

明細書

発明の名称

テトラヒドロピラニルメチル基を有するピリドン誘導体

技術分野

本発明は、Axl阻害活性を有する化合物またはその塩に関する。

背景技術

Axl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-Axl-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）。

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、Axl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、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）、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、Axl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。

一方で、Axlが属するTAMレセプターチロシンキナーゼファミリーの一員であるMerについては、そのホモ接合の突然変異によって常染色体劣性色素性網膜炎が起きることが報告されており（非特許文献24）、さらには、Merのある種の突然変異が小児期発症rodconeジストロフィーと関連していることが報告されている（非特許文献25）。

Axl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、特許文献33、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、特許文献34）等が報告されている。

先行技術文献

20 特許文献

- 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
25 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
30 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
35 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
40 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 2 3 : 国際公開公報第2007/066187号
特許文献 2 4 : 国際公開公報第2009/054864号
特許文献 2 5 : 国際公開公報第2010/005876号
特許文献 2 6 : 国際公開公報第2009/054864号
5 特許文献 2 7 : US Patent Application Publication 第20090111816号
特許文献 2 8 : US Patent Application Publication 第20100168416号
特許文献 2 9 : 国際公開公報第2009/138799号
特許文献 3 0 : US Patent Application Publication 第20090274693号
特許文献 3 1 : US Patent Application Publication 第20100069369号
10 特許文献 3 2 : US Patent Application Publication 第20070142402号
特許文献 3 3 : 国際公開公報第2013/115280号
特許文献 3 4 : 国際公開公報第2013/162061号

非特許文献

- 15 非特許文献 1 : O'Bryan et al., Mol. Cell. Biol., 11, 5031 (1991)
非特許文献 2 : Rachel MA Linger et al., Expert Opin. Ther. Targets, 14, 1073 (2010)
非特許文献 3 : Craven et al., Int. J. Cancer., 60, 791 (1995)
20 非特許文献 4 : Sawabu et al., Mol. Carcinog., 46, 155 (2007)
非特許文献 5 : Nemoto et al., Pathobiology, 65, 195 (1997)
非特許文献 6 : Quong et al., Melanoma Res., 4, 313 (1994)
非特許文献 7 : Sun et al., Oncology, 66, 450 (2004)
非特許文献 8 : Chung et al., DNA Cell Biol., 22, 533 (2003)
25 非特許文献 9 : Sun et al., Ann. Oncol., 14, 898 (2003)
非特許文献 10 : Ito et al., Thyroid, 9, 563 (1999)
非特許文献 11 : Berclaz et al., Ann. Oncol., 12, 819 (2001)
非特許文献 12 : Lu et al., Science, 293, 306 (2001)
非特許文献 13 : Angelillo-Scherrer et al., Nat. Med., 7, 215 (2001)
30 非特許文献 14 : Lu et al., Nature, 398, 723 (1999)
非特許文献 15 : Son et al., Eur. J. Pharmacol., 556, 1 (2007)
非特許文献 16 : Nakano et al., J. Biol. Chem., 270, 5702 (1995)
非特許文献 17 : Yanagita et al., J. Clin. Invest., 110, 239 (2002)
非特許文献 18 : Alexis Mollard et al., Med. Chem. Lett., 2, 907 (2011)
35 非特許文献 19 : Gretchen M. Schroeder et al., J. Med. Chem., 52, 1251 (2009)
非特許文献 20 : Carl R. Illig et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 18, 1642 (2008)
非特許文献 21 : Yi-Xiang Zhang et al., Cancer Res., 68, 1905 (2008)
40 非特許文献 22 : D Mahadevan et al., Oncogene, 26, 3909 (2007)
非特許文献 23 : Daowan Lai et al., Bioorg. Med. Chem., 19, 6873 (2011)
非特許文献 24 : Ksantini M., Eur J Ophthalmol., 22, 647 (2012)

非特許文献 25 : Mackay et al., Molecular Vision., 16, 369 (2010)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

5 本発明は、Axlへの阻害特異性が高く、より安全性の高いAxl阻害化合物を提供するものである。また、本発明は、Axl阻害化合物を含有する、Axlの機能亢進を原因とする疾患の治療剤、Axlの機能亢進と関連する疾患の治療剤、および／またはAxl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

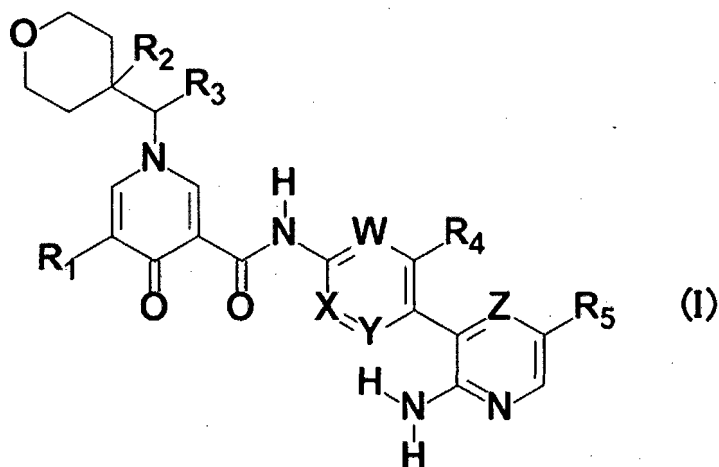
10 上記特許文献 33 の実施例 9 の化合物（以下、Compound A）は高いAxl阻害活性を有するものの、マウス長期間投与試験において、不可逆の網膜光受容体変性を引き起こすことが確認された。Axlと同じTAMファミリーの一員であるMerについて、その不活化と網膜細胞変性との関連性が報告されていること、および、
15 特許文献 33 の実施例 9 の化合物がMerに対しても阻害活性を有することを鑑み、本発明者は当該化合物のMer阻害が網膜毒性につながると考えた。

20 本発明者は、鋭意検討した結果、下記一般式（I）で表される構造を有する化合物またはその塩が、Axl阻害特異性が高く、Merに対する阻害活性が低いことを見出し、さらには、マウス長期間投与試験においても網膜毒性を惹起しないことを見出した。

すなわち、本発明は、次の [1] から [53] に関する。

[1] 一般式 (I)

[化 1]



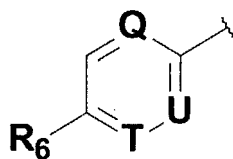
[式 (I) 中、

30 W、X、Yは、それぞれ独立して窒素原子、C-H、C-FまたはC-C1を示し、

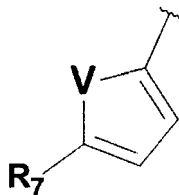
Zは、窒素原子、C-H、C-F、C-ClまたはC-C₁~C₆アルキル基を示し、

R₁は、下記式 (II-1) または (II-2)

5 [化2]



(II-1)



(II-2)

(式 (II-1) 中、

QおよびTは、それぞれ独立して、窒素原子、C-HまたはC-Fを示し

10 Tは、窒素原子またはC-Hを示し、

Uは、窒素原子またはC-Hを示し、

R₆は、ハロゲン原子、C₁~C₆アルキル基、C₃~C₆シクロアルキル基、シアノ基またはトリフルオロメトキシ基を示し、

式 (II-2) 中、

15 Vは、硫黄原子または酸素原子を示し、

R₇は、C₁~C₆アルキル基を示す。) を示し、

R₂は、水素原子、ハロゲン原子、C₁~C₆アルキル基、C₁~C₆アルコキシ基またはシアノ基を示し、

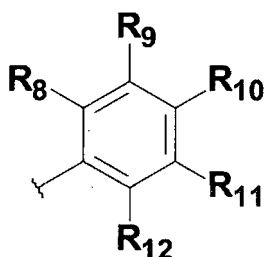
R₃は、水素原子またはC₁~C₆アルキル基を示し、

20 R₄は、水素原子、ハロゲン原子またはC₁~C₆アルキル基を示し、

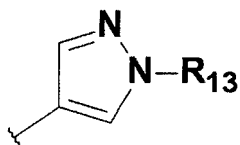
R₅は、水素原子または下記式 (III-1)、(III-2)、(III-3) もしくは (III-4)

[化3]

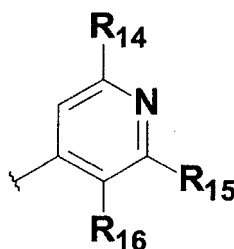
25



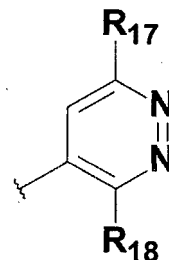
(III-1)



(III-2)



(III-3)



(III-4)

(式 (III-1) 中、

R₈およびR₁₂は、それぞれ独立して水素原子または重水素原子を示し、

R_9 は、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を示し、

R_{10} は、水素原子、ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基または $C_1 \sim C_6$ アルキル基で置換され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 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を示し、

R_{11} は、水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基または重水素で置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を示し、

式 (III-2) 中、

R_{13} は、ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基またはヘテロシクロアルキル基を示し、

式 (III-3) 中、

R_{14} は、水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示し、

R_{15} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を示し、

R_{16} は、水素原子またはハロゲン原子を示し、

式 (III-4) 中、

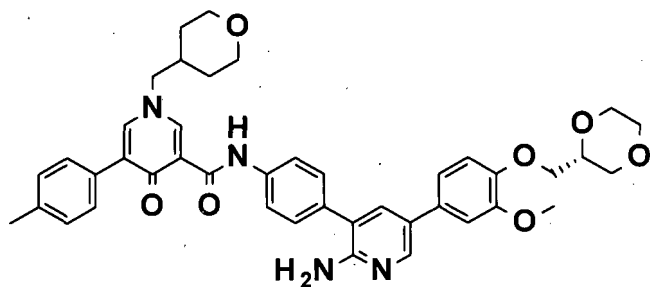
R_{17} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を示し、

R_{18} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を示す。)を示す。]

で表される化合物またはその薬学的に許容される塩。

[2] 下記式

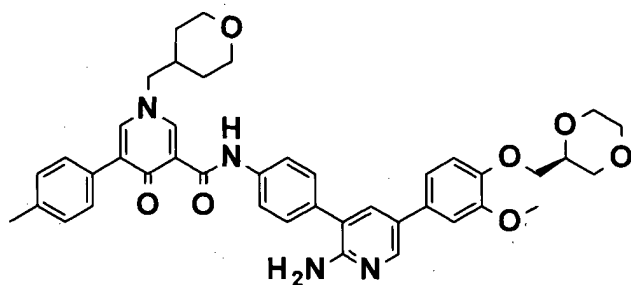
[化4]



で表されるN-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1,4-ジオキササン-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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。

[3] 下記式

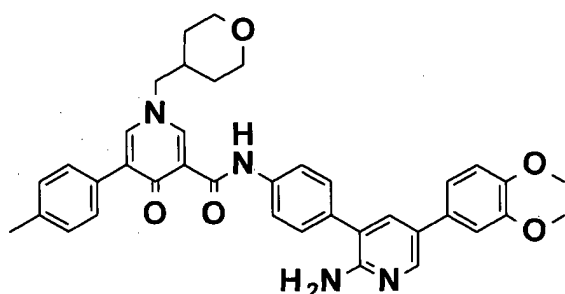
[化5]



で表されるN-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2S)-1,4-ジオキサ
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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H
5 -ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミ
ドまたはその薬学的に許容される塩。

[4] 下記式

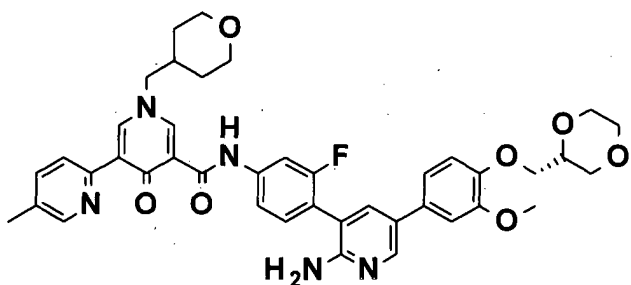
[化6]



10 で表される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-
(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジ
ン-3-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。

[5] 下記式

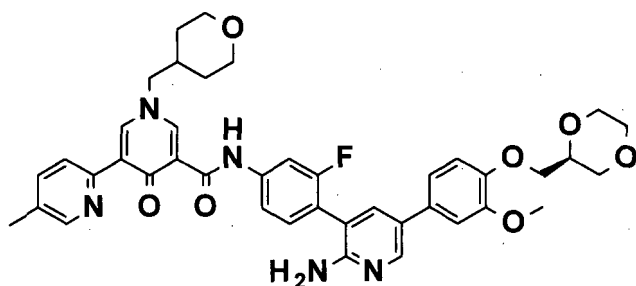
15 [化7]



で表されるN-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1,4-ジオキサ
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)-
3-フルオロフェニル]-5-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒド
20 ロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1',4'-ジヒドロ-2,3'-ビ
ピリジン-5'-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。

[6] 下記式

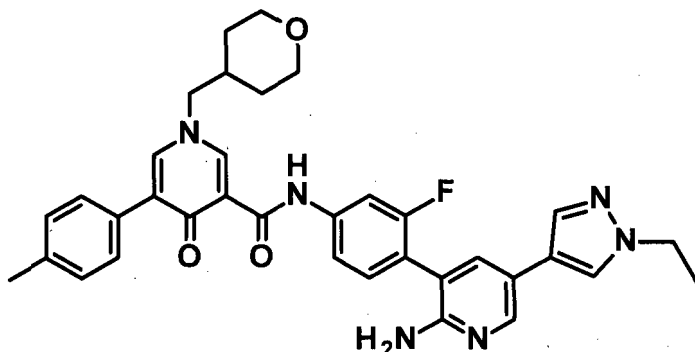
[化8]



で表されるN-〔4-〔2-アミノ-5-〔4-〔(2S)-1,4-ジオキサ
 5 3-フルオロフェニル〕-5-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒドロ
 -2H-ピラン-4-イルメチル)-1',4'-ジヒドロ-2,3'-ビピ
 リジン-5'-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。

[7] 下記式

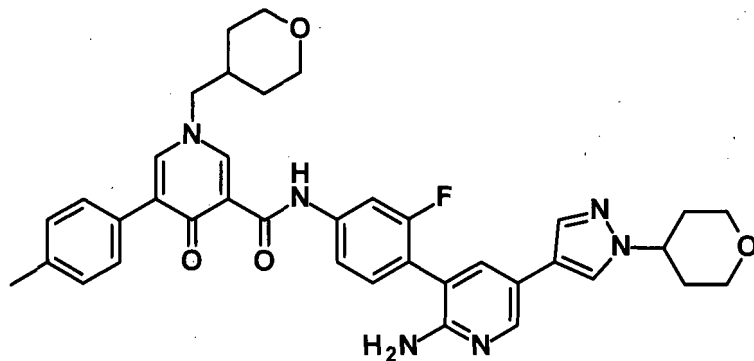
[化9]



で表されるN-〔4-〔2-アミノ-5-〔1-エチル-1H-ピラゾール-
 10 4-イル〕ピリジン-3-イル〕-3-フルオロフェニル〕-5-〔4-メチル
 フェニル〕-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチ
 15 ル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドまたはその薬学的に許
 容される塩。

[8] 下記式

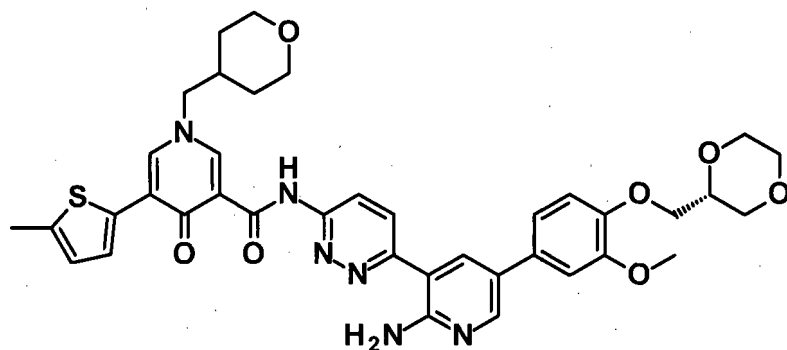
[化10]



で表されるN-〔4-〔2-アミノ-5-〔1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-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〕-5-〔4-メチルフェニル〕-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。

〔9〕下記式

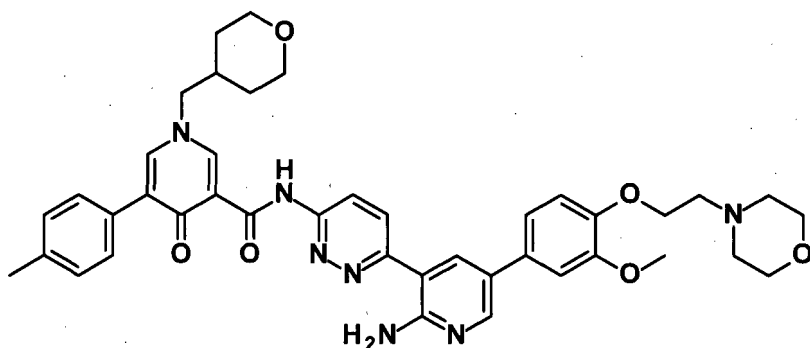
〔化11〕



で表されるN-〔6-(2-アミノ-5-〔4-〔(2R)-1,4-ジオキササン-2-イルメトキシ〕-3-メトキシフェニル〕ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル〕-5-(5-メチルチオフェン-2-イル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。

〔10〕下記式

〔化12〕



で表されるN-〔6-(2-アミノ-5-〔3-メトキシ-4-〔2-(モルホリン-4-イル)エトキシ〕フェニル〕ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル〕-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。

〔11〕〔2〕に記載の化合物の臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩、

メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩。

[12] [4]に記載の化合物のメタンスルホン酸塩。

[13] [5]に記載の化合物のメタンスルホン酸塩、リン酸塩、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸塩または硫酸塩。

[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、回折角度 $2\theta=3.74$ 、 7.56 、 8.96 、 11.38 、 12.36 、 14.78 、 15.60 、 16.16 、 18.70 および 24.10 に特徴的ピークを示す[11]に記載のメタンスルホン酸塩の結晶。

[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、回折角度 $2\theta=3.84$ 、 7.72 、 9.40 、 11.62 、 14.92 、 15.48 、 16.70 、 18.88 、 19.32 および 24.40 に特徴的ピークを示す[11]に記載の臭化水素酸塩の結晶。

[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、回折角度 $2\theta=3.82$ 、 7.66 、 9.28 、 9.52 、 11.54 、 15.26 、 15.54 、 16.62 、 19.24 および 24.56 に特徴的ピークを示す[11]に記載の硝酸塩の結晶。

[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、回折角度 $2\theta=3.74$ 、 7.56 、 8.92 、 9.58 、 11.36 、 12.38 、 14.68 、 15.64 、 16.06 および 24.38 に特徴的ピークを示す[11]に記載の硫酸塩の結晶。

[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、回折角度 $2\theta=3.74$ 、 7.56 、 8.80 、 9.56 、 11.34 、 14.56 、 15.74 、 23.68 、 24.34 および 24.68 に特徴的ピークを示す[11]に記載のリン酸塩の結晶。

[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、回折角度 $2\theta=6.72$ 、 7.90 、 12.02 、 13.40 、 16.90 、 17.88 、 19.00 、 19.80 、 21.26 および 24.18 に特徴的ピークを示す[11]に記載のエタンスルホン酸塩の結晶。

[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、回折角度 $2\theta=9.22$ 、 10.60 、 10.82 、 11.10 、 13.40 、 15.78 、 17.50 、 18.66 、 21.02 および 26.10 に特徴的ピークを示す[11]に記載のベンゼンスルホン酸塩の結晶。

[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、回折角度 $2\theta=4.18$ 、 5.12 、 13.44 、 14.98 、 16.96 、 17.44 、 18.92 、 19.72 、 20.16 および 23.04 に特徴的ピークを示す[11]に記載のp-トルエンスルホン酸塩の結晶。

[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、回折角度 $2\theta = 4.28, 8.42, 8.64, 10.54, 12.72, 13.48, 15.90, 17.00, 17.46$ および 21.26 に特徴的ピークを示す〔13〕に記載のリン酸塩の結晶。

〔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、回折角度 $2\theta = 3.66, 6.42, 7.32, 9.76, 11.00, 12.88, 18.42, 19.62, 20.54$ および 24.22 に特徴的ピークを示す〔13〕に記載の硫酸塩の結晶。

〔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、回折角度 $2\theta = 3.64, 6.40, 7.32, 9.76, 17.38, 18.42, 19.64, 20.56, 22.90$ および 24.20 に特徴的ピークを示す〔13〕に記載の硫酸塩の結晶。

〔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、回折角度 $2\theta = 3.64, 6.40, 7.30, 9.76, 17.34, 18.38, 19.34, 20.56, 21.52$ および 22.94 に特徴的ピークを示す〔13〕に記載の硫酸塩の結晶。

〔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 $2\theta = 3.62, 6.38, 7.28, 9.74, 17.30, 18.36, 19.54, 20.52, 22.86$ および 24.14 に特徴的ピークを示す〔13〕に記載の硫酸塩の結晶。

〔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 $2\theta = 3.64, 6.40, 7.30, 9.76, 12.86, 18.40, 19.62, 20.54, 22.92$ および 24.20 に特徴的ピークを示す〔13〕に記載の硫酸塩の結晶。

〔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 $2\theta = 3.64, 6.36, 7.30, 18.36, 19.04, 19.42, 19.70, 20.12, 20.42$ および 21.32 に特徴的ピークを示す〔13〕に記載の硫酸塩の結晶。

