

明 細 書

発明の名称：ピリドン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、Ax1阻害活性を有するピリドン誘導体もしくはその塩、またはそれらの結晶に関する。

背景技術

[0002] Ax1は、成長停止特異的遺伝子6 (Gas6) 蛋白質をリガンドとする Tyro3-Ax1-Mer (TAM) レセプターチロシンキナーゼファミリーに属するレセプター型チロシンキナーゼであり、当初は慢性骨髄性白血病における形質転換遺伝子として同定された (非特許文献1)。

[0003] Gas6/Ax1シグナル伝達系は、細胞生存 (cell survival)、細胞分裂、自食作用 (autophagy)、細胞移動 (migration)、血管新生、血小板凝集、NK細胞分化等、多様な細胞性応答を調節していることが報告されており (非特許文献2)、原発結腸癌 (非特許文献3)、胃癌 (非特許文献4)、食道癌 (非特許文献5)、メラノーマ (非特許文献6)、卵巣癌 (非特許文献7)、腎臓癌 (非特許文献8)、子宮内膜癌 (非特許文献9)、甲状腺癌 (非特許文献10) 等の癌組織における過剰発現も多く報告されている。また、Ax1の存在は、肺癌におけるリンパ節状態及びステージ並びに乳癌におけるER発現と大いに関係していることも示されている (非特許文献11)。

さらに、Ax1は、免疫 (非特許文献12)、血小板機能 (非特許文献13)、精子形成 (非特許文献14)、血管石灰化 (非特許文献15)、トロンビン誘導血管平滑筋細胞 (VSMC) 増殖 (非特許文献16)、及び種々の腎臓疾患、例えば急性及び慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症及び慢性同種移植拒絶反応 (非特許文献17) において役割を有することも示されており、Ax1阻害剤は、癌 (癌腫、肉腫などの固形腫瘍及び白血病及びリンパ性悪性疾患を含む。) のみならず、血管疾患 (血栓症、アテローム性動脈硬化症及

び再狭窄を含むがそれらに限定されるものではない。）、腎臓疾患（急性及び慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症及び移植拒絶反応を含むがそれらに限定されるものではない。）、及び無秩序な血管形成が重大である疾患（糖尿病性網膜症、網膜症、乾癬、関節リウマチ、粥腫、カポジ肉腫及び血管腫を含むがそれらに限定されるものではない。）等、多数の疾患の治療に有益となることが期待されている。

[0004] A x I を阻害する化合物としては、スルホンアミド構造を有する化合物（特許文献 3）、ピロロピリミジン構造を有する化合物（特許文献 4、特許文献 5）、ピリジンおよびピラジン構造を有する化合物（特許文献 6）、ピラジン構造を有する化合物（特許文献 7）、ピラジニルベンズイミダゾール構造を有する化合物（特許文献 8）、インドリノン構造を有する化合物（特許文献 9）、トリアゾロピリジンおよびトリアゾロピリミジン構造を有する化合物（特許文献 10）、イミダゾール構造を有する化合物（特許文献 11）、トリアゾール構造を有する化合物（特許文献 12、特許文献 13、特許文献 14、特許文献 15、特許文献 16、特許文献 17、特許文献 20、特許文献 24、特許文献 25、特許文献 26、特許文献 27、特許文献 28）、ピリミジンジアミン構造を有する化合物（特許文献 18）、ピリミジン構造を有する化合物（特許文献 19、非特許文献 18、非特許文献 22）、キノリニルオキシフェニルスルホンアミド構造を有する化合物（特許文献 21）、キノリン構造を有する化合物（特許文献 22、特許文献 30、非特許文献 21）、ピリジン構造を有する化合物（特許文献 23、非特許文献 19）、ウレア構造を有する化合物（特許文献 29）、2, 4-ジ置換アリアルアミド構造を有する化合物（非特許文献 20）、セコステロイド構造を有する化合物（非特許文献 23）、2 環性ピリミジン構造を有する化合物（特許文献 31、特許文献 32）、アミノピラジンおよびアミノピリジン構造を有する化合物（特許文献 33）等が報告されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開公報第2008/025820号

特許文献2：国際公開公報第2008/074997号

特許文献3：国際公開公報第2008/128072号

特許文献4：US Patent Application Publication 第20100204221号

特許文献5：国際公開公報第2010/090764号

特許文献6：国際公開公報第2009/053737号

特許文献7：国際公開公報第2009/007390号

特許文献8：国際公開公報第2009/024825号

特許文献9：国際公開公報第2007/057399号

特許文献10：国際公開公報第2009/047514号

特許文献11：国際公開公報第2009/058801号

特許文献12：国際公開公報第2008/083367号

特許文献13：国際公開公報第2008/083353号

特許文献14：国際公開公報第2010/005879号

特許文献15：国際公開公報第2008/083357号

特許文献16：国際公開公報第2008/083356号

特許文献17：国際公開公報第2008/083354号

特許文献18：国際公開公報第2008/045978号

特許文献19：国際公開公報第2007/070872号

特許文献20：国際公開公報第2007/030680号

特許文献21：国際公開公報第2011/045084号

特許文献22：国際公開公報第2009/127417号

特許文献23：国際公開公報第2007/066187号

特許文献24：国際公開公報第2009/054864号

特許文献25：国際公開公報第2010/005876号

特許文献26：国際公開公報第2009/054864号

特許文献27：US Patent Application Publication 第2009011181

6号

特許文献28 : US Patent Application Publication 第2010016841

6号

特許文献29 : 国際公開公報第2009/138799号

特許文献30 : US Patent Application Publication 第2009027469

3号

特許文献31 : US Patent Application Publication 第2010006936

9号

特許文献32 : US Patent Application Publication 第2007014240

2号

特許文献33 : 国際公開公報第2012/121939号

非特許文献

[0006] 非特許文献1 : O'Bryan et al., Mol. Cell. Biol., 1991, 11, 5031

非特許文献2 : Rachel MA Linger et al., Expert Opin. Ther. Targets 2010
14, 1073

非特許文献3 : Craven et al., Int. J. Cancer., 1995, 60, 791

非特許文献4 : Sawabu et al., Mol. Carcinog., 2007, 46, 155

非特許文献5 : Nemoto et al., Pathobiology, 1997, 65, 195

非特許文献6 : Quong et al., Melanoma Res., 1994, 4, 313

非特許文献7 : Sun et al., Oncology, 2004, 66, 450.

非特許文献8 : Chung et al., DNA Cell Biol., 2003, 22, 533

非特許文献9 : Sun et al., Ann. Oncol., 2003, 14, 898

非特許文献10 : Ito et al., Thyroid, 1999, 9, 563

非特許文献11 : Berclaz et al., Ann. Oncol., 2001, 12, 819

非特許文献12 : Lu et al., Science, 2001, 293, 306

非特許文献13 : Angelillo-Scherrer et al., Nat. Med., 2001, 7, 215

非特許文献14 : Lu et al., Nature, 1999, 398, 723

非特許文献15 : Son et al., Eur. J. Pharmacol., 2007, 556, 1

非特許文献16 : Nakano et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 5702

非特許文献17 : Yanagita et al., J. Clin. Invest., 2002, 110, 239

非特許文献18 : Alexis Mollard et al., Med. Chem. Lett., 2011, 2, 907

非特許文献19 : Gretchen M. Schroeder et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 1251

非特許文献20 : Carl R. Illig et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 1642

非特許文献21 : Yi-Xiang Zhang et al., Cancer Res., 2008, 68, 1905

非特許文献22 : D Mahadevan et al., Oncogene, 2007, 26, 3909

非特許文献23 : Daowan Lai et al., Bioorg. Med. Chem., 2011, 19, 6873

発明の概要

発明が解決しようとする課題

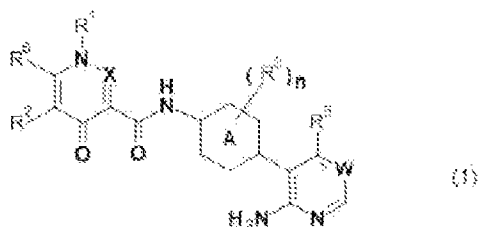
[0007] 本発明は、新規なA×I阻害化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を提供するものである。また、本発明は、A×I阻害化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を含有する、A×Iの機能亢進を原因とする疾患の治療剤、A×Iの機能亢進と関連する疾患の治療剤、および／またはA×Iの機能亢進を伴う疾患の治療剤、例えば抗癌剤を提供するものである。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、鋭意検討した結果、下記一般式(1)で表される構造を有する化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶が、強いA×I阻害活性を有することを見出し、本発明を完成させた。

[0009] すなわち、本発明は、次の[1]から[59]に関する。[1] 一般式(1)

[0010] [化1]



[0011] [式(1)中、

Aは、フェニレン基または6員のヘテロアリーレン基を示し、Aに結合するアミノ基と含窒素複素環の相対配置はパラ配置であり、

R¹は、群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基、群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基、群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基または水素原子を示し、

R²は、群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルコキシ基、-CONR^AR^B（ここで、R^AおよびR^Bはそれぞれ独立して、ハロゲン原子、C₁～C₆アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基、または水素原子を示すか、R^AとR^Bが一緒になってそれらが結合する窒素原子とともに、ハロゲン原子、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。）、群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルキル基、群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいフェニル基または群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基または水素原子を示し、

R³は、A上の置換基であって（nは0～4の整数を示し、nが2以上である場合のR³は、互いに同一でも異なってもよい。）、群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキルチオ基、ハロゲン原子または水酸基を示し、

R⁵は、群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁

～C₆アルキル基、－OR^C（ここで、R^Cは、C₁～C₆アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基、ハロゲン原子、C₁～C₆アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～７員のヘテロシクロアルキル基、または水素原子を示す。）、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキルチオ基または水素原子を示し、

R⁶は、水素原子または群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基を示し、

WはC－R⁴または窒素原子を示し（ここで、R⁴は、群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基、

C₁～C₆アルコキシ基、ヘテロシクロアルキル基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルコキシ基、

群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルキル基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルケニル基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子または水素原子を示す。）、

XはCHまたは窒素原子を示す。]

で表される化合物またはその塩。

[0012] 群１：

ハロゲン原子、

－NR^AR^B、－CONR^AR^B（ここで、R^AおよびR^Bはそれぞれ独立して、ハロゲン原子、C₁～C₆アルコキシ基および水酸基から選ばれる１もしくは

複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または水素原子を示すか、 R^A と R^B が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。）、

— OR^C （ここで、 R^C は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基、または水素原子を示す。）、

ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基およびハロゲン原子から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基、

ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基、

ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のシクロアルキル基、

ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基、水酸基、およびハロゲン原子から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基

群2：ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を

有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基、水酸基、ハロゲン原子

群3：群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、

ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、

$-CONR^A R^B$ （ここで、 R^A および R^B はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または水素原子を示すか、 R^A と R^B が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。）

$-OR^C$ （ここで、 R^C は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロゲン原子、3～7員のヘテロシクロアルキル基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基、または水素原子を示す。）

群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基

[2] Aがフェニレン基である[1]に記載の化合物またはその塩。

[3] Wが $C-R^4$ である[1]または[2]に記載の化合物またはその塩。

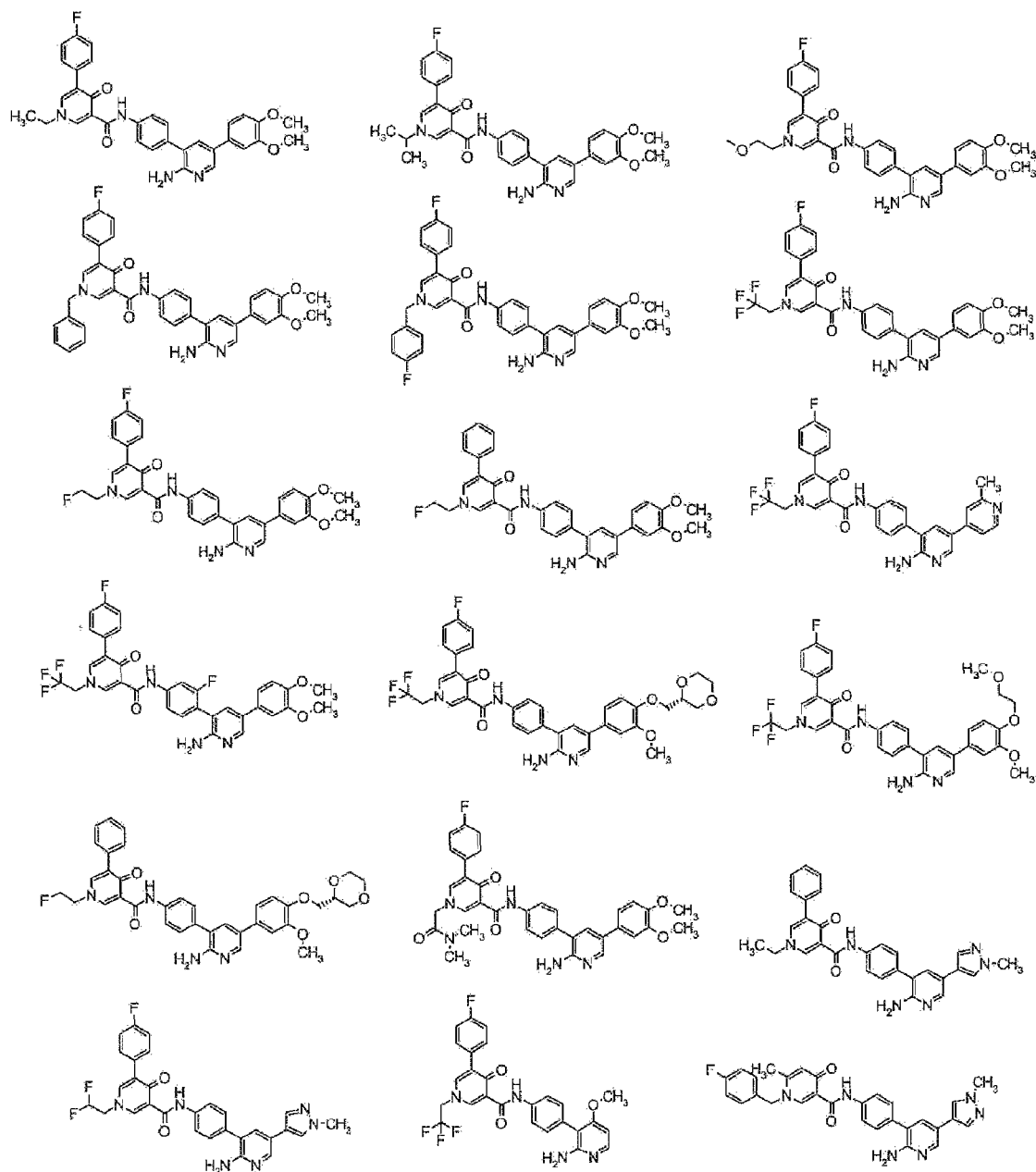
[4] nが0である[1]から[3]のいずれか1に記載の化合物またはその塩。

[5] R^5 が水素原子である[1]から[4]のいずれか1に記載の化合物またはその塩。

[6] 下記群から選ばれるいずれか1の化合物またはその塩。

[0013]

[化2]



[0014] [7] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドまたはその塩。

[8] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-

ーカルボキサミド 塩酸塩。

[9] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩の結晶。

[10] 銅の $K\alpha$ 線 (波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末X線回折図において、図1に示すX線回折パターンを有する[9]に記載の結晶。

[11] 銅の $K\alpha$ 線 (波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末X線回折図において、図2に示すX線回折パターンを有する[9]に記載の結晶。

[12] 銅の $K\alpha$ 線 (波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末X線回折図において、図3に示すX線回折パターンを有する[9]に記載の結晶。

[13] 銅の $K\alpha$ 線 (波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末X線回折図において、図4に示すX線回折パターンを有する[9]に記載の結晶。

[14] 銅の $K\alpha$ 線 (波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末X線回折図において、図5に示すX線回折パターンを有する[9]に記載の結晶。

[15] 銅の $K\alpha$ 線 (波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末X線回折図において、図6に示すX線回折パターンを有する[9]に記載の結晶。

[16] 銅の $K\alpha$ 線 (波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末X線回折図において、図7に示すX線回折パターンを有する[9]に記載の結晶。

[17] 銅の $K\alpha$ 線 (波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末X線回折図において、図8に示すX線回折パターンを有する[9]に記載

の結晶。

[18]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図9に示すX線回折パターンを有する[9]に記載の結晶。

[19]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図10に示すX線回折パターンを有する[9]に記載の結晶。

[20]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図11に示すX線回折パターンを有する[9]に記載の結晶。

[21]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図12に示すX線回折パターンを有する[9]に記載の結晶。

[22]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図13に示すX線回折パターンを有する[9]に記載の結晶。

[23]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図14に示すX線回折パターンを有する[9]に記載の結晶。

[24]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図15に示すX線回折パターンを有する[9]に記載の結晶。

[25]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図16に示すX線回折パターンを有する[9]に記載の結晶。

[26]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 7.44$ 、 10.00 、 13.48 、 14.86 、 16.10 、 19.30 、 20.30 、 22.62 、 23

． 02、23． 70、24． 54、25． 92、28． 46に特徴的ピークを示す[9]に記載の結晶。

[27]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 4.32$ 、 9.10 、 15.52 、 18.32 、 18.54 、 19.22 、 20.54 、 20.70 、 23.54 、 24.14 、 25.34 、 27.02 に特徴的ピークを示す[9]に記載の結晶。

[28]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 13.86$ 、 15.04 、 19.76 、 20.58 、 22.26 、 22.58 、 23.82 、 24.10 、 24.36 、 24.88 に特徴的ピークを示す[9]に記載の結晶。

[29]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 5.34$ 、 7.22 、 8.20 、 11.68 、 14.54 、 15.74 、 17.54 、 23.24 、 23.72 、 25.12 、 26.16 に特徴的ピークを示す[9]に記載の結晶。

[30]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 11.02$ 、 11.86 、 15.56 、 18.20 、 22.12 、 24.70 、 25.80 、 26.04 、 26.26 、 28.62 に特徴的ピークを示す[9]に記載の結晶。

[31]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 3.58$ 、 4.56 、 6.60 、 6.72 、 7.20 、 9.62 、 10.28 、 13.06 、 24.52 に特徴的ピークを示す[9]に記載の結晶。

[32]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 7.78$ 、 8.14 、 8.88 、 12.54 、 15.68 、 16.36 、 18.76 、 19.34 、 20.08 、 22.36 、 24.66 、 25.74 、 26.70 、 28.02 に特徴的ピークを示す[9]に記載の結晶。

[33]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 5.78$ 、 8.90 、 13.66 、 14.42 、 16.84 、 17.56 、 19.26 、 20.74 、 22.42 、 24.66 、 25.12 、 25.60 、 26.96 に特徴的ピークを示す[9]に記載の結晶。

[34]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 11.12$ 、 14.82 、 18.86 、 20.32 、 20.66 、 21.64 、 22.36 、 22.68 、 23.00 、 24.10 、 25.26 、 27.00 に特徴的ピークを示す[9]に記載の結晶。

[35]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 7.80$ 、 12.18 、 12.78 、 16.20 、 16.82 、 19.20 、 19.66 、 20.20 、 21.20 、 24.52 、 25.68 、 26.78 に特徴的ピークを示す[9]に記載の結晶。

[36]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 2.80$ 、 6.86 、 7.88 、 11.60 、 13.68 、 14.86 、 17.40 、 22.40 、 23.78 、 25.74 に特徴的ピークを示す[9]に記載の結晶。

[37]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 5.32$ 、 7.98 、 10.68 、 11.70 、 14.84 、 16.02 、 19.78 、 21.76 、 23.08 、 25.30 、 25.68 に特徴的ピークを示す[9]に記載の結晶。

[38]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 8.10$ 、 10.60 、 12.06 、 14.16 、 14.58 、 15.60 、 18.16 、 20.72 、 20.94 、 22.86 、 23.90 、 24.32 、 27.14 に特徴的ピークを示す[9]に記載の結晶。

[39]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 3.60$ 、 6.22 、 9.56 、 10.42 、 14.04 、 14.66 、 15.30 、 16.40 、 19.52 、 22.12 、 26.42 に特徴的ピークを示す[9]に記載の結晶。

[40]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 5.46$ 、 7.98 、 9.54 、 11.00 、 14.00 、 15.36 、 16.56 、 22.00 、 23.54 、 24.00 、 26.56 に特徴的ピークを示す[9]に記載の結晶。

[41]銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 5.64$ 、 6.92 、 8.06 、 11.32 、 14.40 、 16.18 、 17.04 、 21.84 、 22.50 、 23.82 、 24.28 に特徴的ピークを示す[9]に記載の結晶。

[42][1]から[6]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を含む、 $A \times I$ 阻害剤。

[43][1]から[6]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を有効成分とする医薬。

[44][1]から[6]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を有効成分とする $A \times I$ キナーゼ機能亢進を原因とする疾患、 $A \times I$ キナーゼ機能亢進と関連する疾患、および／または $A \times I$ キナーゼ機能亢進を伴う疾患の治療のための医薬。

[45][1]から[6]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を有効成分とする過剰増殖性疾患の治療のための医薬。

[46][1]から[6]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を有効成分とする癌の治療のための医薬。

[47][1]から[6]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を有効成分とする癌の転移予防のための医薬。

[48][1]から[6]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を有効成分とする薬剤耐性解除のための医薬。

[49]癌が、乳癌、結腸癌、前立腺癌、肺癌、胃癌、卵巣癌、子宮内膜癌、腎癌、肝細胞癌、甲状腺癌、子宮癌、食道癌、扁平上皮癌、白血病、骨肉腫、メラノーマ、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫および膵臓癌から選択されるものである[46]または[47]に記載の医薬。

[50][1]から[6]のいずれか1に記載の化合物またはその塩、またはそれらの結晶および薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。

[51][1]から[6]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を用いることを特徴とするA×Iキナーゼ機能亢進を原因とする疾患、A×Iキナーゼ機能亢進と関連する疾患、および／またはA×Iキナーゼ機能亢進を伴う疾患の治療方法。

[52][1]から[6]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を用いることを特徴とする過剰増殖性疾患の治療方法。

[53][1]から[6]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を用いることを特徴とする癌の治療方法。

[54][1]から[6]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を用いることを特徴とする癌の転移予防方法。

[55][1]から[6]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を用いることを特徴とする薬剤耐性解除方法。

[56]癌が、乳癌、結腸癌、前立腺癌、肺癌、胃癌、卵巣癌、子宮内膜癌、腎癌、肝細胞癌、甲状腺癌、子宮癌、食道癌、扁平上皮癌、白血病、骨肉腫、メラノーマ、膠芽細胞腫および神経芽細胞腫から選択されるものである請求項[53]または[54]に記載の方法。

[57][1]から[6]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶の、医薬製造のための使用。

[58][1]から[6]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶の、癌の治療のための使用。

[59][1]から[6]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶の、癌の転移予防のための使用。

発明の効果

[0015] 本発明によって、A x I 阻害活性を有する、上記式 (1) で表される新規ピリドン誘導体が提供される。このような新規化合物は、A x I 機能亢進を原因とする疾患、A x I 機能亢進に関連する疾患、および／または A x I 機能亢進を伴う疾患の治療剤、例えば抗癌剤として有用である。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]実施例90で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント／秒 (cps) 単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図2]実施例91で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント／秒 (cps) 単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図3]実施例92で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント／秒 (cps) 単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図4]実施例93で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント／秒 (cps) 単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図5]実施例94で得られた化合物の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント／秒 (cps) 単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図6]実施例95で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント／秒 (cps) 単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図7]実施例96で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント／秒 (cps) 単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図8]実施例97で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント／秒 (cps) 単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図9]実施例98で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント／秒 (cps) 単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図10]実施例99で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント／秒 (cps) 単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図11]実施例100で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント／秒 (cps) 単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図12]実施例101で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント/秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図13]実施例102で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント/秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図14]実施例103で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント/秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図15]実施例104で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント/秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図16]実施例105で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント/秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

発明を実施するための形態

[0017] 本発明において、A x Iとは、A x I遺伝子によってコードされる蛋白質のことをいう。「A x I」は、完全長のA x I遺伝子によってコードされるA x I蛋白質またはA x I遺伝子変異体（欠損変異体、置換変異体または付加変異体を含む）によってコードされるA x I蛋白質等を含む。本発明において、「A x I」とは、種々の動物種由来のホモログも含む。

[0018] 本発明において、「A x I阻害剤」とは、A x Iのチロシンキナーゼとしての機能の阻害剤をいう。

[0019] 本発明において、用語「腫瘍」および「癌」は交換可能に使用される。また、本発明において、腫瘍、悪性腫瘍、癌、悪性新生物、癌腫、肉腫等を総称して、「腫瘍」または「癌」と表現する場合がある。

[0020] 本発明において、

「C₁~C₆アルキル基」とは、炭素数1~6の直鎖、分岐鎖のアルキル基を意味する。「C₁~C₆アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基などが挙げられる。

[0021] 「C₁~C₆アルコキシ基」とは、炭素数1~6の直鎖、分岐鎖のアルキル基を有するアルコキシ基を意味する。「C₁~C₆アルコキシ基」としては、

例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基などが挙げられる。

[0022] 「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

[0023] 「オキソ基」とは、特に言及されない限り、「=O」で表される基を意味する。

[0024] 「シクロアルキル基」とは、特に言及されない限り、炭素数3～8の環状のアルキル基を意味し、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

[0025] 「ヘテロシクロアルキル基」とは、一価の飽和複素環基を意味し、環に窒素原子を持つ飽和複素環基、環に酸素原子を持つ飽和複素環基等が挙げられ、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、アゼチジン、モルホリン、ジオキサン、オキセタン、テトラヒドロピラン、キヌクリジンから導かれる一価の基等が挙げられる。

[0026] 「シクロアルケニル基」とは、上記の「シクロアルキル基」に1個以上の二重結合等の不飽和結合を有するものが挙げられ、例えば、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基等が挙げられる。

[0027] 「ヘテロシクロアルケニル基」とは、上記の「ヘテロシクロアルキル基」に1個以上の二重結合等の不飽和結合を有するものが挙げられ、例えば、テトラヒドロピリジニル基、ジヒドロピラニル基が挙げられる。

[0028] 「アリール基」とは、芳香族炭化水素から誘導された一価の置換基を意味し、アリール基としては、フェニル基、インデニル基、ナフチル基、フルオレニル基、アントラニル基、フェナンスレニル基等が挙げられる。

[0029] 「ヘテロアリール基」とは、一価の芳香族複素環基を意味し、ピロリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チオフェニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾ

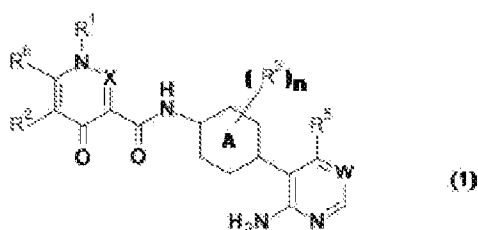
トリアゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、キノリル基、カルバゾリル基、ジベンゾフラニル基等が挙げられる。

[0030] 「ヘテロアリーレン基」とは、二価の芳香族複素環基を意味し、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン等から導かれる2価の基が挙げられる。

[0031] 以下に、式(1)中の各置換基について説明する。

[0032] 下記一般式(1)中、

[0033] [化3]



[0034] Aは、フェニレン基または6員のヘテロアリーレン基を示す。また、環Aに結合するアミノ基と含窒素複素環の相対配置はパラ配置である。

Aがヘテロアリーレン基である場合、Aは窒素原子が含まれる基であることが好ましく、ピリジンから導かれる基が特に好ましい。Aの環中の炭素以外の元素の位置は特に限定されない。

[0035] Aとしてはフェニレン基であることがより好ましい。

R¹は、上記群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁~C₆アルキル基、上記群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基、上記群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基または水素原子を示す。

[0036] ここで、R¹が「上記群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁~C₆アルキル基」である場合のC₁~C₆アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基またはイソブチル基が好ましい。

C₁~C₆アルキル基の置換基としてのハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子または臭素原子が好ましく、C₁~C₆アルキル基に対して同一または異なる

るハロゲン原子が複数個置換していてもよく、置換する場合の置換数は1～3個であることが好ましい。

[0037] $C_1 \sim C_6$ アルキル基の置換基としての $-NR^A R^B$ および $-CONR^A R^B$ （ここで、 R^A および R^B はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または水素原子を示すか、 R^A と R^B が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。）は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基またはハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基であることが好ましく、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基または $C_1 \sim C_6$ アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基であることがより好ましく、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基がさらに好ましく、アミノ基、カルバモイル基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、モノメチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、モノエチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、モノエチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基またはメチルエチルカルバモイル基であることが特に好ましい。

[0038] $C_1 \sim C_6$ アルキル基の置換基としての $-OR^C$ （ここで、 R^C は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基、または水素原子を示す。）は、 R^C が $C_1 \sim C_6$ アルキル基、3～7員のヘテロシクロアルキル基または水素原

子であることが好ましく、 R^o が $C_1 \sim C_3$ アルキル基、テトラヒドロピラニル基または水素原子であることがさらに好ましい。

$C_1 \sim C_6$ アルキル基の置換基としての「ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基およびハロゲン原子から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基」としては、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基およびハロゲン原子から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいフェニル基が好ましく、1～3個のハロゲン原子および水酸基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、オキソ基および1～3個のハロゲン原子から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいフェニル基が好ましく、無置換、1～3個のハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基で置換されたフェニル基がより好ましい。

[0039] $C_1 \sim C_6$ アルキル基の置換基としての「ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「ヘテロアリール基」としては、窒素原子を含むヘテロアリール基が好ましく、「ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基」としては、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいピリジニル基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子か

ら選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいピリミジニル基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいピラジニル基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいピリダジニル基、または、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいチオフェニル基が好ましく、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいピリジニル基が特に好ましい。各ヘテロアリール基の $C_1 \sim C_6$ アルキル基への結合位置は限定されないが、ピリジニル基の場合 2 位の位で結合することが好ましく、ピリミジニル基の場合 2 位の位で結合することが好ましく、ピラジニル基の場合 2 位の位で結合することが好ましく、ピリダジニル基の場合 3 位の位で結合することが好ましく、チオフェニル基の場合 2 位の位で結合することが好ましい。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基の置換基としての「ハロゲン原子および水酸基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基」としては、無置換のピリジニル基、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基が置換したピリジニル基またはハロゲン原子が置換したピリジニル基が特に好ましい。

[0040] $C_1 \sim C_6$ アルキル基の置換基としての「ハロゲン原子および水酸基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、

C₁～C₆アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のシクロアルキル基」としては、無置換の3～7員のシクロアルキル基、ハロゲン原子が複数個置換した3～7員のシクロアルキル基が好ましく、無置換の3～7員のシクロアルキル基がさらに好ましい。

[0041] C₁～C₆アルキル基の置換基としての「ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基」としては、無置換、あるいは、C₁～C₆アルキル基もしくはオキソ基が置換した3～7員のヘテロシクロアルキル基が好ましく、ここで「3～7員のヘテロシクロアルキル基」としては、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基、ジオキサニル基、オキセタニル基が好ましく、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基がより好ましい。各ヘテロシクロアルキル基のC₁～C₆アルキル基への結合位置は限定されないが、ジオキサニル基の場合2位の位で結合することが好ましく、テトラヒドロフラニル基の場合2位の位で結合することが好ましく、ピロリジニル基の場合2位の位で結合することが好ましい。

[0042] R¹が、「上記群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基」である場合の「アリール基」としては、フェニル基が好ましい。フェニル基の置換基としては、フッ素原子、塩素原子および水酸基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、水酸基、フッ素原子または塩素原子が好ましい。R¹が、「上記群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基」である場合の「ヘテロアリール基」としては、窒素原子を含むヘテロアリール基が好ましく、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基またはピラジニル基がより好ましく、ピリジニル基が特に好ましい。

。ヘテロアリール基の置換基としては、フッ素原子、塩素原子および水酸基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ基、水酸基、フッ素原子または塩素原子が好ましい。

[0043] R^1 としては、1～3個のハロゲン原子で置換された $C_1\sim C_6$ アルキル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、ベンジル基、ベンゼン環が1～3個のハロゲン原子で置換されたベンジル基が特に好ましい。ここで、ハロゲン原子としては、フッ素原子であることがさらに好ましい。

[0044] R^2 は、上記群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1\sim C_6$ アルコキシ基、 $-\text{CONR}^A\text{R}^B$ （ここで、 R^A および R^B はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基、または水素原子を示すか、 R^A と R^B が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_6$ アルキル基、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。）、上記群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルキル基、上記群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいフェニル基または上記群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基または水素原子を示す。

R^2 が、「上記群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基」である場合の好ましい範囲等は、上記 R^1 における「上記群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基」と同義であるが、 R^2 が「上記群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基」である場合には、無置換の $C_1\sim C_6$ アルキル基であることがより好ましい。

[0045] R^2 が、「ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1\sim C_6$ アルコキシ基」である場合、無置換の $C_1\sim C_6$

アルコキシ基が好ましく、メトキシ基またはエトキシ基がより好ましい。

[0046] R^2 が、「 $-\text{CONR}^A\text{R}^B$ （ここで、 R^A および R^B はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基、または水素原子を示すか、 R^A と R^B が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_6$ アルキル基、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。）」である場合、 R^A および R^B はそれぞれ独立して、無置換の $C_1\sim C_6$ アルキル基または水素原子であるか、あるいは、 R^A と R^B が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_6$ アルキル基、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～6員のヘテロシクロアルキル基を形成することが好ましく、ここで、「3～6員のヘテロシクロアルキル基」としては、ピロリジニル基、モルホリノ基、アゼチジニル基が好適である。

R^2 が、「上記群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルキル基」である場合の「シクロアルキル基」は、シクロプロピル基、シクロヘキシル基が好ましく、ここで R^2 としては、無置換のシクロヘキシル基が好ましい。

[0047] R^2 が、「上記群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいフェニル基」である場合のフェニル基の置換基としては、 $C_1\sim C_6$ アルキル基、フッ素原子、塩素原子および臭素原子から選ばれる1～3個の基が好ましい。

[0048] R^2 が、「上記群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基」である場合の「ヘテロアリール基」としては、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チオフェニル基、フラニル基、オキサジアゾリル基が好ましく、ピリジニル基、チオフェニル基、オキサジアゾリル基がより好ましい。ヘテロアリール基に置換する

置換基としては、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、フッ素原子、塩素原子および臭素原子から選ばれる1～3個の基が好ましい。

[0049] R^2 としては、1～3個のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基およびハロゲン原子から選ばれる1～3個の基で置換されたフェニル基、無置換のフェニル基、水素原子、メチル基、メトキシ基が好ましい。無置換のフェニル基、1～3個のフッ素原子で置換されたフェニル基がさらに好ましい。

[0050] R^3 は、A上の置換基であって（ n は0～4の整数を示し、 n が2以上である場合の R^3 は、互いに同一でも異なってもよい。）、群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、ハロゲン原子または水酸基を示す。

[0051] R^3 が、「上記群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基」である場合の好ましい範囲等は、上記 R^1 における「上記群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基」と同義であるが、 R^3 が「上記群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基」である場合には、1～3個のフッ素原子、塩素原子、臭素原子または水酸基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基であることが好ましく、無置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル基であることがより好ましい。

[0052] R^3 が、「ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」である場合、1～3個のフッ素原子、塩素原子、臭素原子または水酸基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基であることが好ましく、無置換の $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基であることがより好ましい。

[0053] R^3 が、「ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換

基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基である場合、1～3個のフッ素原子、塩素原子、臭素原子または水酸基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキルチオ基であることが好ましく、無置換の $C_1 \sim C_3$ アルキルチオ基であることがより好ましい。

[0054] R^3 が、「ハロゲン原子」である場合、フッ素原子、塩素原子または臭素原子であることが好ましい。

[0055] R^3 としては、 n が0～3であることが好ましく、 n が0または1であることがより好ましく、 n が0であることがさらに好ましく、 n が1～3である場合、 R^3 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基であることがさらに好ましい。

R^5 は、群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $-OR^c$ （ここで、 R^c は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基、または水素原子を示す。）、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基または水素原子を示す。

[0056] R^5 が、「上記群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基」である場合の好ましい範囲等は、上記 R^1 における「上記群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基」と同義であるが、無置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル基、1～3個のハロゲン原子が置換した $C_1 \sim C_6$ アルキル基が好ましく、無置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル基がより好ましい。

[0057] R^5 が、「 $-OR^c$ （ここで、 R^c は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロ

アルキル基、または水素原子を示す。)」である場合、水素原子、無置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基または 1 ～ 3 個のハロゲン原子が置換した $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基が好ましく、無置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基がより好ましい。

R^5 が、「ハロゲン原子および水酸基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基」である場合、無置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基が好ましい。

[0058] R^5 としては、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基または水素原子が好ましく、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基または水素原子がより好ましい。

R^6 は、水素原子または群 1 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示す。

[0059] R^6 が、「上記群 1 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基」である場合の好ましい範囲等は、上記 R^1 における「上記群 1 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基」と同義であるが、無置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル基または 1 ～ 3 個のハロゲン原子が置換した $C_1 \sim C_6$ アルキル基が好ましく、無置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル基がより好ましい。

[0060] R^6 としては、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基または水素原子が好ましく、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基または水素原子がより好ましい。

W は $C - R^4$ または窒素原子を示し、ここで、 R^4 は、上記群 1 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、シクロヘテロアルキル基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、上記群 3 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルキル基、群 3 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、群 3 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、群 3 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルケニル基、群 3 から選ばれ

る 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基、群 3 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子または水素原子を示す。

[0061] R^4 が、「上記群 1 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基」である場合の好ましい範囲等は、上記 R^1 における「上記群 1 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基」と同義であるが、無置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル基、1 ～ 3 個のハロゲン原子が置換した $C_1 \sim C_6$ アルキル基が好ましく、無置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル基がより好ましい。

[0062] R^4 が、「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ヘテロシクロアルキル基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」である場合、無置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基または 1 ～ 3 個のハロゲン原子が置換した $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基が好ましく、無置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基が好ましい。

[0063] R^4 が、「上記群 3 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルキル基」である場合の「シクロアルキル基」としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基またはシクロヘキシル基が好ましく、 R^4 が、「上記群 3 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルケニル基」である場合の「シクロアルケニル基」としては、シクロペンテニル基またはシクロヘキセニル基が好ましく、 R^4 が、「上記群 3 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基」である場合の「ヘテロシクロアルキル基」としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルホルニル基が好ましく、 R^4 が、「上記群 3 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルケニル基」である場合の「ヘテロシクロアルケニル基」としては、テトラヒドロピリジル基またはジヒドロピラニル基が好ましく、 R^4 が、「上記群 3 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基」である場合のアリール基とし

ては、フェニル基が好ましく、 R^4 が、「上記群3から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基」である場合の「ヘテロアリール基」としては、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チオフェニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、フラニル基、オキサゾリル基またはトリアゾリル基が好ましい。

[0064] これらシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基またはヘテロアリール基に置換する置換基の個数は0～3個であることが好ましい。

これらシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基またはヘテロアリール基の置換基が、「上記群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基」である場合の好ましい範囲等は、上記 R^1 における「上記群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基」の場合と同義であるが、 $-OR^c$ （ここで、 R^c は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基、または水素原子を示す。）または置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基であることが好ましく、無置換のヘテロシクロアルキル基もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基または無置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル基がより好ましい。

これらシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基またはヘテロアリール基の置換基が、「 $C_1 \sim C_6$ アシル基」である場合は、アセチル基であることが好ましく、「ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基」である場合は、無置換の $C_1 \sim C_6$ ア

ルキルチオ基であることが好ましく、「 $-\text{CONR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ （ここで、 R^{A} および R^{B} はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、または水素原子を示すか、 R^{A} と R^{B} が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、ハロゲン原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。）」である場合は、 R^{A} および R^{B} はそれぞれ独立して、無置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基または水素原子であるか、あるいは、 R^{A} と R^{B} が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、ハロゲン原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～6員のヘテロシクロアルキル基を形成することが好ましく、ここで、「3～6員のヘテロシクロアルキル基」としては、ピロリジニル基、モルホリノ基、アゼチジニル基またはピペリジニル基が好適である。

これらシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基またはヘテロアリール基の置換基が、「 $-\text{OR}^{\text{C}}$ （ここで、 R^{C} は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基、ハロゲン原子、3～7員のヘテロシクロアルキル基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、ハロゲン原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基、または水素原子を示す。）」である場合、「 R^{C} 」は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基、ハロゲン原子、3～7員のヘテロシクロアルキル基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、または水素原子が好ましく、無置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基または $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基もしくは3～7員のヘテロシクロアルキル基で置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基がより好ましい。ここで、3～7員のヘテロシクロアルキル基としては、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、テ

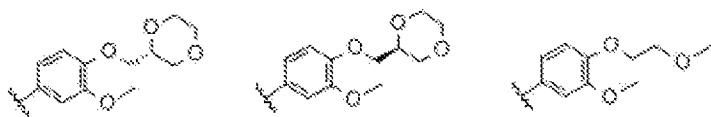
トラヒドロピラニル基、ジオキサニル基またはテトラヒドロフラニル基が好ましい。「R^c」としては、メチル基、エチル基、ジオキサニル基で置換されたメチル基、メトキシ基で置換されたエチル基が特に好ましい。

[0065] これらシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基またはヘテロアリール基の置換基が、「群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基」である場合、C₁~C₆アルキル基、C₁~C₆アルコキシ基、オキソ基、水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基が好ましく、C₁~C₆アルキル基、ハロゲン原子またはオキソ基で置換されたヘテロシクロアルキル基または無置換のヘテロシクロアルキル基がより好ましい。

[0066] R⁴が、「ハロゲン原子」である場合、フッ素原子、塩素原子または臭素原子であることが好ましい。

[0067] R⁴としては、1~3個のC₁~C₆アルコキシ基で置換されたフェニル基、1~3個のC₁~C₆アルキル基で置換された5員もしくは6員の含窒素ヘテロアリール基または下記群

[0068] [化4]



[0069] で表されるいずれかの基であることが好ましい。ここで、含窒素ヘテロアリール基としては、ピリジル基またはピラゾリル基が好ましい。

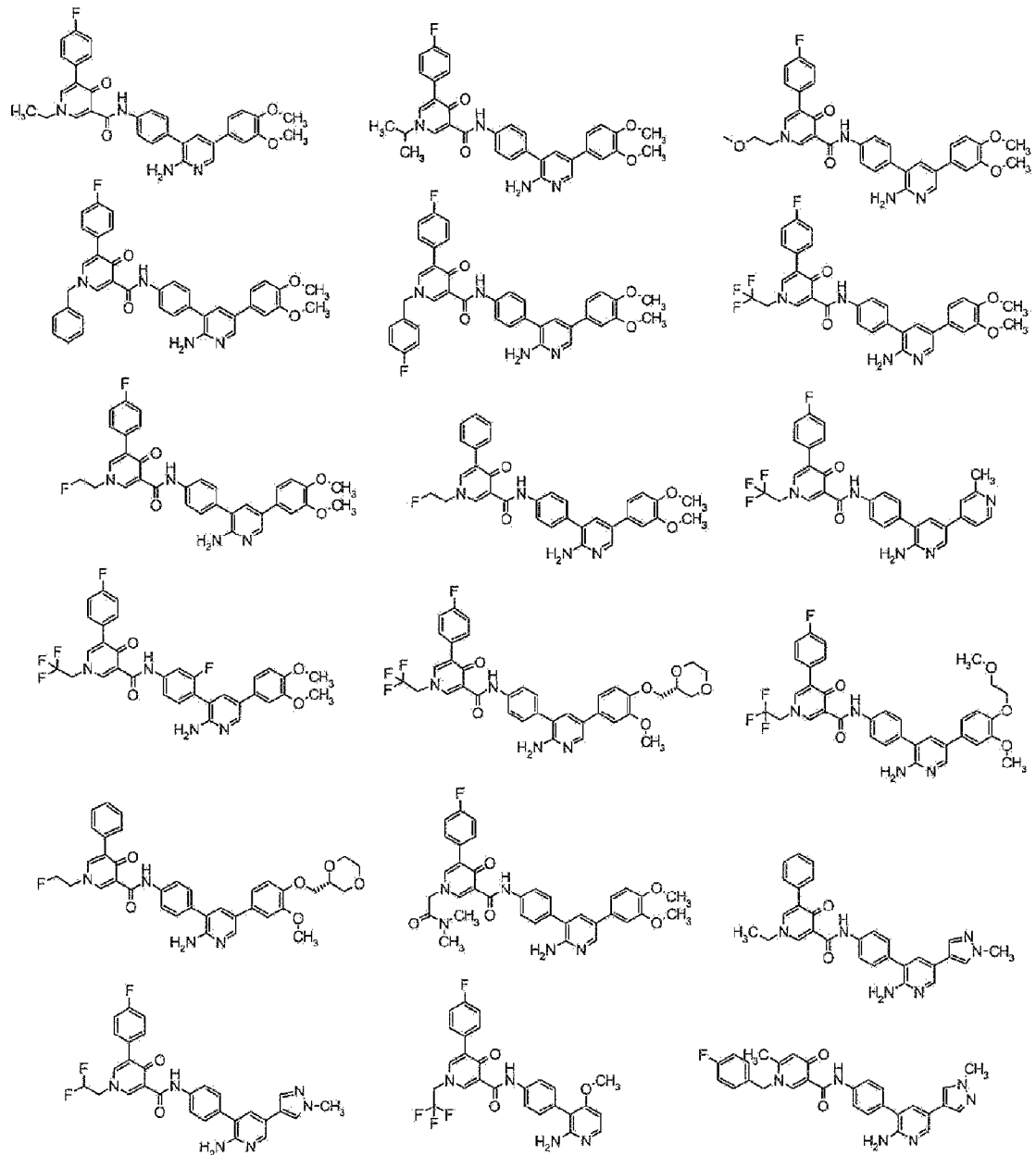
WはC-R⁴であることがより好ましい。

XはCHまたは窒素原子を示し、CHであることがより好ましい。

[0070] 本発明の一般式(1)で表される化合物は、さらに、次の群から選ばれる1の化合物であることが好ましい。

[0071]

[化5]



[0072] 本発明の式（１）で表される化合物には、立体異性体あるいは不斉炭素原子に由来する光学異性体が存在することもあるが、これらの立体異性体、光学異性体およびこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

[0073] 本発明の一般式（１）で表される化合物が、アミノ基等の塩基性基を有する場合、所望により医薬的に許容される塩とすることができる。そのような塩としては、例えば塩酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸

塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリースルホン酸塩；ギ酸、酢酸、りんご酸、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蓚酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びオルニチン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩；を挙げることができ、ハロゲン化水素酸塩及び有機酸塩が好ましい。

[0074] 本発明の一般式（１）で表される化合物が、カルボキシ基等の酸性基を有する場合、一般的に塩基付加塩を形成することが可能である。医薬的に許容される塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジル-N-(2-フェニルエトキシ)アミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩等の有機アミン塩、等を挙げることができる。

[0075] 本発明の一般式（１）で表される化合物またはその塩は、遊離体もしくは溶媒和物として存在することもある。空気中の水分を吸収すること等により水和物として存在することもある。溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物（一水和物、二水和物等）、エタノール和物等が好ましい。また、一般式（１）で表される本発明化合物中に窒素原子が存在する場合にはN-オキシド体となってもよく、これら溶媒和物及びN-オキシド体も本発明の範囲に含まれる。

[0076] 本発明の一般式（１）で表される化合物は、置換基の種類や組み合わせによって、シス体、トランス体等の幾何異性体、互変異性体又はd体、l体等の光学異性体等の各種異性体が存在し得るが、本発明の化合物は、特に限定

していない場合はそれら全ての異性体、立体異性体及びいずれの比率のこれら異性体及び立体異性体混合物をも包含するものである。

[0077] 本発明の一般式（１）で表される化合物は、構成する原子の一つまたは複数で非天然の比率の原子同位体を含むこともある。原子同位体としては、例えば、重水素（ ^2H ）、トリチウム（ ^3H ）、ヨウ素－１２５、（ ^{125}I ）または炭素－１４（ ^{14}C ）などが挙げられる。これらの化合物は、治療又は予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、及び診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。一般式（１）で表される化合物のすべての同位体変種は、放射性であるかどうかにかかわらず、本発明の範囲内に含まれる。

[0078] また、本発明は、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明の医薬組成物の有効成分である化合物（１）に変換される化合物、すなわち、酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（１）に変化される化合物又は胃酸等により加水分解等を起こして化合物（１）に変化される「医薬的に許容されるプロドラッグ化合物」も本発明に包含する。

[0079] 上記プロドラッグとしては、化合物（１）にアミノ基が存在する場合には、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、そのアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチルー２－オキソ－１，３－ジオキサレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等である）等を挙げることができ、化合物（１）に水酸基が存在する場合には、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、その水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等である。）等を挙げることができる。また、化合物（１）にカルボキシ基が存在する場合には、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、そのカルボキシ基がエチル エステル化、フェニル エステル化、カルボキシメチル エステル化、ジメチルアミノメチル エステ

ル化、ピバロイルオキシメチル エステル化、エトキシカルボニルオキシエチル エステル化、アミド化又はメチルアミド化された化合物等である。) 等が挙げられる。

[0080] 本発明の化合物のプロドラッグは公知の方法によって化合物(1)から製造することができる。また、本発明の化合物のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁～198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(1)に変化するものも含まれる。

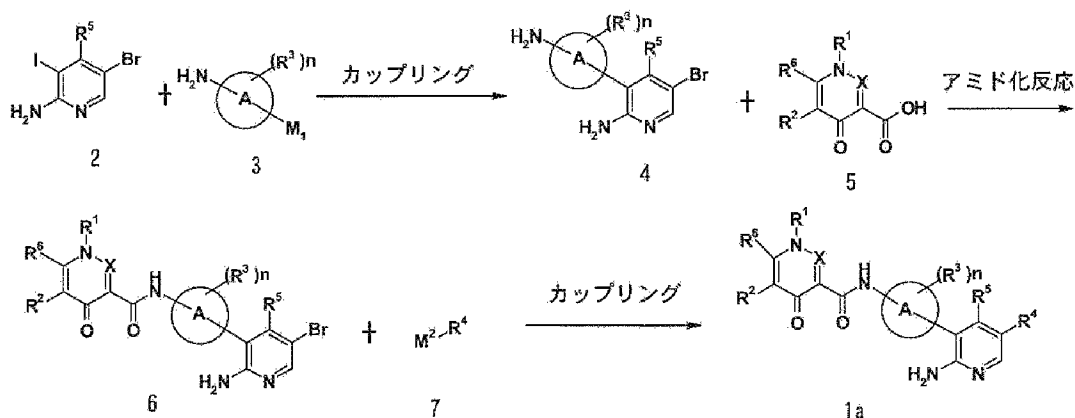
[0081] 次に、一般式(1)で表される化合物の代表的な製造法について説明する。本発明の化合物は種々の製造法により製造することができ、以下に示す製造法は一例であり、本発明はこれらに限定して解釈されるべきではない。なお、反応に際しては、必要に応じて置換基を適当な保護基で保護して行うことができ、保護基の種類は特に限定されない。

[0082] [式中、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R^A、R^B、WおよびXは前記と同義である。式中、M¹～M⁴はボロン酸もしくはボロン酸エステル、アルキルスズ等を示す。また、L¹～L³はハロゲン原子等を示す。]

式(1)で表される化合物のうち、以下に示す化合物 1a は、例えば下記反応式によって製造することが出来る。

[製造法 1]

[0083] [化6]



[0084] (1) 化合物2から化合物4への変換

化合物2から化合物4への変換は、化合物2とAを含む部分構造を有する化合物（例えば化合物3）との公知の有機化学的手法を用いたカップリング反応により行われる。

反応は、化合物2に対し、適当な有機ボロン酸、有機スズ、有機亜鉛、又は有機マグネシウム誘導体等（例えば化合物3）及び適当な遷移金属触媒（例えばパラジウム化合物等）存在下、必要に応じて有機塩基又は無機塩基（例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸三カリウム、ジイソプロピルエチルアミン等）、リガンド（例えばトリフェニルホスフィン等）及び公知の反応促進添加物（例えば塩化リチウム又はヨウ化銅等）を加えて行う。

上記カップリング反応において、溶媒は反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばN，N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、1，4-ジオキサン又は水等）又はそれらの混合溶媒を使用し、反応温度は0℃から300℃までが好ましく、室温から200℃（至適温度は80℃から100℃）がより好ましい。上記反応は、封管中又はマイクロウェーブ照射下で処理することによっても行うことができる。化合物2に対して有機ボロン酸等および塩基はそれぞれ1から過剰モル当量用いることが好ましく、有機ボロン酸等は1から1.5モル当量、塩基は1から5モル当量を用いることがより好ましい。反応時間は1分から60時間が好ましく、5分から24時間がより好ましい。

(2) 化合物4から化合物6への変換

化合物4から化合物6への変換は、化合物4に対して公知の有機化学的手法を用いてアミド化反応をさせることによって行われる。反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、又はN，N-ジメチルホルムアミド等）又はそれらの混合溶媒中で、-30℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは0℃から50℃においてN，N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、シア

ノリン酸ジエチル、（１－シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノ－モルホリノ－カルベニウム ヘキサフルオロホスフェート（COMU）、N, N, N', N'－テトラメチル－O－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウム ヘキサフルオロホスフェート（HATU）等の適当な縮合剤の存在下で別途合成したカルボン酸化合物５を反応させて実施する。

上記縮合剤は化合物４に対して過剰モル当量、好ましくは１から５モル当量を用いればよい。また、必要に応じて塩基（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン又は４－ジメチルアミノピリジン等）を加えて行っても良い。塩基の量としては触媒量あるいは過剰量を用いることができる。

反応時間は１０分から７２時間が好ましく、３０分から２４時間がより好ましい。また、必要に応じて公知の反応促進添加物（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール等）を用いて反応を行う。反応促進添加物の量としては、触媒量から過剰量を用いることができる。

また、化合物４に対して反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、又はN, N－ジメチルホルムアミド等）又はそれらの混合溶媒中で－３０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から１００℃において適当な塩基（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン又は４－ジメチルアミノピリジン等）の存在下、カルボン酸化合物５より導かれるカルボン酸ハロゲン化物を反応させて実施することもできる。塩基の量としては触媒量あるいは過剰量を用いることができる。反応時間は１０分から７２時間が好ましく、３０分から２４時間がより好ましい。

もしくは化合物４を酸性溶媒（例えばポリリン酸等）中、０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは１０℃から１２０℃においてカルボン酸化

合物5と反応させることによって実施することもできる。反応時間は10分から72時間が好ましく、30分から24時間がより好ましい。

[0085] (3) 化合物6から化合物1aへの変換

化合物6から化合物1aへの変換は、化合物6とR⁴を含む部分構造を有する化合物（例えば化合物7）との公知の有機化学的手法を用いたカップリング反応により行われる。(1)で述べたカップリング反応と同様の一般的なカップリング反応が適用できる。

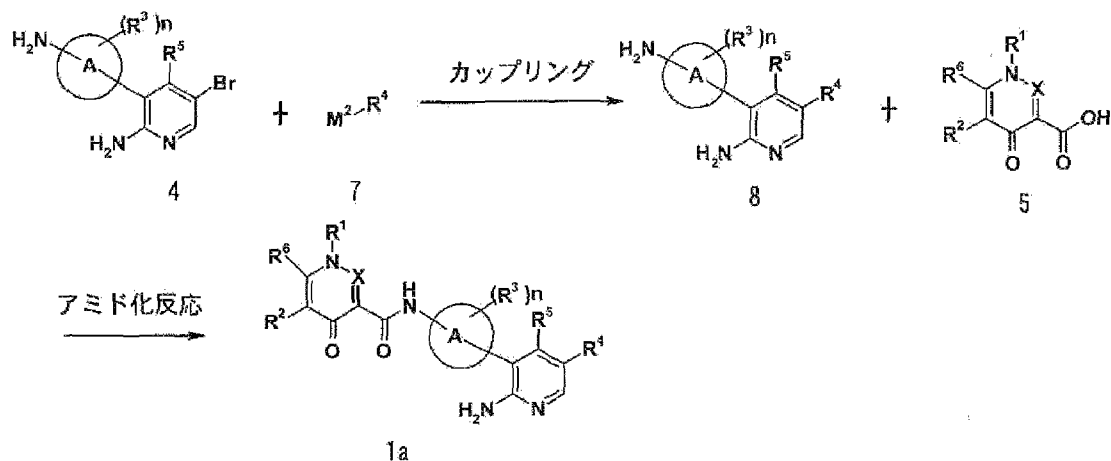
例えば、反応は、化合物6に対し、適当な有機ボロン酸、有機スズ、有機亜鉛、又は有機マグネシウム誘導体等（例えば化合物7）及び適当な遷移金属触媒（例えばパラジウム化合物等）存在下、必要に応じて有機塩基又は無機塩基（例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸三カリウム、ジイソプロピルエチルアミン等）、リガンド（例えばトリフェニルホスフィン等）及び公知の反応促進添加物（例えば塩化リチウム又はヨウ化銅等）を加えて行う。

