL)を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、100℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(16mg)を淡黄色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 320.3 (M+H)⁺]

実施例6 メタンスルホン酸5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]ピリジン-3-イル

5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]ピリジン-3-オール(13mg)の CH_2Cl_2 (1mL)溶液に Et_3N (0.023mL)を加え、続いて、塩化メタンスルホニル(以下、「 MsCl 」という。)(0.007mL)を滴下し、室温にて終夜攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(4mg)を無色油状物として得た。

[MS(ESI) m/z 398.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺]

実施例7 N-{3-フルオロ-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]フェニル}メタンスルホンアミド メタンスルホンアミド塩

[工程1] 3-フルオロ-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]フェノールの製造

2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン(100mg)、3-ブロモ-5-フルオロフェノール(82mg)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.6mg)、 S-Phos (9.4mg)にエタノール(1.4mL)を加え、当該混合物を Ar 雰囲気下、100℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(63mg)を白色粉末として得た。

[工程2] トリフルオロメタンスルホン酸3-フルオロ-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]フェニルの製造

3-フルオロ-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]フェノール(36 mg)、ピリジン(34 mg)に CH_2Cl_2 (2 mL)を加え、Ar雰囲気下、氷冷下で攪拌した。さらに、当該混合物に Tf_2O (0.035 mL)を滴下し、氷冷下にて2時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(45 mg)を無色油状物として得た。

[工程3] N-{3-フルオロ-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]フェニル}メタンスルホンアミド メタンスルホンアミド塩の製造

トリフルオロメタンスルホン酸3-フルオロ-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]フェニル(10 mg)、メタンスルホンアミド(18 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (10 mg)、t-Bu-X-Phos(8 mg)、リン酸化カリウム(41 mg)にトルエン(1 mL)を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、100℃にて終夜攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(40 mg)を白色粉末として得た。

[MS(ESI) m/z 414.4 (M+H)⁺]

実施例8 6-({[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-カルボニトリル

[工程1] トリフルオロメタンスルホン酸2-[(1-オキシドピリジン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イルの製造

トリフルオロメタンスルホン酸2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イルの CH_2Cl_2

2 (70 mL) 溶液に氷冷下で *m*-CPBA (with abs. 25% water) (2.9 g) を加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (3.52 g) を得た。

[工程2] トリフルオロメタンスルホン酸 2-[(6-シアノピリジン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イルの製造

トリフルオロメタンスルホン酸 2-[(1-オキシドピリジン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル (3.52 g) の CH_2Cl_2 (9 mL) 溶液に、*N,N*-ジメチルカルバミン酸クロリド (1.93 g)、トリメチルシリルシアニド (1.78 g) を加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (3.93 g) を無色油状物として得た。

[工程3] 6-({[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-カルボニトリルの製造

実施例5の工程1に準じた方法により、トリフルオロメタンスルホン酸 2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イルの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸 2-[(6-シアノピリジン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イルを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[工程4] 6-({[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-カルボニトリルの製造

6-({[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサ

ボロラン-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ] メチル} ピリジン-2-カルボニトリル (100 mg)、2-フルオロ-3-ヨードピリジン (71 mg)、Pd (dppf) $\cdot$ $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (17 mg)、炭酸カリウム (110 mg) に1, 4-ジオキサン/水 (3/1) (2.6 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、100℃にて4時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (65 mg) を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 347.4 (M+H)⁺]

実施例9 5-{2-[(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル} ピリジン-2-カルボニトリル

[工程1] 2-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジンの製造

ピリジン-2-イルメタノール (0.694 mL) にトルエン (12 mL) を加え、さらに氷冷下でNaH (60%, dispersion in oil) (480 mg) を加え、30分間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、2, 4-ジクロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (1.5 g) を加え、170℃にて1時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (623 mg) を白色固体として得た。

[R_f 値 (TLCシリカゲルプレート 60 F₂₅₄、展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1): 0.3]

[工程2] 2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-オール製造

2-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン(608 mg)、硫酸(0.24 mL)にMeCN(15 mL)、ヨウ化ナトリウム(以下、「NaI」という。)(1.33 g)を加え、12時間加熱還流した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去した後、酢酸エチル、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去し、標記化合物(470 mg)を白色固体として得た。

[工程3] トリフルオロメタンスルホン酸2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イルの製造

2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-オール(269 mg)、2,6-ルチジン(0.34 mL)、DMAP(18 mg)にCH₂Cl₂(15 mL)を加え、氷冷下でTf₂O(0.3 mL)を滴下し、室温にて3時間攪拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去し、Et₂O、水を加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(439 mg)を無色油状物として得た。

[工程4] 2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンの製造

実施例5の工程1に準じた方法により、トリフルオロメタンスルホン酸2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イルの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イルを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[工程5] 5-(2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-カルボニトリルの製造

実施例5の工程2に準じた方法により、2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンの代わりに2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンを5-ブロモピリジン-3-オールの代わりに5-ブロモピリジン-2-カルボニトリルを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[工程6] 5-{2-[(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル}ピリジン-2-カルボニトリルの製造

5-(2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-カルボニトリル(60mg)、(5-フルオロピリジン-2-イル)メタノール(36mg)、t-Bu-X-Phos(24mg)、NaO-t-Bu(45mg)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃(10mg)、モレキュラシーブ4Å(以下、「MS4A」という。)にトルエン(1mL)を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、100℃にて1時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をCH₂Cl₂(3mL)に溶解し、Ar雰囲気下、氷冷下でEt₃N(0.1mL)、TFAA(0.05mL)を加え、氷冷下にて2時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(11mg)を得た。

[MS(ESI) m/z 347.3 (M+H)⁺]

実施例10 5-{2-[(6-メチルピリジン-2-イル) メトキシ] -6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル}ピリジン-2-カルボニトリル

実施例9の工程6に準じた方法により、（5-フルオロピリジン-2-イル）メタノールの代わりに（6-メチルピリジン-2-イル）メタノールを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 343.4 (M+H)⁺]

[0026] 実施例11 2-(ベンジルオキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン

[工程1] 2-クロロ-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンの製造

トリフルオロメタンスルホン酸2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル(439mg)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(59mg)、炭酸カリウム(603mg)、ピリミジン-5-イルボロン酸(198mg)にTHF/水(3/1)(16mL)を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、60℃にて1時間撹拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(315mg)を得た。

[工程2] 2-(ベンジルオキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンの製造

2-クロロ-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン(50mg)、ベンジルアルコール(35mg)、t-Bu-X-Phos(15mg)、NaO-t-Bu(41mg)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃(9mg)にトルエン(2mL)を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、100℃にて1時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、ショートカラムを行い、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(11mg)を得た。

[MS (ESI) m/z 304.4 (M+H)⁺]

実施例12 2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5

ーイル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン 塩酸塩

4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (100 mg)、ピリミジン-5-イルボロン酸 (143 mg)、Pd (OAc)₂ (9 mg)、S-P h o s (31 mg)、炭酸カリウム (158 mg) に1, 4-ジオキサン/水 (3/1) (1.9 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、100°C にて6時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (76 mg) を得た。当該化合物を酢酸エチル (4.8 mL) に溶解し、氷冷下で1N HCl/Et₂O 溶液 (0.24 mL) を加え、1時間氷冷下で攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物 (47 mg) を白色粉末として得た。

元素分析値 C₁₈H₁₆N₄O · HCl + 0.2 H₂O として

計算値 (%) C : 62.77 H : 5.09 N : 16.27

実測値 (%) C : 62.81 H : 4.85 N : 15.80

実施例 13 2-(ピリジン-3-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりにピリジン-3-イルメタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 305.4 (M+H)⁺]

実施例 14 2-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりにピリジン-4-イルメタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 305.4 (M+H)⁺]

実施例 15 2-[(3-フルオロベンジル)オキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに 3-フルオロベンジルアルコールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 322.3 (M+H)⁺]

実施例 16 2-[(2-フルオロベンジル)オキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに 2-フルオロベンジルアルコールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 322.3 (M+H)⁺]

実施例 17 2-[(2,6-ジフルオロベンジル)オキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに 2,6-ジフルオロベンジルアルコールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 340.3 (M+H)⁺]

実施例 18 2-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに 2,4-ジフルオロベンジルアルコールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 340.3 (M+H)⁺]

実施例 19 2-[(3,5-ジフルオロベンジル)オキシ]-4-(ピリ

ミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに 3, 5-ジフルオロベンジルアルコールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 340.3 (M+H)⁺]

実施例 20 2-[(3, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに 3, 4-ジフルオロベンジルアルコールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 340.3 (M+H)⁺]

[0027] 実施例 21 2-[(4-クロロ-2-フルオロベンジル) オキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに 4-クロロ-2-フルオロベンジルアルコールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 356.3 (M+H)⁺]

実施例 22 2-({[4-(ピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ベンゾニトリル

[工程 1] 2-[(2-ブロモベンジル) オキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジンの製造

2-ブロモベンジルアルコール (97 mg) の DMF (3 mL) 溶液に、KO-t-Bu (72 mg)、2-クロロ-4-(ピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (100 mg) を

加え、70℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、水、Et₂Oを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(47mg)を白色固体として得た。

[工程2] 2-({[4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)ベンゾニトリルの製造

2-[(2-ブロモベンジル)オキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン(45mg)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(10mg)、シアン化亜鉛(83mg)、亜鉛粉末(0.9mg)にDMF(1mL)を加え、当該混合物をマイクロウェーブ反応装置で180℃にて1時間反応した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチルを加え希釈し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(24mg)を白色固体として得た。

[MS(ESI) m/z 329.3 (M+H)⁺]

実施例23 3-({[4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)ベンゾニトリル

実施例11の工程2に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに3-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリルを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS(ESI) m/z 329.3 (M+H)⁺]

実施例24 2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン

実施例11の工程2に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに(6-フルオロピリジン-2-イル)メタノールを、NaO-t-Buの代

わりに炭酸セシウムを用いて、標記化合物を得た。

[MS (ESI) m/z 323.4 (M+H)⁺]

実施例 25 2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b]ピリジン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに (5-フルオロピリジン-2-イル)メタノールを、NaO-t-Bu の代わりに炭酸セシウムを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 323.4 (M+H)⁺]

実施例 26 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b]ピリジン

2-クロロ-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b]ピリジン (70 mg)、(3-フルオロピリジン-2-イル)メタノール (46 mg)、t-Bu-X-Phos (31 mg)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (19 mg)、炭酸セシウム (295 mg) にトルエン (3 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、100℃にて5時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、ショートカラムを行い、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (47 mg) を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 323.4 (M+H)⁺]

実施例 27 2-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b]ピリジン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに (3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メタノールを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 341.3 (M+H)⁺]

実施例 28 2-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに (6-メチルピリジン-2-イル)メタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 319.4 (M+H)⁺]

実施例 29 2-({[4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)キノリン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに キノリン-2-イルメタノールを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 425.5 (M+H)⁺]

実施例 30 2-[(5-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに (5-フルオロピリジン-3-イル)メタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 323.4 (M+H)⁺]

[0028] 実施例 31 2-[(6-メチルピリジン-3-イル)メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに (6-メチルピリジン-3-イル)メタノールを用いて、標記化合物を黄色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 319.4 (M+H)⁺]

実施例 32 2-[(3-フルオロピリジン-4-イル)メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b]ピリジン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに (3-フルオロピリジン-4-イル)メタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 323.3 (M+H)⁺]

実施例 33 2-[(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b]ピリジン

[工程 1] 2-シクロプロピルピリジン-4-カルボン酸メチルの製造

2-クロロピリジン-4-カルボン酸メチル (200 mg)、シクロプロピルボロン酸 (150 mg)、PdCl₂(PCy₃)₂ (172 mg)、リン酸カリウム (742 mg) にトルエン (0.9 mL) を加え、当該混合物を Ar 雰囲気下、100℃にて終夜撹拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (218 mg) を黄色油状物として得た。

[工程 2] (2-シクロプロピルピリジン-4-イル)メタノールの製造

2-シクロプロピルピリジン-4-カルボン酸メチル (218 mg) のメタノール (8 mL) 溶液に、Ar 雰囲気下、NaBH₄ (140 mg) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (51 mg) を淡黄色油状物として得た。

[工程 3] 2-[(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [

b] ピリジンの製造

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに (2-シクロプロピルピリジン-4-イル) メタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 345.3 (M+H)⁺]

実施例 34 4-(ピリミジン-5-イル)-2-(チオフェン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりにチオフェン-2-イルメタノールを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 310.3 (M+H)⁺]

実施例 35 2-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに (5-クロロチオフェン-2-イル) メタノールを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 344.2 (M+H)⁺]

実施例 36 4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン 塩酸塩

実施例 5 の工程 2 に準じた方法により、5-ブロモピリジン-3-オールの代わりに 5-ブロモ-2-メチルピリミジンを、4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (429 mg) を得た。当該化合物を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、氷冷下で 1N HCl/Et₂O 溶液 (1.48 mL) を加え、0.5 時間氷冷下で攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物 (451 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 319.4 (M+H)⁺]

元素分析値 C₁₉H₁₈N₄O · HCl + 0.3 H₂Oとして

計算値 (%) C: 63.35 H: 5.48 N: 15.55

実測値 (%) C: 63.26 H: 5.35 N: 15.39

実施例37 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]ピリミジン-2-カルボニトリル 塩酸塩

実施例5の工程2に準じた方法により、5-ブロモピリジン-3-オールの代わりに5-ブロモピリミジン-2-カルボニトリルを、5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]ピリミジン-2-カルボニトリル(65mg)を得た。当該化合物を酢酸エチル(2mL)に溶解し、氷冷下で1N HCl/Et₂O溶液(0.22mL)を加え、0.5時間氷冷下で攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物(63mg)を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 330.3 (M+H)⁺]

実施例38 2-(ベンジルオキシ)-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン

[工程1] 2-クロロ-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンの製造

実施例5の工程2に準じた方法により、2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンの代わりに2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンを、5-ブロモピリジン-3-オールの代わりに5-ブロモ-2-メチルピリミジンを、1,4-ジオキサン/水(3/1)の代わりにTHF/水(3/1)を用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[工程2] 2-(ベンジルオキシ)-4-(2-メチルピリミジン-5-イ

ル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジンの製造

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、2-クロロ-4- (ピリミジン-5-イル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジンの代わりに 2-クロロ-4- (2-メチルピリミジン-5-イル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジンを、NaO-t-Bu の代わりに炭酸セシウムを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 318.3 (M+H)⁺]

実施例 39 2- [(6-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

2-クロロ-4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (100 mg)、(6-フルオロピリジン-2-イル) メタノール (62 mg)、t-Bu-X-Phos (41 mg)、NaO-t-Bu (78 mg)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (25 mg)、MS 4 A にトルエン (2 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、100℃にて4時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (22 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 337.4 (M+H)⁺]

実施例 40 2- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン 塩酸塩

実施例 39 に準じた方法により、(6-フルオロピリジン-2-イル) メタノールの代わりに (5-フルオロピリジン-2-イル) メタノールを用いて、2- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (46 mg) を得た。

[MS (ESI) m/z 337.4 (M+H)⁺]

当該化合物を酢酸エチル (2.6 mL) に溶解し、氷冷下で 1 N HCl / Et₂O 溶液 (0.137 mL) を加え、0.5 時間氷冷下で攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物 (24 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 337.4 (M+H)⁺]

[0029] 実施例 4 1 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 3 9 に準じた方法により、(6-フルオロピリジン-2-イル)メタノールの代わりに (3-フルオロピリジン-2-イル)メタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 337.4 (M+H)⁺]

実施例 4 2 2-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 3 9 に準じた方法により、(6-フルオロピリジン-2-イル)メタノールの代わりに (3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 355.4 (M+H)⁺]

実施例 4 3 2-[(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 3 9 に準じた方法により、(6-フルオロピリジン-2-イル)メタノールの代わりに (3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)メタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 355.3 (M+H)⁺]

実施例 4 4 5-{2-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル

｝ ピリミジン-2-カルボニトリル

[工程1] 2, 4-ジクロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペント [b] ピリジン 1-オキシドの製造

2, 4-ジクロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペント [b] ピリジン (1 g) の CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液に m-CPBA (with abs. 25% water) (1.69 g) を加え、室温にて 24 時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (852 mg) を白色粉末として得た。

[工程2] 4-クロロ-2-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペント [b] ピリジンの製造

2, 4-ジクロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペント [b] ピリジン 1-オキシド (200 mg)、(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メタノール (185 mg) に THF (8 mL) を加え、さらに氷冷下で NaH (60%, dispersion in oil) (59 mg) を加え、室温にて 3 時間撹拌した。その後、氷冷下で三塩化リン (175 mg) を加え、30 分間撹拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (63 mg) を白色粉末として得た。

[工程3] 2-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペント [b] ピリジン-4-オール

4-クロロ-2-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペント [b] ピリジン (62 mg)、水酸化カリウム (29 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mg)、t-Bu-X-Phos (9 mg) に、1, 4-ジオキサン (1 mL)、水 (1 mL)

を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、100℃にて1分間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、塩化アンモニウム水溶液、水を加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（67mg）を淡褐色油状物として得た。

〔工程4〕トリフルオロメタンスルホン酸2-〔（3,5-ジフルオロピリジン-2-イル）メトキシ〕-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔b〕ピリジン-4-イルの製造

2-〔（3,5-ジフルオロピリジン-2-イル）メトキシ〕-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔b〕ピリジン-4-オール（65mg）のCH₂Cl₂（2mL）溶液にEt₃N（5.3mL）を加えた後、Tf₂NPh（92mg）、DMAP（3mg）を加え、室温にて2時間撹拌した。反応混合物に、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（70mg）を得た。

〔工程5〕5-〔2-〔（3,5-ジフルオロピリジン-2-イル）メトキシ〕-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔b〕ピリジン-4-イル〕ピリミジン-2-カルボニトリルの製造

トリフルオロメタンスルホン酸2-〔（3,5-ジフルオロピリジン-2-イル）メトキシ〕-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔b〕ピリジン-4-イル（50mg）、5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリミジン-2-カルボニトリル（31mg）、Pd（dppf）Cl₂・CH₂Cl₂（10mg）、炭酸カリウム（50mg）に1,4-ジオキサン／水（3／1）（1mL）を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、70℃にて1時間撹拌した。反応混合物を室温に戻した後、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を

無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (31 mg) を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 366.3 (M+H)⁺]

実施例 45 2-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン 塩酸塩

2-クロロ-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン (100 mg)、(6-メチルピリジン-2-イル)メタノール (52 mg)、*t*-Bu-X-Phos (55 mg)、炭酸セシウム (398 mg)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (34 mg) にトルエン (2.2 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、100℃にて6時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン (49 mg) を得た。当該化合物を酢酸エチル (2 mL) に溶解し、氷冷下で 1N HCl/Et₂O 溶液 (0.147 mL) を加え、3時間氷冷下で攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物 (43 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 333.4 (M+H)⁺]

実施例 46 6-({[4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-カルボニトリル

実施例 8 の工程 4 に準じた方法により、2-フルオロ-3-ヨードピリジンの代わりに 5-ブロモ-2-メチルピリミジンを用いて、標記化合物を得た。

[MS (ESI) m/z 344.4 (M+H)⁺]

実施例 47 6-（{[4-（2-メチルピリミジン-5-イル）-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル）ピリジン-3-カルボニトリル

2-クロロ-4-（2-メチルピリミジン-5-イル）-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン（100mg）、6-（ヒドロキシメチル）ピリジン-3-カルボニトリル（57mg）、t-Bu-X-Phos（55mg）、炭酸セシウム（398mg）、Pd₂（dba）₃・CHCl₃（34mg）にトルエン（2.2mL）を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、100℃にて6時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（30mg）を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 344.4 (M+H)⁺]

実施例 48 5- {2- [（6-フルオロピリジン-2-イル）メトキシ] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル} ピリミジン-2-カルボニトリル

[工程1] 5-（2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル）ピリミジン-2-カルボニトリルの製造

実施例11の工程1に準じた方法により、ピリミジン-5-イルボロン酸の代わりに5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリミジン-2-カルボニトリルを用いて、標記化合物を得た。

[工程2] 5- {2- [（6-フルオロピリジン-2-イル）メトキシ] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル} ピリミジン-2-カルボニトリルの製造

実施例47に準じた方法により、2-クロロ-4-（2-メチルピリミジン-5-イル）-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジンの代わりに5-（2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b]

ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-カルボニトリルを、6-(ヒドロキシメチル) ピリジン-3-カルボニトリルの代わりに(6-フルオロピリジン-2-イル) メタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 348.3 (M+H)⁺]

実施例49 5-{2-[(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル}ピリミジン-2-カルボニトリル

実施例48の工程2に準じた方法により、(6-フルオロピリジン-2-イル) メタノールの代わりに(5-フルオロピリジン-2-イル) メタノールを用いて、標記化合物を黄色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 348.4 (M+H)⁺]

実施例50 5-{2-[(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル}ピリミジン-2-カルボニトリル

[工程1] 4-クロロ-2-[(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンの製造

実施例44の工程2に準じた方法により、(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メタノールの代わりに(3-フルオロピリジン-2-イル) メタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[工程2] 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-オールの製造

実施例44の工程3に準じた方法により、4-クロロ-2-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンの代わりに4-クロロ-2-[(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[工程3] トリフルオロメタンスルホン酸2-[(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリ

ジン-4-イルの製造

2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-オール(157mg)、2,6-ルチジン(0.11mL)のCH₂Cl₂(6mL)溶液に氷冷下でTf₂O(0.12mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水、Et₂Oを加え、抽出操作を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(220mg)を無色油状物として得た。

[工程4] 5-{2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル}ピリミジン-2-カルボニトリルの製造

実施例44の工程5に準じた方法により、トリフルオロメタンスルホン酸2-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イルの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イルを、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-カルボニトリルの代わりに5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-カルボニトリル用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS(ESI) m/z 348.3 (M+H)⁺]

[0030] 実施例51 5-{2-[(6-シアノピリジン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル}ピリミジン-2-カルボニトリル

実施例8の工程4に準じた方法により、2-フルオロ-3-ヨードピリジンの代わりに5-ブロモピリミジン-2-カルボニトリルを用いて、標記化合物を得た。

[MS (ESI) m/z 355.3 (M+H)⁺]

実施例 52 6-({[4-(2-アミノピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩

実施例 8 の工程 4 に準じた方法により、2-フルオロ-3-ヨードピリジンの代わりに 5-ブロモピリミジン-2-アミンを用いて、6-({[4-(2-アミノピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-カルボニトリル (46 mg) を得た。

[MS (ESI) m/z 345.4 (M+H)⁺]

当該化合物を Et₂O (2.6 mL) に溶解し、1N HCl/Et₂O 溶液 (0.134 mL) を加え、0.5 時間攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物 (41 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 345.4 (M+H)⁺]