〔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 $2\theta = 5.62, 7.18, 9.22, 10.36, 15.56, 16.40$ および 20.86 に特徴的ピークを示す〔13〕に記載の硫酸塩の結晶。

〔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 $2\theta = 6.14, 6.98, 11.24, 14.84, 17.48, 19.54, 20.94, 22.38, 23.20$ および 24.70 に特徴的ピークを示す〔13〕に記載のナフタレン-1,5-ジスルホン酸塩の結晶。

〔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 $2\theta = 9.24, 9.58, 14.00, 14.46, 16.70, 17.02, 18.22, 20.24, 21.64$ および 25.52 に特徴的ピークを示す〔13〕に記載のナフタレン-1,5-ジスルホン酸塩の結晶。

〔32〕〔1〕から〔10〕のいずれか1に記載の化合物またはその薬学的に

許容される塩を含む、 $A \times 1$ 阻害剤。

[33] [1] から [10] のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

- 5 [34] [1] から [10] のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする $A \times 1$ キナーゼ機能亢進を原因とする疾患、 $A \times 1$ キナーゼ機能亢進と関連する疾患、および/または $A \times 1$ キナーゼ機能亢進を伴う疾患の治療のための医薬。

[35] [1] から [10] のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする過剰増殖性疾患の治療のための医薬。

- 10 [36] [1] から [10] のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする癌の治療のための医薬。

[37] [1] から [10] のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする癌の転移予防のための医薬。

- 15 [38] [1] から [10] のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする癌の薬剤耐性解除のための医薬。

[39] [1] から [10] のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする癌の薬剤耐性獲得阻害のための医薬。

- 20 [40] 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 [36] から [39] のいずれか 1 に記載の医薬。

[41] [1] から [10] のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容し得る担体を含む医薬組成物。

- 25 [42] [1] から [10] のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を用いることを特徴とする $A \times 1$ キナーゼ機能亢進を原因とする疾患、 $A \times 1$ キナーゼ機能亢進と関連する疾患、および/または $A \times 1$ キナーゼ機能亢進を伴う疾患の治療方法。

[43] [1] から [10] のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を用いることを特徴とする過剰増殖性疾患の治療方法。

- 30 [44] [1] から [10] のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を用いることを特徴とする癌の治療方法。

[45] [1] から [10] のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を用いることを特徴とする癌の転移予防方法。

- 35 [46] [1] から [10] のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を用いることを特徴とする癌の薬剤耐性解除方法。

[47] [1] から [10] のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を用いることを特徴とする癌の薬剤耐性獲得の阻害方法。

- 40 [48] 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 [44] から [49] のいずれか 1 に記載の方法。

[49] [1] から [10] のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬学的に

許容される塩の、医薬製造のための使用。

[50] [1] から [10] のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の、癌の治療のための使用。

[51] [1] から [10] のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の、癌の転移予防のための使用。

[52] [1] から [10] のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の、癌の薬剤耐性解除のための使用。

[53] [1] から [10] のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の、癌の薬剤耐性獲得の阻害のための使用。

発明の効果

本発明によって、Axl 阻害活性を有する、上記式 (I) で表される化合物が提供される。これらの化合物は、Axl 機能亢進を原因とする疾患、Axl 機能亢進と関連する疾患、および／または Axl 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

図 1 は、実施例 130 で得られた結晶の粉末 X 線回折図。図の縦軸は、回折強度 (Intensity) 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 は、実施例 131 で得られた結晶の粉末 X 線回折図。図の縦軸は、回折強度 (Intensity) 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 は、実施例 132 で得られた結晶の粉末 X 線回折図。図の縦軸は、回折強度 (Intensity) 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 は、実施例 133 で得られた結晶の粉末 X 線回折図。図の縦軸は、回折強度 (Intensity) 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 は、実施例 134 で得られた結晶の粉末 X 線回折図。図の縦軸は、回折強度 (Intensity) 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 は、実施例 135 で得られた結晶の粉末 X 線回折図。図の縦軸は、回折強度 (Intensity) 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 は、実施例 136 で得られた結晶の粉末 X 線回折図。図の縦軸は、回折強度 (Intensity) 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 は、実施例 137 で得られた結晶の粉末 X 線回折図。図の縦軸は、回折強度 (Intensity) 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 は、実施例 138 で得られた結晶の粉末 X 線回折図。図の縦軸は、回折

強度 (Intensity) 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は、実施例139で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度 (Intensity) 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は、実施例140で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度 (Intensity) 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は、実施例141で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度 (Intensity) 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は、実施例142で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度 (Intensity) 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は、実施例143で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度 (Intensity) 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は、実施例144で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度 (Intensity) 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は、実施例145で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度 (Intensity) 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17は、実施例146で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度 (Intensity) 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18は、実施例147で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度 (Intensity) 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19-1は、EGFR遺伝子exon 19に欠失変異を有しEGFR阻害薬に高感受性を示すHCC827マウス皮下移植腫瘍に対するerlotinibと本願のAxl阻害化合物の併用効果を示した図である。シンボル×はVehicle投与群 (一日3回投与 (Tid))、シンボル白丸はCompound B硫酸塩水和物 50 mg/kg (一日2回投与 (bid))、シンボル黒丸はerlotinib 25 mg/kg (一日1回投与 (qd))、シンボル白三角はCompound B硫酸塩水和物 50 mg/kg (bid) +erlotinib 25 mg/kg (qd)を示す。横軸は投与開始後の日数を示す。縦軸は腫瘍径より算出した推定腫瘍体積を示す。

図19-2は、erlotinibと本願のAxl阻害化合物の併用試験における各個体の体重変化率の平均値を示す図である (凡例は図19-1と同じ)。

図20-1は、HCC827マウス皮下移植腫瘍に対するerlotinibの抗腫瘍効果効果を示した図である。シンボル×はVehicle投与群、シンボル白丸はerlotinib 25 mg/kg、シンボル黒丸はerlotinib 12.5 mg/kg、シンボル白三角はerlotinib

6. 25 mg/kgを示す。横軸は投与開始後の日数を示す。縦軸は腫瘍径より算出した推定腫瘍体積を示す。

図20-2は、HCC827マウス皮下移植腫瘍におけるerlotinib投与時のAxl蛋白質発現量変化を示す図である。

5

発明を実施するための形態

本発明において、Axlとは、Axl遺伝子によってコードされる蛋白質のことをいう。「Axl」は、完全長のAxl遺伝子によってコードされるAxl蛋白質またはAxl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Axl蛋白質等を含む。本発明において、「Axl」とは、種々の動物種由来のホモログも含む。

10

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

15

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

本発明において、

20

「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。

25

「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。

「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。

30

「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。

35

「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。

40

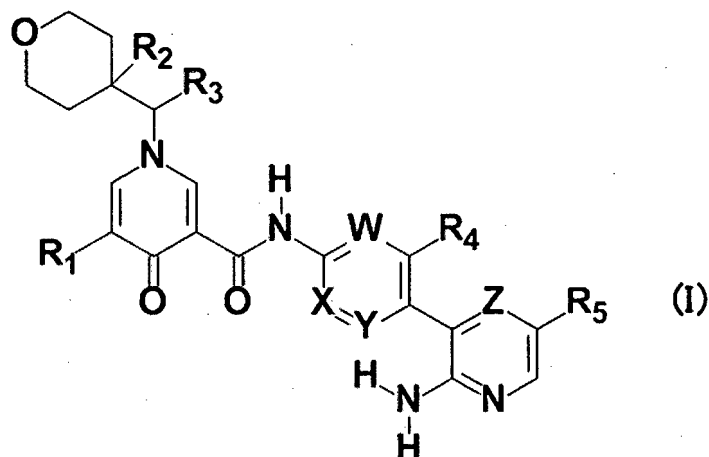
「シクロアルケニル基」とは、上記の「シクロアルキル基」に1個以上の二重結合等の不飽和結合を有するものが挙げられ、例えば、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基等が挙げられる。

「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。以下に、式(I)

中の各置換基について説明する。

下記一般式 (I) 中、

[化 1 3]

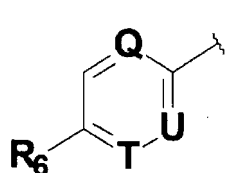


5 W、X、Yは、それぞれ独立して窒素原子、C-H、C-FまたはC-Clを示す。

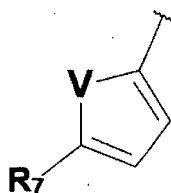
Zは、窒素原子、C-H、C- $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基またはC-Clを示す。

R_1 は、下記式 (II-1) または (II-2)

[化 1 4]



(II-1)



(II-2)

10

(式 (II-1) 中、QおよびTは、それぞれ独立に、窒素原子、C-HまたはC-Fを示し、Tは、窒素原子またはC-Hを示し、Uは、窒素原子またはC-Hを示し、 R_6 は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、シアノ基またはトリフルオロメトキシ基を示し、式 (II-2) 中、Vは、

15

R_2 は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基またはシアノ基を示す。ここで $C_1 \sim C_6$ アルキル基としては、メチル基、エチル基またはプロピル基が好ましく、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基が好ましい。

20

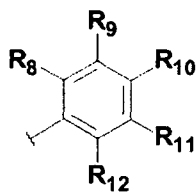
R_3 は、水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示し、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基としては、メチル基、エチル基またはプロピル基が好ましい。

R_4 は、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示し、 R_4 としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基またはエチル基が好ましい

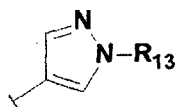
25

R₅は、水素原子または下記式 (III-1)、(III-2)、(III-3) もしくは (III-4)

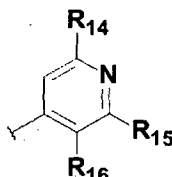
[化15]



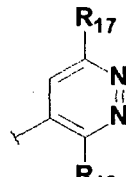
(III-1)



(III-2)



(III-3)



(III-4)

5 (式 (III-1) 中、

R₈およびR₁₂は、それぞれ独立して水素原子または重水素原子を示し、

R₉は、水素原子、ハロゲン原子またはC₁~C₆アルコキシ基を示し、

R₁₀は、水素原子、ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよいC₁~C₆アルキル基またはC₁~C₆アルキル基で置換され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C₁~C₆アルコキシ基を示し

R₁₁は、水素原子またはC₁~C₆アルコキシ基または重水素で置換されたC₁~C₆アルコキシ基を示し、

式 (III-2) 中、

R₁₃は、ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよいC₁~C₆アルキル基またはヘテロシクロアルキル基を示し、

式 (III-3) 中、

R₁₄は、水素原子またはC₁~C₆アルキル基を示し、

R₁₅は、水素原子、C₁~C₆アルキル基またはC₁~C₆アルコキシ基を示し、

R₁₆は、水素原子またはハロゲン原子を示し、

式 (III-4) 中、

R₁₇は、C₁~C₆アルコキシ基を示し、

R₁₈は、C₁~C₆アルコキシ基を示す。)を示す。

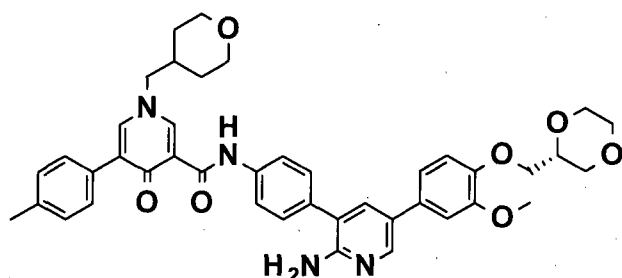
R₅が、式 (III-1) で表される基である場合、R₁₀におけるヘテロシクロアルキル基はジオキサニル基、モルホリノ基、ピペラジニル基またはテトラヒドロピラニル基が好ましく、C₁~C₆アルキル基はメトキシ基またはエトキシ基が好ましい。R₁₁におけるC₁~C₆アルコキシ基はメトキシ基またはエトキシ基が好ましい。

R₅が、式 (III-2) で表される基である場合、R₁₃におけるヘテロシクロアルキル基はジオキサニル基、モルホリノ基、ピペラジニル基またはテトラヒドロピラニル基が好ましく、R₁₃におけるC₁~C₆アルキル基はメチル基またはエチル基が好ましい。

また、一般式 (I) で表される化合物またはその薬学的に許容される塩は次に示す化合物のいずれかまたはその薬学的に許容される塩であることがさらに好ましい。

下記式

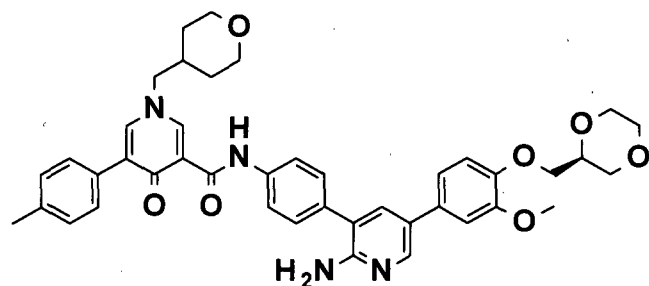
[化16]



5 で表される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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

下記式

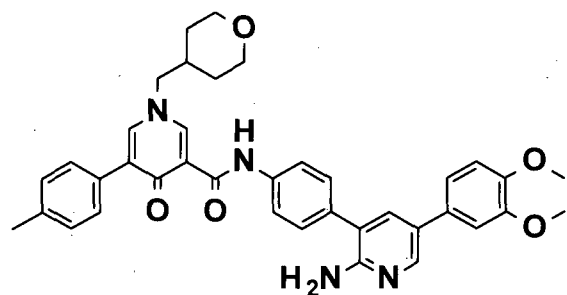
[化17]



15 で表されるN-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2S)-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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

下記式

[化18]

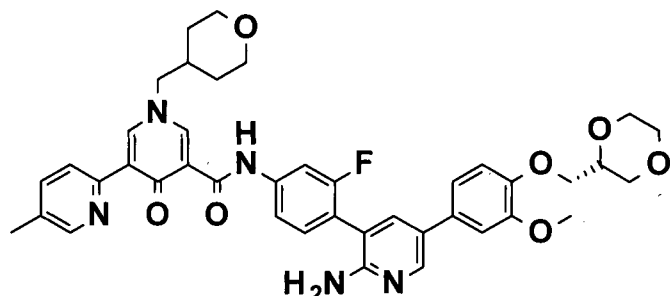


20 で表されるN-{4-[2-アミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]フェニル}-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン

ン-3-カルボキサミド、

下記式

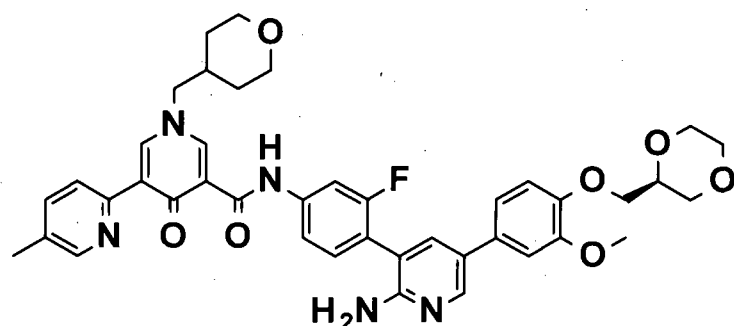
[化 19]



5 で表されるN-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1,4-ジオキサシン-2-イルメトキシ]-3-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-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1',4'-ジヒドロ-2,3'-ビピリジン-5'-カルボキサミド、

10 下記式

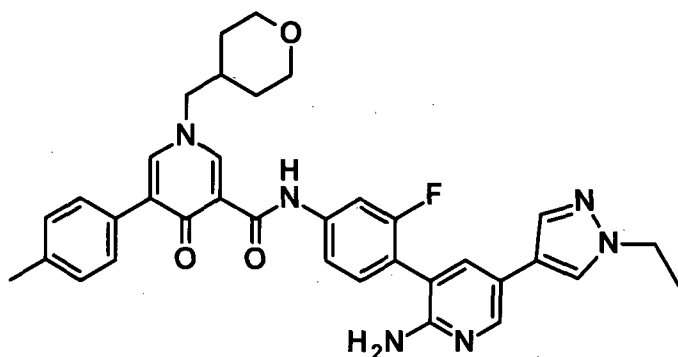
[化 2 0]



15 で表されるN-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2S)-1,4-ジオキササン-2-イルメトキシ]-3-メトキシフェニル}ピリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル]-5-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1',4'-ジヒドロ-2,3'-ビピリジン-5'-カルボキサミド、

下記式

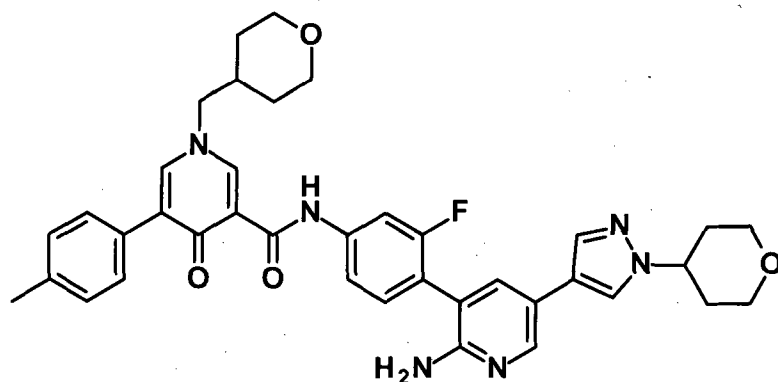
[化 2 1]



で表されるN- {4- [2-アミノ-5-(1-エチル-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}-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

下記式

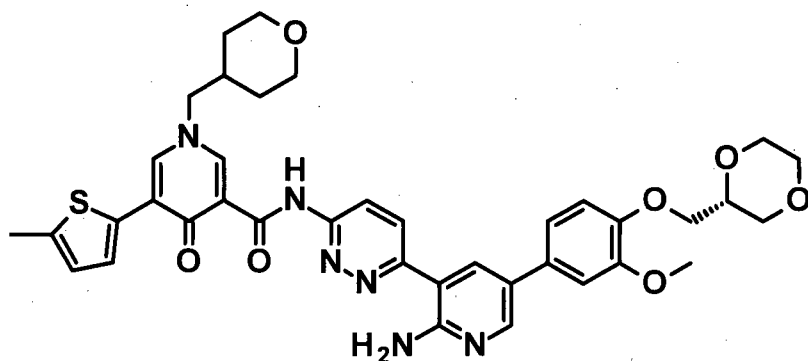
[化 2 2]



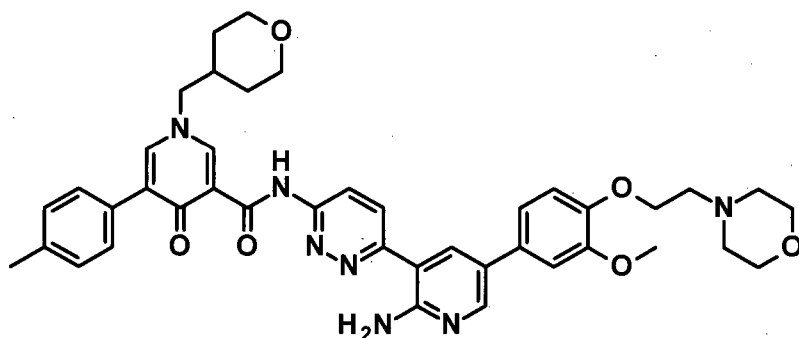
で表されるN-(4-{2-アミノ-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリジン-3-イル}-3-フルオロフェニル)-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

下記式

[化 2 3]



で表されるN-[6-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1,4-ジオキサ
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)ピ
リダジン-3-イル]-5-(5-メチルチオフェン-2-イル)-4-オキ
5 ソー1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒド
ロピリジン-3-カルボキサミド、
[化24]



で表されるN-[6-(2-アミノ-5-{3-メトキシ-4-[2-(モルホ
リン-4-イル)エトキシ]フェニル}ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-
10 イル]-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソー1-(テトラヒドロ-2H
-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミ
ド。

本発明の式(I)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
15 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。

本発明の一般式(I)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、臭化水素塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩
20 ;硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩;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ル
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
25 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。

本発明の一般式 (I) 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'-ジベンジリ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。

本発明の一般式 (I) 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、エタノール和物等が好ましい。また、一般式 (I) 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。また、本化合物またはその塩にはそれらの結晶も含まれる。

より具体的には、塩としては、N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1, 4-ジオキサ-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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩が挙げられる。

さらには、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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドのメタンスルホン酸塩が挙げられる。

また、N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1, 4-ジオキサ-2-イルメトキシ]-3-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-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1', 4'-ジヒドロ-2, 3'-ビピリジン-5'-カルボキサミドのメタンスルホン酸塩、リン酸塩または硫酸塩が挙げられる。

本発明の別の態様は本発明の化合物または塩の結晶に関する。ここで、結晶とは、その内部構造が三次元的に構成原子（又はその集団）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。

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。

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。

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X線回折図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。

より具体的な本発明の一態様は、N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1,4-ジオキサネ-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-メチルフェニル)-4-オキソー1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドのメタンスルホン酸塩の結晶に関する。さらに好ましくは、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 $2\theta=3.74, 7.56, 8.96, 11.38, 12.36, 14.78, 15.60, 16.16, 18.70$ および 24.10 に特徴的ピークを示す、N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1,4-ジオキサネ-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-メチルフェニル)-4-オキソー1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドのメタンスルホン酸塩の結晶に関する。当該結晶は銅のK α 線（波長 $\lambda=1.54$ オングストローム）の照射において図1の粉末X線回折図を示す。