上記カップリング反応において、溶媒は反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、1,4-ジオキサン、又は水等）又はそれらの混合溶媒を使用し、反応温度は0℃から300℃までが好ましく、室温から200℃（至適温度は80℃から120℃）がより好ましい。上記反応は、封管中又はマイクロウェーブ照射下で処理することによっても行うことができる。化合物6に対して有機ボロン酸等および塩基はそれぞれ1から過剰モル当量、好ましくは1から5モル当量を用いればよい。反応時間は1分から60時間が好ましく、5分から24時間がより好ましい。

[0086] [製造法2]

[0087]

[化7]



[0088] 上記〔製造法1〕の化合物4に対し、(2)のアミド化反応と(3)のカップリング反応の順序を入れ替えて反応させることによって1aの化合物を得ることができる。

[0089] (1) 化合物4から化合物8への変換

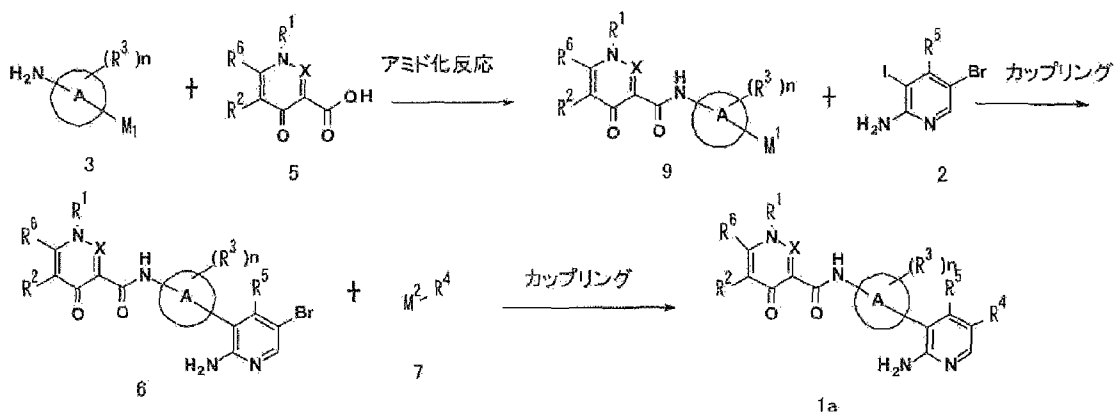
化合物4から化合物8への変換は、上記〔製造法1〕の(1)で記載した方法と同様の一般的なカップリング反応により行うことができる。

[0090] (2) 化合物8から化合物1aへの変換

化合物8および化合物5から化合物1aへの変換は、上記〔製造法1〕で記載した方法と同様の通常のアミド化反応により行うことができる。

[0091] 〔製造法3〕

[0092] [化8]



[0093] あらかじめ A を含む部分構造を有する化合物 9 を合成し、化合物 9 と化合物 2 のカップリング反応を経由するルートによっても化合物 1 a を得ることができる。

[0094] (1) 化合物 3 から化合物 9 への変換

化合物 3 および化合物 5 から化合物 9 への変換は、化合物 3 に対して公知の有機化学的手法を用いてアミド化反応をさせることによって行われる。反応の詳細は「製造法 1」で記載した方法 (2) (通常のアミド化反応) と同様である。

[0095] (2) 化合物 9 から化合物 6 への変換

化合物 2 および化合物 9 から化合物 6 への変換は、化合物 2 と A を含む部分構造を有する化合物 9 との公知の有機化学的反応を用いたカップリング反応により行われる。反応の詳細は「製造法 1」で記載した方法 (1) (一般的なカップリング反応) と同様である。

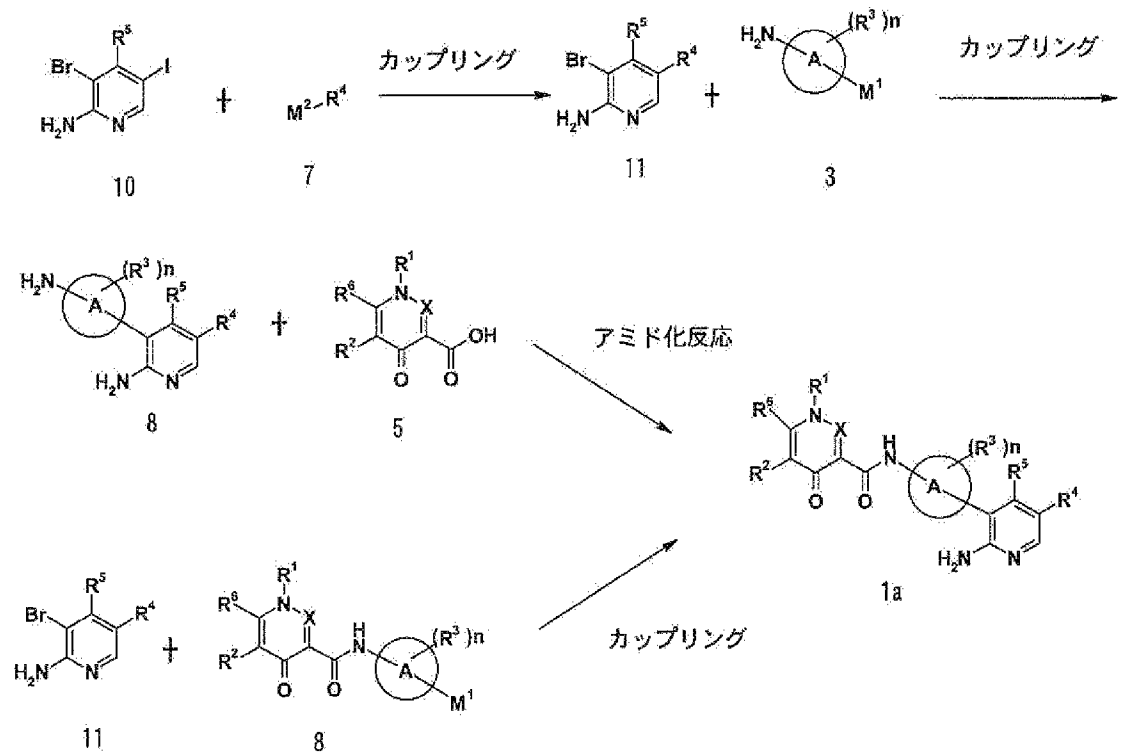
[0096] (3) 化合物 6 から化合物 1 a への変換

化合物 6 から化合物 1 a への変換は、「製造法 1」において示したとおりである。

[0097] 「製造法 4」

[0098]

[化9]



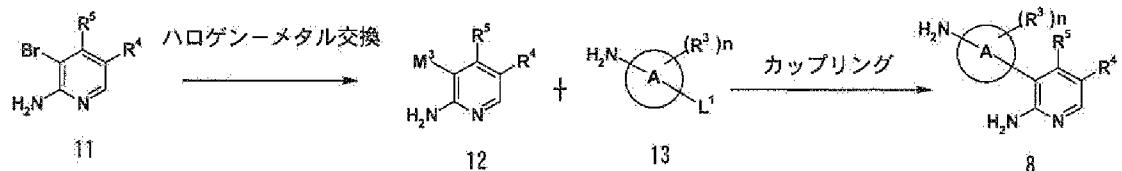
[0099] 化合物 10 を用いても化合物 1a を製造することができる。

反応の詳細は製造法 1 および 2 と同様で、各工程において化合物 3 および化合物 7 を使用する順番を入れかえればよい。

[0100] [製造法 4] の化合物 8 は、例えば下記反応式に従っても製造することができる。

[0101] [製造法 5]

[0102] [化10]



[0103] (1) 化合物 11 から化合物 12 への変換

化合物 11 から化合物 12 への変換は、化合物 11 に対し、公知の有機化学

的手法を用いてハロゲン－メタル交換反応を行う。例えば、化合物 1 1 に対し、適当なジボロン酸エステル、アルキルスズ化合物等および適当な遷移金属触媒（例えばパラジウム化合物等）存在下、必要に応じて有機又は無機塩基（例えば酢酸カリウム、炭酸ナトリウム、又はジイソプロピルエチルアミン等）、リガンド（例えばトリフェニルホスフィン等）及び公知の反応促進添加物（例えば塩化リチウム又はヨウ化銅等）を加えて行う。

上記カップリング反応において、溶媒は反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばN，N－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、1，4－ジオキサン又は水等）又はそれらの混合溶媒を使用し、反応温度は0℃から300℃までが好ましく、室温から200℃がより好ましい。上記反応は、封管中又はマイクロウェーブ照射下で処理することによっても行うことができる。化合物 1 1 に対してジボロン酸エステル等および塩基はそれぞれ1から過剰モル当量、好ましくは1から5モル当量を用いればよい。反応時間は1分から60時間が好ましく、5分から24時間がより好ましい。

[0104] （2）化合物 1 2 から化合物 8 への変換

化合物 1 2 から化合物 8 への変換は、化合物 1 2 と化合物 1 3 との公知の有機化学的手法を用いたカップリング反応により行われる。

例えば、化合物 1 2 に対し、化合物 1 3、適当な遷移金属触媒（例えばパラジウム化合物等）存在下、必要に応じて有機又は無機塩基（例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸三カリウム、ジイソプロピルエチルアミン等）、リガンド（例えばトリフェニルホスフィン等）及び公知の反応促進添加物（例えば塩化リチウム又はヨウ化銅等）を加えて行う。

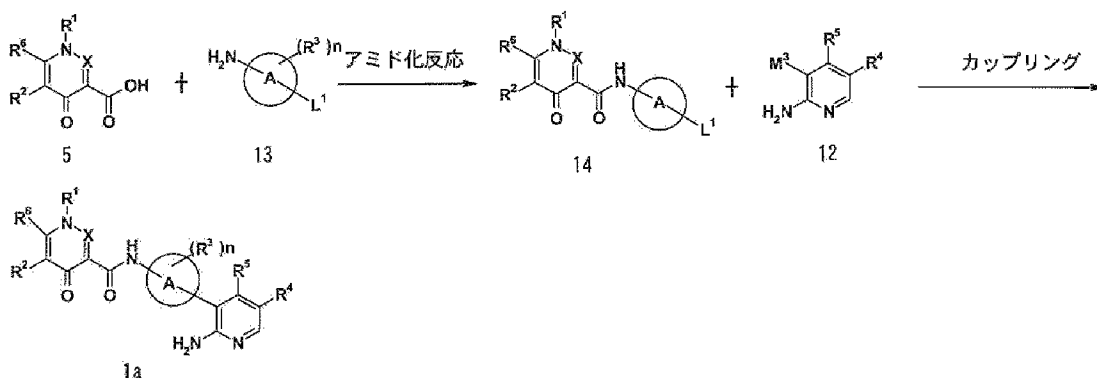
上記カップリング反応において、溶媒は反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばN，N－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、1，4－ジオキサン又は水等）又はそれらの混合溶媒を使用し、反応温度は0℃から300℃までが好ましく、室温から200℃（至適温度は80℃から100℃）がより好ましい。上記反応は、封管中又はマイクロウェーブ

照射下で処理することによっても行うことができる。化合物 1 2 に対して化合物 1 3 および塩基をそれぞれ 1 から過剰モル当量、好ましくは 1 から 5 モル当量を用いればよい。反応時間は 1 分から 60 時間が好ましく、5 分から 24 時間がより好ましい。

[0105] また、化合物 5 および化合物 1 3 より合成できる化合物 1 4 と前述の化合物 1 2 を経由しても化合物 1 a を製造できる。

[0106] [製造法 6]

[0107] [化11]

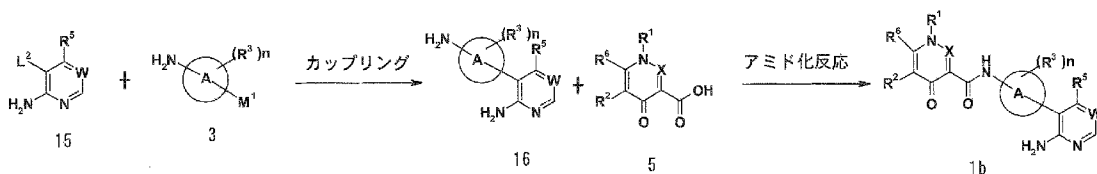


[0108] 反応の詳細は、製造法 5 と同様である。

[0109] 式 (1) で表される化合物のうち W が N もしくは CH の化合物 1 b に関しては、下記の [製造法 7] により製造することが出来る。

[製造法 7]

[0110] [化12]



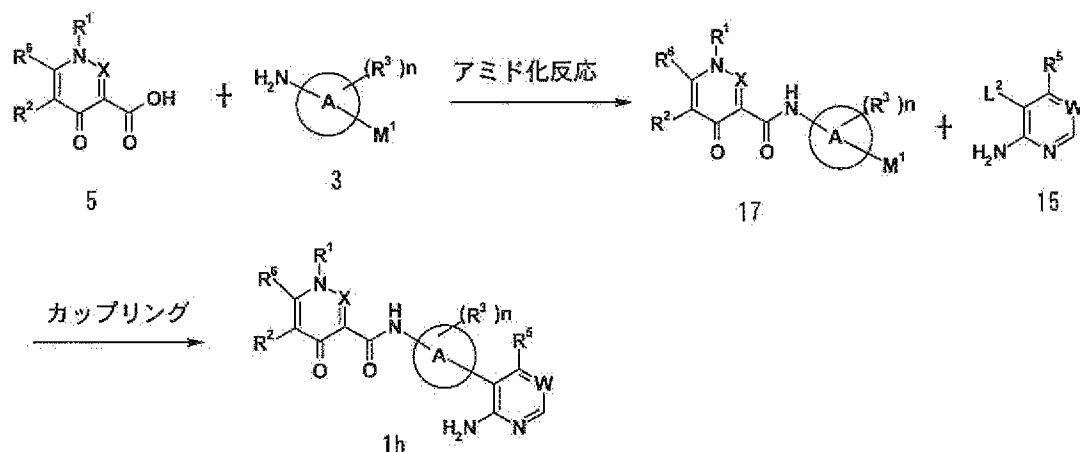
[0111] 化合物 1 5 から化合物 1 6 への変換は、[製造法 1] に記載の一般的なカップリング反応と同様の操作により行うことができる。

化合物 1 6 から化合物 1 b への変換は、[製造法 1] に記載の通常のアミド化反応と同様の操作により、行うことが出来る。

[0112] [製造法 8]

製造法 8 のように、化合物 1 b は〔製造法 7〕の反応の順番を入れ替えても、製造することができる。

[0113] [化13]

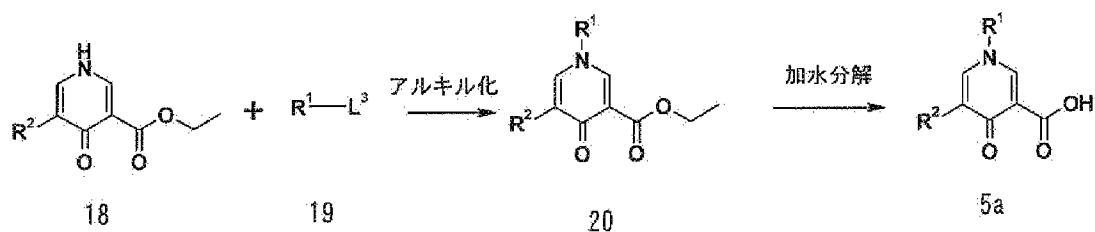


[0114] 反応の詳細は、〔製造法 7〕に記載した方法と同様である。

[0115] [製造法 9]

化合物 5 の中で以下に示す化合物 5 a は、市販、公知もしくは J. H e t e r o c y c l i c C h e m. 1980, 17, 359 や Chem. P h a r m. B u l l. 1995, 43, 450 などの既報の報告例を参考に合成することができる中間体 18 を用いて製造することができる。以下、 L^3 はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等を示す。

[0116] [化14]



[0117] (1) 化合物 18 から化合物 20 への変換

化合物 18 から化合物 20 への変換は、化合物 18 に公知の有機化学的手法を用いてアルキル化反応を行えばよい。例えば化合物 18 を反応に悪影響を

及ぼさない適当な溶媒（例えばN，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはアセトニトリル等）又はそれらの混合溶媒中で、有機又は無機塩基（炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム *tert*-ブトキシド又はトリエチルアミン等）存在下、0℃から300℃まで、好ましくは0℃から100℃において、R¹を含む部分構造を有する化合物19（例えばアルキルハライド化合物もしくはメタンスルホニルオキシアルキル化合物、トリフルオロメタンスルホニルオキシアルキル化合物、p-トルエンスルホニルオキシアルキル化合物等）で処理することによって行われる。化合物19および塩基は、化合物18に対してそれぞれ1から過剰モル当量、好ましくは1から5モル当量を用いればよい。反応時間は1分から72時間が好ましく、5分から24時間がより好ましい。

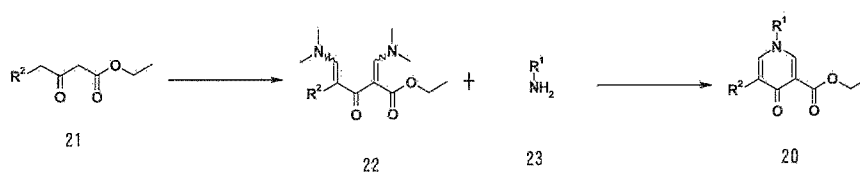
[0118] (2) 化合物20から化合物5aへの変換

化合物20から化合物5aへの変換は通常の加水分解反応を行えばよい。たとえば化合物20を反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばエタノール、プロパノール又は水など）又はそれらの混合溶媒中で、反応温度は0℃から200℃まで、好ましくは0℃から100℃において適当な酸（例えば硫酸、塩酸等）もしくはアルカリ（例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等）で処理することによって行われる。適当な酸もしくはアルカリは、化合物20に対して1から過剰モル当量を用いる。反応時間は1分から72時間が好ましく、5分から24時間がより好ましい。

[0119] [製造法10]

[製造法9]における化合物20はJ. Org. Chem. 1988, 53, 873などを参考に合成できるエステル化合物21を経由しても製造することもできる。

[0120] [化15]



[0121] (1) 化合物 21 から化合物 22 への変換

化合物 21 から化合物 22 への変換は、 R^2 を含む部分構造を有する化合物 21 を無溶媒もしくは反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばトルエン、キシレン、ジクロロメタン、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル等）又はそれらの混合溶媒中で、0℃から300℃まで、好ましくは0℃から130℃において、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールで処理することにより行われる。N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールは、化合物 21 に対して2から過剰モル当量を用いればよい。反応時間は1分から72時間が好ましく、5分から24時間がより好ましい。

[0122] (2) 化合物 22 から化合物 20 への変換

化合物 22 から化合物 20 への変換は、化合物 22 を反応に影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばトルエン、酢酸エチル、エタノール、1, 4-ジオキサン等）又はそれらの混合溶媒中で、0℃から300℃まで、好ましくは0℃から130℃において、 R^1 を含む部分構造を有する化合物 23 で処理することにより行われる。上記反応は必要に応じて、有機又は無機塩基（炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム *tert*-ブトキシド又はトリエチルアミン等）もしくは酸（酢酸、塩化水素、臭化水素、又は硫酸等）を加えて行う。化合物 23、塩基もしくは酸は、化合物 22 に対して1から過剰モル当量、好ましくは1から5モル当量を用いればよい。反応時間は1分から72時間が好ましく、5分から24時間がより好ましい。

また、[製造法 10] において、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールの代わりにオルトギ酸エステル類（オルトギ酸エチル等）を用いてもよい。

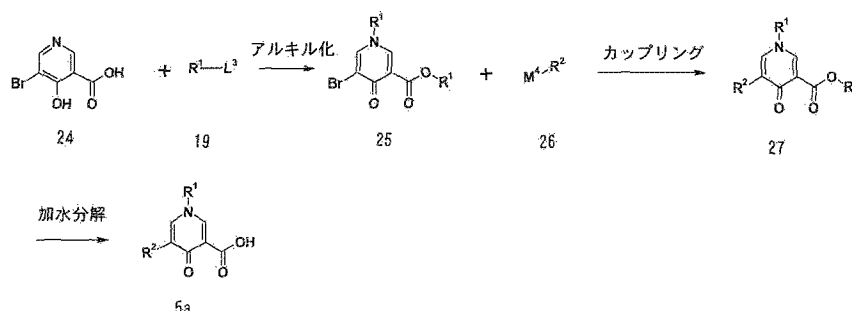
また、[製造法 10] において、 R^1 を含む部分構造を有する化合物 23 と酸との塩を用いても良い。

[0123] [製造法 11]

化合物 5a は J. Med. Chem. 2008, 51, 5330 において公

知の化合物 24 を用いて製造することもできる。

[0124] [化16]



[0125] (1) 化合物 24 から化合物 25 への変換

化合物 24 から化合物 25 への変換は、化合物 24 に対して公知の有機化学的手法を用いてアルキル化反応を行えばよい。例えば化合物 24 を反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えば N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1, 4-ジオキサン、又はアセトニトリル等）又はそれらの混合溶媒中で、有機又は無機塩基（炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム *tert*-ブトキシド又はトリエチルアミン等）存在下、0℃から 300℃まで、好ましくは 0℃から 100℃において、R¹を含む部分構造を有する化合物 19（例えばアルキルハライド化合物もしくはメタンスルホニルオキシアルキル化合物、トリフルオロメタンスルホニルオキシアルキル化合物、p-トルエンスルホニルオキシアルキル化合物等）で処理することによって行われる。化合物 24 に対して化合物 19 は 2 から過剰モル、好ましくは 2 から 10 モルを用いればよい。反応時間は 1 分から 72 時間が好ましく、5 分から 24 時間がより好ましい。

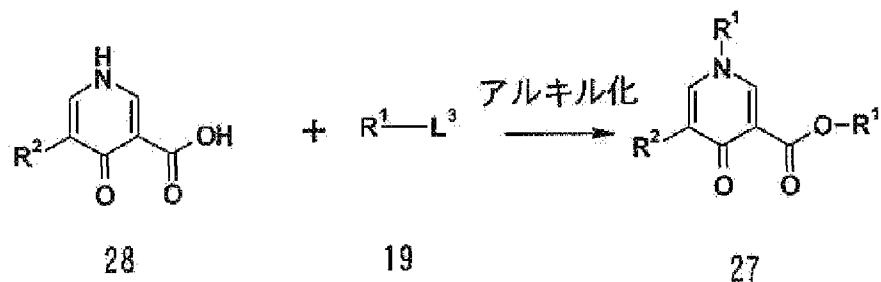
(2) 化合物 25 から化合物 27 への変換は、化合物 25 に対して、[製造法 1] に記載した一般的なカップリング反応と同様の操作を行えばよい。

(3) 化合物 27 から化合物 5a への変換は、化合物 27 に対して、[製造法 9] に記載した通常の加水分解反応と同様の操作を行えばよい。

[0126] [製造法 12]

[製造法 11] の化合物 27 は、カルボン酸化合物 28 より製造することもできる。

[0127] [化17]

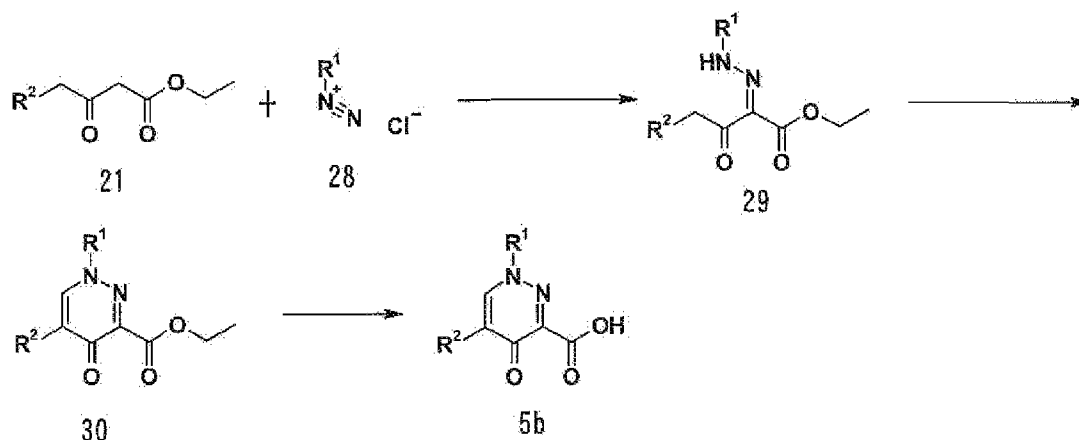


[0128] 化合物 28 および化合物 19 から化合物 27 への変換は、化合物 28 に対して、[製造法 11] – (1) で記載したアルキル化反応と同様の処理を行えばよい。

[0129] [製造法 13]

以下に示す化合物 5b の合成は、Tetrahedron, 1995, 51, 12745 の方法を参考に製造することができる。

[0130] [化18]



[0131] (1) 化合物 21 から化合物 29 への変換

化合物 21 から化合物 29 への反応は、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばアセトン、メタノール、エタノール、水等）又はそれらの混合溶媒中で、塩基（炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等）存在下、0℃から300℃まで、好ましくは0℃から100℃において、R¹を含む部分構造を有するジアゾ化合物 28 で処理することによって行われる。化合物 21 に対して化合物 28 は 1 から過剰モル当量、好ましくは 1 モル当量を用いればよい。反応時間は 1 分から 72 時間が好ましく、5 分から 24 時間が

より好ましい。

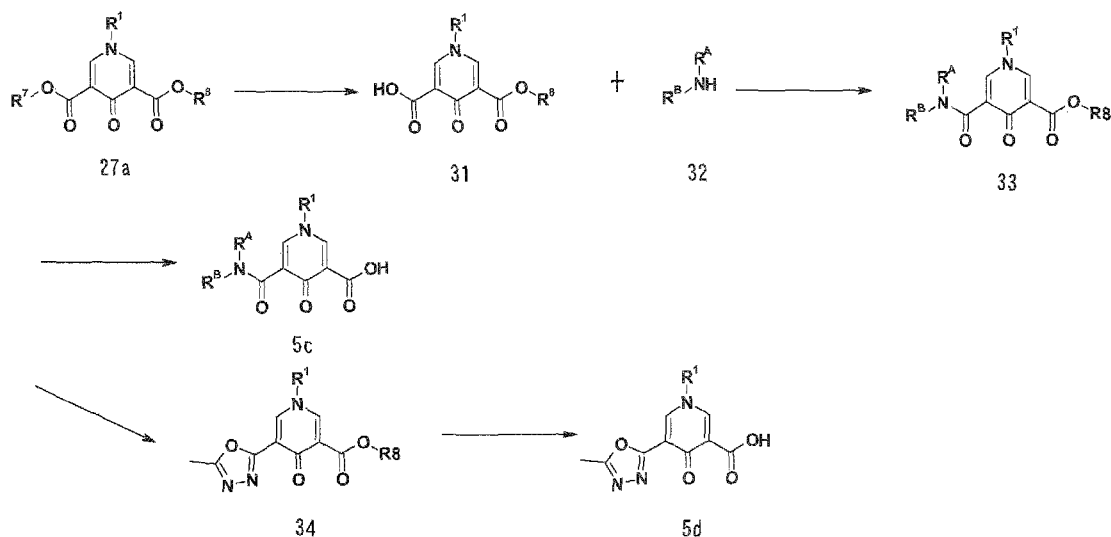
[0132] (2) 化合物 29 から化合物 30 への変換は、化合物 29 に対し、[製造法 10] に記載した方法と同様の操作を行えばよい。尚、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールは、化合物 29 に対して 1 から過剰モル当量を用いればよい。

[0133] (3) 化合物 30 から化合物 5b への変換は、化合物 29 に対し、[製造法 9] に記載した通常の加水分解反応と同様の操作を行えばよい。

[0134] [製造法 14]

以下に示す化合物 5c および 5d の合成は、[製造法 11] によって合成できる化合物 27 のうちでも、下記に示すようなカルボン酸エステルを含む部分構造を有する化合物 27a を用いて製造することができる。以下、 R^7 、 R^8 はメチル基、エチル基、tert-ブチル基等を示す。

[0135] [化19]



[0136] (1) 化合物 27a から化合物 31 への変換は、化合物 27a に対し、[製造法 9] に記載した加水分解反応と同様の操作を行えばよい。

(2) 化合物 31 から化合物 33 への変換は、化合物 31 に対し、[製造法 1] に記載した通常のアミド化反応と同様の操作を行えばよい。

(3) 化合物 33 から化合物 34 への変換は、例えば Tetrahedron Letters (2006), 47, 511などを参考に、化合物 33

に対して一般的なオキサジアゾール化の反応条件を用いることで合成することができる。化合物 33 を反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）又はそれらの混合溶媒中で、塩基（ジイソプロピルエチルアミン、又はトリエチルアミン等）存在下、0℃から300℃まで、好ましくは0℃から100℃において、ヘキサクロロエタン、トリフェニルホスフィンで処理することによって行われる。塩基、ヘキサクロロエタンおよびトリフェニルホスフィンは、化合物 33 に対してそれぞれ1から過剰モル当量、好ましくは1から5モル当量を用いればよい。反応時間は1分から72時間がこのましく、5分から24時間がより好ましい。

（4）化合物 33 から化合物 5 c への変換は、化合物 33 に対し、〔製造法 9〕に記載した加水分解反応と同様の操作を行えばよい。

（5）化合物 34 から化合物 5 d への変換は、アルカリ加水分解反応により行うことができる。たとえば化合物 34 を反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばエタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン又は水など）又はそれらの混合溶媒中で、反応温度は0℃から200℃まで、好ましくは室温から150℃において適当なアルカリ（例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等）で処理することによって行われる。適当なアルカリは、化合物 34 に対して1から過剰モル当量を用いる。反応時間は1分から72時間が好ましく、5分から24時間がより好ましい。

[0137] 製造原料 2、10もしくは15に関しては、市販もしくは公知の方法に従って合成できる。

製造原料 3 に関しては、市販もしくは公知、たとえば文献（*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, 17, 5406等）記載の方法に従って合成できる。

製造原料 7 に関しては、市販もしくは公知、または参考例記載の方法に従って合成できる。

製造原料 18、28、21、27 a に関しては、市販もしくは公知、または

参考例記載の方法により合成できる。

製造原料 19 に関しては、市販もしくは公知の方法に従って合成できる。

[0138] 前述のとおり、Gas6/Axl シグナル伝達系は、細胞生存 (cell survival)、細胞分裂、自食作用 (autophagy)、細胞運動 (migration)、血管新生、血小板凝集、NK 細胞分化等、多様な細胞性応答を調節していることが報告されていることから (非特許文献 2)、Axl 阻害剤は、Axl キナーゼ機能亢進を原因とする疾患、Axl キナーゼ機能亢進と関連する疾患、および/または Axl キナーゼ機能亢進を伴う疾患の治療のために有用である。

[0139] Axl キナーゼ機能亢進を原因とする疾患、Axl キナーゼ機能亢進と関連する疾患、Axl キナーゼ機能亢進を伴う疾患としては、Axl の遺伝子および/または蛋白質の過剰発現がみられる組織を有する疾患、Axl のリン酸化活性の上昇がみられる組織を有する疾患等が挙げられる。

[0140] 上記疾患の例としては、例えば、過剰増殖性疾患が挙げられ、過剰増殖性疾患の例としては、子宮内膜増殖症、トロニン誘導血管平滑筋細胞 (VSMC) 増殖良性腫瘍、悪性腫瘍 (癌)、急性及び慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症等が挙げられるがこれらに限定されない。

[0141] さらに、Axl は、免疫 (非特許文献 12)、血小板機能 (非特許文献 13)、精子形成 (非特許文献 14)、血管石灰化 (非特許文献 15)、(非特許文献 16) および種々の腎臓疾患、慢性同種移植拒絶反応 (非特許文献 17) において役割を有することも示されており、Axl 阻害剤は血管疾患 (血栓症、アテローム性動脈硬化症及び再狭窄を含むがそれらに限定されるものではない。) および無秩序な血管形成が重大である疾患 (糖尿病性網膜症、網膜症、乾癬、関節リウマチ、粥腫、カポジ肉腫及び血管腫を含むがそれらに限定されるものではない。) 等、多数の疾患の治療に有用である。

[0142] 本発明の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶は Axl を阻害するので、上記に記載した疾患の治療に有用である。

より好ましくは、本発明の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶は各

種癌の治療に有用である。癌としては、例えば、乳癌、結腸癌、前立腺癌、肺癌、胃癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、子宮体癌、腎癌、肝細胞癌、甲状腺癌、食道癌、扁平上皮癌、白血病、骨肉腫、メラノーマ、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、卵巣癌、頭頸部癌、睾丸腫瘍、大腸癌、血液癌、網膜芽細胞腫、膵臓癌等が挙げられるが、これらの癌に限定されない。

癌と A x 1 との関係については、増殖阻害、転移・運動 (m i g r a t i o n) ・浸潤 (i n v a s i o n) 阻害、薬剤耐性解除の観点から各種報告がなされている。

A x 1 のドミナントネガティブ変異体は脳腫瘍の増殖を抑制したことが報告されている (Vajkoczy et al., PNAS 2006, 103, 5799) 。グリオブラストーマ患者由来組織において A x 1 の発現や A x 1 / G a s 6 共発現がみられる場合、腫瘍増殖が顕著に早く進み、患者生存期間が短いことが報告されている (Hutterer et al., Clin Cancer Res 2008, 14, 130) 。A x 1 の s h R N A が乳癌細胞の増殖を抑制したことが報告されている (Yi-Xiang et al., Cancer Res 2008, 68, 1905) 。これらの報告から、A x 1 阻害剤が癌における細胞増殖阻害に有用であることが明らかである。

- [0143] 一方で、A x 1 のドミナントネガティブ変異体が細胞の運動 (m i g r a t i o n) および浸潤 (i n v a s i o n) を阻害したことが報告されている (Zhang et al., Cancer Res 2008 68, 1905, Vajkoczy et al., PNAS 2006, 103, 5799, Holland et al., Cancer Res 2005, 65, 9294) 。A x 1 - s h R N A が i n v i v o で転移を抑制したことが報告されている (Li et al., oncogene 2009, 28, 3442) 。抗 A x 1 抗体、s i R N A がマウスモデルで腫瘍増殖と転移を抑制したことが報告されている (Li et al., Oncogene 2009 28, 3442, Ye et al., Oncogene 2010, 29, 5254) 。A x 1 が細胞の浸潤 (i n v a s i o n) を促進することが報告されている (Tai et al., Oncogene 2008, 27, 4044) 。A x 1 阻害剤である R - 4 2 8 が転移性乳癌の拡散モデルを阻害したことが報告されている (Holland et al., Cancer Res 2010, 70, 1544) 。A x 1 抗体、A x 1 の s h R N A および A x 1 阻害剤 N A

80×1が乳癌細胞の移動や浸潤 (invasion) を阻害したことが報告されている (Yi-Xiang et al., Cancer Res 2008, 68 1905)。その他、前立腺癌、脾臓癌、転移性卵巣癌、胸腺癌等の転移や悪性化にAx1が関与することが複数報告されている。これらの報告から、Ax1阻害剤が、癌の転移、細胞の運動 (migration)、浸潤 (invasion) の抑制、治療、予防等に有用であることが明らかである。

[0144] また、Ax1阻害剤が胃癌におけるイマチニブ耐性を解除したことが報告されている (Mahadevan et al., Oncogene 2007, 26, 3909)。ドキソルビシン、VP16、シスプラチン等の化学療法剤耐性において、Ax1が誘導されることが急性骨髄性白血病で示されている (Hong et al., Cancer Letters 2008, 268, 314)。HER-2陽性乳癌細胞におけるラパチニブ耐性においてAx1の活性化が見られることが報告されている (Liu et al., Cancer Res 2009, 69, 6871)。Ax1がPLX4032 (vemurafenib) 耐性機構に関与することが報告されている (Johannessen et al., Nature 2010, 468, 968)。その他、temozolomide、カルボプラチン、ビンクリスチン耐性にAx1が関与することが報告されている (AK Keeating et al., Mol Cancer Ther 2010, 9(5), 1298)。これらの報告から、Ax1阻害剤が、薬剤耐性の解除、例えば、各種抗癌剤に対する耐性の解除に有用であることが明らかである。

[0145] さらに、Ax1は腎臓の繊維化、糖尿病性腎症等の腎疾患に関与することが報告されており (特表2005-517412)、Ax1阻害剤が上記腎疾患、その他、特発性肺線維症等の繊維化疾患の治療に有用であることが明らかである。

[0146] 化合物のAx1阻害活性は、例えば、本願の試験例に記載した方法により測定することができるが、これに限定されない。

[0147] 本発明の別の態様は、N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジ

ヒドロピリジン-3-カルボキサミド（以下、本明細書において、化合物（１）と記載する場合がある。）またはその塩、このましくは、N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩である。

さらに、本発明の別の態様は、N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩の結晶である。

ここで、結晶とは、その内部構造が三次元的に構成原子（またはその集団）の規則正しい繰り返しでできている固体をいい、そのような規則正しい内部構造を持たない無定形固体とは区別される。

[0148] さらに、化合物（１）の塩としては、実施例のいずれかが挙げられ、化合物（１）またはその塩は、遊離体もしくは溶媒和物として存在することもある。空気中の水分を吸収すること等により水和物として存在することもある。溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物（一水和物、二水和物等）、エタノール和物、2-プロパノール和物等が挙げられる。

[0149] 同じ化合物の結晶であっても、結晶化の条件によって、複数の異なる内部構造及び物理化学的性質を有する結晶（結晶多形）が生成することがあるが、本発明の結晶は、これら結晶多形のいずれであってもよく、2以上の結晶多形の混合物であってもよい。

[0150] 本発明の結晶は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、付着水が付く場合や通常の大気条件下において25乃至150℃に加熱すること等により、水和物を形成する場合がある。さらには、本発明の結晶は付着残留溶媒または溶媒和物中に、結晶化時の溶媒を含む場合もある。

[0151] 本明細書において、本発明の結晶を粉末X線回折のデータに基づき表すこ

とがあるが、粉末X線回折は、通常、当該分野において用いられる手法により測定・解析を行えばよく、例えば、実施例に記載の方法により行うことができる。また、一般に、水和物や脱水物は結晶水の着脱によって、その格子定数が変化し、粉末X線回折における回折角（ 2θ ）に変化を与えることがある。また、ピークの強度は、結晶の成長面等の違い（晶癖）等によって変化することもある。従って、本発明の結晶を粉末X線回折のデータに基づき表した場合、粉末X線回折におけるピークの回折角および粉末X線回折パターンが一致する結晶のほか、それらから得られる水和物および脱水物も本発明の範囲に包含される。

[0152] 本発明の結晶の1つの好適な形態は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図1に示す粉末X線回折パターンを有する結晶である。また、本結晶は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 7.44$ 、 10.00 、 13.48 、 14.86 、 16.10 、 19.30 、 20.30 、 22.62 、 23.02 、 23.70 、 24.54 、 25.92 、 28.46 に特徴的ピークを示す結晶である。

[0153] 本発明の結晶の別の1つの好適な形態は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図2に示す粉末X線回折パターンを有する結晶である。また、本結晶は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 4.32$ 、 9.10 、 15.52 、 18.32 、 18.54 、 19.22 、 20.54 、 20.70 、 23.54 、 24.14 、 25.34 、 27.02 に特徴的ピークを示す結晶である。

[0154] 本発明の結晶の別の1つの好適な形態は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図3に示す粉末X線回折パターンを有する結晶である。また、本結晶は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図にお

いて、回折角度 $2\theta = 13.86$ 、 15.04 、 19.76 、 20.58 、 22.26 、 22.58 、 23.82 、 24.10 、 24.36 、 24.88 に特徴的ピークを示す結晶である。

[0155] 本発明の結晶の別の1つの好適な形態は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図4に示す粉末X線回折パターンを有する結晶である。また、本結晶は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 5.34$ 、 7.22 、 8.20 、 11.68 、 14.54 、 15.74 、 17.54 、 23.24 、 23.72 、 25.12 、 26.16 に特徴的ピークを示す結晶である。

[0156] 本発明の結晶の別の1つの好適な形態は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図5に示す粉末X線回折パターンを有する結晶である。また、本結晶は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 11.02$ 、 11.86 、 15.56 、 18.20 、 22.12 、 24.70 、 25.80 、 26.04 、 26.26 、 28.62 に特徴的ピークを示す結晶である。

[0157] 本発明の結晶の別の1つの好適な形態は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図6に示す粉末X線回折パターンを有する結晶である。また、本結晶は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 3.58$ 、 4.56 、 6.60 、 6.72 、 7.20 、 9.62 、 10.28 、 13.06 、 24.52 に特徴的ピークを示す結晶である。

[0158] 本発明の結晶の別の1つの好適な形態は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図7に示す粉末X線回折パターンを有する結晶である。また、本結晶は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図にお

いて、回折角度 $2\theta = 7.78$ 、 8.14 、 8.88 、 12.54 、 15.68 、 16.36 、 18.76 、 19.34 、 20.08 、 22.36 、 24.66 、 25.74 、 26.70 、 28.02 に特徴的ピークを示す結晶でもある。

[0159] 本発明の結晶の別の 1 つの好適な形態は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末 X 線回折図において、図 8 に示す粉末 X 線回折パターンを有する結晶である。また、本結晶は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末 X 線回折図において、回折角度 $2\theta = 5.78$ 、 8.90 、 13.66 、 14.42 、 16.84 、 17.56 、 19.26 、 20.74 、 22.42 、 24.66 、 25.12 、 25.60 、 26.96 に特徴的ピークを示す結晶である。

[0160] 本発明の結晶の別の 1 つの好適な形態は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末 X 線回折図において、図 9 に示す粉末 X 線回折パターンを有する結晶である。また、本結晶は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末 X 線回折図において、回折角度 $2\theta = 11.12$ 、 14.82 、 18.86 、 20.32 、 20.66 、 21.64 、 22.36 、 22.68 、 23.00 、 24.10 、 25.26 、 27.00 に特徴的ピークを示す結晶である。

[0161] 本発明の結晶の別の 1 つの好適な形態は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末 X 線回折図において、図 10 に示す粉末 X 線回折パターンを有する結晶である。また、本結晶は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末 X 線回折図において、回折角度 $2\theta = 7.80$ 、 12.18 、 12.78 、 16.20 、 16.82 、 19.20 、 19.66 、 20.20 、 21.20 、 24.52 、 25.68 、 26.78 に特徴的ピークを示す結晶である。

[0162] 本発明の結晶の別の 1 つの好適な形態は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末 X 線回折図において、図 11 に示す粉末 X 線回折パターンを有する結晶である。また、本結晶は、銅の $K\alpha$ 線

(波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 2.80$ 、 6.86 、 7.88 、 11.60 、 13.68 、 14.86 、 17.40 、 22.40 、 23.78 、 25.74 に特徴的ピークを示す結晶である。

[0163] 本発明の結晶の別の1つの好適な形態は、銅の $K\alpha$ 線 (波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末X線回折図において、図12に示す粉末X線回折パターンを有する結晶である。また、本結晶は、銅の $K\alpha$ 線 (波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 5.32$ 、 7.98 、 10.68 、 11.70 、 14.84 、 16.02 、 19.78 、 21.76 、 23.08 、 25.30 、 25.68 に特徴的ピークを示す結晶である。

[0164] 本発明の結晶の別の1つの好適な形態は、銅の $K\alpha$ 線 (波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末X線回折図において、図13に示す粉末X線回折パターンを有する結晶である。また、本結晶は、銅の $K\alpha$ 線 (波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 8.10$ 、 10.60 、 12.06 、 14.16 、 14.58 、 15.60 、 18.16 、 20.72 、 20.94 、 22.86 、 23.90 、 24.32 、 27.14 に特徴的ピークを示す結晶である。

[0165] 本発明の結晶の別の1つの好適な形態は、銅の $K\alpha$ 線 (波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末X線回折図において、図14に示す粉末X線回折パターンを有する結晶である。また、本結晶は、銅の $K\alpha$ 線 (波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 3.60$ 、 6.22 、 9.56 、 10.42 、 14.04 、 14.66 、 15.30 、 16.40 、 19.52 、 22.12 、 26.42 に特徴的ピークを示す結晶である。

[0166] 本発明の結晶の別の1つの好適な形態は、銅の $K\alpha$ 線 (波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末X線回折図において、図15に示

す粉末X線回折パターンを有する結晶である。また、本結晶は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 5.46$ 、 7.98 、 9.54 、 11.00 、 14.00 、 15.36 、 16.56 、 22.00 、 23.54 、 24.00 、 26.56 に特徴的ピークを示す結晶である。

[0167] 本発明の結晶の別の1つの好適な形態は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図16に示す粉末X線回折パターンを有する結晶である。また、本結晶は、銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 5.64$ 、 6.92 、 8.06 、 11.32 、 14.40 、 16.18 、 17.04 、 21.84 、 22.50 、 23.82 、 24.28 に特徴的ピークを示す結晶である。

[0168] 本発明の別の態様は、本発明の結晶を有効成分として含有する医薬に関する。

[0169] 本願発明の結晶を有効成分として含む医薬は、好ましくは、本発明の結晶と1種または2種以上の薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物の形態で提供される。本発明の医薬の投与形態は特に制限されず、経口的または非経口的に投与することができるが、好ましくは、経口的に投与される。

[0170] 本発明の医薬組成物は、化合物(1)もしくはその塩、またはそれらの結晶を少なくとも一部含む。当該医薬組成物には、化合物(1)として本願発明の結晶以外の結晶形が存在していてもよい。当該医薬組成物に含まれる本願発明の結晶の割合は、当該医薬組成物中の化合物(1)全体に対して、 0.01 重量%～ 99.9 重量%の範囲、例えば、 0.01 重量%以上、 0.05 重量%以上、 0.1 重量%以上、 0.5 重量%以上、 1 重量%以上、 2 重量%以上、 3 重量%以上、 4 重量%以上、 5 重量%以上、 10 重量%以上、 20 重量%以上、 30 重量%以上、 40 重量%以上、 50 重量%以上、 60 重量%以上、 70 重量%以上、 80 重量%以上、 90 重量%以上、 95 重量%以上、 96 重量%以上、 97 重量%以上、 98 重量%以上、 99 重量%

以上、99.5重量%以上、99.6重量%以上、99.7重量%以上、99.8重量%以上または99.9重量%以上含まれていればよい。本願発明の結晶が医薬組成物に含まれているかどうかは、本明細書に記載される機器分析方法（例えば、粉末X線回折、熱分析、赤外吸収スペクトル等）により確認することができる。

[0171] 細胞の増殖阻害活性は、当業者に通常用いられる増殖阻害試験法を用いて調べることができる。細胞の増殖阻害活性は、試験化合物の存在下または非存在下における細胞（例えば、腫瘍細胞）の増殖の程度を比較することによって実施することができる。増殖の程度は、例えば、生細胞を測定する試験系を用いて調べることができる。生細胞の測定方法としては、例えば、 $[^3\text{H}]$ ーチミジンの取り込み試験、BrdU法またはMTTアッセイ等が挙げられる。

[0172] また、*in vivo*での抗腫瘍活性は、当業者に通常用いられる抗腫瘍試験法を用いて調べることができる。例えば、マウス、ラット等に各種腫瘍細胞を移植し、移植細胞の生着が確認された後に、本発明の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を経口投与、静脈内投与等し、数日～数週間後に、薬剤無投与群における腫瘍増殖と化合物投与群における腫瘍増殖とを比較することにより本発明の*in vivo*での抗腫瘍活性を確認することができる。

[0173] その他、転移抑制活性、浸潤 (*invasion*) 阻害活性、運動 (*migration*) 阻害活性、薬剤耐性解除活性については、Ax1とそれぞれの活性との関連性が報告されているとして上記に挙げた文献に記載の試験方法にて測定することができる。

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶と薬学的に許容し得る担体を含み、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射等の各種注射剤として、あるいは、経口投与または経皮投与等の種々の方法によって投与することができる。薬学的に許容し得る担体とは、本発明の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶、または本発明の化合物もしくはそ

の塩、またはそれらの結晶を含む組成物を、ある器官または臓器から他の器官または臓器に輸送することに関与する、薬学的に許容される材料（例えば、賦形剤、希釈剤、添加剤、溶媒等）を意味する。

[0174] 製剤の調製方法としては投与法に応じ適当な製剤（例えば、経口剤または注射剤）を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。経口剤としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、トローチ剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤、または油性ないし水性の懸濁液等を例示できる。経口投与の場合では遊離体のままでも、塩の型のいずれでもよい。水性製剤は薬学的に許容される酸と酸付加物を形成させるか、ナトリウム等のアルカリ金属塩とすることで調製できる。注射剤の場合は製剤中に安定剤、防腐剤または溶解補助剤等を使用することもできる。これらの補助剤等を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また、一回投与量を一の容器に収納してもよく、また複数回投与量を一の容器に収納してもよい。

[0175] 固形製剤としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、またはトローチ剤が挙げられる。これらの固形製剤は、本発明の化合物とともに薬学的に許容し得る添加物を含んでもよい。添加物としては、例えば、充填剤類、増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類または滑沢剤類が挙げられ、これらを必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

[0176] 液体製剤としては、例えば、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤、または懸濁剤が挙げられる。これらの液体製剤は、本発明の化合物とともに薬学的に許容し得る添加物を含んでもよい。添加物としては、例えば、懸濁化剤または乳化剤が挙げられ、これらを必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

[0177] 本発明の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶は、哺乳類、特にヒトの癌治療に用いることができる。投与量および投与間隔は、疾患の場所、患者の身長、体重、性別または病歴によって、医師の判断により適宜選択さ

れ得る。本発明の化合物をヒトに投与する場合、投与量の範囲は、1日当たり、約0.01mg/kg体重～約500mg/kg体重、好ましくは、約0.1mg/kg体重～約100mg/kg体重である。ヒトに投与する場合、好ましくは、1日あたり1回、あるいは2から4回に分けて投与され、適当な間隔で繰り返すのが好ましい。また、1日量は、医師の判断により必要によっては上記の量を超えてもよい。

[0178] 本発明の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶は他の抗腫瘍剤と併用して用いてもよい。例えば、抗腫瘍抗生物質、抗腫瘍性植物成分、BRM（生物学的応答性制御物質）、ホルモン、ビタミン、抗腫瘍性抗体、分子標的薬、その他の抗腫瘍剤等が挙げられる。

[0179] より具体的に、アルキル化剤としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、ナイトロジェンマスタードN-オキシドもしくはクロラムブチル等のアルキル化剤、カルボコンもしくはチオテパ等のアジリジン系アルキル化剤、ディブロモマンニトールもしくはディブロモダルシトール等のエポキシド系アルキル化剤、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ニムスチンハイドロクロライド、ストレプトゾシン、クロロゾトシンもしくはラニムスチン等のニトロソウレア系アルキル化剤、ブスルファン、トシル酸インプロスルファンまたはダカルバジン等が挙げられる。

[0180] 各種代謝拮抗剤としては、例えば、6-メルカプトプリン、6-チオグアニンもしくはチオイノシン等のプリン代謝拮抗剤、フルオロウラシル、テガフル、テガフル・ウラシル、カルモフル、ドキシフルリジン、ブロクスウリジン、シタラビン若しくはエノシタビン等のピリミジン代謝拮抗剤、メトトレキサートもしくはトリメトトレキサート等の葉酸代謝拮抗剤等が挙げられる。

[0181] 抗腫瘍性抗生物質としては、例えば、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ペプロマイシン、ダウノルビシン、アクリルビシン、ドキソルビシン、ピラルビシン、THP-アドリアマイシン、4'-エピドキソルビシンもしくはエピルビシン等のアントラサイクリン系抗生物質抗腫瘍剤、クロモマイシ

ン A 3 またはアクチノマイシン D 等が挙げられる。

[0182] 抗腫瘍性植物成分としては、例えば、ビンデシン、ビンクリスチン若しくはビンブラスチン等のビンカルカロイド類、パクリタキセル、ドセタキセル等のタキサン類、またはエトポシドもしくはテニポシド等のエピポドフィロトキシン類が挙げられる。

[0183] B R Mとしては、例えば、腫瘍壊死因子またはインドメタシン等が挙げられる。

[0184] ホルモンとしては、例えば、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、プラステロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、オキシメトロン、ナンドロロン、メテノロン、ホスフェストロール、エチニルエストラジオール、クロルマジノンまたはメドロキシプロゲステロン等が挙げられる。

[0185] ビタミンとしては、例えば、ビタミン C またはビタミン A 等が挙げられる。

[0186] 抗腫瘍性抗体、分子標的薬としては、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ、デノスマブ、ベバシズマブ、インフリキシマブ、メシル酸イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、スニチニブ、ラパチニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ベムラフェニブ等が挙げられる。

[0187] その他の抗腫瘍剤としては、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、タモキシフェン、カンプトテシン、イホスファミド、シクロホスファミド、メルファラン、L-アスパラギナーゼ、アセクラトン、シゾフィラン、ピシバニール、プロカルバジン、ピポブロマン、ネオカルチノスタチン、ヒドロキシウレア、ウベニメクスまたはクレスチン等が挙げられる。

[0188] 本発明には、本発明化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を投与することを特徴とする癌の予防方法及び／または治療方法も含まれる。

[0189] さらに、本発明には、前記医薬を製造するための本発明の化合物もしくは

その塩、またはそれらの結晶の使用も含まれる。

[0190] 以下に示す実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されない。また、本明細書において、特に記載のない試薬、溶媒および出発材料は、市販の供給源から容易に入手可能もしくは既報において公知である。

実施例

[0191] 略号

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

THF : テトラヒドロフラン

HATU : N, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウム ヘキサフルオロホスフェート

HOAt : 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

DIPEA : N, N-ジイソプロピルエチルアミン

COMU : (1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノーカルベニウム ヘキサフルオロホスフェート

TFA : トリフルオロ酢酸

EDC·HCl : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン

PLC : 分取用薄層クロマトグラフィー

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー

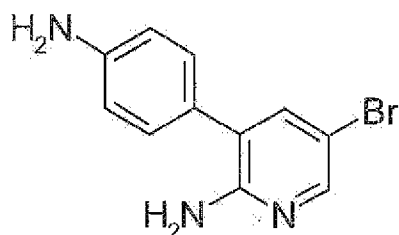
実施例 1

N-{4-[2-アミノ-5-(3, 4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,

4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程1] 3-(4-アミノフェニル)-5-ブロモピリジン-2-アミン

[0192] [化20]



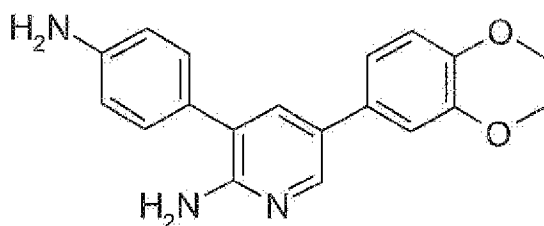
[0193] 5-ブロモ-3-ヨードピリジン-2-アミン (2.99 g) の1, 4-ジオキサン (40 ml) および水 (10 ml) の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (1.16 g)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) アニリン (2.48 g) および炭酸カリウム (4.15 g) を室温にて加えた。反応混合物を100℃にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [クロロホルム：メタノール=9：1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 2.48 g を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.80 (2H, br s), 4.58 (2H, br s), 6.76 (2H, dt, $J = 8.9, 2.3$ Hz), 7.22 (2H, dt, $J = 8.9, 2.3$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 264(M+H) $^+$.

[0194] [工程2] 3-(4-アミノフェニル)-5-(3, 4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-アミン

[0195] [化21]



[0196] 上記工程1で得た化合物 (2.48 g) の1, 4-ジオキサン (40 ml) および水 (10 ml) の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パ

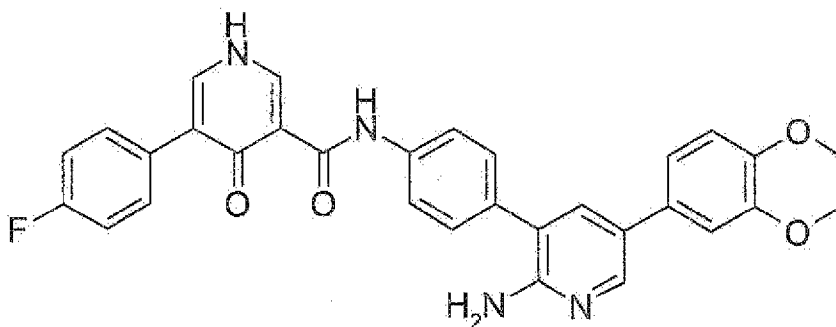
ラジウム (1.09 g)、3,4-ジメトキシフェニルボロン酸 (1.92 g) および炭酸カリウム (3.89 g) を室温にて加えた。反応混合物を 95℃にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [クロロホルム：メタノール＝9：1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 2.48 g を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.80 (2H, br s), 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.60 (2H, br s), 6.77–6.81 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz), 7.28–7.32 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 322(M+H) $^+$.