実施例 53 4-(ピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン 塩酸塩

4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン (50 mg)、2-(トリブチルスタンニル)ピラジン (211 mg)、Pd(PPh₃)₄ (88 mg) に DMF (0.9 mL) を加え、当該混合物をマイクロウェーブ反応装置で 180℃ にて 30 分間反応した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチルを加え希釈し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(ピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン (94 mg) を得た。当該化合物を酢酸エチル (3 mL) に溶解し、氷冷下で 1N HCl/Et₂O 溶液 (0.3 mL) を加え、2 時間氷冷下で攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物 (86 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 305.2 (M+H)⁺]

元素分析値 $C_{18}H_{16}N_4O \cdot HCl + 0.8H_2O$ として

計算値 (%) C: 60.86 H: 5.28 N: 15.77

実測値 (%) C: 60.84 H: 5.18 N: 15.57

実施例54 6-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]ピラジン-2-カルボニトリル 塩酸塩

[工程1] 4-(6-クロロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンの製造

実施例5の工程2に準じた方法により、5-ブロモピリジン-3-オールの代わりに2,6-ジクロロピラジンを用いて、標記化合物を得た。

[工程2] 6-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]ピラジン-2-カルボニトリル 塩酸塩の製造

4-(6-クロロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン (100 mg)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (24 mg)、シアン化亜鉛 (21 mg)、亜鉛粉末 (2 mg) にDMF (2 mL) を加え、当該混合物をマイクロウェーブ反応装置で190℃にて1時間反応した。反応混合物を室温に戻した後、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、6-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]ピラジン-2-カルボニトリル (16 mg) を得た。当該化合物を酢酸エチル (1 mL) に溶解し、氷冷下で1N HCl/Et₂O溶液 (0.055 mL) を加え、0.5時間氷冷下で攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物 (18 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 330.3 (M+H)⁺]

実施例 55 2- {6- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル] ピラジン-2-イル} プロパン-2-オール

[工程 1] 6- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル] ピラジン-2-カルボン酸エチルの製造

4- (6-クロロピラジン-2-イル) -2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (170 mg)、Pd (dppf) Cl₂ · CH₂Cl₂ (32 mg)、DIPEA (0.26 mL) のエタノール (2.5 mL)、DMF (2.5 mL) 溶液に、一酸化炭素雰囲気下、100℃にて終夜撹拌した。反応混合物を室温に戻し、Et₂Oを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (66 mg) を得た。

[工程 2] 2- {6- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル] ピラジン-2-イル} プロパン-2-オールの製造

6- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル] ピラジン-2-カルボン酸エチル (66 mg) のTHF (3.5 mL) 溶液にAr雰囲気下、氷冷下でメチルマグネシウムヨードのEt₂O溶液 (0.83 mL) を滴下し、室温にて5時間撹拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (5 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 363.4 (M+H)⁺]

実施例 56 6- [({4- [6- (ヒドロキシメチル) ピラジン-2-イ

ル] - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル} オキシ) メチル] ピリジン-2-カルボニトリル

6- ({ [4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ] メチル} ピリジン-2-カルボニトリル (100 mg)、(6-クロロピラジン-2-イル) メタノール (46 mg)、Pd₂ (dba)₃ (12 mg)、S-Phos (22 mg)、炭酸カリウム (110 mg) に1, 4-ジオキササン/水 (3/1) (4 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、100℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (72 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 360.3 (M+H)⁺]

実施例57 6- ({ [4- (6-メチルピラジン-2-イル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-2-カルボニトリル

実施例56に準じた方法により、(6-クロロピラジン-2-イル) メタノールの代わりに2-クロロ-6-メチルピラジンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 344.3 (M+H)⁺]

実施例58 4- (3-フルオロフェニル) - 2- (ピリジン-2-イルメトキシ) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

4-クロロ-2- (ピリジン-2-イルメトキシ) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (100 mg)、(3-フルオロフェニル) ボロン酸 (70 mg)、Pd (OAc)₂ (1.7 mg)、X-Phos (7.3 mg)、炭酸カリウム (106 mg) にエタノール (1.9 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、95℃にて2時間攪拌し

た。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（106 mg）を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 322.3 (M+H)⁺]

実施例 59 4-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 58 に準じた方法により、(3-フルオロフェニル) ボロン酸の代わりに (4-フルオロフェニル) ボロン酸を用いて、標記化合物をベージュ粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 321.2 (M+H)⁺]

実施例 60 4-(4-メチルフェニル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 58 に準じた方法により、(3-フルオロフェニル) ボロン酸の代わりに (4-メチルフェニル) ボロン酸を用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 317.3 (M+H)⁺]

[0031] 実施例 61 2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 58 に準じた方法により、(3-フルオロフェニル) ボロン酸の代わりに [3-(トリフルオロメチル)フェニル] ボロン酸を用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 372.2 (M+H)⁺]

実施例 62 2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 58 に準じた方法により、(3-フルオロフェニル) ボロン酸の代わりに [2-(トリフルオロメチル)フェニル] ボロン酸を用いて、標記化

合物を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 371.2 (M+H)⁺]

実施例 63 4-(3-ニトロフェニル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 58 に準じた方法により、(3-フルオロフェニル) ボロン酸の代わりに [(3-ニトロフェニル) ボロン酸を用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 349.3 (M+H)⁺]

実施例 64 4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 5 の工程 2 に準じた方法により、5-ブロモピリジン-3-オールの代わりに 4-ブロモ-2-フルオロ-1-メチルベンゼンを用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 335.3 (M+H)⁺]

実施例 65 4-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 5 の工程 2 に準じた方法により、5-ブロモピリジン-3-オールの代わりに 1-ブロモ-3-フルオロ-5-メチルベンゼンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 335.4 (M+H)⁺]

実施例 66 2-フルオロ-4-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル] ベンゾニトリル

実施例 5 の工程 2 に準じた方法により、5-ブロモピリジン-3-オールの代わりに 4-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリルを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 346.3 (M+H)⁺]

実施例 67 2-フルオロ-4-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]ベンズアミド

2-フルオロ-4-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]ベンゾニトリル (25 mg) に *tert*-ブタノール (1 mL) を加え、さらにアルミナ担持フッ化カリウム (過剰量) を加え、95℃にて終夜攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (15 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 364.3 (M+H)⁺]

実施例 68 3-フルオロ-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]フェノール

実施例 7 の工程 1 により標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 337.3 (M+H)⁺]

実施例 69 メタンスルホン酸 3-フルオロ-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]フェニル

3-フルオロ-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]フェノール (16 mg) の CH₂Cl₂ (1 mL) 溶液に MsCl (0.008 mL) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (4 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 415.3 (M+H)⁺]

実施例 70 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン

実施例 58 に準じた方法により、(3-フルオロフェニル) ボロン酸の代わりに (3, 4-ジメトキシフェニル) ボロン酸を用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 363.3 (M+H)⁺]

[0032] 実施例 71 4-(5-メチルピリジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (100 mg)、5-メチル-2-(トリブチルスタンニル) ピリジン (146 mg)、Pd (PPh₃)₄ (44 mg) に DMF (0.5 mL) を加え、当該混合物を Ar 雰囲気下、マイクロウェーブ反応装置で 160℃ にて 1 時間反応した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチルを加え希釈し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (24 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 318.3 (M+H)⁺]

実施例 72 4-(6-メチルピリジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (100 mg)、2-メチル-6-(トリブチルスタンニル) ピリジン (147 mg)、Pd (PPh₃)₄ (44 mg) に 1, 4-ジオキサン (0.5 mL) を加え、当該混合物を Ar 雰囲気下、マイクロウェーブ反応装置で 160℃ にて 1 時間反応した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチルを加え希釈し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (24 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 318.3 (M+H)⁺]

実施例 73 4-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

ン

実施例 58 に準じた方法により、（3-フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（2-フルオロピリジン-4-イル）ボロン酸を用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 322.3 (M+H)⁺]

実施例 74 4-（フラン-2-イル）-2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 58 に準じた方法により、（3-フルオロフェニル）ボロン酸の代わりにフラン-2-イルボロン酸を用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 294.3 (M+H)⁺]

実施例 75 4-（1-メチル-1H-ピロール-2-イル）-2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 72 に準じた方法により、2-メチル-6-（トリブチルスタンニル）ピリジンの代わりに1-メチル-2-（トリブチルスタンニル）-1H-ピロールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 306.3 (M+H)⁺]

実施例 76 3-〔2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル〕キノリン

実施例 58 に準じた方法により、（3-フルオロフェニル）ボロン酸の代わりにキノリン-3-イルボロン酸を用いて、標記化合物をベージュ色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 354.3 (M+H)⁺]

実施例 77 1-メチル-6-〔2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル〕-1H-ベンズイミダゾール

実施例 58 に準じた方法により、（3-フルオロフェニル）ボロン酸の代

わりに1-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール(例えば、WO 2009/14637を参照。)をPd(OAc)₂の代わりPd₂(dba)₃を用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 357.3 (M+H)⁺]

実施例78 1-メチル-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]-1H-ベンズイミダゾール 塩酸塩

実施例58に準じた方法により、(3-フルオロフェニル)ボロン酸の代わりに(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)ボロン酸を用いて、1-メチル-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]-1H-ベンズイミダゾール(129mg)を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 357.3 (M+H)⁺]

当該化合物を酢酸エチル(4mL)に溶解し、1N HCl/Et₂O溶液(0.353mL)を加え、0.5時間攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物(128mg)を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 357.3 (M+H)⁺]

実施例79 4-(1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン

実施例58に準じた方法により、(3-フルオロフェニル)ボロン酸の代わりに1, 3-ベンゾジオキサール-5-イルボロン酸を用いて、標記化合物をベージュ色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 347.3 (M+H)⁺]

実施例80 6-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例 5 の工程 2 に準じた方法により、5-ブロモピリジン-3-オール
の代わりに 6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジンを用いて、標記化合
物を褐色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 343.4 (M+H)⁺]

[0033] 実施例 8 1 6-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒド
ロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル] イミダゾ [1, 2-b
] ピリダジン

実施例 5 の工程 2 に準じた方法により、5-ブロモピリジン-3-オール
の代わりに 6-クロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジンを用いて、標記化
合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 344.4 (M+H)⁺]

実施例 8 2 4-(ピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメト
キシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

[工程 1] 4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7,
8-テトラヒドロキノリンの製造

ピリジン-2-イルメタノール (119 mg) にトルエン (2 mL) を加
え、さらに氷冷下で NaH (60%, dispersion in oil)
(48 mg) を加え、30 分間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、
2, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (例えば、He
l v e t i c a C h i m i c a A c t a, 1945, vol. 28, p
. 1684-1690 を参照。) (200 mg) を加え、100℃にて 3 時
間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を
行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒
を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記
化合物 (44 mg) を無色油状物として得た。

[Rf 値 (TLC シリカゲルプレート 60 F₂₅₄、展開溶媒；ヘキサン：酢酸
エチル = 2 : 1) : 0.5]

[工程 2] 4-(ピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ

シ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (22 mg)、ピリジン-3-イルボロン酸 (15 mg)、Pd(OAc)₂ (2 mg)、S-Phos (7 mg)、リン酸カリウム (51 mg) に 1, 4-ジオキサン/水 (3/1) (2 mL) を加え、当該混合物を 100℃ にて 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチルを加え希釈し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (17 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 318.3 (M+H)⁺]

実施例 83 2-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(ピリジン-3-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

[工程 1] 2-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

実施例 9 の工程 1 に準じた方法により、2, 4-ジクロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジンの代わりに 2, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを用いて、標記化合物を得た。

[R_f 値 (TLC シリカゲルプレート 60 F₂₅₄、展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) : 0.3]

[工程 2] 2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-オール
の製造

実施例 9 の工程 2 に準じた方法により、2-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジンの代わりに 2-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを用いて、標記化合物を得た。

[工程 3] トリフルオロメタンスルホン酸 2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イルの製造

実施例 9 の工程 3 に準じた方法により、2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-

5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-オールの代わりに2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-オールを用いて、標記化合物を得た。

[工程4] 2-クロロ-4-(ピリジン-3-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

トリフルオロメタンスルホン酸2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル (200 mg)、ピリジン-3-イルボロン酸 (86 mg)、Pd (PPh)₄ (73 mg)、炭酸カリウム (262 mg) にTHF/水 (3/1) (8 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、60℃にて3時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (144 mg) を得た。

[工程5] 2-[(6-メチルピリジン-2-イル) メトキシ]-4-(ピリジン-3-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

(6-メチルピリジン-2-イル) メタノール (15 mg)、NaH (60%, dispersion in oil) (10 mg) をDMSO (1 mL) に溶解し、30分間攪拌した。その後、2-クロロ-4-(ピリジン-3-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (20 mg) を加え、100℃にて1時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (5 mg) を淡黄色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 332.2 (M+H)⁺]

実施例84 2-[(5-メチルピリジン-2-イル) メトキシ]-4-(ピリジン-3-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

[工程1] 4-(ピリジン-3-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-オールの製造

4-（ピリジン-3-イル）-2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン（640 mg）、NaI（1.21 g）のMeCN（20 mL）、水（2 mL）溶液に硫酸（0.22 mL）を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を室温に戻し、炭酸水素ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、減圧下で溶媒を除去した。残留物にクロロホルム／メタノール（7／1）を加え希釈し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（336 mg）を得た。

[工程2] 2-〔（5-メチルピリジン-2-イル）メトキシ〕-4-（ピリジン-3-イル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

4-（ピリジン-3-イル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-オール（20 mg）、2-（クロロメチル）-5-メチルピリジン 塩酸塩（32 mg）、炭酸銀（73 mg）にDMF（1 mL）を加え、当該混合物を100℃にて3時間撹拌した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチルを加え希釈し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（7.5 mg）を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 332.1 (M+H)⁺]

実施例85 2-〔（4-メチルピリジン-2-イル）メトキシ〕-4-（ピリジン-3-イル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

2-クロロ-4-（ピリジン-3-イル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン（30 mg）、（4-メチルピリジン-2-イル）メタノール（23 mg）、Pd₂(dba)₃（7 mg）、t-Bu-X-Phos（8 mg）、炭酸セシウム（80 mg）にトルエン（1.5 mL）を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、100℃にて2時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（29 mg）を

無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 331.9 (M+H)⁺]

実施例 86 2-[(6-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4-(ピリジン-3-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

2-クロロ-4-(ピリジン-3-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (65 mg)、(6-フルオロピリジン-2-イル) メタノール (34 mg)、Pd₂(dba)₃・CHCl₃ (17 mg)、t-Bu-X-Phos (18 mg)、炭酸セシウム (174 mg) にトルエン (2.6 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、100℃にて4時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (26 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 336.2 (M+H)⁺]

実施例 87 2-[(6-メトキシピリジン-2-イル) メトキシ] -4-(ピリジン-3-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

実施例 86 に準じた方法により、(6-フルオロピリジン-2-イル) メタノールの代わりに (6-メトキシピリジン-2-イル) メタノールを炭酸セシウムの代わりに NaO-t-Bu を用いて、2-[(6-メトキシピリジン-2-イル) メトキシ] -4-(ピリジン-3-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (16 mg) を得た。

[MS (ESI) m/z 348.2 (M+H)⁺]

当該化合物を酢酸エチル (1 mL) に溶解し、氷冷下で 1N HCl/Et₂O 溶液 (0.046 mL) を加え、0.5 時間氷冷下で攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物 (4 mg) を淡緑色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 348.2 (M+H)⁺]

実施例 88 [6-({ [4-(ピリジン-3-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-2-イル] メタノール

実施例 86 に準じた方法により、（6-フルオロピリジン-2-イル）メタノールの代わりに（ピリジン-2, 6-ジイル）ビスメタノールを炭酸セシウムの代わりに NaO-t-Bu を用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 348.2 (M+H)⁺]

実施例 89 2- {[6- (メトキシメチル) ピリジン-2-イル] メトキシ}-4- (ピリジン-3-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

[6- ({[4- (ピリジン-3-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-2-イル] メタノール (7 mg) に THF (0.5 mL) を加え、さらに氷冷下で NaH (60%, dispersion in oil) (2.4 mg) を加え、0.5 時間攪拌した。その後、ヨウ化メチル（以下、「MeI」という。）(0.0015 mL) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。さらに NaH (60%, dispersion in oil) (2.4 mg) を追加し、2 時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (4 mg) を淡緑色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 362.3 (M+H)⁺]

実施例 90 4- (ピリジン-3-イル) -2- (ピリミジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

実施例 86 に準じた方法により、（6-フルオロピリジン-2-イル）メタノールの代わりにピリミジン-2-イルメタノールを用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 319.2 (M+H)⁺]

[0034] 実施例 91 2- (1, 3-オキサゾール-2-イルメトキシ) -4- (ピリジン-3-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

2-クロロ-4-(ピリジン-3-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (20 mg)、1, 3-オキサゾール-2-イルメタノール (12 mg) のDMSO (1 mL) 溶液にNaH (60%, dispersion in oil) (7 mg) を加え、100℃にて3時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (11 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 308.3 (M+H)⁺]

実施例92 2-[(4-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル)メトキシ]-4-(ピリジン-3-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

実施例85に準じた方法により、(4-メチルピリジン-2-イル)メタノールの代わりに(4-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル)メタノールを用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 322.2 (M+H)⁺]

実施例93 2-[(2-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]-4-(ピリジン-3-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

実施例85に準じた方法により、(4-メチルピリジン-2-イル)メタノールの代わりに(2-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メタノールを用いて、2-[(2-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]-4-(ピリジン-3-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (25 mg) を得た。当該化合物を酢酸エチルに溶解し、氷冷下で1N HCl/Et₂O溶液 (0.078 mL) を加え、氷冷下で攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物 (20 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 322.3 (M+H)⁺]

実施例94 4-(ピリジン-3-イル)-2-(1, 3-チアゾール-2

ーイルメトキシ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

実施例 87 に準じた方法により、(6-メトキシピリジン-2-イル) メタノールの代わりに 1, 3-チアゾール-2-イルメタノールを、トルエンの代わりに 1, 4-ジオキサンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 324.1 (M+H)⁺]

実施例 95 2-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] - 4- (ピリジン-3-イル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

実施例 85 に準じた方法により、(4-メチルピリジン-2-イル) メタノールの代わりに (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) メタノールを炭酸セシウムの代わりに NaO-t-Bu を用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 338.0 (M+H)⁺]

実施例 96 2-[(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル) メトキシ] - 4- (ピリジン-3-イル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

実施例 85 に準じた方法により、(4-メチルピリジン-2-イル) メタノールの代わりに (2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル) メタノールを用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 338.0 (M+H)⁺]

実施例 97 2-(1H-イミダゾール-2-イルメトキシ) - 4- (ピリジン-3-イル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

[工程 1] 4-(ピリジン-3-イル) - 2-[(1-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1H-イミダゾール-2-イル) メトキシ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

実施例 86 に準じた方法により、(6-フルオロピリジン-2-イル) メタノールの代わりに (1-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル

}-1H-イミダゾール-2-イル)メタノール(例えば、WO2007/582を参照。)を、炭酸セシウムの代わりにNaO-t-Buを用いて、標記化合物を得た。

[工程2] 2-(1H-イミダゾール-2-イルメトキシ)-4-(ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンの製造

4-(ピリジン-3-イル)-2-[(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(90mg)にCH₂Cl₂(2mL)、エタノール(0.01mL)、TFA(0.5mL)を加え、40℃にて10時間攪拌し、さらに、60℃にて2時間攪拌した。その後、TFA(0.45mL)を追加し、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチル、炭酸カリウムを加え、クロロホルムで抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(35mg)を無色油状物として得た。

[MS(ESI)m/z 307.2(M+H)⁺]

実施例98 2-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ]-4-(ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン

2-(1H-イミダゾール-2-イルメトキシ)-4-(ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(10mg)のDMF(0.5mL)溶液に炭酸カリウム(14mg)、MeI(0.003mL)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(8mg)を無色油状物として得た。

[MS(ESI)m/z 321.2(M+H)⁺]

実施例99 4-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2

ーイルメトキシ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (40 mg)、(4-メチルピリジン-3-イル) ボロン酸 (40 mg)、Pd (dppf) Cl₂ · CH₂Cl₂ (6 mg)、炭酸カリウム (104 mg) に1, 4-ジオキサン/水 (3/1) (0.6 mL) を加え、当該混合物をマイクロウェーブ反応装置で180℃にて15分間反応した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチルを加え希釈し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (16 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 332.3 (M+H)⁺]

実施例100 4-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン、Pd₂ (dba)₃ · CHCl₃ (19 mg)、t-Bu-X-Phos (19 mg)、炭酸カリウム (76 mg) に1, 4-ジオキサン/水 (3/1) (1.8 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、80℃にて5時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを得た。当該化合物を酢酸エチルに溶解し、氷冷下で1N HCl/Et₂O溶液 (0.03 mL) を加え、室温にて終夜攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 332.3 (M+H)⁺]

[0035] 実施例101 4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 二塩酸塩

5-ブロモ-2-フルオロピリジン (67 mg)、ビス (ピナコラト) ジボロン (116 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (20 mg)、 X-Phos (36 mg)、炭酸カリウム (80 mg) に1, 4-ジオキサン (3.8 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、 Ar 雰囲気下、 100°C にて2時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去し、2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジンを得た。当該化合物に4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (70 mg)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6 mg)、 S-Phos (21 mg)、炭酸カリウム (104 mg)、1, 4-ジオキサン/水 (3/1) (1.8 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、 Ar 雰囲気下、 100°C にて5時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (90 mg) を得た。

[MS (ESI) m/z 336.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺]

当該化合物を酢酸エチルに溶解し、1N $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ 溶液 (0.268 mL) を滴下し、生じた析出物を濾取し、標記化合物 (38 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 336.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺]

実施例 102 4-(5-メトキシピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

実施例 101 に準じた方法により、5-ブロモ-2-フルオロピリジンの代わりに3-ブロモ-5-メトキシピリジンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 348.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺]

実施例 103 4-(2-メトキシピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

[工程1] 4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンの製造

4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (170 mg)、2-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (207 mg)、Pd(OAc)₂ (14 mg)、S-Phos (51 mg)、炭酸カリウム (257 mg) に 1,4-ジオキサン/水 (3/1) (6 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、100℃にて4時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (124 mg) を白色粉末として得た。

[工程2] 4-(2-メトキシピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩の製造

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (25 mg) にメタノール (2 mL) を加え、さらに KO-t-Bu (42 mg) を加え、12時間加熱還流した。反応混合物を減圧下で溶媒除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(2-メトキシピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (25 mg) を無色油状物として得た。当該化合物を酢酸エチル (2 mL) に溶解し、1N HCl/Et₂O 溶液 (0.075 mL) を加え、室温にて0.5時間撹拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物 (4 mg) を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 348.2 (M+H)⁺]