より具体的な本発明の一態様は、N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1,4-ジオキサネ-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-メチルフェニル)-4-オキソー1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの臭化水素酸塩の結晶に関する。さらに好ましくは、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 $2\theta=3.84, 7.72, 9.40, 11.62, 14.92, 15.48, 16.70, 18.88, 19.32$ および 24.40 に特徴的ピークを示す、N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1,4-ジオキサネ-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-メチルフェニル)-4-オキソー1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの臭化水素酸塩の結晶に関する。

する。当該結晶は銅のK α 線（波長 $\lambda=1.54$ オングストローム）の照射において図2の粉末X線回折図を示す。

より具体的な本発明の一態様は、N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1, 4-ジオキサネ-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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの硝酸塩の結晶に関する。さらに好ましくは、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 $2\theta=3.82, 7.66, 9.28, 9.52, 11.54, 15.26, 15.54, 16.62, 19.24$ および 24.56 に特徴的ピークを示すN-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1, 4-ジオキサネ-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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの硝酸塩の結晶に関する。当該結晶は銅のK α 線（波長 $\lambda=1.54$ オングストローム）の照射において図3の粉末X線回折図を示す。

より具体的な本発明の一態様は、N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1, 4-ジオキサネ-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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの硫酸塩の結晶に関する。さらに好ましくは、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 $2\theta=3.74, 7.56, 8.92, 9.58, 11.36, 12.38, 14.68, 15.64, 16.06$ および 24.38 に特徴的ピークを示すN-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1, 4-ジオキサネ-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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの硫酸塩の結晶に関する。当該結晶は銅のK α 線（波長 $\lambda=1.54$ オングストローム）の照射において図4の粉末X線回折図を示す。

より具体的な本発明の一態様は、N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1, 4-ジオキサネ-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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドのリン酸塩の結晶に関する。さらに好ましくは、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 $2\theta=3.74, 7.56, 8.80, 9.56, 11.34, 14.56, 15.74, 23.68, 24.34$ および 24.68 に特徴的ピークを示すN-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1, 4-ジオキサネ-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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドのリン酸塩の結晶に関する。当該結晶は

銅のK α 線（波長 $\lambda=1.54$ オングストローム）の照射において図5の粉末X線回折図を示す。

より具体的な本発明の一態様は、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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドのエタンスルホン酸塩の結晶に関する。さらに好ましくは、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 $2\theta=6.72, 7.90, 12.02, 13.40, 16.90, 17.88, 19.00, 19.80, 21.26$ および 24.18 に特徴的ピークを示す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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドのエタンスルホン酸塩の結晶に関する。当該結晶は銅のK α 線（波長 $\lambda=1.54$ オングストローム）の照射において図6の粉末X線回折図を示す。

より具体的な本発明の一態様は、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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドのベンゼンスルホン酸塩の結晶に関する。さらに好ましくは、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 $2\theta=9.22, 10.60, 10.82, 11.10, 13.40, 15.78, 17.50, 18.66, 21.02$ および 26.10 に特徴的ピークを示す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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドのベンゼンスルホン酸塩の結晶に関する。当該結晶は銅のK α 線（波長 $\lambda=1.54$ オングストローム）の照射において図7の粉末X線回折図を示す。

より具体的な本発明の一態様は、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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドのp-トルエンスルホン酸塩の結晶に関する。さらに好ましくは、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 $2\theta=4.18, 5.12, 13.44, 14.98, 16.96, 17.44, 18.92, 19.72, 20.16$ および 23.04 に特徴的ピークを示す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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドのp-トルエンスル

および22.94に特徴的ピークを示すN-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2

R) - 1, 4-ジオキササン-2-イルメトキシ] - 3-メトキシフェニル} ピリジン-3-イル) - 3-フルオロフェニル] - 5-メチル-4'-オキソ-1' - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) - 1', 4'-ジヒドロ-2, 3'-ビピリジン-5'-カルボキサミドの硫酸塩の結晶に関する。当該結晶は銅のK α 線 (波長 λ =1.54オングストローム) の照射において図12の粉末X線回折図を示す。他に好ましくは、銅のK α 線 (波長 λ =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 2θ =3.62, 6.38, 7.28, 9.74, 17.30, 18.36, 19.54, 20.52, 22.86および24.14に特徴的ピークを示すN- [4- (2-アミノ-5- {4- [(2R) - 1, 4-ジオキササン-2-イルメトキシ] - 3-メトキシフェニル} ピリジン-3-イル) - 3-フルオロフェニル] - 5-メチル-4'-オキソ-1' - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) - 1', 4'-ジヒドロ-2, 3'-ビピリジン-5'-カルボキサミドの硫酸塩の結晶に関する。当該結晶は銅のK α 線 (波長 λ =1.54オングストローム) の照射において図13の粉末X線回折図を示す。他に好ましくは、銅のK α 線 (波長 λ =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 2θ =3.64, 6.40, 7.30, 9.76, 12.86, 18.40, 19.62, 20.54, 22.92および24.20に特徴的ピークを示すN- [4- (2-アミノ-5- {4- [(2R) - 1, 4-ジオキササン-2-イルメトキシ] - 3-メトキシフェニル} ピリジン-3-イル) - 3-フルオロフェニル] - 5-メチル-4'-オキソ-1' - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) - 1', 4'-ジヒドロ-2, 3'-ビピリジン-5'-カルボキサミドの硫酸塩の結晶に関する。当該結晶は銅のK α 線 (波長 λ =1.54オングストローム) の照射において図14の粉末X線回折図を示す。他に好ましくは、銅のK α 線 (波長 λ =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 2θ =3.64, 6.36, 7.30, 18.36, 19.04, 19.42, 19.70, 20.12, 20.42および21.32に特徴的ピークを示すN- [4- (2-アミノ-5- {4- [(2R) - 1, 4-ジオキササン-2-イルメトキシ] - 3-メトキシフェニル} ピリジン-3-イル) - 3-フルオロフェニル] - 5-メチル-4'-オキソ-1' - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) - 1', 4'-ジヒドロ-2, 3'-ビピリジン-5'-カルボキサミドの硫酸塩の結晶に関する。当該結晶は銅のK α 線 (波長 λ =1.54オングストローム) の照射において図15の粉末X線回折図を示す。他に好ましくは、銅のK α 線 (波長 λ =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 2θ =5.62, 7.18, 9.22, 10.36, 15.56, 16.40および20.86に特徴的ピークを示すN- [4- (2-アミノ-5- {4- [(2R) - 1, 4-ジオキササン-2-イルメトキシ] - 3-メトキシフェニル} ピリジン-3-イル) - 3-フルオロフェニル] - 5-メチル-4'-オキソ-1' - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) - 1', 4'-ジヒドロ-2, 3'-ビピリジン-5'-カルボキサミドの硫酸塩の結晶に関する。当該結晶は銅のK α 線 (波長 λ =1.54オングストローム) の照射において図16の粉末X線回折図を示す。

より具体的な本発明の一態様は、N- [4- (2-アミノ-5- {4- [(2R) - 1, 4-ジオキササン-2-イルメトキシ] - 3-メトキシフェニル}

ピリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル]-5-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1', 4'-ジヒドロ-2, 3'-ビピリジン-5'-カルボキサミドのナフタレン-1, 5-ジスルホン酸塩の結晶に関する。さらに好ましくは、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 $2\theta=6.14, 6.98, 11.24, 14.84, 17.48, 19.54, 20.94, 22.38, 23.20$ および 24.70 に特徴的ピークを示すN-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1, 4-ジオキササン-2-イルメトキシ]-3-メトキシフェニル}ピリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル]-5-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1', 4'-ジヒドロ-2, 3'-ビピリジン-5'-カルボキサミドのナフタレン-1, 5-ジスルホン酸塩の結晶に関する。当該結晶は銅のK α 線(波長 $\lambda=1.54$ オングストローム)の照射において図17の粉末X線回折図を示す。他に好ましくは、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 $2\theta=9.24, 9.58, 14.00, 14.46, 16.70, 17.02, 18.22, 20.24, 21.64$ および 25.52 に特徴的ピークを示すN-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1, 4-ジオキササン-2-イルメトキシ]-3-メトキシフェニル}ピリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル]-5-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1', 4'-ジヒドロ-2, 3'-ビピリジン-5'-カルボキサミドのナフタレン-1, 5-ジスルホン酸塩の結晶に関する。当該結晶は銅のK α 線(波長 $\lambda=1.54$ オングストローム)の照射において図18の粉末X線回折図を示す。

本発明の一般式(I)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。

本発明の一般式(I)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)、本明細書においてはDと著すことがある。)、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(I)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。

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一般式(I)で表される化合物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一般式(I)で表される化合物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一般式(I)で表される化合物に変化される「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。

上記プロドラッグとしては、一般式(I)で表される化合物にアミノ基が存

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-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

5 げることができ、一般式（I）で表される化合物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

10 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、一般式（I）で表される化合物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

15 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。

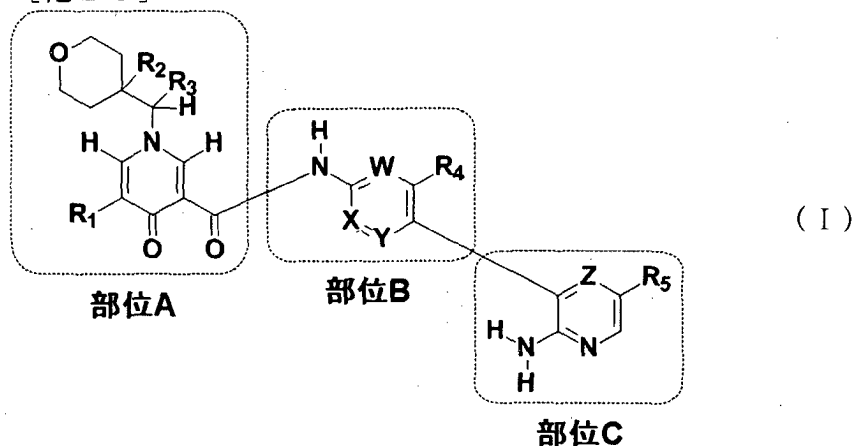
本発明の化合物のプロドラッグは公知の方法によって一般式（I）で表される化合物から製造することができる。また、本発明の化合物のプロドラッグは、

20 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、生理的条件下で一般式（I）で表される化合物に変化するものも含まれる。

次に、一般式（I）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

25 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。

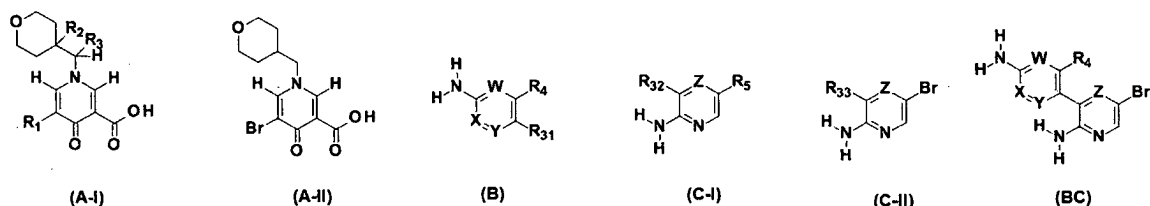
[化25]



30 一般式（I）は上記のように、部位A、部位B、部位Cに分割して考えることができる。主な合成手順としては、初めに化合物（B）と化合物（C-I）を

結合させ、その複合体と化合物(A-I)を結合させる方法、または初めに化合物(A-I)と化合物(B)を結合させ、その複合体と化合物(C-I)を結合させる方法、または初めに化合物(B)と化合物(C-I)を結合させ、その複合体と化合物(A-I I)を結合させたのち臭素基を R_1 に変換する方法、または化合物(BC)の臭素基を R_5 に変換したのち化合物(A-I)や化合物(A-I I)と結合させる方法、または初めに化合物(A-I)と化合物(BC)を結合させたのち臭素基を R_5 に変換する方法、または化合物(A-I)化合物(B)複合体と化合物(C-I I)を結合させたのち臭素基を R_5 に変換する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

[化26]



[式中、 $R_1 \sim R_5$ 、W、X、Y、Zは前記と同義である。 R_{31} は、化合物(B)と化合物(C-I)または化合物(C-I I)を結合させるのに必要な置換基であり、ハロゲン基、トリフラート基、ボロン酸、ボロン酸エステルを示す。 R_{32} は、化合物(B)と化合物(C-I)を結合させるのに必要な置換基であり、ハロゲン基、トリフラート基、ボロン酸、ボロン酸エステルを示す。 R_{33} は、化合物(B)と化合物(C-I I)を結合させるのに必要な置換基であり、ボロン酸、ボロン酸エステルを示す。]

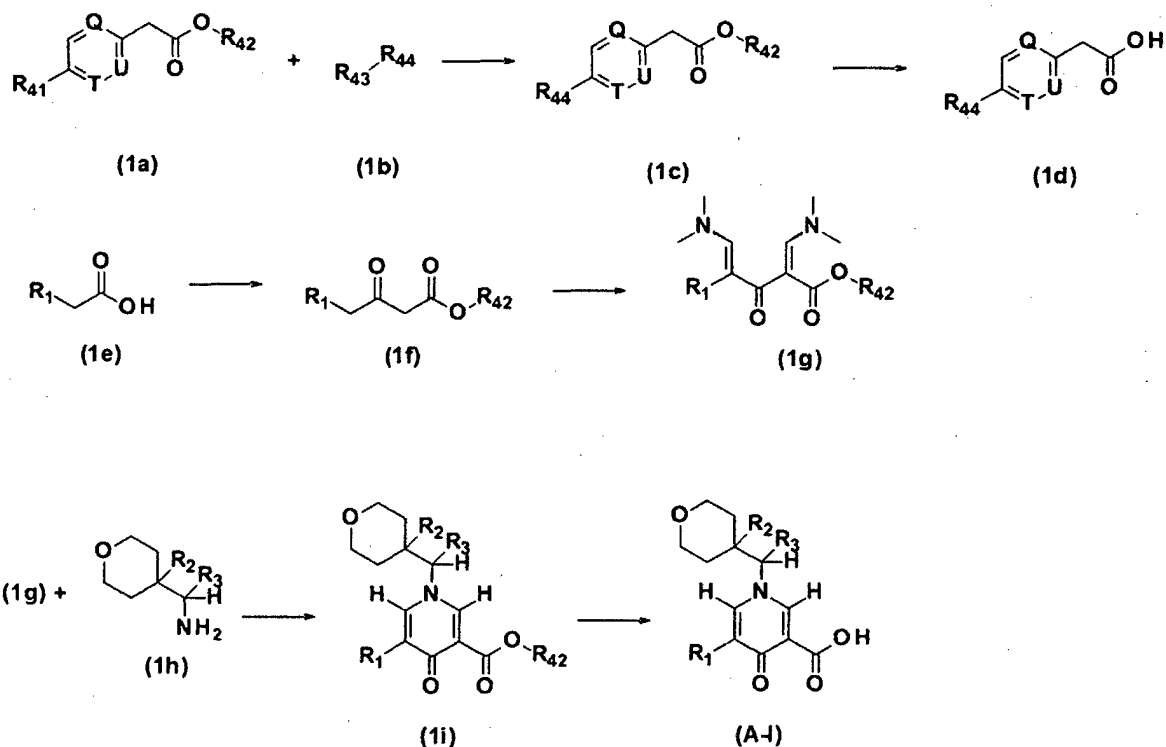
まず化合物(A-I)の合成法について説明する。

[製造法1]

化合物(A-I)は、下記反応式1のような方法で合成できるが、特に限定されない。

反応式1

[化27]



[式中、 $R_1 \sim R_3$ 、 Q 、 T および U は前記と同義である。 R_{41} はハロゲン基を示す。 R_{42} はカルボン酸の保護基であり $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示す。 R_{43} はボロン酸、ボロン酸エステルを示す。 R_{44} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基およびシクロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示す。化合物(1d)は化合物(1e)に含まれる。]

化合物(1c)の合成

市販または適宜合成した化合物(1a)を、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、酢酸カリウム、りん酸カリウム、*tert*-ブトキシド又はトリエチルアミン等の有機又は無機塩基、トリス(ジベンジリデンアセトン)ーパラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルフォスフィン)塩化パラジウム(II)、[1, 1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)ーフェロセン]塩化パラジウム(II)ジクロロメタン錯体、酢酸パラジウム(II)、沃化銅(I)塩化銅(I)等の遷移金属触媒存在下、市販の、または製造法4、製造法5、製造法6で示された方法で合成した化合物(1b)とカップリング反応を行うことにより化合物(1c)を得ることができる。また、上記反応は、トリフェニルフォスフィン、トリシクロヘキシルフォスフィン、ジベンジリデンアセトン、1, 3-ビス(ジフェニルフォスフィノ)プロパン、2-ジシクロヘキシルフォスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル、4, 5-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン等の配位子存在下実施することもできる。また、上記反応は、上記遷移金属触媒を2種類以上併用して行うこともできる。溶媒は、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、メタノール、トルエン、水または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常0℃から200℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、0℃から溶媒の沸点までの範囲である。また上記処理は、封管中、マイクロウェ

ープによっても行うことができる。有機又は無機塩基は、化合物(1 a)に対し、1から過剰モル当量を用いればよい。好ましくは、1から5モル当量用いればよい。遷移金属触媒や配位子は、化合物(1 c)に対し、0.001から1モル当量を用いればよい。好ましくは、0.05から1モル当量用いればよい。ボロン酸エステルは、化合物(1 c)に対し、1から過剰モル当量を用いればよい。好ましくは、1から5モル当量用いればよい。

化合物(1 d)の合成

化合物(1 c)を、硫酸、塩酸等の酸、もしくは水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリで加水分解処理する事で得ることができる。塩基もしくは酸は、化合物(1 c)に対して1から過剰モル当量を用いればよい。反応に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、水等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常0℃から200℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、0℃から溶媒の沸点までの範囲である。

化合物(1 f)の合成

市販または適宜合成した化合物(1 e)を活性化し、マロン酸モノエステルまたはその塩とマグネシウムクロリド存在下、反応させることで得ることができる。カルボン酸の活性化の方法としては、1, 1'-カルボニルジイミダゾールを用いる方法や、酸クロリドを経由する方法を挙げることができる。反応は必要に応じて塩基を添加することができ、塩基としては、たとえばトリエチルアミン等を挙げることができる。塩基は、化合物(1 e)に対して1から過剰モル当量を用いればよい。好ましくは、2から10モル当量用いればよい。反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常-78℃から100℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から100℃までの範囲である。

化合物(1 g)の合成

化合物(1 f)を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で得ることができる。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(1 f)に対して2から過剰モル当量を用いればよい。反応に用いられる溶媒は、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、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。もしくは無溶媒でも行われる。反応温度は、通常0℃から300℃の範囲であるが、好ましくは、室温付近から130℃までの範囲である。

化合物(1 i)の合成

化合物(1 g)を、市販または適宜合成した化合物(1 h)で処理することで得ることができる。反応に用いられる溶媒は、トルエン、酢酸エチル、エタノール、1, 4-ジオキサン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常-78℃から130℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から溶媒の沸点までの範囲である。また、上記反応は、必要に応じて、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の有機又は無機塩基、もしくは、酢酸、

塩化水素、臭化水素、硫酸等の酸を加えて行うことができる。化合物 (1 h)、塩基もしくは酸は、化合物 (1 g) に対して1から過剰モル当量を用いればよい。好ましくは、1から5モル当量用いればよい。

化合物 (A-I) の合成

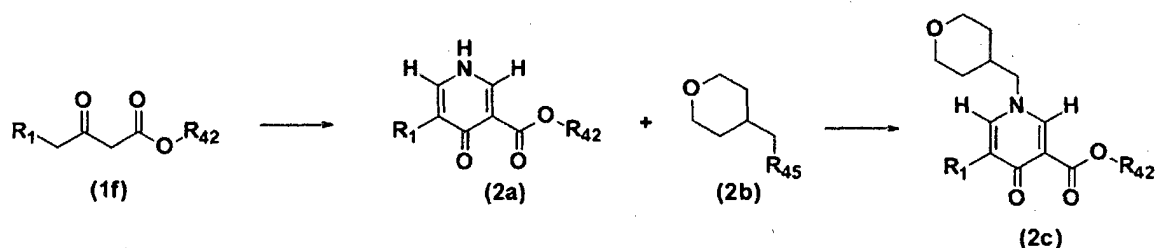
5 化合物 (1 d) の合成と同様の操作により得ることができる。

[製造法 2]

また化合物 (1 i) は下記反応式 2 のような方法によっても合成できるが、特に限定されない。

10 反応式 2

[化 2 8]



15 [式中、 R_1 、 R_{42} は前記と同義である。 R_{45} はハロゲン基、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を示す。化合物 (2 c) は、化合物 (1 i) に含まれる。]

化合物 (2 a) の合成

化合物 (2 a) は、市販、もしくはJ. Heterocyclic Chem. 17, 359 (1980) や Chem. Pharm. Bull. 43, 450 (1995) などの既報の報告例を参考に化合物 (1 f) から合成
20 することができる。

化合物 (2 c) の合成

化合物 (2 a) を、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の有機又は無機塩基存在下、化合物 (2 b) で
25 処理することにより得ることができる。反応に用いられる溶媒は、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルまたは、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常0℃から200℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、0℃から溶媒の沸点までの範囲である。化合物 (2 b)、塩基は、化合物 (2 a) に対して1から過剰モ
30 ル当量を用いればよい。好ましくは、1から5モル当量用いればよい。