[0197] [工程3] N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0198] [化22]



[0199] 5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (23 mg) の DMF (1 ml) 溶液に、HOAt (14 mg)、HATU (57 mg)、DMAP (6 mg) および DIPEA (29 μ l) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて3時間攪拌した。反応混合物に上記工程2で得た化合物 (32 mg) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ過し、PLC [クロロホルム：メタノール：水＝7：3：1 (v/v) の有機層] にて精製し、ジオキサノ-水の混合溶媒にて凍結乾燥し標記化合物 (20 mg)

) を固体として得た。

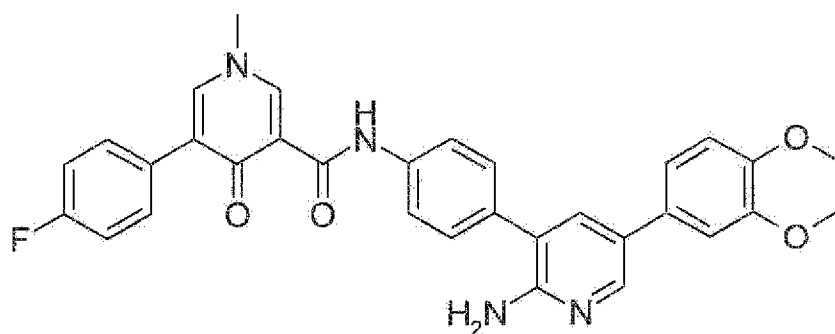
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 3.98–3.88 (6H, m), 6.92–7.19 (5H, m), 7.44–7.70 (6H, m), 7.82–7.89 (2H, m), 8.15–8.21 (1H, m), 8.58–8.61 (1H, m).

MS(ESI) m/z : 537(M+H) $^+$.

[0200] 実施例 2

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -1-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0201] [化23]



[0202] 5- (4-フルオロフェニル) -1-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (46 mg) のDMF (1 ml) 溶液に、HOAt (23 mg)、HATU (97 mg)、DMAP (10 mg) およびDIPEA (50 μ l) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて3時間攪拌した。反応混合物に実施例1の工程2で得た化合物 (55 mg) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ過した。得られた固体をPLC [酢酸エチル: メタノール= 20: 1 (v/v)] にて精製し、標記化合物19 mgを固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.90 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.66 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.14–7.18 (2H, m), 7.46–7.51 (3H, m), 7.54–7.58 (3H, m), 7.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.61 (1H, d, J = 2.3 Hz).

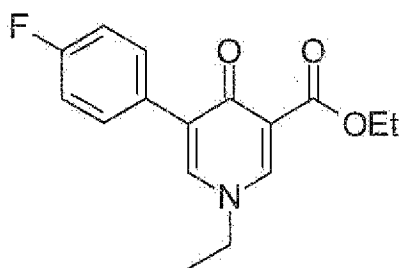
MS(ESI) m/z : 551(M+H)⁺.

[0203] 実施例 3

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1-エチル-5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 1-エチル-5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

[0204] [化24]



[0205] 4- (4-フルオロフェニル) -3-オキソブタン酸エチル (1310 mg) の酢酸 *n*-ブチル (15 ml) 溶液に室温にて N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (3.9 ml) を加え、90℃で5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、エタノール (20 ml) を加えた後、エチルアミン (2 M THF 溶液、4.4 ml) を加えた。60℃で2時間攪拌した後、エチルアミン (2 M THF 溶液、3.0 ml) を加え、さらに60℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム：メタノール=300：1→70：1 (v/v)] にて精製して、標記化合物 985 mg を油状物質として得た。

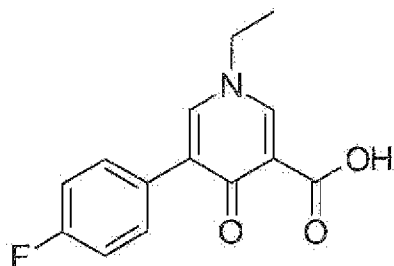
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.95 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.04-7.12 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.55-7.61 (2H, m), 8.18 (1H, d, J = 2.8 Hz).

MS(ESI) m/z : 290(M+H)⁺.

[0206] [工程 2] 1-エチル-5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1,

4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0207] [化25]



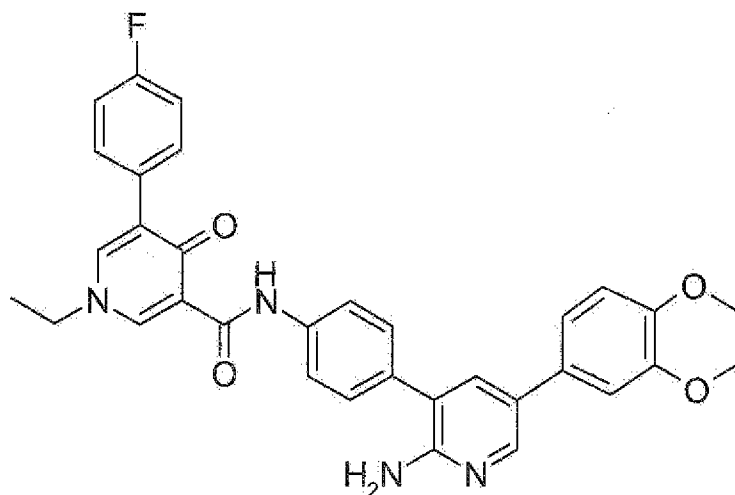
[0208] 上記工程 1 で得た化合物 (24 mg) のメタノール (1.0 ml) 溶液に、室温にて 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.16 ml) を加え、2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1 規定塩酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標記化合物 22 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.12–7.20 (2H, m), 7.51–7.64 (3H, m), 8.55 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 262($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[工程 3] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1-エチル-5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0209] [化26]



[0210] 上記工程2で得た化合物(60mg)及びCOMU(128mg)のDMF(2.0ml)溶液に室温にてDIPEA(80 μ l)を加え、30分間撹拌した。室温にて実施例1の工程2で得た化合物(81mg)を加え、16時間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール=5：5：1(v/v)]にて精製した。得られた固体を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルにて晶析して、標記化合物107mgを固体として得た。

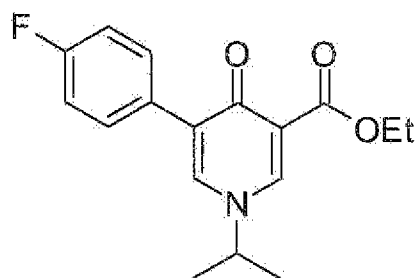
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.09 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.63 (2H, s), 6.90–7.21 (5H, m), 7.46–7.61 (6H, m), 7.84–7.90 (2H, m), 8.27 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 565($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0211] 実施例4

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (プロパン-2-イル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド
[工程1] 5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (プロパン-2-イル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

[0212] [化27]



[0213] 4- (4-フルオロフェニル) -3-オキソブタン酸エチル(1200mg)の酢酸n-プロピル(13ml)溶液に室温にてN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(3.6ml)を加え、90℃で4時間撹拌した

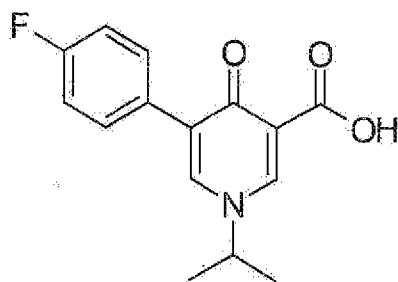
。溶媒を減圧留去し、エタノール（18 ml）を加えた後、2-プロピルアミン（688 μ l）を加えた。60℃で1時間攪拌した後、2-プロピルアミン（459 μ l）を加え、さらに60℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール＝300：1→80：1（v/v）〕にて精製して標記化合物620 mgを油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.55 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 4.13–4.25 (1H, m), 4.39 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.04–7.12 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.54–7.61 (2H, m), 8.23 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 304($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0214] [工程2] 5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(プロパン-2-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0215] [化28]



[0216] 上記工程1で得た化合物（620 mg）のメタノール（4.0 ml）溶液に、室温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液（4.0 ml）を加え、1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、1規定塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ取して、標記化合物327 mgを固体として得た。

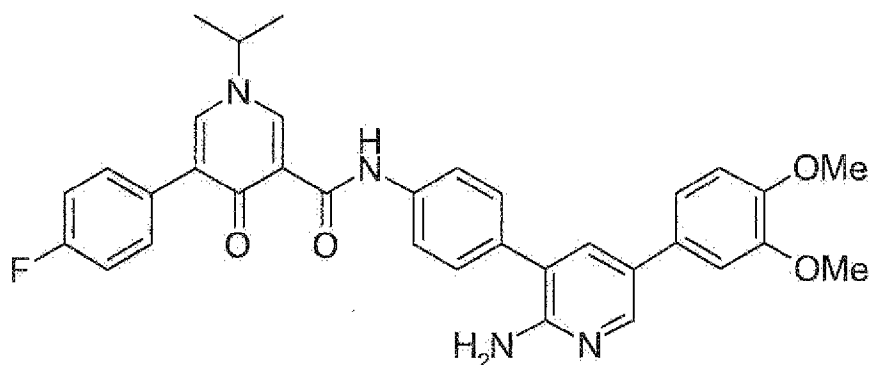
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 4.28–4.41 (1H, m), 7.12–7.20 (2H, m), 7.55–7.62 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.60 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 276($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0217] [工程3] N-{4-[2-アミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-4-オ

キソー１－（プロパン－２－イル）－１，４－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド

[0218] [化29]



[0219] 上記工程２で得た化合物（４５ｍｇ）及びCOMU（９１ｍｇ）のDMF（１．０ｍｌ）溶液に室温にてDIPEA（４２μｌ）を加え、４０分間撹拌した。室温にて実施例１の工程２で得た化合物（５８ｍｇ）を加え、１６時間撹拌した後、水を加えた。析出した固体をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール＝３００：１→３０：１（v/v）〕にて精製して標記化合物５６ｍｇを固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.28–4.38 (1H, m), 4.72 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.01–7.11 (2H, m), 7.14–7.21 (2H, m), 7.46–7.61 (6H, m), 7.85–7.91 (2H, m), 8.26 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.72 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

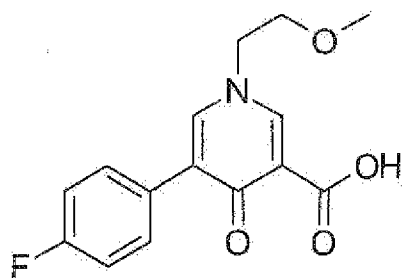
MS(ESI) m/z : 579($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0220] 実施例５

N－{４－〔２－アミノ－５－（３，４－ジメトキシフェニル）ピリジン－３－イル〕フェニル}－５－（４－フルオロフェニル）－１－（２－メトキシエチル）－４－オキソー１，４－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド
〔工程１〕５－（４－フルオロフェニル）－１－（２－メトキシエチル）－４－オキソー１，４－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸

[0221]

[化30]



[0222] 5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(200mg)および炭酸セシウム(499mg)のDMF(4ml)懸濁液に、1-ブロモ-2-メトキシエタン(95 μ l)を室温にて加えた。反応混合物を室温にて4時間攪拌した。反応混合物を50 $^{\circ}$ Cにて一晩攪拌した。反応混合物に、炭酸セシウム(499mg)および1-ブロモ-2-メトキシエタン(95 μ l)を50 $^{\circ}$ Cにて加えた。反応混合物を50 $^{\circ}$ Cにて9時間攪拌した。反応混合物を80 $^{\circ}$ Cにて3日間攪拌し、室温に戻した。反応混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(4ml)を室温にて加えた。反応混合物を室温にて5時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸水溶液および水を加え、析出した固体をろ過し、水で洗浄後、ヘキサンおよびジエチルエーテル混合溶媒[5:1(v/v)]で洗浄し、標記化合物113mgを固体として得た。

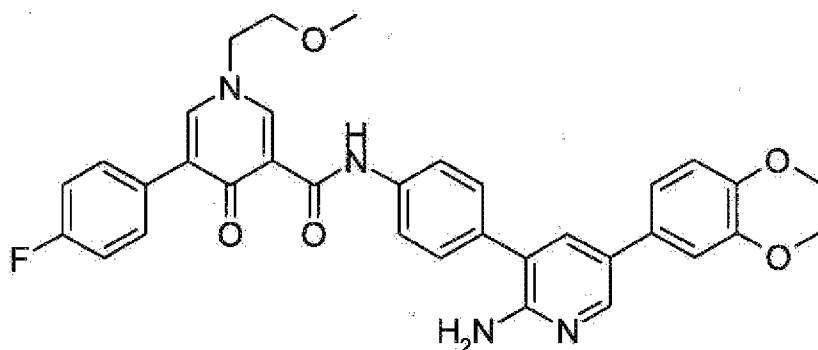
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.39 (3H, s), 3.74 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.17 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 292($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0223] [工程2] N-{4-[2-アミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メトキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0224]

[化31]



[0225] 上記工程 1 で得た化合物 (50 mg) の DMF (1 ml) 溶液に、HOAt (21 mg)、HATU (89 mg)、DMAP (10 mg) および DIEA (46 μ l) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて 3.5 時間攪拌した。反応混合物に実施例 1 の工程 2 で得た化合物 (50 mg) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ過した。得られた固体を PLC [酢酸エチル：メタノール = 8 : 1 (v/v)] にて精製し、溶出液を減圧濃縮した。残渣を PLC [ジクロロメタン：メタノール = 15 : 1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 60 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.40 (3H, s), 3.76 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.65 (2H, s), 6.90–7.20 (5 H, m), 7.48–7.60 (6H, m), 7.87 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

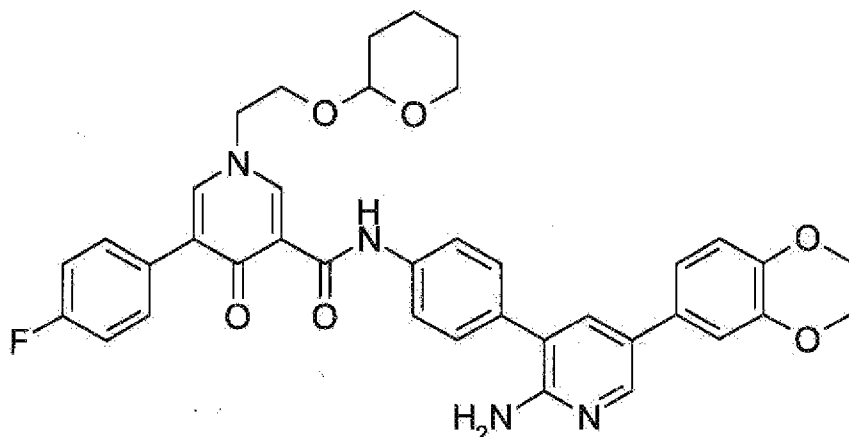
MS(ESI) m/z : 595($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0226] 実施例 6

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- [2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) エチル] -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (ラセミ体)

[0227]

[化32]



[0228] 参考例 9 の化合物および炭酸セシウム (237 mg) の DMF (2 ml) 懸濁液に、2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (83 μ l) を室温にて加えた。反応混合物を 50℃にて一晩攪拌した。反応混合物を室温に戻し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて1時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸を油状物質として得た。

5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸を DMF (2 ml) に溶かし、HOAt (41 mg)、HATU (170 mg)、DMAP (18 mg) および DIPEA (88 μ l) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて3時間攪拌した。反応混合物に実施例 1 の工程 2 で得た化合物 (96 mg) を室温にて加え、一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ過して、粗精製の標記化合物 281 mg を固体として得た。そのうち 141 mg を PLC [ジクロロメタン：メタノール=20：1 (v/v)] にて精製し、溶出液を減圧濃縮した。残渣を PLC [酢酸エチル：メタノール=15：1 (v/v)] にて精製し、標

記化合物 7 2 m g を得た。

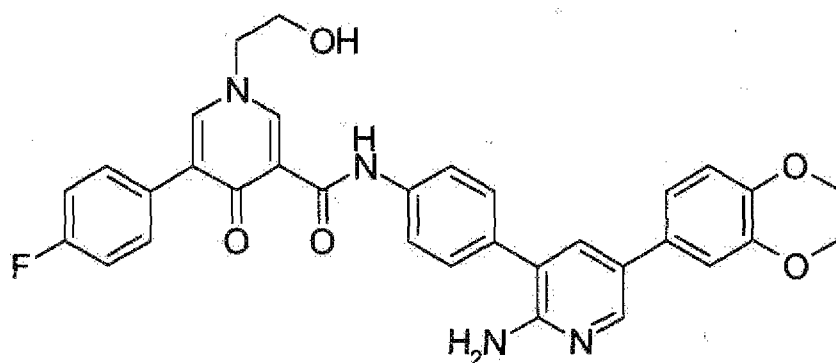
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44–1.80 (6H, m), 3.47–3.51 (1H, m), 3.59–3.67 (1H, m), 3.75–3.81 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.08–4.23 (3H, m), 4.59–4.69 (3H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.02–7.11 (2H, m), 7.14–7.18 (2H, m), 7.46–7.51 (2H, m), 7.55–7.58 (3H, m), 7.66 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.84–7.89 (2H, m), 8.26 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.68 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 665($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0229] 実施例 7

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -1- (2-ヒドロキシエチル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0230] [化33]



[0231] 実施例 6 で得た粗精製の N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- [2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) エチル] -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (141 mg) をメタノール (4 ml) およびジクロロメタン (2 ml) に溶かした。反応混合物に 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (2 ml) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて 2.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫

酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル：メタノール＝１００：０→１９：１→９：１（ v/v ）〕にて精製し、溶出液を減圧濃縮した。残渣をＰＬＣ〔ジクロロメタン：メタノール＝８：１（ v/v ）〕にて精製し、標記化合物 9 m g を得た。

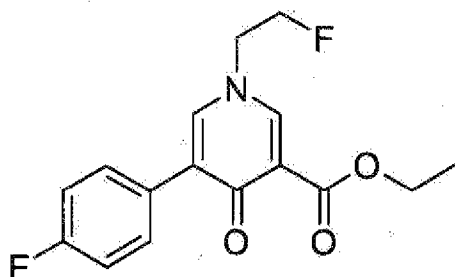
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.05–4.14 (4H, m), 4.98 (2H, br s), 6.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.98–7.14 (4H, m), 7.44–7.54 (4H, m), 7.59 (2H, t, $J = 2.5$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 581($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0232] 実施例 8

N－{4－[2－アミノ－5－（3，4－ジメトキシフェニル）ピリジン－3－イル]フェニル}－1－（2－フルオロエチル）－5－（4－フルオロフェニル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド
〔工程 1〕 1－（2－フルオロエチル）－5－（4－フルオロフェニル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロピリジン－3－カルボン酸エチル

[0233] [化34]



[0234] 5－（4－フルオロフェニル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロピリジン－3－カルボン酸エチル（1.00 g）および炭酸セシウム（2.49 g）の DMF（9 m l）懸濁液に、4－メチルベンゼンスルホン酸 2－フルオロエチル（1.00 g）を室温にて加えた。反応混合物を 80℃にて 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加えて希釈した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減

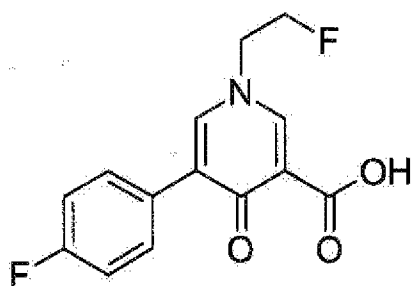
圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル：ヘキサン：メタノール＝１：１：０→７：３：０→１：０：０→１９：０：１（ v/v ）〕にて精製し、標記化合物 ０．３５ｇを油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32–1.40 (3H, m), 4.11–4.38 (4H, m), 4.63–4.84 (2H, m), 6.99–7.09 (2H, m), 7.41–7.58 (3H, m), 8.12–8.18 (1H, m).

MS(ESI) m/z : 308($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0235] [工程 2] １－（２－フルオロエチル）－５－（４－フルオロフェニル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸

[0236] [化 35]



[0237] 上記工程 1 で得た化合物（３４７ｍｇ）のメタノール（１０ｍｌ）溶液に、炭酸カリウム（３９０ｍｇ）および水（５ｍｌ）を室温にて加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物に 1 規定塩酸水溶液および水を加え、析出した固体をろ過し、乾燥し、標記化合物 ２１０ｍｇを固体として得た。

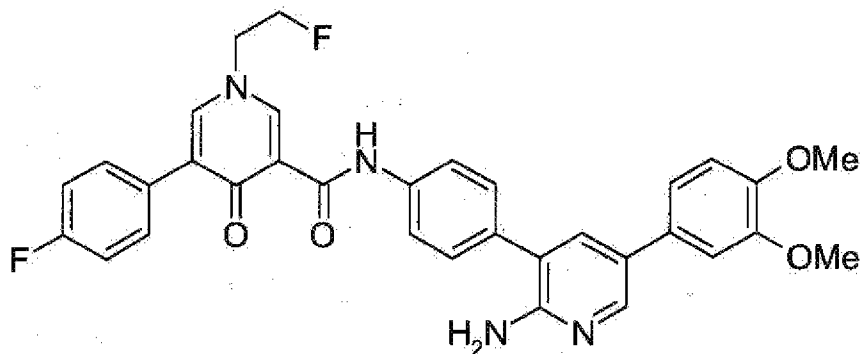
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.47–4.59 (2H, m), 4.75–4.89 (2H, m), 7.16–7.22 (2H, m), 7.67–7.72 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 280($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0238] [工程 3] N－{４－[２－アミノ－５－（３，４－ジメトキシフェニル）ピリジン－３－イル]フェニル}－１－（２－フルオロエチル）－５－（４－フルオロフェニル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド

[0239]

[化36]



[0240] 上記工程2で得た化合物 (38 mg) 及びCOMU (76 mg) のDMF (0.9 ml) 溶液に室温にてDIPEA (47 μ l) を加え、15分間撹拌した。室温にて実施例1の工程2で得た化合物 (48 mg) を加え、5時間撹拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出した後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム：メタノール=300：1→30：1 (v/v)] にて精製して標記化合物30 mgを固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.25–4.37 (2H, m), 4.66 (2H, s), 4.74–4.91 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.02–7.11 (2H, m), 7.14–7.20 (2H, m), 7.47–7.60 (6H, m), 7.84–7.89 (2H, m), 8.27 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 583($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

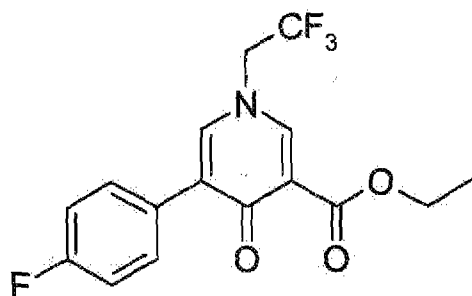
[0241] 実施例9

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程1] 5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

[0242]

[化37]



[0243] 4-(4-フルオロフェニル)-3-オキソブタン酸エチル (0.95 g)、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.59 g)、およびトルエン (7 ml) の混合溶液を 100℃ から 105℃ でメタノールを留去しながら 14 時間撹拌した。室温に冷却後、残渣を減圧濃縮し、さらにトルエン 7 ml を加え残渣が 3 分の 1 になるまで減圧濃縮した。トルエン (3.5 ml) を加え、5-(ジメチルアミノ)-2-[(ジメチルアミノ)メチレン]-4-(4-フルオロフェニル)-3-オキソペンタ-4-エン酸エチルのトルエン溶液を得た。この溶液を 0℃ から 5℃ に冷却し、トリフルオロエチルアミン (0.43 ml) および 4.3 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (1.57 ml) を加え、100℃ から 105℃ で 3 時間撹拌した。室温に冷却後、水を加えて分液し、有機層を 3.5 ml まで濃縮した。トルエン (1.4 ml) を加えて室温で撹拌し、得られた固体をろ過し、標記化合物 1.07 g を固体として得た。

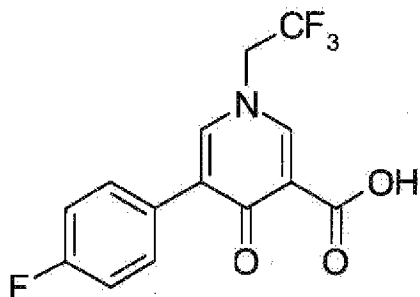
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.33-4.42 (4H, m), 7.05-7.13 (2H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

MS(ESI) m/z : 344($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0244] [工程 2] 5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0245]

[化38]



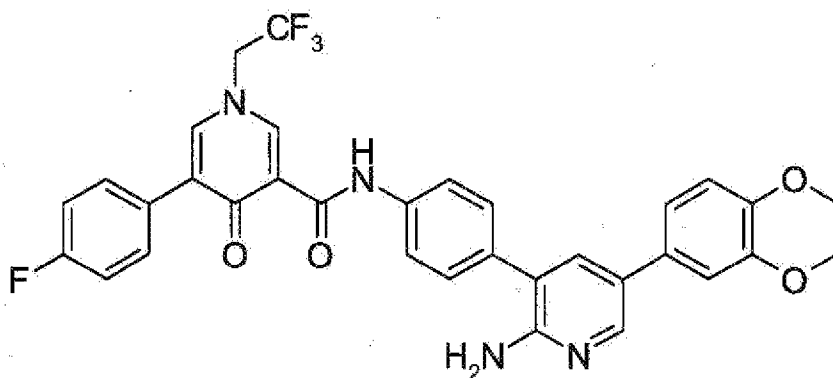
[0246] 上記工程 1 で得た化合物 (118 mg) のメタノール (0.7 ml) 溶液に、室温にて 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.8 ml) を加え 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1 規定塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ取して標記化合物 (87 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.55 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 7.14–7.22 (2H, m), 7.52–7.60 (3H, m), 8.55 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 316(M+H) $^+$.

[0247] [工程 3] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0248] [化39]



[0249] 上記工程 2 で得た化合物 (60 mg) の DMF (1 ml) 溶液に、HOAt (25 mg)、HATU (106 mg)、DMAP (11 mg) および DIPEA (55 μ l) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて 3.5 時間攪

拌した。反応混合物に実施例 1 の工程 2 で得た化合物 (65 mg) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ過した。得られた固体を P L C [酢酸エチル展開] にて精製し、溶出液を減圧濃縮した。残渣を P L C [ジクロロメタン：メタノール＝20：1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 70 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.53 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.65 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz), 7.16–7.20 (2H, m), 7.48–7.57 (6H, m), 7.85 (2H, dt, $J = 9.0, 2.3$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 12.46 (1H, s).

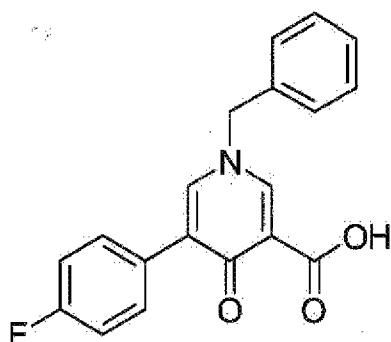
MS(ESI) m/z : 619(M+H) $^+$.

[0250] 実施例 1 O

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1-ベンジル-5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 1-ベンジル-5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0251] [化40]



[0252] 5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (233 mg) の DMF (5 ml) 溶液に、氷冷下、55% 油性水素化ナトリウム (131 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。ついでベンジルブロミド (356 μ l) を加え、2 日間攪拌した。その後、1 規

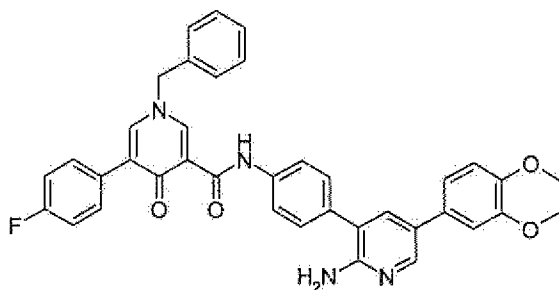
定水酸化ナトリウム水溶液を加え、一晩攪拌した。反応液に 10%クエン酸水溶液を加え、析出物をろ取し、標記化合物 (253 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.19 (2H, s), 7.09–7.15 (2H, m), 7.26–7.30 (2H, m), 7.43–7.47 (3H, m), 7.51–7.56 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.62 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 324(M+H) $^+$.

[0253] [工程 2] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1-ベンジル-5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0254] [化41]



[0255] 上記工程 1 で得た化合物 (35 mg) の DMF (1 ml) 溶液に、HOAt (14 mg)、HATU (57 mg)、DMAP (6 mg) および DIPEA (29 μ l) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物に実施例 1 の工程 2 で得た化合物 (32 mg) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ過し、PLC [クロロホルム：メタノール=9：1 (v/v)] にて精製し、ジオキサンの混合溶媒にて凍結乾燥し、標記化合物 37 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.73 (2H, br s), 5.17 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.07–7.17 (3H, m), 7.28–7.32 (2H, m), 7.43–7.58 (9H, m), 7.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

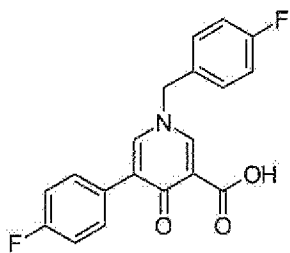
MS(ESI) m/z : 627(M+H)⁺.

[0256] 実施例 1 1

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- (4-フルオロベンジル) -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 1- (4-フルオロベンジル) -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0257] [化42]



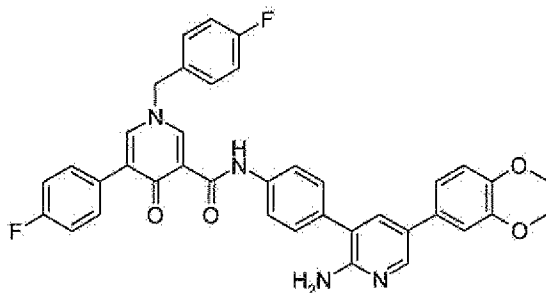
[0258] 5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (200 mg) および炭酸セシウム (499 mg) の DMF (4 ml) 懸濁液に、1- (ブロモメチル) -4-フルオロベンゼン (122 μ l) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて2時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸水溶液および水を加え、析出した固体をろ過し、水で洗浄後、乾燥し、標記化合物 250 mg を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.15 (2H, s), 7.10-7.19 (4H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.51-7.60 (3H, m), 8.60 (1H, d, J = 1.8 Hz).

MS(ESI) m/z : 342(M+H)⁺.

[0259] [工程 2] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- (4-フルオロベンジル) -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0260] [化43]



[0261] 上記工程 1 で得た化合物 (58 mg) の DMF (1 ml) 溶液に、HOAt (21 mg)、HATU (89 mg)、DMAP (10 mg) および DIEA (46 μ l) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に実施例 1 の工程 2 で得た化合物 (50 mg) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ過した。得られた固体を PLC [酢酸エチル展開] にて精製し、溶出液を減圧濃縮した。残渣を PLC [ジクロロメタン：メタノール＝30：1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 61 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.66 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.02–7.18 (6H, m), 7.25–7.32 (2H, m), 7.47–7.57 (6H, m), 7.85 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.71 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 645($M+H$) $^+$.

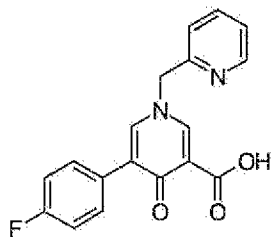
[0262] 実施例 1 2

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (ピリジン-2-イルメチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (ピリジン-2-イルメチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0263]

[化44]

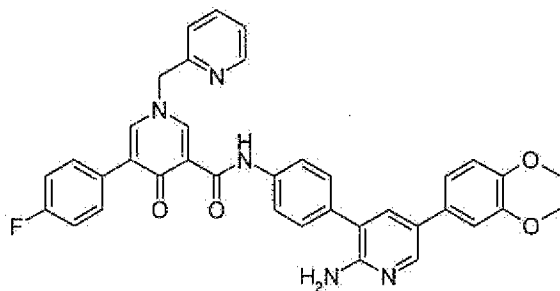


[0264] 5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (100 mg) および炭酸セシウム (437 mg) の DMF (2 ml) 懸濁液に、2-(ブロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩 (126 mg) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物を 80℃ にて 4 時間攪拌し、室温に戻した。反応混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物に 1 規定塩酸水溶液および水を加え、析出した固体をろ過し、水で洗浄後、乾燥し、標記化合物 94 mg を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.23 (2H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.56-7.62 (2H, m), 7.76-7.87 (2H, m), 8.63 (2H, s).

[0265] [工程 2] N-{4-[2-アミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0266] [化45]



[0267] 上記工程 1 で得た化合物 (47 mg) の DMF (1 ml) 溶液に、HOAt (18 mg)、HATU (75 mg)、DMAP (8 mg) および DIPE

A (62 μ l) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて1時間攪拌した。反応混合物に実施例1の工程2で得た化合物(42 mg) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物にHATU (75 mg) を室温にて加えた。反応混合物を50℃にて1時間攪拌し、室温に戻した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ過した。得られた固体をPLC [酢酸エチル：メタノール=8：1 (v/v)] にて精製し、溶出液を減圧濃縮した。残渣をPLC [ジクロロメタン：メタノール=15：1 (v/v)] にて精製し、標記化合物65 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.03–7.17 (4H, m), 7.28–7.36 (2H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.55–7.59 (3H, m), 7.72–7.80 (2H, m), 7.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.63–8.65 (1H, m), 8.75 (1H, d, J = 2.3 Hz).

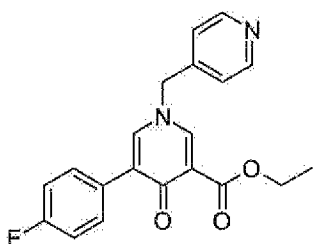
MS(ESI) m/z : 628(M+H) $^+$.

[0268] 実施例13

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (ピリジン-4-イルメチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程1] 5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (ピリジン-4-イルメチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

[0269] [化46]



[0270] 5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (200 mg) および炭酸セシウム (998 mg) の

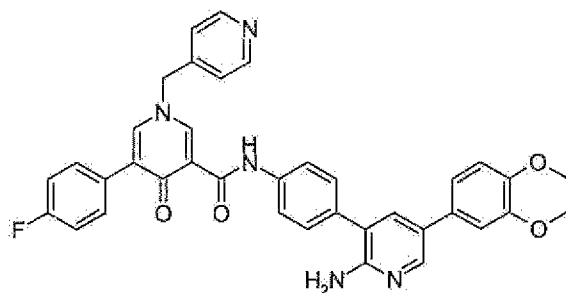
DMF (5 ml) 懸濁液に、4-(ブロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩 (290 mg) を室温にて加えた。反応混合物を 100℃にて一晩攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加えて希釈した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム：メタノール = 10 : 0 → 19 : 1 → 9 : 1 (v/v)] にて精製し、溶出液を減圧濃縮した。残渣を PLC [ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 126 mg を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.36 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.08 (2H, s), 7.02–7.14 (4H, m), 7.35 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.50–7.56 (2H, m), 8.19 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.67–8.69 (2H, m)

MS(ESI) m/z : 353($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0271] [工程 2] N-{4-[2-アミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0272] [化47]



[0273] 上記工程 1 で得た化合物 (126 mg) のメタノール (4 ml) 溶液に、室温にて水酸化カリウム (136 mg) を加えた。反応混合物を室温にて 37 時間攪拌した。反応混合物に 1 規定塩酸水溶液 (0.54 ml) を加えた。反応混合物を減圧濃縮し、乾燥した。得られた固体を DMF (2 ml) に溶解し、HOAt (40 mg)、HATU (169 mg)、DMAP (18 mg) および DIPEA (88 μ l) を室温にて加えた。反応混合物を室温に

て4時間攪拌した。反応混合物に実施例1の工程2で得た化合物(95mg)を室温にて加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物にHATU(169mg)を室温にて加えた。反応混合物を50℃にて2時間攪拌し、室温に戻した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ過した。得られた固体をPLC[酢酸エチル:メタノール=8:1(v/v)]にて精製し、溶出液を減圧濃縮した。残渣をPLC[ジクロロメタン:メタノール=15:1(v/v)]にて精製し、溶出液を減圧濃縮した。残渣をアミノPLC[ジクロロメタン:メタノール=15:1(v/v)]にて精製し、標記化合物107mgを固体として得た。

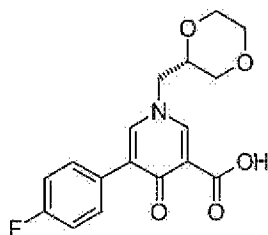
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.03–7.17 (6H, m), 7.48–7.57 (6H, m), 7.86 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.69–8.72 (3H, m).
 MS(ESI) m/z : 628($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0274] 実施例14

N-{4-[2-アミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]フェニル}-1-[(2S)-1,4-ジオキササン-2-イルメチル]-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程1] 1-[(2S)-1,4-ジオキササン-2-イルメチル]-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0275] [化48]



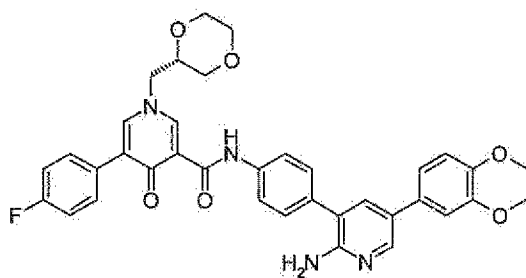
[0276] 5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(100mg)および炭酸セシウム(264mg)の

DMF (2 ml) 懸濁液に、(2R)-1,4-ジオキサン-2-イルメチルメタンスルホナート (95 mg) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。(2R)-1,4-ジオキサン-2-イルメチルメタンスルホナート (32 mg) を室温にて加えた。反応混合物を 80℃ にて一晩攪拌した。(2R)-1,4-ジオキサン-2-イルメチルメタンスルホナート (32 mg) を室温にて加えた。反応混合物を 100℃ にて 3 時間攪拌した後、室温に戻した。反応混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に 1 規定塩酸水溶液および水を加え、析出した固体をろ過し、水で洗浄後、乾燥し、標記化合物 101 mg を固体として得た。

MS(ESI) m/z: 334(M+H)⁺.

[0277] [工程 2] N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- [(2S)-1,4-ジオキサン-2-イルメチル] -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0278] [化 49]



[0279] 上記工程 1 で得た化合物 (57 mg) の DMF (1 ml) 溶液に、HOAt (21 mg)、HATU (89 mg)、DMAP (10 mg) および DIPEA (46 μl) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物に実施例 1 の工程 2 で得た化合物 (50 mg) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ過した。得られた固体を PLC [ジクロロメタン: メタノール = 20:1 (v/v)] にて精製し、溶出液を減圧濃縮した。残渣を PLC [酢

酸エチル：メタノール＝１５：１（ v/v ）]にて精製し、標記化合物 75 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.33–3.38 (1H, m), 3.55–4.03 (8H, m), 3.91 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.04–7.19 (4H, m), 7.49 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.55–7.60 (4H, m), 7.86 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.61 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

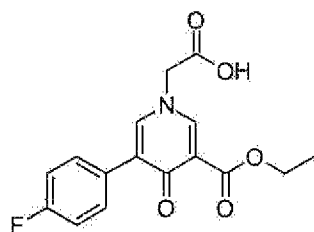
MS(ESI) m/z : 637($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0280] 実施例 15

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -1- [2- (メチルアミノ) -2-オキソエチル] -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] [3- (エトキシカルボニル) -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソピリジン-1 (4H) -イル] 酢酸

[0281] [化50]



[0282] 5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (400 mg) および炭酸セシウム (998 mg) の DMF (8 ml) 懸濁液に、ブromo酢酸 *tert*-ブチル (341 μl) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて希釈した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣にジクロロメタン (15 ml) および TFA (0.59 ml) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて2時間攪拌した。反応混合物に TFA (1.00 ml) を室温にて加えた。反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物に TFA (4.00 ml) を室

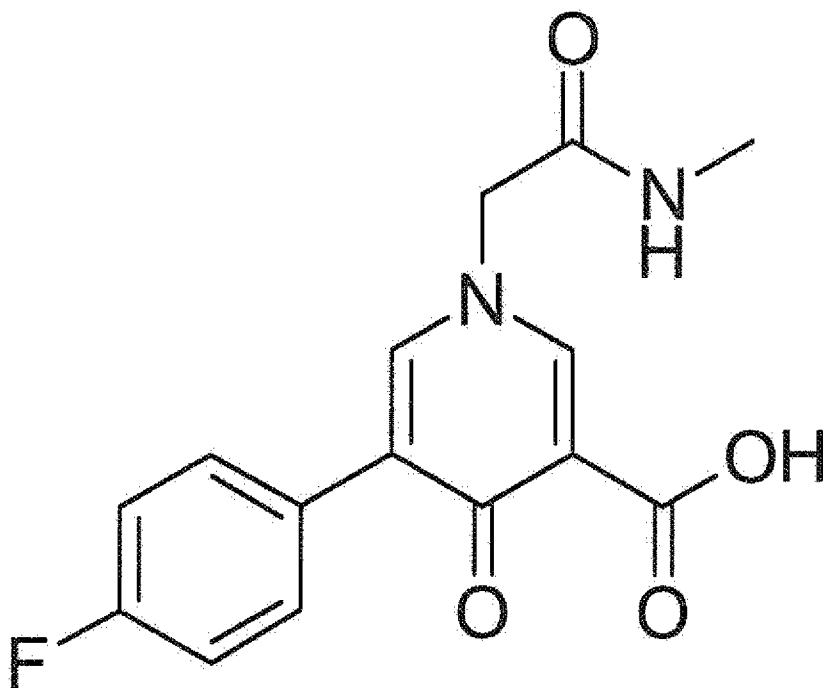
温にて加えた。反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール＝１９：１→１７：３（ v/v ）〕にて精製し、標記化合物 320 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.57 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.38 (2H, s), 7.16–7.22 (2H, m), 7.57–7.62 (2H, m), 8.50 (1H, s), 9.06 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 320($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0283] [工程 2] 5-（4-フルオロフェニル）-1-〔2-（メチルアミノ）-2-オキソエチル〕-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0284] [化51]



[0285] 上記工程 1 で得た化合物（80 mg）に、メチルアミン（2M THF 溶液；0.63 ml）、EDC・HCl（96 mg）、HOBt（35 mg）および DMF（3 ml）を室温にて加えた。反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物を 50℃ にて 5 時間攪拌した。反応混合物に水（1 ml）を 50℃ に

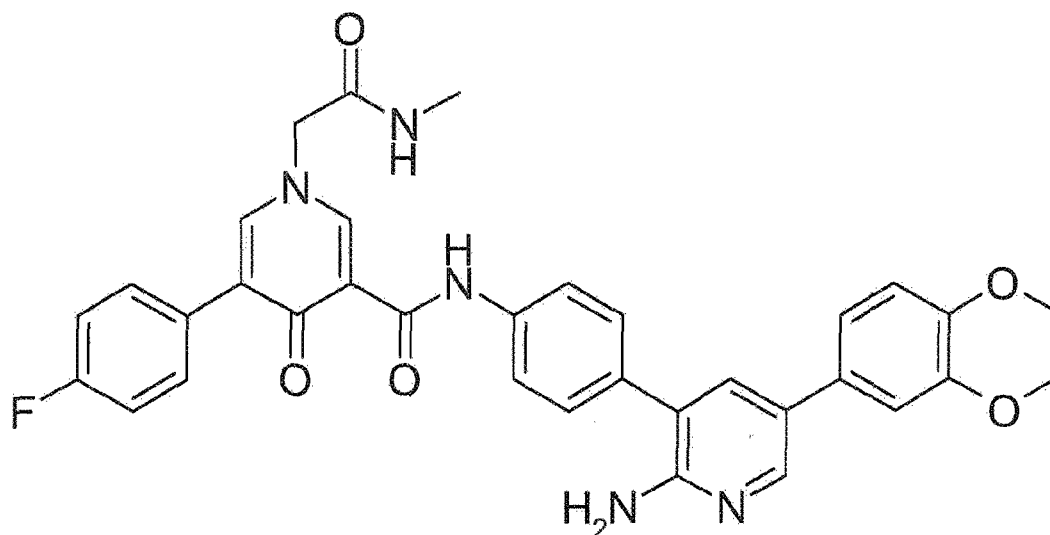
て加えた。反応混合物を 5 0℃にて 1. 5 時間攪拌し、室温に戻した。反応混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて 0. 5 時間攪拌した。反応混合物に 1 規定塩酸水溶液および水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を水で洗浄し、標記化合物 2 2 m g を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.81 (3H, s), 4.94 (2H, s), 7.15–7.21 (2H, m), 7.65–7.72 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.65 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 305($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0286] [工程 3] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -1- [2- (メチルアミノ) -2-オキソエチル] -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0287] [化52]



[0288] 上記工程 2 で得た化合物 (2 2 m g) の DMF (1 m l) 溶液に、HOAt (9 m g)、HATU (3 7 m g)、DMAP (4 m g) および DIPEA (2 0 μ l) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて 3. 5 時間攪拌した。反応混合物に実施例 1 の工程 2 で得た化合物 (2 1 m g) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した

固体をろ過し、アセトンで洗浄し、標記の化合物 13 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 2.64–2.66 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.91 (2H, s), 5.65 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.10–7.17 (2H, m), 7.27 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.66–7.71 (2H, m), 7.80 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.22 (2H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

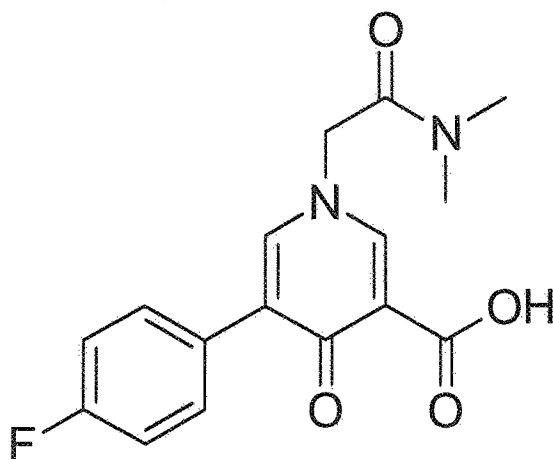
MS(ESI) m/z : 608($M+H$) $^+$.

[0289] 実施例 16

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- [2- (ジメチルアミノ) -2-オキソエチル] -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 1- [2- (ジメチルアミノ) -2-オキソエチル] -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0290] [化53]



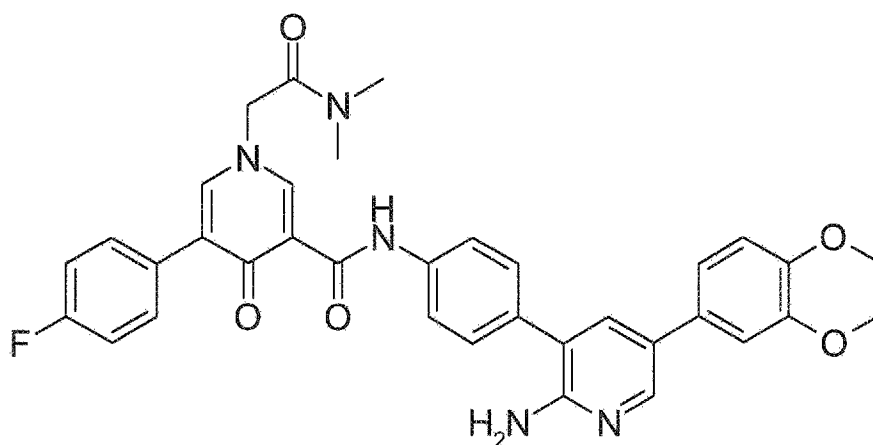
[0291] 実施例 15 の工程 1 で得た化合物 (100 mg) およびジメチルアミン (2 M THF 溶液; 1.55 ml) より、実施例 15 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 33 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 2.89 (3H, s), 3.00 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.28–7.34 (2H, m), 7.68–7.73 (2H, m), 8.28 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.68 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 319(M+H) $^+$.

[0292] [工程2] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- [2- (ジメチルアミノ) -2-オキソエチル] -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0293] [化54]



[0294] 上記工程1で得た化合物 (33 mg) のDMF (1 ml) 溶液に、HOAt (13 mg)、HATU (53 mg)、DMAP (6 mg) およびDIPEA (29 μ l) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて3時間攪拌した。反応混合物に実施例1の工程2で得た化合物 (30 mg) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ過した。得られた固体をPLC [酢酸エチル：メタノール=6：1 (v/v)] にて精製し、溶出液を減圧濃縮した。残渣をPLC [ジクロロメタン：メタノール=20：1 (v/v)] にて精製し、標記化合物10 mgを固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.06 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.67 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.03–7.16

(4H, m), 7.45–7.50 (3H, m), 7.55–7.60 (3H, m), 7.86 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

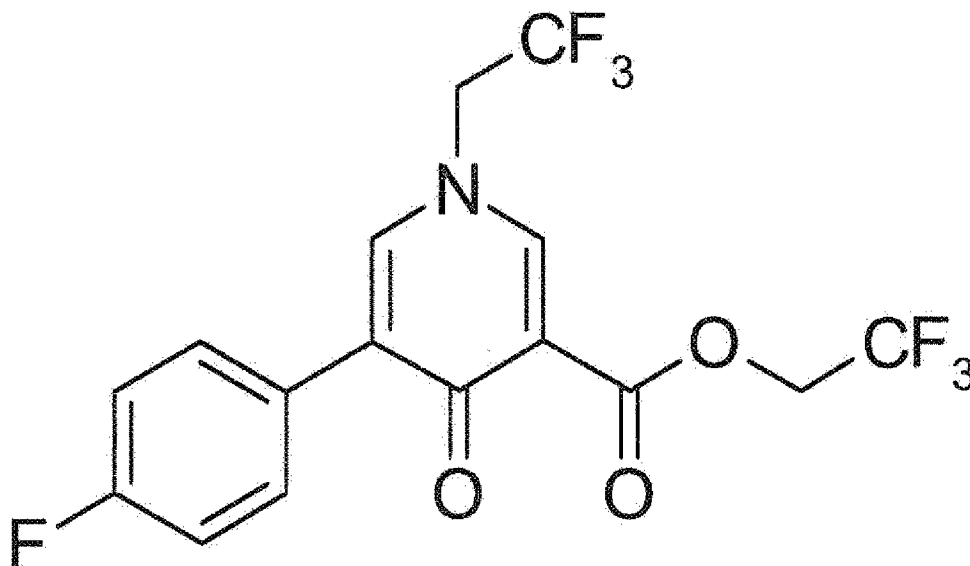
MS(ESI) m/z : 622(M+H)⁺.

[0295] 実施例 17

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- (2, 2-ジフルオロ-2-メトキシエチル)-5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル

[0296] [化55]



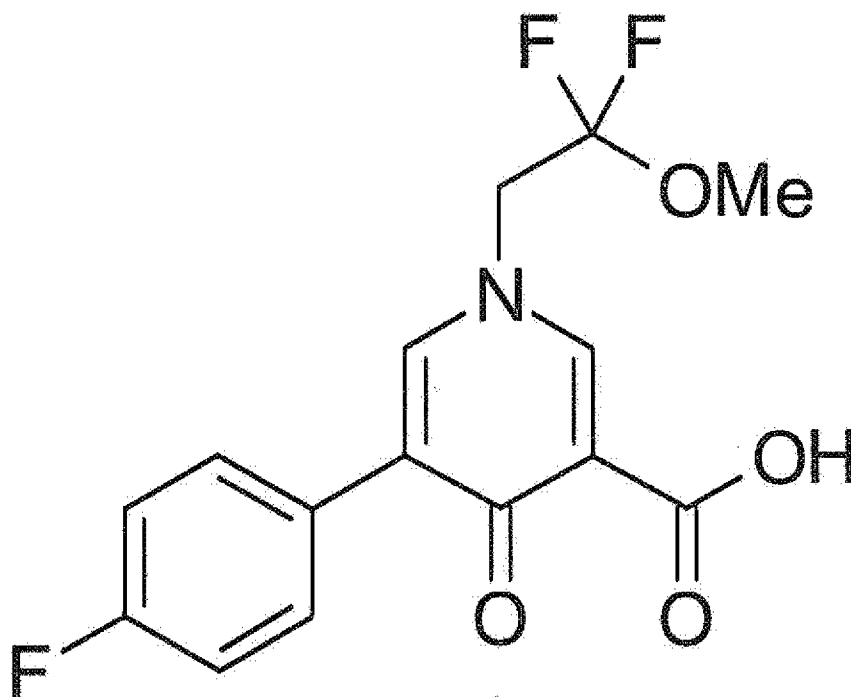
[0297] 5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (100 mg) および炭酸セシウム (838 mg) の DMF (2 ml) 懸濁液に、トリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル (371 μ l) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて 3 時間攪拌し、酢酸エチルを加えて希釈した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を P L C

[酢酸エチル：ヘキサン＝２：１（ v/v ）]にて精製し、標記化合物 123 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.37-4.46 (2H, m), 4.65-4.71 (2H, m), 7.05-7.12 (2H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.49-7.56 (2H, m), 8.16 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).
MS(ESI) m/z : 398($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0298] [工程 2] 1- (2, 2-ジフルオロ-2-メトキシエチル)-5- (4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0299] [化56]

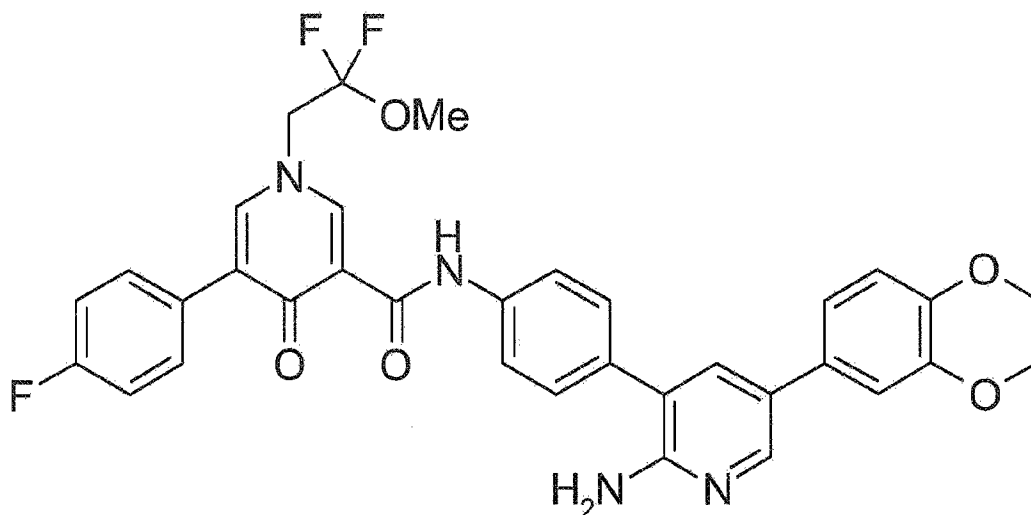


[0300] 上記工程 1 で得た化合物 (123 mg) の THF (2 ml) 溶液に、室温にてメタノール (2 ml) および 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加えた。反応混合物を室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物を 50℃にて 1 時間攪拌した。反応混合物を 80℃にて一晩攪拌した。反応混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、80℃にて一晩攪拌し、室温に戻した。反応混合物に 1 規定塩酸水溶液および水を加え、析出した固体をろ過し、水で洗浄後、ヘキサンおよびジエチルエーテル混合溶媒 [4 : 1 (v/v)] にて洗浄し、乾燥し、標記化合物 58 mg を固体として得た。

[0301]

[工程3] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- (2, 2-ジフルオロ-2-メトキシエチル) -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0302] [化57]



[0303] 上記工程2で得た化合物 (58 mg) のDMF (1 ml) 溶液に、HOAt (25 mg)、HATU (105 mg)、DMAP (11 mg) およびDIPA (54 μ l) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて3時間攪拌した。反応混合物に実施例1の工程2で得た化合物 (59 mg) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ過した。得られた固体をPLC [酢酸エチル展開] にて精製し、溶出液を減圧濃縮した。残渣をPLC [ジクロロメタン：メタノール=20：1 (v/v)] にて精製し、溶出液を減圧濃縮した。残渣をPLC (NH) [ジクロロメタン：メタノール=30：1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 16 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.66 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.32 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.69 (2H, s), 6.91–6.95 (1H, m), 7.03–7.05 (1H, m), 7.06–7.10 (1H, m), 7.14–7.20 (2H, m), 7.47–7.58 (6H, m), 7.84–7.88 (2

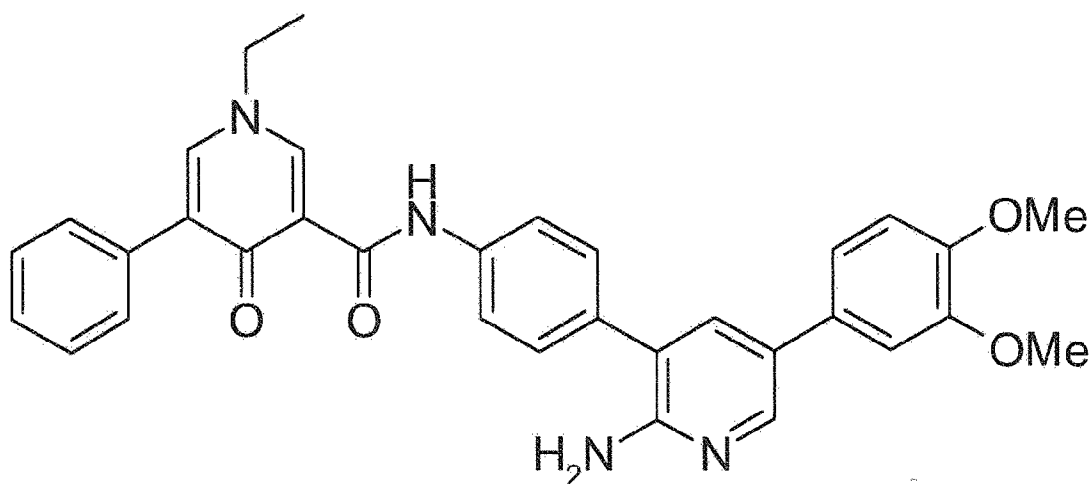
H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.3 Hz).