実施例 104 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,

8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩

実施例103の工程1に準じた方法により、2-フルオロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンの代わりに5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-カルボニトリルを用いて、5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-2-カルボニトリルを無色油状物として得た。当該化合物(12mg)を酢酸エチルに溶解し、1N HCl/Et₂O溶液(0.035mL)を滴下し、生じた析出物を濾取し、標記化合物(9.1mg)を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 344.2 (M+H)⁺]

実施例105 4-(4-クロロピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

[工程1] 2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-オール₂の製造

4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン(1g)、水酸化カリウム(613mg)、Pd₂(dba)₃(33mg)、t-Bu-X-Phos(38mg)に1, 4-ジオキサン(5mL)、水(5mL)を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、100℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチル、水を加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(739mg)を得た。

[工程2] トリフルオロメタンスルホン酸2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル₂の製造

実施例4の工程2に準じた方法により、2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-オール

の代わりに2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-オールを用いて、標記化合物を得た。

[工程3] 4-(4-クロロピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

トリフルオロメタンスルホン酸2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル(40 mg)、4-フルオロ-3-(トリブチルスタンニル)ピリジン(60 mg)、LiCl(13 mg)、Pd(PPh₃)₄(24 mg)、ヨウ化銅(3.9 mg)にDMF(0.6 mL)を加え、当該混合物をマイクロウェーブ反応装置で160℃にて0.5時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(15 mg)を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 352.1 (M+H)⁺]

当該化合物を酢酸エチルに溶解し、氷冷下で1N HCl/Et₂O溶液(0.043 mL)を加え、室温にて終夜攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物(7 mg)を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 352.1 (M+H)⁺]

実施例106 4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン(45 mg)にメタノール(4 mL)を加え、さらにNaH(60%, dispersion in oil)(16 mg)を加え、室温にて72時間攪拌した。その後、40℃にて5時間攪拌し、さらに、室温にて24時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-

ー（ピリジン－2－イルメトキシ）－5，6，7，8－テトラヒドロキノリン（13 mg）を得た。当該化合物を酢酸エチルに溶解し、氷冷下で1 N HCl/Et₂O溶液（0.039 mL）を加え、室温にて1時間攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物（5 mg）を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 348.2 (M+H)⁺]

実施例107 4－（5－フルオロピリジン－3－イル）－2－（ピリジン－2－イルメトキシ）－5，6，7，8－テトラヒドロキノリン 塩酸塩

実施例100に準じた方法により、2－メチル－3－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）ピリジンの代わりに3－フルオロ－5－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）ピリジンを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 336.0 (M+H)⁺]

実施例108 4－（2－フルオロ－5－メチルピリジン－3－イル）－2－（ピリジン－2－イルメトキシ）－5，6，7，8－テトラヒドロキノリン

[工程1] 2－（ピリジン－2－イルメトキシ）－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）－5，6，7，8－テトラヒドロキノリンの製造

実施例5の工程1に準じた方法により、トリフルオロメタンスルホン酸2－（ピリジン－2－イルメトキシ）－6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[b]ピリジン－4－イルの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸2－（ピリジン－2－イルメトキシ）－5，6，7，8－テトラヒドロキノリン－4－イルを用いて、標記化合物を得た。

[工程2] 4－（2－フルオロ－5－メチルピリジン－3－イル）－2－（ピリジン－2－イルメトキシ）－5，6，7，8－テトラヒドロキノリンの製造

2－（ピリジン－2－イルメトキシ）－4－（4，4，5，5－テトラメ

チルー 1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (50 mg)、3-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルピリジン (34 mg)、Pd (dppf) Cl₂ · CH₂Cl₂ (9 mg)、炭酸カリウム (57 mg) に 1, 4-ジオキサン/水 (3/1) (1.3 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、100℃にて6時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (30 mg) を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 350.4 (M+H)⁺]

実施例 109 5-メチル-3-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-2-カルボニトリル

4-(2-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (20 mg)、シアン化ナトリウム (以下、「NaCN」という。) (6 mg) に DMSO (0.6 mL) を加え、150℃にて4時間撹拌した。反応混合物に水、Et₂Oを加え、抽出操作を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (10 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 357.4 (M+H)⁺]

実施例 110 4-(5-クロロ-2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチルー 1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (100 mg)、3-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロ

ピリジン (76 mg)、Pd (dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (18 mg)、炭酸カリウム (116 mg) に 1, 4-ジオキサン/水 (3/1) (2.8 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、100℃にて4時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (64 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 370.3 (M+H)⁺]

当該化合物 (25 mg) を Et_2O (2 mL) に溶解し、氷冷下で 1N HCl/ Et_2O 溶液 (0.067 mL) を加え、生じた析出物を濾取し、標記化合物 (21 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 370.3 (M+H)⁺]

[0036] 実施例 111 6-フルオロ-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-カルボニトリル

4-(5-クロロ-2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (25 mg)、シアン化亜鉛 (17 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (4.2 mg)、S-Phos (7 mg) に DMF (0.6 mL)、水 (0.006 mL) を加え、当該混合物をマイクロウェーブ反応装置で 180℃にて 0.5 時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (8 mg) を無色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 361.4 (M+H)⁺]

実施例 112 3-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

[工程 1] 3-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-

テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-2-カルボニトリルの製造

実施例 109 に準じた方法により、4-(2-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの代わりに4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを用いて、標記化合物を黄色油状物として得た。

[工程 2] 3-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-2-カルボキサミドの製造

3-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-2-カルボニトリル (10 mg) に tert-ブチルアルコール (1 mL) を加え、さらにアルミナ担持フッ化カリウム (100 mg) を加え、90℃にて4時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去することで、標記化合物 (9 mg) を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 362.3 (M+H)⁺]

実施例 113 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-3-カルボニトリル 塩酸塩

実施例 101 に準じた方法により、5-ブロモ-2-フルオロピリジンの代わりに5-ブロモニコチノニトリルを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 344.3 (M+H)⁺]

元素分析値 C₂₁H₁₈N₄O · HCl + 0.1 H₂Oとして

計算値 (%) C: 66.26 H: 5.08 N: 14.72

実測値 (%) C: 66.22 H: 5.04 N: 14.55

実施例 114 2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(86 mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン(116 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (20 mg)、X-Phos(36 mg)、炭酸カリウム(80 mg)に、1,4-ジオキサン(3.8 mL)を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、100℃にて2時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去し、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジンを得た。当該化合物に4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(70 mg)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6 mg)、S-Phos(21 mg)、炭酸カリウム(104 mg)、1,4-ジオキサン/水(3/1)(1.8 mL)を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、100℃にて5時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(90 mg)を得た。

[MS (ESI) m/z 386.1 (M+H)⁺]

当該化合物を酢酸エチル(5.8 mL)に溶解し、1N HCl/Et₂O溶液(0.288 mL)を滴下し、1時間氷冷下で撹拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物(78 mg)を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 386.3 (M+H)⁺]

実施例 115 1-[5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-イル]エタノン 二塩酸塩

実施例 101 に準じた方法により、5-ブロモ-2-フルオロピリジンの代わりに1-(5-ブロモピリジン-3-イル)エタノンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 360.2 (M+H)⁺]

元素分析値 $C_{22}H_{21}N_3O_2 \cdot 2HCl + 0.7H_2O$ として

計算値 (%) C: 59.38 H: 5.53 N: 9.44

実測値 (%) C: 59.13 H: 5.17 N: 9.31

実施例 116 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-カルボン酸メチル

4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (59 mg)、5-(4,4,5,5-テトラメチルー1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-カルボン酸エチル (78 mg)、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (8.2 mg)、炭酸カリウム (140 mg) に 1,4-ジオキサン/水 (3/1) (1 mL) を加え、100℃にて24時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物を酢酸エチル/メタノールの展開溶媒によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (3 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 376.3 (M+H)⁺]

実施例 117 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-カルボン酸

[工程1] 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-カルボン酸エチルの製造

実施例 103 の工程 1 に準じた方法により、2-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチルー1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンの代わりに 5-(4,4,5,5-テトラメチルー1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-カルボン酸エチルを用いて、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

[工程2] 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-カルボン酸の製造

5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-カルボン酸エチル (13 mg) にジメチルアミン/水 (40%) (1 mL) を加え、当該混合物をマイクロウェーブ反応装置で 140℃ にて 0.5 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (6 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 362.2 (M+H)⁺]

実施例 118 N-メチル-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-カルボン酸エチル (15 mg) にメチルアミン/メタノール (1 mL) を加え、当該混合物をマイクロウェーブ反応装置で 140℃ にて 0.5 時間攪拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-メチル-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-カルボキサミド (6 mg) を無色油状物 (14 mg) として得た。

[MS (ESI) m/z 375.3 (M+H)⁺]

当該化合物を酢酸エチル (1 mL) に溶解し、1N HCl/Et₂O 溶液 (0.039 mL) を加え、生じた析出物を濾取し、標記化合物 (9 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 375.3 (M+H)⁺]

実施例 119 N-シクロプロピル-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-カルボン酸 (20 mg)、シクロ

プロピルアミン（16 mg）、2-（1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート（以下、「HATU」という。）（44 mg）、Et₃N（0.04 mL）にDMF（4 mL）を加え、室温にて24時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-シクロプロピル-5-〔2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル〕ピリジン-3-カルボキサミド（17 mg）を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 401.3 (M+H)⁺]

当該化合物を酢酸エチル（2 mL）に溶解し、1N HCl/Et₂O溶液（0.039 mL）を加えた後、減圧下で反応混合物の溶媒を除去した。残留物に酢酸エチルを加え、不溶物を濾取し、標記化合物（5 mg）を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 401.3 (M+H)⁺]

実施例 120 N, N-ジメチル-5-〔2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル〕ピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

5-〔2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル〕ピリジン-3-カルボン酸エチル（12 mg）にジメチルアミン/水（0.5 mL）を加え、当該混合物をマイクロウェーブ反応装置で140℃にて15分間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物にジメチルアミン、HATU、Et₃N、メタノールを加え、当該混合物をマイクロウェーブ反応装置で140℃にて15分間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N, N-ジメチル-5-〔2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-5, 6, 7, 8-テト

ラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-3-カルボキサミド (14 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 389.3 (M+H)⁺]

当該化合物を酢酸エチルに溶解し、1N HCl/Et₂O溶液 (0.036 mL) を加えた。生じた析出物を濾取し、標記化合物 (4 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 389.3 (M+H)⁺]

[0037] 実施例 121 N-(シクロプロピルメチル)-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-3-カルボキサミド

5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-3-カルボン酸 (25 mg)、シクロプロピルメチルアミン (49 mg)、HATU (52 mg)、DIPEA (0.12 mL) にDMF (4 mL)、MeCN (0.004 mL) を加え、40℃にて24時間攪拌した。反応混合物にさらにシクロプロピルメチルアミン (49 mg)、HATU (52 mg)、DIPEA (0.12 mL) を追加し、40℃にて24時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (7 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 415.3 (M+H)⁺]

実施例 122 {5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-3-イル} メタノール塩酸塩

5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-3-カルボン酸エチル (35 mg) にTHF (1 mL)、NaBH₄ (23 mg) を加え、さらにメタノールを滴下後、50℃にて3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸カリウム水溶液を加

え、室温にて1時間攪拌した。さらに反応混合物に水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、{5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-イル}メタノール(23 mg)を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 348.3 (M+H)⁺]

当該化合物(10 mg)を酢酸エチル(1 mL)に溶解し、1 N HCl/Et₂O溶液(0.029 mL)を加えた。生じた析出物を濾取し、標記化合物(6 mg)を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 348.3 (M+H)⁺]

実施例 123 4-[5-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル]-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩

{5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-イル}メタノール(10 mg)にTHFを加え、さらに氷冷下でNaH(60%, dispersion in oil)(2.4 mg)を加え、0.5時間攪拌した。その後、MeI(0.0015 mL)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[5-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル]-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン(12 mg)を黄色油状物として得た。当該化合物を酢酸エチルに溶解し、1 N HCl/Et₂O溶液(0.028 mL)を加えた。生じた析出物を濾取し、標記化合物(5 mg)を淡黄色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 362.3 (M+H)⁺]

実施例 124 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7,

8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-アミン

実施例103の工程1に準じた方法により、2-フルオロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンの代わりに5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-アミンを用いて、標記化合物(47 mg)を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 333.2 (M+H)⁺]

実施例125 N-メチル-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-アミン

5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-アミン(24 mg)、ホルムアルデヒド(0.008 mL)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(61 mg)にMeCN(1.5 mL)を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水、酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(3 mg)を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 347.2 (M+H)⁺]

実施例126 N,N-ジメチル-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-アミン

5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-アミン(24 mg)、ホルムアルデヒド(0.033 mL)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(92 mg)にMeCN(1.5 mL)を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水、酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物

(8 mg) を淡黄色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 361.2 (M+H)⁺]

実施例 127 tert-ブチル [2-({5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-イル} アミノ) エチル] カルバメート

tert-ブチル {2-[(5-ブロモピリジン-3-イル) アミノ] エチル} カルバメート (例えば、US 2003/187026 を参照。) (120 mg)、ビス (ピナコラト) ジボロン (116 mg)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (20 mg)、X-Phos (36 mg)、酢酸カリウム (80 mg) に 1, 4-ジオキサン (7.6 mL) を加え、100℃にて4時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチルを加え希釈し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物に4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (35 mg)、Pd(OAc)₂ (6 mg)、S-Phos (21 mg)、炭酸カリウム (100 mg)、1, 4-ジオキサン/水 (3/1) (3.6 mL) を加え、100℃にて4時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (49 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 476.3 (M+H)⁺]

実施例 128 N-{5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-イル} エタン-1, 2-ジアミン

tert-ブチル [2-({5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-イル} アミノ) エチル] カルバメート (37 mg) に THF (2 mL) を加え、さらに氷冷下で10%塩酸 (2 mL) を加え、室温にて10時間攪拌した。反応混合物に水、クロロホルム、炭酸カリウムを加え、抽出操作を行った。

。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去し、標記化合物（24 mg）を黄色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 376.2 (M+H)⁺]

実施例 129 N, N-ジメチル-N' - {5 - [2 - (ピリジン-2-イルメトキシ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-3-イル} エタン-1, 2-ジアミン

N - {5 - [2 - (ピリジン-2-イルメトキシ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-3-イル} エタン-1, 2-ジアミン (20 mg) に MeCN (2 mL)、Et₃N (0.074 mL)、p-トルエンスルホン酸メチル (60 mg) を加え、50℃にて10時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、クロロホルムを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (3 mg) を黄色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 404.3 (M+H)⁺]

実施例 130 4 - (5-シクロプロピルピリジン-3-イル) - 2 - (ピリジン-2-イルメトキシ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

実施例 100 に準じた方法により、2-メチル-3 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジンの代わりに3-シクロプロピル-5 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 358.3 (M+H)⁺]

[0038] 実施例 131 1 - {5 - [2 - (ピリジン-2-イルメトキシ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-3-イル} アゼチジン-2-オン 塩酸塩

[工程 1] 1 - (5-ブロモピリジン-3-イル) アゼチジン-2-オンの

製造

3, 5-ジブロモピリジン、アゼチジン-2-オン、ヨウ化銅、炭酸カリウムにトルエンを加え、100℃にて6時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去し、標記化合物を黄色油状物として得た。

[工程2] 1- {5- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-3-イル} アゼチジン-2-オン 塩酸塩の製造

1- (5-ブロモピリジン-3-イル) アゼチジン-2-オン (62 mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン (83 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (14 mg)、X-Phos (26 mg)、酢酸カリウム (80 mg) に1, 4-ジオキサン (5.5 mL) を加え、100℃にて攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチルを加え希釈し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物に4-クロロ-2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (56 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (14 mg)、t-Bu-X-Phos (23 mg)、炭酸カリウム、1, 4-ジオキサン/水 (3/1) (3.6 mL) を加え、100℃にて5時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1- {5- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-3-イル} アゼチジン-2-オン (58 mg) を黄色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 387.2 (M+H)⁺]

当該化合物を酢酸エチルに溶解し、1N HCl/Et₂O溶液 (0.148 mL) を加えた。生じた析出物を濾取し、標記化合物 (63 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 387.2 (M+H)⁺]

実施例 132 N- {5- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-3-イル} アセトアミド 塩酸塩

5- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-3-アミン (20 mg) に THF (1 mL)、Et₃N (0.025 mL)、塩化アセチル (0.007 mL) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N- {5- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-3-イル} アセトアミド (20 mg) を無色油状物として得た。当該化合物を酢酸エチルに溶解し、1N HCl/Et₂O 溶液 (0.148 mL) を加えた。生じた析出物を濾取し、標記化合物 (9 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 375.2 (M+H)⁺]

実施例 133 4- [5- (1, 1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) ピリジン-3-イル] -2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

[工程1] 4- (5-ブromoピリジン-3-イル) チオモルホリン 1, 1-ジオキシドの製造

3, 5-ジブromoピリジン (500 mg)、チオモルホリン 1, 1-ジオキシド (343 mg)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (110 mg)、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 (123 mg)、NaO-t-Bu (305 mg) に、Ar 雰囲気下、トルエン (6 mL) 加え、100℃にて1時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (324 mg) を褐色固体として得た。

[工程2] 4- [5- (1, 1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) ピ

リジン-3-イル]-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩の製造

実施例127に準じた方法により、tert-ブチル {2-[(5-ブromoピリジン-3-イル) アミノ] エチル} カルバメートの代わりに4-(5-ブromoピリジン-3-イル) チオモルホリン 1, 1-ジオキシドを用いて、4-[5-(1, 1-ジオキシドチオモルホリン4-イル) ピリジン-3-イル]-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを黄色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 451.2 (M+H)⁺]

当該化合物(92mg)を酢酸エチルに溶解し、1N HCl/Et₂O溶液(0.204mL)を加えた。生じた析出物を濾取し、標記化合物(50mg)を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 451.2 (M+H)⁺]

実施例134 4-[5-(アゼチジン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イル]-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

[工程1] 3-[(5-ブromoピリジン-3-イル) オキシ] アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの製造

5-ブromoピリジン-3-オール(500mg)、3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(747mg)、PPh₃(1.13g)にトルエン(15mL)を加え、さらにアゾジカルボン酸ジエチル(2.2Mのトルエン溶液)(2mL)を加え90℃にて2時間攪拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(820mg)を桃色固体として得た。

[工程2] 3-({5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリジン-3-イル} オキシ) アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの製造

実施例127に準じた方法により、tert-ブチル {2-[(5-ブ

ロモピリジン-3-イル) アミノ] エチル} カルバメートの代わりに 3- [(5-ブロモピリジン-3-イル) オキシ] アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用いて、標記化合物を黄色油状物として得た。

[工程3] 4- [5- (アゼチジン-3-イルオキシ) ピリジン-3-イル] -2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩の製造

3- ({5- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-3-イル} オキシ) アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (130 mg) に THF (2.7 mL)、10%塩酸 (2.7 mL) を加え、室温にて終夜時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウムを加え中和した後、クロロホルムを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去し、4- [5- (アゼチジン-3-イルオキシ) ピリジン-3-イル] -2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを得た。

[MS (ESI) m/z 389.2 (M+H)⁺]

当該化合物 (18 mg) を酢酸エチルに溶解し、1N HCl/Et₂O 溶液 (0.046 mL) を加えた。生じた析出物を濾取し、標記化合物 (11 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 389.2 (M+H)⁺]

実施例 135 1- [3- ({5- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-3-イル} オキシ) アゼチジン-1-イル] エタノン

4- [5- (アゼチジン-3-イルオキシ) ピリジン-3-イル] -2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (34 mg) に THF (1 mL)、Et₃N (0.037 mL)、塩化アセチル (0.01 mL) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、

濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（30 mg）を白色アモルファスとして得た。

[MS (ESI) m/z 431.2 (M+H)⁺]

実施例 136 4- {5- [(1-メチルアゼチジン-3-イル) オキシ] ピリジン-3-イル} -2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

4- [5- (アゼチジン-3-イルオキシ) ピリジン-3-イル] -2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (34 mg) に THF (1 mL)、炭酸セシウム (51 mg) を加え、さらに氷冷下で MeI (0.0065 mL) を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (10 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 403.2 (M+H)⁺]

実施例 137 4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -2- [(6-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

[工程 1] 2-クロロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

実施例 9 の工程 4 に準じた方法により、トリフルオロメタンスルホン酸 2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イルの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸 2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イルを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[工程 2] 2-クロロ-4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(400 mg)、2-フルオロ-3-ヨードピリジン(365 mg)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(89 mg)、炭酸カリウム(565 mg)にTHF/水(3/1)(6.2 mL)を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、60℃にて4時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(262 mg)を白色粉末として得た。

[工程3] 4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンの製造

2-クロロ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(62 mg)、(6-フルオロピリジン-2-イル)メタノール(36 mg)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃(15 mg)、t-Bu-X-Phos(24 mg)、炭酸セシウム(231 mg)にトルエン(2.6 mL)を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、100℃にて4時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を無色油状物として得た。

[MS(ESI) m/z 354.4 (M+H)⁺]

実施例138 4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

実施例137の工程3と同様な方法により、(6-フルオロピリジン-2-イル)メタノールの代わりに(5-フルオロピリジン-2-イル)メタノールを用いて、4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン

ノリンを無色油状物として得た。当該化合物（96 mg）を酢酸エチル（27 mL）に溶解し、1 N HCl/Et₂O溶液（0.3 mL）を加え、室温にて0.5時間攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物（113 mg）を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 354.4 (M+H)⁺]

実施例 139 4-（2-フルオロピリジン-3-イル）-2-〔（3-フルオロピリジン-2-イル）メトキシ〕-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

実施例 137 の工程 3 と同様な方法により、（6-フルオロピリジン-2-イル）メタノールの代わりに（3-フルオロピリジン-2-イル）メタノールを用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 354.4 (M+H)⁺]

実施例 140 5-〔2-〔（6-フルオロピリジン-2-イル）メトキシ〕-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル〕ピリジン-2-カルボニトリル

[工程 1] 5-（2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル）ピリジン-2-カルボニトリルの製造

実施例 137 の工程 2 に準じた方法により、2-フルオロ-3-ヨードピリジンの代わりに5-ブロモピリジン-2-カルボニトリルを、THFの代わりに1, 4-ジオキサンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[工程 2] 5-〔2-〔（6-フルオロピリジン-2-イル）メトキシ〕-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル〕ピリジン-2-カルボニトリルの製造

5-（2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル）ピリジン-2-カルボニトリル（90 mg）、（6-フルオロピリジン-2-イル）メタノール（55 mg）、Pd₂(dba)₃（31 mg）、t-Bu-X-Phos（28 mg）、炭酸セシウム（218 mg）にトルエン（3 mL）を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、100℃にて8