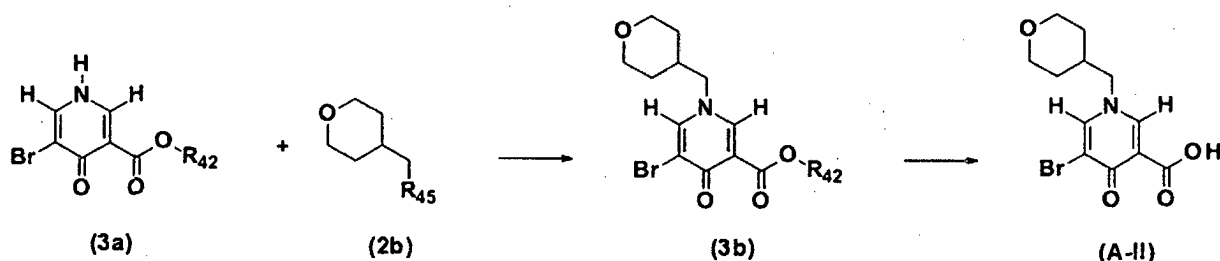
次に化合物 (A-I I) の合成法について説明する。

[製造法 3]

化合物 (A-I I) は、下記反応式 3 のような方法で合成できるが、特に限定
35 されない。

反応式 3

[化 2 9]



[式中、 R_{42} 、 R_{45} は前記と同義である。]

化合物 (3b) の合成

市販、もしくはJ. Med. Chem. 51, 5330 (2008)などの既報の報告例を参考に容易に合成できる化合物 (3a) を炭酸カリウム、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の有機又は無機塩基存在下、化合物 (2b) で処理することにより得ることができる。反応に用いられる溶媒は、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルまたは、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常0℃から200℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、0℃から溶媒の沸点までの範囲である。化合物 (2b)、塩基は、化合物 (3a) に対して1から過剰モル当量を用いればよい。好ましくは、1から5モル当量用いればよい。

化合物 (A-I I) の合成

「製造法1」における化合物 (A-I) の合成と同様の操作により得ることができる。

次に化合物 (C-I) の合成法について説明する。

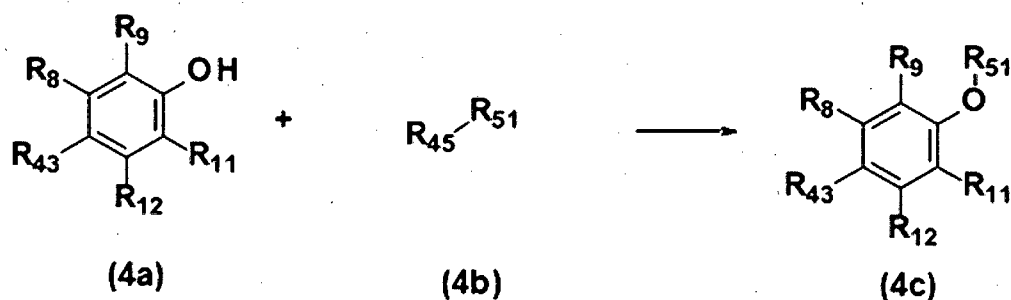
R_5 が水素原子の場合、化合物 (C-I) は、市販品であるか、市販品から文献既知の方法で容易に合成できる。

R_5 が水素原子以外の場合、化合物 (C-I) は、下記製造法4から製造法7のような方法で合成できる。すなわち、製造法4から製造法6に示すような方法のうちいずれかを選択し、 R_5 を構成する化合物 (4c)、化合物 (5h) もしくは化合物 (6c) を合成したのち、これら化合物または市販化合物を用いて、製造法7で化合物 (C-I) を合成することができる。ただし、特にこれらに限定されない。

「製造法4」

反応式4

「化30」



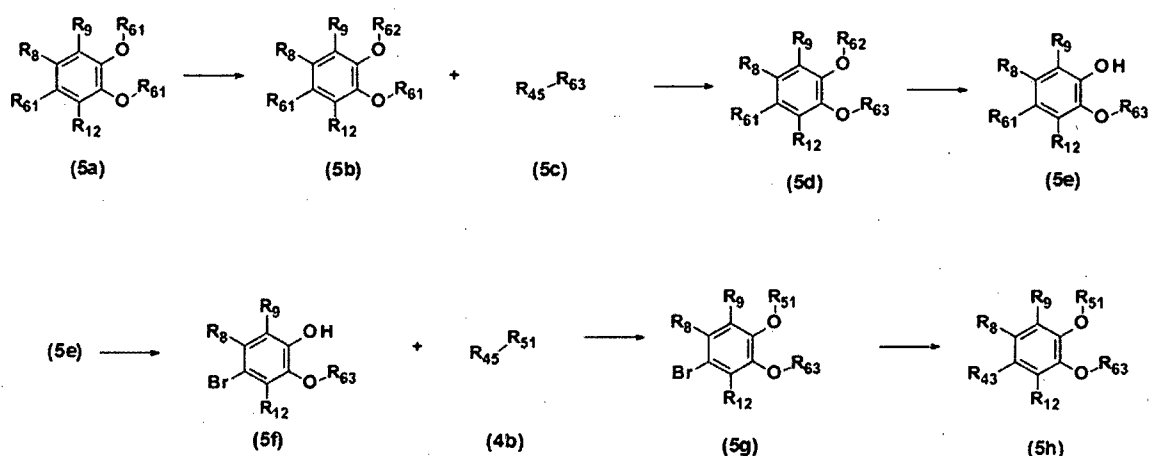
[式中、 R_8 、 R_9 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{43} 、 R_{45} は前記と同義である。 R_{51} はヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基を示す。]
化合物(4c)の合成

- 5 市販の、または適宜合成した化合物(4a)を、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の有機又は無機塩基存在下、化合物(4b)で処理することにより得ることができる。反応に用いられる溶媒は、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルまたは、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応
- 10 温度は、通常 0°C から 200°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、 0°C から溶媒の沸点までの範囲である。化合物(4b)、塩基は、化合物(4a)に対して1から過剰モル当量を用いればよい。好ましくは、1から5モル当量用いればよい。

15 [製造法5]

反応式5

[化31]



- 20 [式中、 R_8 、 R_9 、 R_{12} 、 R_{43} 、 R_{45} 、 R_{51} は前記と同義である。 R_{61} は、重水素または水素原子を示す。 R_{62} は水酸基、および重水素で置換された水酸基の保護基を示す。保護基として、テトラヒドロピラン基に代表されるエーテル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基に代表されるシリル基、アセチル基に代表されるエステル基、ビニルカーボネート基に代表されるカーボネート基な
- 25 どが挙げられる。 R_{63} は重水素で置換された C_1-C_6 アルキル基を示す。]

化合物(5b)の合成

市販の、または適宜合成した化合物(5a)の2つの水酸基のうち1つのみを、保護することにより化合物(5b)を得ることができる。例えば、化合物(5a)を、p-トルエンスルホン酸ピリジン塩等の酸存在下、3,4-ジヒドロ-2H-ピランで処理することにより、1つのみの水酸基をテトラヒドロピラニル基で保護した化合物(5b)を得ることができる。ただし、水酸基保護の方法は特にこれらに限定されない。反応に用いられる溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエンまたは、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常0℃から200℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、0℃から溶媒の沸点までの範囲である。化合物(4b)、酸は、化合物(5a)に対して0.01から過剰モル当量を用いればよい。好ましくは、0.01から1モル当量用いればよい。

化合物(5d)の合成

化合物(5b)を、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の有機又は無機塩基存在下、化合物(5c)で処理することで化合物(5d)を得ることができる。N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトンまたは、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常0℃から200℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、0℃から溶媒の沸点までの範囲である。化合物(5c)、塩基は、化合物(5b)に対して1から過剰モル当量を用いればよい。好ましくは、1から5モル当量用いればよい。

化合物(5e)の合成

化合物(5d)を、塩酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸ピリジン塩等の酸で処理することにより、化合物(5e)を得ることができる。反応に用いられる溶媒は、エタノール、メタノール、イソプロパノール、水または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常0℃から200℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、0℃から溶媒の沸点までの範囲である。化合物(4b)、酸は、化合物(5d)に対して0.01から過剰モル当量を用いればよい。好ましくは、0.01から1モル当量用いればよい。

化合物(5f)の合成

化合物(5e)をN-ブロモコハク酸イミド、臭素酸カリウム等の臭素化試薬で処理することで、化合物(5f)を得ることができる。反応に用いられる溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド、30%臭化水素酸-酢酸溶液、酢酸または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常0℃から200℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、0℃から溶媒の沸点までの範囲である。臭素化試薬化合物(5e)に対して0.1から過剰モル当量を用いればよい。好ましくは、0.1から5モル当量用いればよい。

化合物(5g)の合成

[製造法4]と同様の操作により得ることができる。

化合物(5h)の合成

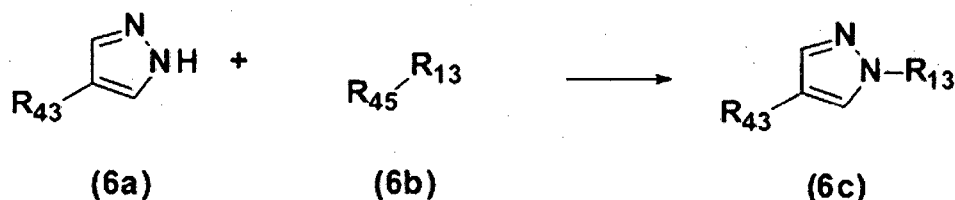
化合物(5g)を、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、酢酸カリウム、リン酸カリウム、tert-ブトキシド又はトリエチルアミン等の有機

又は無機塩基、トリス（ジベンジリデンアセトン）－ジパラジウム（0）、ビス（トリフェニルフォスフィン）塩化パラジウム（II）、[1, 1'－ビス（ジフェニルフォスフィノ）－フェロセン] 塩化パラジウム（II）ジクロロメタン錯体、[1, 1'－ビス（ジフェニルフォスフィノ）－フェロセン] 塩化パラジウム（II）ジクロロメタン錯体、1, 3－ビス（ジフェニルフォスフィノ）プロパン] 塩化ニッケル（II）、等の遷移金属触媒、トリフェニルフォスフィン、トリシクロヘキシルフォスフィン、ジベンジリデンアセトン、1, 3－ビス（ジフェニルフォスフィノ）プロパン、2－ジシクロヘキシルフォスフィノ－2', 4', 6'－トリイソプロピルビフェニル、4, 5－ビス（ジフェニルフォスフィノ）－9, 9－ジメチルキサンテン等の配位子存在下、ビス（ピナコラート）ニホウ素、ピナコールホウ素等のボロン酸エステルで処理することにより得ることができる。溶媒は、1, 4－ジオキサン、1, 2－ジメトキシエタン、メタノール、トルエンまたは、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常0℃から200℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、0℃から溶媒の沸点までの範囲である。また上記処理は、封管中、マイクロウェーブによっても行うことができる。有機又は無機塩基は、化合物（5 g）に対し、1から過剰モル当量を用いればよい。好ましくは、1から5モル当量用いればよい。遷移金属触媒や配位子は、化合物（5 g）に対し、0.001から1モル当量を用いればよい。好ましくは、0.05から1モル当量用いればよい。ボロン酸エステルは、化合物（5 g）に対し、1から過剰モル当量を用いればよい。好ましくは、1から5モル当量用いればよい。

[製造法6]

反応式6

[化32]



[式中、R₁₃、R₄₃、R₄₅は前記と同義である。]

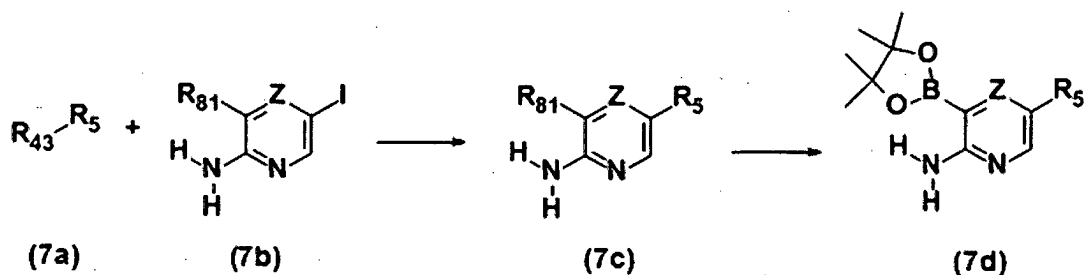
化合物（6c）の合成

市販の、または適宜合成した化合物（6a）および（6b）を用いて[製造法4]と同様の操作により得ることができる。

[製造法7]

反応式7

[化33]



[式中、 R_5 、 R_{43} は前記と同義である。 R_{81} はハロゲン基を示す。化合物(7a)は、化合物(4c)、化合物(5h)もしくは化合物(6c)を含むボロン酸、ボロン酸エステル化合物である。化合物(7c)および化合物(7d)は、化合物(C-I)に含まれる。]

化合物(7c)の合成

[製造法1]における化合物(1c)の合成と同様に、化合物(7b)を、市販の、または製造法4、製造法5、製造法6で示された方法で合成した化合物(7a)とカップリング反応を行うことにより化合物(7c)を得ることができる。

化合物(7d)の合成

市販の、または適宜合成した化合物(7c)を用いて[製造法5]の化合物(5h)の合成と同様の操作により得ることができる。

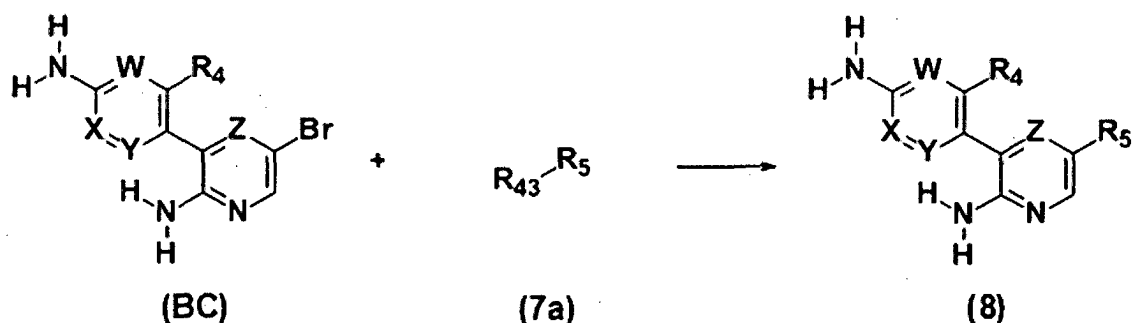
次に化合物(B)化合物(C-I)複合体の合成法について説明する。

化合物(B)化合物(C-I)複合体は、[製造法8]に示すとおり、化合物(BC)の臭素基を R_5 に変換する方法により合成することができるが特に限定されない。

[製造法8]

反応式8

[化34]



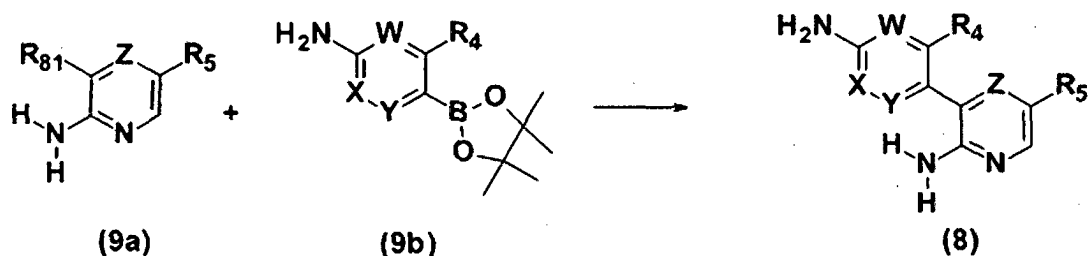
[式中、 R_4 、 R_5 、 W 、 X 、 Y 、 Z 、 R_{43} は前記と同義である。化合物(8)は化合物(B)化合物(C-I)複合体に含まれる。]

市販の、または適宜合成した化合物(BC)または化合物(8)を用いて[製造法1]の化合物(1c)の合成と同様の操作により得ることができる。また、化合物(8)は[製造法9]や[製造法10]に示す方法によっても合成することができるが特に限定されない。

[製造法9]

反応式 9

[化 3 5]



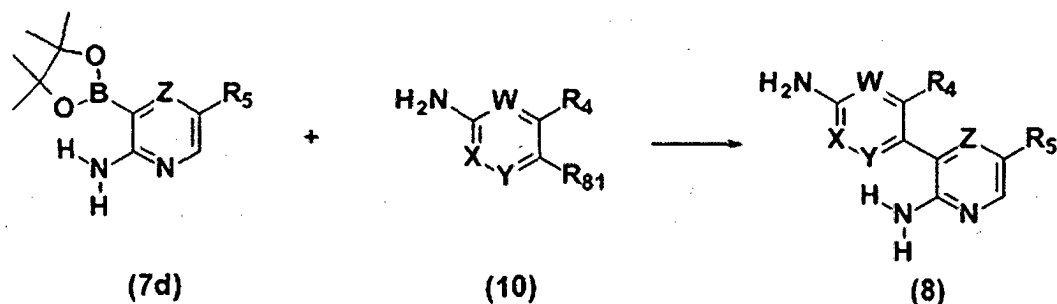
[式中、 R_4 、 R_5 、 W 、 X 、 Y 、 Z 、 R_{81} は前記と同義である。化合物(8)は化合物(B)化合物(C-I)複合体に含まれる。]

市販の、または適宜合成した化合物(9a)および(9b)を用いて[製造法1]の化合物(1c)の合成と同様の操作により得ることができる。

[製造法10]

反応式 10

[化 3 6]



[式中、 R_4 、 R_5 、 W 、 X 、 Y 、 Z 、 R_{81} は前記と同義である。化合物(8)は化合物(B)化合物(C-I)複合体に含まれる。]

市販の、または適宜合成した化合物(7d)および化合物(10)を用いて[製造法1]の化合物(1c)の合成と同様の操作により得ることができる。

次に化合物(B)化合物(C-I)複合体と化合物(A-I)を結合させる合成法について説明する。

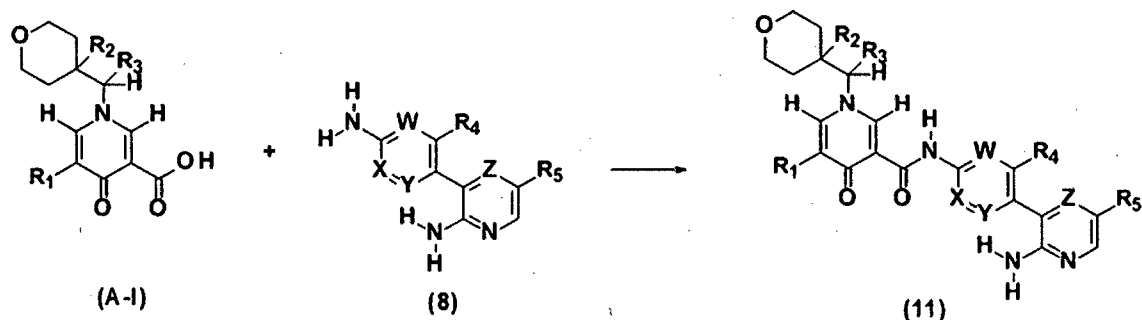
化合物(B)化合物(C-I)複合体と化合物(A-I)を結合させるには、以下の製造法11もしくは製造法12により行うことができる。

[製造法11]

下記反応式11のような方法で合成できるが、特に限定されない。

反応式 11

[化 3 7]



〔式中、 $R_1 \sim R_5$ 、 W 、 X 、 Y 、 Z は前記と同義である。化合物(8)は化合物(B)化合物(C-I)複合体に含まれる。〕

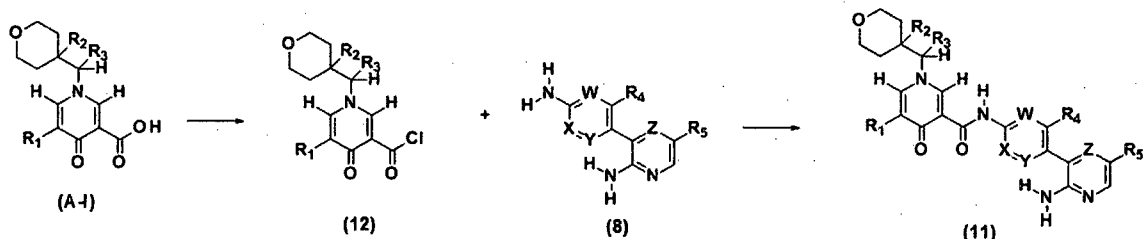
化合物(A-I)と化合物(8)を、縮合剤存在下反応させることで得ることができる。縮合剤としては、 N -[1-(シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ(モルホリノ)]ウロニウム、ヘキサフルオロフォスフェイト(COMU)等が挙げられるが、この限りではない。反応に用いられる溶媒は、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンまたは、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常 -78°C から 200°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、 0°C から 100°C までの範囲である。縮合剤は、化合物(A-I)に対し、1から過剰モル当量を用いればよい。好ましくは、1から5モル当量用いればよい。

〔製造法12〕

下記反応式12のような方法で合成できるが、特に限定されない。

反応式12

〔化38〕



〔式中、 $R_1 \sim R_5$ 、 W 、 X 、 Y 、 Z は前記と同義である。化合物(8)は化合物(B)化合物(C-I)の複合体に含まれる。〕

化合物(A-I)を塩化チオニル、塩化オキザリル等の酸ハライド化試薬で処理することで化合物(12)を得たのち、化合物(8)で処理することで得ることができる。反応に用いられる溶媒は、ジクロロメタン、ジクロロエタンまたは、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。酸ハライド化試薬は化合物(A-I)に対し、0.9から過剰モル当量を用いればよい。好ましくは、0.9から2モル当量用いればよい。