MS(ESI) m/z: 631(M+H)⁺.

[0304] 実施例 18

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1-エチル-4-オキソ-5-フェニル-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0305] [化58]



[0306] 1-エチル-4-オキソ-5-フェニル-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (420 mg) 及び COMU (961 mg) の DMF (5.0 ml) 溶液に室温にて DIPEA (601 μ l) を加え、20分間攪拌した。室温にて実施例1の工程2で得た化合物 (610 mg) を加え、15時間攪拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出した後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム：メタノール=300：1→60：1 (v/v)] にて精製して標記化合物 700 mg を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.58-1.64 (3H, m), 3.92 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.70 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.02-7.12 (2H, m), 7.39-7.61 (9H, m), 7.85-7.91 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.8 Hz).

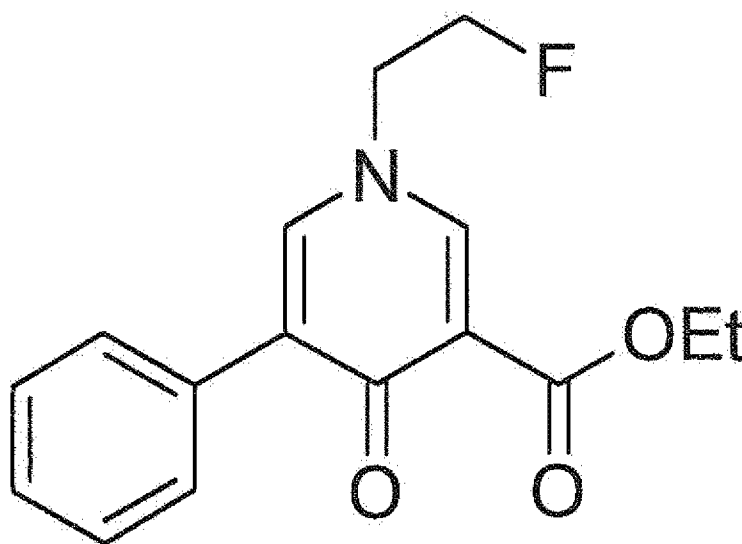
MS(ESI) m/z: 547(M+H)⁺.

[0307] 実施例 19

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- (2-フルオロエチル) -4-オキソ-5-フェニル-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 1- (2-フルオロエチル) -4-オキソ-5-フェニル-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

[0308] [化59]



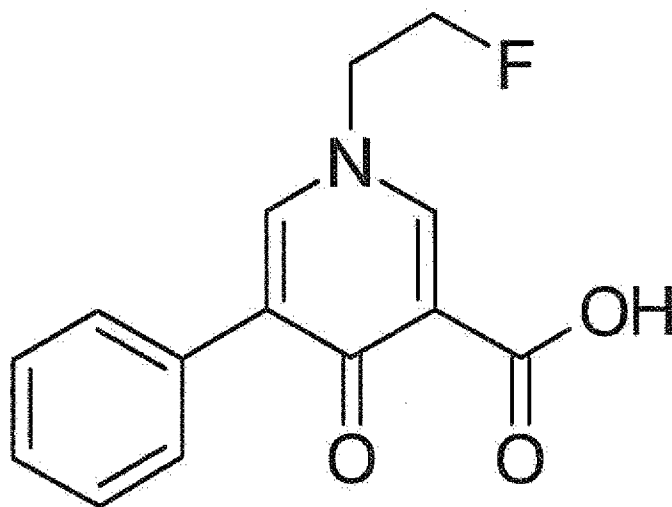
[0309] 4-オキソ-5-フェニル-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (190 mg) を DMF (2.5 ml) に懸濁し、炭酸セシウム (509 mg)、4-メチルベンゼンスルホン酸 2-フルオロエチル (256 mg) を順次加え、50℃で3時間攪拌した。氷冷下1規定塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム：メタノール=300：1→40：1 (v/v)] にて精製して標記化合物 181 mg を油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.09-4.22 (2H, m), 4.38 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.68-4.73 (1H, m), 4.79-4.85 (1H, m), 7.31-7.43 (4H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 8.16 (1H, d, J = 2.8 Hz).

MS(ESI) m/z: 290(M+H)⁺.

[0310] [工程2] 1-(2-フルオロエチル)-4-オキソ-5-フェニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0311] [化60]



[0312] 上記工程1で得た化合物(181mg)のメタノール(1.5ml)溶液に、室温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.2ml)を加え、2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1規定塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ取して標記化合物98mgを得た。

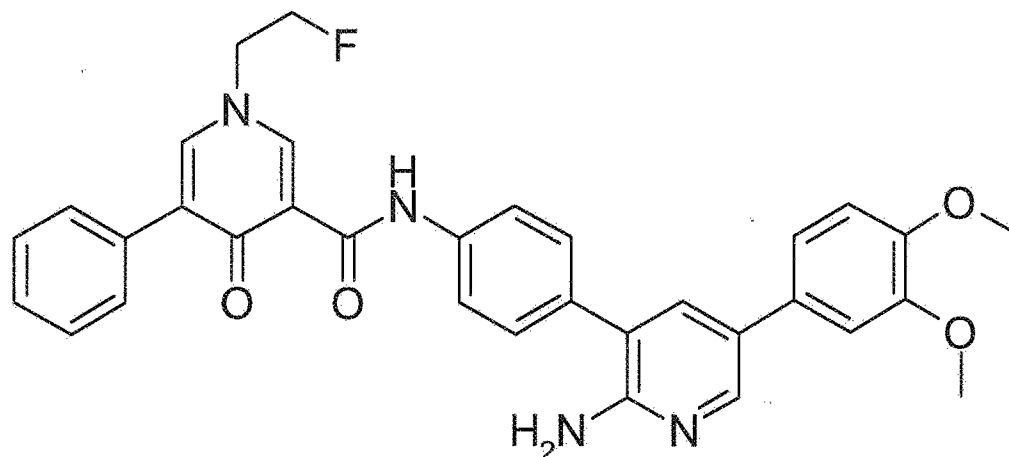
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.26-4.39 (2H, m), 4.74-4.91 (2H, m), 7.40-7.51 (3H, m), 7.56-7.62 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.56 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS(ESI) m/z : 262($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0313] [工程3] N-{4-[2-アミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]フェニル}-1-(2-フルオロエチル)-4-オキソ-5-フェニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0314]

[化61]



[0315] 上記工程2で得た化合物(100mg)及びCOMU(213mg)のDMF(5.0ml)溶液に室温にてDIPEA(133 μ l)を加え、1時間攪拌した。室温にて実施例1の工程2で得た化合物(135mg)を加え、5時間攪拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出した後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール＝19：1(v/v)〕にて精製して、標記化合物192mgを固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.27 (1H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.33 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 4.64 (2H, s), 4.77 (1H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.88 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz), 7.40–7.51 (5H, m), 7.56–7.60 (4H, m), 7.87 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 565($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

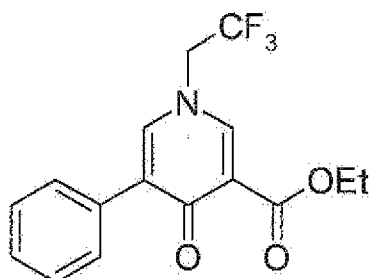
[0316] 実施例20

N-〔4-〔2-アミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-イル〕フェニル〕-4-オキソ-5-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程1] 4-オキソ-5-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエ

チル) - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル

[0317] [化62]



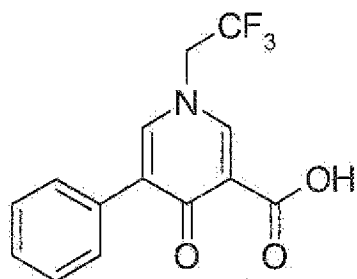
[0318] 4 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル (100 mg) を DMF (1.5 ml) に懸濁し、炭酸セシウム (268 mg)、トリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2 - トリフルオロエチル (83 μ l) を順次加え、室温にて 3 時間攪拌した。氷冷下 1 規定塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム : メタノール = 300 : 1 $\rightarrow$ 40 : 1 (v/v)] にて精製して標記化合物 159 mg を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.33-4.42 (4H, m), 7.33-7.44 (4H, m), 7.51-7.58 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 326($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0319] [工程 2] 4 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸

[0320] [化63]



[0321] 上記工程 1 で得た化合物 (158 mg) のメタノール (2.0 ml) 溶液に室温にて 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.73 ml) を加え、2 時間攪

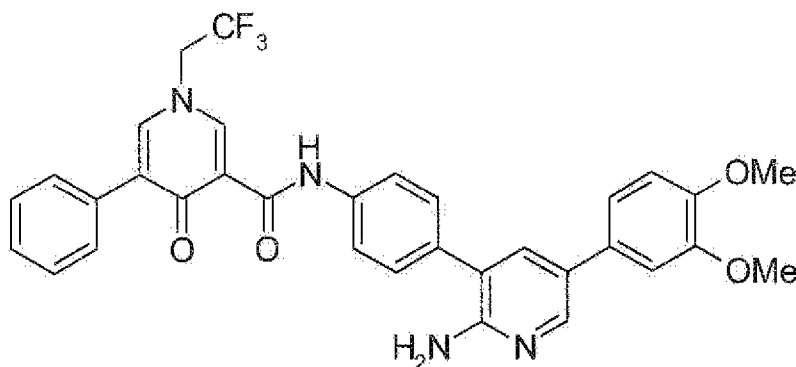
拌した。減圧下溶媒を留去し、1規定塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ取して標記化合物 90 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.54 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 7.42–7.64 (6H, m), 8.54 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 296(M-H) $^-$.

[0322] [工程3] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -4-オキソ-5-フェニル-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0323] [化64]



[0324] 上記工程2で得た化合物 (247 mg) 及びCOMU (462 mg) のDMF (2.5 ml) 溶液に室温にてDIPEA (289 μ l) を加え、10分間攪拌した。室温にて実施例1の工程2で得た化合物 (267 mg) を加え、17時間攪拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出した後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム:メタノール=300:1 $\rightarrow$ 40:1 (v/v)] にて精製して標記化合物 320 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.51 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.65 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.02–7.11 (2H, m), 7.42–7.59 (9H, m), 7.83–7.89 (2H, m), 8.27 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

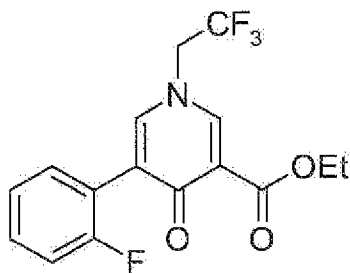
MS(ESI) m/z : 601(M+H)⁺.

[0325] 実施例 2 1

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (2-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 5- (2-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

[0326] [化65]



[0327] 参考例 1 で得た化合物 (110 mg) を DMF (1.5 ml) に懸濁し、炭酸セシウム (274 mg)、トリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル (85 μ l) を順次加え、室温にて 4 時間攪拌した。氷冷下 1 規定塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム：メタノール = 300 : 1 $\rightarrow$ 60 : 1 (v/v)] にて精製して標記化合物 134 mg を油状物質として得た。

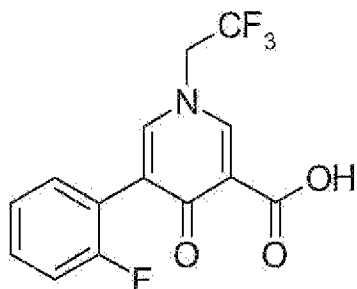
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.33-4.41 (4H, m), 7.09-7.22 (2H, m), 7.30-7.38 (1H, m), 7.45 (1H, br s), 7.55-7.61 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 2.8 Hz).

MS(ESI) m/z : 344(M+H)⁺.

[0328] [工程 2] 5- (2-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2

ートリフルオロエチル) - 1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0329] [化66]



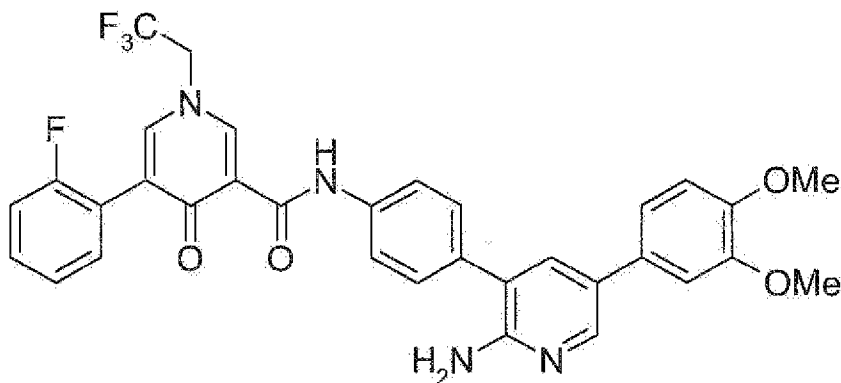
[0330] 上記工程1で得た化合物(134mg)のメタノール(1.2ml)溶液に室温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.78ml)を加え、2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1規定塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ取して標記化合物103mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.54 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 7.17–7.30 (2H, m), 7.40–7.48 (1H, m), 7.55–7.61 (1H, m), 7.70 (1H, br s), 8.57 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 316($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0331] [工程3] N-{4-[2-アミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]フェニル}-5-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0332] [化67]



[0333] 上記工程2で得た化合物(32mg)及びCOMU(57mg)のDMF(

1. 0 ml) 溶液に室温にてDIPEA (35 μ l) を加え、20分間撹拌した。室温にて実施例1の工程2で得た化合物 (36 mg) を加え、7時間撹拌した後、1規定塩酸水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム：メタノール = 300 : 1 $\rightarrow$ 30 : 1 (v/v)] にて精製して標記化合物49 mgを固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.51 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.62 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.02–7.11 (2H, m), 7.18–7.31 (2H, m), 7.40–7.62 (6H, m), 7.82–7.87 (2H, m), 8.27 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 12.40 (1H, s).

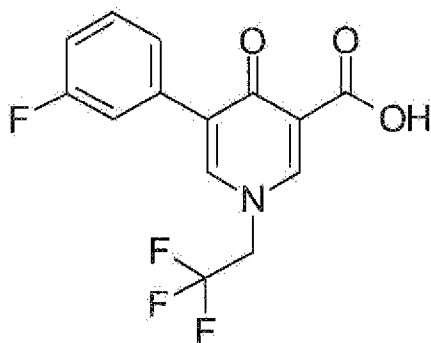
MS(ESI) m/z : 619(M+H) $^+$.

[0334] 実施例22

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (3-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程1] 5- (3-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0335] [化68]



[0336] 参考例2で得た化合物 (75 mg) をDMFに懸濁し、炭酸セシウム (140 mg)、トリフルオロメタンスルホン酸2, 2, 2-トリフルオロエチル

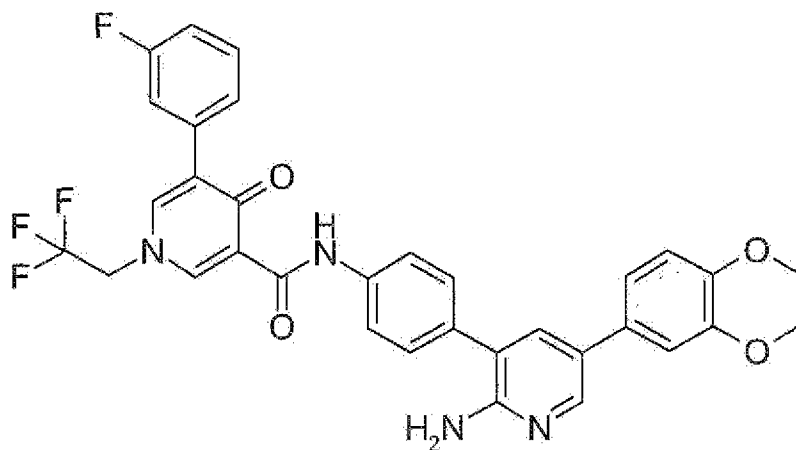
(5.4 μ l) を順次加え、室温にて4時間攪拌した。反応溶液をろ過し、少量のDMFで洗浄後、ろ液に室温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.57 ml)を加え、3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1規定塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ取して標記化合物77 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.56 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 7.12–7.19 (1H, m), 7.30–7.38 (2H, m), 7.41–7.49 (1H, m), 7.61–7.65 (1H, m), 8.54–8.59 (1H, m)

MS(ESI) m/z : 316($M+H$) $^+$.

[0337] [工程2] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (3-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0338] [化69]



[0339] 上記工程1で得たカルボン酸(77 mg)及びCOMU(136 mg)のDMF(1.0 ml)溶液に室温にてDIPEA(64 μ l)を加え、30分攪拌した。室温にて実施例1の工程2で得た化合物(73 mg)を加え、15時間攪拌した後、水を加えた。析出した固体をろ過し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[酢酸エチル:ジクロロメタン:メタノール=10:10:1(v/v)]にて精製後、ジクロロメタンとジイソプロピルエーテルから晶析して、標記化合物92 mgを固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.48–4.56 (2H, m), 4.62 (2H, s), 6.90–7.19 (4H, m), 7.21–7.36 (2H, m), 7.42–7.61 (5H, m), 7.82–7.89 (2H, m), 8.25–8.30 (1H, m), 8.62–8.66 (1H, m), 12.43 (1H, s).
 MS(ESI) m/z : 619($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

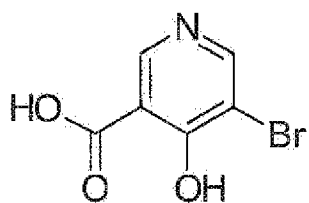
[0340] 実施例 23

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -6'-フルオロ-4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロ-3, 3'-ビピリジン-5-カルボキサミド

[工程 1]

5-ブロモ-4-ヒドロキシピリジン-3-カルボン酸

[0341] [化70]

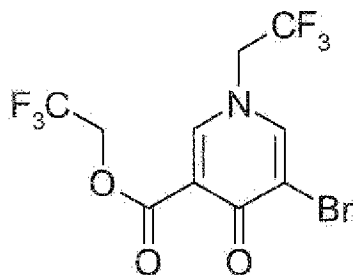


[0342] 3, 5-ジブロモピリジン-4-オール (1200mg) の THF (10ml) 溶液に -78°C でメチルリチウムのエーテル溶液 (1M、4.8ml) を加え、30分間攪拌した。 -78°C で n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.65M、6.0ml) を加え、1時間攪拌した。 -78°C でドライアイスを加え、 0°C で20分間攪拌した後、4規定塩酸水溶液を加えた。析出した固体をろ取り、水で洗って標記化合物と 3, 5-ジブロモピリジン-4-オールの混合物を得た。

[0343] [工程 2] 5-ブロモ-4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル

[0344]

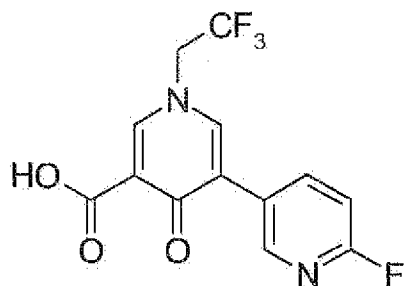
[化71]



[0345] 上記工程 1 で得た化合物に DMF (5 ml)、炭酸セシウム (2140 mg)、トリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル (945 μ l) を順次加え、室温で 2 時間攪拌した。1 規定塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム：メタノール＝300：1→30：1 (v/v)] にて精製して、標記化合物を分離不能な副生成物との混合物として得た。

[0346] [工程 3] 6'-フルオロ-4-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 4-ジヒドロ-3, 3'-ビピリジン-5-カルボン酸

[0347] [化72]

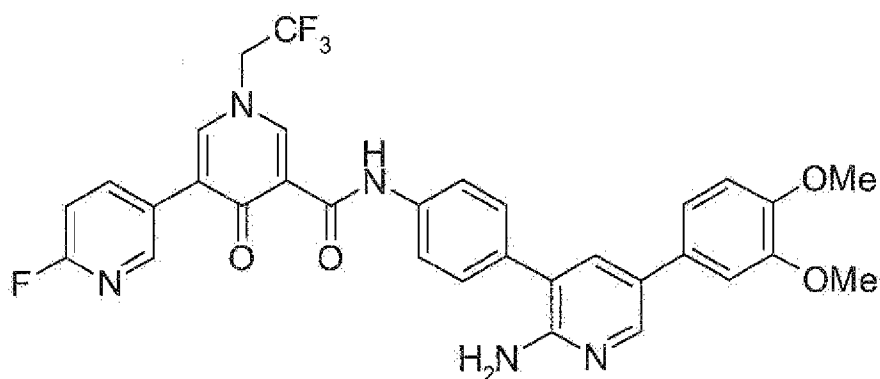


[0348] 上記工程 2 で得た化合物を 1, 4-ジオキサン／水 (7.0/0.7 ml) 混合溶媒に懸濁し、(6-フルオロピリジン-3-イル) ボロン酸 (420 mg)、炭酸カリウム (659 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (138 mg) を順次加え、100℃にて 7 時間攪拌した。放冷後 1 規定塩酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

[クロロホルム：メタノール＝300：1→20：1（v/v）]にて精製して、標記化合物を分離不能な副生成物との混合物として得た。

[0349] [工程4] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-イル] フェニル} -6'-フルオロ-4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロ-3, 3'-ビピリジン-5-カルボキサミド

[0350] [化73]



[0351] 上記工程3で得た化合物及びCOMU (49 mg) のDMF (1.0 ml) 溶液に室温にてDIPEA (31 μ l) を加え、20分間攪拌した。室温にて実施例1の工程2で得た化合物 (31 mg) を加え、7時間攪拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をPLC [クロロホルム：メタノール＝15：1（v/v）] にて精製して標記化合物21 mgを固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.55 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.64 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.02–7.12 (3H, m), 7.49–7.60 (4H, m), 7.82–7.88 (2H, m), 8.16–8.22 (1H, m), 8.26–8.33 (2H, m), 8.68 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 12.29 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 620 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

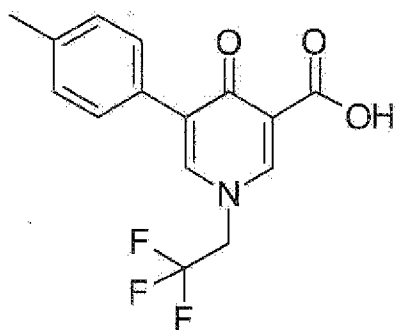
[0352] 実施例24

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル)ピリジン-

3-イル}フェニル}-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程1] 5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0353] [化74]



[0354] 参考例3で得た化合物(75mg)およびトリフルオロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチル(55μl)を原料に、実施例22の工程1と同様の反応により、標記化合物71mgを得た。

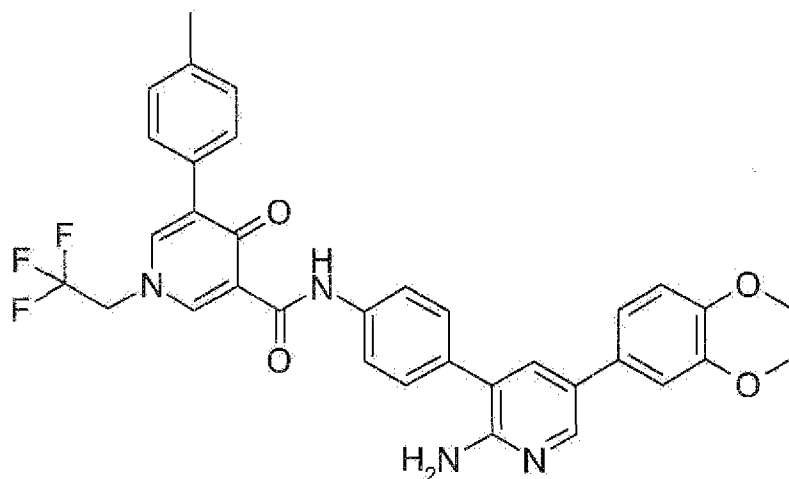
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.41 (3H, s), 4.52 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 7.23-7.32 (2H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.57-7.61 (1H, m), 8.50-8.54 (1H, m).

MS(ESI) m/z : 312($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0355] [工程2] N-{4-[2-アミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-イル}フェニル}-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0356]

[化75]



[0357] 前述工程 1 で得たカルボン酸（71 mg）及び実施例 1 の工程 2 で得た化合物（67 mg）を原料にして、実施例 3 の工程 3 と同様の反応により、標記化合物 60 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.45–4.54 (2H, m), 4.63 (2H, s), 6.90–7.14 (3H, m), 7.20–7.33 (2H, m), 7.42–7.59 (6H, m), 7.83–7.89 (2H, m), 8.25–8.30 (1H, m), 8.60–8.64 (1H, m), 12.55 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 615($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

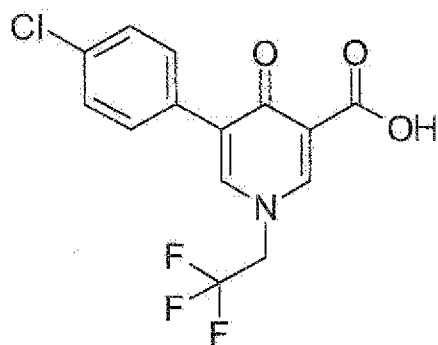
[0358] 実施例 25

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-クロロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 5- (4-クロロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0359]

[化76]



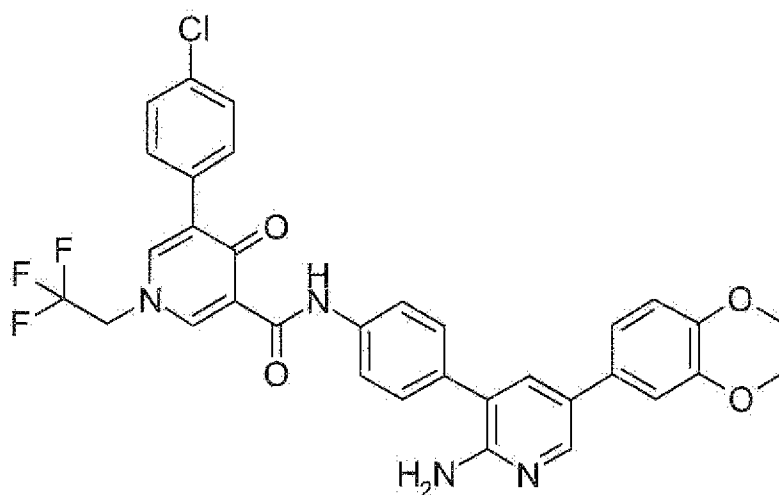
[0360] 参考例 4 で得た化合物 (75 mg) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2-トリフルオロエチル (51 μ l) を原料にして、実施例 22 の工程 1 と同様の反応により、標記化合物 76 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.51–4.60 (2H, m), 7.42–7.56 (4H, m), 7.59–7.63 (1H, m), 8.54–8.57 (1H, m).

MS(ESI) m/z : 332($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0361] [工程 2] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-クロロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0362] [化77]



[0363] 上記工程 1 で得た化合物 (76 mg) 及び実施例 1 の工程 2 で得た化合物 (

68 mg) を原料に、実施例 3 の工程 3 と同様の反応により、標記化合物 107 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.47-4.56 (2H, m), 4.63 (2H, s), 6.91-7.12 (3H, m), 7.44-7.59 (8H, m), 7.82-7.88 (2H, m), 8.26-8.29 (1H, m), 8.62-8.66 (1H, m), 12.43 (1H, s).

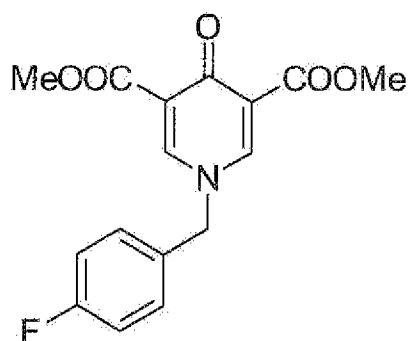
MS(ESI) m/z : 635(M+H) $^+$.

[0364] 実施例 26

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- (4-フルオロベンジル) -4-オキソ-5- (ピロリジン-1-イルカルボニル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] ジメチル 1- (4-フルオロベンジル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボキシレート

[0365] [化78]



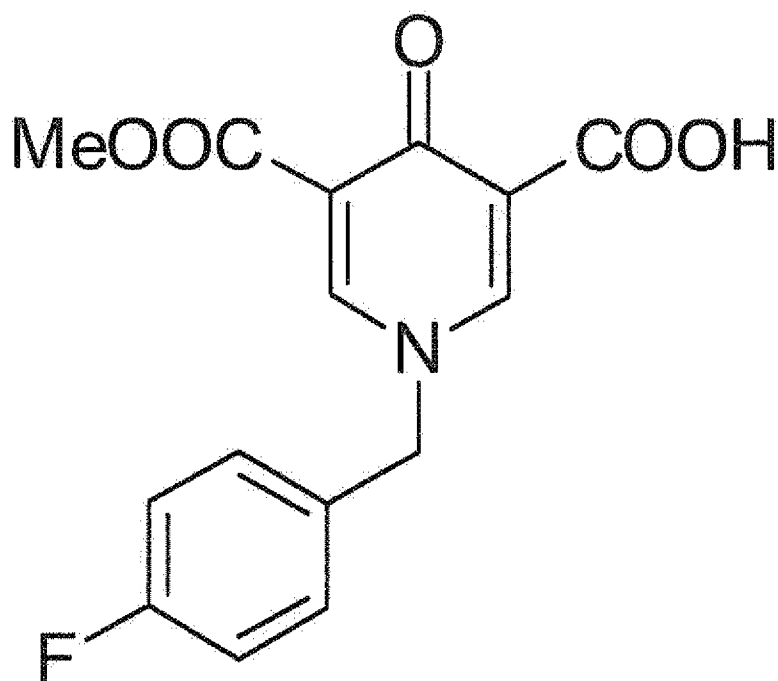
[0366] ジメチル-1, 3-アセトンジカルボキシレート (7.22 ml) の酢酸 *n*-ブチル (150 ml) 溶液に N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (25.6 ml) を加え、100℃にて1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にメタノール (100 ml) と 4-フルオロベンジルアミン (8.6 ml) を加え、一晩加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [クロロホルム: メタノール= 9:1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 (6.24 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.87 (6H, s), 5.00 (2H, s), 7.11–7.16 (2H, m), 7.22–7.26 (2H, m), 8.10 (2H, s).

MS(ESI): m/z 320($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0367] [工程2] 1-(4-フルオロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシリックアシッド

[0368] [化79]

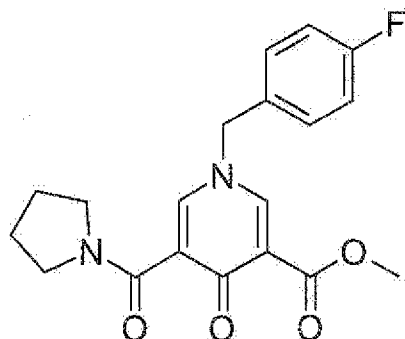


[0369] 上記工程1で得た化合物(6.24g)のメタノール(50ml)溶液に、1規定水酸化ナトリウム(19.5ml)を加え、室温で一晩撹拌した。その後50℃で一日撹拌後、さらに1規定水酸化ナトリウム(19.5ml)を加え、2日間撹拌した。反応混合物を室温に戻した後、析出物をろ取し、得られた固体にメタノール(200ml)と酸性樹脂IR-120B(20g)を加え一日加熱還流した。レジン进行ろ別し、ろ液を減圧濃縮した後、酢酸エチル-エーテルの混合溶媒から析出物をろ取し標記化合物(1.48g)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 3.81 (3H, s), 5.46 (2H, s), 7.25–7.30 (2H, m) 7.53–7.59 (2H, m), 8.84 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.93 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

[0370] [工程3] 1-(4-フルオロベンジル)-4-オキソ-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル

[0371] [化80]



[0372] 上記工程2で得た化合物(130mg)及びHOBt(29mg)のDMF(1.6ml)溶液に室温にてEDC・HCl(106mg)、ピロリジン(71 μ l)を加え、90分間攪拌した。さらに60℃で3時間攪拌した後、室温にて水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム：メタノール=300：1 $\rightarrow$ 30：1(v/v)]にて精製して標記化合物45mgを油状物質として得た。

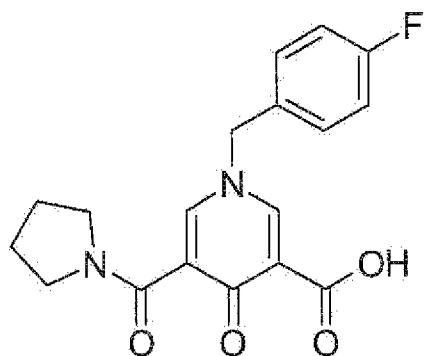
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81-1.96 (4H, m), 3.45 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.57 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.96 (2H, s), 7.10-7.17 (2H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 359($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0373] [工程4] 1-(4-フルオロベンジル)-4-オキソ-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0374]

[化81]



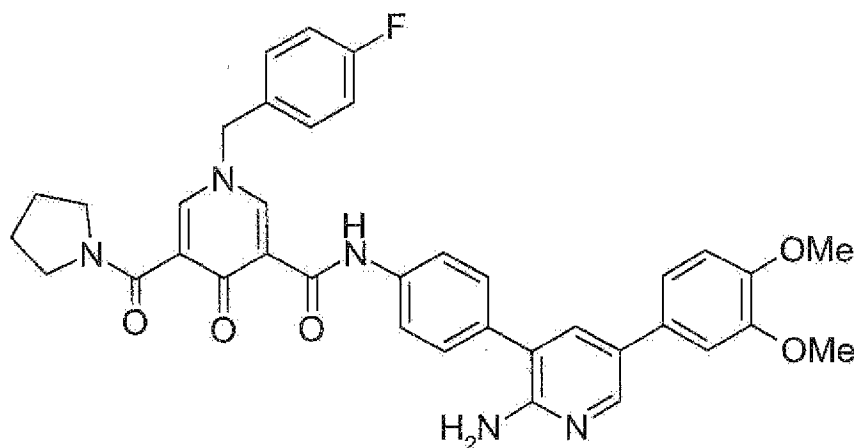
[0375] 上記工程3で得た化合物(45 mg)のメタノール(1.0 ml)溶液に、室温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.26 ml)を加え、90分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1規定塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ取して標記化合物33 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86–2.01 (4H, m), 3.43 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.61 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 5.10 (2H, s), 7.12–7.19 (2H, m), 7.26–7.30 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 345($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0376] [工程5] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-イル] フェニル} -1- (4-フルオロベンジル) -4-オキソ-5- (ピロリジン-1-イルカルボニル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0377] [化82]



[0378] 上記工程 4 で得た化合物 (29 mg) 及び実施例 1 の工程 2 で得た化合物 (30 mg) を原料に、実施例 3 の工程 3 と同様の反応により、標記化合物 46 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88–2.03 (4H, m), 3.46 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.64 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.63 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.02–7.18 (4H, m), 7.27–7.32 (2H, m), 7.47–7.51 (2H, m), 7.55–7.58 (1H, m), 7.75 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.82–7.87 (2H, m), 8.27 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 12.46 (1H, s).

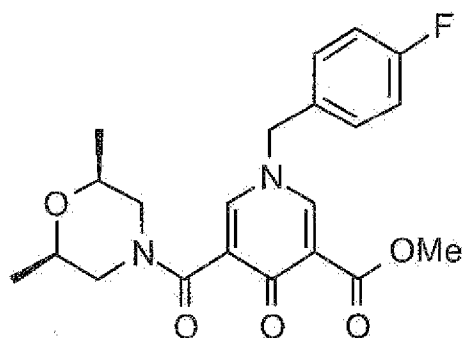
MS(ESI) m/z : 648($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0379] 実施例 27

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- { [(2R, 6S) -2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] カルボニル} -1- (4-フルオロベンジル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 5- { [(2R, 6S) -2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] カルボニル} -1- (4-フルオロベンジル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル

[0380] [化83]



[0381] 実施例 26 の工程 2 で得た化合物 (200 mg) 及び COMU (365 mg) の DMF (2.5 ml) 溶液に室温にて DIPEA (228 μl) を加え、15 分間攪拌した。シス-2, 6-ジメチルモルホリン (162 μl) を

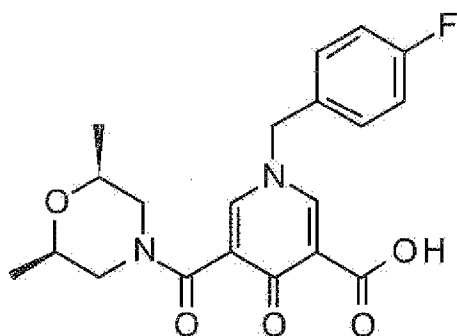
加え、4時間攪拌した。室温にて1規定塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール＝300：1→30：1（v/v）〕にて精製して標記化合物30mgを油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.22 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.46–2.55 (1H, m), 2.83–2.94 (1H, m), 3.21–3.28 (1H, m), 3.59–3.79 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.43–4.51 (1H, m), 4.99 (2H, s), 7.11–7.17 (2H, m), 7.22–7.31 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 403($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0382] [工程2] 5- { [(2R, 6S) -2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] カルボニル} -1-(4-フルオロベンジル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0383] [化84]



[0384] 上記工程1で得た化合物(30mg)のメタノール(1.0ml)溶液に、室温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.14ml)を加え、2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1規定塩酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標記化合物28mgを油状物質として得た。

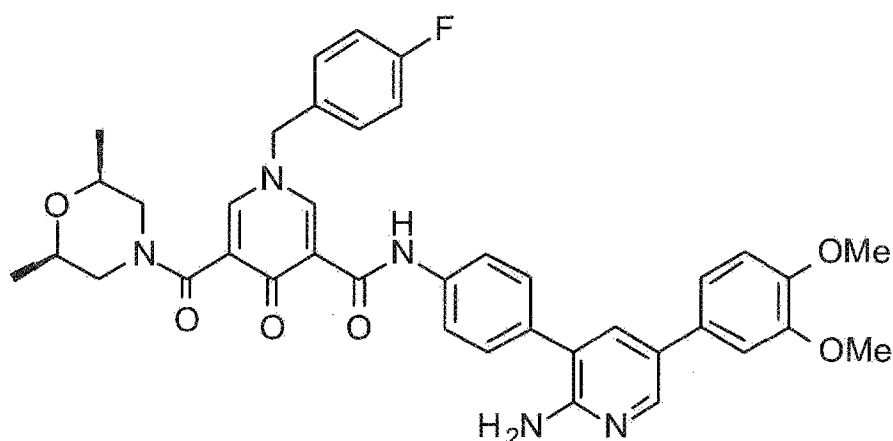
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.24 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.49–2.58 (1H, m), 2.82–2.92 (1H, m), 3.15–3.23 (1H, m), 3.61–3.78 (

2H, m), 4.44–4.52 (1H, m), 5.11 (2H, s), 7.13–7.20 (2H, m), 7.27–7.32 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.56 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 389(M+H)⁺.

[0385] [工程3] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- { [(2R, 6S) -2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] カルボニル} -1- (4-フルオロベンジル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0386] [化85]



[0387] 上記工程2で得た化合物 (28 mg) 及び実施例1の工程2で得た化合物 (25 mg) を原料に、実施例3の工程3と同様の反応により、標記化合物24 mg を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.15 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.25 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.52–2.61 (1H, m), 2.86–2.97 (1H, m), 3.24–3.31 (1H, m), 3.64–3.76 (2H, m), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.50–4.56 (1H, m), 4.63 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.02–7.11 (2H, m), 7.12–7.19 (2H, m), 7.27–7.33 (2H, m), 7.48–7.53 (2H, m), 7.57 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.82–7.87 (2H, m), 8.27 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 12.37 (1H, s).

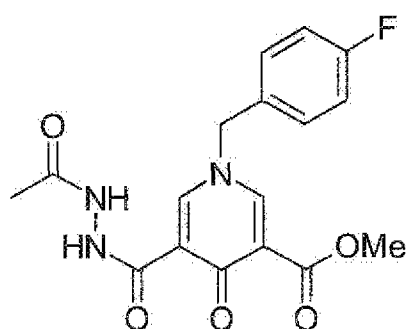
MS(ESI) m/z : 692(M+H)⁺.

[0388] 実施例28

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- (4-フルオロベンジル) -5- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程1] 5- [(2-アセチルヒドラジニル) カルボニル] -1- (4-フルオロベンジル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル

[0389] [化86]



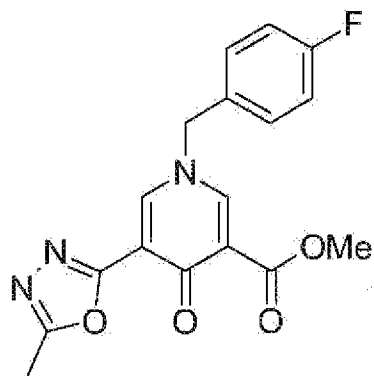
[0390] 実施例26の工程2で得た化合物 (250 mg) 及びアセトヒドラジド (76 mg) を原料に、実施例27の工程1と同様の反応により、標記化合物 159 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.08 (2H, s), 7.11-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.95-8.00 (1H, m), 8.22 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 12.21 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

[0391] [工程2] 1- (4-フルオロベンジル) -5- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル

[0392]

[化87]



[0393] トリフェニルホスフィン (346 mg) のジクロロメタン (3.0 ml) 溶液に、氷冷下ヘキサクロロエタン (260 mg)、上記工程1で得た化合物 (159 mg)、トリエチルアミン (368 μ l) を順次加え、徐々に室温に昇温した後18時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム：メタノール=300：1 $\rightarrow$ 30：1 (v/v)] にて精製して標記化合物105 mgを油状物質として得た。

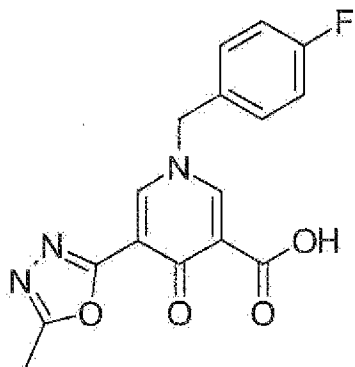
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.60 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.04 (2H, s), 7.10–7.18 (2H, m), 7.24–7.30 (2H, m), 8.21–8.25 (2H, m).

MS(ESI) m/z : 344($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0394] [工程3] 1-(4-フルオロベンジル)-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0395]

[化88]



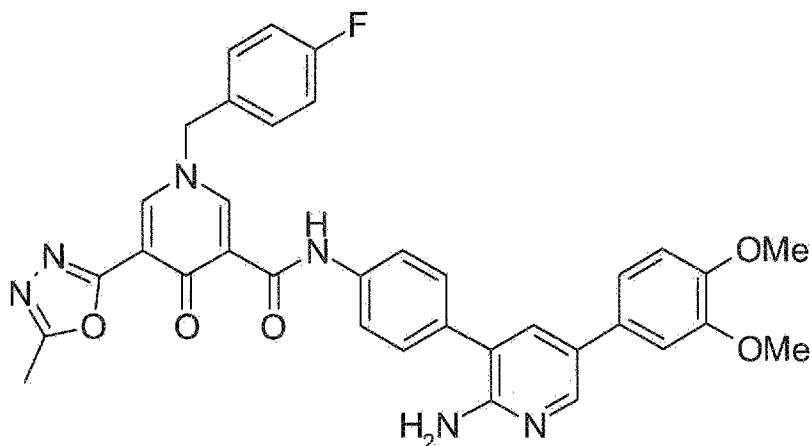
[0396] 上記工程2で得た化合物（113mg）のメタノール（1.5ml）／テトラヒドロフラン（0.2ml）混合溶液に、室温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液（0.66ml）を加え、2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1規定塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ取して標記化合物74mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.66 (3H, s), 5.19 (2H, s), 7.14–7.21 (2H, m), 7.28–7.35 (2H, m), 8.49 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.63 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 330($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0397] [工程4] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- (4-フルオロベンジル) -5- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0398] [化89]



[0399] 上記工程 3 で得た化合物 (28 mg) 及び実施例 1 の工程 2 で得た化合物 (30 mg) を原料に、実施例 3 の工程 3 と同様の反応により、標記化合物 42 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.68 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.63 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.02–7.20 (4H, m), 7.30–7.35 (2H, m), 7.48–7.59 (3H, m), 7.83–7.88 (2H, m), 8.28 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 12.32 (1H, s).

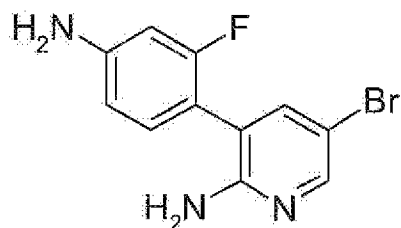
MS(ESI) m/z : 633($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0400] 実施例 29

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -3-フルオロフェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 3- (4-アミノ-2-フルオロフェニル) -5-ブロモピリジン-2-アミン

[0401] [化90]



[0402] 5-ブロモ-3-ヨードピリジン-2-アミン (300 mg)、3-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) アニリン (238 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (58 mg)、炭酸カリウム (416 mg) をジオキサン (5 ml) と水 (0.5 ml) に懸濁し、80℃で2日間加熱還流した。放冷した後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト

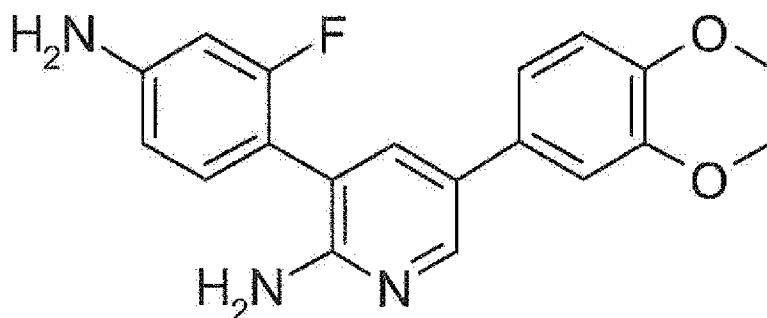
グラフィー [ヘキサン：酢酸エチル＝１：２（v／v）] にて精製し、標記化合物 248 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.92 (2H, s), 4.50 (2H, s), 6.44–6.56 (2H, m), 7.06–7.13 (1H, m), 7.43–7.48 (1H, m), 8.08–8.12 (1H, m).

MS(ESI) m/z : 282, 284($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0403] [工程 2] 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-アミン

[0404] [化91]



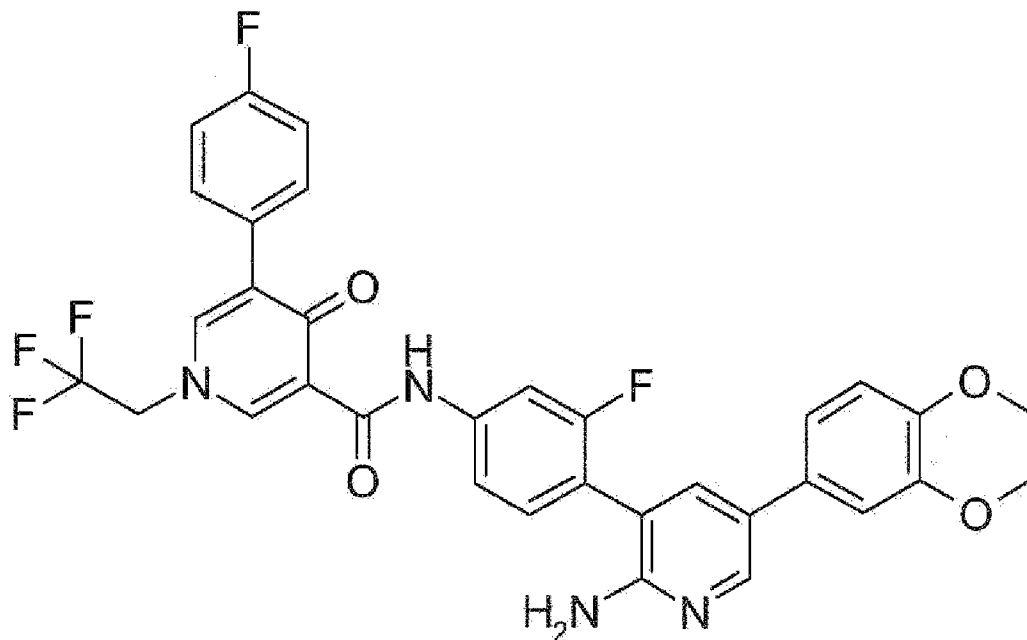
[0405] 上記工程 1 で得た化合物 (2.00 g)、3,4-ジメトキシフェニルボロン酸 (1.42 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (0.29 g)、炭酸カリウム (2.94 g) をジオキサン (20 ml) と水 (4.0 ml) に懸濁し、100℃にて4時間還流した。放冷した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝10：10：1（v／v）] にて精製した。得られた固体をジクロロメタンとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物 1.93 g を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.51 (2H, s), 6.49–6.58 (2H, m), 6.91–7.21 (4H, m), 7.55 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

MS(ESI) m/z : 340($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0406] [工程3] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -3-フルオロフェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0407] [化92]



[0408] 実施例9の工程2で得た化合物 (75 mg) 及びCOMU (132 mg) のDMF (1.0 ml) 溶液に室温にてDIPEA (83 μ l) を加え、1時間攪拌した。室温にて上記工程2で得た化合物 (70 mg) を加え、23時間攪拌した後、水を加えた。析出した固体をろ過し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [酢酸エチル] にて精製後、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物 119 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.48-4.61 (4H, m), 6.90-7.22 (5H, m), 7.34-7.61 (6H, m), 7.86-7.93 (1H, m), 8.30-8.33 (1H, m), 8.62-8.66 (1H, m).

MS(ESI) m/z : 637($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

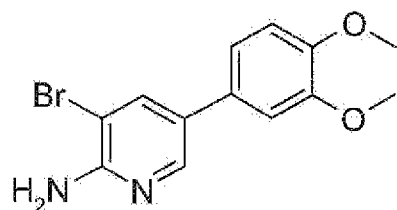
[0409] 実施例30

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-

3-イル} - 3-メチルフェニル} - 5 - (4-フルオロフェニル) - 4-
オキソ-1 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 4-ジヒドロピリ
ジンを3-カルボキサミド

[工程1] 3-ブロモ-5-(3, 4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-
アミン

[0410] [化93]

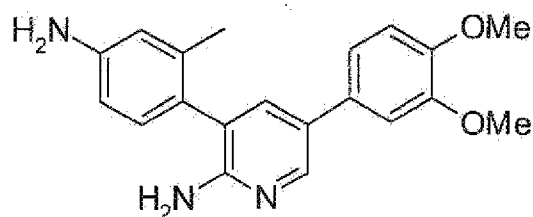


[0411] 3-ブロモ-5-ヨードピリジン-2-アミン (7.50 g)、3, 4-ジ
メトキシフェニルボロン酸 (4.79 g)、テトラキス(トリフェニルホス
フィン)パラジウム (1.45 g)、炭酸カリウム (10.4 g) をジオキ
サン (100 ml) と水 (10 ml) に懸濁し、80℃で9時間半加熱した。
放冷した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、
硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー [酢酸エチル] にて精製し、標記化合物 7.36 g を固体
として得た。

MS(ESI) m/z: 309, 311(M+H)⁺.

[0412] [工程2] 3-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-5-(3, 4-ジメ
トキシフェニル)ピリジン-2-アミン

[0413] [化94]



[0414] 上記工程1で得た化合物 (41 mg)、3-メチル-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)アニリン (3

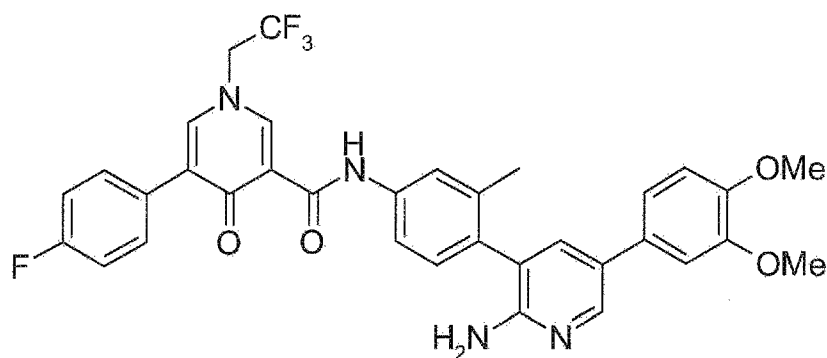
4 mg) の 1, 4-ジオキサン (1.0 ml) 溶液に、水 (0.1 ml)、炭酸カリウム (55 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (5.4 mg) を加え、100℃で26時間攪拌した。放冷後酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム：メタノール = 300 : 1 → 40 : 1 (v/v)] にて精製して標記化合物 29 mg を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.14 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.55-6.68 (2H, m), 6.90-6.95 (1H, m), 6.99-7.10 (3H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 8.27 (1H, d, J = 2.3 Hz).

MS(ESI) m/z: 336(M+H)⁺.

[0415] [工程3] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -3-メチルフェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0416] [化95]



[0417] 実施例9の工程2で得た化合物 (20 mg) 及びCOMU (35 mg) のDMF (0.8 ml) 溶液に室温にてDIPEA (16 μl) を加え、15分間攪拌した。室温にて上記工程2にて得られた3- (4-アミノ-2-メチルフェニル) -5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-2-アミン (27 mg) を加え、3時間攪拌した後、水を加えた。析出した固体をろ取

し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール＝300：1→50：1（v／v）〕にて精製して標記化合物16mgを固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.23 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.51 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.01–7.11 (2H, m), 7.15–7.25 (3H, m), 7.49–7.58 (4H, m), 7.68–7.73 (2H, m), 8.30 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 12.40 (1H, s).

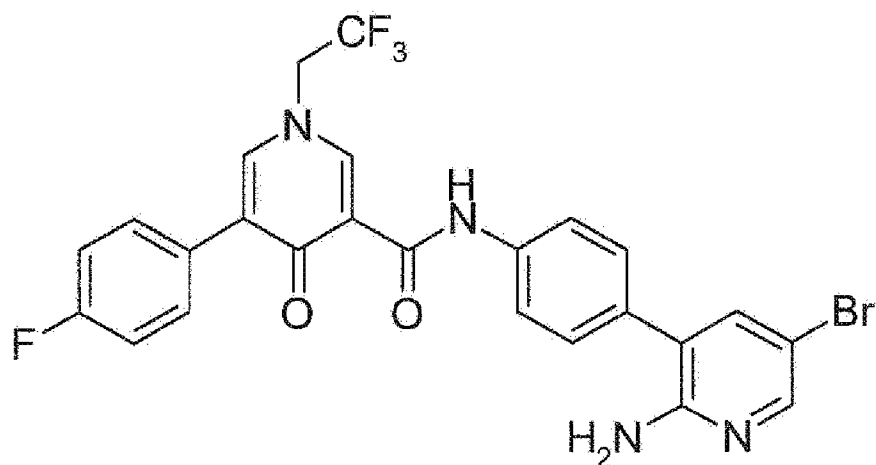
MS(ESI) m/z : 633($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0418] 実施例 3 1

N－〔4－（2－アミノ－5－フェニルピリジン－3－イル）フェニル〕－5－（4－フルオロフェニル）－4－オキソ－1－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，4－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド

〔工程 1〕 N－〔4－（2－アミノ－5－ブロモピリジン－3－イル）フェニル〕－5－（4－フルオロフェニル）－4－オキソ－1－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，4－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド

[0419] [化96]



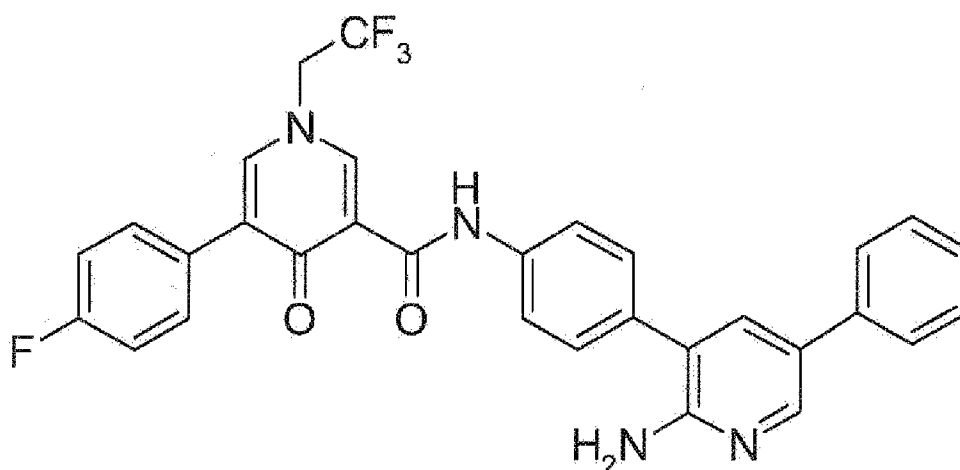
[0420] 実施例 9 の工程 2 で得た化合物（500mg）と COMU（883mg）の DMF（8.0ml）溶液に、室温にて DIPEA（414 μ l）を加え、25 分間攪拌した。室温にて実施例 1 の工程 1 で得た化合物（440mg）を加え、19 時間攪拌した後、水を加えた。析出した固体をろ取し、クロロ

ホルム／ジイソプロピルエーテルに懸濁した後、再度ろ取して、標記化合物 800 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.52 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.62 (2H, s), 7.14–7.22 (2H, m), 7.39–7.58 (6H, m), 7.80–7.86 (2H, m), 8.09 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.63 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 12.47 (1H, s).