時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（57 mg）を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 361.3 (M+H)⁺]

[0039] 実施例 141 5- {2- [(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル} ピリジン-2-カルボニトリル

実施例 140 の工程 2 に準じた方法により、(6-フルオロピリジン-2-イル) メタノールの代わりに (3-フルオロピリジン-2-イル) メタノールを炭酸セシウムの代わりに NaO-t-Bu を用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 361.3 (M+H)⁺]

実施例 142 5- {2- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル} ピリジン-2-カルボニトリル

実施例 140 の工程 2 に準じた方法により、(6-フルオロピリジン-2-イル) メタノールの代わりに (3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メタノールを炭酸セシウムの代わりに NaO-t-Bu を用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 379.3 (M+H)⁺]

実施例 143 2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -4- (ピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

実施例 82 の工程 2 に準じた方法により、ピリジン-3-イルボロン酸の代わりにピリミジン-5-イルボロン酸をリン酸カリウムの代わりに炭酸カリウムを用いて、2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -4- (ピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを淡黄色固体として得た。当該化合物 (100 mg) を酢酸エチル (6.2 mL) に溶解し、氷冷下で 1N HCl/Et₂O 溶液 (0.31 mL) を加え、1 時間攪拌した

。生じた析出物を濾取し、標記化合物（91 mg）を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 318.9 (M+H)⁺]

元素分析値 C₁₉H₁₈N₄O · HCl + 0.1 H₂Oとして

計算値 (%) C: 63.99 H: 5.43 N: 15.71

実測値 (%) C: 63.83 H: 5.42 N: 15.53

実施例 144 2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-
-(ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

[工程 1] 2-クロロ-4-(ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

実施例 83 の工程 4 に準じた方法により、ピリジン-3-イルボロン酸の代わりにピリミジン-5-イルボロン酸を、Pd(PPh₃)₄の代わりに Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂を用いて、標記化合物をベージュ色粉末として得た。

[工程 2] 2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

2-クロロ-4-(ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (71 mg)、(6-フルオロピリジン-2-イル)メタノール (41 mg)、Pd₂(dba)₃ · CHCl₃ (20 mg)、t-Bu-X-Phos (33 mg)、炭酸セシウム (315 mg) にトルエン (2.9 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、100℃にて14時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (59 mg) を淡黄色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 337.3 (M+H)⁺]

実施例 145 2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-
-(ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

実施例 144 の工程 2 に準じた方法により、(6-フルオロピリジン-2

ーイル) メタノールの代わりに (5-フルオロピリジン-2-イル) メタノールを用いて、標記化合物を黄色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 337.4 (M+H)⁺]

実施例 146 2-[(4-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

[工程 1] 4-フルオロピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

2-クロロ-4-フルオロピリジン (300 mg)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (149 mg)、エタノール (2 mL) に DMF (2 mL)、DIPEA (1.18 mL) を加え、一酸化炭素雰囲気下、80℃にて終夜撹拌した。反応混合物を室温に戻し、減圧下で溶媒を除去した後、酢酸エチル、水を加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (254 mg) を褐色油状物として得た。

[工程 2] (4-フルオロピリジン-2-イル) メタノールの製造

4-フルオロピリジン-2-カルボン酸エチル (254 mg) にメタノールを加え、NaBH₄ (170 mg) を加え、4時間撹拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去した後、酢酸エチル、水を加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (126 mg) を無色油状物として得た。

[工程 3] 2-[(4-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

実施例 144 の工程 2 に準じた方法により、(6-フルオロピリジン-2-イル) メタノールの代わりに (4-フルオロピリジン-2-イル) メタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 337.3 (M+H)⁺]

実施例 147 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-4-

ー（ピリミジン－５－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

実施例１４４の工程２に準じた方法により、（６－フルオロピリジン－２－イル）メタノールの代わりに（３－フルオロピリジン－２－イル）メタノールを用いて、標記化合物を黄色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 337.2 (M+H)⁺]

実施例１４８ ２－〔（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ〕－４－（ピリミジン－５－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

[工程１]（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）メタノールの製造

３，６－ジフルオロピリジン－２－カルボン酸メチル（３００ｍｇ）にメタノール（５ｍＬ）を加え、さらに氷冷下でNaBH₄（１９７ｍｇ）を加え、室温にて４時間撹拌した。反応混合物に氷冷下で塩酸を加え、減圧下で溶媒を除去した後、酢酸エチル、水を加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（１０５ｍｇ）を無色油状物として得た。

[工程２] ２－〔（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ〕－４－（ピリミジン－５－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリンの製造

実施例１４４の工程２に準じた方法により、（６－フルオロピリジン－２－イル）メタノールの代わりに（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）メタノールをPd₂(dba)₃・CHCl₃の代わりにPd₂(dba)₃を用いて、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 355.4 (M+H)⁺]

実施例１４９ ６－（〔４－（ピリミジン－５－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－イル〕オキシ）メチル）ピリジン－２－カルボニトリル

実施例１４４の工程２に準じた方法により、（６－フルオロピリジン－２

ール) メタノールの代わりに 6- (ヒドロキシメチル) ピリジン-2-カルボニトリルを用いて、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 344.4 (M+H)⁺]

実施例 150 6- ({ [4- (ピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-3-カルボニトリル

2-クロロ-4- (ピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (80 mg)、6- (ヒドロキシメチル) ピリジン-3-カルボニトリル (46 mg)、Pd₂ (dba)₃ (30 mg)、t-Bu-X-Phos (55 mg)、NaO-t-Bu (63 mg)、MS4A (150 mg) にトルエン (2 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、100℃にて5時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、水で洗浄し、続いて飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (20 mg) を淡黄色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 344.4 (M+H)⁺]

[0040] 実施例 151 2- ({ [4- (ピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-4-カルボニトリル

実施例 150 に準じた方法により、6- (ヒドロキシメチル) ピリジン-3-カルボニトリルの代わりに 2- (ヒドロキシメチル) ピリジン-4-カルボニトリルを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 344.3 (M+H)⁺]

実施例 152 2- [(6-メチルピリジン-2-イル) メトキシ] -4- (ピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

[工程 1] 4- (ピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-オール

の製造

2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-4-（ピリミジン-5-イル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン（550 mg）にTHF（12 mL）、15%塩酸（3 mL）を加え、3日間加熱還流した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチル、水を加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（240 mg）を得た。

[工程2] 2-〔（6-メチルピリジン-2-イル）メトキシ〕-4-（ピリミジン-5-イル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

4-（ピリミジン-5-イル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-オール（20 mg）、2-（クロロメチル）-6-メチルピリジン（25 mg）、炭酸銀（24 mg）にトルエン（1 mL）を加え、マイクロウェーブ反応装置で160℃にて50分間反応した。反応混合物をセライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（7 mg）を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 333.3 (M+H)⁺]

実施例153 2-〔（3-メチルピリジン-2-イル）メトキシ〕-4-（ピリミジン-5-イル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

実施例144の工程2に準じた方法により、（6-フルオロピリジン-2-イル）メタノールの代わりに（3-メチルピリジン-2-イル）メタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 333.4 (M+H)⁺]

実施例154 4-（ピリミジン-5-イル）-2-〔〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル〕メトキシ〕-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

2-クロロ-4-（ピリミジン-5-イル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン（30 mg）、〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル〕メタノール（28 mg）、Pd₂(dba)₃・CHCl₃（8.3 mg）

)、 $t\text{-Bu-X-Phos}$ (8.3 mg)、炭酸セシウム (80 mg) にトルエン (1.6 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、 Ar 雰囲気下、 100°C にて終夜撹拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (37 mg) を桃色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 388.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺]

当該化合物に Et_2O 、 $1\text{N HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ 溶液を加えた後、減圧下で溶媒を除去し、標記化合物 (26 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 388.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺]

実施例 155 2-[(3-メトキシピリジン-2-イル) メトキシ] -4-(ピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

2-[(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4-(ピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (5 mg) にメタノール (1 mL)、 NaH (60%, dispersion in oil) (過剰量) を加え、室温にて終夜撹拌した。さらに 50°C にて2日間撹拌した後、マイクロウェーブ反応装置で 120°C にて1時間反応した。続けて、 100°C にて3日間撹拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (3 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 349.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺]

実施例 156 6-({ [4-(ピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-2-カルボキサミド

6-({ [4-(ピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-2-カルボニトリル (20 mg) に $t\text{-Bu-N}$ (1 mL) を加え、さらにアルミナ担持フッ化カリウム (10 mg) を加え、 90°C にて4時間撹拌した。反応混合

物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（25 mg）を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 362.3 (M+H)⁺]

実施例 157 6-（{[4-（ピリミジン-5-イル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル）ピリジン-2-アミン

2-[(6-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-4-（ピリミジン-5-イル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン（20 mg）に濃アンモニア/メタノール溶液（1 mL）を加え、封管下、110℃にて2日間攪拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（2.3 mg）を黄色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 334.3 (M+H)⁺]

実施例 158 N-メチル-6-（{[4-（ピリミジン-5-イル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル）ピリジン-2-アミン

実施例 157 と同様な方法により、濃アンモニア/メタノール溶液の代わりに 2N モノメチルアミン/メタノール溶液を用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 348.4 (M+H)⁺]

実施例 159 [6-（{[4-（ピリミジン-5-イル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル）ピリジン-2-イル] メタノール

実施例 144 の工程 2 に準じた方法により、（6-フルオロピリジン-2-イル）メタノールの代わりに（ピリジン-2, 6-ジイル）ビスメタノールを用いて、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 349.4 (M+H)⁺]

実施例 160 2- { [6- (メトキシメチル) ピリジン-2-イル] メトキシ} -4- (ピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

[6- ({ [4- (ピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-2-イル] メタノール (50 mg) に THF (1 mL) を加え、さらに氷冷下で NaH (60%, dispersion in oil) (10 mg) を加え、室温にて 10 分間攪拌した。再度、氷冷下で MeI (0.013 mL) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、水で洗浄し、続いて飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (41 mg) を白色粉末として得た。当該化合物に Et₂O (2 mL) を加え、さらに氷冷下で 1 N HCl / Et₂O 溶液 (0.31 mL) を加え、室温にて 0.5 時間攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物 (12 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 363.4 (M+H)⁺]

[0041] 実施例 161 2- [(6-エテニルピリジン-2-イル) メトキシ] -4- (ピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

[工程 1] 2-ブromo-6- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) ピリジンの製造

(6-ブromoピリジン-2-イル) メタノール (2 g) に CH₂Cl₂ (50 mL) を加え、さらに tert-ブチルジメチルクロロシラン (1.6 g)、イミダゾール (54 mg)、DIPEA (5.5 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に Et₂O を加え希釈した後、水で洗浄し、続いて飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (3.11 g) を無色油状物として得た。

[工程 2] 2- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル

ル) - 6 - エテニルピリジン

A r 雰囲気下、(2-ブロモ-6-({[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) ピリジン (500 mg) に1, 4-ジオキサン (3 mL)、ビニルトリブチル錫 (1.05 g)、Pd (PPh₃)₄ (96 mg) を加え、マイクロウェーブ反応装置で120℃にて20分間反応した。反応混合物にPd (PPh₃)₄ (96 mg) を追加し、さらにマイクロウェーブ反応装置で120℃にて1時間反応した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、水で洗浄し、続いて飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (416 mg) を無色油状物として得た。

[工程3] (6-エテニルピリジン-2-イル) メタノールの製造

2-({[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) - 6 - エテニルピリジン (150 mg) にTHF (3 mL) を加え、さらに氷冷下で1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド (以下、「TBAF」という。) / THF 溶液 (0.35 mL) を滴下し、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、水で洗浄し、続いて飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (68 mg) を無色油状物として得た。

[工程4] 2-[(6-エテニルピリジン-2-イル) メトキシ] - 4 - (ピリミジン-5-イル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

実施例144の工程2に準じた方法により、(6-フルオロピリジン-2-イル) メタノールの代わりに(6-エテニルピリジン-2-イル) メタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 345.4 (M+H)⁺]

実施例162 2-[(6-プロピルピリジン-2-イル) メトキシ] - 4 - (ピリミジン-5-イル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩

酸塩

実施例 1 4 4 の工程 2 に準じた方法により、（6-フルオロピリジン-2-イル）メタノールの代わりに（6-プロピルピリジン-2-イル）メタノールを、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ の代わりに $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ を用いて、標記化合物を白色粉末として得た。当該化合物（64 mg）に Et_2O （4 mL）を加え、さらに氷冷下で 1 N $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ 溶液（0.178 mL）を加え、室温にて 0.5 時間攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物（57 mg）を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 361.5 (M+H)⁺]

実施例 1 6 3 2-（ピラジン-2-イルメトキシ）-4-（ピリミジン-5-イル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

実施例 1 5 2 の工程 2 に準じた方法により、2-（クロロメチル）-6-メチルピリジンの代わりに 2-（クロロメチル）ピラジンをを用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 320.2 (M+H)⁺]

実施例 1 6 4 4-（ピリミジン-5-イル）-2-（1, 3-チアゾール-2-イルメトキシ）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

実施例 1 4 4 の工程 2 に準じた方法により、（6-フルオロピリジン-2-イル）メタノールの代わりに 1, 3-チアゾール-2-イルメタノールを用いて、標記化合物を黄色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 325.2 (M+H)⁺]

実施例 1 6 5 2-（1, 3-オキサゾール-2-イルメトキシ）-4-（ピリミジン-5-イル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

実施例 1 4 4 の工程 2 に準じた方法により、（6-フルオロピリジン-2-イル）メタノールの代わりに 1, 3-オキサゾール-2-イルメタノールを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 310.2 (M+H)⁺]

実施例 1 6 6 2-〔（1-オキシドピリジン-2-イル）メトキシ〕-4

ー(ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-チトラヒドロキノリン
 2- (ピリミジン-2-イルメトキシ)-4- (ピリミジン-5-イル)-
 5, 6, 7, 8-チトラヒドロキノリン (63 mg) にクロホルム (10
 0 mL) を加え、さらに氷冷下で m-CF₃BA (with abs. 25
 % water) (46 mg) を加え、1 時間撹拌した。その後、室温にて
 終夜撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し
 、標記化合物 (12 mg) を白色粉末として得た。
 [MS (ESI) m/z 335.3 (M+H)⁺]

実施例 167 4- (2-フルオロピリミジン-5-イル)-2- (ピリジ
 ン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-チトラヒドロキノリン 塩酸塩
 [工程 1] 2-フルオロ-5- (トリメチルスタニル) ピリミジンの製造
 5-ブromo-2-フルオロピリミジン (300 mg)、ヘキサメチル二錫
 (841 mg)、Pd (PPh₃)⁴ (202 mg) に 1, 4-ジオキサソ
 33 mL) を加え、Ar 雰囲気下、100°C にて 10 時間撹拌した。その後
 、室温にて 2 日間撹拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去した。残留物
 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (361 mg
) を無色油状物として得た。

[工程 2] 4- (2-フルオロピリミジン-5-イル)-2- (ピリジン
 2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-チトラヒドロキノリン 塩酸塩の製
 造

4-クロロ-2- (ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-チ
 トラヒドロキノリン (100 mg)、2-フルオロ-5- (トリメチルスタ
 ニル) ピリミジン (95 mg)、LiCl (46 mg)、Pd (PPh₃)⁴
 (42 mg) に DMF (0.6 mL) を加え、当該混合物をマイクロウェ
 ヲ反応装置で 180°C にて 1 時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸
 エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残
 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4- (2-フルオロ
 ピリミジン-5-イル)-2- (ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6,

7, 8-テトラヒドロキノリン (14 mg) を無色油状物として得た。当該化合物を酢酸エチルに溶解し、1 N HCl / Et₂O 溶液を加え、生じた析出物を濾取し、標記化合物 (12 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 337.1 (M+H)⁺]

実施例 168 4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

トリフルオロメタンスルホン酸 2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル (50 mg)、2-メチル-5-(トリメチルシリル)ピリミジン (33 mg)、Pd(PPh₃)₄ (15 mg) に NMP (1 mL) を加え、100℃にて終夜撹拌した。反応混合物を室温に戻し、Et₂O、水を加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (12 mg) を得た。当該化合物に Et₂O (1 mL) を加え、さらに 1 N HCl / Et₂O 溶液 (0.036 mL) を滴下した。反応混合物をデカント洗浄操作した後、減圧下で溶媒を除去し、標記化合物 (11 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 333.4 (M+H)⁺]

実施例 169 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリミジン-2-アミン

4-(2-フルオロピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (8 mg) に濃アンモニア/メタノール溶液 (2 mL) を加え、40℃にて3時間撹拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (5 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 334.3 (M+H)⁺]

実施例 170 N-メチル-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリミジン-2-アミン

実施例 1 6 9 と同様な方法により、濃アンモニア／メタノール溶液の代わりに 2 N モノメチルアミン／メタノール溶液を用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 348.3 (M+H)⁺]

[0042] 実施例 1 7 1 N, N-ジメチル-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリミジン-2-アミン

4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (100 mg)、2-フルオロ-5-(トリメチルスタンニル)ピリミジン (95 mg)、LiCl (46 mg)、Pd (PPh₃)₄ (42 mg) に DMF (0.6 mL) を加え、当該混合物をマイクロウェーブ反応装置で 180℃ にて 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (4.8 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 362.2 (M+H)⁺]

実施例 1 7 2 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリミジン-2-オール

4-(2-フルオロピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (6 mg) に tert-ブチルアルコール (0.5 mL)、水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、90℃ にて 4 時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、クロロホルム、水を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、中和した後、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去し、標記化合物 (7.5 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 335.3 (M+H)⁺]

実施例 1 7 3 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリミジン-2-カルボニトリル

塩酸塩

実施例 108 の工程 2 に準じた方法により、3-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルピリジンの代わりに 5-ブロモピリミジン-2-カルボニトリルを用いて、5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリミジン-2-カルボニトリルを白色固体として得た。当該化合物 (831 mg) を酢酸エチル (25 mL) に溶解し、氷冷下で 1 N HCl/Et₂O 溶液 (2.16 mL) を加え、生じた析出物を濾取し、標記化合物 (697 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 344.4 (M+H)⁺]

元素分析値 C₂₀H₁₇N₅O · HCl + H₂O として

計算値 (%) C: 60.38 H: 5.07 N: 17.60

実測値 (%) C: 60.98 H: 5.14 N: 16.93

実施例 174 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボニトリル

塩酸塩

[工程 1] 5-ヨード-4-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ}ピリミジンの製造

5-ヨードピリミジン-4-オール (850 mg) に DMF (9 mL)、DIPEA (2 mL)、DMAP (46 mg) を加え、さらに氷冷下で 2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン (1 mL) を滴下し、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に Et₂O、水を加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (1 g) を黄色固体として得た。

[工程 2] 2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(4-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ}ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

実施例 108 の工程 2 に準じた方法により、3-ブロモ-2-フルオロ-

5-メチルピリジンの代わりに5-ヨード-4-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ}ピリミジンを用いて、標記化合物を黄色油状物として得た。

[工程3] 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリミジン-4-オールの製造

2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(4-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ}ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (237 mg) に CH_2Cl_2 (3.4 mL)、エタノール (0.034 mL) 溶液を加え、さらに氷冷下で TFA (0.5 mL) を滴下し、室温にて3時間攪拌した。反応混合物に水、炭酸カリウムを加え、中和した後、クロロホルムを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物に Et_2O を加え、けん濁液をしばらく攪拌した後、濾過し、標記化合物 (110 mg) を白色粉末として得た。

[工程4] 4-(4-クロロピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリミジン-4-オール (69 mg) にジクロロエタン (2 mL)、 PPH_3 (109 mg) を加え、1時間攪拌した後、四塩化炭素 (0.059 mL) を加え、60℃にて6時間攪拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (24 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 353.3 (M+H)⁺]

[工程5] 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボニトリル 塩酸塩の製造

4-(4-クロロピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (30 mg)、Pd (d

p p f) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3.5 mg)、シアン化亜鉛 (10 mg) に DMF (0.5 mL) を加え、当該混合物をマイクロウェーブ反応装置で 180 °C にて 1 時間反応した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (22 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 344.4 (M+H)⁺]

当該化合物を酢酸エチル (2 mL) に溶解し、1 N HCl / Et₂O 溶液 (0.064 mL) を加え、生じた析出物を濾取し、標記化合物 (17 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 344.4 (M+H)⁺]

実施例 175 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリミジン-4-オール

実施例 174 の工程 3 より標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 335.3 (M+H)⁺]

実施例 176 4-(4-クロロピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

4-(4-クロロピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (24 mg) を Et₂O (1 mL) に溶解し、1 N HCl / Et₂O 溶液 (0.034 mL) を加え、生じた析出物を濾取し、標記化合物 (7 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 353.3 (M+H)⁺]

実施例 177 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリミジン-4-アミン

4-(4-クロロピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (30 mg) に濃アンモニア/メタノール溶液 (2 mL) を加え、封管下、60 °C にて終夜撹拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィーで精製し、標記化合物（5.6 mg）を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 334.4 (M+H)⁺]

実施例 178 4-(4-メトキシピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン

4-(4-クロロピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (30 mg) に濃アンモニア/メタノール溶液 (2 mL) を加え、封管下、60℃にて終夜撹拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (7.8 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 349.4 (M+H)⁺]

実施例 179 2-(ベンジルオキシ)-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン

[工程 1] 2-クロロ-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンの製造

実施例 137 の工程 2 に準じた方法により、2-フルオロ-3-ヨードピリジンの代わりに 5-ブロモ-2-メチルピリミジンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[工程 2] 2-(ベンジルオキシ)-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンの製造

2-クロロ-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (30 mg)、ベンジルアルコール (0.016 mL)、Pd₂(dba)₃ (11 mg)、t-Bu-X-Phos (12 mg)、炭酸セシウム (94 mg) にトルエン (1.2 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、100℃にて 6 時間撹拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (22 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 332.4 (M+H)⁺]

実施例 180 4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン

－4－イルメトキシ）－5，6，7，8－テトラヒドロキノリン

実施例179の工程2に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりにピリジン－4－イルメタノールを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 333.4 (M+H)⁺]

[0043] 実施例181 4－（2－メチルピリミジン－5－イル）－2－（ピリジン－3－イルメトキシ）－5，6，7，8－テトラヒドロキノリン

実施例179の工程2に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりにピリジン－3－イルメタノールを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 333.4 (M+H)⁺]

実施例182 2－〔（6－メチルピリジン－2－イル）メトキシ〕－4－（2－メチルピリミジン－5－イル）－5，6，7，8－テトラヒドロキノリン 塩酸塩

実施例179の工程2に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに（6－メチルピリジン－2－イル）メタノールを用いて、2－〔（6－メチルピリジン－2－イル）メトキシ〕－4－（2－メチルピリミジン－5－イル）－5，6，7，8－テトラヒドロキノリンを白色粉末として得た。当該化合物（44 mg）をEt₂O（3 mL）に溶解し、氷冷下で1 N HCl / Et₂O溶液（0.14 mL）を加え、0.5時間攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物（30 mg）を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 347.4 (M+H)⁺]