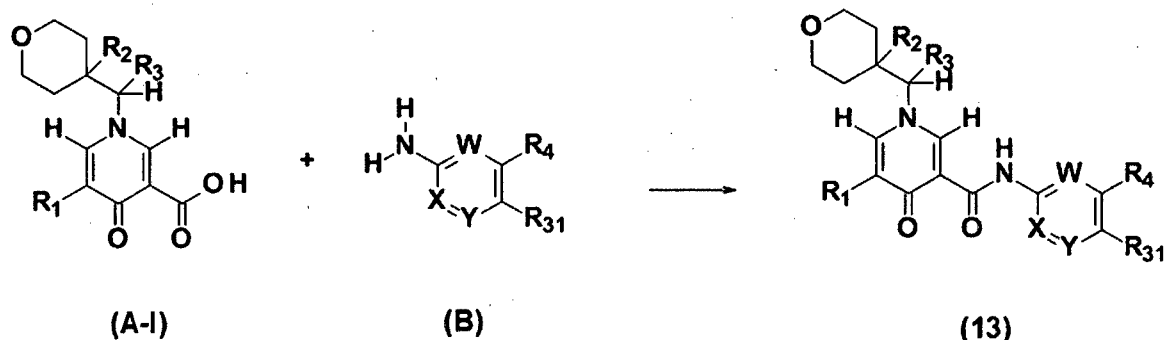
次に化合物(A-I)化合物(B)複合体の合成法について説明する。

〔製造法13〕

下記反応式13のような方法で合成できるが、特に限定されない。

反応式13

[化39]



[式中、 $R_1 \sim R_4$ 、W、X、Y、Z、 R_{31} は前記と同義である。化合物(13)は化合物(A-I)化合物(B)複合体に含まれる。]

5 化合物(13)の合成

化合物(B)は、市販品であるか、市販品から文献既知の方法で容易に合成できる。化合物(A-I)と市販の、または適宜合成した化合物(B)を用いて[製造法11]と同様の操作により得ることができる。

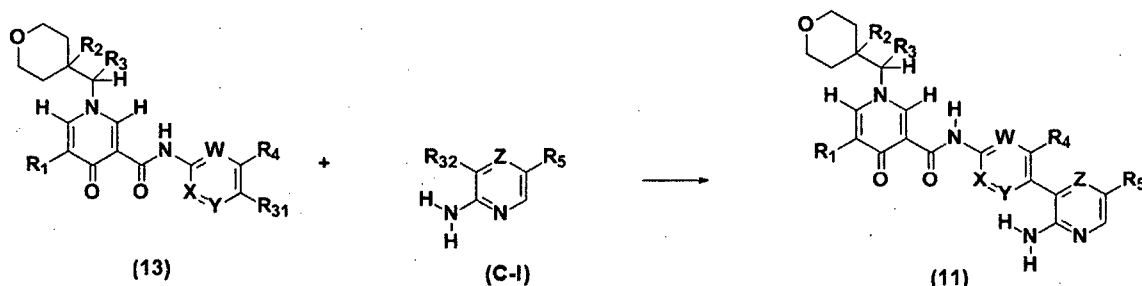
10 次に化合物(A-I)化合物(B)複合体と化合物(C-I)を結合させる合成法について説明する。

[製造法14]

下記反応式14のような方法で合成できるが、特に限定されない。

反応式14

15 [化40]



[式中、 $R_1 \sim R_5$ 、W、X、Y、Zは前記と同義である。 R_{31} がハロゲン基、トリフラート基等の場合、 R_{32} は、ボロン酸、ボロン酸エステルを示す。 R_{31} がボロン酸、ボロン酸エステルの場合、 R_{32} はハロゲン基、トリフラート基等を示す。化合物(13)は化合物(A-I)化合物(B)複合体に含まれる。]

化合物(11)の合成

化合物(13)と市販の、または適宜合成した化合物(C-I)を用いて、[製造法1]の化合物(1c)の合成と同様の操作により得ることができる。

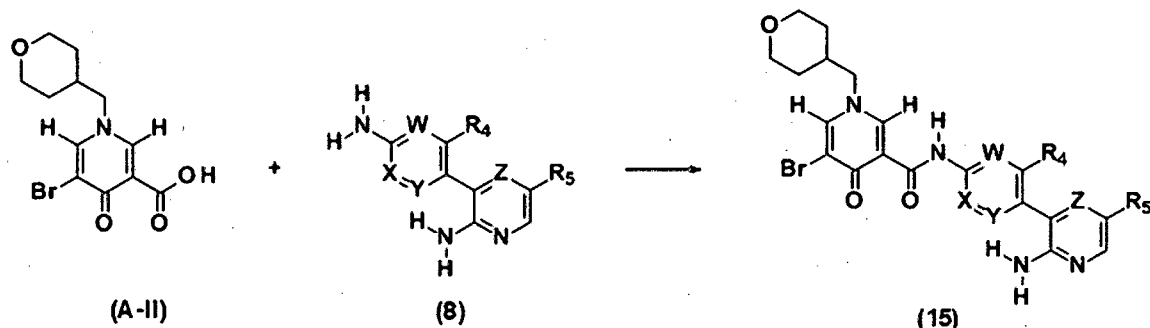
次に化合物(B)化合物(C-I)複合体と化合物(A-II)を結合させる合成法について説明する。

[製造法15]

下記反応式 15 のような方法で合成できるが、特に限定されない。

反応式 15

[化 4 1]



- 5 [式中、 $R_4 \sim R_5$ 、 W 、 X 、 Y 、 Z は前記と同義である。化合物(8)は、化合物(B)化合物(C-I)複合体に含まれる。]

化合物(15)の合成

化合物(A-I I)と化合物(8)を用いて、[製造法 1 1]と同様の操作により得ることができる。

10

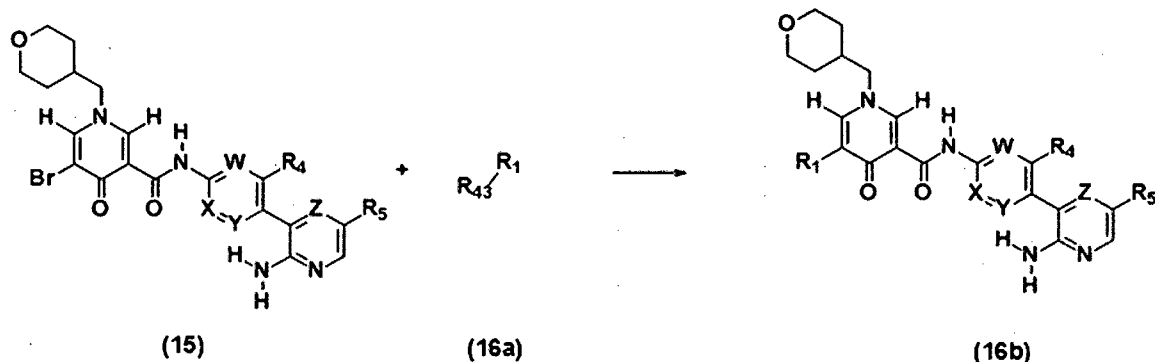
次に化合物(A-I I)化合物(B)化合物(C-I)複体の臭素基を R_1 に変換する合成法について説明する。

[製造法 1 6]

下記反応式 16 のような方法で合成できるが、特に限定されない。

- 15 反応式 16

[化 4 2]



- 20 [式中、 R_1 、 $R_4 \sim R_5$ 、 W 、 X 、 Y 、 Z 、 R_{43} は前記と同義である。化合物(15)は、化合物(A-I)化合物(B)化合物(C-I)複合体に含まれる。]

化合物(16b)の合成

化合物(15)と市販の、または適宜合成した化合物(16a)を用いて[製造法 1]の化合物(1c)の合成と同様の操作により得ることができる。

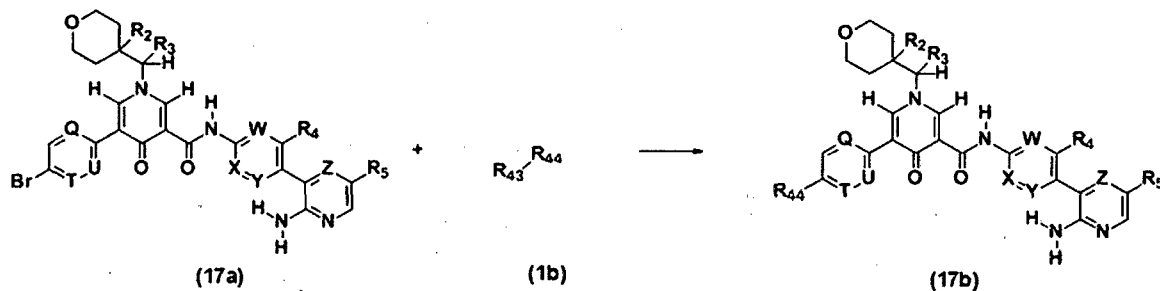
- 25 次に化合物(A-I)化合物(B)化合物(C-I)複体のハロゲン基をアルキル基に変換する合成法について説明する。

[製造法 1 7]

下記反応式 17 のような方法で合成できるが、特に限定されない。

反応式 17

[化 43]



- 5 [式中、 $R_2 \sim R_5$ 、Q、T、U、W、X、Y、Z、 R_{43} 、 R_{44} は前記と同義である。化合物 (17a)、化合物 (17b) は、化合物 (A-I) 化合物 (B) 化合物 (C-I) 複合体に含まれる。]

化合物 (17b) の合成

化合物 (17a) と市販の、または適宜合成した化合物 (1b) を用いて [製造法 1] の化合物 (1c) の合成と同様の操作により得ることができる。

10

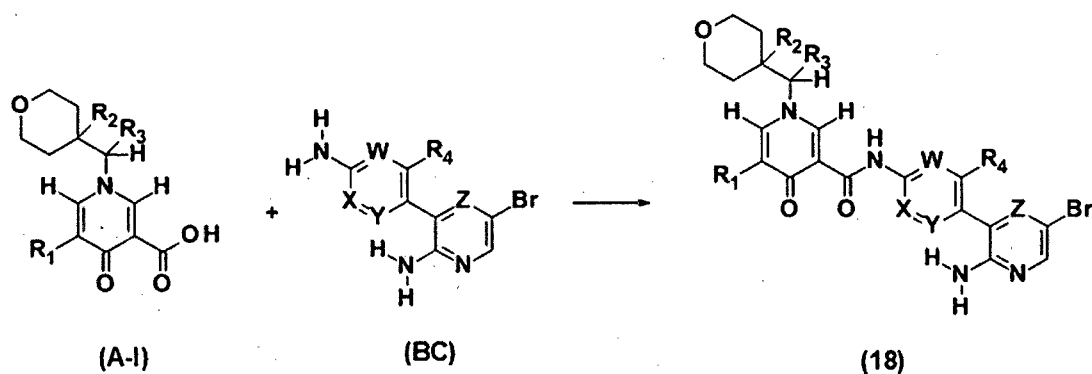
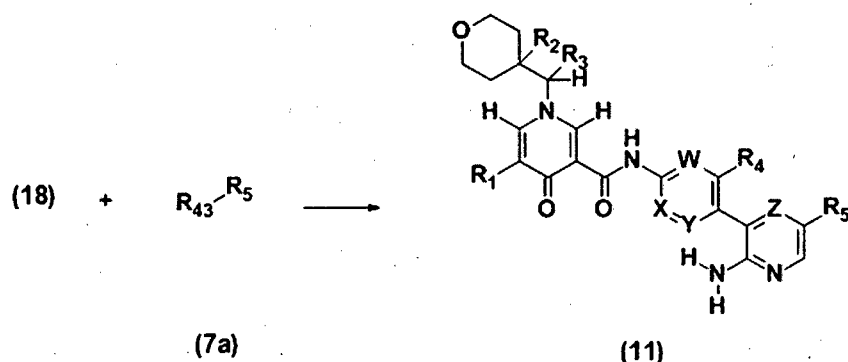
次に化合物 (A-I) と化合物 (BC) を結合させたのち臭素基を R_5 に変換する合成法について説明する。

[製造法 18]

- 15 下記反応式 18 のような方法で合成できるが、特に限定されない。

反応式 18

[化 44]



[式中、 $R_1 \sim R_5$ 、W、X、Y、Z、 R_{43} は前記と同義である。]

化合物 (18) の合成

化合物 (A-I) と化合物 (BC) を用いて、[製造法 11] と同様の操作により得ることができる。

化合物 (11) の合成

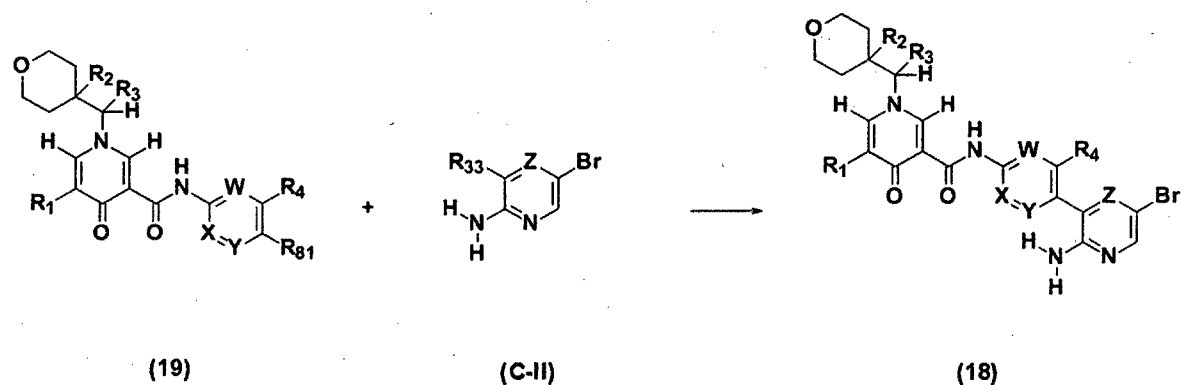
化合物 (18) と市販の、または適宜合成した化合物 (7a) を用いて [製造法 1] の化合物 (1c) の合成と同様の操作により得ることができる。

また化合物 (18) は [製造法 19] のような方法によっても合成することができる。

[製造法 19]

反応式 19

[化 45]



[式中、 $R_1 \sim R_4$ 、 R_{33} 、 R_{81} 、W、X、Y、Z は前記と同義である。化合物

〔19〕は、化合物〔13〕に含まれる。〕

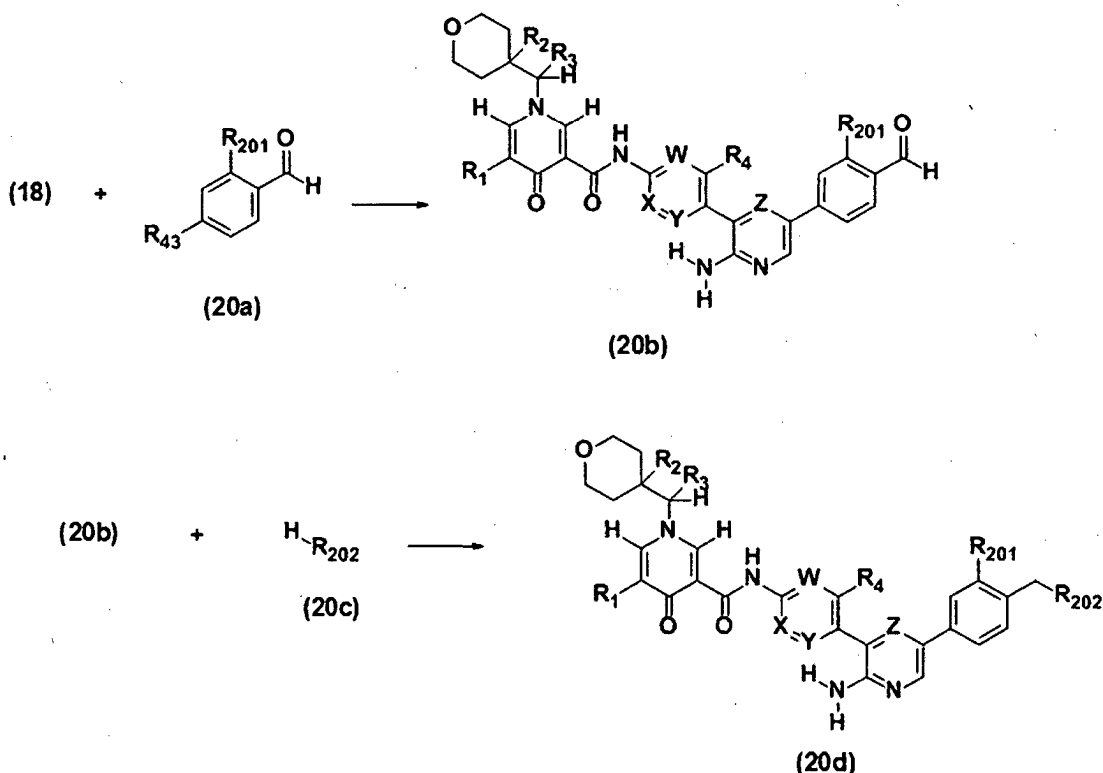
化合物(C-I I)は、市販品であるか、市販品から文献既知の方法で容易に合成できる。化合物〔19〕と市販の、または適宜合成した化合物(C-I I)を用いて〔製造法1〕の化合物(1c)の合成と同様の操作により得ることができる。

また、化合物(11)は製造法20によっても製造することができる。

〔製造法20〕

反応式20

〔化46〕



〔式中、R₁~R₄、R₄₃、W、X、Y、Zは前記と同義である。R₂₀₁は、水素原子もしくはハロゲン基を示す。R₂₀₂は、環を形成していてもよいC₁~C₆アルキルアミノ基もしくは環を形成していてもよいオキシC₁~C₆アルキルアミノ基を示す。化合物(20d)は、化合物(11)に含まれる。〕

化合物(20b)の合成

化合物(18)と市販の、または適宜合成した化合物(20a)を用いて〔製造法1〕の化合物(1c)の合成と同様の操作により得ることができる。

化合物(20d)の合成

化合物(20b)を還元剤存在下、市販の、または適宜合成した化合物(20c)を反応させることで得ることができる。用いる還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等、を挙げることができる。用いる溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N、N-ジメチルホルム

アミド、塩化メチレン、酢酸等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常-78℃から100℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、0℃から100℃までの範囲である。

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の有用である。

特に、本発明の化合物はAxl阻害特異性が高く、網膜毒性も引き起こさないため、より安全に使用することができる。

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。

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。

さらに、Axlは、免疫 (非特許文献 1 2)、血小板機能 (非特許文献 1 3)、精子形成 (非特許文献 1 4)、血管石灰化 (非特許文献 1 5)、(非特許文献 1 6) 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 1 7) 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。

本発明の化合物は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、卵巢癌、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、卵巢癌、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Axlとの関係については、増殖阻害、転移・運動 (migration)・浸潤 (invasion) 阻害、薬剤耐性解除の観点から各種報告がなされている。

Axl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Axlの発現やAxl/Gas6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 14, 130 (2008))。AxlのshRNA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 68, 1905 (2008))。これらの報告から、Axl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。

一方で、Axlのドミナントネガティブ変異体が細胞の運動 (migration) および浸潤 (invasion) を阻害したことが報告されている (Zhang et al., Cancer Res 68, 1905 (2008), Vajkoczy et al., PNAS 103, 5799 (2006), Holland et al., Cancer Res 65, 9294 (2005))。Axl-shRNAがin vivoで転移を抑制したことが報告されている (Li et al., oncogene 28, 3442 (2009))。抗Axl抗体、siRNA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 28, 3442 (2009), Ye et al., Oncogene 29, 5254 (2010))。Axlが細胞の浸潤 (invasion) を促進することが報告されている (Tai et al., Oncogene 27, 4044 (2008))。Axl阻害剤であるR-428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 70, 1544 (2010))。Axl抗体、AxlのshRNAおよびAxl阻害剤NA80xl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 68, 1905 (2008))。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Axl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、Axl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。

また、Axl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 26, 3909 (2007))。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、Axl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 268, 314 (2008))。HER-2陽性乳癌細胞におけるラパチニブ耐性においてAxlの活性化が見られることが報告されている (Liu et al., Cancer Res 69, 6871 (2009))。AxlがPLX 4032 (vemurafenib) 耐性機構に関与することが報告されている (Johannessen et al., Nature 468, 968 (2010))。その他、temozolomide、カルボプラチン、ビンクリスチン耐性にAxlが関与することが報告されている (AK Keeating et al., Mol Cancer Ther 9 (5), 1298 (2010))。これらの報告から、Axl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。

本願のAxl阻害剤は、本願試験例に示すように、erlotinibと併用投与することにより腫瘍のerlotinibに対する耐性化を阻害した。またerlotinib投与によりAxl蛋白質の有意な誘導が観察されたことから、癌の薬剤耐性獲得にAxlが関与していると考えられる。

また、erlotinibに対し耐性をとった腫瘍に対し、本願のAxl阻害剤を併用することにより、erlotinibへの感受性が回復したことから、癌の薬剤耐性の解除にAxl阻害剤が有効であると考えられる。

さらには、Axl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)、Axl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。

化合物のAxl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。

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、 $[^3\text{H}]$ -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。

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。

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、Axl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、本発明の化合物または本発明の化合物を含む組成物を、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。

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。

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。

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。

本発明の化合物は、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。

本発明の化合物は他の抗腫瘍剤と併用して用いてもよい。上記に示したerlotinibのようなチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) のほか、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、他の分子標的薬、その他の抗腫瘍剤等が挙げられる。

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、ディブプロモマンニトールもしくはディブプ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。

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。

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A₃またはアクチノマイシンD等が挙げられる。

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アルカロイド類、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ポドフィロトキシン類が挙げられる。

BRM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。

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、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、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。

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。

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、チバンチニブ等が挙げられる。

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。

本発明には、本発明化合物又はその塩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。

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、その塩又はそれらの溶媒和物の使用も含まれる。

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である。

実施例

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-0- (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-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

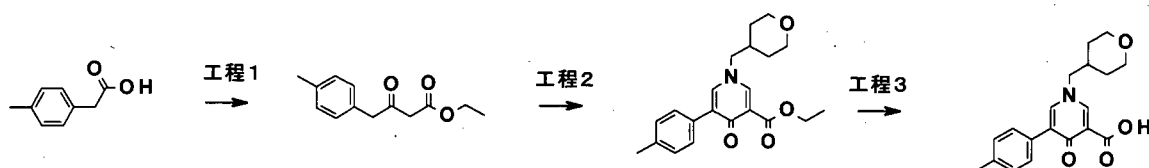
DMAP: 4-ジメチルアミノピリジン

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

(中間体 1 a) 5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[化 47]



(工程 1) 4-(4-メチルフェニル)-3-オキソブタン酸エチル

(4-メチルフェニル) 酢酸 75.0g (499mmol) をテトラヒドロフラン 1.00L に溶解し、カルボニルジイミダゾール 105g (649mmol) を加え室温で 40 分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルエステル カリウム塩 111g (649mmol)、無水塩化マグネシウム 57.1g (599mmol) を加え、60℃ で 6 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル 2.00L を加え、1 規定塩酸 1.00L で洗浄した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物質を減圧下トルエン共沸させ、標記化合物 86.8g (収率 78.8%) を油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (4.7.18-7.07 (4H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.78 (2H, s), 3.43 (2H, s), 2.33 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.5 Hz).