[0421] [工程2] N-[4-(2-アミノ-5-フェニルピリジン-3-イル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0422] [化97]



[0423] 上記工程1で得た化合物(95 mg)、フェニルボロン酸(25 mg)の1, 2-ジメトキシエタン(1.5 ml)溶液に、水(0.1 ml)、炭酸カリウム(70 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(19 mg)を加え、80℃で21時間攪拌した。放冷後酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール＝300：1→40：1(v/v)〕にて精製して標記化合物39 mgを固体として得た。

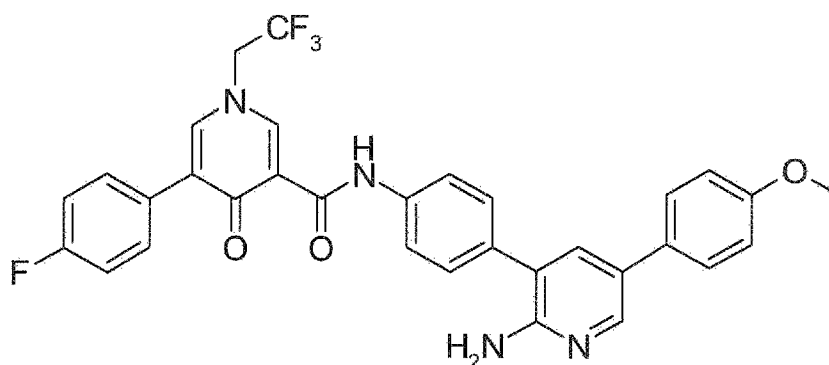
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.52 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.68 (2H, s), 7.14–7.21 (2H, m), 7.29–7.35 (1H, m), 7.39–7.64 (10H, m), 7.82–7.88 (2H, m), 8.31 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 559(M+H)⁺.

[0424] 実施例 3 2

N- {4- [2-アミノ-5- (4-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0425] [化98]



[0426] 実施例 3 1 の工程 1 で得た化合物 (95 mg) および 4-メトキシフェニルボロン酸 (31 mg) を原料に、実施例 3 1 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 50 mg を固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 3.78 (3H, s), 5.28 (2H, q, J = 8.6 Hz), 5.68 (2H, s), 6.95-7.01 (2H, m), 7.28-7.36 (2H, m), 7.51-7.60 (5H, m), 7.65-7.72 (2H, m), 7.78-7.85 (2H, m), 8.22 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.28 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.88 (1H, d, J = 2.3 Hz).

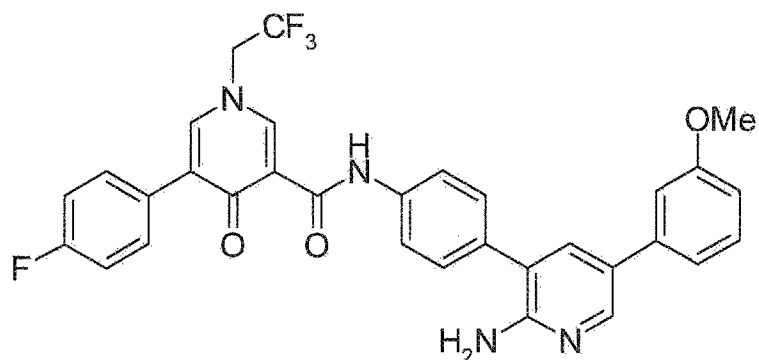
MS(ESI) m/z : 589(M+H)⁺.

[0427] 実施例 3 3

N- {4- [2-アミノ-5- (3-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0428]

[化99]



[0429] 実施例 31 の工程 1 で得た化合物 (95 mg)、3-メトキシフェニルボロン酸 (31 mg) の 1, 4-ジオキサン (1.5 ml) 溶液に、水 (0.1 ml)、炭酸カリウム (70 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (19 mg) を加え、90℃で 17 時間攪拌した。放冷後酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [酢酸エチル：メタノール=300：1→100：1 (v/v)] にて精製して標記化合物 10 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 4.52 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 4.67 (2H, s), 6.84–6.90 (1H, m), 7.05–7.09 (1H, m), 7.11–7.22 (3H, m), 7.31–7.38 (1H, m), 7.47–7.63 (6H, m), 7.82–7.88 (2H, m), 8.31 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 12.46 (1H, s).

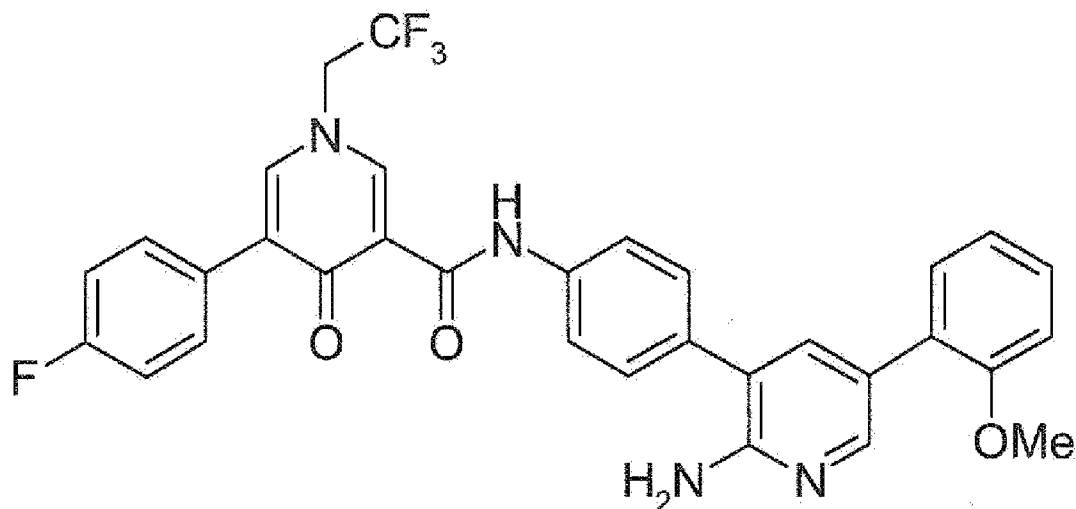
MS(ESI) m/z : 589($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0430] 実施例 34

N- {4- [2-アミノ-5-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル] フェニル} -5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0431]

[化100]



[0432] 実施例 3 1 の工程 1 で得た化合物 (95 mg)、2-メトキシフェニルボロン酸 (31 mg) の 1, 2-ジメトキシエタン (1.5 ml) 溶液に、水 (0.1 ml)、炭酸カリウム (70 mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (6.9 mg) を加え、80℃で20時間攪拌した。放冷後酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン：酢酸エチル=3：1→1：3 (v/v)] にて精製して標記化合物 34 mg を固体として得た。

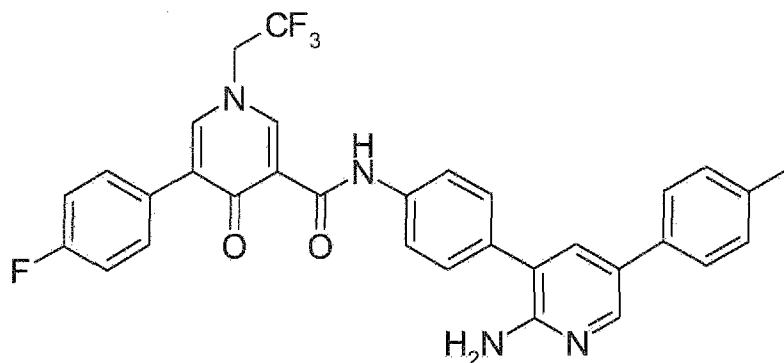
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.83 (3H, s), 4.45-4.55 (2H, m), 4.63 (2H, s), 6.94-7.07 (2H, m), 7.15-7.34 (4H, m), 7.49-7.62 (6H, m), 7.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.64 (1H, s), 12.43 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 589($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0433] 実施例 3 5

N- {4- [2-アミノ-5-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]フェニル} -5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0434] [化101]



[0435] 実施例 3 1 の工程 1 で得た化合物 (95 mg) および 4-メチルフェニルボロン酸 (27 mg) を原料にして、実施例 3 4 と同様の反応により、標記化合物 20 mg を固体として得た。

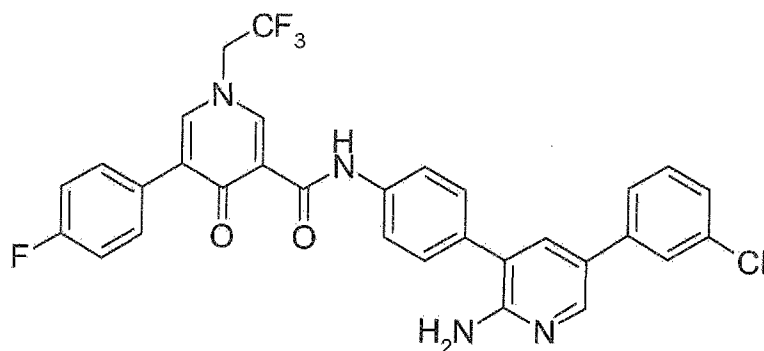
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s), 4.51 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.63 (2H, s), 7.15–7.25 (4H, m), 7.42–7.62 (8H, m), 7.82–7.87 (2H, m), 8.30 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 12.45 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 573($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0436] 実施例 3 6

N- {4- [2-アミノ-5- (3-クロロフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0437] [化102]



[0438] 実施例 3 1 の工程 1 で得た化合物 (95 mg) および 3-クロロフェニルボ

ロン酸（32 mg）を原料にして、実施例34と同様の反応により、標記化合物44 mgを固体として得た。

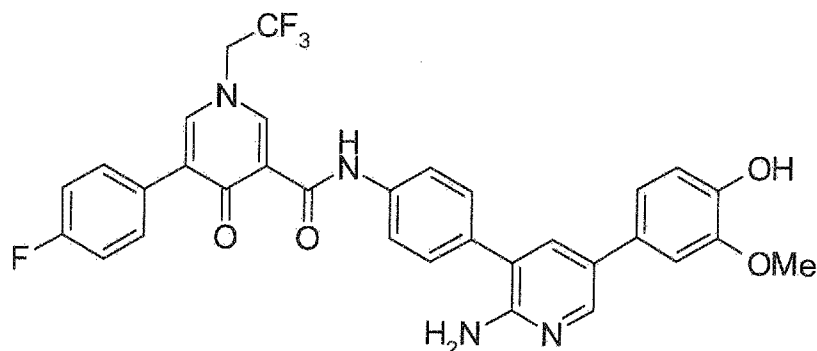
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.52 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 4.75 (2H, s), 7.15–7.22 (2H, m), 7.27–7.44 (3H, m), 7.46–7.61 (7H, m), 7.83–7.89 (2H, m), 8.28 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 12.46 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 593($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0439] 実施例37

N- {4- [2-アミノ-5- (4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0440] [化103]



[0441] 実施例31の工程1で得た化合物（95 mg）、2-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) フェノール（51 mg）の1, 4-ジオキサン（1.5 ml）溶液に、水（0.1 ml）、炭酸カリウム（70 mg）、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（6.9 mg）を加え、100℃で4時間撹拌した。放冷後酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール=300：1→30：1（v/v）〕にて精製して標記化合物43 mgを固体として得た。

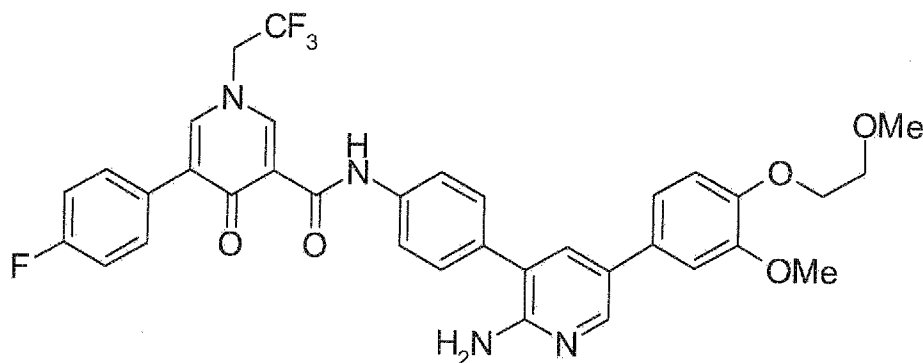
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.95 (3H, s), 4.52 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.65 (2H, s), 5.64 (1H, s), 6.95–7.07 (3H, m), 7.15–7.22 (2H, m), 7.47–7.58 (6H, m), 7.83–7.88 (2H, m), 8.25 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 12.46 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 605($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0442] 実施例 3 8

N- (4- {2-アミノ-5- [3-メトキシ-4- (2-メトキシエトキシ) フェニル] ピリジン-3-イル} フェニル) -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0443] [化104]



[0444] 実施例 3 1 の工程 1 で得た化合物 (95 mg) および 2- [3-メトキシ-4- (2-メトキシエトキシ) フェニル] -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (62 mg) を原料にして、実施例 3 4 と同様の反応により、標記化合物 34 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.46 (3H, s), 3.78–3.83 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.18–4.23 (2H, m), 4.52 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.63 (2H, s), 6.96–7.09 (3H, m), 7.15–7.22 (2H, m), 7.47–7.59 (6H, m), 7.83–7.88 (2H, m), 8.27 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 12.46 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 663($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

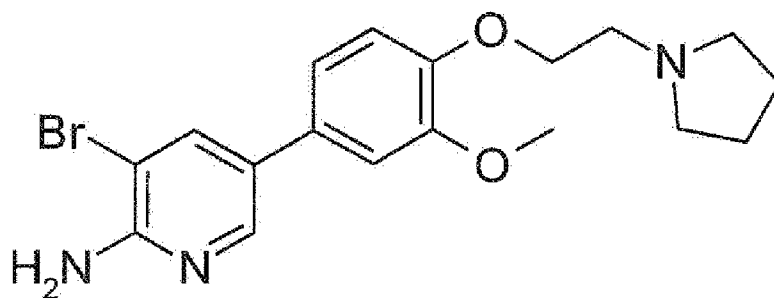
[0445] 実施例 3 9

N- [4- (2-アミノ-5- {3-メトキシ-4- [2- (ピロリジン-

1-イル) エトキシ] フェニル} ピリジン-3-イル) フェニル] -5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程1] 3-ブロモ-5-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ) フェニル] ピリジン-2-アミン

[0446] [化105]



[0447] 3-ブロモ-5-ヨードピリジン-2-アミン (5.00 g) のジオキサン (40 ml) および水 (4 ml) の溶液に、1-{2-[2-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) フェノキシ] エチル} ピロリジン (5.81 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.97 g) および炭酸カリウム (6.94 g) を室温にて加えた。反応混合物を 80℃ にて一晩攪拌した。反応混合物を室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム：メタノール = 50 : 1 → 20 : 1 → 10 : 1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 4.03 g を油状物質として得た。

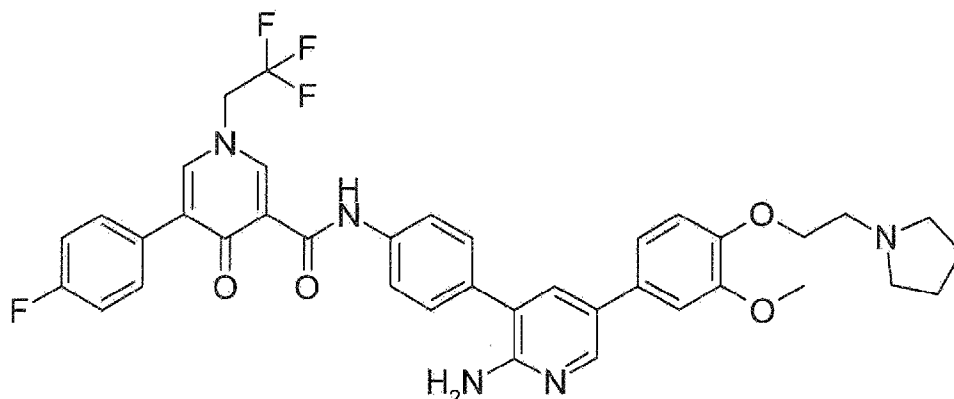
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (4H, s), 2.63-2.68 (4H, m), 2.98 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.19 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.91 (2H, s), 6.93-7.02 (3H, m), 7.85 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 392, 394($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0448] [工程2] N-[4-(2-アミノ-5-{3-メトキシ-4-[2-(ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]ピリジン-3-カルボキサミド]フェニル]ピロリジン

ロリジン-1-イル) エトキシ] フェニル} ピリジン-3-イル) フェニル
] -5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2,2,2-トリ
 フルオロエチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0449] [化106]



[0450] 実施例9の工程2で得た化合物(216mg)のDMF(2ml)溶液に、COMU(391mg)およびDIPEA(159μl)を室温にて加えた。反応混合物を室温にて15分間攪拌した。反応混合物に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)アニリン(100mg)を室温にて加えた。反応混合物を50℃にて一晩攪拌した。反応混合物を80℃にて2日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[ヘキサン：酢酸エチル=1：1→1：3→0：100(v/v)]にて精製し、溶出液を減圧濃縮した。得られた油状物質の一部(50mg)のジオキサン(3ml)および水(0.3ml)の溶液に、上記工程1で得た化合物(76mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(22mg)および炭酸カリウム(40mg)を室温にて加えた。反応混合物を100℃にて2日間攪拌し、室温に戻した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH)[酢酸エチル：メタノール=100：0→9：1(v/v)]にて精製し、溶出液を減圧濃縮した。残渣をPLC(NH)[ジクロロメタン：メタノール=15：1(v/v)]にて精製し、溶出液を減圧

濃縮した。残渣をP L C (N H) [ジクロロメタン : メタノール = 4 0 : 1 (v / v)] にて精製し、標記化合物 1 . 8 m g を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80–1.88 (4H, m), 2.62–2.72 (4H, m), 2.99 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.20 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.52 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 4.66 (2H, s), 6.97–7.20 (5H, m), 7.47–7.59 (6H, m), 7.85 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.64 (1H, s), 12.46 (1H, s).

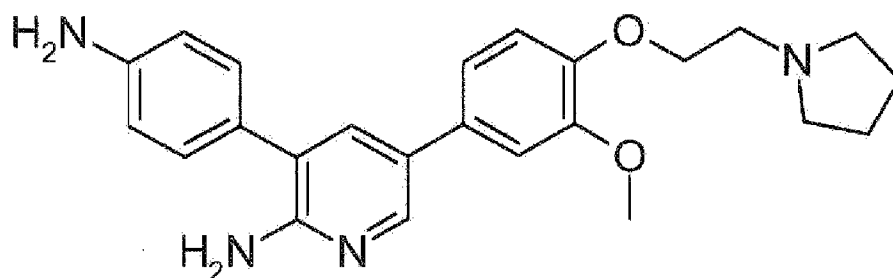
MS(ESI) m/z : 702(M+H) $^+$.

[0451] 実施例 4 0

N – (4 – { 2 – アミノ – 5 – [3 – メトキシ – 4 – (2 – ピロリジン – 1 – イルエトキシ) フェニル] ピリジン – 3 – イル } フェニル) – 1 – (2 – フルオロエチル) – 4 – オキソ – 5 – フェニル – 1 , 4 – ジヒドロピリジン – 3 – カルボキサミド

[工程 1] 3 – (4 – アミノフェニル) – 5 – [3 – メトキシ – 4 – (2 – ピロリジン – 1 – イルエトキシ) フェニル] ピリジン – 2 – アミン

[0452] [化107]



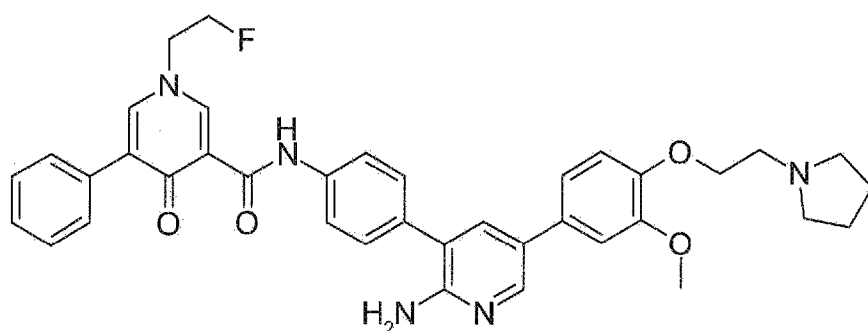
[0453] 実施例 3 9 の工程 1 で得た化合物 (3 7 5 m g) のジオキサソ (1 0 m l) および水 (1 m l) の溶液に、4 – (4 , 4 , 5 , 5 – テトラメチル – 1 , 3 , 2 – ジオキサボロラン – 2 – イル) アニリン (2 8 5 m g) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (1 1 0 m g) および炭酸カリウム (3 9 6 m g) を室温にて加えた。反応混合物を 1 0 0 ° C にて 5 時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー [クロロホルム : メタノール = 1 9 : 1 (v / v)] にて精製し

、標記化合物 407 mg を油状物質として得た。

MS(ESI) m/z : 405(M+H)⁺.

[0454] [工程 2] N-(4-{2-アミノ-5-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]ピリジン-3-イル}フェニル)-1-(2-フルオロエチル)-4-オキソ-5-フェニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0455] [化108]



[0456] 実施例 19 の工程 2 で得た化合物 (50 mg) 及び COMU (106 mg) の DMF (5.0 ml) 溶液に室温にて DIPEA (67 μ l) を加え、1 時間攪拌した。室温にて上記工程 1 で得た化合物 (85 mg) を加え、5 時間攪拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出した後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相 HPLC [アセトニトリル：水：ギ酸] にて精製して、標記化合物 51 mg を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.79–1.85 (4H, m), 2.62–2.69 (4H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.92 (3H, s), 4.19 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.27 (1H, t, J = 4.6 Hz), 4.33 (1H, t, J = 4.6 Hz), 4.64 (2H, s), 4.76 (1H, t, J = 4.6 Hz), 4.88 (1H, t, J = 4.6 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.39–7.51 (5H, m), 7.55–7.60 (4H, m), 7.87 (2H, dt, J = 8.3, 2.3 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.8 Hz).

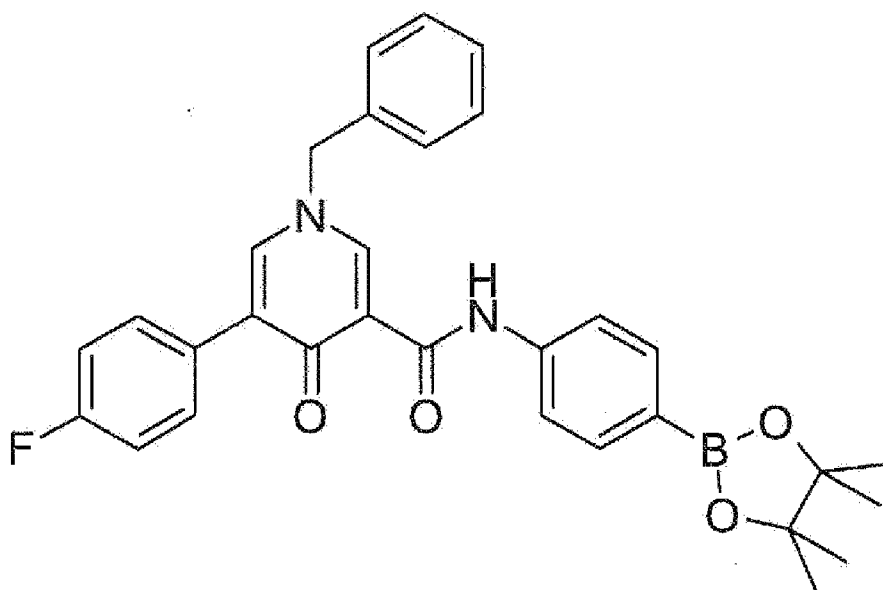
MS(ESI) m/z : 648(M+H)⁺.

[0457] 実施例 4 1

N- [4- (2-アミノ-5- {4- [(2R) -1, 4-ジオキサソ-2-イルメトキシ] -3-メトキシフェニル} ピリジン-3-イル) フェニル] -1-ベンジル-5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 1-ベンジル-5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-N- [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) フェニル] -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0458] [化109]



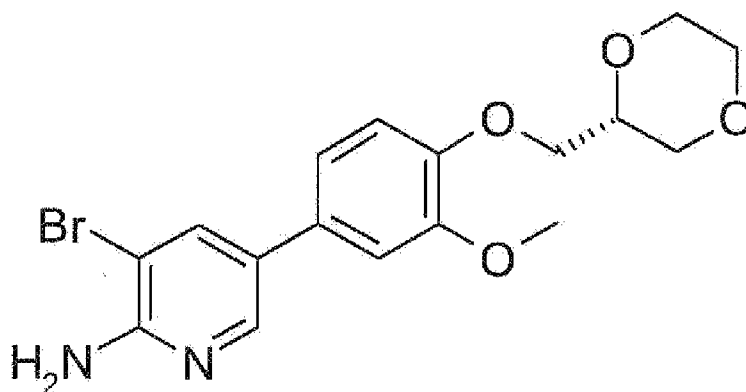
[0459] 1-ベンジル-5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (171 mg) の DMF (3 ml) 溶液に、EDC・HCl (152 mg)、HOBt (73 mg) および 4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) アニリン (128 mg) を室温にて加えた。反応混合物を 50℃にて一晩攪拌した。反応混合物に EDC・HCl (76 mg) および 4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) アニリン (64 mg) を 50℃にて加えた。反応混合物を 50℃にて一晩攪拌した。反応混合物を 80℃にて一晩攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水を加えて希

釈し、析出してきた固体をろ過した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチル＝5：1→4：1→3：1→1：1（v／v）〕にて精製して標記化合物 112 mg を固体として得た。

MS(ESI) m/z: 525(M+H)⁺.

[0460] [工程 2] 3-ブロモ-5-{4-[(2R) -1, 4-ジオキサン-2-イルメトキシ]-3-メトキシフェニル}ピリジン-2-アミン

[0461] [化110]



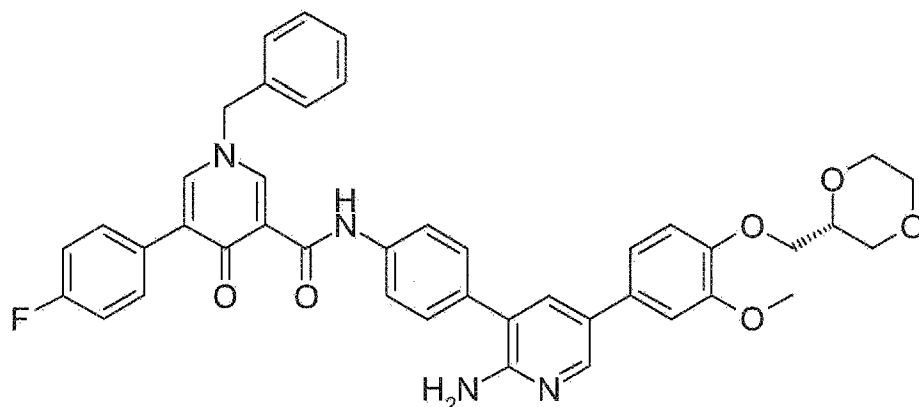
[0462] 参考例 7 で得た化合物（2.64 g）、3-ブロモ-5-ヨードピリジン-2-アミン（2.25 g）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（430 mg）、炭酸カリウム（3.12 g）をジオキサン（30 ml）と水（6 ml）に懸濁し、80℃で一晩攪拌した。放冷した後、クロロホルムにて希釈して、水洗した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル：ヘキサン＝1：1→クロロホルム：メタノール＝19：1（v／v）〕にて精製し、標記化合物 2.05 g を固体として得た。

MS(ESI) m/z: 395, 397(M+H)⁺.

[0463] [工程 3] N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R) -1, 4-ジオキサン-2-イルメトキシ]-3-メトキシフェニル}ピリジン-3-イル)フェニル]-1-ベンジル-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0464]

[化111]



[0465] 上記工程 1 で得た化合物 (112 mg) のジオキサン (3 ml) および水 (0.3 ml) の溶液に、上記工程 2 で得た化合物 (93 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (49 mg) および炭酸カリウム (88 mg) を室温にて加えた。反応混合物を 100℃にて一晩攪拌した。反応混合物を室温まで戻し、酢酸エチルを加えて希釈した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を PLC [酢酸エチル展開] にて精製し、溶出液を減圧濃縮した。残渣を PLC [ジクロロメタン：メタノール＝15：1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 57 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.52–3.83 (5H, m), 3.89 (3H, s), 3.93–4.09 (4H, m), 4.72 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.01–7.06 (2H, m), 7.09–7.15 (2H, m), 7.25–7.30 (2H, m), 7.40–7.56 (9H, m), 7.82–7.87 (2H, m), 8.25 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.73 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 713($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

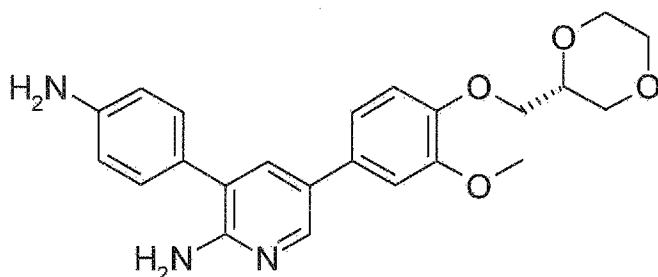
[0466] 実施例 42

N-〔4-〔2-アミノ-5-〔4-〔(2R)-1,4-ジオキサン-2-イルメトキシ〕-3-メトキシフェニル〕ピリジン-3-イル〕フェニル〕-5-〔4-フルオロフェニル〕-4-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 3-〔4-アミノフェニル〕-5-〔4-〔(2R)-1,4-

ジオキサン-2-イルメトキシ]-3-メトキシフェニル} ピリジン-2-アミン

[0467] [化112]



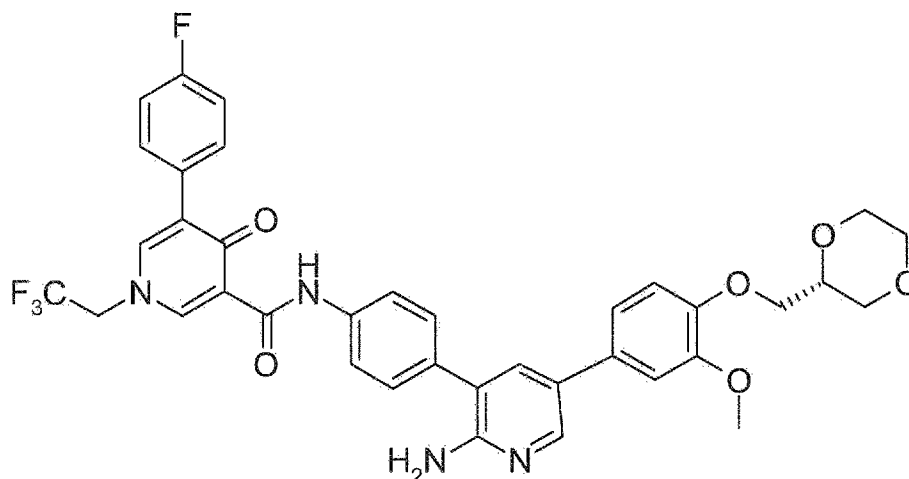
[0468] 実施例 4 1 の工程 2 で得た化合物 (2. 05 g)、4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) アニリン (1. 14 g)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0. 3 g)、炭酸カリウム (2. 15 g) をジオキサン (30 ml) と水 (6 ml) に懸濁し、100℃で2時間攪拌した。放冷した後、反応液をクロロホルムにて希釈して、水洗した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [酢酸エチル：ヘキサン=1：1→クロロホルム：エタノール=19：1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 1. 27 g を固体として得た。

MS(ESI) m/z: 408(M+H)⁺.

[0469] [工程2] N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1,4-ジオキサソ-2-イルメトキシ]-3-メトキシフェニル}ピリジン-3-イル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0470]

[化113]



[0471] 実施例9の工程2で得た化合物（51mg）のDMF（1ml）溶液に、COMU（82mg）、DIPEA（51μl）を加え、室温にて5分間撹拌した。室温にて、上記工程1で得た化合物（60mg）を加え、室温で5分間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水を行い溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルに懸濁してろ過し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル：メタノール＝99：1→9：1（v/v）〕を通したのち、逆相HPLC〔アセトニトリル：水：ギ酸〕にて精製を行い、標記化合物14mgを固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.50–3.55 (1H, m), 3.61–3.69 (1H, m), 3.70–3.76 (1H, m), 3.78–3.85 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.92–3.99 (2H, m), 4.00–4.08 (2H, m), 4.50 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.60–4.66 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.99–7.05 (2H, m), 7.13–7.19 (2H, m), 7.45–7.50 (3H, m), 7.50–7.55 (3H, m), 7.83 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.62 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 12.43 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 705($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

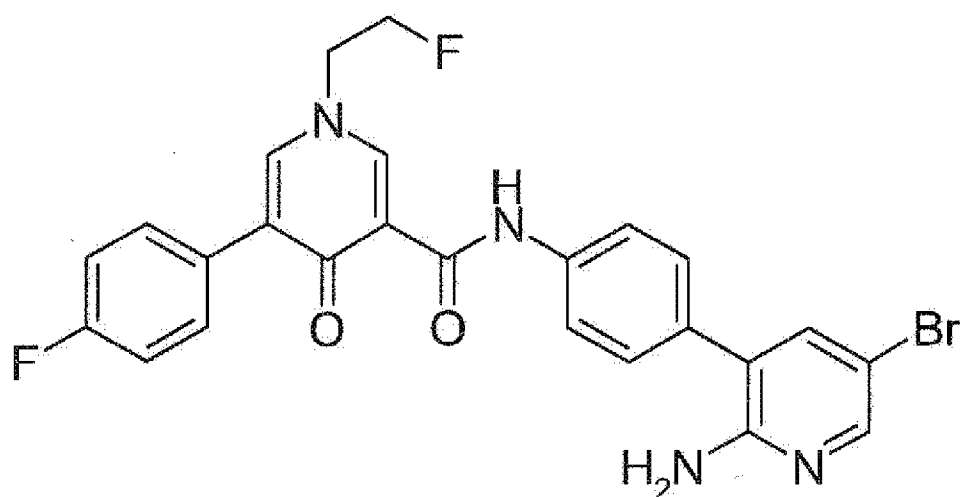
[0472] 実施例43

N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1,4-ジオキサソ-2-イルメトキシ]-3-メトキシフェニル}ピリジン-3-イル)フェニル]

] - 1 - (2-フルオロエチル) - 5 - (4-フルオロフェニル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程1] N-[4-(2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-イル)フェニル]-1-(2-フルオロエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0473] [化114]



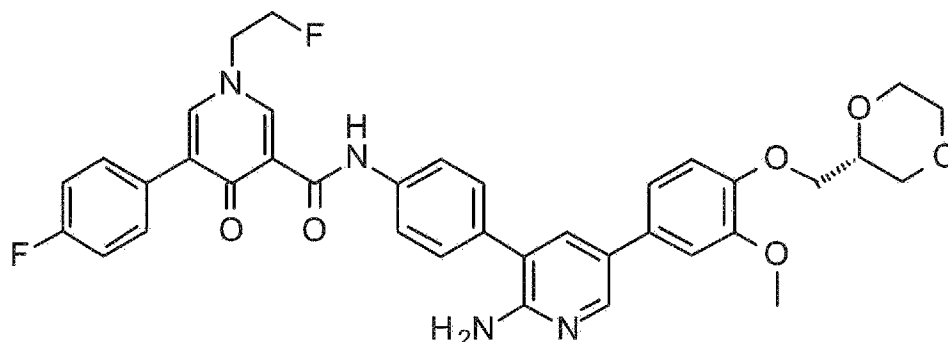
[0474] 実施例8の工程2で得た化合物(91mg)及びCOMU(181mg)のDMF(2.0ml)溶液に、室温にてDIPEA(114 μ l)を加え、20分間攪拌した。室温にて実施例1の工程1で得た化合物(95mg)を加え、6時間攪拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール=300：1 $\rightarrow$ 30：1(v/v)〕にて精製して標記化合物139mgを固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.24-4.36 (2H, m), 4.63 (2H, s), 4.73-4.91 (2H, m), 7.13-7.21 (2H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.53-7.60 (3H, m), 7.82-7.88 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 525($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0475] [工程2] N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1,4-ジオキサン-2-イルメトキシ]-3-メトキシフェニル}ピリジン-3-イル)フェニル]-1-(2-フルオロエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0476] [化115]



[0477] 上記工程1で得た化合物(77mg)、参考例7で得た化合物(56mg)の1,4-ジオキサン(1.4ml)溶液に、水(0.1ml)、炭酸カリウム(61mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(17mg)を加え、100℃で6時間攪拌した。放冷後クロロホルムで希釈し、有機層を水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相HPLC[アセトニトリル：水：ギ酸]にて精製して標記化合物35mgを固体として得た。

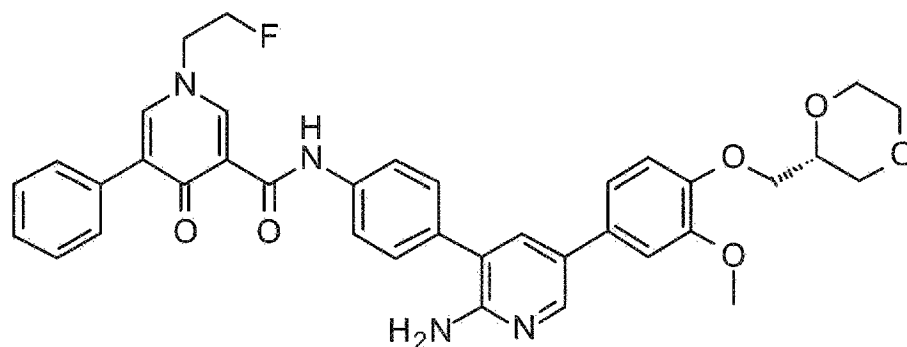
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.51-3.88 (5H, m), 3.90 (3H, s), 3.94-4.16 (4H, m), 4.24-4.37 (2H, m), 4.64 (2H, s), 4.74-4.91 (2H, m), 6.94-7.08 (3H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.46-7.60 (6H, m), 7.83-7.90 (2H, m), 8.26 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 669($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0478] 実施例44

N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1,4-ジオキサン-2-イルメトキシ]-3-メトキシフェニル}ピリジン-3-イル)フェニル]-1-(2-フルオロエチル)-4-オキソ-5-フェニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0479] [化116]



[0480] 実施例 19 の工程 2 で得た化合物 (50 mg) 及び COMU (96 mg) の DMF (3.0 ml) 溶液に室温にて DIPEA (60 μ l) を加え、1 時間攪拌した。室温にて実施例 42 の工程 1 で得た化合物 (70 mg) を加え、5 時間攪拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出した後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム：メタノール = 19 : 1 $\rightarrow$ 9 : 1 (v/v)] にて精製して、標記化合物 87 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.51–3.88 (5H, m), 3.90 (3H, s), 3.94–4.11 (4H, m), 4.27 (1H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.33 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 4.65 (2H, s), 4.77 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 4.88 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.02–7.07 (2H, m), 7.39–7.51 (5H, m), 7.56–7.60 (4H, m), 7.87 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

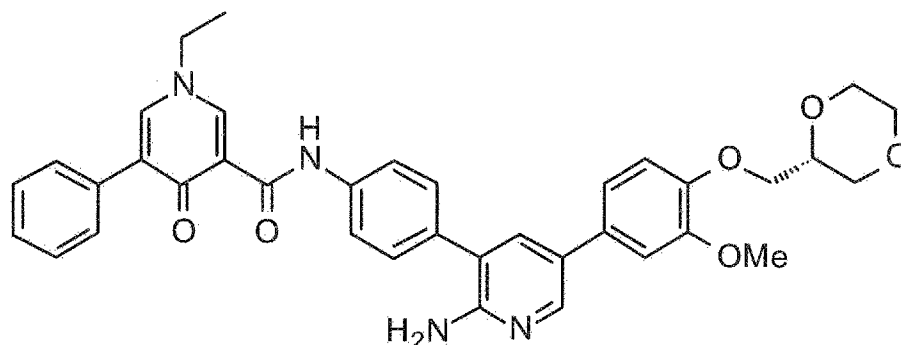
MS(ESI) m/z : 651 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0481] 実施例 45

N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1,4-ジオキサソ-2-イルメトキシ]-3-メトキシフェニル}ピリジン-3-イル)フェニル]-1-エチル-4-オキソ-5-フェニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0482]

[化117]



[0483] 1-エチル-4-オキソ-5-フェニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (168 mg) 及び COMU (384 mg) の DMF (2.3 ml) 溶液に室温にて DIPEA (240 μ l) を加え、20 分間攪拌した。室温にて実施例 42 の工程 1 で得られた化合物 (295 mg) を加え、15 時間攪拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出した後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム：メタノール = 300 : 1 $\rightarrow$ 30 : 1 (v/v)] にて精製して標記化合物 235 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57–1.63 (3H, m), 3.50–3.59 (1H, m), 3.63–3.89 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.94–4.14 (6H, m), 4.80 (2H, s), 6.94–7.08 (3H, m), 7.39–7.51 (5H, m), 7.54–7.61 (4H, m), 7.86–7.91 (2H, m), 8.24 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

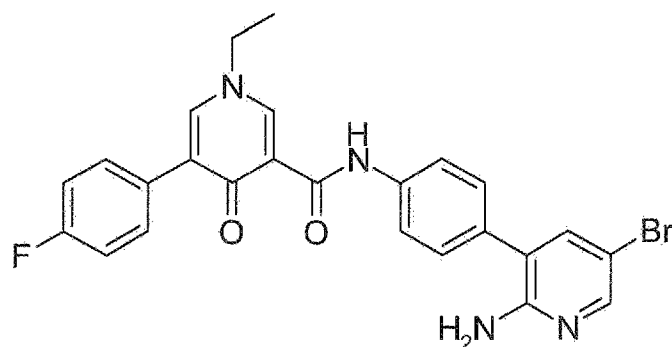
MS(ESI) m/z : 633($M+H$) $^+$.

[0484] 実施例 46

N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1,4-ジオキサソ-2-イルメトキシ]-3-メトキシフェニル}ピリジン-3-イル)フェニル]-1-エチル-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] N-[4-(2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-イル)フェニル]-1-エチル-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0485] [化118]

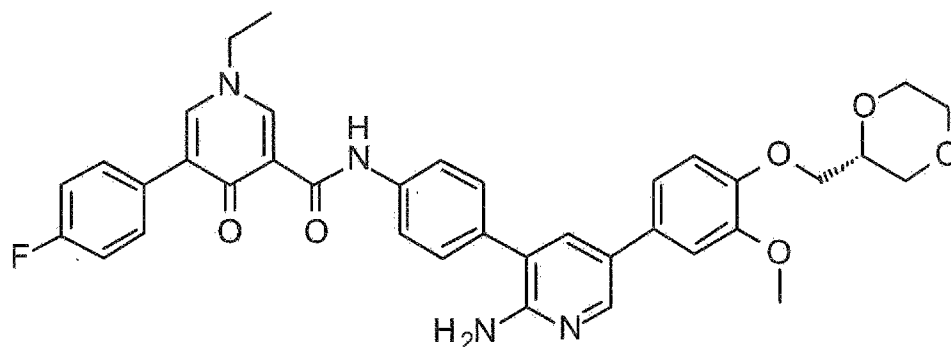


[0486] 実施例3の工程で得た化合物(80mg)とCOMU(192mg)のDMF(1.5ml)溶液に、室温にてDIPEA(120 μ l)を加え、10分間撹拌した。室温にて実施例1の工程1で得た化合物(100mg)を加え、4時間撹拌した後、水を加えた。析出した固体をろ取して標記化合物174mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.09 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.71 (2H, s), 7.13–7.21 (2H, m), 7.38–7.44 (2H, m), 7.47–7.61 (4H, m), 7.83–7.88 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

[0487] [工程2] N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1,4-ジオキサソ-2-イルメトキシ]-3-メトキシフェニル}ピリジン-3-イル)フェニル]-1-エチル-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0488] [化119]



[0489] 上記工程 1 で得た化合物 (80 mg)、参考例 7 で得た化合物 (61 mg) の 1, 4-ジオキサン (1.5 ml) 溶液に、水 (0.1 ml)、炭酸カリウム (65 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (18 mg) を加え、100℃で 7 時間攪拌した。放冷後酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [酢酸エチル：メタノール = 300 : 1 → 50 : 1 (v/v)] にて精製して標記化合物 21 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.51–3.60 (1H, m), 3.63–3.87 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.94–4.14 (6H, m), 4.64 (2H, s), 6.92–7.08 (3H, m), 7.13–7.20 (2H, m), 7.46–7.60 (6H, m), 7.84–7.90 (2H, m), 8.26 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

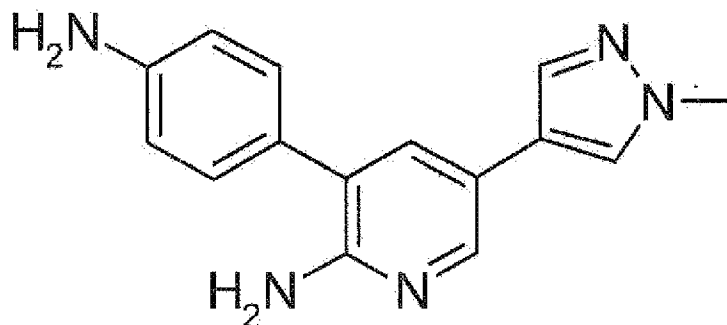
MS(ESI) m/z : 651 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0490] 実施例 47

N- {4- [2-アミノ-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1-エチル-5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 3- (4-アミノフェニル) -5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-アミン

[0491] [化120]



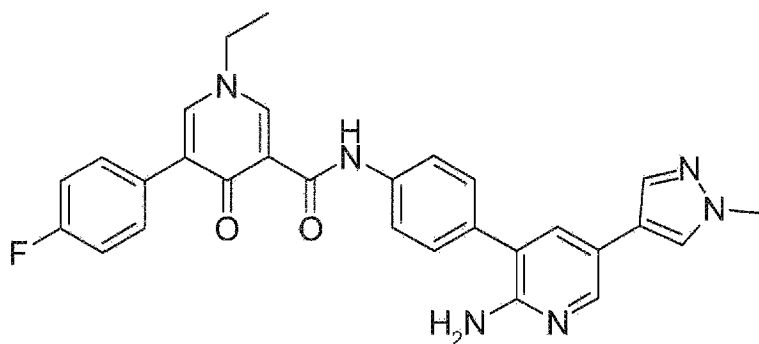
[0492] 実施例 1 の工程 1 で得た化合物 (1110 mg)、1-メチル-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -

1H-ピラゾール（874mg）の1,4-ジオキサン（50ml）溶液に、水（5ml）、炭酸カリウム（1742mg）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（242mg）を加え、100℃で5時間撹拌した。放冷後クロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール＝96：4（v/v）〕にて精製して標記化合物638mgを固体として得た。

MS(ESI) m/z: 266(M+H)⁺.

[0493] [工程2] N- {4- [2-アミノ-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1-エチル-5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0494] [化121]



[0495] 実施例3の工程2で得た化合物（22mg）及びCOMU（47mg）のDMF（1.0ml）溶液に室温にてDIPEA（29μl）を加え、20分間撹拌した。室温にて上記工程1で得た化合物（25mg）を加え、7時間撹拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出した後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をPLC（NH）〔クロロホルム：メタノール＝30：1（v/v）〕にて精製して標記化合物22mgを固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.57-1.62 (3H, m), 3.94 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.58 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.44-7.49 (3H, m), 7.52-7.60

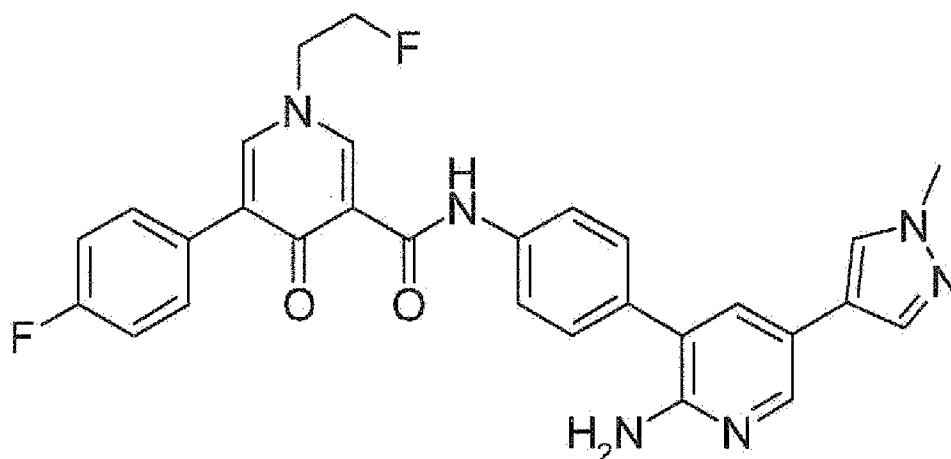
(4H, m), 7.69 (1H, s), 7.84–7.89 (2H, m), 8.19 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 509(M+H)⁺.

[0496] 実施例 4 8

N – {4 – [2 – アミノ – 5 – (1 – メチル – 1 H – ピラゾール – 4 – イル) ピリジン – 3 – イル] フェニル} – 1 – (2 – フルオロエチル) – 5 – (4 – フルオロフェニル) – 4 – オキソ – 1, 4 – ジヒドロピリジン – 3 – カルボキサミド

[0497] [化122]



[0498] 実施例 8 の工程 2 で得た化合物 (96 mg) 及び実施例 4 7 の工程 1 で得た化合物 (70 mg) を原料に、実施例 4 7 の工程 2 と同様の反応を行い、標記化合物 61 mg を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.94 (3H, s), 4.25–4.36 (2H, m), 4.58 (2H, s), 4.74–4.91 (2H, m), 7.15–7.19 (2H, m), 7.44–7.49 (3H, m), 7.54–7.59 (4H, m), 7.69 (1H, s), 7.83–7.88 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 527(M+H)⁺.

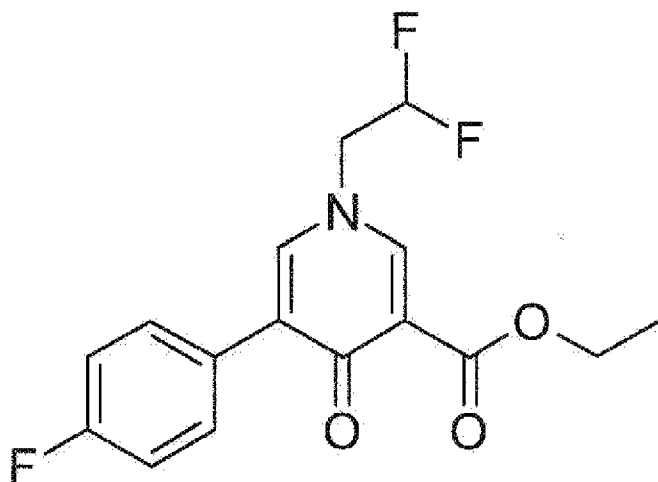
[0499] 実施例 4 9

N – {4 – [2 – アミノ – 5 – (1 – メチル – 1 H – ピラゾール – 4 – イル) ピリジン – 3 – イル] フェニル} – 1 – (2, 2 – ジフルオロエチル) –

5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

[工程 1] 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル

[0500] [化123]



[0501] 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル (1.50 g) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2 - ジフルオロエチル (2.20 g) を原料にして、実施例 8 の工程 1 と同様の反応により、標記化合物 0.31 g を油状物質として得た。

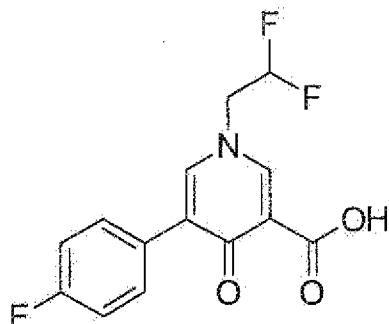
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.15-4.26 (2H, m), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.95-6.28 (1H, m), 7.04-7.11 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.51-7.57 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 326($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0502] [工程 2] 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸

[0503]

[化124]

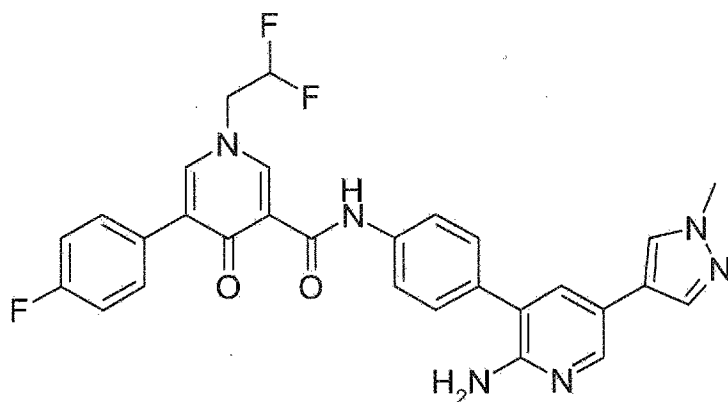


[0504] 上記工程 1 で得た化合物 (0.31 g) のメタノール (4 ml) 溶液に、炭酸カリウム (0.33 g) および水 (2 ml) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物に 1 規定塩酸水溶液および水を加え、析出した固体をろ過し、水で洗浄後、乾燥し、標記化合物 0.19 g を固体として得た。

MS(ESI) m/z : 298(M+H)⁺.

[0505] [工程 3] N- {4- [2-アミノ-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- (2, 2-ジフルオロエチル) -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0506] [化125]



[0507] 上記工程 2 で得た化合物 (86 mg) および実施例 47 の工程 1 で得た化合物 (70 mg) を原料に、実施例 1 の工程 3 と同様な反応を行い、標記化合物 53 mg を固体として得た。

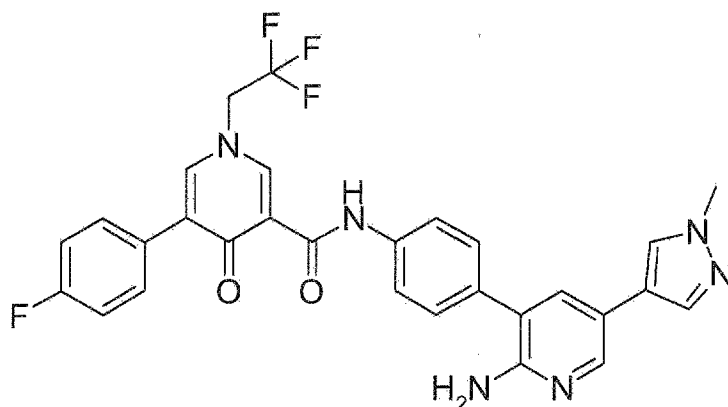
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.92 (3H, s), 4.26–4.38 (2H, m), 4.61 (2H, s), 5.97–6.32 (1H, m), 7.13–7.17 (2H, m), 7.43–7.55 (7H, m), 7.67 (1H, s), 7.82 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.60 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 545($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0508] 実施例 5 O

N- {4- [2-アミノ-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0509] [化126]



[0510] 実施例 9 の工程 2 で得た化合物 (131 mg) の DMF (2 ml) 溶液に、HOBt (51 mg)、HATU (215 mg)、DMAP (23 mg) および DIPEA (131 μl) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物に実施例 47 の工程 1 で得た化合物 (100 mg) を室温にて加えた。反応混合物を 50 $^{\circ}\text{C}$ にて 1.5 時間攪拌し、室温に戻した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ過した。得られた固体を PLC [ジクロロメタン：メタノール = 15 : 1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 64 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.94 (3H, s), 4.51 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.60 (2H, s), 7.15–7.23 (2H, m), 7.46–7.57 (7H, m), 7.69 (1H, s), 7.84 (2H, d, J

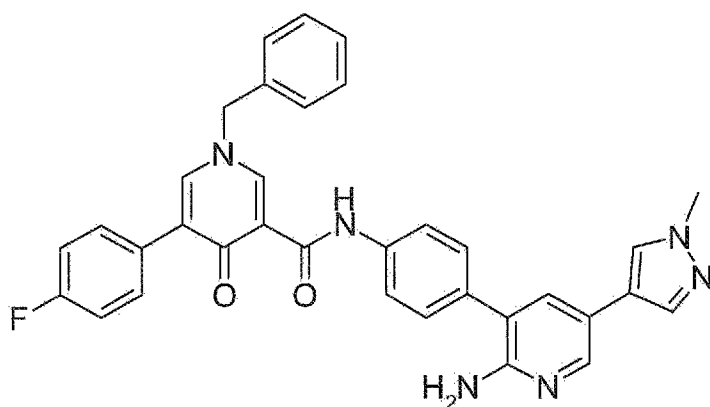
= 8.3 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.3 Hz), 12.45 (1H, s).