実施例183 6－（〔4－（2－メチルピリミジン－5－イル）－5，6，7，8－テトラヒドロキノリン－2－イル〕オキシ）メチル）ピリジン－2－カルボニトリル

[工程1] トリフルオロメタンスルホン酸2－〔（1－オキシドピリジン－2－イル）メトキシ〕－5，6，7，8－テトラヒドロキノリン－4－イルの製造

実施例 8 の工程 1 に準じた方法により、トリフルオロメタンスルホン酸 2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イルの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸 2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イルを用いて、標記化合物を得た。

[工程 2] トリフルオロメタンスルホン酸 2-〔（6-シアノピリジン-2-イル）メトキシ〕-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イルの製造

実施例 8 の工程 2 に準じた方法により、トリフルオロメタンスルホン酸 2-〔（1-オキシドピリジン-2-イル）メトキシ〕-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イルの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸 2-〔（1-オキシドピリジン-2-イル）メトキシ〕-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イルを用いて、標記化合物を得た。

[工程 3] 6-（〔〔4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル〕オキシ〕メチル）ピリジン-2-カルボニトリルの製造

実施例 8 の工程 3 に準じた方法により、トリフルオロメタンスルホン酸 2-〔（6-シアノピリジン-2-イル）メトキシ〕-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イルの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸 2-〔（6-シアノピリジン-2-イル）メトキシ〕-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イルを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[工程 4] 6-（〔〔4-（2-メチルピリミジン-5-イル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル〕オキシ〕メチル）ピリジン-2-カルボニトリルの製造

実施例 108 の工程 2 に準じた方法により、2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボ

ロラン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの代わりに6-({ [4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-2-カルボニトリルを3-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルピリジンの代わりに5-ブロモ-2-メチルピリミジンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 358.4 (M+H)⁺]

実施例 184 6-({ [4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-3-カルボニトリル 塩酸塩

実施例 179 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-カルボニトリルを用いて、6-({ [4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-3-カルボニトリルを白色粉末として得た。当該化合物 (44 mg) を酢酸エチル (3 mL) に溶解し、氷冷下で 1 N HCl/Et₂O 溶液 (0.08 mL) を加え、0.5 時間攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物 (18 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 358.4 (M+H)⁺]

実施例 185 2- [(6-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

実施例 179 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに (6-フルオロピリジン-2-イル) メタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 351.3 (M+H)⁺]

実施例 186 2- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

ノリン

実施例 179 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに (5-フルオロピリジン-2-イル) メタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 351.4 (M+H)⁺]

実施例 187 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン

2-クロロ-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (60 mg)、(3-フルオロピリジン-2-イル) メタノール (38 mg)、Pd₂(dba)₃ (21 mg)、t-Bu-X-Phos (24 mg)、炭酸セシウム (150 mg) にトルエン (2 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、100℃にて 11 時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびリサイクル分取ゲル浸透クロマトグラフィー (日本分析工業 (株) LC-9201) で精製し、標記化合物 (27 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 351.3 (M+H)⁺]

実施例 188 2-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン

実施例 150 に準じた方法により、2-クロロ-4-(ピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンの代わりに 2-クロロ-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを 6-(ヒドロキシメチル) ピリジン-3-カルボニトリルの代わりに (3,5-ジフルオロピリジン-2-イル) メタノールを用いて、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 369.4 (M+H)⁺]

実施例 189 2-[(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]
-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒ
ドロキノリン

実施例 179 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに (3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)メタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 369.3 (M+H)⁺]

実施例 190 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-
-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ
キノリン

[工程 1] 2-クロロ-4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンの製造

実施例 137 の工程 2 に準じた方法により、2-フルオロ-3-ヨードピリジンの代わりに 5-ブロモ-2-メトキシピリミジンを THF の代わりに 1,4-ジオキサンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[工程 2] 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンの製造

実施例 179 の工程 2 に準じた方法により、2-クロロ-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンの代わりに 2-クロロ-4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンをベンジルアルコールの代わりに (3-フルオロピリジン-2-イル)メタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 367.4 (M+H)⁺]

[0044] 実施例 191 5-{2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]
-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イル}ピリミジン-2-

アミン 塩酸塩

[工程1] 2-クロロ-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

4-メトキシベンジルアルコール (2.05 g) に DMF (50 mL) を加え、さらに氷冷下で NaH (60%, dispersion in oil) (891 mg) を加え、30 分間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、2, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (例えば、Helvetica Chimica Acta, 1945, vol. 28, p. 1684-1690 を参照。) (3 g) を加え、60℃にて4時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (3.31 g) を無色油状物として得た。

[工程2] 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

2-クロロ-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (200 mg)、(3-フルオロピリジン-2-イル)メタノール (109 mg)、Pd₂(dba)₃ (60 mg)、t-Bu-X-Phos (67 mg)、リン酸カリウム (280 mg) にトルエン (5 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、100℃にて4時間攪拌した。反応混合物に NaO-t-Bu (127 mg) を加え、さらに100℃にて2時間攪拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (113 mg) を赤色油状物として得た。

[工程3] 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-オール

2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-[(4-メ

トキシベンジル) オキシ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (270 mg)、アニソール (148 mg) に CH_2Cl_2 (3 mL) を加え、さらに氷冷下で TFA (3 mL) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物にトルエンを加えた後、減圧下で反応混合物の溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (149 mg) を白色粉末として得た。

[工程 4] トリフルオロメタンスルホン酸 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イルの製造

2-[(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-オール (147 mg) に CH_2Cl_2 (5 mL)、 Et_3N (5.3 mL)、DMAP (6.5 mg) を加え、さらに氷冷下で Tf_2NPh (230 mg) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (220 mg) を無色油状物として得た。

[工程 5] 5-{2-[(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル} ピリミジン-2-アミン 塩酸塩の製造

実施例 44 の工程 5 に準じた方法により、トリフルオロメタンスルホン酸 2-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イルの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イルを、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリミジン-2-カルボニトリルの代わりに 5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリミジン-2-アミンを用

いて、5- {2- [(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル} ピリミジン-2-アミンを白色粉末として得た。当該化合物 (50 mg) にクロロホルム (3 mL)、メタノール (1 mL)、1 N HCl/Et₂O 溶液 (0.156 mL) を加え、0.5 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、生じた析出物を濾取し、標記化合物 (30 mg) を淡黄色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 352.3 (M+H)⁺]

実施例 192 5- {2- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル} ピリミジン-2-アミン 塩酸塩

[工程 1] 2- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4- [(4-メトキシベンジル) オキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

2-クロロ-4- [(4-メトキシベンジル) オキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (450 mg)、(5-フルオロピリジン-2-イル) メタノール (226 mg)、Pd₂(dba)₃ (136 mg)、t-Bu-X-Phos (151 mg)、NaO-t-Bu (285 mg) にトルエン (10 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、100 °C にて 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (287 mg) を黄色固体として得た。

[工程 2] 2- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-オール

実施例 191 の工程 3 に準じた方法により、2- [(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4- [(4-メトキシベンジル) オキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの代わりに 2- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4- [(4-メトキシベンジル) オキシ] -

5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[工程3] トリフルオロメタンスルホン酸2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イルの製造

実施例191の工程4に準じた方法により、2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-オール代わりに2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-オールを用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[工程4] 5-{2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル}ピリミジン-2-アミン 塩酸塩の製造

実施例4の工程3に準じた方法により、トリフルオロメタンスルホン酸2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イルの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イルを、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-カルボニトリルの代わりに5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを用いて、標記化合物(10mg)を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 352.3 (M+H)⁺]

実施例193 5-{2-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル}ピリミジン-2-カルボニトリル

[工程1] 4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-オールの製造

5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2, 4-ジオール（例えば、*Helvetica Chimica Acta*, 1945, vol. 28, p. 1684-1690を参照。）（65 g）にオキシ塩化リン（150 mL）を加え、封管下、180℃にて8時間攪拌した。反応混合物を氷冷した後、トルエンを加え、減圧下で溶媒及びオキシ塩化リンを除去した。残留物に氷冷下、酢酸エチル、飽和炭酸カリウム水溶液を加え、中和した後、セライトで濾過した。セライト層をメタノールで洗浄し、得られた濾液の溶媒を減圧下で除去し、標記化合物（16.6 g）を白色粉末として得た。

〔工程2〕トリフルオロメタンスルホン酸4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イルの製造

実施例50の工程3に準じた方法により、2-〔（3-フルオロピリジン-2-イル）メトキシ〕-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-オールの代わりに4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-オールを用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

〔工程3〕4-クロロ-2-〔（6-メチルピリジン-2-イル）メトキシ〕-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

トリフルオロメタンスルホン酸4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル（300 mg）、（6-メチルピリジン-2-イル）メタノール（117 mg）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ （59 mg）、*t*-Bu-X-Phos（97 mg）、炭酸セシウム（929 mg）にトルエン（9 mL）を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、100℃にて5時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（90 mg）を得た。

〔工程4〕2-〔（6-メチルピリジン-2-イル）メトキシ〕-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-オールの製造

4-クロロ-2-〔（6-メチルピリジン-2-イル）メトキシ〕-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン（90 mg）にDMSO（1 mL）、水

(1 mL)、水酸化カリウム (52 mg) を加え、Ar 雰囲気下、100℃にて12時間攪拌した。反応混合物に *t*-Bu-X-Phos (32 mg) Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (19 mg) を加え、さらに100℃にて4時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチルを加え希釈し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (40 mg) を黄色固体として得た。

[工程5] トリフルオロメタンスルホン酸 2-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イルの製造

実施例50の工程3に準じた方法により、2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-オールの代わりに2-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-オールを用いて、標記化合物を得た。

[工程6] 5-{2-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル}ピリミジン-2-カルボニトリルの製造

実施例44の工程5に準じた方法により、トリフルオロメタンスルホン酸 2-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イルの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸 2-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イルを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 358.4 (M+H)⁺]

実施例194 4-(ピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (50 mg)、2-(トリブチルスタンニル)ピラジン

(100 mg)、Pd(PPh₃)₄ (41 mg) に DMF (0.6 mL) を加え、当該混合物をマイクロウェーブ反応装置で 180℃ にて 15 分間反応した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチルを加え希釈し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(ピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (20 mg) を得た。

[MS (ESI) m/z 319.3 (M+H)⁺]

当該化合物を酢酸エチル (2.5 mL) に溶解し、氷冷下で 1N HCl/Et₂O 溶液 (0.063 mL) を滴下し、生じた析出物を濾取し、標記化合物 (15 mg) を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 319.3 (M+H)⁺]

実施例 195 4-(6-クロロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

実施例 108 の工程 2 に準じた方法により、3-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルピリジンの代わりに 2, 6-ジクロロピラジンをを用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 353.2 (M+H)⁺]

実施例 196 4-(5-クロロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

実施例 108 の工程 2 に準じた方法により、3-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルピリジンの代わりに 2, 5-ジクロロピラジンをを用いて、4-(5-クロロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを得た。当該化合物 (20 mg) を Et₂O に溶解し、1N HCl/Et₂O 溶液 (0.057 mL) を加え、生じた析出物を濾取し、標記化合物 (18 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 353.0 (M+H)⁺]

実施例 197 4-(3-クロロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

実施例 108 の工程 2 に準じた方法により、3-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルピリジンの代わりに 2, 3-ジクロロピラジンを用いて、4-(3-クロロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを得た。当該化合物 (20 mg) を Et₂O に溶解し、1 N HCl / Et₂O 溶液 (0.057 mL) を加え、生じた析出物を濾取し、標記化合物 (15 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 353.3 (M+H)⁺]

実施例 198 3-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピラジン-2-カルボニトリル 塩酸塩

実施例 54 の工程 2 に準じた方法により、4-(6-クロロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジンの代わりに 4-(3-クロロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 344.6 (M+H)⁺]

実施例 199 4-(6-フルオロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

4-(6-クロロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (20 mg)、フッ化セシウム (86 mg)、1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサオキサシクロオクタデカン (7 mg) に MeCN (1 mL) を加え、15 時間加熱還流した。反応混合物を室温に戻し、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(6-フルオロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (13 mg) を得た。当該化合物を Et₂O に溶解し、1 N HCl / Et₂O 溶液 (0.057 mL) を加え、生じた析

出物を濾取し、標記化合物（15 mg）を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 336.9 (M+H)⁺]

実施例 200 4-(3-フルオロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

実施例 199 に準じた方法により、4-(6-クロロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンの代わりに4-(3-クロロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 336.9 (M+H)⁺]

[0045] 実施例 201 4-(6-メチルピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン

実施例 124 に準じた方法により、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-アミンの代わりに2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラジンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 333.3 (M+H)⁺]

実施例 202 4-(6-エチルピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン

4-(6-クロロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (20 mg)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (5 mg) に THF (1 mL)、1 M ジエチル亜鉛/ヘキサン溶液 (0.074 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、50℃にて0.5時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (19 mg) を無色油状物として得

た。

[MS (ESI) m/z 347.3 (M+H)⁺]

実施例203 4-[6-(プロパン-2-イル)ピラジン-2-イル]-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン

4-(6-クロロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (20 mg)、ジクロロ[1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ニッケル(II) (3 mg)にTHF (1 mL)、0.5 M 2-プロピル亜鉛ブロミド/THF溶液 (0.17 mL)を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、80℃にて5時間攪拌した。さらに100℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (10 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 361.4 (M+H)⁺]

実施例204 {6-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピラジン-2-イル}メタノール

[工程1] 6-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピラジン-2-カルボアルデヒドの製造

実施例108の工程2に準じた方法により、3-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルピリジンの代わりに6-クロロピラジン-2-カルボアルデヒドを用いて、標記化合物を得た。

[工程2] {6-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピラジン-2-イル}メタノールの製造

6-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピラジン-2-カルボアルデヒド (50 mg) に

メタノール（1.5 mL）を加え、さらに氷冷下で NaBH_4 （7 mg）を加え、1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、塩酸を加え、その後、さらに炭酸水素ナトリウム水溶液、水を加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（43 mg）を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 349.3 (M+H)⁺]

実施例 205 4-（6-メトキシピラジン-2-イル）-2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

4-（6-クロロピラジン-2-イル）-2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン（20 mg）に28% ナトリウムメトキシド／メタノール溶液（1 mL）を60℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-（6-メトキシピラジン-2-イル）-2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン（15 mg）を得た。当該化合物を Et_2O に溶解し、1N HCl ／ Et_2O 溶液（0.039 mL）を加え、生じた析出物を濾取し、標記化合物（13 mg）を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 349.3 (M+H)⁺]

実施例 206 6-〔2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル〕ピラジン-2-アミン

4-（6-クロロピラジン-2-イル）-2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン（10 mg）に28%アンモニア水溶液を加え、当該混合物をマイクロウェーブ反応装置で170℃にて2時間反応した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（5 mg）を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 334.3 (M+H)⁺]

実施例207 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピラジン-2-アミン

実施例206に準じた方法により、4-(6-クロロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンの代わりに4-(5-クロロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを用いて、標記化合物(5mg)を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 334.3 (M+H)⁺]

実施例208 N-メチル-6-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピラジン-2-アミン 塩酸塩

4-(6-クロロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(10mg)に2N モノメチルアミン/メタノール溶液(1mL)を加え、当該混合物をマイクロウェーブ反応装置で190℃にて1時間反応した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-メチル-6-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピラジン-2-アミン(10mg)を白色固体として得た。当該化合物をクロロホルムに溶解し、1N HCl/Et₂O溶液(0.029mL)を加えた後、減圧下で反応混合物の溶媒を除去した。残留物にEt₂Oを加え、不溶物を濾取し、標記化合物(10mg)を黄色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 348.2 (M+H)⁺]

実施例209 N,N-ジメチル-6-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピラジン-2-アミン 塩酸塩

4-(6-クロロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメト

キシ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (10 mg) にジメチルアミン塩酸塩 (12 mg)、炭酸セシウム (46 mg) にDMF (0.5 mL) を加え、120℃にて5時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチルを加え希釈し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N, N-ジメチル-6-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピラジン-2-アミン (8 mg) を得た。当該化合物をクロロホルムに溶解し、1N HCl/Et₂O溶液 (0.022 mL) を加えた後、減圧下で反応混合物の溶媒を除去した。残留物にEt₂Oを加え、不溶物を濾取し、標記化合物 (8 mg) を黄色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 362.4 (M+H)⁺]

実施例 210 N-メチル-1-{6-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピラジン-2-イル} メタンアミン

6-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピラジン-2-カルボアルデヒド (15 mg) にCH₂Cl₂ (0.5 mL)、2N モノメチルアミン/THF溶液 (0.043 mL) を加え、室温にて0.5時間攪拌した。その後、反応混合物に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (18 mg)、酢酸 (0.007 mL) を加え、室温にてさらに16時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え希釈し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (9 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 362.4 (M+H)⁺]

[0046] 実施例 211 N, N-ジメチル-1-{6-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピラジン-2-イル} メタンアミン

実施例 210 に準じた方法により、2N モノメチルアミン/THF溶液

の代わりに2 N ジメチルアミン／THF 溶液を用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 376.2 (M+H)⁺]

実施例 212 2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(6-メチルピラジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン

[工程1] 2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンの製造

実施例137の工程2に準じた方法により、2-フルオロ-3-ヨードピリジンの代わりに2-クロロ-6-メチルピラジンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[工程2] 2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(6-メチルピラジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンの製造

実施例140の工程2に準じた方法により、5-(2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イル)ピリジン-2-カルボニトリルの代わりに2-クロロ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 351.4 (M+H)⁺]

実施例 213 2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(6-メチルピラジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン

実施例212の工程2に準じた方法により、(6-フルオロピリジン-2-イル)メタノールの代わりに(5-フルオロピリジン-2-イル)メタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 351.4 (M+H)⁺]

実施例 214 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-

ー（６－メチルピラジン－２－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン

実施例２１２の工程２に準じた方法により、（６－フルオロピリジン－２－イル）メタノールの代わりに（３－フルオロピリジン－２－イル）メタノールを用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 351.4 (M+H)⁺]

実施例２１５（６－{２－[(６－フルオロピリジン－２－イル)メトキシ]－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－４－イル}ピラジン－２－イル）メタノール

[工程１] [６－（２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－４－イル）ピラジン－２－イル）メタノールの製造

実施例１３７の工程２に準じた方法により、２－フルオロ－３－ヨードピリジンの代わりに（６－クロロピラジン－２－イル）メタノールをTHFの代わりに１，４－ジオキサンを用いて、標記化合物を黄色固体として得た。

[工程２] ４－[６－（{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）ピラジン－２－イル]－２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリンの製造

実施例１６１の工程１に準じた方法により、（６－ブロモピリジン－２－イル）メタノールの代わりに[６－（２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－４－イル）ピラジン－２－イル）メタノールを用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[工程３] ４－[６－（{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）ピラジン－２－イル]－２－[(６－フルオロピリジン－２－イル)メトキシ]－５，６，７，８－テトラヒドロキノリンの製造

実施例１４０の工程２に準じた方法により、５－（２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－４－イル）ピリジン－２－カルボニトリルの代わりに４－[６－（{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）ピラジン－２－イル]－２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒ

ドロキノリンを用いて、標記化合物を黄色油状物として得た。

[工程4] (6- {2- [(6-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル} ピラジン-2-イル) メタノールの製造

4- [6- ({ [t e r t -ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) ピラジン-2-イル] -2- [(6-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (60 mg) に THF (2.4 mL)、1.0M TBAF/THF 溶液 (0.375 mL) を加え、室温にて12時間攪拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (29 mg) を黄色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 367.4 (M+H)⁺]

実施例216 (6- {2- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル} ピラジン-2-イル) メタノール

[工程1] 4- [6- ({ [t e r t -ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) ピラジン-2-イル] -2- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

4- [6- ({ [t e r t -ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) ピラジン-2-イル] -2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (80 mg)、(5-フルオロピリジン-2-イル) メタノール (31 mg)、Pd₂(dba)₃ (11 mg)、t-Bu-X-Phos (21 mg)、NaO-t-Bu (39 mg) にトルエン (2 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、100℃にて終夜攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (59 mg) を黄色油状物として得た。

[工程2] (6- {2- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]

ー5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル} ピラジン-2-イル)
メタノールの製造

実施例215の工程4に準じた方法により、4-[6-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ピラジン-2-イル]-2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの代わりに4-[6-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ピラジン-2-イル]-2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを用いて、標記化合物を黄色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 367.4 (M+H)⁺]

実施例217 (6-{2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル}ピラジン-2-イル)メタノール

[工程1] 4-[6-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ピラジン-2-イル]-2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

実施例216の工程1に準じた方法により、(5-フルオロピリジン-2-イル)メタノールの代わりに(3-フルオロピリジン-2-イル)メタノールを用いて、標記化合物を得た。

[工程2] (6-{2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル}ピラジン-2-イル)メタノールの製造

実施例215の工程4に準じた方法により、4-[6-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ピラジン-2-イル]-2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの代わりに4-[6-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ピラジン-2-イル]-2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

を用いて、標記化合物を黄色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 367.4 (M+H)⁺]

実施例 218 (6- {2- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル} ピラジン-2-イル) メタノール

[工程1] 4- [6- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) ピラジン-2-イル] -2- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

実施例 216 の工程 1 に準じた方法により、(5-フルオロピリジン-2-イル) メタノールの代わりに (3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メタノールを用いて、標記化合物を得た。

[工程2] (6- {2- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル} ピラジン-2-イル) メタノールの製造

実施例 215 の工程 4 に準じた方法により、4- [6- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) ピラジン-2-イル] -2- [(6-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの代わりに 4- [6- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) ピラジン-2-イル] -2- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを用いて、標記化合物を黄色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 385.4 (M+H)⁺]

実施例 219 6- ({ [4- (6-メトキシピラジン-2-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ } メチル) ピリジン-2-カルボニトリル

実施例 108 の工程 2 に準じた方法により、2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの代わりに 6

ー（{ [4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-5，6，7，8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル）ピリジン-2-カルボニトリルを、3-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルピリジンの代わりに2-クロロ-6-メトキシピラジンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 374.4 (M+H)⁺]

実施例220 4-（3，4-ジフルオロフェニル）-2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-5，6，7，8-テトラヒドロキノリン

実施例108の工程2に準じた方法により、3-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルピリジンの代わりに4-ブロモ-1，2-ジフルオロベンゼンを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 353.0 (M+H)⁺]