MS (ESI) m/z : 221 [(M+H)⁺].

(工程 2) 5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-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

4-(4-メチルフェニル)-3-オキソブタン酸エチル 43.0g (195mmol) をトルエン 390ml に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 130ml (976mmol) を加え、ディーンスタークにより生成したメタノールをトラップしながら、100℃ で 5 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残渣をエタノール 390ml に溶解し、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメタナミン 26.0ml (215mmol) を加え、60℃ で 9 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (昭光サイエンティフィック社、溶出溶媒; ジクロロメタン/酢酸エチル = 75/25 ~ 20/80) を用いて精製し、標記化合物 36.9g (収率 53.2%) をカラメル状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.02 (2H, dd, J = 11.5, 4.0 Hz), 3.74 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.38 (2H, td, J = 11.5, 2.0 Hz), 2.08-2.00 (1H, m), 1.63-1.56 (2H, m), 1.35-1.42 (5H, m).

MS (APCI) m/z : 356 [(M+H)⁺].

(工程 3) 5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

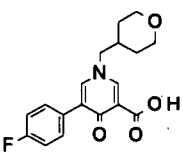
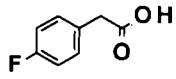
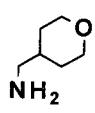
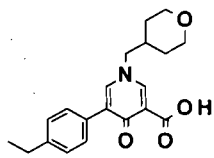
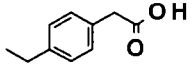
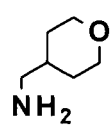
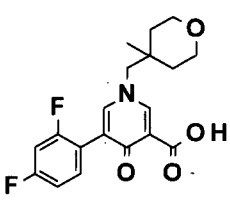
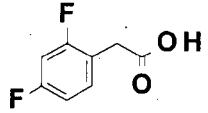
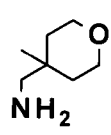
5 5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピ
ラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル3
6.9g (104mmol) をメタノール519mlに溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液311m
l (311mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1
規定塩酸400mlを加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウ
ムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールでスラリー洗浄
し、標記化合物31.6g (収率92.9%) を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz),
7.48 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.03 (2H, dd, J =
10 11.3, 4.0 Hz), 3.89 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.38 (2H, t, J = 11.3 Hz), 2.
40 (3H, s), 2.16-2.04 (1H, m), 1.62-1.53 (3H, m), 1.49-1.37 (2H, m).

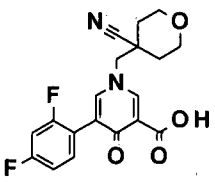
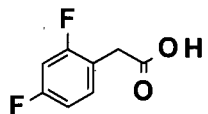
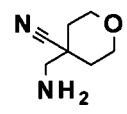
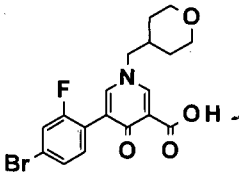
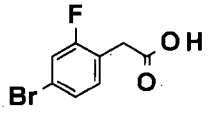
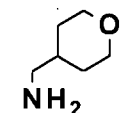
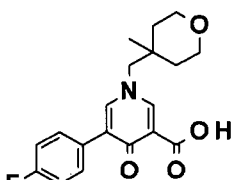
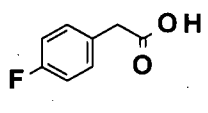
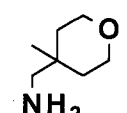
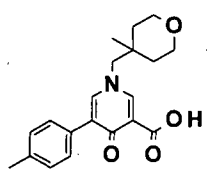
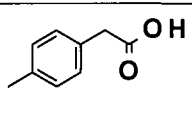
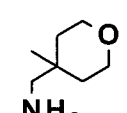
MS (APCI) m/z : 328 [(M+H)⁺].

同様にして対応する出発原料AおよびBから表1の中間体を合成した。

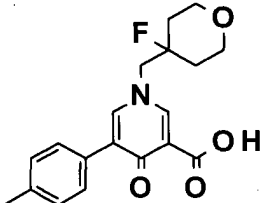
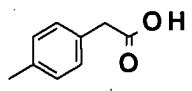
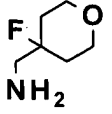
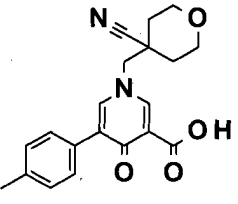
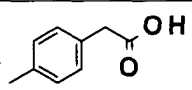
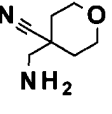
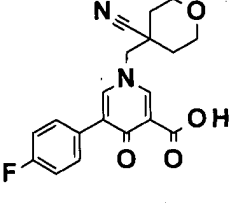
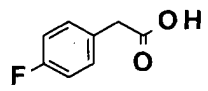
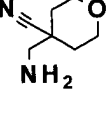
[表 1 - 1]

中間体番号	中間体構造式 中間体機器データ	出発原料A 構造式	出発原料B 構造式
中間体1b	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 8.78 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.76-7.72 (2H, m), 7.34-7.28 (2H, m), 4.14 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.85 (2H, dd, J = 11.5, 3.0 Hz), 3.28-3.21 (2H, m), 2.17-2.06 (1H, m), 1.46-1.40 (2H, m), 1.35-1.23 (2H, m). MS (ESI) m/z : 332 [(M+H)⁺]</p>		
中間体1c	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.03 (2H, dd, J = 11.5, 4.0 Hz), 3.90 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.38 (2H, td, J = 11.5, 2.0 Hz), 2.70 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.16-2.04 (1H, m), 1.61-1.55 (2H, m), 1.49-1.37 (2H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.5 Hz). MS (APCI) m/z : 342 [(M+H)⁺].</p>		
中間体1d	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 8.73 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.55 (1H, td, J = 8.5, 7.3 Hz), 7.40 (1H, td, J = 10.0, 2.4 Hz), 7.22 (1H, td, J = 8.2, 2.4 Hz), 4.15 (2H, d, J = 9.7 Hz), 3.75-3.66 (2H, m), 3.55-3.45 (2H, m), 3.34 (1H, s), 1.60-1.49 (2H, m), 1.27-1.19 (2H, m), 1.02 (3H, s). MS (ESI) m/z : 364 [(M+H)⁺]</p>		

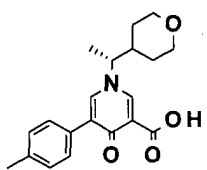
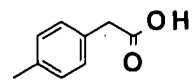
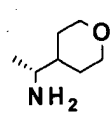
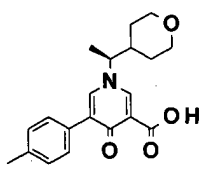
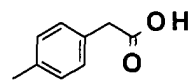
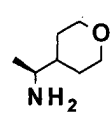
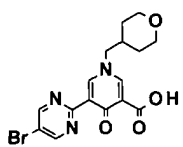
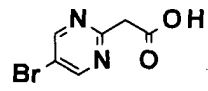
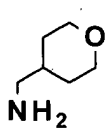
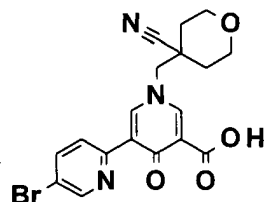
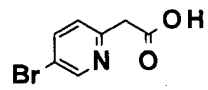
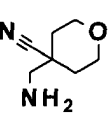
[表 1 - 2]

中間体 1e	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57-7.49 (1H, m), 7.41 (1H, td, J = 10.0, 2.4 Hz), 7.24 (1H, t, J = 8.5, 2.4 Hz), 4.59 (2H, s), 3.99-3.91 (2H, m), 3.50-3.39 (2H, m), 3.34 (1H, s), 1.84-1.76 (4H, m). MS (ESI) m/z : 375 [(M+H)⁺]</p>		
中間体 1f	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 9.7, 1.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.49-7.45 (1H, m), 4.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.85 (2H, dd, J = 11.5, 3.0 Hz), 3.25 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.11-2.05 (1H, m), 1.44 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.33-1.23 (2H, m). MS (APCI) m/z : 410 [(M+H)⁺].</p>		
中間体 1g	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59-7.51 (3H, m), 7.17 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.89-3.83 (4H, m), 3.63 (2H, td, J = 11.7, 2.0 Hz), 1.67 (2H, td, J = 12.7, 5.0 Hz), 1.36 (2H, d, J = 13.7 Hz), 1.16 (3H, s). MS (APCI) m/z : 346 [(M+H)⁺].</p>		
中間体 1h	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.41 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.0 Hz), 3.89-3.81 (4H, m), 3.63 (2H, t, J = 11.0 Hz), 2.41 (3H, s), 1.70-1.61 (2H, m), 1.39-1.32 (2H, m), 1.15 (3H, s). MS (APCI) m/z : 342 [(M+H)⁺].</p>		

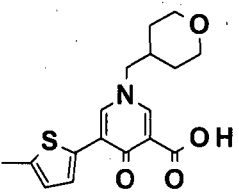
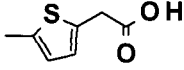
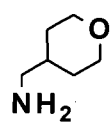
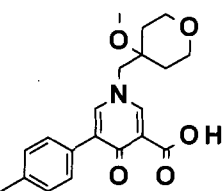
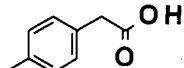
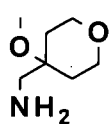
[表 1-3]

中間体 1i	 <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 8.47 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.13 (2H, d, $J = 21.0$ Hz), 3.92 (2H, dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz), 3.70 (2H, td, $J = 12.0, 3.0$ Hz), 2.40 (3H, s), 1.92-1.65 (4H, m). MS (APCI) m/z: 346 [(M+H)$^+$].</p>		
中間体 1j	 <p>$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ: 8.82 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.61 (2H, s), 3.99-3.91 (2H, m), 3.48-3.39 (2H, m), 3.34 (1H, s), 2.36 (3H, s), 1.87-1.74 (4H, m). MS (ESI) m/z: 353 [(M+H)$^+$].</p>		
中間体 1k	 <p>$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ: 8.85 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.74-7.67 (2H, m), 7.38-7.30 (2H, m), 4.61 (2H, s), 3.99-3.91 (2H, m), 3.48-3.39 (2H, m), 3.34 (1H, s), 1.87-1.75 (4H, m). MS (ESI) m/z: 357 [(M+H)$^+$].</p>		

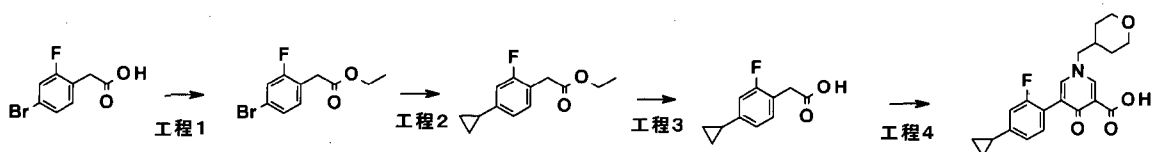
[表 1-4]

中間体 11	<p>R-isoMer</p>  <p>MS (ESI) m/z : 342 $[(M+H)^+]$.</p>		
中間体 1m	<p>S-isoMer</p>  <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.49 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.07 (1H, dd, $J = 11.8, 3.9$ Hz), 4.00-3.94 (1H, m), 3.83-3.74 (1H, m), 3.35 (2H, tdd, $J = 23.9, 12.1, 2.2$ Hz), 2.41 (3H, s), 1.97-1.88 (1H, m), 1.75 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 1.62 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.49-1.22 (4H, m).</p> <p>MS (ESI) m/z : 342 $[(M+H)^+]$.</p>		
中間体 1n	 <p>$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.15-9.13 (2H, m), 8.84 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.18 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.88-3.81 (2H, m), 3.28-3.19 (3H, m), 2.12-1.99 (1H, m), 1.47-1.39 (2H, m), 1.34-1.22 (2H, m).</p> <p>MS (ESI) m/z : 394 $[(M+H)^+]$.</p>		
中間体 1o	 <p>$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.97 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.88 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.82 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 4.73 (2H, s), 3.97-3.92 (2H, m), 3.46-3.39 (2H, m), 1.86-1.76 (4H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z : 418 $[(M+H)^+]$.</p>		

[表 1 - 5]

<p>中間体 1p</p>	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.45 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.80-6.79 (1H, m), 4.03 (2H, dd, J = 11.8, 3.9 Hz), 3.92 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.38 (2H, td, J = 11.8, 1.8 Hz), 2.54 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.60-1.56 (2H, m), 1.48-1.38 (2H, m). MS (APCI) m/z: 334 [(M+H)⁺].</p>		
<p>中間体 1q</p>	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.40-8.38 (1H, m), 7.54-7.52 (1H, m), 7.47 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.00 (2H, s), 3.82-3.77 (2H, m), 3.71-3.65 (2H, m), 3.37 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.70-1.57 (4H, m). MS (APCI) m/z: 358 [(M+H)⁺].</p>		

- 5 (中間体 2) 5-(4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸
[化 48]



- 10 (工程 1) (4-ブロモ-2-フルオロフェニル) 酢酸エチル
(4-ブロモ-2-フルオロフェニル) 酢酸 2.00g (8.58mmol) の塩化メチレン 40.0mL 溶液に、エタノール 0.969mL (0.791g, 17.2mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 0.105g (0.858mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDAC·HCl) 1.97g (10.3mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。
- 15 反応液に 1 規定塩酸を加え、塩化メチレンで 3 回抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社、n-ヘキサン

／酢酸エチル＝(100/0~87/13)で精製することで標記化合物1.96g(収率87.5%)を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.27-7.24 (2H, m), 7.18-7.14 (1H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.62 (2H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz).

5

(工程2) (4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)酢酸エチル

工程1で合成した(4-ブromo-2-フルオロフェニル)酢酸エチル1.95g(7.47mmol)のトルエン30.0mL懸濁液に、シクロプロピルボロン酸0.962g(11.2mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン0.419g(1.49mmol)、リン酸三カリウム5.55g(26.1mmol)、水6.00mLを加え、窒素置換後、酢酸パラジウム(II)0.168g(0.747mmol)を加え、100℃で2時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、n-ヘキサン／酢酸エチル＝100/0~87/13)で精製し、さらにアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、n-ヘキサン／酢酸エチル＝100/0~87/13)で精製することで標記化合物1.59g(収率95.8%)を油状物として得た。

10

15

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.12 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.84-6.82 (1H, m), 6.76-6.72 (1H, m), 4.16 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.61 (2H, s), 1.90-1.83 (1H, m), 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.00-0.95 (2H, m), 0.70-0.66 (2H, m).

20

MS (APCI) m/z: 223 [(M+H)⁺].

(工程3) (4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)酢酸

工程2で合成した(4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)酢酸エチル1.59g(7.15mmol)のテトラヒドロフラン30.0mL溶液に、メタノール15.0mLと1mol/L水酸化ナトリウム水溶液14.3mL(14.3mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。有機溶媒を減圧留去後、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に1規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮することで標記化合物1.36g(7.00mmol)を固体として得た。

25

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.11 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 11.2, 1.8 Hz), 3.65 (2H, s), 1.90-1.83 (1H, m), 1.00-0.95 (2H, m), 0.70-0.66 (2H, m).

(工程4) 5-(4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

35

中間体1aの工程1の(4-メチルフェニル)酢酸の代わりに(4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)酢酸を用いて、以降、中間体1aの工程1から工程3までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

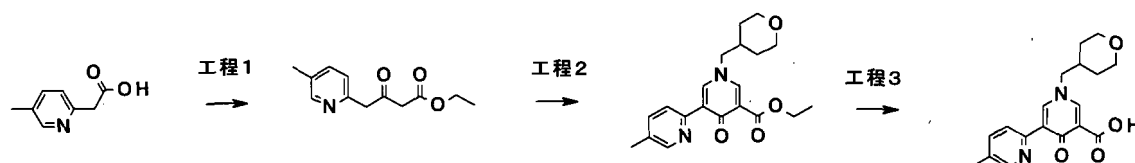
40

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.34 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.03-6.99 (2H, m), 4.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.85 (2H, dd, J = 11.2, 3.3 Hz), 3.24 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.12-1.97 (2H, m),

1.43 (2H, br d, $J = 10.9$ Hz), 1.33-1.22 (2H, m), 1.04-0.99 (2H, m), 0.77-0.73 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 372 $[(M+H)^+]$.

- 5 (中間体3) 5-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1', 4'-ジヒドロ-2, 3'-ビピリジン-5'-カルボン酸
[化49]



- 10 (工程1) 4-(5-メチルピリジン-2-イル)-3-オキソブタン酸エチル (5-メチルピリジン-2-イル) 酢酸0.500g (3.31mmol) のテトラヒドロフラン15.0mL溶液に、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール0.805g (4.96mmol) を加え、室温で2時間半撹拌した。別の反応容器にマロン酸モノエチルカリウム1.69g (9.92mmol) と塩化マグネシウム0.945g (9.92mmol) をテトラヒドロフラン25.0mLに懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン2.38mL (1.74g, 17.2mmol) を加え、室温で2時間半撹拌後、再び氷冷し、上記で調整した活性エステルの溶液を加え室温で終夜撹拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで5回抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社、溶出溶媒; n-ヘキサン/酢酸エチル=57/43~36/64) で精製することで標記化合物0.634g (収率86.6%) を油状物として得た。

MS (APCI) m/z : 222 $[(M+H)^+]$.

- 25 (工程2、3) 5-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1', 4'-ジヒドロ-2, 3'-ビピリジン-5'-カルボン酸

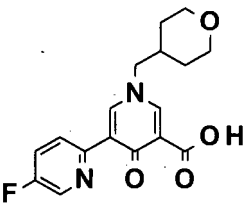
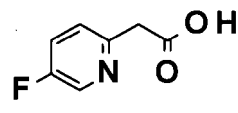
中間体1aの工程2の4-(4-メチルフェニル)-3-オキソブタン酸エチルの代わりに4-(5-メチルピリジン-2-イル)-3-オキソブタン酸エチルを用いて、中間体1aの工程2から工程3までと同様に反応を行い標記化合物を固体として得た。

- 30 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.86 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.80 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.53 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz), 4.24 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.84 (2H, dd, $J = 11.2, 3.3$ Hz), 3.24 (2H, t, $J = 11.2$ Hz), 2.35 (3H, s), 2.11-2.01 (1H, m), 1.44 (2H, br d, $J = 10.9$ Hz), 1.35-1.24 (2H, m).

- 35 MS (APCI) m/z : 329 $[(M+H)^+]$.

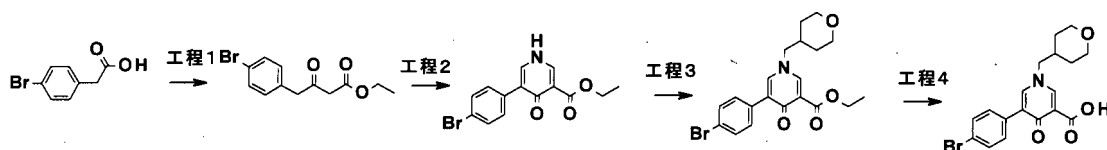
同様にして対応する出発原料から表2の中間体を合成した。

[表 2]

中間体番号	中間体構造式 中間体機器データ	出発原料構造式
中間体 3b	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.83 (2H, q, J = 2.0 Hz), 8.71 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.54 (1H, dd, J = 8.8, 4.6 Hz), 7.86 (1H, td, J = 8.8, 3.0 Hz), 4.24 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.84 (2H, dd, J = 11.2, 3.3 Hz), 3.28-3.21 (2H, m), 2.10-2.02 (1H, m), 1.44 (2H, br d, J = 10.3 Hz), 1.34-1.24 (2H, m). MS (APCI) m/z : 333 [(M+H)⁺].</p>	

(中間体 4 a) 5-(4-ブロモフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

[化 50]



(工程 1) 4-(4-ブロモフェニル)-3-オキソブタン酸エチル
中間体 1 a の工程 1 の (4-メチルフェニル) 酢酸の代わりに 2-(4-ブロモフェニル) 酢酸を用いて、以下同様の操作で反応を行い標記化合物を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.47 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.81 (2H, s), 3.46 (2H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz).