MS(ESI) m/z: 563(M+H)⁺.

[0511] 実施例 5 1

N- {4- [2-アミノ-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1-ベンジル-5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0512] [化127]



[0513] 実施例 10 の工程 1 で得た化合物 (67 mg) および実施例 47 の工程 1 で得た化合物 (50 mg) を原料にして、実施例 1 の工程 3 と同様の反応を行い、標記化合物 39 mg を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.93 (3H, s), 4.61 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.09-7.16 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.40-7.48 (6H, m), 7.48-7.55 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.73 (1H, d, J = 2.3 Hz).

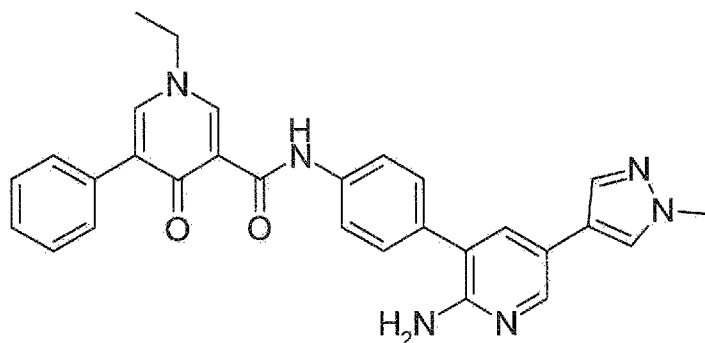
MS(ESI) m/z: 571(M+H)⁺.

[0514] 実施例 5 2

N- {4- [2-アミノ-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1-エチル-4-オキソ-5-フェニル-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0515]

[化128]



[0516] 1-エチル-4-オキソ-5-フェニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (20 mg) および実施例47の工程1で得た化合物 (25 mg) を原料にして、実施例47の工程2と同様の反応を行い、標記化合物 22 mg を固体として得た。

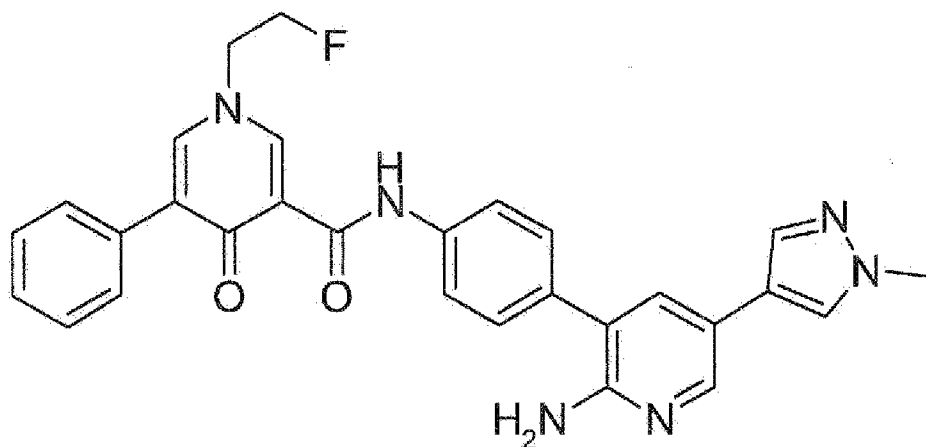
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58-1.62 (3H, m), 3.94 (3H, s), 4.03-4.14 (2H, m), 4.58 (2H, s), 7.38-7.60 (10H, m), 7.69 (1H, s), 7.83-7.90 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J = 2.29$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 2.75$ Hz).

MS(ESI) m/z : 491(M+H) $^+$.

[0517] 実施例53

N- {4- [2-アミノ-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- (2-フルオロエチル) -4-オキソ-5-フェニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0518] [化129]



[0519] 実施例 19 の工程 2 で得た化合物 (38 mg) 及び実施例 47 の工程 1 で得た化合物 (42 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応を行い、標記化合物 42 mg を固体として得た。

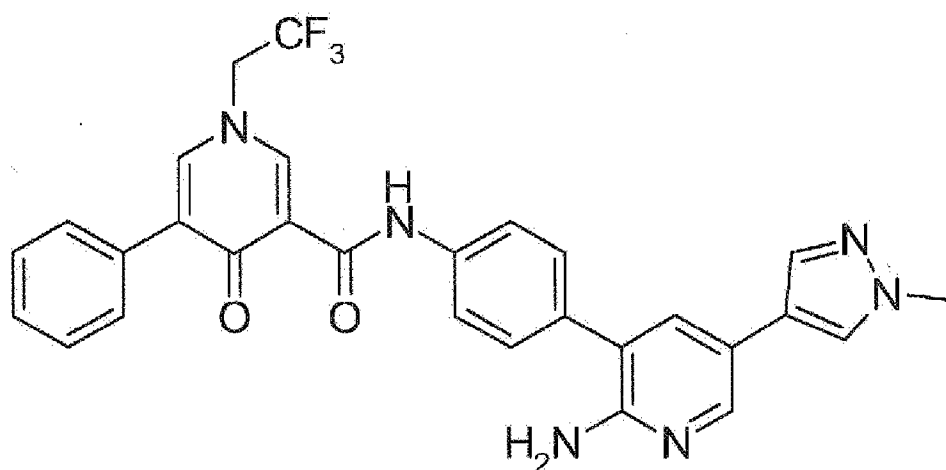
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.94 (3H, s), 4.24-4.37 (2H, m), 4.58 (2H, s), 4.74-4.91 (2H, m), 7.41-7.60 (10H, m), 7.69 (1H, s), 7.83-7.89 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 509(M+H) $^+$.

[0520] 実施例 54

N- {4- [2-アミノ-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イル] フェニル} -4-オキソ-5-フェニル-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0521] [化130]



[0522] 実施例 20 の工程 2 で得た化合物 (41 mg) および実施例 47 の工程 1 で得た化合物 (40 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応を行い、標記化合物 47 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.94 (3H, s), 4.45-4.64 (4H, m), 7.42-7.58 (10H, m), 7.69 (1H, s), 7.82-7.88 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

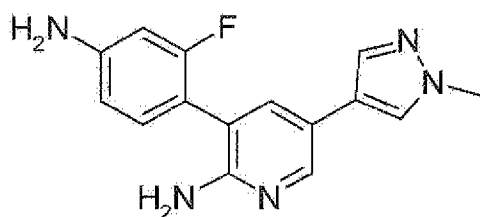
MS(ESI) m/z : 545(M+H) $^+$.

[0523] 実施例 5 5

N - { 4 - [2 - アミノ - 5 - (1 - メチル - 1 H ピラゾール - 4 - イル)
 ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロフェニル } - 1 - (2 - フルオロエチル)
 - 4 - オキソ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボ
 キサミド

[工程 1] 3 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - メチル
 - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - アミン

[0524] [化131]



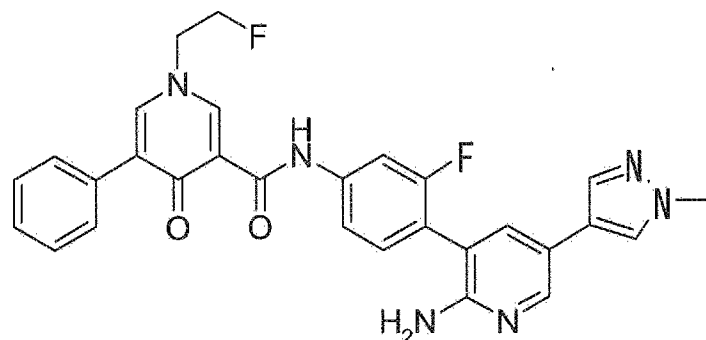
[0525] 実施例 2 9 の工程 1 で得た化合物 (2 g) 、 1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5
 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H -
 ピラゾール (1 . 6 2 g) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジ
 ウム (0 . 4 1 g) 、 炭酸カリウム (2 . 9 4 g) をジオキサン (1 0 m l
) と水 (1 m l) に懸濁し、 1 0 0 ° C で 6 1 時間加熱還流した。放冷した後
 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウ
 ムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
 ィー [酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 (v / v)] にて精製し、標記化
 合物 1 . 8 8 g を固体として得た。

MS(ESI) m/z: 284(M+H)⁺.

[0526] [工程 2] N - { 4 - [2 - アミノ - 5 - (1 - メチル - 1 H ピラゾール -
 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロフェニル } - 1 - (2 - フ
 ルオロエチル) - 4 - オキソ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ジヒドロピリジン -
 3 - カルボキサミド

[0527]

[化132]



[0528] 実施例 19 の工程 2 で得た化合物 (50 mg) 及び上記工程 1 で得た化合物 (60 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 51 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.94 (3H, s), 4.28 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 4.34 (1H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.53 (2H, s), 4.77 (1H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.88 (1H, t, $J = 4.6$ Hz), 7.34 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.37–7.54 (5H, m), 7.54–7.60 (4H, m), 7.68 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 12.2, 2.1$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

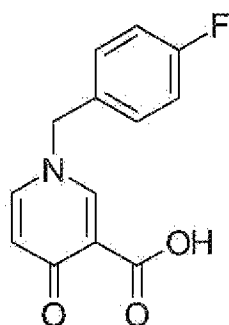
MS(ESI) m/z : 527($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0529] 実施例 56

N- {4- [2-アミノ-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- (4-フルオロベンジル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 1- (4-フルオロベンジル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0530] [化133]



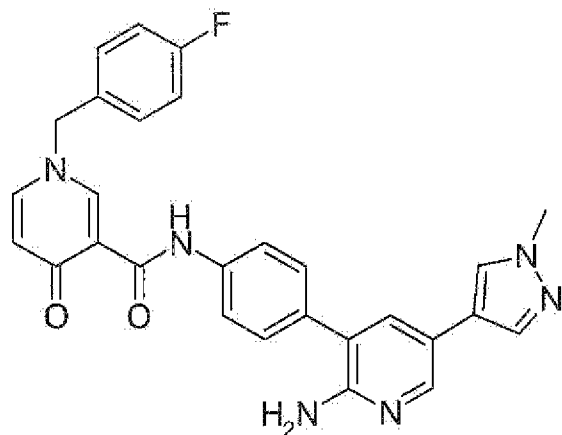
[0531] 4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (0.75 g) および 1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン (1.38 ml) を原料に、実施例 11 の工程 1 と同様の反応により、標記化合物 0.91 g を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.11 (2H, s), 6.72–6.77 (1H, m), 7.11–7.18 (2H, m), 7.24–7.27 (2H, m), 7.49–7.55 (1H, m), 8.56–8.60 (1H, m).

MS(ESI) m/z : 248($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0532] [工程 2] N-{4-[2-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]フェニル}-1-(4-フルオロベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0533] [化134]



[0534] 上記工程 1 で得た化合物 (72 mg) および実施例 47 の工程 1 で得た化合物 (70 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 33 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.94 (3H, s), 4.59 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.66 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.10–7.17 (2H, m), 7.23–7.28 (2H, m), 7.41 (1H, dd, $J = 7.6, 2.5$ Hz), 7.45–7.49 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.82–7.86 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

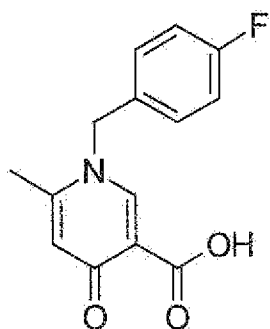
MS(ESI) m/z : 495($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0535] 実施例 57

N- {4- [2-アミノ-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- (4-フルオロベンジル) -6-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程1] 1- (4-フルオロベンジル) -6-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0536] [化135]



[0537] 6-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (0.75 g) および 1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン (1.27 ml) を原料にして、実施例11の工程1と同様の反応を行い、標記化合物0.86 gを固体として得た。

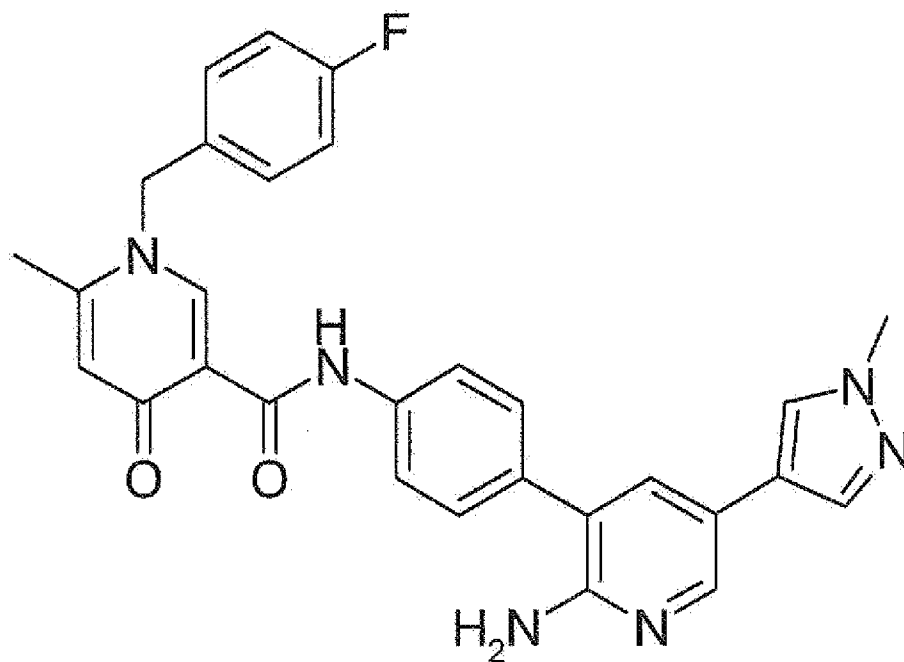
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.62 (1H, s), 7.05-7.14 (4H, m), 8.55 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 262(M+H) $^+$.

[0538] [工程2] N- {4- [2-アミノ-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- (4-フルオロベンジル) -6-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0539]

[化136]



[0540] 上記工程 1 で得た化合物 (76 mg) および実施例 47 の工程 1 で得た化合物 (70 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 58 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.61 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 7.06–7.14 (4H, m), 7.45–7.49 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 7.82–7.87 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.63 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 509($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

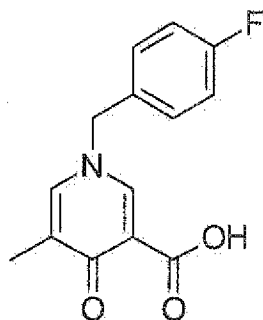
[0541] 実施例 58

N- {4- [2-アミノ-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- (4-フルオロベンジル) -5-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 1- (4-フルオロベンジル) -5-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0542]

[化137]



[0543] 参考例 5 で得た化合物 (0.40 g) および 1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン (0.35 ml) を原料にして、実施例 11 の工程 1 と同様の反応により、標記化合物 0.35 g を固体として得た。

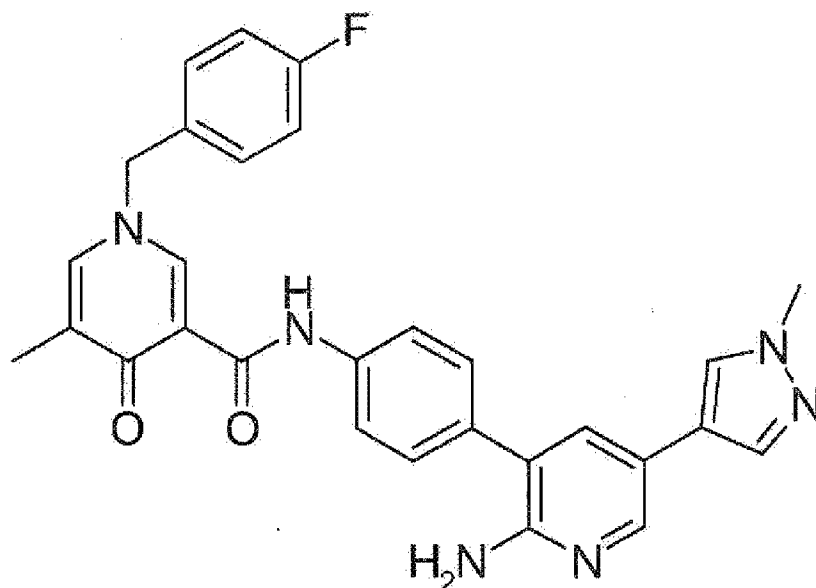
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 2.11 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 5.30 (2H, s), 7.14-7.18 (2H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 8.01-8.02 (1H, m), 8.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 262($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0544] [工程 2] N-{4-[2-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]フェニル}-1-(4-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0545]

[化138]



[0546] 上記工程 1 で得た化合物 (70 mg) および実施例 47 の工程 1 で得た化合物 (75 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 28 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.13 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.58 (2H, s), 5.06 (2H, s), 7.14 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.23–7.26 (2H, m), 7.34–7.37 (1H, m), 7.44–7.49 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.86 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

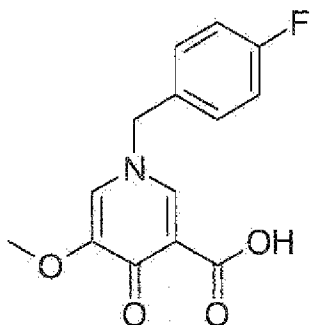
MS(ESI) m/z : 509($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0547] 実施例 59

N- {4- [2-アミノ-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- (4-フルオロベンジル) -5-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド
 [工程 1] 1- (4-フルオロベンジル) -5-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0548]

[化139]



[0549] 参考例6で得た化合物(92mg)および炭酸カリウム(129mg)のDMF(2ml)懸濁液に、1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン(74 μ l)を室温にて加えた。反応混合物を室温にて2時間攪拌した。反応混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1ml)を室温にて加えた。反応混合物を室温にて2.5時間攪拌した。反応混合物にメタノール(2ml)を室温にて加えた。反応混合物を室温にて2時間攪拌した。反応混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.0ml)およびメタノール(10ml)を室温にて加えた。反応混合物を50℃にて一晩攪拌した。反応混合物に1規定塩酸水溶液および水を加え、析出した固体をろ過し、水で洗浄後、乾燥し、標記化合物109mgを固体として得た。

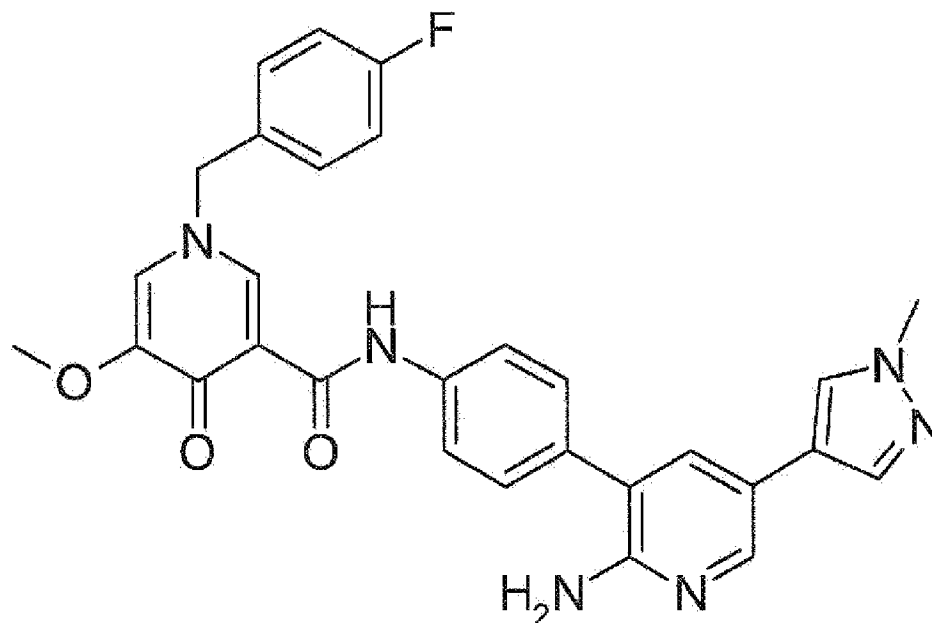
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 5.12 (2H, s), 7.03 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.13–7.18 (2H, m), 7.23–7.26 (2H, m), 8.48 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 278($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0550] [工程2] N-{4-[2-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]フェニル}-1-(4-フルオロベンジル)-5-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0551]

[化140]



[0552] 上記工程 1 で得た化合物 (50 mg) および実施例 47 の工程 1 で得た化合物 (57 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 50 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.58 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.12–7.17 (2H, m), 7.23–7.28 (2H, m), 7.45–7.49 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.84 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 525($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

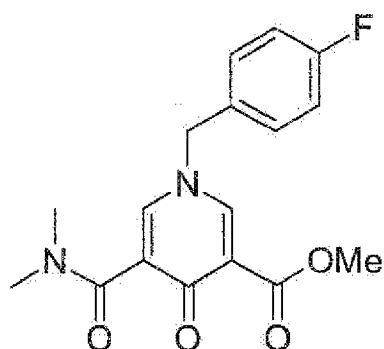
[0553] 実施例 60

N' – {4 – [2 – アミノ – 5 – (1 – メチル – 1H – ピラゾール – 4 – イル) ピリジン – 3 – イル] フェニル} – 1 – (4 – フルオロベンジル) – N, N – ジメチル – 4 – オキソ – 1, 4 – ジヒドロピリジン – 3, 5 – ジカルボキサミド

[工程 1] 5 – (ジメチルカルバモイル) – 1 – (4 – フルオロベンジル) – 4 – オキソ – 1, 4 – ジヒドロピリジン – 3 – カルボン酸メチル

[0554]

[化141]



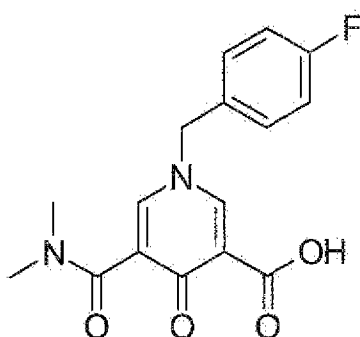
[0555] 実施例 26 の工程 2 で得た化合物 (200 mg) 及びジメチルアミン (2 M THF 溶液、0.66 ml) を原料にして、実施例 27 の工程 1 と同様の反応により、標記化合物 38 mg を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.96 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.96 (2H, s), 7.10–7.17 (2H, m), 7.22–7.29 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 333($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0556] [工程 2] 5-(ジメチルカルバモイル)-1-(4-フルオロベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0557] [化142]



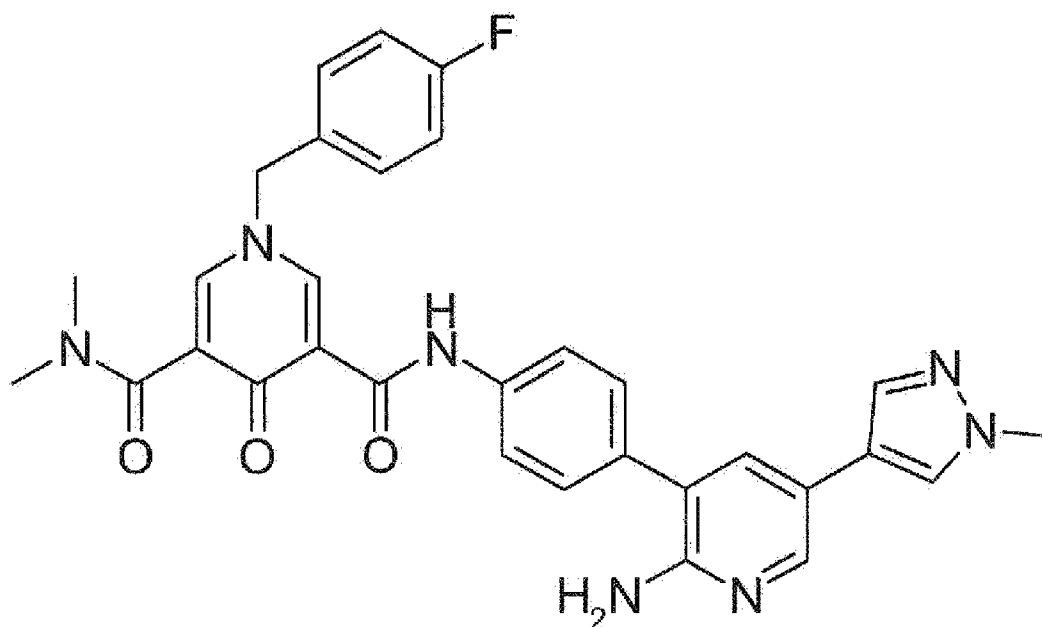
[0558] 上記工程 1 で得た化合物 (38 mg) を原料にして、実施例 26 の工程 4 と同様の反応により、標記化合物 18 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.96 (3H, s), 3.10 (3H, s), 5.10 (2H, s), 7.12–7.19 (2H, m), 7.25–7.31 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 319(M+H)⁺.

[0559] [工程3] N' - {4 - [2 - アミノ - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル} - 1 - (4 - フルオロベンジル) - N, N - ジメチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3, 5 - ジカルボキサミド

[0560] [化143]



[0561] 上記工程2で得た化合物(18mg)及び実施例47の工程1で得られた化合物(16mg)を原料にして、実施例47の工程2と同様の反応により、標記化合物23mgを固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.00 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.57 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.11-7.18 (2H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.43-7.50 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.68-7.72 (2H, m), 7.80-7.86 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.8 Hz), 12.42 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 566(M+H)⁺.

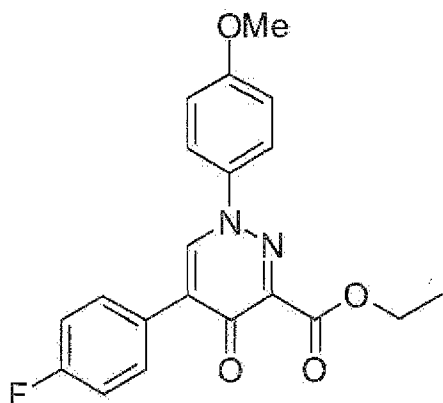
[0562] 実施例61

N - {4 - [2 - アミノ - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル} - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 -

(4-メトキシフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド

[工程1] 5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸エチル

[0563] [化144]



[0564] 4-メトキシアニリン (165 mg) に0.67規定塩酸水溶液 (3 ml) を加え、0℃にて亜硝酸ナトリウム (138 mg) の水 (1 ml) 溶液を加えた。反応混合物を0℃にて5分間攪拌した。反応混合物に酢酸ナトリウム (329 mg) および4-(4-フルオロフェニル)-3-オキソブタン酸エチル (300 mg) のエタノール (3 ml) 懸濁液を0℃にて加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた油状物質にN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (3 ml) を室温にて加えた。反応混合物を110℃にて1.5時間攪拌し、室温に戻した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [酢酸エチル：ヘキサン] にて精製し、標記化合物345 mgを油状物質として得た。

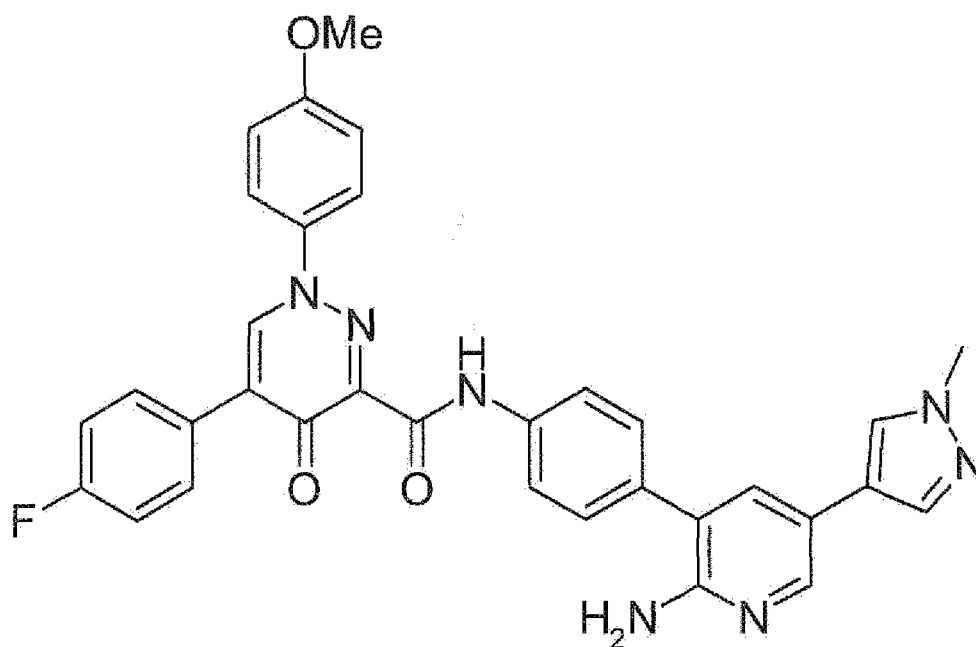
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.87 (3H, s), 4.48 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.01-7.04 (2H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.51-7.55 (2H, m)

), 7.75–7.80 (2H, m), 8.30 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 369(M+H)⁺.

[0565] [工程2] N- {4- [2-アミノ-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -1- (4-メトキシフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド

[0566] [化145]



[0567] 上記工程1で得た化合物 (345 mg) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に、0℃にて硝酸アンモニウムセリウム (IV) (1540 mg) および水 (5 ml) を加えた。反応混合物を0℃にて30分間攪拌し、反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で洗浄し、酢酸エチルおよびヘキサン混合溶媒 [1 : 1 (v/v)] にて洗浄後、乾燥した。得られた固体の一部 (70 mg) と実施例47の工程1で得た化合物 (60 mg) を原料にして、実施例47の工程2と同様の反応により、標記化合物 19 mg を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.89 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.03–7.08 (2H, m), 7.19–7.25 (2H, m), 7.46–7.57 (4H, m), 7.64–7.78 (5H, m), 7.

91-7.96 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.47 (1H, s).

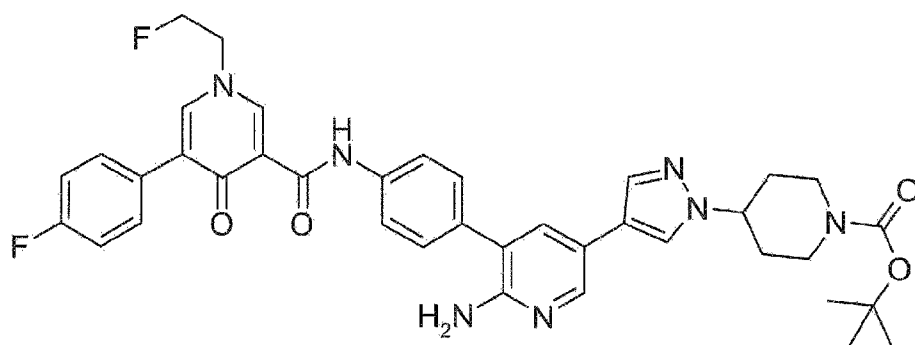
MS(ESI) m/z : 588(M+H)⁺.

[0568] 実施例 6 2

N- {4- [2-アミノ-5- (1-ピペリジン-4-イル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- (2-フルオロエチル) -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] *tert*-ブチル 4- (4- {6-アミノ-5- [4- ({ [1- (2-フルオロエチル) -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ピリジン-3-イル} -1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート

[0569] [化146]



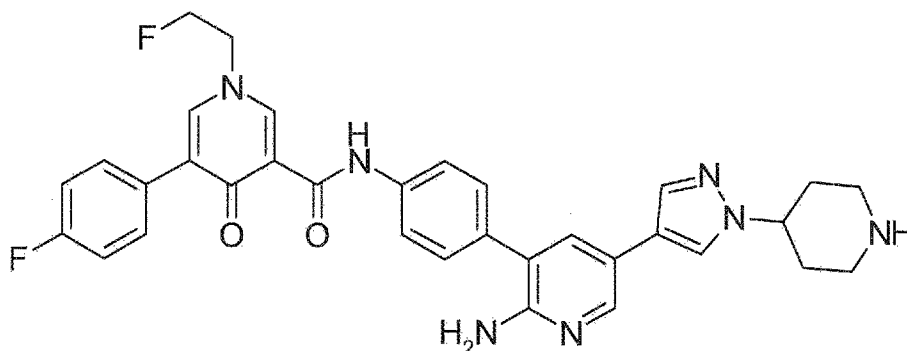
[0570] 実施例 4 3 の工程 1 で得た化合物 (75 mg) と *tert*-ブチル 4- [4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (59 mg) のジメトキシエタン (4 ml) 溶液に水 (0.5 ml)、炭酸セシウム (60 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (16 mg) を加え、マイクロウェーブ照射下、100℃で10分間攪拌した。放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム：メタノール=99：1→9：1 (v/v)] にて精製した。さらに得られた粗精製体を酢酸エチルで晶析することにより標記化合物 120 mg を固体として

得た。

MS(ESI) m/z : 696(M+H)⁺.

[0571] [工程2] N- {4- [2-アミノ-5- (1-ピペリジン-4-イル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- (2-フルオロエチル) -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0572] [化147]



[0573] 上記工程1で得られた化合物 (120mg) のジクロロメタン (1ml) 溶液にTFA (1ml) を氷冷下にて滴下し、室温にて攪拌した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH) [クロロホルム：メタノール=99：1→19：1 (v/v)] にて精製し、標記化合物60mgを固体として得た

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 1.74-1.82 (2H, m)、1.95-1.98 (2H, m)、2.56-2.64 (2H, m)、3.02-3.05 (2H, m)、4.12-4.17 (1H, m)、4.52-4.59 (2H, m)、4.80-4.91 (2H, m)、5.54 (2H, s)、7.28-7.32 (2H, m)、7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz)、7.57 (1H, d, J = 2.3 Hz)、7.72-7.75 (2H, m)、7.80-7.82 (3H, m)、8.15 (1H, s)、8.22 (2H, dd, J = 8.0, 2.3 Hz)、8.77 (1H, d, J = 2.3 Hz).

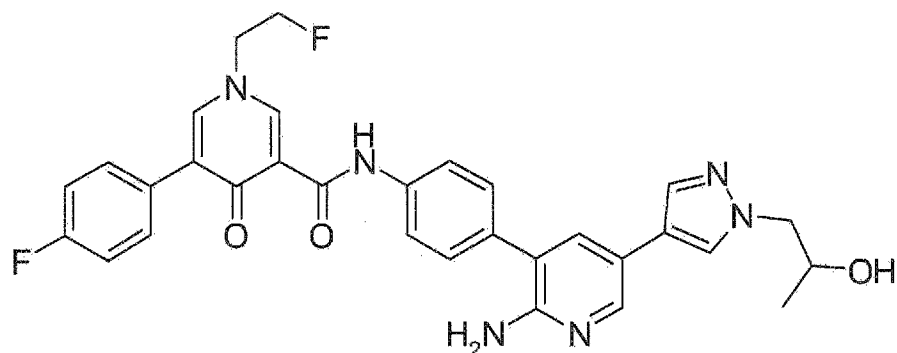
MS(ESI) m/z : 596(M+H)⁺.

[0574] 実施例63

N- (4- {2-アミノ-5- [1- (2-ヒドロキシプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピリジン-3-イル} フェニル) -1- (2-フル

オロエチル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (ラセミ体)

[0575] [化148]



[0576] 実施例 4 3 の工程 1 で得た化合物 (80 mg) 及び 1 - [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) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - オール (50 mg) を原料にして、実施例 6 2 の工程 1 と同様の反応により、標記化合物 43 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.39 (1H, s), 3.98-4.06 (1H, m), 4.16-4.37 (4H, m), 4.59 (2H, s), 4.74-4.91 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.44-7.49 (3H, m), 7.54-7.63 (4H, m), 7.74 (1H, s), 7.83-7.89 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 571($M+H$) $^+$.

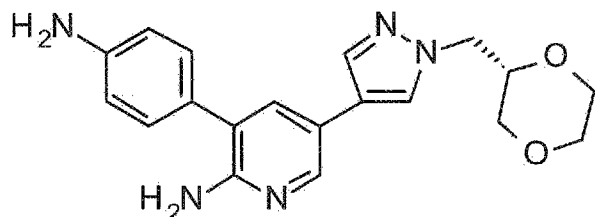
[0577] 実施例 6 4

N - [4 - (2 - アミノ - 5 - {1 - [(2S) - 1, 4 - ジオキサソ - 2 - イルメチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} ピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - エチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

[工程 1] 3 - (4 - アミノフェニル) - 5 - {1 - [(2S) - 1, 4 - ジオキサソ - 2 - イルメチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} ピリジン - 2 - アミン

[0578]

[化149]



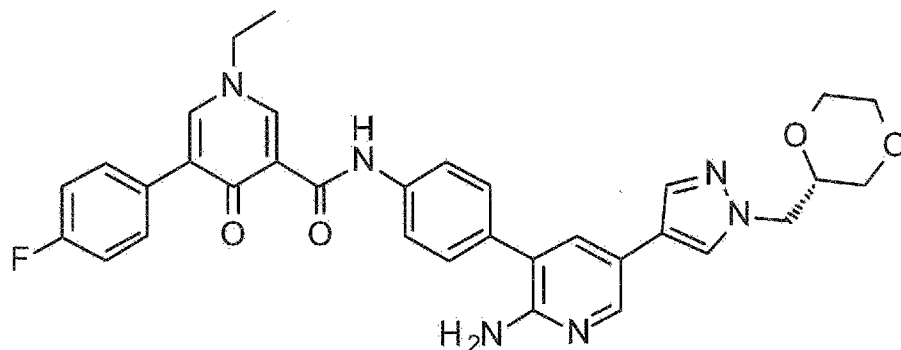
[0579] 炭酸セシウム (75.6 g) の1,4-ジオキサン (200 ml) 懸濁液に4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (10.0 g) を加え攪拌した後に(2R)-1,4-ジオキササン-2-イルメチル メタンсульフォネート (12.1 g) とヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (0.95 g) を加え、100℃にて6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、3-(4-アミノフェニル)-5-ブロモピリジン-2-アミン (10.9 g) と[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物 (2.1 g) を加え、100℃にて1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルを加えた後に不溶物をろ去した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム：メタノール=99：1→19：1 (v/v)]にて精製して標記化合物10.3 gを固体として得た。

[0580] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.28-3.33 (1H, m), 3.55-3.83 (7H, m), 3.95-4.01 (1H, m), 4.16 (1H, s), 4.17 (1H, s), 4.56 (2H, br s), 6.77-6.79 (2H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.70-7.70 (1H, m), 8.17 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 352($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0581] [工程2] N-[4-(2-アミノ-5-{1-[(2S)-1,4-ジオキササン-2-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリジン-3-イル)フェニル]-1-エチル-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0582] [化150]



[0583] 実施例 3 の工程 2 で得た化合物 (35 mg) 及び上記工程 1 で得た化合物 (52 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 58 mg を固体として得た。

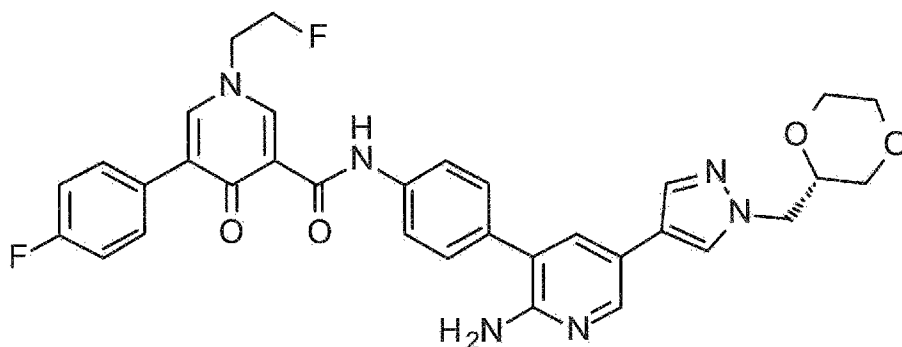
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.31 (1H, dd, $J = 11.5$, 10.1 Hz), 3.54–3.63 (1H, m), 3.67–3.85 (4H, m), 3.94–4.02 (1H, m), 4.05–4.20 (4H, m), 4.58 (2H, s), 7.14–7.20 (2H, m), 7.44–7.49 (3H, m), 7.51–7.60 (3H, m), 7.64 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.84–7.90 (2H, m), 8.21 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 595($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0584] 実施例 65

N-[4-(2-アミノ-5-{1-[(2S)-1,4-ジオキサソ-2-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリジン-3-イル)フェニル]-1-(2-フルオロエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0585] [化151]



[0586] 実施例 8 の工程 2 で得た化合物 (40 mg) 及び実施例 64 の工程 1 で得た化合物 (55 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 88 mg を固体として得た。

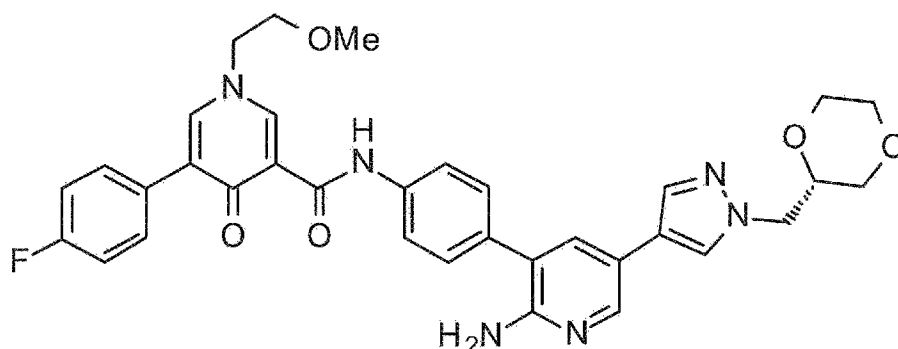
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.27–3.36 (1H, m), 3.54–3.63 (1H, m), 3.67–3.85 (4H, m), 3.95–4.03 (1H, m), 4.15–4.19 (2H, m), 4.25–4.37 (2H, m), 4.58 (2H, br s), 4.74–4.91 (2H, m), 7.14–7.20 (2H, m), 7.44–7.49 (3H, m), 7.54–7.60 (3H, m), 7.65 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.84–7.88 (2H, m), 8.22 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 613(M+H) $^+$.

[0587] 実施例 66

N-[4-(2-アミノ-5-{1-[(2S)-1,4-ジオキサソ-2-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリジン-3-イル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メトキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0588] [化152]



[0589] 実施例 5 の工程 1 で得た化合物 (33 mg) 実施例 64 の工程 1 で得た化合物 (44 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 44 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.27–3.35 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.53–3.62 (1H, m), 3.67–3.85 (6H, m), 3.94–4.03 (1H, m), 4.08–4.15 (4H, m), 4.57 (2H, s), 7.13–7.20 (2H, m), 7.44–7.49 (3H, m), 7.54–7.61 (3H, m), 7.64 (1H, d, $J = 0.92$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 0.92$ Hz), 7.84–7.89 (2H, m), 8.20–

8.23 (1H, m), 8.64 (1H, d, J = 2.8 Hz).

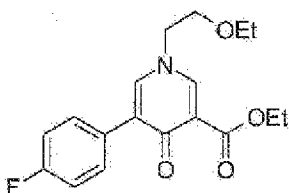
MS(ESI) m/z: 625(M+H)⁺.

[0590] 実施例 67

N-[4-(2-アミノ-5-{1-[(2S)-1,4-ジオキサン-2-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリジン-3-イル)フェニル]-1-(2-エトキシエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程1] 1-(2-エトキシエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

[0591] [化153]



[0592] 5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (270 mg) および 2-ブロモエチルエチルエーテル (196 μ l) を原料にして、実施例 19 の工程 1 と同様の反応により、標記化合物 251 mg を固体として得た。

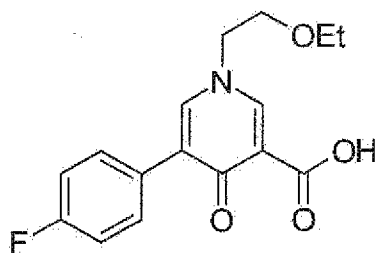
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.19 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.51 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.73 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.01 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.03-7.11 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.54-7.62 (2H, m), 8.19 (1H, d, J = 2.5 Hz).

MS(ESI) m/z: 334(M+H)⁺.

[0593] [工程2] 1-(2-エトキシエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0594]

[化154]



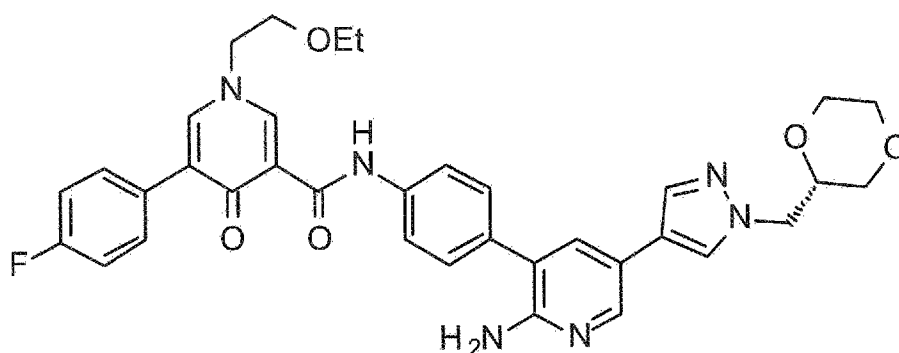
[0595] 上記工程 1 で得た化合物 (250 mg) を原料にして、実施例 19 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 109 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.53 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.78 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 7.12–7.19 (2H, m), 7.55–7.63 (2H, m), 7.73 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 306($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0596] [工程 3] N-[4-(2-アミノ-5-{1-[(2S)-1,4-ジオキサソ-2-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリジン-3-イル)フェニル]-1-(2-エトキシエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0597] [化155]



[0598] 上記工程 2 で得た化合物 (37 mg) および実施例 64 の工程 1 で得た化合物 (47 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 59 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.31 (1H, dd, $J = 11.92$,

10.1 Hz), 3.50-3.62 (3H, m), 3.67-3.85 (6H, m), 3.94-4.03 (1H, m), 4.10-4.19 (4H, m), 4.59 (2H, s), 7.13-7.20 (2H, m), 7.43-7.50 (3H, m), 7.54-7.61 (2H, m), 7.62-7.66 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 0.92$ Hz), 7.83-7.90 (2H, m), 8.21 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

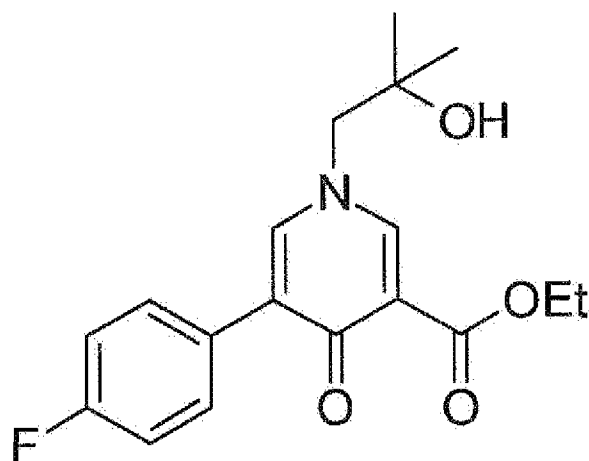
MS(ESI) m/z : 639(M+H)⁺.

[0599] 実施例 68

N-[4-(2-アミノ-5-{1-[(2S)-1,4-ジオキサソ-2-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリジン-3-イル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程1] 5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

[0600] [化156]



[0601] 5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (400 mg) を DMF (5.0 ml) に懸濁し、炭酸セシウム (1200 mg)、1-クロロ-2-メチル-2-プロパノール (345 μ l)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (56 mg) を順

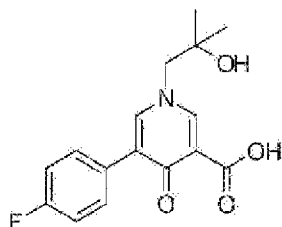
次加え、70℃にて10時間攪拌した。室温にて1規定塩酸水溶液を加え、不溶物をセライトろ過で除いた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール＝300：1→60：1（v/v）〕にて精製して標記化合物57mgを固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 1.37 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.43 (1H, s), 3.79 (2H, s), 4.36 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 7.00–7.09 (2H, m), 7.45–7.49 (1H, m), 7.51–7.60 (2H, m), 8.16 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z : 334($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0602] [工程2] 5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0603] [化157]



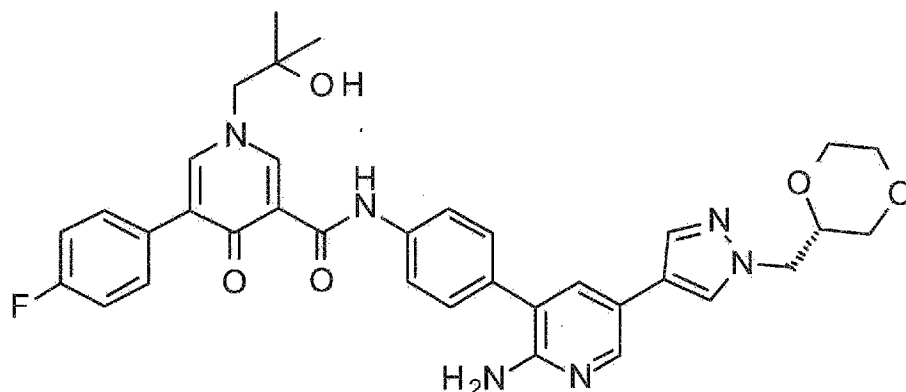
[0604] 上記工程1で得た化合物(77mg)を原料にして、実施例19の工程2と同様の反応を行い、標記化合物42mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (6H, s), 3.96 (2H, s), 7.10–7.18 (2H, m), 7.56–7.64 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 8.54 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z : 306($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

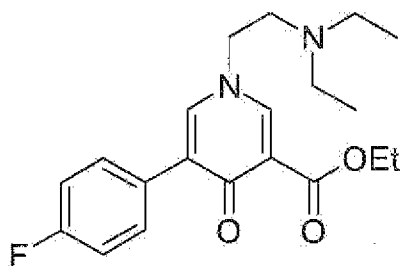
[0605] [工程3] N-[4-(2-アミノ-5-{1-[(2S)-1,4-ジオキサソ-2-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリジン-3-イル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0606]



[0609]

[化159]



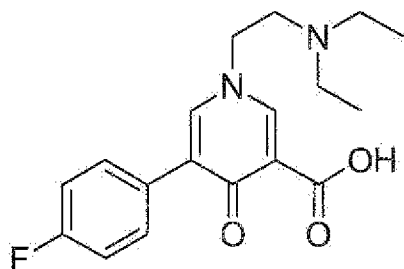
[0610] 5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(270mg)をDMF(3.0ml)に懸濁し、炭酸セシウム(1180mg)、2-ブロモ-N,N-ジエチルエチルアミン臭化水素酸塩(405mg)を順次加え、50℃にて6時間攪拌した。氷冷下1規定塩酸水溶液を加えた後、不溶物をセライトろ過により除去した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール=300：1→60：1(v/v)〕にて精製して標記化合物89mgを油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.39 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.49-2.57 (4H, m), 2.77 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.85 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.38 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.03-7.11 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.54-7.61 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 361($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0611] [工程2] 1-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0612] [化160]



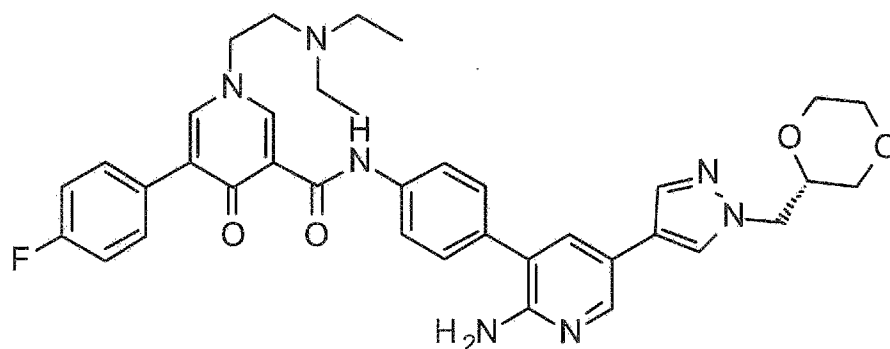
[0613] 上記工程 1 で得た化合物 (89 mg) のメタノール (0.8 ml) 溶液に、室温にて 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.50 ml) を加え、3 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1 規定塩酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して標記化合物 53 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89–1.11 (6H, m), 2.48–2.75 (4H, m), 2.80–3.03 (2H, m), 3.91–4.28 (2H, m), 7.11–7.19 (2H, m), 7.56–7.64 (2H, m), 7.78 (1H, br s), 8.59 (1H, br s).

MS(ESI) m/z : 333($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0614] [工程 3] N-[4-(2-アミノ-5-{1-[(2S)-1,4-ジオキサソ-2-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリジン-3-イル)フェニル]-1-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0615] [化161]



[0616] 上記工程 2 で得た化合物 (39 mg) 及び実施例 64 の工程 1 で得た化合物 (45 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 46 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.56 (4H, q, $J = 7.1$ Hz), 2.80–2.86 (2H, m), 3.31 (1H, dd, $J = 11.7, 9.9$ Hz), 3.53–3.63 (1H, m), 3.67–3.85 (4H, m), 3.94–4.02 (3H, m), 4.15–4.19 (2H, m), 4.58 (2H, s), 7.13–7.20 (2H, m), 7.43–7.50 (3H, m), 7.53–7.61 (3H, m), 7.65 (1

H, s), 7.71 (1H, s), 7.84–7.90 (2H, m), 8.21 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.63 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

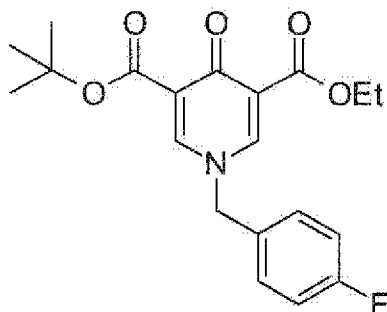
MS(ESI) m/z : 666(M+H)⁺.

[0617] 実施例 70

N' – [4 – (2 – アミノ – 5 – {1 – [(2S) – 1, 4 – ジオキサネ – 2 – イルメチル] – 1H – ピラゾール – 4 – イル} ピリジン – 3 – イル) フェニル] – N, N – ジエチル – 1 – (4 – フルオロベンジル) – 4 – オキソ – 1, 4 – ジヒドロピリジン – 3, 5 – ジカルボキサミド

[工程 1] 1 – (4 – フルオロベンジル) – 4 – オキソ – 1, 4 – ジヒドロピリジン – 3, 5 – ジカルボン酸エチル *tert* – ブチル

[0618] [化162]

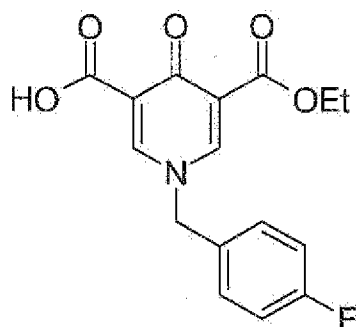


[0619] 3 – オキソペンタンジカルボン酸 エチル *tert* – ブチル (4.76 g) の酢酸 *n* – ブチル (60 ml) 溶液に N, N – ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (11.0 ml) を加え、100℃で90分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をエタノール (40 ml) に溶解し、4 – フルオロベンジルアミン (2.59 ml) を加え、70℃で5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム : メタノール = 300 : 1 → 50 : 1 (v/v)] にて精製して標記化合物 5.8 g を油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.55 (9H, s), 4.35 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.95 (2H, s), 7.09–7.17 (2H, m), 7.19–7.25 (2H, m), 7.94 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

[0620] [工程2] 5-(エトキシカルボニル)-1-(4-フルオロベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0621] [化163]



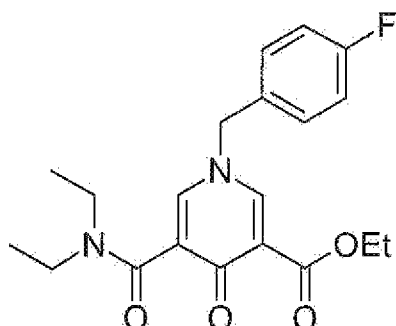
[0622] 上記工程1で得た化合物(5.81g)のジクロロメタン(40ml)溶液に氷冷下、TFA(40ml)を加え、徐々に室温に昇温し、2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取して標記化合物3.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.41 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.13 (2H, s), 7.13-7.20 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 8.33 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 320($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0623] [工程3] 5-(ジエチルカルバモイル)-1-(4-フルオロベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

[0624] [化164]



[0625] 工程2で得られた化合物(270mg)のジクロロメタン(3.0ml)溶液に、室温にてジエチルアミン(130 μ l)、1H-ベンゾトリアゾール

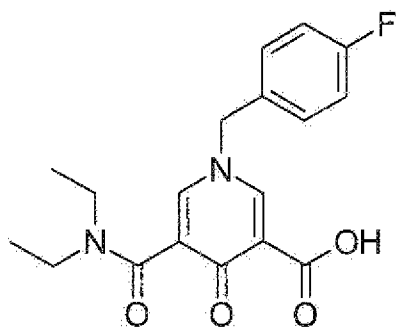
－１－イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート（５２８ｍｇ）を加え、５時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール＝３００：１→３０：１（ｖ／ｖ）〕にて精製して標記化合物１６０ｍｇを油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.20 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.36 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.19–3.26 (2H, m), 3.47 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.35 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.97 (2H, s), 7.08–7.16 (2H, m), 7.21–7.25 (2H, m), 7.45 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 375($M+H$) $^+$.