[0047] 実施例221 4-（3-メトキシフェニル）-2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-5，6，7，8-テトラヒドロキノリン

実施例108の工程2に準じた方法により、3-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルピリジンの代わりに1-ブロモ-3-メトキシベンゼンを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 348.3 (M+H)⁺]

実施例222 4-（4-メチルピリジン-2-イル）-2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-5，6，7，8-テトラヒドロキノリン

4-クロロ-2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-5，6，7，8-テトラヒドロキノリン（100mg）、4-メチル-2-（トリブチルスタンニル）ピリジン（139mg）、Pd（PPh₃）₄（42mg）に1，4-ジオキサン（0.5mL）を加え、当該混合物をマイクロウェーブ反応装置で160℃にて1時間反応した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチルを加え希釈し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（54mg）を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 332.3 (M+H)⁺]

実施例 223 4-(4-フルオロピリジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン

実施例 108 の工程 2 に準じた方法により、3-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルピリジンの代わりに 2-クロロ-4-フルオロピリジンを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 336.3 (M+H)⁺]

実施例 224 2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(1,3-チアゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン

4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (30 mg)、5-(トリブチルスタンニル)-1,3-チアゾール (82 mg)、Pd(PPh₃)₄ (25 mg) に DMF (0.8 mL) を加え、100℃にて 6 時間反応した。反応混合物をセライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (13 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 324.3 (M+H)⁺]

実施例 225 4-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン
塩酸塩

実施例 222 に準じた方法により、4-メチル-2-(トリブチルスタンニル)ピリジンの代わりに 2-メチル-5-(トリブチルスタンニル)-1,3-チアゾールを 1,4-ジオキサンの代わりに DMF を用いて、4-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを黄色油状物として得た。当該化合物 (68 mg) を酢酸エチル (4 mL) に溶解し、氷冷下で 1 N HCl/Et₂O 溶液 (0.2 mL) を加え、2 時間氷冷下で攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物 (65 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 338.2 (M+H)⁺]

実施例 226 {5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル} メタノール 塩酸塩

2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(1, 3-チアゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (84 mg) に THF (2.6 mL) を加え、さらに -78℃ で 1.1 M ヘキサメチルジシラザンリチウム/THF 溶液 (0.71 mL) を加え、0.5 時間攪拌した。その後、反応混合物に DMF (0.06 mL) を加え、さらに 1 時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をメタノール (2 mL) に溶解し、NaBH₄ (13 mg) を加え、1 時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、{5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル} メタノール (19 mg) を無色油状物として得た。当該化合物 (9 mg) を酢酸エチル (2 mL) に溶解し、1 N HCl/Et₂O 溶液 (0.04 mL) を加え、生じた析出物を濾取し、標記化合物 (4.3 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 354.1 (M+H)⁺]

実施例 227 4-[2-(メトキシメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

{5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル} メタノール (10 mg) に THF (1 mL) を加え、さらに氷冷下で NaH (60%, dispersion in oil) (3 mg)、MeI (0.0053 mL) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィーで精製し、標記化合物（3 mg）を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 368.3 (M+H)⁺]

実施例 228 4- {2- [(プロパン-2-イルオキシ) メチル] -1, 3-チアゾール-5-イル} -2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

{5- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] -1, 3-チアゾール-2-イル} メタノール (39 mg) に CH₂Cl₂ (2 mL)、四臭化炭素 (43 mg)、PPh₃ (35 mg) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた無色油状物 (10 mg) に2-プロパノール (2 mL) を加え、さらに氷冷下でNaH (60%, dispersion in oil) (4 mg) を加え、室温にて終夜攪拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去し、残留物に水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (6 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 396.3 (M+H)⁺]

実施例 229 2- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボニトリル

実施例 108 の工程 2 に準じた方法により、3-ブロモ-2-フルオロー-5-メチルピリジンの代わりに2-ブロモ-1, 3-チアゾール-5-カルボニトリルを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 349.3 (M+H)⁺]

実施例 230 6- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7,

8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピラジン-2-オール

4-(6-クロロピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (10 mg)、水酸化カリウム (5 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.3 mg)、 $t\text{-Bu-X-Phos}$ (2 mg) に 1, 4-ジオキサン (0.5 mL)、水 (0.5 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、 Ar 雰囲気下、 100°C にて 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (10 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 335.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺]

[0048] 実施例 231 4-(1-オキシドピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

実施例 108 の工程 2 に準じた方法により、3-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルピリジンの代わりに 5-ブロモピリミジン 1-オキシドを用いて、標記化合物を淡褐色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 335.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺]

実施例 232 4-(ピリジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン

[工程 1] 4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジンの製造

実施例 1 の工程 1 に準じた方法により、2, 4-ジクロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジンの代わりに 2, 2, 4-ジクロロ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン (例えば、*Helvetica Chimica Acta*, 1944, vol. 7, p. 1854-1858 を参照。) を用い、標記化合物を黄色油状物として得た。

[R_f 値 (TLC シリカゲルプレート 60 F₂₅₄、展開溶媒；ヘキサン：酢酸

エチル = 2 : 1) : 0.6]

[工程2] 2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジンの製造

4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン(18mg)、ピリジン-3-イルボロン酸(15mg)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(10mg)、炭酸カリウム(26mg)に1,4-ジオキサン/水(3/1)(1mL)を加え、100℃にて4時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチルを加え希釈し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(5mg)を白色固体として得た。

[MS(ESI) m/z 332.3 (M+H)⁺]

実施例233 2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン 塩酸塩

実施例12に準じた方法により、4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンの代わりに4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジンを用い、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS(ESI) m/z 333.3 (M+H)⁺]

実施例234 4-(ピラジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン 塩酸塩

4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン(70mg)、2-(トリブチルスタンニル)ピラジン(166mg)、Pd(PPh₃)₄(55mg)

）にDMF（0.6 mL）を加え、当該混合物をマイクロウェーブ反応装置で180℃にて30分間反応した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチルを加え希釈し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-（ピラジン-2-イル）-2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン（94 mg）を得た。

[MS (ESI) m/z 333.2 (M+H)⁺]

当該化合物を酢酸エチル（3.1 mL）に溶解し、氷冷下で1N HCl/Et₂O溶液（0.078 mL）を加え、1時間氷冷下で攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物（23 mg）を白色粉末として得た。

実施例235 2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-4-（ピリミジン-5-イル）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール 塩酸塩

[工程1] 4-クロロ-2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン 1-オキシドの製造

2,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン 1-オキシド（1 g）、ピリジン-2-イルメタノール（0.521 mL）にDMF（10 mL）を加え、Ar雰囲気下、さらに氷冷下でNaH（60%, dispersion in oil）（274 mg）を加え、1時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（1.28 g）を得た。

[工程2] 酢酸 4-クロロ-2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イルの製造

4-クロロ-2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン 1-オキシド（1.28 g）に無水酢酸（15 mL）を加え、Ar雰囲気下、90℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、減圧下で無水酢酸を除去した後、残留物に氷冷下でEt₂O、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、中和した後、Et₂Oを用いて抽

出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（1.25 mg）を黄色油状物として得た。

[工程3] 2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-4-（ピリミジン-5-イル）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール 塩酸塩の製造

実施例58に準じた方法により、4-クロロ-2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンの代わりに酢酸 4-クロロ-2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イルを、（3-フルオロフェニル）ボロン酸の代わりにピリミジン-5-イルボロン酸を用いて、2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-4-（ピリミジン-5-イル）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール（95 mg）を白色粉末として得た。当該化合物を酢酸エチル（8 mL）に溶解した後、1N HCl/Et₂O溶液（0.3 mL）を加え、0.5時間攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物（93.4 mg）を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 321.2 (M+H)⁺]

実施例236 2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-4-（ピリミジン-5-イル）-5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オン

2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-4-（ピリミジン-5-イル）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール（3 g）、1,1,1-トリアセトキシー-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3（1H）-オン（デス・マーチン試薬）（4.37 g）にCH₂Cl₂（100 mL）を加え、Ar雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応混合物にクロロホルム、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出固体を濾過し、濾液をクロロホルムで抽出操作した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（2.2 g）を淡黄色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 319.3 (M+H)⁺]

実施例 237 7-メチリデン-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド（281 mg）に THF（8 mL）を加え、さらに氷冷下で KO-t-Bu（90 mg）を加え、Ar 雰囲気下、1 時間攪拌した。その後、反応混合物に 2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オン（50 mg）を加え、さらに室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（24 mg）を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 317.3 (M+H)⁺]

実施例 238 7-メチル-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

[工程 1] 7-メチル-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-オールの製造

7-メチリデン-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン（24 mg）にメタノール（4 mL）、パラジウム炭素-エチレンジアミン複合体（50 mg）を加え、水素雰囲気下、室温にて 2 日間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去し、標記化合物（17 mg）を得た。

[工程 2] 7-メチル-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリ

ミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジンの製造

7-メチル-4-(ピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-オール (17 mg)、2-(ブロモメチル)ピリジン 臭化水素酸塩 (38 mg) にトルエン (10 mL)、炭酸銀 (21 mg) を加え、Ar 雰囲気下、100℃にて10時間攪拌した。混合物を室温に戻した後、酢酸エチルを加え希釈し、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (5 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 319.3 (M+H)⁺]

実施例 239 7-エチリデン-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

エチルトリフェニルホスホニウムブロミド (416 mg) にTHF (11 mL) を加え、さらに氷冷下で2.7M n-ブチルリチウム/THF 溶液 (0.41 mL) を加え、Ar 雰囲気下、1時間攪拌した。その後、反応混合物に2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オン (70 mg) を加え、さらに室温にて2時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (63 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 331.4 (M+H)⁺]

実施例 240 7-エチル-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

7-エチリデン-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジ

ン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (63 mg) にメタノール (4 mL)、パラジウム炭素-エチレンジアミン複合体 (30 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて1日間攪拌した。反応混合物にパラジウム炭素-エチレンジアミン複合体 (30 mg) を追加し、さらに室温にて1日間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (6 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 333.4 (M+H)⁺]

[0049] 実施例 241 酢酸 2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イル 塩酸塩

実施例 58 に準じた方法により、4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジンの代わりに酢酸 4-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イルを (3-フルオロフェニル) ボロン酸の代わりにピリミジン-5-イルボロン酸を用いて、酢酸 2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イル (29 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 363.1 (M+H)⁺]

当該化合物を酢酸エチル (1 mL) に溶解した後、1N HCl/Et₂O 溶液 (0.08 mL) を加え、0.5 時間攪拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物 (10 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 363.3 (M+H)⁺]

実施例 242 7-メトキシ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン 塩酸塩

実施例 123 に準じた方法により、{5-[2-(ピリジン-2-イルメ

トキシ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-3-イル} メタノールの代わりに2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 335.3 (M+H)⁺]

実施例243 6, 6-ジメチル-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オン

2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オン (100 mg) に THF (31 mL) を加え、さらに-78℃で1M ヘキサメチルジシラザンリチウム/THF溶液 (0.75 mL) を加え、Ar 雰囲気下、1時間攪拌した。その後、反応混合物に MeI (0.11 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (50 mg) を淡黄色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 347.4 (M+H)⁺]

実施例244 6, 6-ジメチル-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

6, 6-ジメチル-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(ピリミジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オン (90 mg) にエチレングリコール (5 mL)、ヒドラジン-水和物 (30 mg)、水酸化カリウム (29 mg) を加え、Ar 雰囲気下、120℃にて2時間攪拌した。反応混合物に水酸化カリウム (100 mg) を追加し、さらに150℃にて5時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（33 mg）を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 333.4 (M+H)⁺]

実施例 245 3-（{[4-（ピリジン-3-イル）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル）ベンゾニトリル

[工程1] 4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-オール

N,N-ジメチルアニリン（12.68 g）にオキシ塩化リン（5.263 mL）を加え、さらに室温下で、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2,4-ジオール（例えば、*Helvetica Chimica Acta*, 1945, vol. 28, p. 1684-1690を参照。）（5 g）を少しずつ添加し、室温にて終夜攪拌した。水浴下で反応混合物に5N NaOH水溶液を滴下し、生じた析出物を濾取し、標記化合物（3.31 g）を白色固体として得た。

[工程2] 3-（{[4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル）ベンゾニトリルの製造

4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-オール（500 mg）、3-（ブロモメチル）ベンゾニトリル（867 mg）、炭酸銀（813 mg）にCPME（17 mL）を加え、Ar雰囲気下、100℃にて4時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライト濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（960 mg）を無色油状物として得た。

[工程3] 3-（{[4-（ピリジン-3-イル）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル）ベンゾニトリルの製造

3- { [(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] メチル} ベンゾニトリル (43 mg)、ピリジン-3-イルボロン酸 (18 mg)、Pd (d t b p f) Cl₂ (3 mg)、炭酸カリウム (44 mg) に1, 4-ジオキサン/水 (3/1) (1 mL) を加え、100℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライト濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (25 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 328.6 (M+H)⁺]

実施例 246 5- {2- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル} ピリジン-2-カルボニトリル

5- (2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボニトリル (47 mg)、(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メタノール (32 mg)、t-Bu-X-Phos (19 mg)、炭酸セシウム (180 mg)、Pd₂ (dba)₃ · CHCl₃ (11 mg) にトルエン (1 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、100℃にて4時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をCH₂Cl₂ (2 mL) に溶解し、Ar雰囲気下、氷冷下でトリエチルアミン (0.1 mL)、TFAA (0.05 mL) を加え、氷冷下にて2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびリサイクル分取ゲル浸透クロマトグラフィー (日本分析工業 (株) LC-9201) で精製し、標記化合物 (27 mg) を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 365.3 (M+H)⁺]

実施例 247 4-[(4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ)メチル]ベンゾニトリル

[工程1] 4-{[(4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリルの製造

4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-オール (200 mg)、4-(ブロモメチル)ベンゾニトリル (300 mg)、炭酸銀 (325 mg) にトルエン (10 mL) を加え、100℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、セライト濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (343 mg) を白色固体として得た。

[工程2] 4-[(4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ)メチル]ベンゾニトリルの製造

4-{[(4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル (25 mg)、[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル]メタノール (31 mg)、Pd(dtbpf)Cl₂ (3 mg)、炭酸カリウム (36 mg) に1,4-ジオキサン/水 (4/1) (1 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、100℃にて2時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (19 mg) を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 358.3 (M+H)⁺]

実施例 248 (5-{2-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル}ピリジン-3-イル)メタノール

[工程1] 4-クロロ-2-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-6,7-

ージヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジンの製造

実施例 2 4 7 の工程 1 に準じた方法により、4- (ブロモメチル) ベンゾニトリルの代わりに 1- (ブロモメチル) -4-フルオロベンゼンを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[工程 2] 5- {2- [(4-フルオロベンジル) オキシ] -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル} ピリジン-3-イル) メタノールの製造

実施例 2 4 7 の工程 2 に準じた方法により、4- { [(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] メチル} ベンゾニトリルの代わりに 4-クロロ-2- [(4-フルオロベンジル) オキシ] -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジンを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 351. 3 (M+H)⁺]

実施例 2 4 9 (5- {2- [(3-フルオロベンジル) オキシ] -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル} ピリジン-3-イル) メタノール

[工程 1] 4-クロロ-2- [(3-フルオロベンジル) オキシ] -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジンの製造

実施例 2 4 7 の工程 1 に準じた方法により、4- (ブロモメチル) ベンゾニトリルの代わりに 1- (ブロモメチル) -3-フルオロベンゼンを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[工程 2] (5- {2- [(3-フルオロベンジル) オキシ] -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル} ピリジン-3-イル) メタノールの製造

実施例 2 4 7 の工程 2 に準じた方法により、4- { [(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] メチル} ベンゾニトリルの代わりに 4-クロロ-2- [(3-フルオロベンジル) オキシ] -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジンを用

いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 351.3 (M+H)⁺]

実施例 250 6-({[4-(5-フルオロピリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)ピリジン-3-カルボニトリル

[工程1] 6-({[4-(クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)オキシ]メチル}ピリジン-3-カルボニトリルの製造

実施例 247 の工程 1 に準じた方法により、4-(ブロモメチル)ベンゾニトリルの代わりに 6-(ブロモメチル)ピリジン-3-カルボニトリルを用いて、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

[工程2] 6-({[4-(5-フルオロピリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)ピリジン-3-カルボニトリルの製造

実施例 247 の工程 2 に準じた方法により、4-({[4-(クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリルの代わりに 6-({[4-(クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)オキシ]メチル}ピリジン-3-カルボニトリルを、[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル]メタノールの代わりに 3-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 347.3 (M+H)⁺]

[0050] 実施例 251 3-({[4-(2-フルオロピリジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)ベンゾニトリル

実施例 245 の工程 3 に準じた方法により、ピリジン-3-イルボロン酸

の代わりに2-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 346.3 (M+H)⁺]

実施例252 6-({ [4-(2-フルオロピリジン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-3-カルボニトリル

実施例250の工程2に準じた方法により、3-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンの代わりに2-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 347.3 (M+H)⁺]

実施例253 3-[({4-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル} オキシ) メチル] ベンゾニトリル

実施例247の工程2に準じた方法により、4-{ [(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] メチル} ベンゾニトリルの代わりに3-{ [(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] メチル} ベンゾニトリルを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 358.4 (M+H)⁺]

実施例254 6-({ [4-(ピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-3-カルボニトリル 塩酸塩

実施例11の工程2に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-カルボニトリルを、NaO-t-Buの代わりに炭酸セシウムを用いて、6-({ [4-(ピリミジン-5-

イル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル
] オキシ} メチル) ピリジン-3-カルボニトリルを淡黄色固体 (54 mg)
) として得た。当該化合物を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、氷冷下で 1
 N HCl/Et₂O 溶液 (0.164 mL) を加え、0.5 時間氷冷下で攪
 拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物 (44 mg) を白色粉末として
 得た。

[MS (ESI) m/z 330.4 (M+H)⁺]

元素分析値 C₁₉H₁₅N₅O · HCl + 0.2 H₂O として

計算値 (%) C: 61.77 H: 4.48 N: 18.96

実測値 (%) C: 61.59 H: 4.30 N: 18.70

実施例 255 2-[(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ]
]-4-(ピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペン
 タ [b] ピリジン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに
 (3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル) メタノールを、Pd₂(dba)₃ · CHCl₃ の代わりに Pd₂(dba)₃ を、NaO-t-Bu の代わりに
 炭酸セシウムを用いて、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 341.3 (M+H)⁺]

実施例 256 2-[(2-メチルピリジン-4-イル) メトキシ]-4-
 (ピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b]
 ピリジン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに
 (2-メチルピリジン-4-イル) メタノールを、Pd₂(dba)₃ · CHCl₃ の代わりに Pd₂(dba)₃ を用いて、標記化合物を白色粉末として得
 た。

[MS (ESI) m/z 319.5 (M+H)⁺]

実施例 257 2-[(4-フルオロベンジル) オキシ]-4-(ピリミジ
 ン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 11 の工程 2 に準じた方法により、ベンジルアルコールの代わりに (4-フルオロフェニル) メタノールを、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ の代わりに $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ を用いて、 $\text{NaO}-t-\text{Bu}$ の代わりにリン酸カリウムを用いて、標記化合物を淡黄色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 322.2 (M+H)⁺]

実施例 258 4-({[4-(ピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)ベンゾニトリル

実施例 247 の工程 2 に準じた方法により、[5-(4,4,5,5-テトラメチルー1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル]メタノールの代わりにピリミジン-5-イルボロン酸を用いて、標記化合物をクリーム色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 329.4 (M+H)⁺]

実施例 259 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]ピリミジン-2-アミン 塩酸塩

[工程 1] 4-(2-フルオロピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンの製造

トリフルオロメタンスルホン酸 2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル (83 mg)、2-フルオロ-5-(トリメチルスタナニル)ピリミジン (69 mg)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (38 mg) に NMP (2 mL) を加え、100℃にて 4 時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (53 mg) を白色固体として得た。

[工程2] 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]ピリミジン-2-アミン塩酸塩の製造

4-(2-フルオロピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン(20 mg)に濃アンモニア/メタノール溶液(1 mL)を加え、50℃にて3時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびリサイクル分取ゲル浸透クロマトグラフィー(日本分析工業(株) LC-9201)で精製し、5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル]ピリミジン-2-アミン(8 mg)を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 320.3 (M+H)⁺]

当該化合物を酢酸エチルに溶解し、氷冷下で1N HCl/Et₂O溶液(0.164 mL)を加え、生じた析出物を濾取し、標記化合物(5 mg)を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 320.3 (M+H)⁺]

実施例260 2-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン

2-クロロ-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン(50 mg)、(4-フルオロフェニル)メタノール(51 mg)、t-Bu-X-Phos(21 mg)、Pd₂(dba)₃(19 mg)、NaO-t-Bu(39 mg)にトルエン(2 mL)を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、100℃にて6時間攪拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(21 mg)を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 336.3 (M+H)⁺]

[0051] 実施例 261 4-({[4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)ベンゾニトリル

実施例 260 に準じた方法により、(4-フルオロフェニル)メタノールの代わりに 4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリルを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 343.3 (M+H)⁺]

実施例 262 2-[(2-メチルピリジン-4-イル)メトキシ]-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン

実施例 260 に準じた方法により、(4-フルオロフェニル)メタノールの代わりに (2-メチルピリジン-4-イル)メタノールを用いて、標記化合物を黄色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 333.6 (M+H)⁺]

実施例 263 5-{2-[(3-フルオロベンジル)オキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル}ピリミジン-2-アミン

実施例 249 の工程 2 に準じた方法により、[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル]メタノールの代わりに 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 337.3 (M+H)⁺]

実施例 264 4-({[4-(2-アミノピリミジン-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)ベンゾニトリル

実施例 247 の工程 2 に準じた方法により、[5-(4,4,5,5-テ

トラメチルー 1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-3-イル] メタノールの代わりに 5-(4, 4, 5, 5-テトラメチルー 1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリミジン-2-アミンを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 344.3 (M+H)⁺]

実施例 265 3-({[4-(2-アミノピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル} オキシ) メチル) ベンゾニトリル

実施例 245 の工程 3 に準じた方法により、ピリジン-3-イルボロン酸の代わりに 5-(4, 4, 5, 5-テトラメチルー 1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリミジン-2-アミンを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 344.4 (M+H)⁺]

実施例 266 2-[(3-フルオロベンジル) オキシ]-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例 260 に準じた方法により、(4-フルオロフェニル) メタノールの代わりに (3-フルオロフェニル) メタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 336.3 (M+H)⁺]

実施例 267 2-({[4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル)-1, 3-オキサゾール-4-カルボニトリル