(工程 2) 5-(4-ブロモフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

工程 1 で合成した 4-(4-ブロモフェニル)-3-オキソブタン酸エチル 5.00 g (17.5 mmol) のエタノール 50.0 mL 溶液に、1,3,5-トリアジン 1.56 g (19.3 mmol) とナトリウムエトキシド 1.43 g (21.0 mmol) を加え、85℃で4時間攪拌した。

室温まで放冷後、減圧濃縮し、得られた残渣に1規定塩酸を加え酸性とした後、析出した固体を濾取、固体をアセトンで洗浄、乾燥することで標記化合物の粗精製物3.73gを固体として得た。

MS (APCI) m/z : 322 $[(M+H)^+]$.

(工程3) 5-(4-ブロモフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-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

工程2で合成した5-(4-ブロモフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルの粗精製物0.322gのN,N-ジメチルホルムアミド45.0mL懸濁液に炭酸セシウム0.977g (3.00mmol)を加え、80℃で15分攪拌後、メタンスルホン酸 テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチルエステル0.583g (3.00mmol)を加え、80℃で4時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、溶出溶媒; n-ヘキサン/酢酸エチル=57/43~36/64)で精製することで標記化合物0.234g (2工程収率36.7%)を非晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.59 (4H, s), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.92 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.85 (2H, dd, $J = 10.9, 3.0$ Hz), 3.25 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.09-1.99 (1H, m), 1.43 (2H, br d, $J = 10.9$ Hz), 1.32-1.24 (5H, m).

MS (APCI) m/z : 420 $[(M+H)^+]$.

(工程4) 5-(4-ブロモフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

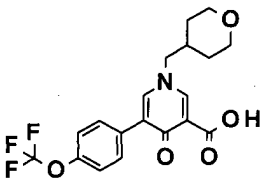
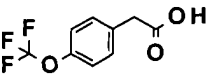
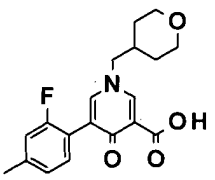
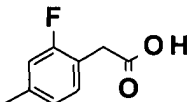
中間体1aの工程3の5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルの代わりに5-(4-ブロモフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルを用いて、以下同様の操作で反応を行い標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.79 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.70-7.65 (4H, m), 4.14 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.85 (2H, dd, $J = 11.2, 3.3$ Hz), 3.24 (2H, t, $J = 11.2$ Hz), 2.16-2.06 (1H, m), 1.43 (2H, br d, $J = 10.9$ Hz), 1.34-1.24 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 392 $[(M+H)^+]$.

同様にして対応する出発原料から表3の中間体を合成した。

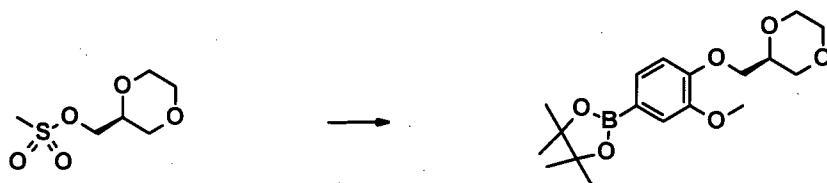
[表 3]

中間体番号	中間体構造式 中間体機器データ	出発原料構造式
中間体 4b	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.80 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.14 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.85 (2H, dd, J = 11.5, 3.0 Hz), 3.28-3.21 (2H, m), 2.17-2.07 (1H, m), 1.44 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.34-1.24 (2H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z : 398 [(M+H)⁺].</p>	
中間体 4c	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.81 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.32 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.16-7.11 (2H, m), 4.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.85 (2H, dd, J = 11.2, 3.3 Hz), 3.25 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.37 (3H, s), 2.12-2.04 (1H, m), 1.43 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.33-1.23 (2H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z : 346 [(M+H)⁺].</p>	

(中間体 5 a)

5 (2S)-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]メチル}-1,4-ジオキサン

[化51]

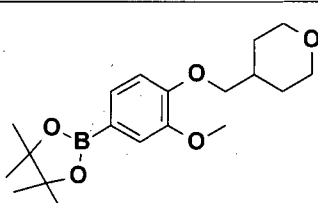
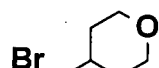


2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール0.500g (1.99mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド (10.0ml)に溶解し、(2S)-1,4-ジオキサン-2-イルメチルメタン
 5 スルホン酸 0.401g (2.04mmol)を加え、90℃にて10時間攪拌した。反応液を室温
 まで冷却し、酢酸エチルと水を加え分液操作をおこなった。有機層を飽和食塩
 水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下にて溶媒を留去し、
 10 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（バイオタージ社、溶出溶媒；ヘ
 キサン／酢酸エチル＝100/0～50/50）により精製し、標記化合物0.451g（収率6
 4.4％）を油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.39 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28 (1H, s), 6.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.09-4.03 (2H, m), 4.00-3.93 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.86-3.63 (4H, m), 3.57-3.50 (1H, m), 1.34 (12H, s).

15 同様にして対応する出発原料から表4の中間体を合成した。

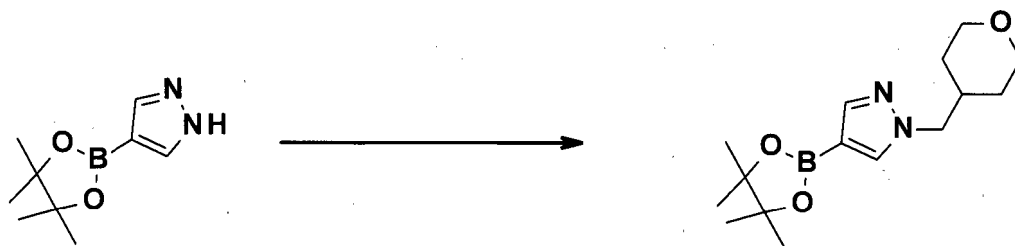
[表4]

中間体番号	中間体構造式 中間体機器データ	出発原料構造式
中間体 5b	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.40 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.29 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.01 (2H, dd, J = 11.2, 3.9 Hz), 3.90-3.87 (5H, m), 3.44 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.23-2.12 (1H, m), 1.80 (2H, br d, J = 12.8 Hz), 1.49-1.38 (2H, m), 1.34 (12H, s). MS (APCI) m/z: 349 [(M+H)⁺].</p>	

(中間体6) 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-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

) - 1H-ピラゾール

[化52]



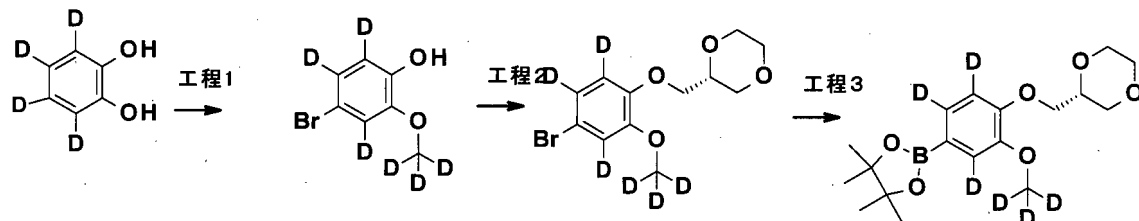
出発原料として、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール、および4-(ブロモメチル)テトラヒドロピランを用いて、中間体5aと同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.79 (1H, s), 7.65 (1H, s), 4.00 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.96 (2H, dd, $J = 11.5, 4.5$ Hz), 3.35 (2H, td, $J = 11.5, 2.0$ Hz), 2.23-2.11 (1H, m), 1.48 (2H, d, $J = 11.5$ Hz), 1.40-1.28 (14H, m).

MS (APCI) m/z : 293 $[(M+H)^+]$.

(中間体7) (2R)-2-[(2-[($^2\text{H}_3$)メチルオキシ]-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)($^2\text{H}_3$)フェニル]オキシ)メチル]-1,4-ジオキサン

[化53]



(工程1) 4-ブロモ-2,3,5-トリデユウテリオ-6-(トリデユウテリオメトキシ)フェノール

4-ブロモ-2-[($^2\text{H}_3$)メチルオキシ]($^2\text{H}_3$)フェノール

($^2\text{H}_4$)ベンゼン-1,2-ジオール12.0g (105mmol)をジクロロメタン105mlに懸濁させ、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン9.53ml (105mmol)、p-トルエンスルホン酸ピリジン塩396mg (1.58mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、10分攪拌した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた油状物質をアセトン207mlに溶解し、炭酸カリウム45.8g (330mmol)、トリデユウテリオ沃化メチル14.4ml (228mmol)を加え、窒素気流下40℃で24時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却したのち、キリヤマろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣にヘキサンを加え、再度キリヤマろ過したのち、ろ液を減圧下濃縮した。得られた油状物質をエタノール181mlに溶解し、p-トルエンスルホン酸ピリジン塩341mg (1.36mmol)を加え、65℃で3時間加熱攪拌した。室温まで冷却したのち、

減圧下濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド90.0mlに溶解し、N-ブロモスクシンイミド16.1g (90.6mmol)を、氷冷下で少量ずつ加え、氷冷下で1時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル500mlを加えたのち、8.85mol/Lチオ硫酸ナトリウム水溶液50mlを加え、反応を停止させた。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（昭光サイエンティフィック社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝90/10～55/45）を用いて精製し、標記化合物6.97g（収率28.3%）を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.57 (1H, s).

MS (CI) m/z : 207 $[(\text{M}-\text{H})^+]$.

（工程2）（2R）-2-[({4-ブromo-2-[($^2\text{H}_3$)メチルオキシ] ($^2\text{H}_3$)フェニル} オキシ)メチル]-1, 4-ジオキサン

4-ブromo-2-[($^2\text{H}_3$)メチルオキシ] ($^2\text{H}_3$)フェノール2.00g (9.57mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド48.0mlに溶解し、炭酸カリウム

2.64g (19.1mmol)、(2R)-1, 4-ジオキサン-2-イルメチル メタンスルホン酸1.88g (9.57mmol)を加え90℃で4時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルを加え不溶物をろ去した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（昭光サイエンティフィック社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝100/0～70/30）を用いて精製し、標記化合物1.75g（収率59.2%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.06-3.48 (9H, m).

MS (APCI) m/z : 309 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

（工程3）（2R）-2-[({2-[($^2\text{H}_3$)メチルオキシ]-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) ($^2\text{H}_3$)フェニル} オキシ)メチル]-1, 4-ジオキサン

(2R)-2-[({4-ブromo-2-[($^2\text{H}_3$)メチルオキシ] ($^2\text{H}_3$)フェニル} オキシ)メチル]-1, 4-ジオキサン800mg (2.59mmol)をトルエン

5.20mlに懸濁し、1, 3-ビス（ジフェニルフォスフィノ）プロパン]塩化ニッケル(II) 140mg (259 μmol)、1, 3-ビス（ジフェニルフォスフィノ）プロパン107mg (0.259mmol)、ピナコールホウ素0.744ml (5.17mmol)、トリエチルアミン1.10ml (7.76mmol)を加え、窒素気流下100℃で16時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈したのち不溶物をセライトによりろ去した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（昭光サイエンティフィック社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝100/0～85/15）を用いて精製し、標記化合物840mg (91.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.15-4.02 (2H, m), 4.00-3.93 (2H, m), 3.87-3.62 (4H, m), 3.57-3.49 (1H, m), 1.34 (12H, s).

MS (ESI) m/z : 357 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

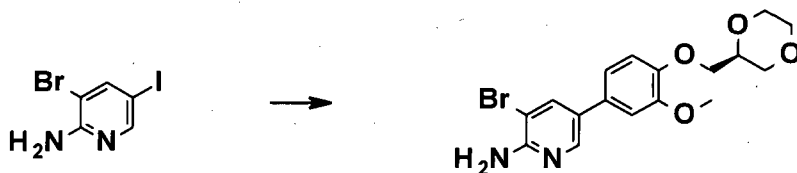
（中間体8）

3-(4-アミノフェニル)-5-{4-[(2S)-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
[化54]



- 5 特許 (W02013/115280 A1) 記載の方法で合成した 3-(4-アミノフェニル)-5-ブromoピリジン-2-アミン 0.510g (1.93mmol) を 1,4-ジオキサン (5.00ml) に溶解し、水 (1.00ml)、(2S)-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]メチル}-1,4-ジオキサン 0.451g (1.29mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.0744g (0.0644mmol)、及び炭酸カリウム 0.356g (2.58mmol) を加え、窒素雰囲気下、100℃にて5時間攪拌した。反応液にジクロロメタンと水を加えて分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒; 酢酸エチル/メタノール=99/1~90/10)
- 10)を用いて精製し、標記化合物 0.139g (収率26.5%) を油状物質として得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.24-8.22 (1H, m), 7.53-7.51 (1H, m), 7.32-7.27 (2H, m), 7.07-6.99 (2H, m), 6.98-6.93 (1H, m), 6.81-6.76 (2H, m), 4.62-4.58 (2H, m), 4.14-4.01 (3H, m), 4.01-3.93 (3H, m), 3.92-3.63 (7H, m), 3.59-3.50 (1H, m).
- 15 MS (ESI) m/z : 408 [(M+H)⁺]
- 20

(中間体 9a) 3-ブromo-5-ヨードピリジン-2-アミン 0.533g (1.79mmol)、(2S)-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]メチル}-1,4-ジオキサン 0.625g (1.79mmol)、炭酸ナトリウム 0.378g (3.57mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.103g (0.0892mmol) に 1,4-ジオキサン 9.00mL と水 1.80mL を加え、窒素雰囲気下、90℃で7時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水を加え、塩化メチレンで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、溶出溶媒; クロロホルム/酢酸エチル=59/41~38/62)で精



- 25 3-ブromo-5-ヨードピリジン-2-アミン 0.533g (1.79mmol)、(2S)-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]メチル}-1,4-ジオキサン 0.625g (1.79mmol)、炭酸ナトリウム 0.378g (3.57mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.103g (0.0892mmol) に 1,4-ジオキサン 9.00mL と水 1.80mL を加え、窒素雰囲気下、90℃で7時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水を加え、塩化メチレンで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、溶出溶媒; クロロホルム/酢酸エチル=59/41~38/62)で精
- 30

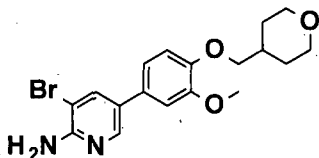
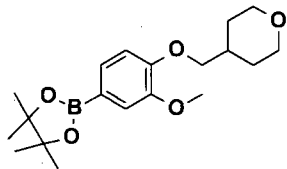
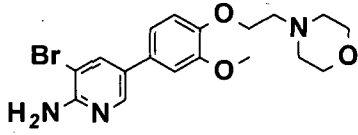
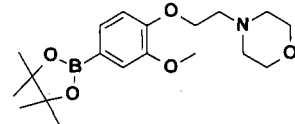
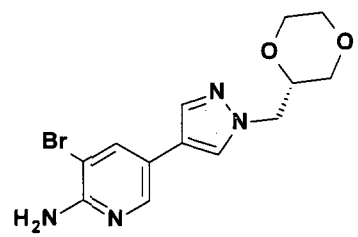
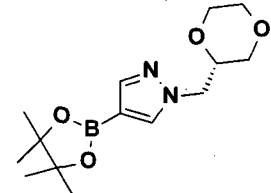
製することで標記化合物0.388g (収率55.0%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 8.28 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.4$ Hz),
7.17 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.99 (1H,
d, $J = 8.5$ Hz), 6.28 (2H, s), 3.98-3.74 (8H, m), 3.69-3.60 (2H, m), 3.
52-3.46 (1H, m), 3.42-3.36 (1H, m).

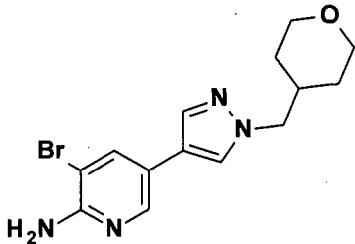
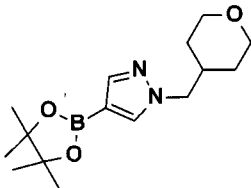
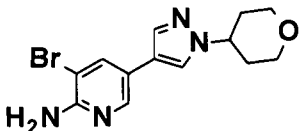
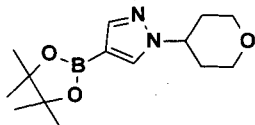
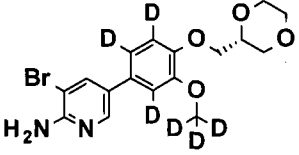
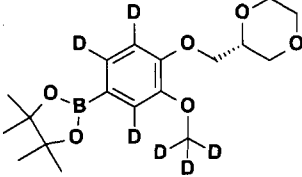
MS (APCI) m/z : 395 $[(M+H)^+]$.

同様にして対応する出発原料から表5の中間体を合成した。

[表 5 - 1]

中間体番号	中間体構造式 中間体機器データ	出発原料構造式
中間体 9b	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.02-6.97 (2H, m), 6.92 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.94 (2H, s), 4.03 (2H, dd, J = 11.8, 3.3 Hz), 3.92 (3H, s), 3.89 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.46 (2H, td, J = 11.8, 1.8 Hz), 2.23-2.12 (1H, m), 1.82 (2H, br d, J = 12.8 Hz), 1.51-1.40 (2H, m). MS (APCI) m/z : 393 [(M+H)⁺].</p>	
中間体 9c	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.02-6.94 (3H, m), 4.94 (2H, s), 4.19 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.92 (3H, s), 3.76-3.73 (4H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.62-2.60 (4H, m). MS (APCI) m/z : 408 [(M+H)⁺].</p>	
中間体 9d	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.67 (1H, s), 7.62 (1H, s), 4.90 (2H, br s), 4.18-4.15 (2H, m), 4.01-3.97 (1H, m), 3.84-3.69 (4H, m), 3.60 (1H, dd, J = 11.0, 3.0 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 11.0, 9.0 Hz), 1.24 (9H, s). MS (APCI) m/z : 339 [(M+H)⁺].</p>	

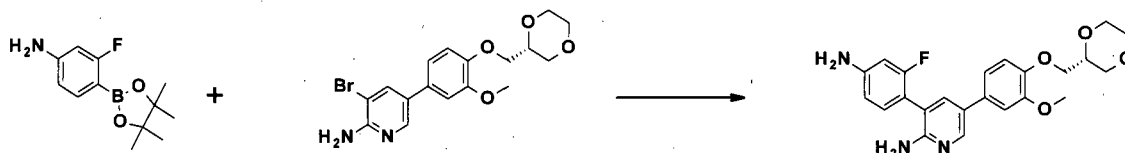
[表 5 - 2]

中間体 9e	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.15 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.67 (1H, s), 7.52 (1H, s), 4.91 (2H, br s), 4.03-3.95 (4H, m), 3.38 (2H, td, J = 12.0, 2.0 Hz), 2.24-2.13 (1H, m), 1.53 (2H, d, J = 12.0 Hz), 1.44-1.33 (2H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z : 337 [(M+H)⁺].</p>	
中間体 9f	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.16 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68 (1H, s), 7.60 (1H, s), 4.89 (1H, br s), 4.42-4.33 (1H, m), 4.16-4.10 (2H, m), 3.56 (2H, td, J = 11.5, 3.5 Hz), 2.17-2.04 (4H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z : 323 [(M+H)⁺].</p>	
中間体 9g	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.22 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.95 (2H, s), 4.16-4.16 (4H, m), 3.89-3.64 (4H, m), 3.59-3.51 (1H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z : 401 [(M+H)⁺].</p>	

(中間体 10 a)

3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-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

[化 56]



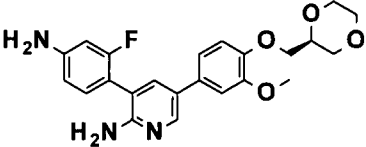
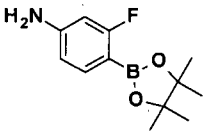
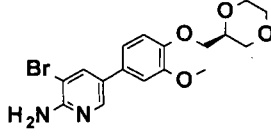
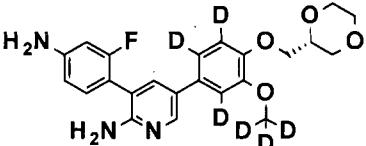
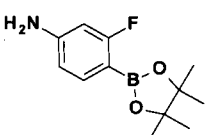
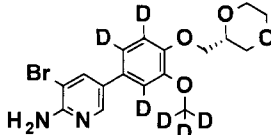
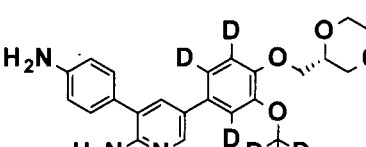
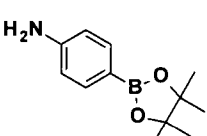
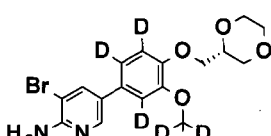
出発原料として、3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン、特許(W02013/115280 A1)記載の方法で合成した3-ブromo-5-[4-[(2R)-1,4-ジオキサン-2-イルメトキシ]-3-メトキシフェニル]ピリジン-2-アミンを用いて、溶媒として1,4-ジオキサンおよび水を用いて、触媒としてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を用いて、塩基として炭酸カリウムを用いて、反応温度100℃で5時間加熱攪拌し中間体8と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.06-7.01 (2H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 6.51 (1H, dd, J = 11.5, 2.4 Hz), 4.52 (2H, br s), 4.13-3.52 (12H, m).