[0626] [工程４] ５－（ジエチルカルバモイル）－１－（４－フルオロベンジル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸

[0627] [化165]



[0628] 上記工程３で得た化合物（１６０ｍｇ）を原料にして、実施例１９の工程２と同様の反応により、標記化合物１１０ｍｇを得た。

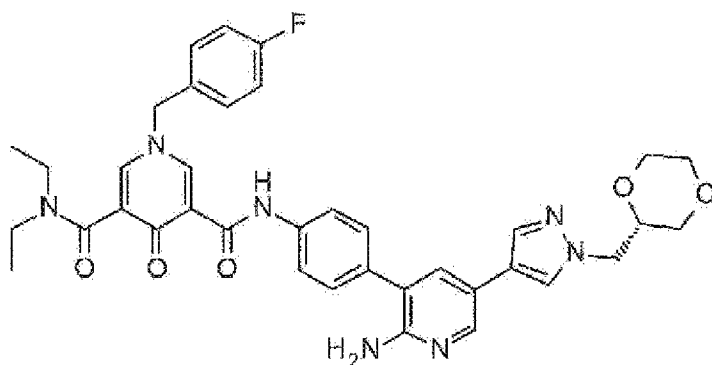
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.24 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.22 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.53 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.09 (2H, s), 7.11–7.19 (2H, m), 7.22–7.29 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 347($M+H$) $^+$.

[0629] [工程５] N' －〔４－（２－アミノ－５－〔１－〔（２Ｓ）－１，４－ジオキサソ－２－イルメチル〕－１Ｈ－ピラゾール－４－イル〕ピリジン－３

－イル) フェニル] －N, N－ジエチル－1－(4－フルオロベンジル)－
4－オキソ－1, 4－ジヒドロピリジン－3, 5－ジカルボキサミド

[0630] [化166]



[0631] 上記工程 4 で得た化合物 (40 mg) 及び実施例 64 の工程 1 で得た化合物
(45 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応により、標記
化合物 30 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.24–1.30 (3H, m), 3.23–3.35 (3H, m), 3.50–3.62 (3H, m), 3.67–3.86 (4H, m), 3.94–4.02 (1H, m), 4.15–4.19 (2H, m), 4.58 (2H, s), 5.09 (2H, s), 7.11–7.18 (2H, m), 7.27–7.32 (2H, m), 7.44–7.49 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.65 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.81–7.86 (2H, m), 8.21 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 12.39 (1H, s).

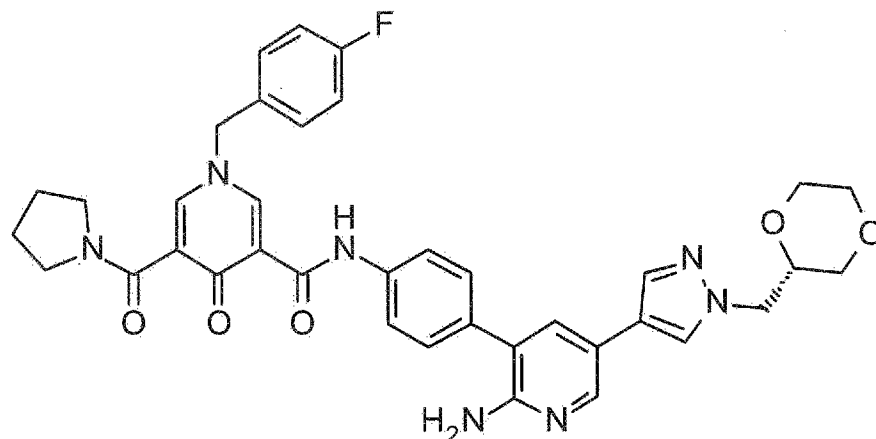
MS(ESI) m/z : 680($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0632] 実施例 7 1

N－[4－(2－アミノ－5－{1－[(2S)－1, 4－ジオキサネ－2－イルメチル]－1H－ピラゾール－4－イル}ピリジン－3－イル)フェニル]－1－(4－フルオロベンジル)－4－オキソ－5－(ピロリジン－1－イルカルボニル)－1, 4－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド

[0633]

[化167]



[0634] 実施例 26 の工程 4 で得た化合物 (38 mg) 及び実施例 64 の工程 1 で得た化合物 (42 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 25 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87–2.03 (4H, m), 3.27–3.35 (1H, m), 3.27–3.35 (2H, m), 3.54–3.85 (7H, m), 3.94–4.02 (1H, m), 4.16–4.19 (2H, m), 4.58 (2H, s), 5.09 (2H, s), 7.11–7.18 (2H, m), 7.27–7.32 (2H, m), 7.44–7.49 (3H, m), 7.65 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 7.70–7.76 (2H, m), 7.81–7.86 (2H, m), 8.21 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 12.46 (1H, s)

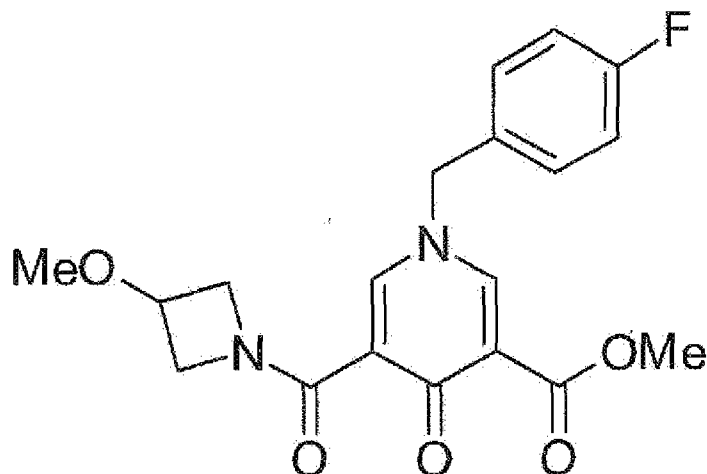
MS(ESI) m/z : 678($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0635] 実施例 72

N-〔4-〔2-アミノ-5-〔1-〔(2S)-1,4-ジオキサソ-2-イルメチル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕ピリジン-3-イル)フェニル〕-1-〔4-フルオロベンジル〕-5-〔(3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル〕-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 1-〔4-フルオロベンジル〕-5-〔(3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル〕-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル

[0636] [化168]



[0637] 実施例 26 の工程 2 で得た化合物 (110 mg) のジクロロメタン / DMF (2.0 / 0.5 ml) 溶液に、3-メトキシアゼチジン塩酸塩 (67 mg)、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート (206 mg)、トリエチルアミン (100 μ l) を室温にて加え、7 時間攪拌した。少量の水を加えた後、酢酸エチルで希釈し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム : メタノール = 300 : 1 $\rightarrow$ 20 : 1 (v/v)] にて精製して標記化合物 63 mg を油状物質として得た。

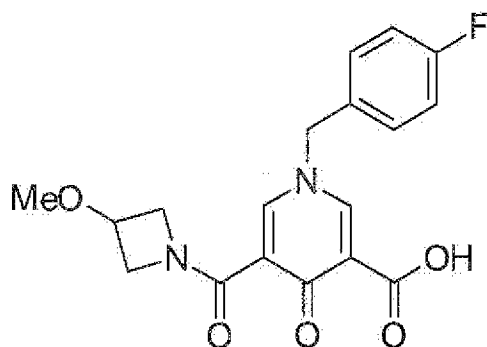
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.27 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.96-4.07 (2H, m), 4.17-4.32 (2H, m), 4.48-4.55 (1H, m), 4.97 (2H, s), 7.10-7.16 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.88 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 375($M+H$) $^+$.

[0638] [工程 2] 1-(4-フルオロベンジル)-5-[(3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0639]

[化169]



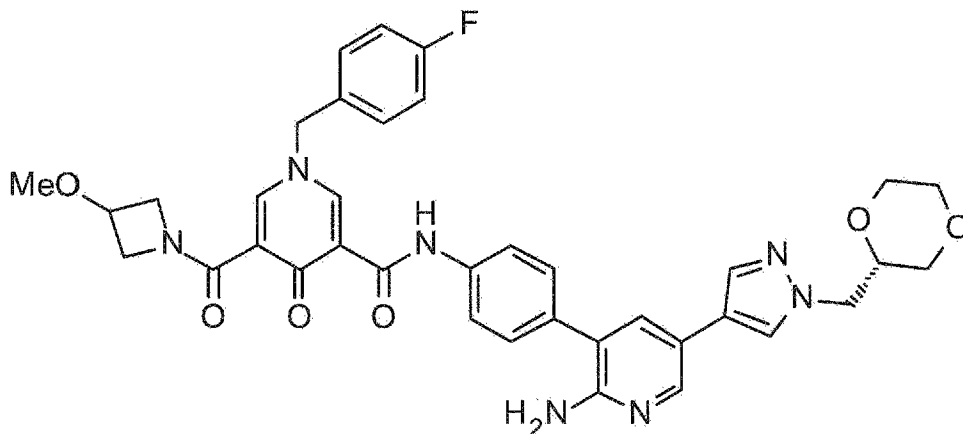
[0640] 上記工程 1 で得た化合物 (63 mg) を原料にして、実施例 19 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 44 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.30 (3H, s), 4.00–4.06 (2H, m), 4.20–4.35 (2H, m), 4.43–4.49 (1H, m), 5.10 (2H, s), 7.13–7.18 (2H, m), 7.27–7.32 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 361($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0641] [工程 3] N-[4-(2-アミノ-5-{1-[(2S)-1,4-ジオキサソ-2-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリジン-3-イル)フェニル]-1-(4-フルオロベンジル)-5-[(3-メトキアゼチジン-1-イル)カルボニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0642] [化170]



[0643] 上記工程 2 で得た化合物 (40 mg) 及び実施例 64 の工程 1 で得た化合物

(43 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 42 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.28–3.34 (4H, m), 3.54–3.84 (5H, m), 3.95–4.09 (3H, m), 4.16–4.20 (2H, m), 4.23–4.63 (5H, m), 5.10 (2H, s), 7.11–7.19 (2H, m), 7.27–7.33 (2H, m), 7.46–7.50 (3H, m), 7.65 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.81–7.86 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 12.46 (1H, s).

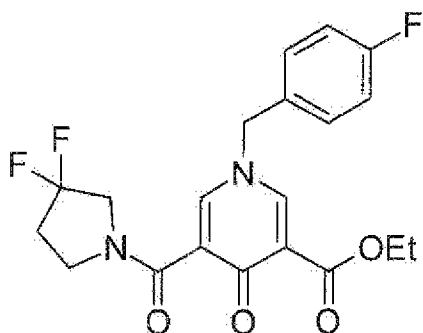
MS(ESI) m/z : 694($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0644] 実施例 73

N-[4-(2-アミノ-5-{1-[(2S)-1,4-ジオキサソ-2-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリジン-3-イル)フェニル]-5-[(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニル]-1-(4-フルオロベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 5-[(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニル]-1-(4-フルオロベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

[0645] [化171]

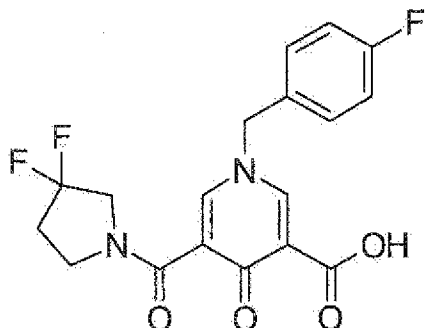


[0646] 実施例 70 の工程 2 で得られた化合物 (220 mg) および 3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩 (148 mg) を原料にして、実施例 72 の工程 1 と同様の反応により、標記化合物 148 mg を異性体混合物として得た。

MS(ESI) m/z : 409($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0647] [工程2] 5-[(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニル]-1-(4-フルオロベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0648] [化172]

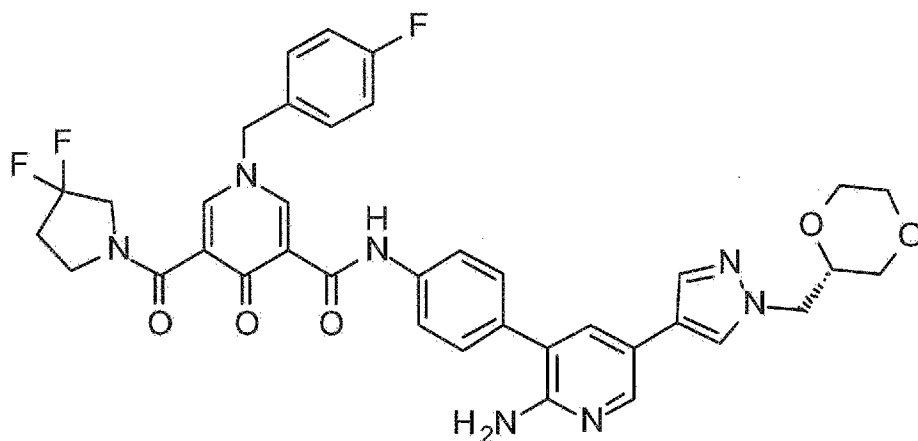


[0649] 上記工程1で得た化合物(148mg)を原料に、実施例19の工程2と同様の反応により、標記化合物118mgを異性体混合物として得た。

MS(ESI) m/z : 381(M+H)⁺.

[0650] [工程3] N-[4-(2-アミノ-5-{1-[(2S)-1,4-ジオキサソ-2-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリジン-3-イル)フェニル]-5-[(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニル]-1-(4-フルオロベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0651] [化173]



[0652] 上記工程2で得た化合物(40mg)及び実施例64の工程1で得た化合物

(41 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 52 mg を固体として得た。

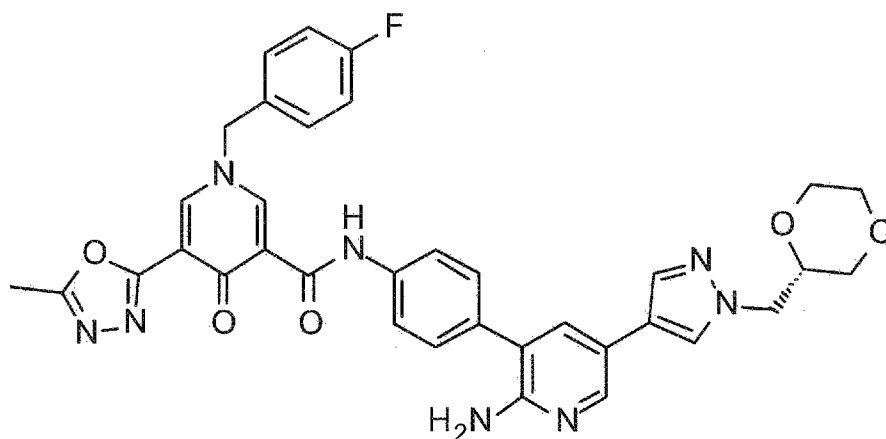
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 3.21–3.93 (13H, m), 4.10–4.15 (2H, m), 5.39 (2H, s), 5.56 (2H, s), 7.25–7.33 (2H, m), 7.47–7.58 (5H, m), 7.75–7.85 (3H, m), 8.07 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.85–8.91 (1H, m).

MS(ESI) m/z : 714($M+H$) $^+$.

[0653] 実施例 74

N-[4-(2-アミノ-5-{1-[(2S)-1,4-ジオキサン-2-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリジン-3-イル)フェニル]-1-(4-フルオロベンジル)-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0654] [化174]



[0655] 実施例 28 の工程 3 で得た化合物 (39 mg) および実施例 64 の工程 1 で得た化合物 (46 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 53 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.68 (3H, s), 3.31 (1H, dd, $J = 11.5, 10.1$ Hz), 3.54–3.63 (1H, m), 3.67–3.85 (4H, m), 3.94–4.03 (1H, m), 4.15–4.20 (2H, m), 4.58 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.13–7.20 (2H, m), 7.29–7.36 (2H, m),

7.46–7.51 (3H, m), 7.65 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.82–7.88 (2H, m), 8.22 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 12.32 (1H, s).

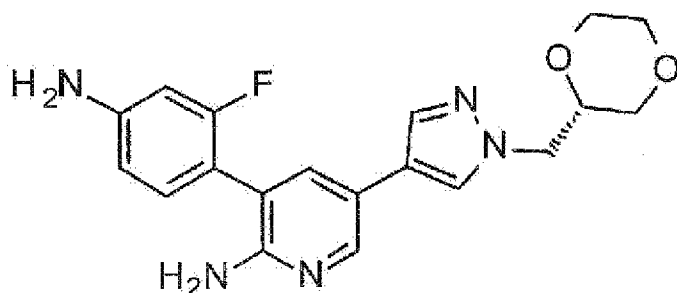
MS(ESI) m/z : 663(M+H)⁺.

[0656] 実施例 7 5

N-〔4-〔2-アミノ-5-〔1-〔(2S)-1,4-ジオキサン-2-イルメチル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕ピリジン-3-イル〕-3-フルオロフェニル〕-1-〔2-フルオロエチル〕-4-オキソ-5-フェニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 3-〔4-アミノ-2-フルオロフェニル〕-5-〔1-〔(2S)-1,4-ジオキサン-2-イルメチル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕ピリジン-2-アミン

[0657] [化175]

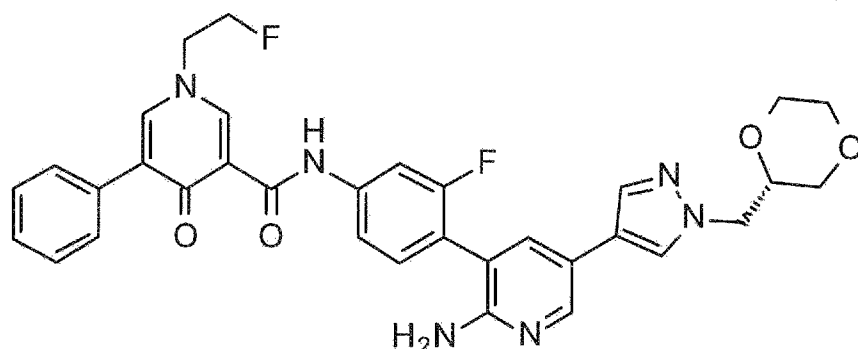


[0658] 実施例 2 9 の工程 1 で得た化合物 (500 mg)、参考例 8 で得た化合物 (782 mg) の 1,4-ジオキサン (15 ml) 溶液に、水 (1.5 ml)、炭酸セシウム (1730 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (204 mg) を加え、マイクロウェーブ照射下、100℃で1時間攪拌した。放冷後クロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール=19：1 (v/v)〕にて精製して標記化合物 450 mg を固体として得た。

MS(ESI) m/z : 370(M+H)⁺.

[0659] [工程 2] N- [4- (2-アミノ-5- {1- [(2S) -1, 4-ジオキササン-2-イルメチル] -1H-ピラゾール-4-イル} ピリジン-3-イル) -3-フルオロフェニル] -1- (2-フルオロエチル) -4-オキソ-5-フェニル-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0660] [化176]



[0661] 実施例 19 の工程 2 で得た化合物 (34 mg) 及び上記工程 1 で得た化合物 (53 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 57 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.26-3.35 (1H, m), 3.53-3.63 (1H, m), 3.67-3.85 (4H, m), 3.94-4.02 (1H, m), 4.15-4.19 (2H, m), 4.25-4.37 (2H, m), 4.49 (2H, s), 4.74-4.91 (2H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.40-7.52 (5H, m), 7.55-7.61 (3H, m), 7.64 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.88-7.95 (1H, m), 8.26 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

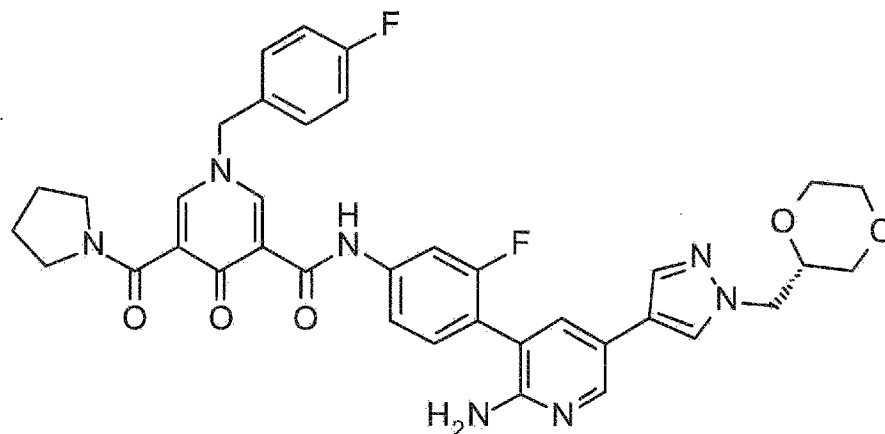
MS(ESI) m/z : 613($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0662] 実施例 76

N- [4- (2-アミノ-5- {1- [(2S) -1, 4-ジオキササン-2-イルメチル] -1H-ピラゾール-4-イル} ピリジン-3-イル) -3-フルオロフェニル] -1- (4-フルオロベンジル) -4-オキソ-5- (ピロリジン-1-イルカルボニル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0663]

[化177]



[0664] 実施例 26 の工程 4 で得た化合物 (38 mg) 及び実施例 75 の工程 1 で得た化合物 (45 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 28 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87–2.03 (4H, m), 3.31 (1H, dd, $J = 11.7, 9.9$ Hz), 3.42–3.49 (2H, m), 3.53–3.85 (7H, m), 3.94–4.02 (1H, m), 4.15–4.19 (2H, m), 4.49 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.11–7.19 (2H, m), 7.27–7.38 (3H, m), 7.41–7.46 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.84–7.91 (1H, m), 8.26 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 696($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

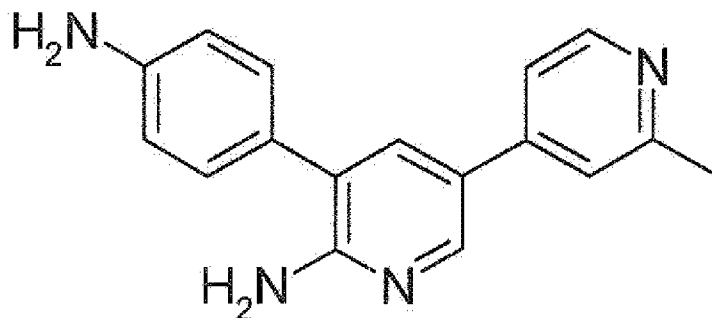
[0665] 実施例 77

N-[4-(6-アミノ-2'-メチル-3,4'-ビピリジン-5-イル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2,2-トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 5-(4-アミノフェニル)-2'-メチル-3,4'-ビピリジン-6-アミン

[0666]

[化178]

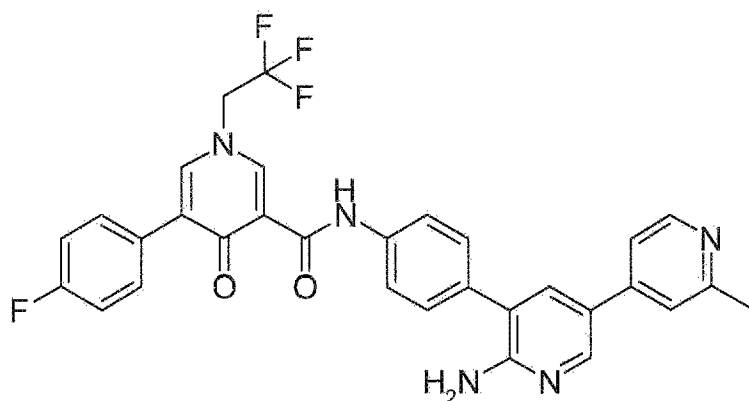


[0667] 実施例 1 の工程 1 で得た化合物 (2.0 g) および 2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (1.66 g) を原料にして、実施例 47 の工程 1 と同様の反応により、標記化合物 871 mg を固体として得た。

MS(ESI) m/z : 277(M+H)⁺.

[0668] [工程 2] N-[4-(6-アミノ-2'-メチル-3,4'-ビピリジン-5-イル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0669] [化179]



[0670] 実施例 9 の工程 2 で得た化合物 (63 mg) および上記工程 1 にて得た化合物 (50 mg) を原料にして、実施例 1 の工程 3 と同様の反応により、標記化合物 6.5 mg を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.58 (3H, s), 4.50 (2H, q, J = 7.9 Hz), 4.77 (2H, s

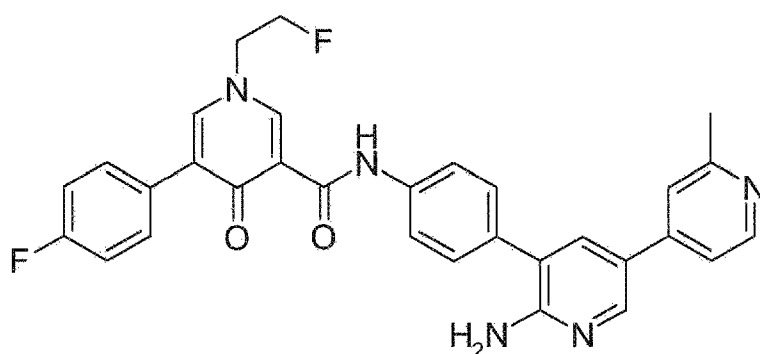
), 7.14–7.20 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.45–7.55 (6H, m), 7.63 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.8 Hz), 12.46 (1H, s).

MS(ESI) m/z: 574(M+H)⁺.

[0671] 実施例 7 8

N- [4- (6-アミノ-2'-メチル-3, 4'-ビピリジン-5-イル) フェニル] -1- (2-フルオロエチル) -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0672] [化180]



[0673] 実施例 4 3 の工程 1 で得た化合物 (61 mg)、2-メチル-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 (28 mg) の 1, 4-ジオキサン (1.2 ml) 溶液に、水 (0.1 ml)、炭酸カリウム (48 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (13 mg) を加え、100℃で6時間攪拌した。放冷後クロロホルムで希釈し、有機層を水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム：メタノール=300：1→10：1 (v/v)] にて精製して標記化合物 24 mg を固体として得た。

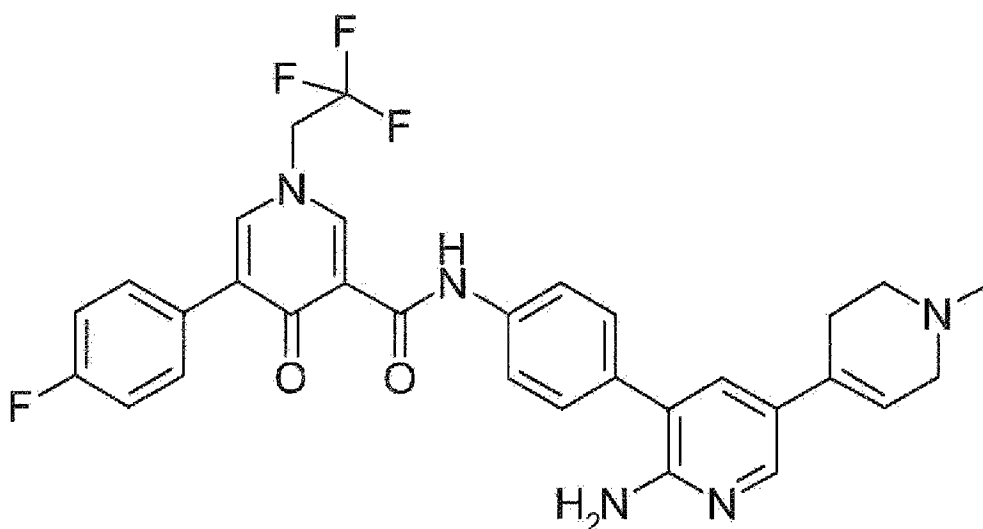
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.61 (3H, s), 4.24–4.37 (2H, m), 4.74–4.92 (4H, m), 7.13–7.21 (2H, m), 7.27–7.36 (3H, m), 7.45–7.67 (5H, m), 7.84–7.91 (2H, m), 8.38 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.51 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.3 Hz).

MS(ESI) m/z : 538(M+H)⁺.

[0674] 実施例 7 9

N- [4- (6-アミノ-1'-メチル-1', 2', 3', 6'-テトラヒドロ-3, 4'-ビピリジン-5-イル) フェニル] -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0675] [化181]



[0676] 実施例 3 1 の工程 1 で得た化合物 (100 mg) および 1-メチル-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) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (48 mg) を原料にして、実施例 6 2 の工程 1 と同様の反応により、標記化合物 40 mg を固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 2.26 (3H, s)、2.44-2.46 (2H, m)、2.52-2.54 (2H, m)、2.96-2.98 (2H, m)、5.25-5.30 (2H, m)、5.63 (2H, br s)、6.03 (1H, br s)、7.30-7.34 (2H, m)、7.39 (1H, d, J = 2.3 Hz)、7.47 (2H, d, J = 8.6 Hz)、7.66-7.69 (2H, m)、7.80 (2H, d, J = 8.6 Hz)、8.03 (1H, d, J = 2.3 Hz)、8.28 (1H, d, J = 2.3 Hz)、8.87 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

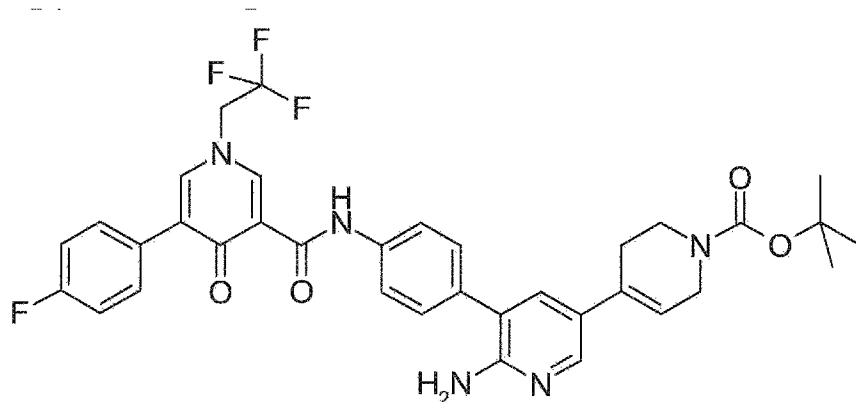
MS(ESI) m/z : 578(M+H)⁺.

[0677] 実施例 80

N- [4- (1'-アセチル-6-アミノ-1', 2', 3', 6'-テトラヒドロ-3, 4'-ビピリジン-5-イル) フェニル] -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程1] tert-ブチル 6-アミノ-5- [4- ({ [5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] -3', 6'-ジヒドロ-3, 4'-ビピリジン-1' (2' H) -カルボキシレート

[0678] [化182]

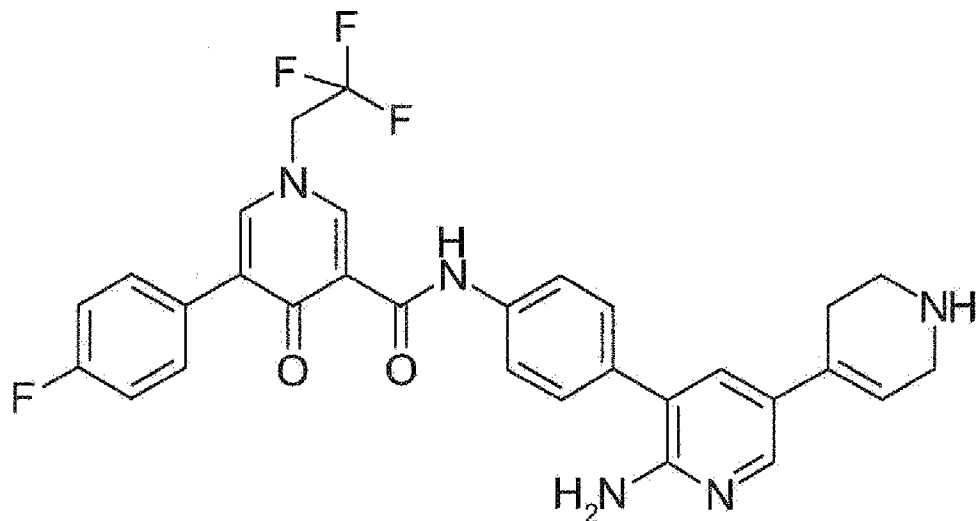


[0679] 実施例 31 の工程 1 で得た化合物 (500 mg) と tert-ブチル 4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2 H) -カルボキシレート (302 mg) を原料にして、実施例 62 の工程 1 と同様の反応により、標記化合物 300 mg を固体として得た。

MS(ESI) m/z: 664(M+H)⁺.

[0680] [工程2] N- [4- (6-アミノ-1', 2', 3', 6'-テトラヒドロ-3, 4'-ビピリジン-5-イル) フェニル] -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0681] [化183]

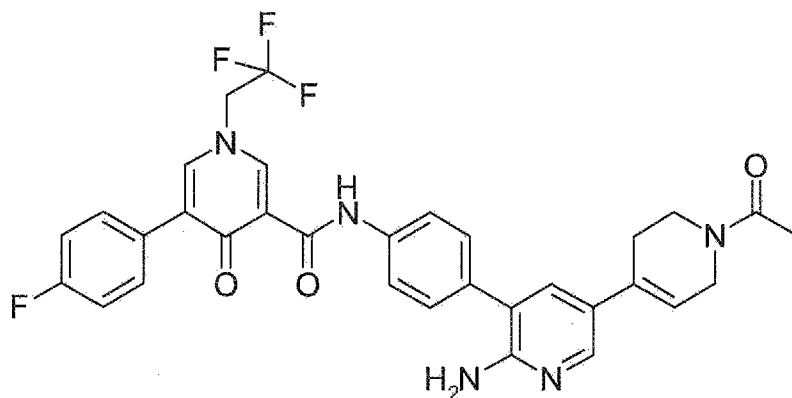


[0682] 上記工程 1 で得られた化合物 (300 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に 4 規定塩酸-ジオキサン溶液 (1.1 ml) を氷冷下にて滴下した後、室温で 5 日間攪拌した。溶媒を減圧留去することで、標記化合物の塩酸塩 300 mg を固体として得た。

MS(ESI) m/z : 564(M+H)⁺.

[0683] [工程 3] N-[4-(1'-アセチル-6-アミノ-1', 2', 3', 6'-テトラヒドロ-3, 4'-ビピリジン-5-イル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0684] [化184]



[0685] 上記工程 2 で得られた化合物 (75 mg) の DMF (3 ml) 溶液に、氷冷

下にてトリエチルアミン（32 μ l）と無水酢酸（12 μ l）を滴下し、室温にて攪拌した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を逆相HPLC〔アセトニトリル：水：ギ酸〕にて精製した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH）〔クロロホルム：メタノール＝99：1→9：1（v/v）〕にて精製した。さらに得られた粗精製体を酢酸エチルで晶析することにより標記化合物35mgを固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 2.02–2.06 (3H, m)、3.33–3.37 (2H, m)、3.59–3.65 (2H, m)、4.04–4.11 (2H, m)、5.25–5.30 (2H, m)、5.68 (2H, s)、6.06 (1H, s)、7.30–7.34 (2H, m)、7.42 (1H, dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz)、7.48 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)、7.66–7.69 (2H, m)、7.80 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)、8.05 (1H, dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz)、8.28 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)、8.87 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

MS(ESI) m/z : 606(M+H) $^+$ 。

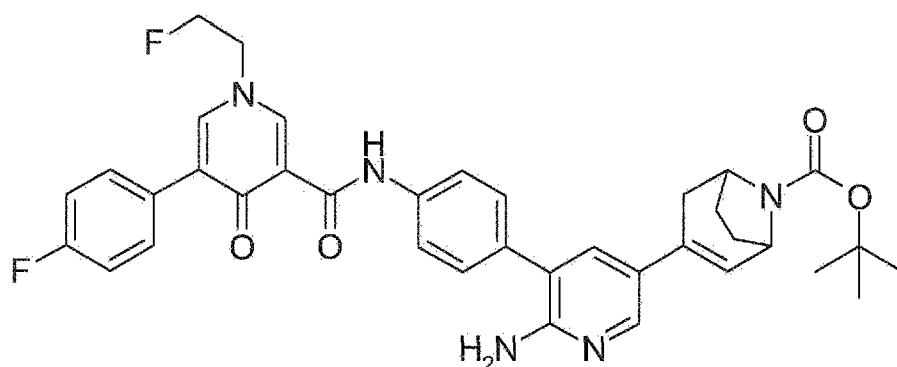
[0686] 実施例 81

N- {4- [5- (8-アセチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-エン-3-イル) -2-アミノピリジン-3-イル] フェニル} -1- (2-フルオロエチル) -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程1] tert-ブチル 3- {6-アミノ-5- [4- ({ [1- (2-フルオロエチル) -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-イル] カルボニル} アミノ) フェニル] ピリジン-3-イル} -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-エン-8-カルボキシレート

[0687]

[化185]

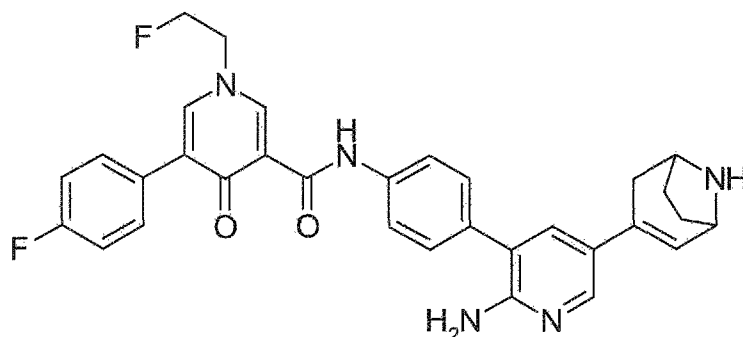


[0688] 実施例 43 の工程 1 で得られる化合物 (150 mg) と tert-ブチル 3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-エン-8-カルボキシレート (105 mg) を用いて、実施例 62 の工程 1 と同様の反応により、標記化合物 152 mg を固体として得た。

MS(ESI) m/z: 654(M+H)⁺.

[0689] [工程 2] N- {4- [2-アミノ-5- (8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-エン-3-イル) ピリジン-3-イル] フェニル} -1- (2-フルオロエチル) -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0690] [化186]

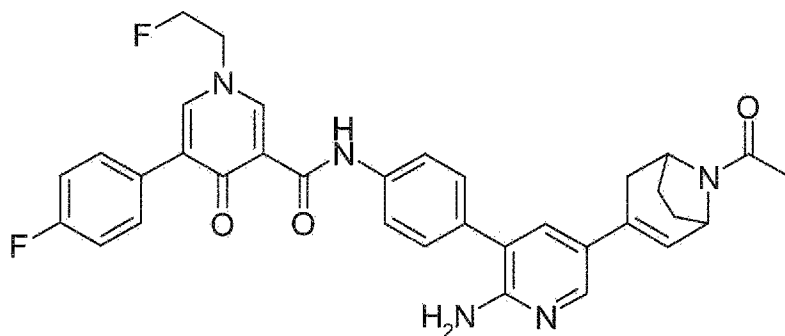


[0691] 上記工程 1 で得た化合物 (152 mg) を原料にして、実施例 62 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 77 mg を固体として得た

MS(ESI) m/z: 554(M+H)⁺.

[0692] [工程3] N- {4- [5- (8-アセチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-エン-3-イル) -2-アミノピリジン-3-イル] フェニル} -1- (2-フルオロエチル) -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0693] [化187]



[0694] 上記工程2で得た化合物 (77 mg) を原料にして、実施例80の工程3と同様の反応により、標記化合物65 mgを固体として得た。

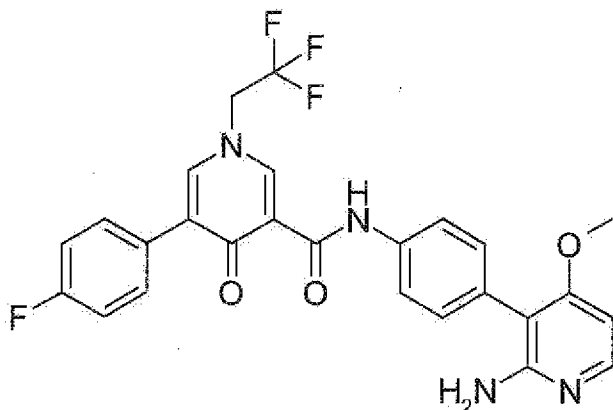
[0695] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.62-1.88 (2H, m)、1.99-2.00 (3H, m)、2.19-2.40 (2H, m)、2.84-2.95 (1H, m)、3.30-3.32 (1H, m)、4.42-4.73 (4H, m)、4.78-4.93 (2H, m)、5.68-5.69 (2H, m)、6.38-6.43 (1H, m)、7.28-7.33 (2H, m)、7.37-7.38 (1H, m)、7.45 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)、7.72-7.76 (2H, m)、7.80 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)、8.00 (1H, t, $J = 2.3$ Hz)、8.23 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)、8.77 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).
MS(ESI) m/z : 596($M+H$) $^+$.

[0696] 実施例82

N- [4- (2-アミノ-4-メトキシピリジン-3-イル) フェニル] -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0697]

[化188]



[0698] 実施例9の工程2で得た化合物(216mg)のDMF(2ml)溶液に、COMU(391mg)およびDIPEA(159 μ l)を室温にて加えた。反応混合物を室温にて15分間攪拌した。反応混合物に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)アニリン(100mg)を室温にて加えた。反応混合物を50℃にて一晩攪拌した。反応混合物を80℃にて2日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[ヘキサン：酢酸エチル=1：1→1：3→0：100(v/v)]にて精製し、溶出液を減圧濃縮した。得られた油状物質の一部(65mg)のジオキサン(3ml)および水(0.3ml)溶液に、3-ヨード-4-メトキシピリジン-2-アミン(47mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(14mg)および炭酸カリウム(52mg)を室温にて加えた。反応混合物を100℃にて一晩攪拌し、室温に戻し、酢酸エチルを加えて希釈した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH)[酢酸エチル展開]にて精製し、溶出液を減圧濃縮した。残渣を逆相HPLC[アセトニトリル：水：ギ酸]にて精製し、標記化合物5.6mgを固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.76 (3H, s), 4.50 (2H, q, $J = 7.9$ Hz), 4.69 (2H, s), 6.40 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.10–7.34 (4H, m), 7.49–7.56 (3H, m), 7.82–7.84 (2H, m), 7.96 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.63 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 1

2.40 (1H, s).

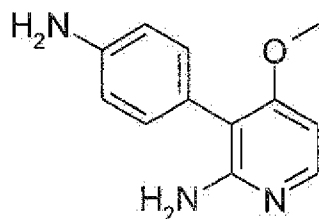
MS(ESI) m/z : 513(M+H)⁺.

[0699] 実施例 83

N-[4-(2-アミノ-4-メトキシピリジン-3-イル)フェニル]-1-(2-フルオロエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程1] 3-(4-アミノフェニル)-4-メトキシピリジン-2-アミン

[0700] [化189]



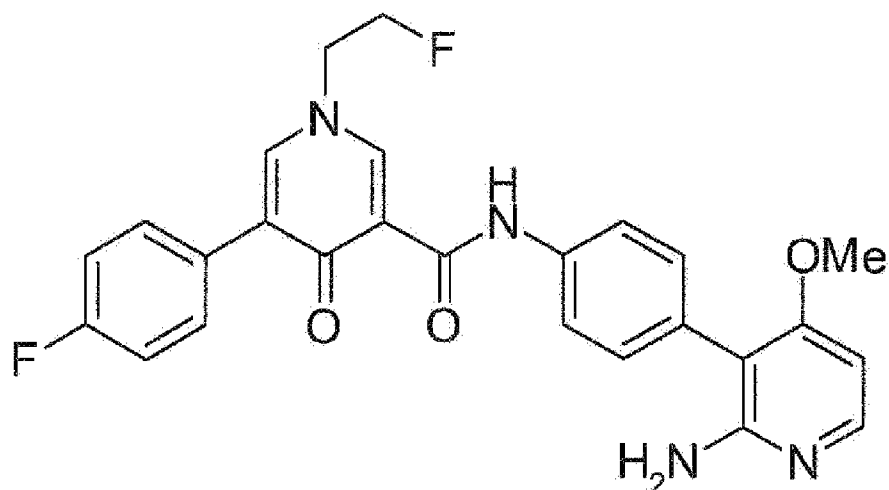
[0701] 3-ヨード-4-メトキシピリジン-2-アミン (350 mg)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (322 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (81 mg)、フッ化セシウム (580 mg) をメタノール (5.0 ml) に懸濁し、80℃で19時間加熱還流した。放冷した後飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール=5：5：1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 245 mg を固体として得た。

MS(ESI) m/z : 216(M+H)⁺.

[0702] [工程2] N-[4-(2-アミノ-4-メトキシピリジン-3-イル)フェニル]-1-(2-フルオロエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0703]

[化190]



[0704] 実施例 8 の工程 2 で得た化合物 (40 mg) 及び上記工程 1 で得た化合物 (34 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 69 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.75 (3H, s), 4.24–4.38 (4H, m), 4.73–4.91 (2H, m), 6.39 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.14–7.20 (2H, m), 7.29–7.35 (2H, m), 7.53–7.60 (3H, m), 7.81–7.87 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

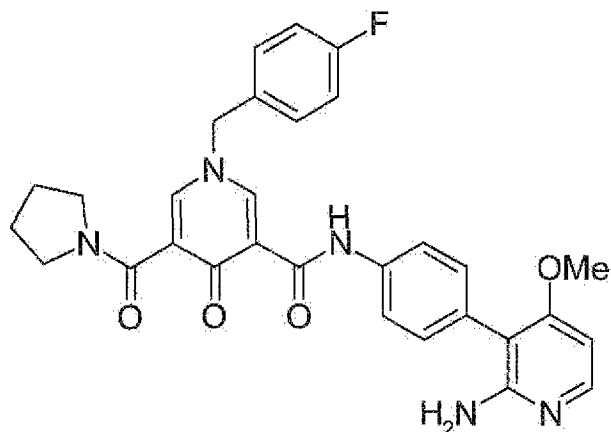
MS(ESI) m/z : 477($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0705] 実施例 84

N-[4-(2-アミノ-4-メトキシピリジン-3-イル)フェニル]-1-(4-フルオロベンジル)-4-オキソ-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0706]

[化191]



[0707] 実施例 26 の工程 4 で得た化合物 (38 mg) 及び実施例 83 の工程 1 で得た化合物 (26 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 36 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87–2.03 (4H, m), 3.41–3.67 (4H, m), 3.75 (3H, s), 4.33 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.39 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.11–7.18 (2H, m), 7.27–7.35 (4H, m), 7.74 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.79–7.84 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 12.40 (1H, s).

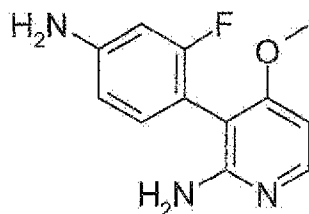
MS(ESI) m/z : 542($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0708] 実施例 85

N-[4-(2-アミノ-4-メトキシピリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-4-メトキシピリジン-2-アミン

[0709] [化192]

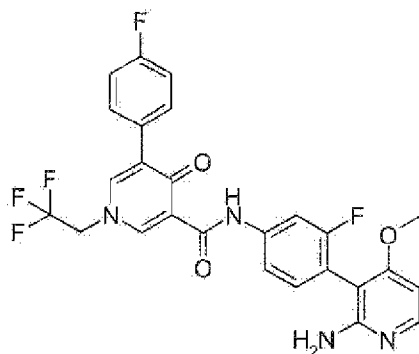


[0710] 3-ヨード-4-メトキシピリジン-2-イルアミン (250 mg) および4-アミノ-2-フルオロフェニルボロン酸 ピナコール エステル (261 mg) を原料にして、実施例83の工程1と同様の反応により、標記化合物146 mgを固体として得た。

MS(ESI) m/z : 234(M+H)⁺.

[0711] [工程2] N-[4-(2-アミノ-4-メトキシピリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0712] [化193]



[0713] 実施例9の工程2で得た化合物 (75 mg) 及び上記工程1で得た化合物 (55 mg) を原料にして、実施例1の工程3と同様の反応により、標記化合物66 mgを固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.77 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.51 (2H, q, J = 7.9 Hz), 6.37-6.41 (1H, m), 7.15-7.35 (3H, m), 7.39-7.46 (1H, m), 7.49-7.59 (3H, m), 7.82-7.88 (1H, m), 8.02-8.05 (1H, m), 8.60-8.64 (1H, m), 12.5 (1H, s).

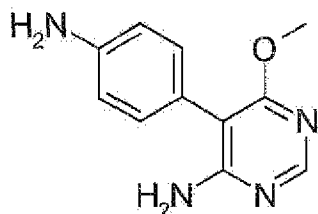
MS(ESI) m/z : 531(M+H)⁺.

[0714] 実施例86

N-[4-(4-アミノ-6-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1] 5-(4-アミノフェニル)-6-メトキシピリミジン-4-アミン

[0715] [化194]

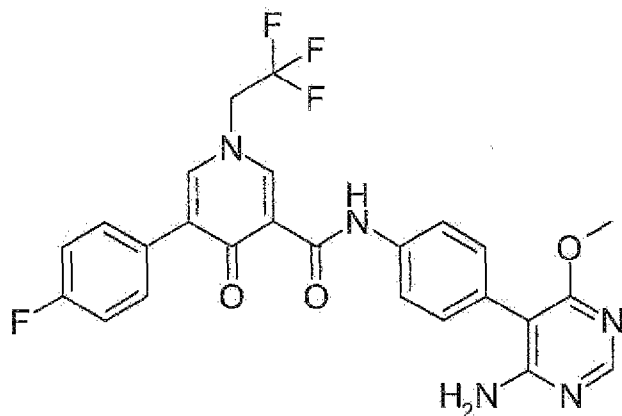


[0716] 5-ブロモ-6-メトキシピリミジン-4-アミン (242 mg) および 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) アニリン (200 mg) を原料にして、実施例 1 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 121 mg を固体として得た。

MS(ESI) m/z : 217(M+H)⁺.

[0717] [工程 2] N-[4-(4-アミノ-6-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0718] [化195]



[0719] 実施例 9 の工程 2 で得た化合物 (60 mg) および上記工程 1 で得た化合物 (45 mg) を原料にして、実施例 47 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 15 mg を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.89 (3H, s), 4.51 (2H, q, J = 7.8 Hz), 4.72 (2H, s

), 7.16–7.20 (2H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.49–7.58 (3H, m), 7.83 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 12.42 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 514(M+H)⁺.

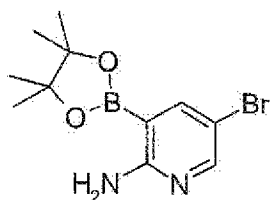
[0720] 実施例 87

N-[2'-アミノ-5'-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,3'-ビピリジン-5-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[工程 1]

5-ブロモ-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-2-アミン

[0721] [化196]



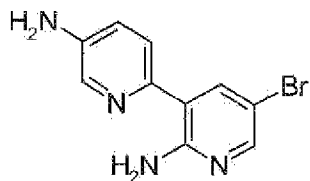
[0722] 3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン (300 mg) の DMF (6.8 ml) 溶液に、室温にて N-ブロモスクシンイミド (255 mg) を加え、4 時間攪拌した。水を加え、析出した固体をろ取して、標記化合物 210 mg を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.31 (12H, s), 5.42 (2H, s), 7.88 (1H, d, $J = 2.93$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.93$ Hz).

[0723] [工程 2]

5'-ブロモ-2,3'-ビピリジン-2',5'-ジアミン

[0724]

[化197]



[0725] 上記工程 1 で得た化合物 (210 mg) のジオキサン (3.5 ml) および水 (0.3 ml) の溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (41 mg)、6-ヨードピリジン-3-アミン (216 mg) および炭酸カリウム (291 mg) を加え、80℃で4時間撹拌した。さらに90℃で4時間撹拌した後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン：酢酸エチル=19：1→1：1 (v/v)] にて精製して標記化合物 136 mg を固体として得た。

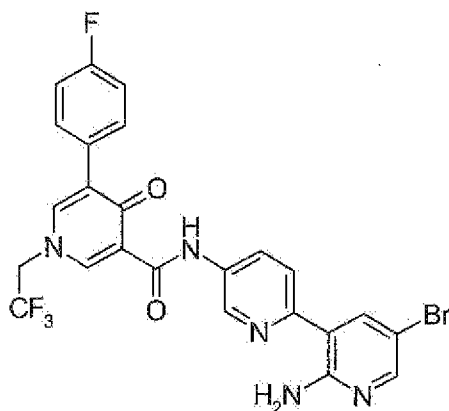
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.83 (2H, s), 6.64 (2H, s), 7.10 (1H, dd, $J = 8.54$, 3.05 Hz), 7.45–7.51 (1H, m), 7.78–7.83 (1H, m), 8.03–8.12 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 265($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0726] [工程 3]

N-(2'-アミノ-5'-ブロモ-2,3'-ビピリジン-5-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0727] [化198]



[0728] 実施例 9 の工程 2 で得た化合物 (140 mg) 及び上記工程 2 で得た化合物 (130 mg) を原料にして、実施例 31 の工程 1 と同様の反応を行い、標記化合物 179 mg を得た。

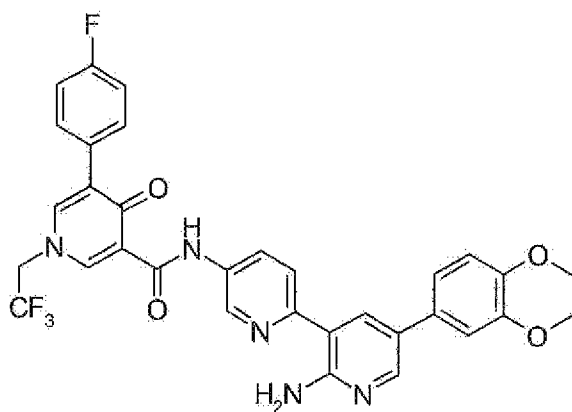
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 5.23–5.33 (2H, m), 7.29–7.37 (2H, m), 7.58 (2H, s), 7.65–7.72 (2H, m), 8.03–8.09 (2H, m), 8.17 (1H, d, $J = 2.44$ Hz), 8.28–8.35 (2H, m), 8.88–8.92 (1H, m), 8.97 (1H, d, $J = 2.44$ Hz), 12.85 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 562($M+H$) $^+$.

[0729] [工程 4]

N-[2'-アミノ-5'-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,3'-ビピリジン-5-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0730] [化199]



[0731] 上記工程 3 で得た化合物 (95 mg) および 3,4-ジメトキシフェニルボロン酸 (37 mg) を原料にして、実施例 31 の工程 2 と同様の反応を行い、標記化合物 38 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.50 (2H, q, $J = 7.65$ Hz), 6.58–6.73 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.30$ Hz), 7.01–7.10 (2H, m), 7.13–7.20 (2H, m), 7.48–7.55 (3H, m), 7.73–7.78 (1H, m), 7.94–7.98 (1H, m), 8.26–8.32 (2H, m), 8.59–8.63 (1H, m), 8.92 (1H, d, $J = 2.44$ Hz).

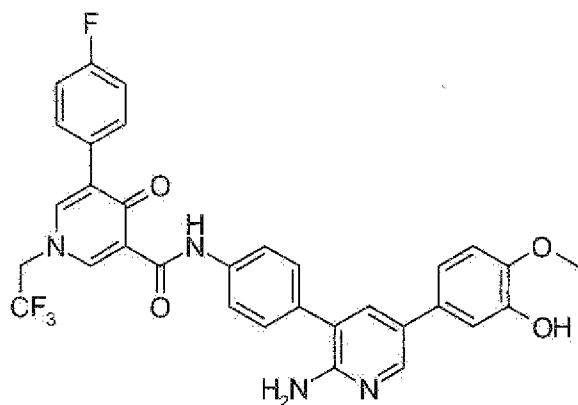
), 12.58 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 620(M+H)⁺.