[工程 1] [(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] 酢酸エチルの製造

実施例 247 の工程 1 に準じた方法により、4-(ブロモメチル) ベンゾニトリルの代わりに ブロモ酢酸エチルを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[工程2] [(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] 酢酸の製造

[(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] 酢酸エチルをエタノール (4 mL), 水 (4 mL) に溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液を加え、50℃にて3時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、塩酸を加え、弱酸性にした後、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去し、標記化合物 (203 mg) を白色固体として得た。

[工程3] メチル N- { [(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] アセチル} セリナートの製造

[(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] 酢酸 (200 mg)、DL-セリンメチルエステル塩酸塩 (205 mg)、HOBt (118 mg)、トリエチルアミン (0.184 mL) にCH₂Cl₂ (8 mL) を加えた後、さらに1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (204 mg) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (242 mg) を白色固体として得た。

[工程4] 2- { [(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] メチル} -4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチルの製造

メチル N- { [(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] アセチル} セリナート (240 mg) にCH₂Cl₂ (6 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、-78℃に冷却し、三フッ素化N, N-ジエチルアミノ硫黄 (176 mg) を加え、-78℃にて1時間撹拌した。当該混合物に炭酸カリウム (151

mg)を加え、徐々に室温に昇温し、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(147 mg)を淡黄色油状物として得た。

[工程5] 2- {[(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] メチル} -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチルの製造

2- {[(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] メチル} -4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル(140 mg)に CH_2Cl_2 (4 mL)を加え、さらに氷冷下で1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン(205 mg)、ブromotrichloromethane(116 mg)を加え、氷冷下にて2時間撹拌した。反応混合物に亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(72 mg)を白色固体として得た。

[工程6] 2- {[(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] メチル} -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸の製造

実施例267の工程2に準じた方法により、[(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] 酢酸エチルの代わりに2- {[(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] メチル} -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチルを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[工程7] 2- {[(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] メチル} -1, 3-オキサゾール-4

ーカルボキサミドの製造

実施例 2 6 7 の工程 3 に準じた方法により、[(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] 酢酸の代わりに 2- { [(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] メチル } -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸を、DL-セリンメチルエステル 塩酸塩の代わりに塩化アンモニウム用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[工程 8] 2- { [(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] メチル } -1, 3-オキサゾール-4-カルボニトリルの製造

2- { [(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] メチル } -1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (35 mg) に CH_2Cl_2 (4 mL) を加え、さらに氷冷下で、トリエチルアミン (0.066 mL)、TFAA (0.022 mL) を加え、氷冷下にて 1 時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (29 mg) を白色固体として得た。

[工程 9] 2- ({ [4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ } メチル) -1, 3-オキサゾール-4-カルボニトリルの製造

実施例 2 4 7 の工程 2 に準じた方法により、4- { [(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] メチル } ベンゾニトリルの代わりに 2- { [(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] メチル } -1, 3-オキサゾール-4-カルボニトリルを、[5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-3-イル] メタノールの代わりに 2-メチル-5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル

ー 1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリミジン用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 334.4 (M+H)⁺]

実施例 268 {6-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル] ピラジン-2-イル} メタノール 塩酸塩

2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (100 mg)、(6-クロロピラジン-2-イル) メタノール (49 mg)、Pd₂(dba)₃ (13 mg)、S-Phos (23 mg) に 1,4-ジオキサン/水 (3/1) (4 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、100℃にて2時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびリサイクル分取ゲル浸透クロマトグラフィー (日本分析工業 (株) LC-9201) で精製し、{6-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル] ピラジン-2-イル} メタノール (63 mg) を白色粉末として得た。当該化合物を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、氷冷下で 1N HCl/Et₂O 溶液 (0.21 mL) を加え、0.5 時間氷冷下で撹拌した。生じた析出物を濾取し、標記化合物 (53 mg) を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 335.3 (M+H)⁺]

元素分析値 C₁₉H₁₈N₄O₂ · HCl + 0.1 H₂O として

計算値 (%) C: 61.24 H: 5.19 N: 15.04

実測値 (%) C: 61.24 H: 4.98 N: 15.07

実施例 269 (6-{2-[(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル}

ピラジン-2-イル)メタノール

[工程1] 4-クロロ-2-[(5-フルオロピラジン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピラジンの製造

実施例44の工程2に準じた方法により、(3,5-ジフルオロピラジン-2-イル)メタノールの代わりに(5-フルオロピラジン-2-イル)メタノールを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[工程2] 2-[(5-フルオロピラジン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピラジン-4-オールの製造

実施例44の工程3に準じた方法により、4-クロロ-2-[(3,5-ジフルオロピラジン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピラジンの代わりに4-クロロ-2-[(5-フルオロピラジン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピラジンを用いて、標記化合物を淡褐色粉末として得た。

[工程3] トリフルオロメタンスルホン酸2-[(5-フルオロピラジン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピラジン-4-イルの製造

実施例44の工程4に準じた方法により、2-[(3,5-ジフルオロピラジン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピラジン-4-オールの代わりに2-[(5-フルオロピラジン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピラジン-4-オールを用いて、標記化合物を得た。

[工程4] 2-[(5-フルオロピラジン-2-イル)メトキシ]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピラジンの製造

実施例5の工程1に準じた方法により、トリフルオロメタンスルホン酸2-(ピラジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピラジン-4-イルの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸2-[(5-フルオロピラジン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5

H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イルを用いて、標記化合物を得た。

[工程5] (6- {2- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル} ピラジン-2-イル) メタノールの製造

2- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン (37 mg)、(6-クロロピラジン-2-イル) メタノール (16 mg)、Pd (dppf) Cl₂ · CH₂Cl₂ (8 mg)、炭酸カリウム (42 mg) に1, 4-ジオキサン/水 (3/1) (1 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar 雰囲気下、80℃にて3時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水、酢酸エチルを加え、抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (22 mg) を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 353.1 (M+H)⁺]

実施例270 3- [({4- [6- (ヒドロキシメチル) ピラジン-2-イル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル} オキシ} メチル) ベンゾニトリル

[工程1] [6- (2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル) ピラジン-2-イル] メタノールの製造

実施例9の工程5に準じた方法により5-ブロモピリジン-2-カルボニトリルの代わりに(6-クロロピラジン-2-イル) メタノールを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[工程2] 4- [6- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) ピラジン-2-イル] -2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジンの製造

実施例161の工程1に準じた方法により、(6-ブロモピリジン-2-イル) メタノールの代わりに[6- (2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5 H

ーシクロペンタ [b] ピリジン-4-イル) ピラジン-2-イル] メタノールを用いて標記化合物を白色粉末として得た。

[工程3] 3-[(4-[6-({tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)メチル)ピラジン-2-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル}オキシ)メチル]ベンゾニトリルの製造

4-[6-({tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)メチル)ピラジン-2-イル]-2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (30 mg)、3-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル (16 mg)、t-Bu-X-Phos (7 mg)、Pd₂(dba)₃ (4 mg)、NaO-t-Bu (15 mg) に1,4-ジオキサン (1 mL) を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、100℃にて2時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (15 mg) を無色油状物として得た。

[工程4] 3-[(4-[6-(ヒドロキシメチル)ピラジン-2-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル}オキシ)メチル]ベンゾニトリルの製造

3-[(4-[6-({tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)メチル)ピラジン-2-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル}オキシ)メチル]ベンゾニトリル (15 mg) をTHF (0.5 mL) に溶解し、1.0M TBAF/THF (0.05 mL) を加え、室温にて1時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (10 mg) を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 359.3 (M+H)⁺]

[0052] 実施例271 4-(ピリダジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イル)メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

実施例5の工程2に準じた方法により、5-ブロモピリジン-3-オール

の代わりにトリフルオロメタンスルホン酸ピリダジン-3-イル（例えば、Tetrahedron, 2009, vol. 65, p. 8969-8980を参照）を用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 305.3 (M+H)⁺]

実施例 272 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(ピリダジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン

[工程1] 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンの製造

実施例5の工程1に準じた方法により、トリフルオロメタンスルホン酸2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イルの代わりに4-クロロ-2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンを、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂の代わりにPdCl₂(PCy₃)₂を用いて、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

[工程2] 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(ピリダジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンの製造

実施例271に準じた方法により、2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンの代わりに2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 323.3 (M+H)⁺]

実施例 273 4-({[4-(ピリダジン-3-イル)-6,7-ジヒド

ロー5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ベン
ゾニトリル

[工程1] 2-クロロ-4- (ピリダジン-3-イル) -6, 7-ジヒドロ
-5H-シクロペンタ [b] ピリジンの製造

実施例9の工程5に準じた方法により、5-ブロモピリジン-2-カルボ
ニトリルの代わりに (トリフルオロメタンスルホン酸ピリダジン-3-イル
(例えば、Tetrahedron, 2009, vol. 65, p. 896
9-8980を参照) を、1, 4-ジオキサン/水 (3/1) の代わりにT
HF/水 (3/1) 用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[工程2] 4- ({ [4- (ピリダジン-3-イル) -6, 7-ジヒドロ-
5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ベンゾニ
トリルの製造

実施例261に準じた方法により、2-クロロ-4- (2-メチルピリミ
ジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン
の代わりに2-クロロ-4- (ピリダジン-3-イル) -6, 7-ジヒドロ
-5H-シクロペンタ [b] ピリジンを、Pd₂ (dba)₃の代わりにPd₂
(dba)₃ · CHCl₃を用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 329.6 (M+H)⁺]

実施例274 6- ({ [4- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル
) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オ
キシ} メチル) ピリジン-3-カルボニトリル

実施例250の工程2に準じた方法により、3-フルオロ-5- (4, 4
, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリ
ジンの代わりに1-メチル-5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3
, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾールを用いて、標記化
合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 332.3 (M+H)⁺]

実施例275 6- ({ [4- (ピリダジン-3-イル) -6, 7-ジヒド

ロー5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル} オキシ) メチル) ピリジン-3-カルボニトリル

実施例273の工程2に準じた方法により、4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリルの代わりに6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-カルボニトリルを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 330.3 (M+H)⁺]

実施例276 6-[({4-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル} オキシ) メチル]ピリジン-3-カルボニトリル

[工程1] 6-{[(4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル) オキシ] メチル}ピリジン-3-カルボニトリルの製造

実施例250の工程1に準じた方法により、4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-オールの代わりに4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-オールを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[工程2] 6-[({4-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル} オキシ) メチル]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

実施例247の工程2に準じた方法により、4-{[(4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] メチル}ベンゾニトリルの代わりに6-{[(4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル) オキシ] メチル}ピリジン-3-カルボニトリルを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 373.5 (M+H)⁺]

実施例277 2-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン

実施例150に準じた方法により、6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-

3-カルボニトリルの代わりに(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メタノールを用いて、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 355.4 (M+H)⁺]

実施例 278 4-({[4-(ピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ベンゾニトリル

2-クロロ-4-(ピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(50mg)、4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル(54mg)、Pd₂(dba)₃(19mg)、t-Bu-X-Phos(21mg)、NaO-t-Bu(39mg)にトルエン(2mL)を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、100℃にて3時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え希釈した後、濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびリサイクル分取ゲル浸透クロマトグラフィー(日本分析工業(株) LC-9201)で精製し、標記化合物(16mg)をクリーム色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 343.3 (M+H)⁺]

実施例 279 3-({[4-(ピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ベンゾニトリル

実施例 278 に準じた方法により、4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリルの代わりに3-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリルを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 343.3 (M+H)⁺]

実施例 280 2-[(4-フルオロベンジル) オキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン

実施例 278 に準じた方法により、4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリルの代わりに(4-フルオロフェニル)メタノールを用いて、標記化合物をクリーム色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 336.3 (M+H)⁺]

[0053] 実施例 281 2-[(3-フルオロベンジル) オキシ]-4-(ピリミジ

ン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

実施例 278 に準じた方法により、4- (ヒドロキシメチル) ベンゾニトリルの代わりに (3-フルオロフェニル) メタノールを用いて、標記化合物を白色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 336.3 (M+H)⁺]

実施例 282 4- ({ [4- (ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-2-カルボニトリル

[工程 1] 4- { [(4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル) オキシ] メチル} ピリジン-2-カルボニトリルの製造

実施例 276 の工程 1 に準じた方法により、6- (ブロモメチル) ピリジン-3-カルボニトリルの代わりに 4- (ブロモメチル) ピリジン-2-カルボニトリルを用いて、標記化合物を淡紫色固体として得た。

[工程 2] 4- ({ [4- (ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-2-カルボニトリルの製造

実施例 258 に準じた方法により、4- { [(4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) オキシ] メチル} ベンゾニトリルの代わりに 4- { [(4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル) オキシ] メチル} ピリジン-2-カルボニトリルを用いて、標記化合物を黄色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 344.4 (M+H)⁺]

実施例 283 5- {2- [(6-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル} ピリミジン-2-アミン 塩酸塩

[工程 1] 2- [(6-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4- [(4-メトキシベンジル) オキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの製造

実施例 278 に準じた方法により、2-クロロ-4-(ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの代わりに2-クロロ-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを、4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリルの代わりに(6-フルオロピリジン-2-イル)メタノールを用いて、標記化合物を黄色固体として得た。

[工程 2] 2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-オール¹の製造

実施例 191 の工程 3 に準じた方法により、2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンの代わりに2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[工程 3] トリフルオロメタンスルホン酸 2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル¹の製造

実施例 191 の工程 4 に準じた方法により、2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-オールの代わりに2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-オールを用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[工程 4] 5-{2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル}ピリミジン-2-アミン 塩酸塩¹の製造

実施例 191 の工程 5 に準じた方法により、トリフルオロメタンスルホン酸 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル¹の代わりにトリフルオロメタンスルホン

酸 2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イルを用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 352.3 (M+H)⁺]

元素分析値 C₁₉H₁₈FN₅O·HCl+H₂Oとして

計算値(%) C: 56.23 H: 5.22 N: 17.23

実測値(%) C: 55.90 H: 4.76 N: 17.11

実施例 284 3-({[4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル]オキシ}メチル)ベンゾニトリル

2-クロロ-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン(50mg)、3-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル(51mg)、Pd₂(dba)₃(18mg)、t-Bu-X-Phos(20mg)、NaO-t-Bu(37mg)にトルエン(2mL)を加え、当該混合物を脱気した後、Ar雰囲気下、100℃にて3時間撹拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(57mg)を黄色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 357.3 (M+H)⁺]

実施例 285 4-({[4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル]オキシ}メチル)ベンゾニトリル

実施例 284 に準じた方法により、3-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリルの代わりに4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリルを用いて、標記化合物を淡黄色固体として得た。

[MS (ESI) m/z 357.3 (M+H)⁺]

実施例 286 2-[(2-メチルピリジン-4-イル)メトキシ]-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノ

リン

実施例 284 に準じた方法により、3-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリルの代わりに(2-メチルピリジン-4-イル)メタノールを用いて、標記化合物を黄色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 347.6 (M+H)⁺]

実施例 287 4-({ [4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-2-カルボニトリル

実施例 282 の工程 2 に準じた方法により、ピリミジン-5-イルボロン酸の代わりに2-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジンを用いて、標記化合物を淡茶色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 358.4 (M+H)⁺]

実施例 288 6-[({4-[6-(ヒドロキシメチル)ピラジン-2-イル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル} オキシ) メチル] ピリジン-3-カルボニトリル

[工程 1] 6-({ [4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-3-カルボニトリルの製造

実施例 5 の工程 1 に準じた方法により、トリフルオロメタンスルホン酸 2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イルの代わりに6-{ [(4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル) オキシ] メチル} ピリジン-3-カルボニトリルを、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂の代わりにPdCl₂(PCy₃)₂を用いて、標記化合物を得た。

[工程 2] 6-[({4-[6-(ヒドロキシメチル)ピラジン-2-イル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル} オキシ) メチル] ピリジン-3-カルボニトリルの製造

実施例 269 の工程 5 に準じた方法により、2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンの代わりに6-({[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル]オキシ}メチル)ピリジン-3-カルボニトリルを、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂の代わりにPd(dtbpf)Cl₂を用いて、標記化合物を白色粉末として得た。

[MS (ESI) m/z 374.4 (M+H)⁺]

実施例 289 4-(ピリダジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン

実施例 108 の工程 2 に準じた方法により、3-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルピリジンの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸ピリダジン-3-イル (例えば、Tetrahedron, 2009, vol. 65, p. 8969-8980 を参照) を、1,4-ジオキサン/水 (3/1) の代わりに THF/水 (1/1) を用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

[MS (ESI) m/z 319.3 (M+H)⁺]

[0054] 試験例 1 mGluR5 の受容体機能実験

ヒト mGluR5 遺伝子をチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-K1) に導入した安定発現細胞を評価に用いた。増殖培地 (10% 非動化 FBS (CCB, Cat. No. 171012)、2mM glutamax (GIBCO, Cat. No. 35050) 含有 MEM-α (sigma 社, D8042)) に細胞を懸濁し、1 ウェル辺り 100,000 個となるように黒色透明底の 96 ウェルプレートに播種した。播種 1 日後に最終濃度 1 μM のカルシウム感受性色素 Fluo-4 AM (同仁化学研究所、F312) 及び最終濃度 0.0145% の Pluronic F-127 (Sigma 社、P-2443) を含む媒体 (ハanks 平衡塩類溶液 (HBSS 緩衝液) (20mM HEPES、2.5mM Probenecide (和光純

薬、165-15472)、10×HBSS (Gibco、14065-056) を10倍希釈したもの、pH7.4)) に置換し37℃で1時間インキュベーションすることでFluo-4 AMを細胞へ負荷した。

次いで、HBSS緩衝液で2回洗浄し、引き続き同じ緩衝液を加えた。20分後に蛍光スクリーニングシステム (FLIPR TETRA、Molecular Devices 社) の中に移し、細胞内の Ca^{2+} 依存性の蛍光変化を測定した。

まず、蛍光ベースラインを測定した後、被験物質、過剰量の6-メチル-2-(フェニルエチニル)ピリジン (以下、「MPEP」という。)(最終濃度10 μ M)、又は媒体を加えながら、2分間蛍光測定を行った。その後、L-グルタミン酸 (最終濃度10 μ M) を添加しながら、1分間蛍光測定を実施した。

L-グルタミン酸により惹起される蛍光強度を100%、MPEP存在下でL-グルタミン酸により惹起される蛍光強度を0%とし、各濃度の被験薬物存在下でL-グルタミン酸により惹起される蛍光強度からヒトmGluR5に対する機能阻害活性を評価し、IC50値をロジステック式より推定した (SASシステム)。その結果を表1～表2に示す。

[0055]

[表1]

被験物質 (実施例)	ヒト mGluR5 の 受容体機能実験 IC50(nM)	被験物質 (実施例)	ヒト mGluR5 の 受容体機能実験 IC50(nM)	被験物質 (実施例)	ヒト mGluR5 の 受容体機能実験 IC50(nM)
1	1 4 4	8 6	1 5 . 1	1 6 5	3 7 . 9
2	5 . 2 6	8 9	4 1 . 4	1 6 7	2 0 . 4
3	1 2 . 0	9 0	1 5 2	1 6 8	1 5 3
4	1 4 7	9 1	1 6 . 9	1 6 9	1 3 . 9
1 8	1 0 5	9 2	4 0 . 1	1 7 3	1 6 1
2 3	3 9	9 4	7 5 . 0	1 7 6	7 0 . 8
2 4	3 6	9 5	4 2	1 8 2	1 2 3
2 5	6 0 . 6	9 6	5 6 . 3	1 8 3	1 4 8
2 6	7 3 . 6	1 0 1	2 3 . 4	1 8 5	2 6
2 8	1 0 4	1 0 2	5 1 . 2	1 8 6	2 6
3 2	3 1	1 0 4	5 1 . 7	1 8 7	3 6
3 4	1 5	1 0 7	8 1 . 2	1 9 1	3 6
3 5	5 8	1 1 3	6 8 . 8	1 9 4	1 1 . 4
3 6	7 1	1 1 5	9 8 . 7	1 9 5	2 4 . 3
3 7	7 9	1 1 6	1 3 3	1 9 6	1 7 0
3 8	4 5	1 2 0	2 0 6	1 9 7	9 3 . 7
3 9	1 2 2	1 2 2	7 2 . 7	1 9 8	5 6 . 3
4 0	7 8	1 2 3	5 8 . 8	1 9 9	2 4 . 5
4 1	3 0	1 2 4	2 4 . 8	2 0 0	1 4 4
4 4	1 6 6	1 2 5	4 5 . 6	2 0 1	3 6 . 2
4 6	2 0 7	1 2 6	9 9 . 8	2 0 2	4 3
4 8	7 2	1 3 8	9 5	2 0 4	2 3 0
4 9	5 5	1 4 3	3 8 . 0	2 0 5	9 3
5 0	1 7 6	1 4 4	1 9 . 4	2 0 6	3 6 . 5
5 3	1 1 . 4	1 4 5	7 4	2 0 7	3 4 6
5 4	2 0	1 4 6	1 7 6	2 0 8	1 2 5
5 5	3 4 8	1 4 7	1 9 . 7	2 1 4	1 3 1
5 6	4 9 5	1 4 8	2 2	2 2 3	4 7 . 3
5 8	5 5 . 6	1 4 9	1 9 . 3	2 2 4	2 5 . 6
6 3	5 9 . 9	1 5 0	6 3	2 2 5	1 0 2
6 4	2 9 7	1 5 1	4 3 9	2 2 6	5 2 . 1
6 6	1 0 8	1 5 2	4 4 . 8	2 2 7	3 6 . 2
6 8	9 2	1 5 3	3 1 6	2 3 1	3 0 4
6 9	9 4	1 5 4	2 8 0	2 3 2	2 8 . 9
7 3	1 6 . 2	1 5 7	3 3 3	2 3 3	1 0 . 9
8 2	1 5 3	1 5 8	2 5 3	2 3 4	4 1 . 4
8 3	1 6 . 2	1 6 0	1 5 2	2 3 7	3 4 . 5
8 4	1 1 2	1 6 1	3 5 9	2 3 8	2 3
8 5	1 7 8	1 6 4	2 7 . 9	2 4 0	2 4

[0056]

[表2]

被験物質 (実施例)	ヒト mGluR5 の 受容体機能実験 IC50(nM)	被験物質 (実施例)	ヒト mGluR5 の 受容体機能実験 IC50(nM)
2 4 5	3 9	2 6 6	7 1
2 4 6	4 2	2 6 7	5 5
2 4 7	5 2	2 6 9	6 7
2 4 8	9 5	2 7 0	1 8 6
2 4 9	5 3	2 7 1	9 2 . 0
2 5 0	1 0 . 6	2 7 2	1 1 7
2 5 1	9 4 . 3	2 7 3	6 2
2 5 2	1 3 . 5	2 7 4	6 1
2 5 3	8 0	2 7 5	8 2 . 0
2 5 6	6 2 . 8	2 7 6	2 8 . 0
2 5 7	6 3 . 5	2 7 8	8 7
2 5 8	1 0 . 1	2 7 9	1 0 8
2 5 9	2 7 . 3	2 8 0	9 2
2 6 0	7 9	2 8 1	9 4
2 6 1	6 4	2 8 2	6 6
2 6 2	8 2	2 8 6	9 5
2 6 3	1 1 1	2 8 7	1 4 6
2 6 4	1 2 6	2 8 8	1 1 9
2 6 5	4 6 . 8		

[0057] 試験例 1 に記載のとおり、本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、高い mGluR5 阻害活性を示す。

[0058] 試験例 2 ホルマリン誘発マウス疼痛行動に対する作用

4-6 週齢の雄性 S I c : I C R マウス（日本エスエルシー株式会社製）を使用した。マウスに媒体又は被験物質（1 mg/kg 又は 3 mg/kg）を静脈内投与し、その直後に 1% 又は 5% ホルマリン 20 μ L をマウス右後肢の足蹠に皮下投与した。その後、マウスを速やかに観察用ケージに入れ、6 分間の疼痛関連行動（右後肢に対する舐め、噛み行動）時間の合計（秒）を測定し、各群の疼痛関連行動時間の平均値を算出した。

被験物質の鎮痛作用の強度は、媒体投与群の疼痛関連行動時間の平均値を A、被験物質投与群の疼痛関連行動時間の平均値を B とした時の（A - B）

／ $A \times 100$ で計算される疼痛関連行動時間の抑制率（％）で評価した。その結果を表3に示す。

[0059] [表3]

被験物質 (実施例)	ホルマリン濃度	疼痛関連行動時間の抑制率 (％)
2	1％	47.0 *1
3	1％	25.1 *1
9	5％	39.1 *1
12	1％	66.8 *1
15	5％	64.0 *1
23	5％	47.9 *1
26	1％	71.9 *1
82	1％	59.8 *2
90	5％	54.3 *1
163	5％	37.2 *2
164	1％	42.2 *1
165	1％	52.3 *1
173	5％	65.4 *1
187	5％	59.4 *1
198	1％	24.7 *1
214	5％	55.3 *1
216	5％	41.2 *1
226	1％	26.8 *1
227	1％	25.6 *1
231	5％	66.1 *1
233	1％	59.5 *1
238	5％	77.9 *1
246	5％	22.8 *1
257	5％	51.1 *1
260	5％	42.9 *1
268	5％	53.9 *1
272	5％	40.5 *1
277	5％	60.9 *1
283	5％	38.8 *1

*1：被験物質の投与量が1mg/kg

*2：被験物質の投与量が3mg/kg

[0060] 試験例3 シクロホスファミド（CP）誘発急性膀胱炎マウスの疼痛関連行動及び排尿動態に対する作用

CP（300mg/kg）を4－5週齢の雄性Slc:ICRマウス（日

本エスエルシー株式会社製）に腹腔内投与（20 mL/kg）することにより誘発される膀胱炎に伴う内臓痛及び頻尿に対する被験薬物の作用を検討した。本実験は、European Journal of Pharmacology 676（2012）75頁－80頁に記載の方法に準じて行った。

CP投与3時間後に被験物質（1 mg/kg又は3 mg/kg）を静脈内投与し、直後から15分間の目視による観察及びビデオ撮影を行った。目視による観察では、4項目の疼痛関連行動（目の開き、うずくまり、足引きずり、排尿時行動）を以下の基準でそれぞれ10点満点としてスコア化した。

- ・目の開き（正常：0点、時々閉じるまたは半目になる：5点、完全に閉じる：10点。）

- ・うずくまり（正常：0点、時々うずくまる：5点、ほとんどの時間うずくまっている：10点。）

- ・足引きずり（正常：0点、足引きずり：10点。）

- ・排尿時行動（正常：0点、排尿時に尻を震わせる：10点。）

また、ビデオを再生し、腹部周囲の舐め行動の回数を疼痛関連行動として、以下の基準で10点満点としてスコア化した。

- ・腹部周囲の舐め行動（0回～3回：0点、4回～10回：5点、11回以上：10点。）

さらに、ビデオを再生し、濾紙上への排尿回数（排尿痕）をカウントし、排尿動態の指標とした。

各群の疼痛関連行動スコア（5項目トータルスコア：最大50点）及び、濾紙上への排尿回数（排尿痕）の平均値を求めた。

被験物質のCP誘発内臓痛に対する鎮痛作用の強度は、媒体投与群の疼痛関連行動スコアの平均値をA、被験物質投与群の疼痛関連行動スコアの平均値をBとした時の $(A - B) / A \times 100$ で計算される疼痛関連行動スコアの抑制率（%）で評価した。

また、被験物質のCP誘発頻尿に対する頻尿抑制作用の強度は媒体投与群

の排尿回数の平均値をC、被験物質投与群の排尿回数の平均値をDとした時の $(C - D) / C \times 100$ で計算される排尿回数の抑制率 (%) で評価した。その結果を表4に示す。

[0061] [表4]

被験物質 (実施例)	疼痛関連行動スコアの抑制率 (%)	排尿回数の抑制率 (%)
9	23.9 *1	36.3 *1
26	60.5 *2	57.3 *2
36	40.4 *2	31.3 *2
43	31.0 *2	41.9 *2
45	34.1 *2	33.8 *2
46	22.0 *1	31.5 *1
143	52.2 *2	47.7 *2
147	38.8 *2	21.1 *2
148	45.7 *2	31.5 *2
173	63.3 *2	52.6 *2
182	26.0 *2	43.2 *2
183	37.0 *1	22.7 *1
187	22.9 *1	51.6 *1
191	20.5 *2	36.5 *2
198	40.4 *2	37.6 *2
214	44.2 *2	25.3 *2
216	28.2 *2	30.1 *2
217	38.3 *2	40.4 *2
255	31.0 *2	26.4 *2
277	40.4 *2	24.8 *2

* 1 : 被験物質の投与量が 1 mg / kg

* 2 : 被験物質の投与量が 3 mg / kg

[0062] 製剤例 1

錠剤 (内服錠)

処方 1 錠 80 mg 中

実施例 1 の本発明化合物	5.0 mg
トウモロコシ澱粉	46.6 mg
結晶セルロース	24.0 mg
メチルセルロース	4.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

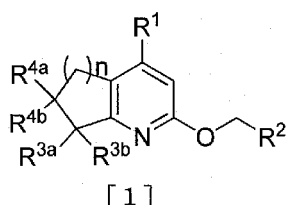
産業上の利用可能性

[0063] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、mGluR5阻害活性を示すことから、特に、疼痛（例えば、急性痛、慢性痛、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、痛覚過敏、熱痛覚過敏、アロディニア、侵害性熱刺激による疼痛、侵害性機械刺激による疼痛、下部尿路又は生殖器における疼痛、又は片頭痛）、そう痒症、下部尿路症状若しくは下部尿路障害、胃食道逆流症（GERD）、一過性下部食道括約筋弛緩（TLESR）に伴う胃食道逆流症、又は中枢神経系疾患の予防剤又は治療剤として有用である。

請求の範囲

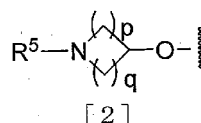
[請求項1] 次の一般式〔1〕で表されるピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩

[化1]



〔式中、 R^1 は、フェニル、ベンゾ〔d〕〔1, 3〕ジオキソリル、又はヘテロアリールを表し、 R^1 に係るヘテロアリールは、環上の炭素原子で結合し、 R^1 に係るフェニル、ベンゾ〔d〕〔1, 3〕ジオキソリル、ヘテロアリールは、置換可能な任意の位置で、(i) ハロゲン、(ii) シアノ、(iii) ヒドロキシ、(iv) ニトロ、(v) アルコキシ、(vi) シクロアルキル、(vii) アルキルスルホナート、(viii) アルキル、(ix) ヒドロキシアルキル、(x) アルコキシアルキル、(xi) モノハロゲノアルキル、(xii) ジハロゲノアルキル、(xiii) トリハロゲノアルキル、(xiv) 置換可能な任意の位置で、アルキル、アミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、及びアルキルスルホニルからなる群から選択される、同一又は異なる、1個又は2個の基で置換されていてもよいアミノ、(xv) 置換可能な任意の位置で、1個又は2個のオキソで置換されていてもよい飽和環状アミノ、(xvi) アルキルカルボニル、(xvii) アルコキシカルボニル、(xviii) ヒドロキシカルボニル、(xix) 置換可能な任意の位置で、アルキル、シクロアルキル、及び(シクロアルキル)アルキルからなる群から選択される、同一又は異なる、1個又は2個の基で置換されていてもよいカルバモイル、並びに(xx) 次の一般式〔2〕で表される基：

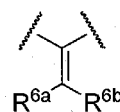
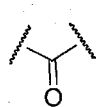
[化2]



(式中、 R^5 は、水素、アルキル、又はアルキルカルボニルを表す。
 p 、 q は、同一又は異なって、1又は2を表す。) からなる群から選
 択される、同一又は異なる、1個又は3個の基で置換されていてもよ
 く、また、 R^1 に係るヘテロアリールにおいて、環構成原子として窒
 素原子を含むものは、窒素原子に酸素原子が配位していてもよく；
 R^2 は、フェニル、又はヘテロアリールを表し、環上の炭素原子で結
 合し、 R^2 に係るフェニル、ヘテロアリールは、置換可能な任意の位
 置で、シアノ、ハロゲン、シクロアルキル、アルコキシ、カルバモイ
 ル、アルケニル、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキ
 ル、モノハロゲノアルキル、ジハロゲノアルキル、トリハロゲノアル
 キル、アミノ、モノアルキルアミノ、及びジアルキルアミノからなる
 群から選択される、同一又は異なる、1個又は3個の基で置換されて
 いてもよく、また、 R^2 に係るヘテロアリールにおいて、環構成原子
 として窒素原子を含むものは、窒素原子に酸素原子が配位していても
 よく；

R^{3a} は、水素を表し、 R^{3b} は、水素、アルキル、ヒドロキシ、ハロ
 ゲン、アルコキシ、若しくはアルキルカルボニルオキシを表すか、又
 は R^{3a} と R^{3b} が隣接する炭素原子と一緒にあって、次の一般式 [3
] 又は [4] で表される基を表し；

[化3]



(式中、 R^{6a} 、 R^{6b} は、同一又は異なって、水素又はアルキルを表す。)

R^{4a} 、 R^{4b} は、同一又は異なって、水素、又はアルキルを表し；
 n は、1乃至3の整数を表す。】。

- [請求項2] R^1 が、フェニル、又はヘテロアリールである、請求項1記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。
- [請求項3] R^1 が、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、又はピリダジニルである、請求項1に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。
- [請求項4] R^1 が、アルキル、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、及びアルキルスルホナートからなる群から選択される1個又は2個の基で置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、又はピリダジニルである、請求項1に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。
- [請求項5] R^2 が、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、オキサゾリル、イミダゾリル、又はチアゾリルである、請求項1に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。
- [請求項6] R^2 が、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロゲン、及びシアノからなる群から選択される1個又は2個の基で置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、オキサゾリル、イミダゾリル、又はチアゾリルである、請求項1に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。
- [請求項7] R^{3a} が、水素であって、 R^{3b} が、水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、又はアルコキシである、請求項1に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。
- [請求項8] R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} が、水素である、請求項1に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

[請求項9]

R¹が、フェニル、ピリミジル、ピラジニル、又はピリダジニルであり、R²が、フェニル、ピリミジル、ピラジニル、ピリミジニル、オキサゾリル、イミダゾリル、又はチアゾリルであり、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}が、水素である、請求項1に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

[請求項10]

R¹が、アルキル、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、及びアルキルアルホナー

トからなる群から選択される1個又は2個の基で置換されている1個又は2個の基、フェニル、ピリミジル、ピラジニル、又はピリダジニルであり、R²が、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロゲン、及びシアノからなる群から選択される1個又は2個の基で置換されている1個又は2個の基、フェニル、ピリミジル、ピラジニル、ピラジニル、ピラジニル、又はチアゾリルであり、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}が、水素である、請求項1に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

[請求項11]

次の(1)～(95)のいずれかに記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(1) 4- (ピリジン-3-イル) -2- (ピリジン-2-イル)メトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペクタ [b] ピリジン、
(2) 3- [2- (ピリジン-2-イル)メトキシ) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペクタ [b] ピリジン-4-イル] ピリジン-2-カルボニル、
(3) メタンスルホン酸5- [2- (ピリジン-2-イル)メトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペクタ [b] ピリジン-4-イル、
(4) 5- {2- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペクタ [b] ピリジン-4-イル} ピリジン-2-カルボニル、

(5) 2- (ベンジルオキシ) -4- (ピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(6) 3- ({ [4- (ピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ } メチル) ベンゾニトリル、

(7) 2- [(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4- (ピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(8) 2- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4- (ピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(9) 2- [(6-メチルピリジン-3-イル) メトキシ] -4- (ピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(10) 4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(11) 5- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル] ピリミジン-2-カルボニトリル、

(12) 2- [(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(13) 2- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(14) 2- [(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ

ー5 H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(15) 5- {2- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル} ピリミジン-2-カルボニトリル、

(16) 2- [(6-メチルピリジン-2-イル) メトキシ] -4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(17) 6- ({ [4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-2-カルボニトリル、

(18) 6- ({ [4- (2-メチルピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-3-カルボニトリル、

(19) 5- {2- [(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル} ピリミジン-2-カルボニトリル、

(20) 2-フルオロ-4- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル] ベンゾニトリル、

(21) メタンスルホン酸3-フルオロ-5- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル] フェニル、

(22) 4- (ピリジン-3-イル) -2- (ピリミジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(23) 2- [(4-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル) メトキシ] -4- (ピリジン-3-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(24) 4- (ピリジン-3-イル) -2- (1, 3-チアゾール

ー2-イルメトキシ)ー5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(25) 2-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メトキシ]ー4-(ピリジン-3-イル)ー5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(26) 4-(4-メチルピリジン-3-イル)ー2-(ピリジン-2-イルメトキシ)ー5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(27) 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)ー5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-2-カルボニトリル、

(28) {5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)ー5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-3-イル} メタノール、

(29) N-メチル-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)ー5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-3-アミン、

(30) N, N-ジメチル-5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)ー5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル] ピリジン-3-アミン、

(31) 5-{2-[(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]ー5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル} ピリジン-2-カルボニトリル、

(32) 2-(ピリジン-2-イルメトキシ)ー4-(ピリミジン-5-イル)ー5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(33) 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]ー4-(ピリミジン-5-イル)ー5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(34) 2-[(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ]ー4-(ピリミジン-5-イル)ー5, 6, 7, 8-テトラヒド

ロキノリン、

(35) 6-({[4-(ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-カルボニトリル、

(36) 2-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(37) [6-({[4-(ピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-イル]メタノール、

(38) 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリミジン-2-アミン、

(39) 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル]ピリミジン-2-カルボニトリル、

(40) 2-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(41) 6-({[4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-カルボニトリル、

(42) 6-({[4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル]オキシ}メチル)ピリジン-3-カルボニトリル、

(43) 2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(44) 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-

4 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラ
ヒドロキノリン、

(45) 2 - [(3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 4 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 5, 6, 7, 8 -
テトラヒドロキノリン、

(46) 5 - { 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル } ピリミジン - 2 - アミン、

(47) 3 - [2 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル] ピラジン - 2 - カルボニトリル、

(48) (6 - { 2 - [(5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル } ピラジン - 2 - イル) メタノール、

(49) (6 - { 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル } ピラジン - 2 - イル) メタノール、

(50) 7 - エチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン、

(51) 3 - ({ [4 - (ピリジン - 3 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 2 - イル] オキシ } メチル) ベンゾニトリル、

(52) 5 - { 2 - [(3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 4 - イル } ピラジン - 2 - カルボニトリル、

(53) 4 - [({ 4 - [5 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン -

2-イル} オキシ) メチル] ベンゾニトリル、

(54) (5- {2- [(4-フルオロベンジル) オキシ] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル} ピリジン-3-イル) メタノール、

(55) (5- {2- [(3-フルオロベンジル) オキシ] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル} ピリジン-3-イル) メタノール、

(56) 6- ({ [4- (5-フルオロピリジン-3-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-3-カルボニトリル、

(57) 3- ({ [4- (2-フルオロピリジン-4-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ベンゾニトリル、

(58) 6- ({ [4- (2-フルオロピリジン-4-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-3-カルボニトリル、

(59) 3- [({4- [5- (ヒドロキシメチル) ピリジン-3-イル] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル} オキシ) メチル] ベンゾニトリル、

(60) 6- ({ [4- (ピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-3-カルボニトリル、

(61) 2- [(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -4- (ピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(62) 2- [(2-メチルピリジン-4-イル) メトキシ] -4- (ピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(63) 2-[(4-フルオロベンジル) オキシ] -4-(ピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(64) 4-({ [4-(ピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ベンゾニトリル、

(65) 5-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル] ピリミジン-2-アミン、

(66) 2-[(4-フルオロベンジル) オキシ] -4-(2-メチルピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(67) 4-({ [4-(2-メチルピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ベンゾニトリル、

(68) 2-[(2-メチルピリジン-4-イル) メトキシ] -4-(2-メチルピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(69) 5-{2-[(3-フルオロベンジル) オキシ] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル} ピリミジン-2-アミン、

(70) 4-({ [4-(2-アミノピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ベンゾニトリル、

(71) 3-({ [4-(2-アミノピリミジン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ベンゾニトリル、

(72) 2-[(3-フルオロベンジル) オキシ] -4-(2-メ

チルピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(73) 2-({[4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル)-1, 3-オキサゾール-4-カルボニトリル、

(74) {6-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル] ピラジン-2-イル} メタノール、

(75) (6-{2-[(5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル} ピラジン-2-イル) メタノール、

(76) 3-[({4-[6-(ヒドロキシメチル) ピラジン-2-イル]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ベンゾニトリル、

(77) 4-(ピリダジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(78) 2-[(3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ]-4-(ピリダジン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン、

(79) 4-({[4-(ピリダジン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ベンゾニトリル、

(80) 6-({[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-3-カルボニトリル、

(81) 6-({[4-(ピリダジン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル] オキシ} メチ

ル) ピリジン-3-カルボニトリル、

(82) 6-[({4-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル}オキシ)メチル]ピリジン-3-カルボニトリル、

(83) 2-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン、

(84) 4-({[4-(ピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル]オキシ}メチル)ベンゾニトリル、

(85) 3-({[4-(ピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル]オキシ}メチル)ベンゾニトリル、

(86) 2-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン、

(87) 2-[(3-フルオロベンジル)オキシ]-4-(ピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン、

(88) 4-({[4-(ピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-カルボニトリル、

(89) 5-{2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イル}ピリミジン-2-アミン、

(90) 3-({[4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル]オキシ}メチル)ベンゾニトリル、

(91) 4-({[4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル]オキシ}メチル)

ベンゾニトリル、

(92) 2-[(2-メチルピリジン-4-イル) メトキシ] -4-(2-メチルピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、

(93) 4-({ [4-(2-メチルピリミジン-5-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル] オキシ} メチル) ピリジン-2-カルボニトリル、

(94) 6-[({4-[6-(ヒドロキシメチル) ピラジン-2-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル} オキシ) メチル] ピリジン-3-カルボニトリル

(95) 4-(ピリダジン-3-イル) -2-(ピリジン-2-イルメトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン。

- [請求項12] 請求項1～11のいずれか1項に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [請求項13] 請求項1～11のいずれか1項に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有するmGluR5阻害剤。
- [請求項14] 請求項1～11のいずれか1項に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、疼痛の予防剤又は治療剤。
- [請求項15] 疼痛が、急性痛、慢性痛、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、痛覚過敏、熱痛覚過敏、アロディニア、侵害性熱刺激による疼痛、侵害性機械刺激による疼痛、下部尿路若しくは生殖器における疼痛、又は片頭痛である、請求項14に記載の予防剤又は治療剤。
- [請求項16] 疼痛が、急性痛である、請求項15に記載の予防剤又は治療剤。
- [請求項17] 急性痛が、帯状疱疹痛、抜歯後痛、又は術後疼痛である、請求項16に記載の予防剤又は治療剤。
- [請求項18] 疼痛が、慢性痛である、請求項15に記載の予防剤又は治療剤。
- [請求項19] 慢性痛が、がん疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛、複合性局所疼痛症候群

における疼痛、又は術後瘢痕疼痛症候群における疼痛である、請求項 18 に記載の予防剤又は治療剤。

[請求項20] 疼痛が、炎症性疼痛である、請求項 15 に記載の予防剤又は治療剤。

[請求項21] 炎症性疼痛が、関節リウマチに伴う疼痛、又は変形性関節症に伴う疼痛である、請求項 20 に記載の予防剤又は治療剤。

[請求項22] 疼痛が、神経障害性疼痛である、請求項 15 に記載の予防剤又は治療剤。

[請求項23] 神経障害性疼痛が、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、有痛性糖尿病性神経障害に伴う疼痛、又はがんニューロパチーに伴う疼痛である、請求項 22 に記載の予防剤又は治療剤。

[請求項24] 疼痛が、下部尿路又は生殖器における疼痛である、請求項 15 に記載の予防剤又は治療剤。

[請求項25] 下部尿路又は生殖器における疼痛が、細菌性膀胱炎に伴う疼痛、間質性膀胱炎に伴う疼痛、又は骨盤痛症候群における疼痛である、請求項 24 に記載の予防剤又は治療剤。

[請求項26] 請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、そう痒症の予防剤又は治療剤。

[請求項27] 請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、下部尿路症状又は下部尿路障害の予防剤又は治療剤。

[請求項28] 下部尿路症状又は下部尿路障害が、頻尿である、請求項 27 に記載の予防剤又は治療剤。

[請求項29] 下部尿路症状又は下部尿路障害をきたす疾患が、過活動膀胱、細菌性膀胱炎、間質性膀胱炎、又は骨盤痛症候群である、請求項 27 又は 28 に記載の予防剤又は治療剤。

[請求項30] 請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、胃食道逆流症（GERD

）、又は一過性下部食道括約筋弛緩（TLESR）に伴う胃食道逆流症の予防剤又は治療剤。

[請求項31] 請求項1～11のいずれか1項に記載のピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、中枢神経系疾患の予防剤又は治療剤。

[請求項32] 中枢神経系疾患が、レドローパ誘発ジスキネジア、精神病、不安、うつ病、アルツハイマー病、脆弱性X症候群、パーキンソン病、ハンチントン病、モルヒネ耐性、アルコール依存症、又は食品嗜癖である、請求項31に記載の予防剤又は治療剤。