[0732] 実施例 8 8

N- {4- [2-アミノ-5- (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0733] [化200]



[0734] 実施例 3 1 の工程 1 で得た化合物 (9 5 m g) および 2-メトキシ-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) フェノール (5 1 m g) を原料に実施例 3 1 の工程 2 と同様の反応を行い、標記化合物 5 8 m g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.93 (3H, s), 4.51 (2H, q, J = 7.53 Hz), 4.57-4.66 (2H, m), 5.70 (1H, s), 6.88-6.93 (1H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.11-7.22 (3H, m), 7.46-7.59 (6H, m), 7.81-7.88 (2H, m), 8.27 (1H, d, J = 2.44 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.44 Hz), 12.45 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 605(M+H)⁺.

[0735] 実施例 8 9

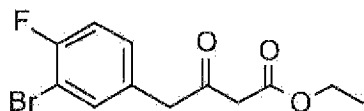
N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロ-3-ブロモフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリ

ジーン-3-カルボキサミド

[工程1]

エチル 4-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-オキソブタン酸
エチル

[0736] [化201]



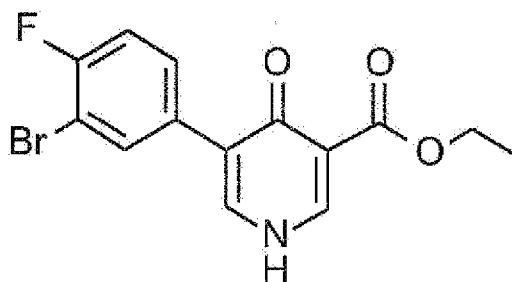
[0737] 3-エトキシ-3-オキソプロパン酸 カリウム塩 (5.5 g) の THF (100 ml) 懸濁液に塩化マグネシウム (3.7 g) を加え室温にて2.5時間攪拌した (反応液1)。別の容器にて2-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル) 酢酸 (5 g) の THF (50 ml) 溶液にカルボニルジイミダゾール (4.2 g) を室温にて少量ずつ加え30分攪拌した (反応液2)。反応液1に反応液2を室温にて加え60℃にて3時間攪拌した。塩酸 (1規定水溶液、200 ml) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、標記化合物7 gを油状物質として得た。

MS(ESI) m/z : 305(M+H) $^{+}$.

[0738] [工程2]

5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

[0739] [化202]



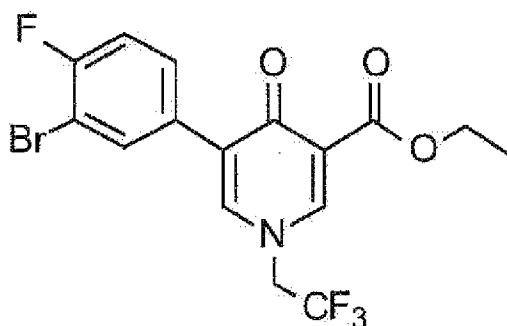
[0740] 上記工程 1 で得た化合物 (7 g) のエタノール (70 ml) 溶液に 1, 3, 5-トリアジン (2.1 g) とナトリウムエトキシド (20% エタノール溶液、9.4 ml) を加え 85℃ にて 5 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣を水で希釈した後、塩酸 (1 規定水溶液) を加え中和した。析出してきた固体をろ取し、水、酢酸エチルの順に洗浄することにより標記化合物 5.4 g を固体として得た。

MS(ESI) m/z : 342(M+H)⁺.

[0741] [工程 3]

5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

[0742] [化203]



[0743] 上記工程 2 で得た化合物 (5.4 g) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル (5.2 g) を原料にして、実施例 20 の工程 1 と同様の反応を行い、標記化合物 6.0 g を油状物質として得た。

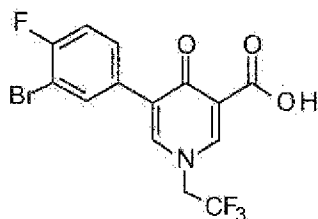
MS(ESI) m/z : 424(M+H)⁺.

[0744] [工程 4]

5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[0745]

[化204]



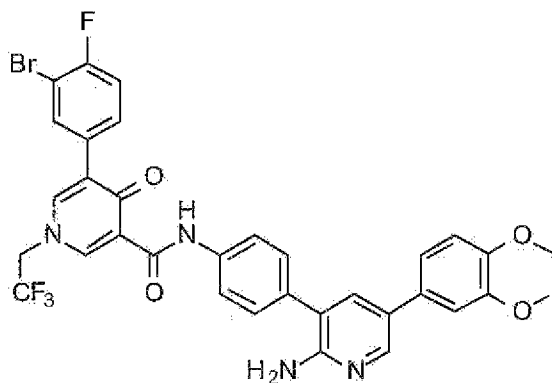
[0746] 上記工程 3 で得た化合物 (6.0 g) を原料として、実施例 20 の工程 2 と同様の反応により、標記化合物 5.3 g を固体として得た。

MS(ESI) m/z : 396(M+H) $^{+}$.

[0747] [工程 5]

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロ-3-ブロモフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[0748] [化205]



[0749] 上記工程 4 で得た化合物 (1.6 g) および実施例 1 の工程 2 で得た化合物 (1.6 g) を原料にして、実施例 20 の工程 3 と同様の反応により、標記化合物 2.5 g を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.50-4.62 (4H, m), 6.93-6.95 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.22-7.26 (1H, m), 7.49-7.53 (4H, m), 7.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 6.7, 1.8$ Hz), 7.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 2.$

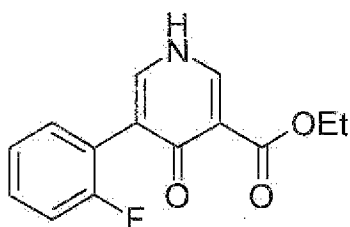
4 Hz), 8.65 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 12.37 (1H, s).

MS (ESI); m/z : 699 $[M+H]^+$.

[0750] 参考例 1

5 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン -
3 - カルボン酸エチル

[0751] [化206]



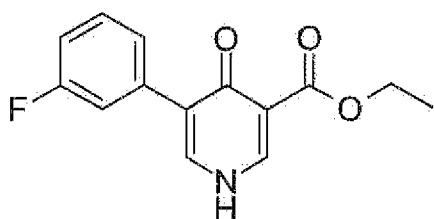
[0752] 4 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - オキソブタン酸エチル (697 mg)
、1, 3, 5 - トリアジン (277 mg) のエタノール (8.0 ml) 溶液
にナトリウムエトキシドのエタノール溶液 (20%、1270 μ l) を室温
にて加え、85℃で4時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、水で希釈した。
1 規定塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、
標記化合物 406 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.25 (3H, t, $J = 7.20$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 7.20$
Hz), 7.18-7.25 (2H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.25 (1H, s)
.

[0753] 参考例 2

5 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン -
3 - カルボン酸エチル

[0754] [化207]



[0755] 4 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - オキソ酪酸エチル エステル (4.

40 g)、1, 3, 5-トリアジン (1.75 g) より、参考例 1 と同様の反応により、標記化合物 2.97 g を固体として得た。

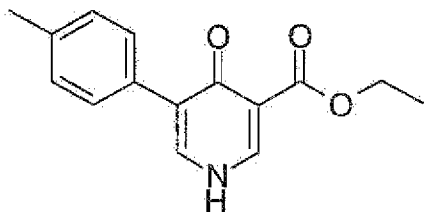
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.10–7.19 (1H, m), 7.38–7.55 (3H, m), 7.89–7.96 (1H, m), 8.16–8.23 (1H, m), 12.0 (1H, br s).

MS(ESI) m/z : 262($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0756] 参考例 3

5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

[0757] [化208]



[0758] 4-(4-メチルフェニル)-3-オキソ酪酸エチル エステル (2.97 g)、1, 3, 5-トリアジン (1.20 g) より参考例 1 と同様の反応により、標記化合物 1.86 g を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.32 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.16–7.21 (2H, m), 7.46–7.50 (2H, m), 7.79 (1H, br s), 8.17 (1H, br s), 11.9 (1H, br s).

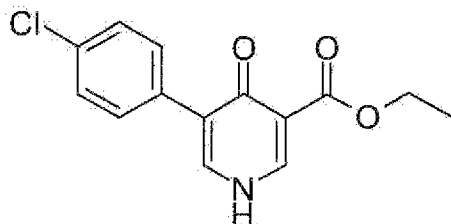
MS(ESI) m/z : 258($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0759] 参考例 4

5-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

[0760]

[化209]



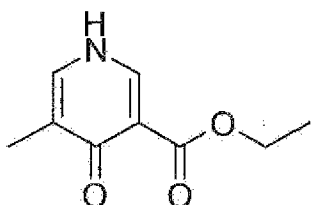
[0761] 4-(4-クロロフェニル)-3-オキソ酪酸エチル エステル (2.97 g)、1, 3, 5-トリアジン (1.10 g) より、参考例 1 と同様の反応により、標記化合物 1.87 g を固体として得た。

MS(ESI) m/z : 278(M+H)⁺

[0762] 参考例 5

5-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

[0763] [化210]



[0764] 3-オキソペンタン酸エチル (1.4 ml)、1, 3, 5-トリアジン (930 mg) より、参考例 1 と同様の反応により、標記化合物 928 mg を固体として得た。

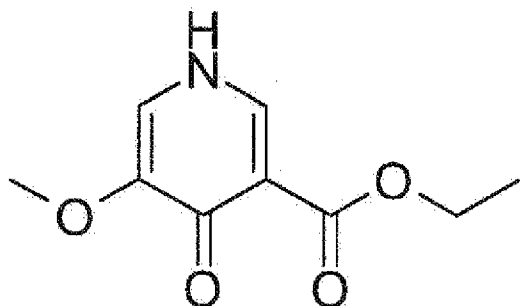
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.84 (3H, s), 4.16 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.61 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 3.2 Hz), 11.58 (1H, s).

[0765] 参考例 6

5-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

[0766]

[化211]



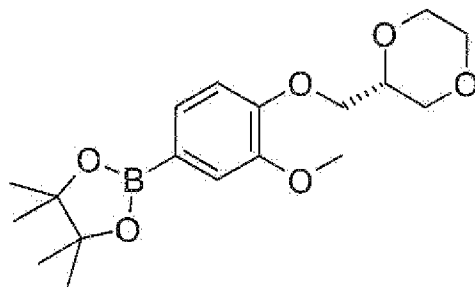
[0767] 4-メトキシ-3-オキソブタン酸エチル (1.3 ml)、1, 3, 5-トリアジン (920 mg) より、参考例1と同様の反応により、標記化合物92 mgを固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.24 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.66 (3H, s), 4.17 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.35 (1H, s), 8.10 (1H, s), 11.67 (1H, s).

[0768] 参考例7

3-ブロモ-5-{4-[(2R)-1, 4-ジオキサン-2-イルメトキシ]-3-メトキシフェニル}ピリジン-2-アミン

[0769] [化212]



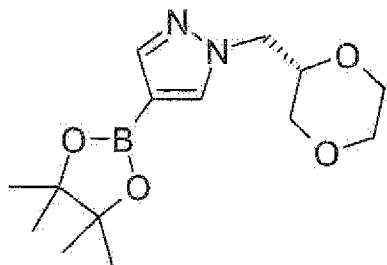
[0770] 2-メトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (10.2 g)、(2R)-1, 4-ジオキサン-2-イルメチル メタンсульフォネート (8.0 g)、炭酸カリウム (11.2 g) をDMF (200 ml) に懸濁し、90℃で16時間攪拌した。放冷した後、不溶物を除き、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (v/v)] にて精製して標記化合物14.3 gを得た。

MS(ESI) m/z : 351(M+H)⁺

[0771] 参考例 8

1 - [(2 S) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イルメチル] - 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) - 1 H - ピラゾール

[0772] [化213]



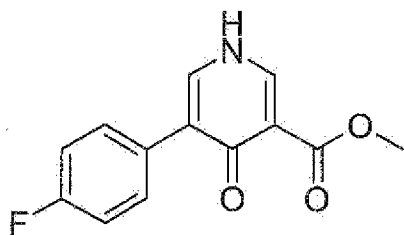
[0773] 炭酸セシウム (2.50 g) の 1, 4 - ジオキサン (30 ml) 懸濁液に、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (2.5 g) を加え攪拌した後に (2 R) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イルメチル メタンсульフォネート (2.78 g) を加え、90℃にて4時間攪拌した。放冷後、反応液をろ過して、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム：メタノール = 19 : 1 (v/v)] にて精製して、標記化合物 3.79 g を得た。

MS(ESI) m/z : 295(M+H)⁺

[0774] 参考例 9

5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸メチル

[0775] [化214]



[0776] 5-（4-フルオロフェニル）-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（400 mg）のメタノール（9 ml）懸濁液に、塩化チオニル（0.8 ml）を0℃にて加えた。反応混合物を70℃にて一晩攪拌した。反応混合物を室温に戻し、反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣を飽和重曹水および水で洗浄後、さらにジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物304 mgを固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 3.72 (3H, s), 7.17-7.24 (2H, m), 7.61-7.65 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.21 (1H, s), 11.96 (1H, s).

MS(ESI) m/z :248(M+H) $^+$.

[0777] 本発明の実施例において、X線回折データは、下記の機器および測定条件にて測定した。

[0778] 機器メーカー: (株)Rigaku

機種: RINT TTR-III

線源: Cu-K α 線

波長(オングストローム): 1.54

検出器:シンチレーション カウンター

光学系: 平行ビーム法

管電圧(kV): 50

管電流(mA): 300

走査範囲 2θ (deg): 2~40

サンプリング ステップ(deg): 0.02

走査速度 (deg/min) : 20 or 2

試料ホルダー:無反射試料ホルダー

[0779] 実施例90

N- {4- [2-アミノ-5-（3,4-ジメトキシフェニル）ピリジン-3-イル] フェニル} -5-（4-フルオロフェニル）-4-オキソ-1-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (19.64 mg, 31.75 μ mol) にアセトニトリル (383 μ l)、5.788 mol/Lの塩酸水溶液 (5.67 μ l, 1.05 eq.)、水 (4.15 μ l) を室温に加えた。40℃で約24時間攪拌した後、析出した固体をろ取した。その後、室温で乾燥し、標記化合物 (12.42 mg) を得た。回収率60%。

得られた結晶の粉末X線回折 (Cu K α 、 λ = 1.54 オングストローム、走査速度 = 20° /min) の回折パターンを図1に、図1において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度28以上のピークを表1に示す。

[0780] [表1]

ピーク番号	2 θ	d 値	相対強度	ピーク番号	2 θ	d 値	相対強度
1	7.44	11.87	31	9	23.02	3.86	34
2	10.00	8.84	28	10	23.70	3.75	92
3	13.48	6.56	42	11	24.54	3.62	37
4	14.86	5.96	37	12	25.92	3.43	28
5	16.10	5.50	32	13	28.46	3.13	32
6	19.30	4.60	40				
7	20.30	4.37	100				
8	22.62	3.93	37				

[0781] 実施例9 1

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド1 塩酸塩

[0782] 実施例9 工程3の化合物 (15.7 g) をエタノール (50 ml) に懸濁させ、室温にて4規定 塩酸-ジオキサ (12.69 ml) を加えた。室温にて攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をアセトニトリルに懸濁し、一晚攪拌した。得られた固体をろ取後、固体をヘキサンの懸濁して、3日間攪拌した。得られた固体をろ取後、減圧乾燥することで標記化合物 15.7 g を固体として得た。

MS(ESI) m/z :619(M+H)⁺.

元素分析値 $C_{33}H_{26}F_4N_4O_4 \cdot 1HCl \cdot 1.75H_2O$ として

計算値: C, 57.73; H, 4.33; F, 11.06; N, 8.16; Cl, 5.16.

実測値: C, 57.71; H, 4.15; F, 11.89; N, 8.18; Cl, 5.12.

[0783] 粉末X線回折 (Cu K α 、 $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = 2°/min) の回折パターンを図2に、図2において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度31以上のピークを表2に示す。

[0784] [表2]

ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度
1	4.32	20.44	52	7	20.54	4.32	64
2	9.10	9.71	100	8	20.70	4.29	76
3	15.52	5.70	41	9	23.54	3.78	82
4	18.32	4.84	40	10	24.14	3.68	80
5	18.54	4.78	41	11	25.34	3.51	47
6	19.22	4.61	43	12	27.02	3.30	42

[0785] 実施例92

N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2,2,2-トリフルオロエチル) -1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩水和物

N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2,2,2-トリフルオロエチル) -1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (2.00 g、3.23 mmol) に水 (36 ml)、1.004 mol/Lの塩酸水溶液 (3.54 ml、1.10 eq.) を室温に加えた。40℃で6日間攪拌した後、室温で30分攪拌した。析出した固体をろ取り、室温で乾燥した。回収した固体に水 (38 ml)、1.004 mol/Lの塩酸水溶液 (1.61 ml、0.50 eq.) を室温に加えた。40℃で約12時間攪拌した後、室温で30分攪拌した。析出した固体をろ取した後、室温で3時間減圧乾燥し、標記化合物 (2.19 g) を得た。回収率100%。

得られた結晶の粉末X線回折（Cu K α 、 $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = $2^\circ / \text{min}$ ）の回折パターンを図3に、図3において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度51以上のピークを表3に示す。

[0786] [表3]

ピーク番号	2θ	d 値	相対強度	ピーク番号	2θ	d 値	相対強度
1	13.86	6.38	51	6	22.58	3.93	51
2	15.04	5.89	64	7	23.82	3.73	54
3	19.76	4.49	58	8	24.10	3.69	62
4	20.58	4.31	100	9	24.36	3.65	76
5	22.26	3.99	51	10	24.88	3.58	69

[0787] 実施例93

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩

[0788] 実施例9工程3の化合物（28.91 g）をエタノール（100 ml）に懸濁させ、室温にて4規定塩酸-ジオキサン（23.37 ml）を加えた。室温にて2時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣をエタノール／イソプロピルエーテル（50 ml／150 ml）から再結晶した。得られた個体をろ取し、イソプロピルエーテルで洗浄した後、減圧乾燥することで標記化合物30.83 gを固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.66-4.73 (2H, m), 6.92-7.05 (3H, m), 7.18 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.51-7.58 (3H, m), 7.90-7.96 (4H, m), 8.72 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 12.65 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 619(M+H) $^+$.

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1\text{HCl} \cdot 0.05\text{イソプロピルエーテル} \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ として
計算値: C, 58.59; H, 4.46; F, 11.13; N, 8.21; Cl, 5.19.

実測値: C, 58.43; H, 4.16; F, 11.19; N, 8.11; Cl, 5.24.

[0789] 粉末X線回折（Cu K α 、 $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = 2

° / min) の回折パターンを図 4 に、図 4 において最大ピーク強度を 100 とした場合の相対強度 31 以上のピークを表 4 に示す。

[0790] [表4]

ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度
1	5.34	16.54	100	7	17.54	5.05	33
2	7.22	12.23	31	8	23.24	3.82	44
3	8.20	10.77	35	9	23.72	3.75	35
4	11.68	7.57	33	10	25.12	3.54	31
5	14.54	6.09	30	11	26.16	3.40	31
6	15.74	5.63	32				

[0791] 実施例 94

N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2,2,2-トリフルオロエチル) -1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩 2 水和物

N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2,2,2-トリフルオロエチル) -1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (1.52 g、2.46 mmol) にアセトン (3.0 ml)、水 (1.87 ml)、1.004 mol/l 塩酸水溶液 (2.70 ml、1.10 eq.) を室温で加えた。40℃で約 11 時間攪拌した後、室温で約 30 分攪拌し、析出した固体をろ取した。その後、室温で約 3 時間減圧乾燥し、標記化合物 (1.60 g) を得た。回収率 94%。

[0792] N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2,2,2-トリフルオロエチル) -1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩 2 水和物として、元素分析値 (理論値) で示す。C; 57.15% (57.35%)、H; 4.46% (4.52%)、N; 7.99% (8.11%)、F; 11.23% (11.00%) Cl; 5.11% (5.13%)

また、粉末X線回折（CuK α 、 $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = $20^\circ / \text{min}$ ）の回折パターンを図5に、図5において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度33以上のピークを表5に示す。

[0793] [表5]

ピーク 番号	2θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2θ	d 値	相対 強度
1	11.02	8.02	59	6	24.70	3.60	100
2	11.86	7.46	66	7	25.80	3.45	45
3	15.56	5.69	44	8	26.04	3.42	40
4	18.20	4.87	60	9	26.26	3.39	33
5	22.12	4.02	41	10	28.62	3.12	43

[0794] 実施例95

N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2,2,2-トリフルオロエチル) -1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

[0795] 実施例92に記載のN- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2,2,2-トリフルオロエチル) -1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩水和物 (22.72 mg) にアセトン ($200 \mu\text{l}$) を室温に加え、 40°C で約24時間攪拌した。室温で約30分間放置した後、析出した固体をろ取した。その後、室温で乾燥し、標記化合物 (21.11 mg) を得た。回収率89%。

得られた結晶の粉末X線回折（CuK α 、 $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = $20^\circ / \text{min}$ ）の回折パターンを図6に、図6において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度17以上のピークを表6に示す。

[0796] [表6]

ピーク 番号	2θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2θ	d 値	相対 強度
1	3.58	24.66	100	6	9.62	9.19	44
2	4.56	19.36	28	7	10.28	8.60	20
3	6.60	13.38	22	8	13.06	6.77	27
4	6.72	13.14	27	9	24.52	3.63	21
5	7.20	12.27	17				

[0797] 実施例 9 6

N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2,2,2-トリフルオロエチル) -1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

[0798] 実施例 9 2 に記載の N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2,2,2-トリフルオロエチル) -1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩水和物 (21.27 mg) にテトラヒドロフラン (200 μ l) を室温に加え、40℃で約24時間攪拌した。室温で約30分間放置した後、析出した固体をろ取した。その後、室温で乾燥し、標記化合物 (18.37 mg) を得た。回収率 86%。

[0799] 得られた結晶の粉末 X 線回折 (Cu K α 、 $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = 20° / min) の回折パターンを図 7 に、図 7 において最大ピーク強度を 100 とした場合の相対強度 31 以上のピークを表 7 に示す。

[0800] [表7]

ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度
1	7.78	11.35	94	8	19.34	4.59	100
2	8.14	10.85	34	9	20.08	4.42	47
3	8.88	9.95	40	10	22.36	3.97	40
4	12.54	7.05	33	11	24.66	3.61	66
5	15.68	5.65	31	12	25.74	3.46	39
6	16.36	5.41	37	13	26.70	3.34	44
7	18.76	4.73	47	14	28.02	3.18	34

[0801] 実施例 9 7

N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2,2,2-トリフルオロエチル) -1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (

2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (1.50 g、2.43 mmol) にエタノール (14.8 ml)、濃塩酸 (12 mmol/l として) (219 μ l, 1.05 eq.)、水 (6 μ l) を室温で加えた。40℃で約11時間攪拌した後、室温で1時間攪拌し、析出した固体をろ取した。その後、室温で3時間減圧乾燥し、標記化合物 (1.54 g) を得た。回収率97%。

[0802] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸として元素分析値 (理論値) で示す。C; 60.41% (60.51%)、H; 4.20% (4.15%)、N; 8.48% (8.55%)、F; 11.89% (11.60%)、Cl; 5.26% (5.41%)
また、粉末X線回折 (Cu K α 、 λ = 1.54 オングストローム、走査速度 = 2°/min) の回折パターンを図8に、図8において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度30以上のピークを表8に示す。

[0803] [表8]

ピーク番号	2 θ	d 値	相対強度	ピーク番号	2 θ	d 値	相対強度
1	5.78	15.28	38	8	20.74	4.28	35
2	8.90	9.93	40	9	22.42	3.96	31
3	13.66	6.48	66	10	24.66	3.61	68
4	14.42	6.14	88	11	25.12	3.54	66
5	16.84	5.26	57	12	25.60	3.48	34
6	17.56	5.05	100	13	26.96	3.30	30
7	19.26	4.60	36				

[0804] 実施例98

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1-

2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (20.55 mg、33.22 μmol) に1-プロパノール (401 μl)、5.877 mmol/Lの塩酸水溶液 (6.22 μl , 1.10 eq.)、水 (4.1 μl) を室温に加え、40°Cで約24時間撹拌した。室温に約30分間放置した後、析出した固体をろ取した。その後、室温で乾燥し、標記化合物 (19.65 mg) を得た。回収率90%。

[0805] 得られた結晶の粉末X線回折 (Cu K α 、 $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = 20°/min) の回折パターンを図9に、図9において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度38以上のピークを表9に示す。

[0806] [表9]

ピーク番号	2 θ	d 値	相対強度	ピーク番号	2 θ	d 値	相対強度
1	11.12	7.95	93	7	22.36	3.97	38
2	14.82	5.97	49	8	22.68	3.92	80
3	18.86	4.70	51	9	23.00	3.86	67
4	20.32	4.37	44	10	24.10	3.69	48
5	20.66	4.30	38	11	25.26	3.52	45
6	21.64	4.10	48	12	27.00	3.30	100

[0807] 実施例99

N-{4-[2-アミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

[0808] 実施例92および実施例93、実施例94に記載した N-{4-[2-アミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩の3種類の結晶形混合物 (22.15 mg) にアセトン (400 μl) を室温に加え、約24時間撹拌した。析出している結晶をろ取し、室温で乾燥することで、標記化合物 (19.45 mg) を得た。回収率88%。

[0809] 得られた結晶の粉末X線回折 (Cu K α 、 $\lambda = 1.54$ オングストローム、

走査速度 = $20^{\circ} / \text{min}$ の回折パターンを図 10 に、図 10 において最大ピーク強度を 100 とした場合の相対強度 38 以上のピークを表 10 に示す。

[0810] [表10]

ピーク 番号	2θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2θ	d 値	相対 強度
1	7.80	11.33	60	7	19.66	4.51	52
2	12.18	7.26	93	8	20.20	4.39	61
3	12.78	6.92	38	9	21.20	4.23	100
4	16.20	5.47	58	10	24.52	3.63	41
5	16.82	5.27	47	11	25.68	3.47	47
6	19.20	4.62	48	12	26.78	3.33	43

[0811] 実施例 100

N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2,2,2-トリフルオロエチル) -1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩水和物

[0812] 実施例 94 の化合物 (14.00 g、20 mmol) に水 (60 ml)、1-プロパノール (90 ml)、濃塩酸 (36%、 $d = 1.18$ として) (0.17 ml, 0.1 eq.) を室温で加え、 90°C に加熱後不溶物をろ過し、母液を室温まで冷却した。同温で約 3 時間攪拌後、 0°C で約 27 時間攪拌した後、析出した固体をろ取した。その後、 40°C 及び 50°C で終夜減圧乾燥し、標記化合物 (12.10 g) を得た。回収率 88%。得られた結晶を種晶とした。

実施例 9 工程 3 の化合物 (20.00 g、32.33 mmol) に 1-プロパノール (144 ml)、水 (96 ml)、濃塩酸 (36%、 $d = 1.18$ として) (3.1 ml, 1.1 eq.) を室温で加えた。 83°C まで昇温し、溶解確認後 0°C まで冷却した後、上記で得られた種晶 (20 mg) を接種し、約 17 時間攪拌した後、析出した固体をろ取した。その後、 40°C で終夜減圧乾燥し、標記化合物 (18.26 g) を得た。回収率 82%。

[0813] N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (

2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩 2水和物としてC; 57.84% (57.35%)、H; 4.23% (4.52%)、N; 8.17% (8.11%)、F; 11.44% (11.00%)、Cl; 5.23% (5.13%)

粉末X線回折 (Cu K α 、 $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = 2°/min) の回折パターンを図11に、図11において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度37以上のピークを表11に示す。

[0814] [表11]

ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度
1	2.80	31.53	73	6	14.86	5.96	69
2	6.86	12.87	39	7	17.40	5.09	44
3	7.88	11.21	57	8	22.40	3.97	37
4	11.60	7.62	100	9	23.78	3.74	38
5	13.68	6.47	54	10	25.74	3.46	40

[0815] 実施例101

N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩水和物

[0816] 実施例9工程3の化合物 (5.00g、8.08mmol) に2-プロパノール (50ml)、濃塩酸 (36%、 $d = 1.18$ として) (0.76ml, 1.1eq.)、1.5%含水2-プロパノール (50ml) を室温に加えた。40℃に加温した後、実施例93の化合物 (10mg) を接種し、40℃で約2時間攪拌した後、室温で30分攪拌し、析出した固体をろ取した。その後、40℃で終夜減圧乾燥し、標記化合物 (5.02g) を得た。回収率92%。

[0817] N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩 1水和物としてC; 59.07% (58.89%)、H;

4. 06% (4. 34%)、N; 8. 31% (8. 32%)、F; 11. 58% (11. 29%)、Cl; 5. 27%(5. 27%)

粉末X線回折 (CuK α 、 $\lambda=1. 54$ オングストローム、走査速度 = 2° /min) の回折パターンを図12に、図12において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度17以上のピークを表12に示す。

[0818] [表12]

ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度
1	5. 32	16. 60	23	7	19. 78	4. 48	17
2	7. 98	11. 07	69	8	21. 76	4. 08	17
3	10. 68	8. 28	100	9	23. 08	3. 85	29
4	11. 70	7. 56	19	10	25. 30	3. 52	25
5	14. 84	5. 96	43	11	25. 68	3. 47	17
6	16. 02	5. 53	25				

[0819] 実施例102

N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2,2,2-トリフルオロエチル) -1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩

[0820] 実施例96の化合物 (2. 00 g、塩酸塩無水物として3. 05 mmol) にエタノール (40 ml) を室温に加えた。室温で約19時間攪拌した後、40℃で約33時間攪拌し、析出した固体をろ取した。その後、40℃で終夜減圧乾燥し、標記化合物 (1. 62 g) を得た。回収率81%。

[0821] N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2,2,2-トリフルオロエチル) -1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩としてC; 60. 34% (60. 51%)、H; 4. 11% (4. 15%)、N; 8. 47% (8. 55%)、F; 11. 77% (11. 60%)、Cl; 5. 35%(5. 41%)

粉末X線回折 (CuK α 、 $\lambda=1. 54$ オングストローム、走査速度 = 2° /min) の回折パターンを図13に、図13において最大ピーク強度を

100とした場合の相対強度49以上のピークを表13に示す。

[0822] [表13]

ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度
1	8.10	10.91	67	8	20.72	4.28	81
2	10.60	8.34	49	9	20.94	4.24	75
3	12.06	7.33	50	10	22.86	3.89	78
4	14.16	6.25	56	11	23.90	3.72	100
5	14.58	6.07	70	12	24.32	3.66	97
6	15.60	5.68	76	13	27.14	3.28	51
7	18.16	4.88	71				

[0823] 実施例103

N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2,2,2-トリフルオロエチル) -1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩水和物

実施例9工程3の化合物 (2.00g、3.23mmol) にアセトニトリル (39ml)、6N塩酸 (565 μ l、1.05eq.)、水 (420 μ l) を室温で加えた。40℃で約7時間攪拌した後、水 (8.75ml) を添加し、溶解確認後0℃で約10時間攪拌し、その後室温で約3日間静置し、析出した固体をろ取した。その後、室温で乾燥し、標記化合物 (0.54g) を得た。回収率24%。

[0824] N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2,2,2-トリフルオロエチル) -1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩3水和物としてC; 55.73% (55.90%)、H; 4.37% (4.69%)、N; 8.07% (7.90%)、F; 10.85% (10.72%)、Cl; 4.98% (5.00%)

粉末X線回折 (CuK α 、 λ =1.54オングストローム、走査速度 = 2°/min) の回折パターンを図14に、図14において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度17以上のピークを表14に示す。

[0825] [表14]

ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度
1	3. 6 0	2 4. 5 2	6 9	7	1 5. 3 0	5. 7 9	2 3
2	6. 2 2	1 4. 2 0	1 0 0	8	1 6. 4 0	5. 4 0	2 0
3	9. 5 6	9. 2 4	7 1	9	1 9. 5 2	4. 5 4	1 9
4	1 0. 4 2	8. 4 8	1 8	1 0	2 2. 1 2	4. 0 2	1 8
5	1 4. 0 4	6. 3 0	1 8	1 1	2 6. 4 2	3. 3 7	1 7
6	1 4. 6 6	6. 0 4	2 3				

[0826] 実施例 1 0 4

N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩水和物

[0827] 実施例 1 0 0 の化合物 (2. 0 0 g、2. 8 9 m m o l) に 4 0 % 含水 1-プロパノール (2 8 m l)、濃塩酸 (3 6 %、 $d = 1. 1 8$ として) (0. 1 4 m l、0. 5 6 e q.) を室温で加え、0℃で約 2 1 時間攪拌した後、析出した固体をろ取した。その後、室温で乾燥し、標記化合物 (1. 8 9 g) を得た。回収率 8 8 %。

[0828] N- {4- [2-アミノ-5- (3,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩 5 水和物として C; 5 3. 0 6 % (5 3. 1 9 %)、H; 4. 7 8 % (5. 0 1 %)、N; 7. 4 6 % (7. 5 2 %)、F; 1 0. 4 6 % (1 0. 2 0 %)、Cl; 5. 0 1 % (4. 7 6 %)

粉末 X 線回折 (C u K α 、 $\lambda = 1. 5 4$ オングストローム、走査速度 = 2 ° / m i n) の回折パターンを図 1 5 に、図 1 5 において最大ピーク強度を 1 0 0 とした場合の相対強度 4 2 以上のピークを表 1 5 に示す。

[0829]

[表15]

ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度
1	5.46	16.17	88	7	16.56	5.35	100
2	7.98	11.07	50	8	22.00	4.04	59
3	9.54	9.26	45	9	23.54	3.78	63
4	11.00	8.04	81	10	24.00	3.70	48
5	14.00	6.32	56	11	26.56	3.35	42
6	15.36	5.76	49				

[0830] 実施例 105

N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩

[0831] 実施例 9 工程 3 の化合物 (50 mg) のエタノール (400 μ l) 懸濁液に 1 規定塩酸水 (400 μ l) を室温にて加えた後、さらにエタノール (300 μ l) を加え溶液とした。室温にて 30 分攪拌した後、固体が析出してきたので、このまま一晩静置した。水 (7 ml) に反応液を滴下し、5 日間攪拌した。析出物をろ取り、風乾することにより、標記化合物 52 mg を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.66-4.73 (2H, m), 6.92-7.05 (3H, m), 7.18 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.51-7.58 (3H, m), 7.90-7.96 (4H, m), 8.72 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 12.65 (1H, s).

$\text{MS}(\text{ESI})_{\text{m/z}}$: 619 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

粉末 X 線回折 ($\text{Cu K}\alpha$, $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = 2 $^\circ/\text{min}$) の回折パターンを図 16 に、図 16 において最大ピーク強度を 100 とした場合の相対強度 12 以上のピークを表 16 に示す。

[0832]

[表16]

ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度
1	5.64	15.66	28	7	16.18	5.47	28
2	6.92	12.76	24	8	17.04	5.20	70
3	8.06	10.96	100	9	21.84	4.07	12
4	11.32	7.81	42	10	22.50	3.95	12
5	13.92	6.36	14	11	23.82	3.73	12
6	14.40	6.15	55	12	24.28	3.66	18

[0833] (試験例1 セルフリーA x lキナーゼ阻害活性)

キナーゼ反応緩衝液 (100 mM HEPES (pH 7.4), 0.003% Brij-35, 0.004% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM $MgCl_2$) を用いて、AXL (human AXLの細胞内ドメイン464~885番目のアミノ酸とグルタチオントランスフェラーゼとの融合タンパク質をバキュロウイルス発現システムで発現させ、グルタチオンセファロースクロマトグラフィーで精製したもの。カルナバイオ株式会社、カタログ番号08-107) を170 ng/ml含むキナーゼ希釈溶液を作成し、384ウェルプレートの各ウェルに19 μ lずつ添加した。

次に、DMSOを用いて試験化合物を希釈し、この希釈液を各ウェルに1 μ lずつ添加した。

室温で30分間のプレインキュベーションを行った後、基質ペプチド (FL-Peptide 30 (5FAM-KKKKEE IYFFF-CONH₂), Caliper Life Sciences、カタログ番号760430) およびATPをそれぞれ1.5 μ M、10 μ M含む溶液を作成し、これを各ウェルに5 μ lずつ添加することでキナーゼ反応を開始した。プレートを28℃で1.5時間インキュベートし、各ウェルに40 μ lのターミネーション緩衝液 (100 mM HEPES (pH 7.4), 0.015% Brij-35, 40 mM EDTA, 0.1% Coating Reagent 3) を添加して反応を停止させた。

[0834] 反応溶液中の基質ペプチドとリン酸化ペプチドはEZ Reader II (Caliper Life Sciences) により分離、定量した。

[0835] キナーゼ反応は基質ペプチドピーク高さ (S) とリン酸化ペプチドピーク高さ (P) から計算される生成物比 ($P / (P + S)$) にて評価した。

[0836] 阻害率 (Inhibition) は、次の式により求めた (E Z Reader II システムのソフトウェアにより自動的に算出)。

$$\text{Inhibition (\%)} = 100 \times (1 - C_i / C_0)$$

ここで C_i は試験化合物が添加された場合の生成物比を表し、 C_0 は試験化合物の代わりに DMSO が添加された場合の生成物比を表す。

[0837] 試験化合物濃度 12 点に対する阻害率のデータから、次の式を用いた非線形回帰 (4 パラメーターロジスティック回帰) により IC_{50} を求めた。

$$\text{Inhibition (\%)} = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + ([\text{Compound}] / IC_{50})^{\text{slope}})$$

実施例 3、5、9、11、12、13、15、17、24、26～29、38、39、40、42、50、51、62、64、71、74、76、77、80、85 の化合物は、 $0.1 \text{ nM} \leq IC_{50} < 1 \text{ nM}$ 、実施例 1、2、4、6、7、8、10、14、16、18～23、25、30、31、33、34、37、41、43～49、52～58、60、61、63、65、66、67、69、70、72、75、78、79、82、86、87、88、89 の化合物は、 $1 \text{ nM} \leq IC_{50} < 10 \text{ nM}$ 、実施例 32、35、36、59、68、73、83、84 の化合物は $10 \text{ nM} \leq IC_{50} < 20 \text{ nM}$ 、実施例 81 の化合物は $IC_{50} = 23 \text{ nM}$ の阻害活性を示した。

[0839] (試験例 2 細胞内 A x I リン酸化阻害活性)

ヒト非小細胞肺癌由来細胞株 NC I - H 1 2 9 9 を用いてリン酸化 A x I (以下 p A x I) 阻害試験を実施した。

[0840] NC I - H 1 2 9 9 細胞を、培地 (10% 牛胎児血清を含む RPM I 1 6 4 0 培地) に懸濁し、96 ウェルのマルチウェルプレートにそれぞれ 15000 細胞 / 100 μ l / ウェルで播種し、37℃、5% CO_2 存在で 1 日培養した。翌日に培地を除き、100 μ l の培地を添加し、37℃、5% C

O₂下で1日培養した。試験化合物をDMSOに溶解し、培地で希釈して検体溶液とした（DMSO濃度2％）。培地または検体添加培地をウェルに25 μl添加し（DMSO濃度0.4％）、37℃、5％ CO₂存在下で1時間インキュベーションした。

[0841] GAS6（R&D、品番：885-GS）を6 μg/mlとなるように培地を用いて希釈し、各ウェルへ25 μl添加し、攪拌後、37℃、5％ CO₂存在下で10分間インキュベーションした。

[0842] 上清を捨て、37％ホルマリン液をリン酸緩衝液（PBS）で4％に希釈した溶液（以下、4％ホルマリン液）をウェルに0.1 ml添加して室温で10分間静置した。次に4％ホルマリン液を捨て、Triton X-100をPBSで0.1％に希釈した溶液（以下wash buffer）を0.2 ml添加し、デカンタで捨て、ペーパータオル上で余分な水分を除いた。

[0843] 続いてwash bufferにNaN₃とH₂O₂110 μlを0.1％となるように加え（以下、quenching buffer）、ウェルへ0.1 ml添加して室温で15分間静置した。

Bufferを捨て、wash bufferを0.2 ml添加し、デカンタで捨て、ペーパータオル上で余分な水分を除いた。Wash bufferにスキムミルク（ナカライテスク）を最終濃度5％で加え（blocking buffer）、ウェルへ0.25 ml添加し、室温で1時間静置した。

Blocking bufferを捨て、Anti-phospho-Ax1（Y702）（D12B2）rabbit monoclonal antibody（Cell Signaling、カタログ番号5724）を1/1000の濃度で反応させ、4℃で一晩静置した。Wash bufferで5回洗浄操作を繰り返し、Peroxidase AffiniPure Donkey Anti-Rabbit IgG（H+L）（Jackson ImmunoResearch、カタログ番号711-035-152）を1/2000の濃度で室温で1時間反応させた。同様に洗浄操

作を行い、Super Signal ELISA pico chemi luminescent substrate (Thermo Scientific、カタログ番号37069)を0.05ml添加して、軽く攪拌した後20分間インキュベーションした。その後、ARVO sx (Perkin Elmer)で発光を測定し、pAx1 (Y702)レベルを測定した。

[0844] pAx1阻害活性は以下の式により求めた。

$$\text{Inhibition \%} = 100 - (A - B) \times 100 / (T - B)$$

A: 被検化合物の測定値

B: ほぼ100%リン酸化を抑制する濃度のポジティブコントロール化合物が添加された反応液の発光値 (たとえばBMS-777607 1 μ Mが添加された反応液の発光値)

T: 化合物を添加していない反応液の発光値

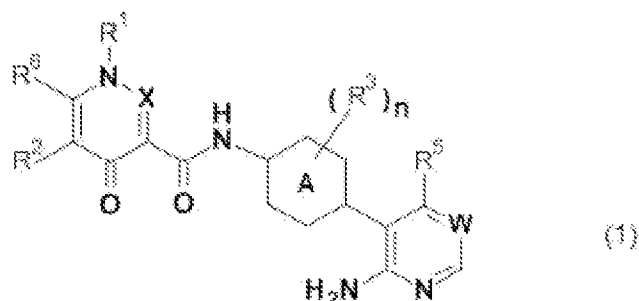
複数濃度のpAx1阻害活性のデータから、GraphPad Prism4により50%阻害濃度(IC₅₀)を求めた。

[0845] 実施例2～5、8～13、15～17、19～21、23～29、37～67、70、71、73～78、80、82、83、85、86、87、88の化合物は、0 nM < IC₅₀ < 50 nM、実施例1、7、14、18、22、30、33、34、72、79、89の化合物は、50 nM ≤ IC₅₀ < 100 nM、実施例6、31、32、35、36、68、69、81、84の化合物は、100 nM ≤ IC₅₀ < 500 nMの阻害活性を示した。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (1)

[化1]



[式(1)中、

Aは、フェニレン基または6員のヘテロアリーレン基を示し、Aに結合するアミノ基と含窒素複素環の相対配置はパラ配置であり、

R¹は、群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁~C₆アルキル基、群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基、群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基または水素原子を示し、

R²は、群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルコキシ基、 $-\text{CONR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ （ここで、R^AおよびR^Bはそれぞれ独立して、ハロゲン原子、C₁～C₆アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基、または水素原子を示すか、R^AとR^Bが一緒になってそれらが結合する窒素原子とともに、ハロゲン原子、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。）、群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していて

もよいシクロアルキル基、群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいフェニル基または群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基または水素原子を示し、

R^3 は、A上の置換基であって（ n は0～4の整数を示し、 n が2以上である場合の R^3 は、互いに同一でも異なってもよい。）、群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、ハロゲン原子または水酸基を示し、

R^5 は、群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $-OR^c$ （ここで、 R^c は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基、または水素原子を示す。）、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基または水素原子を示し、

R^6 は、水素原子または群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示し、

Wは $C-R^4$ または窒素原子を示し（ここで、 R^4 は、群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、

$C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ヘテロシクロアルキル基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよ

い $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、

群 3 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルキル基、群 3 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、群 3 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、群 3 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルケニル基、群 3 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基、群 3 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子または水素原子を示す。)、

X は C H または窒素原子を示す。]

で表される化合物またはその塩。

群 1 :

ハロゲン原子、

$-N R^A R^B$ 、 $-C O N R^A R^B$ (ここで、 R^A および R^B はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基および水酸基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または水素原子を示すか、 R^A と R^B が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基および水酸基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。)、

$-O R^C$ (ここで、 R^C は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基および水酸基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル基、または水素原子を示す。)、

ハロゲン原子および水酸基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基およびハロゲン原子から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基、

ハロゲン原子および水酸基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基、

ハロゲン原子および水酸基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい 3 ～ 7 員のシクロアルキル基、

ハロゲン原子および水酸基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基、水酸基、およびハロゲン原子から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい 3 ～ 7 員のヘテロシクロアルキル基

群 2 : ハロゲン原子および水酸基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、オキソ基、水酸基、ハロゲン原子

群 3 : 群 1 から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、

ハロゲン原子および水酸基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、

$-CONR^A R^B$ (ここで、 R^A および R^B はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基および水酸基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、また

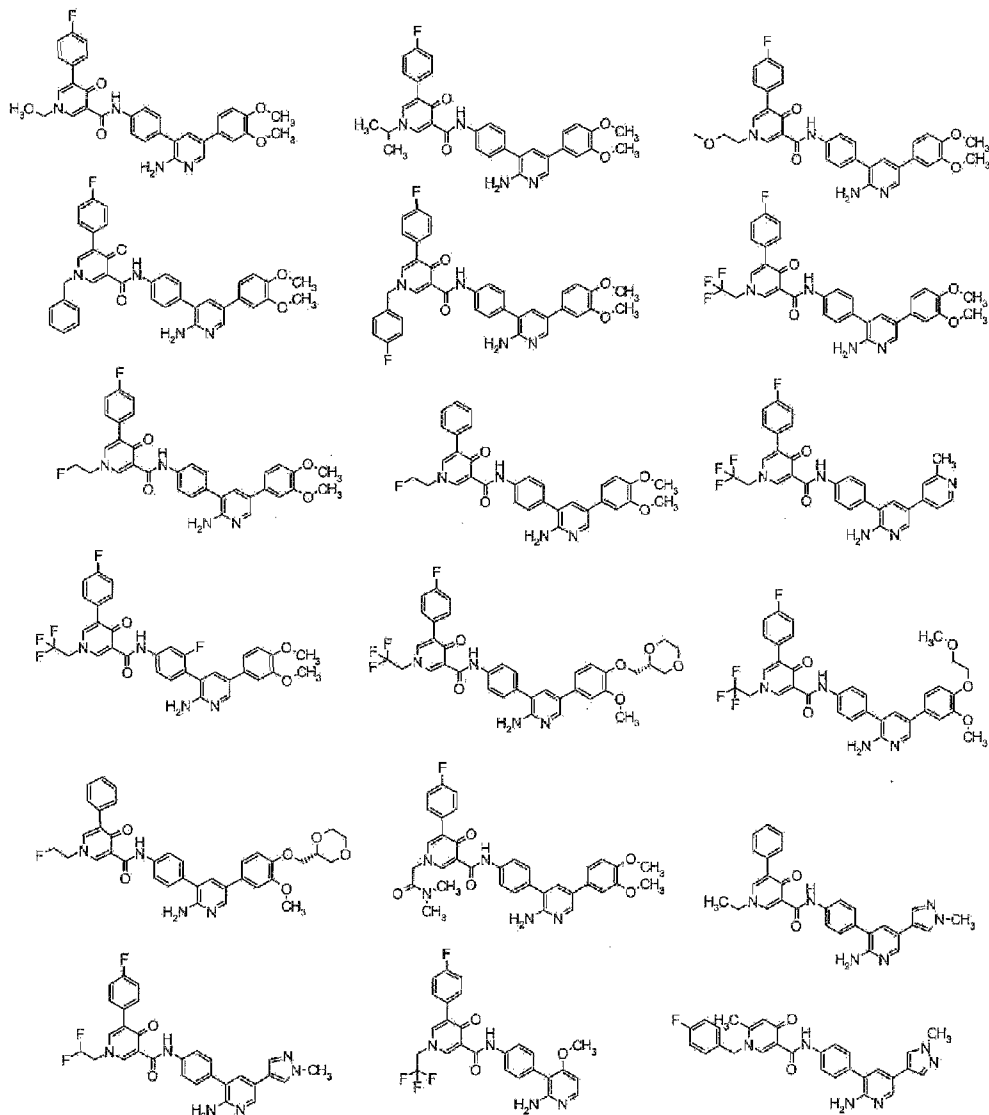
は水素原子を示すか、 R^A と R^B が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。)、

$-OR^C$ (ここで、 R^C は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロゲン原子、3～7員のヘテロシクロアルキル基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基、または水素原子を示す。)

群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基

- [請求項2] A がフェニレン基である請求項1に記載の化合物またはその塩。
- [請求項3] W が $C-R^4$ である請求項1または2に記載の化合物またはその塩。
- [請求項4] n が0である請求項1から3のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。
- [請求項5] R^5 が水素原子である請求項1から4のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。
- [請求項6] 下記群から選ばれるいずれか1の化合物またはその塩。

[化2]



[請求項7] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドまたはその塩。

[請求項8] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩。

[請求項9] N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリ

ジン-3-イル}フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩の結晶。

- [請求項10] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図1に示すX線回折パターンを有する請求項9に記載の結晶。
- [請求項11] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図2に示すX線回折パターンを有する請求項9に記載の結晶。
- [請求項12] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図3に示すX線回折パターンを有する請求項9に記載の結晶。
- [請求項13] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図4に示すX線回折パターンを有する請求項9に記載の結晶。
- [請求項14] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図5に示すX線回折パターンを有する請求項9に記載の結晶。
- [請求項15] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図6に示すX線回折パターンを有する請求項9に記載の結晶。
- [請求項16] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図7に示すX線回折パターンを有する請求項9に記載の結晶。
- [請求項17] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図8に示すX線回折パターンを有する請求項9に記載の結晶。
- [請求項18] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる

粉末X線回折図において、図9に示すX線回折パターンを有する請求項9に記載の結晶。

[請求項19] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図10に示すX線回折パターンを有する請求項9に記載の結晶。

[請求項20] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図11に示すX線回折パターンを有する請求項9に記載の結晶。

[請求項21] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図12に示すX線回折パターンを有する請求項9に記載の結晶。

[請求項22] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図13に示すX線回折パターンを有する請求項9に記載の結晶。

[請求項23] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図14に示すX線回折パターンを有する請求項9に記載の結晶。

[請求項24] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図15に示すX線回折パターンを有する請求項9に記載の結晶。

[請求項25] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、図16に示すX線回折パターンを有する請求項9に記載の結晶。

[請求項26] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 7.44$ 、 10.00 、 13.48 、 14.86 、 16.10 、 19.30 、 20.30 、 22.62 、 23.02 、 23.70 、 24.54 、 25.92 、 28.46 に特徴的ピークを示す請求項9に記載の結晶。

- [請求項27] 銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 4.32$ 、 9.10 、 15.52 、 18.32 、 18.54 、 19.22 、 20.54 、 20.70 、 23.54 、 24.14 、 25.34 、 27.02 に特徴的ピークを示す請求項9に記載の結晶。
- [請求項28] 銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 13.86$ 、 15.04 、 19.76 、 20.58 、 22.26 、 22.58 、 23.82 、 24.10 、 24.36 、 24.88 に特徴的ピークを示す請求項9に記載の結晶。
- [請求項29] 銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 5.34$ 、 7.22 、 8.20 、 11.68 、 14.54 、 15.74 、 17.54 、 23.24 、 23.72 、 25.12 、 26.16 に特徴的ピークを示す請求項9に記載の結晶。
- [請求項30] 銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 11.02$ 、 11.86 、 15.56 、 18.20 、 22.12 、 24.70 、 25.80 、 26.04 、 26.26 、 28.62 に特徴的ピークを示す請求項9に記載の結晶。
- [請求項31] 銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 3.58$ 、 4.56 、 6.60 、 6.72 、 7.20 、 9.62 、 10.28 、 13.06 、 24.52 に特徴的ピークを示す請求項9に記載の結晶。
- [請求項32] 銅の $K\alpha$ 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 7.78$ 、 8.14 、 8.88 、 12.54 、 15.68 、 16.36 、 18.76 、 19.34 、 20.08 、 22.36 、 24.66 、 25.74 、 26.70

、28.02に特徴的ピークを示す請求項9に記載の結晶。

[請求項33] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 5.78$ 、 8.90 、 13.66 、 14.42 、 16.84 、 17.56 、 19.26 、 20.74 、 22.42 、 24.66 、 25.12 、 25.60 、 26.96 に特徴的ピークを示す請求項9に記載の結晶。

[請求項34] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 11.12$ 、 14.82 、 18.86 、 20.32 、 20.66 、 21.64 、 22.36 、 22.68 、 23.00 、 24.10 、 25.26 、 27.00 に特徴的ピークを示す請求項9に記載の結晶。

[請求項35] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 7.80$ 、 12.18 、 12.78 、 16.20 、 16.82 、 19.20 、 19.66 、 20.20 、 21.20 、 24.52 、 25.68 、 26.78 に特徴的ピークを示す請求項9に記載の結晶。

[請求項36] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 2.80$ 、 6.86 、 7.88 、 11.60 、 13.68 、 14.86 、 17.40 、 22.40 、 23.78 、 25.74 に特徴的ピークを示す請求項9に記載の結晶。

[請求項37] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 5.32$ 、 7.98 、 10.68 、 11.70 、 14.84 、 16.02 、 19.78 、 21.76 、 23.08 、 25.30 、 25.68 に特徴的ピークを示す請求項9に記載の結晶。

[請求項38] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 8.10$ 、 10.60 、 1

2. 06、14. 16、14. 58、15. 60、18. 16、20. 72、20. 94、22. 86、23. 90、24. 32、27.

14に特徴的ピークを示す請求項9に記載の結晶。

[請求項39] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 3.60$ 、 6.22 、 9.56 、 10.42 、 14.04 、 14.66 、 15.30 、 16.40 、 19.52 、 22.12 、 26.42 に特徴的ピークを示す請求項9に記載の結晶。

[請求項40] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 5.46$ 、 7.98 、 9.54 、 11.00 、 14.00 、 15.36 、 16.56 、 22.00 、 23.54 、 24.00 、 26.56 に特徴的ピークを示す請求項9に記載の結晶。

[請求項41] 銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度 $2\theta = 5.64$ 、 6.92 、 8.06 、 11.32 、 14.40 、 16.18 、 17.04 、 21.84 、 22.50 、 23.82 、 24.28 に特徴的ピークを示す請求項9に記載の結晶。

[請求項42] 請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を含む、A $\times$ I阻害剤。

[請求項43] 請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を有効成分とする医薬。

[請求項44] 請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を有効成分とするA $\times$ Iキナーゼ機能亢進を原因とする疾患、A $\times$ Iキナーゼ機能亢進に関連する疾患、および／またはA $\times$ Iキナーゼ機能亢進を伴う疾患の治療のための医薬。

[請求項45] 請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を有効成分とする過剰増殖性疾患の治療のための医薬

。

- [請求項46] 請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を有効成分とする癌の治療のための医薬。
- [請求項47] 請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を有効成分とする癌の転移予防のための医薬。
- [請求項48] 請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を有効成分とする薬剤耐性解除のための医薬。
- [請求項49] 癌が、乳癌、結腸癌、前立腺癌、肺癌、胃癌、卵巣癌、子宮内膜癌、腎癌、肝細胞癌、甲状腺癌、子宮癌、食道癌、扁平上皮癌、白血病、骨肉腫、メラノーマ、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫および脾臓癌から選択されるものである請求項46または47に記載の医薬。
- [請求項50] 請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物またはその塩、またはそれらの結晶および薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。
- [請求項51] 請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を用いることを特徴とするA×Iキナーゼ機能亢進を原因とする疾患、A×Iキナーゼ機能亢進と関連する疾患、および／またはA×Iキナーゼ機能亢進を伴う疾患の治療方法。
- [請求項52] 請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を用いることを特徴とする過剰増殖性疾患の治療方法。
- [請求項53] 請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を用いることを特徴とする癌の治療方法。
- [請求項54] 請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を用いることを特徴とする癌の転移予防方法。
- [請求項55] 請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶を用いることを特徴とする薬剤耐性解除方法。
- [請求項56] 癌が、乳癌、結腸癌、前立腺癌、肺癌、胃癌、卵巣癌、子宮内膜癌、腎癌、肝細胞癌、甲状腺癌、子宮癌、食道癌、扁平上皮癌、白血病、

骨肉腫、メラノーマ、膠芽細胞腫および神経芽細胞腫から選択されるものである請求項53または54に記載の方法。

[請求項57] 請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶の、医薬製造のための使用。

[請求項58] 請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶の、癌の治療のための使用。

[請求項59] 請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの結晶の、癌の転移予防のための使用。