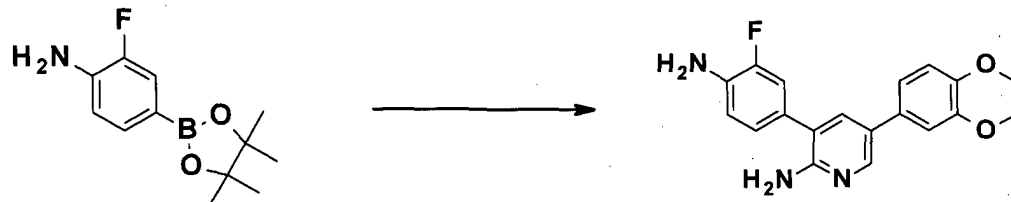
MS (APCI) m/z : 426 [(M+H)⁺].

同様にして対応する出発原料AおよびBから表6の中間体を合成した。

[表 6]

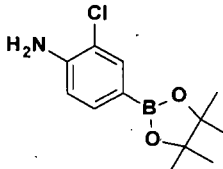
中間 体番 号	中間体構造式 中間体機器データ	出発原料A 構造式	出発原料B 構造式
中間 体 10b	 <p>$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ: 8.23 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.09-6.97 (3H, m), 6.49-6.40 (2H, m), 5.55 (2H, s), 5.48 (2H, s), 3.97-3.75 (8H, m), 3.69-3.59 (2H, m), 3.52-3.46 (1H, m), 3.42-3.37 (1H, m). MS (APCI) m/z: 426 [(M+H)$^+$].</p>		
中間 体 10c	 <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 8.27 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.16 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.57-6.48 (2H, m), 4.52 (2H, s), 4.16-3.49 (9H, m). MS (APCI) m/z: 432 [(M+H)$^+$].</p>		
中間 体 10d	 <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 8.23 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.30 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.79 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.60 (2H, br s), 4.15-3.51 (9H, m). MS (APCI) m/z: 414 [(M+H)$^+$].</p>		

(中間体 11 a) 3-(4-アミノ-3-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
[化 57]



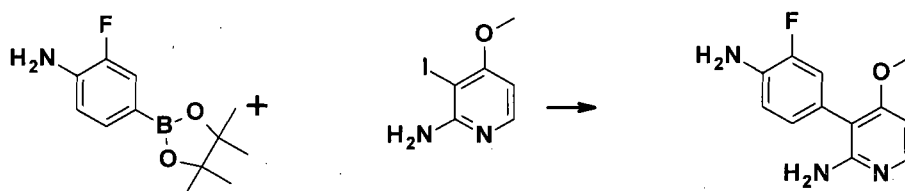
- 5 特許 (W02013/115280 A1) 記載の方法で合成した 3-ブromo-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-アミン 1.30g (4.20mmol)、2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン 1.20g (5.06mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン錯体(1:1) 0.340g (0.416mmol)、炭酸セシウム 4.10g (12.6mmol) に 1,4-ジオキサン 25.0mL と水 5.00mL を加え、80℃ で 5 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水と塩化メチレンを加え、不溶物をセライト濾過で濾去し、濾液を塩化メチレンで 3 回抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、クロロホルム/酢酸エチル=50/50~0/100)で精製後、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、n-ヘキサン/酢酸エチル=25/75~0/100→酢酸エチル/メタノール=100/0~90/10)で精製した。減圧濃縮後、得られた固体をジエチルエーテルに懸濁、濾取、乾燥することで標記化合物 0.928g (収率 65.1%) を固体として得た。
- 20 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.18-7.11 (3H, m), 7.06 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.87-6.83 (1H, m), 5.61 (2H, s), 5.30 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.77 (3H, s).
- MS (APCI) m/z: 340 [(M+H)⁺].
- 25 同様にして対応する出発原料から表 7 の中間体を合成した。

[表 7]

中間体番号	中間体構造式 中間体機器データ	出発原料構造式
中間体 11b	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.87 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.60-4.55 (2H, m), 4.20-4.16 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z : 356 [(M+H)⁺].</p>	

(中間体 12a) 3-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-4-メトキシ
ピリジン-2-アミン

5 [化 58]



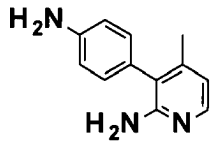
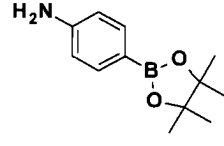
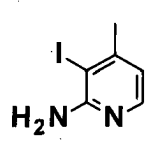
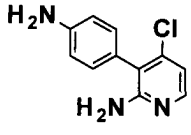
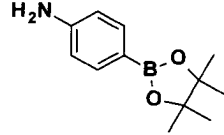
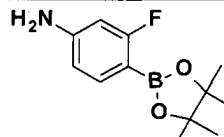
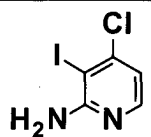
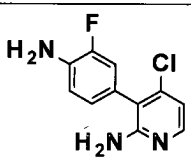
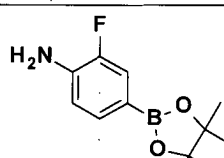
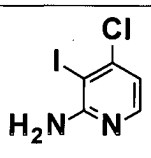
3-ヨード-4-メトキシピリジン-2-アミン0.500g (2.00mmol)、2-フル
 ルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラ
 ン-2-イル)アニリン0.498g (2.10mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフ
 10 ィン)パラジウム(0)0.231g (0.200mmol)、炭酸ナトリウム0.636g (6.00mmol)
 に1,4-ジオキサン10.0mLと水2.00mLを加え、窒素雰囲気下、80℃で12時間
 攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有
 機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮
 15 後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、酢酸エチル/メタノール=100/0~90/10)で精製後、アミノシリカゲルカラムクロマト
 グラフィー(山善社、酢酸エチル/メタノール=100/0~90/10)で精製すること
 で標記化合物0.177g(収率38.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 7.83 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.65-7.53 (1H, m), 6.83-6.72 (3H, m), 6.39 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.18 (2H, s), 5.10 (2H, s), 3.65 (3H, s).

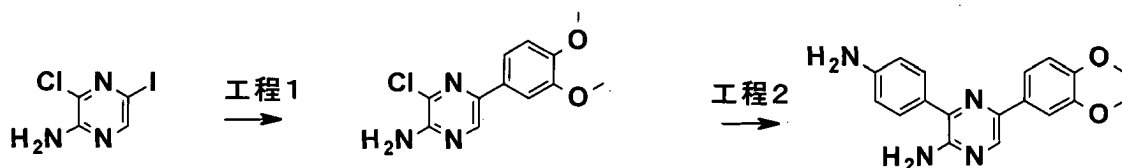
MS (APCI) m/z : 234 [$(M+H)^+$].

- 5 同様にして対応する出発原料AおよびBから表8の中間体を合成した。

[表 8]

中間体 番号	中間体構造式 中間体機器データ	出発原料A 構造式	出発原料B 構造式
中間体 12b	 <p>$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ: 7.74 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.65 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.18 (2H, s), 4.95 (2H, s), 1.91 (3H, s). MS (APCI) m/z: 200 $[(M+H)^+]$.</p>		
中間体 12c	 <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 7.90 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.12–7.08 (2H, m), 6.81–6.75 (3H, m), 4.49 (2H, br s), 3.81 (2H, br s). MS (ESI) m/z: 220 $[(M+H)^+]$.</p>		
中間体 12d	 <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 7.95 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.04 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.59–6.48 (2H, m), 4.50 (2H, br s), 3.94 (2H, br s). MS (ESI) m/z: 238 $[(M+H)^+]$.</p>		
中間体 12e	 <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 7.92 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.99–6.95 (1H, m), 6.92–6.85 (2H, m), 6.77 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.49 (2H, br s), 3.88 (2H, br s). MS (ESI) m/z: 238 $[(M+H)^+]$.</p>		

(中間体 13) 3-(4-アミノフェニル)-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラジン-2-アミン
[化59]



5

(工程 1) 3-クロロ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラジン-2-アミン

特許 (W02011/110545 A1) 記載の方法に従い合成した 3-クロロ-5-ヨードピラジン-2-アミン 0.510g (2.00mmol)、(3,4-ジメトキシフェニル)ボロン酸 0.363g (2.00mmol)、[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 ジクロロメタン錯体 (1:1) 0.163g (0.200mmol)、炭酸セシウム 1.30g (4.00mmol) に、1,4-ジオキサン 7.50mL と水 2.50mL を加え、80℃ で 4 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水を加え、塩化メチレンで 3 回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社、クロロホルム/酢酸エチル=100/0~90/10) で精製し、さらに、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社、n-ヘキサン/酢酸エチル=25/75~0/100) で精製することで標記化合物 0.412g (収率 77.7%) を固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.57 (1H, s), 7.47-7.45 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.85 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.79 (3H, s).
MS (APCI) m/z: 266 [(M+H)⁺].

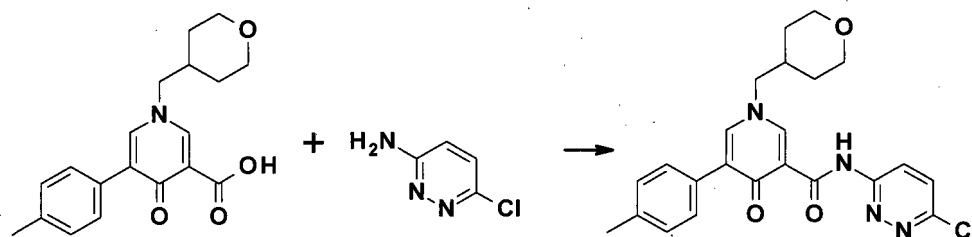
(工程 2) 3-(4-アミノフェニル)-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラジン-2-アミン

工程 1 で合成した 3-クロロ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラジン-2-アミン 0.0800g (0.301mmol)、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 0.0990g (0.452mmol)、[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 ジクロロメタン錯体 (1:1) 0.0246g (0.030mmol)、炭酸セシウム 0.294g (0.903mmol) に、1,4-ジオキサン 2.00mL と水 0.200mL を加え、100℃ で 4 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水を加え、塩化メチレンで 3 回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社、酢酸エチルのみ) で精製することで標記化合物 0.0940g (収率 96.8%) を非晶性固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.39 (1H, s), 7.54-7.50 (4H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.00 (2H, s), 5.44 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.79 (3H, s).
MS (APCI) m/z: 323 [(M+H)⁺].

(中間体 14a) N-(6-クロロピリダジン-3-イル)-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[化60]



5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

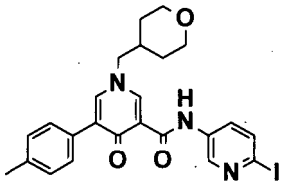
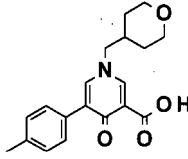
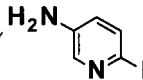
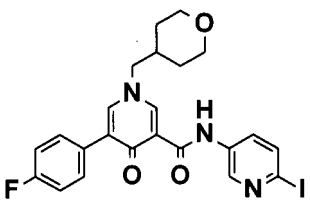
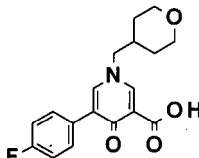
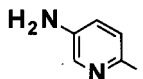
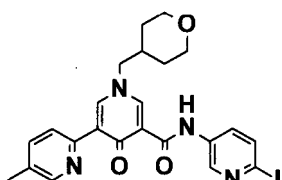
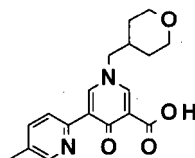
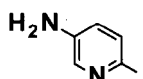
3.00g (9.16mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド30.0mlに溶解し、N-[1-(シアノー-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ(モルホリノ)]ウロニウムヘキサフルオロフォスフェイト

(COMU) 4.32g (10.1mmol) を加え室温で1時間攪拌した。その後、3-アミノ-6-クロロピリダジン1.31g (10.1mmol) を加え室温で3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈したのち、1規定塩酸、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(昭光サイエンティフィック社、酢酸エチル/メタノール=100/0~96/4)で精製し非晶質固体を得た。このものをメタノールでスラリー洗浄し標記化合物2.10g(収率52.2%)を固体として得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.68 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.51-7.46 (4H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.03 (2H, dd, J = 11.5, 4.0 Hz), 3.87 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.39 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.40 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.64-1.55 (2H, m), 1.50-1.38 (2H, m).

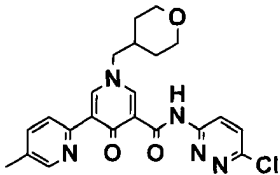
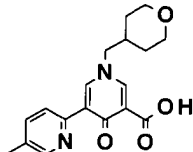
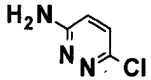
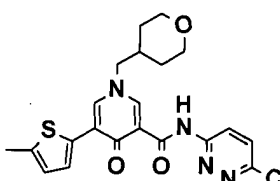
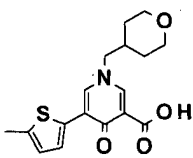
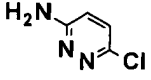
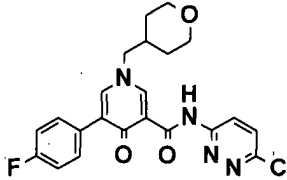
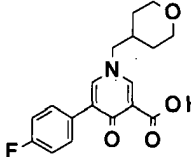
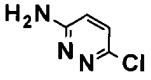
MS (APCI) m/z : 439 [(M+H)⁺].

同様にして対応する出発原料AおよびBから表9の中間体を合成した。

[表 9 - 1]

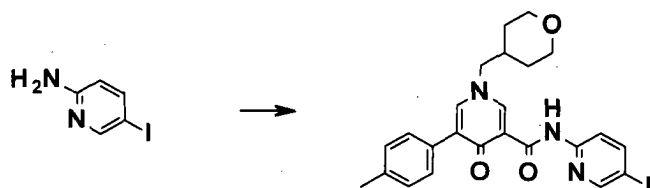
中間体 番号	中間体構造式 中間体機器データ	出発原料A 構造式	出発原料B 構造式
中間体 14b	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.98 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.52 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.49-7.40 (3H, m), 7.30-7.25 (2H, m), 4.03 (2H, d, J = 11.6 Hz), 3.87 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.38 (2H, t, J = 11.6 Hz), 2.40 (3H, s), 2.16-2.02 (1H, m), 1.65-1.36 (4H, m). MS (ESI) m/z : 530 [(M+H)⁺].</p>		
中間体 14c	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.87 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.56-7.51 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.20-7.14 (2H, m), 4.03 (2H, dd, J = 11.6, 3.1 Hz), 3.88 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.39 (2H, td, J = 11.7, 2.0 Hz), 2.18-2.04 (1H, m), 1.63-1.53 (2H, m), 1.50-1.38 (2H, m). MS (ESI) m/z : 534 [(M+H)⁺].</p>		
中間体 14d	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.92 (1H, br s), 8.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.54 (1H, s), 8.49-8.42 (3H, m), 8.00 (1H, dd, J = 8.5, 3.1 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.01 (2H, dd, J = 11.9, 3.4 Hz), 3.95 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.42-3.33 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.22-2.09 (1H, m), 1.62-1.38 (4H, m). MS (ESI) m/z : 531 [(M+H)⁺].</p>		

[表 9 - 2]

<p>中間体 14e</p>	 <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 13.79 (1H, s), 8.61 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.48 (2H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.44 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 4.02 (2H, dd, $J = 11.5, 3.6$ Hz), 3.93 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.39 (2H, td, $J = 11.5, 1.8$ Hz), 2.39 (3H, s), 2.21-2.10 (1H, m), 1.62-1.59 (2H, m), 1.51-1.40 (2H, m). MS (APCI) m/z: 440 $[(M+H)^+]$.</p>		
<p>中間体 14f</p>	 <p>$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ: 13.77 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.69 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.58 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.14 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.86 (2H, dd, $J = 10.9, 3.0$ Hz), 3.26 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.49 (3H, s), 2.18-2.08 (1H, m), 1.44 (2H, br d, $J = 10.9$ Hz), 1.37-1.26 (2H, m). MS (APCI) m/z: 445 $[(M+H)^+]$.</p>		
<p>中間体 14g</p>	 <p>$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ: 13.87 (1H, s), 8.74 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.73-7.69 (2H, m), 7.27 (2H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.08 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.83 (2H, d, $J = 11.5, 3.0$ Hz), 3.22 (2H, t, $J = 11.5$ Hz), 2.11-2.05 (1H, m), 1.43-1.40 (2H, m), 1.44-1.22 (2H, m). MS (APCI) m/z: 443 $[(M+H)^+]$.</p>		

(中間体 16 a) N-(5-ヨードピリジン-2-イル)-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[化 6 1]



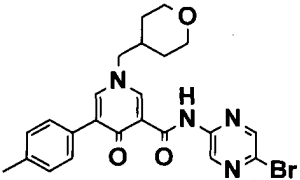
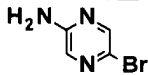
5- (4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸300mg (0.916mmol) のジメチルアセトアミド1ml溶液に、氷水浴下、塩化チオニル0.087ml (1.19mmol) を加えた。0.5時間攪拌した後、氷水浴下、5-ヨードピリジン-2-アミン201mg (0.916mmol)、ジイソプロピルエチルアミン0.23ml (1.37mmol) を加え、徐々に室温まで昇温した。室温にて5時間攪拌後、反応液に水を加え、不溶物をろ取した。ヘキサンで洗浄後、減圧下、50度にて1時間乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=99/1~95/5) にて精製し、標記化合物302mg (収率62.3%) を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.19 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.51 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.28-7.23 (2H, m), 4.03 (2H, dd, J = 11.0, 3.7 Hz), 3.85 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.42-3.34 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.15-2.03 (1H, m), 1.63-1.51 (2H, m), 1.49-1.37 (2H, m).

MS (ESI/APCI) m/z : 530 [(M+H)⁺].

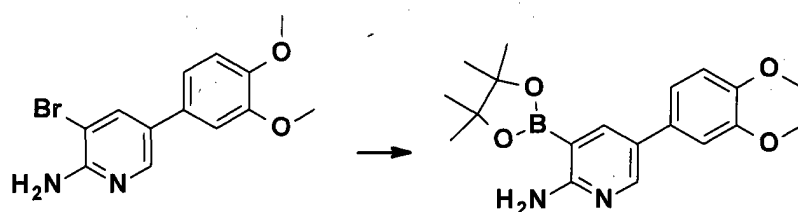
同様にして対応する出発原料から表 10 の中間体を合成した。

[表 10]

中間体番号	中間体構造式 中間体機器データ	出発原料 構造式
中間体 16 b	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 13.37 (1H, s), 9.42 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50-7.48 (3H, m), 7.27-7.25 (2H, m), 4.03 (2H, d, J = 11.5, 3.6 Hz), 3.86 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.38 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.40 (3H, s), 2.15-2.05 (1H, m), 1.62-1.56 (2H, m), 1.49-1.38 (2H, m). MS (APCI) m/z : 483 [(M+H)⁺].</p>	

(中間体 17 a) 5-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン

[化 62]



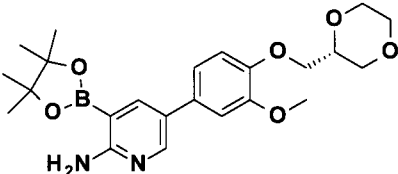
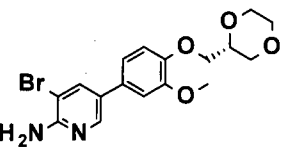
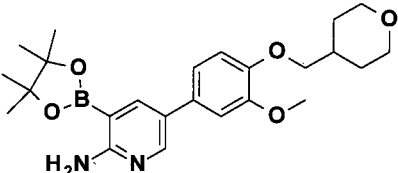
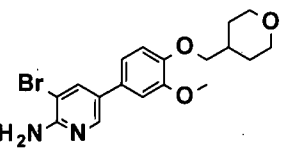
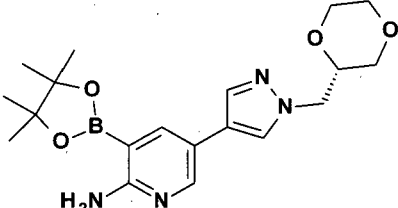
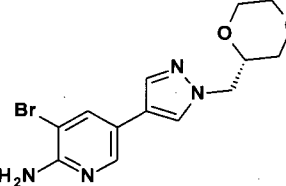
特許 (W02013/115280 A1) 記載の方法で合成した 3-ブロモ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-アミン 2.48g (8.02mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン 3.05g (12.0mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0) 0.441g (0.481mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン 0.315g (1.12mmol)、酢酸カリウム 1.18g (12.0mmol) に、1,4-ジオキサン 40.0mL を加え、窒素雰囲気下、80℃ で 6 時間半 攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。濾過、減圧濃縮後、得られた固体をジエチルエーテルに懸濁、濾取、乾燥することで標記化合物 2.20g (収率 77.0%) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 8.36 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 3.0 Hz)

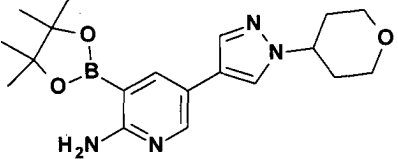
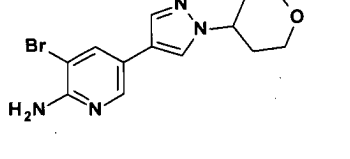
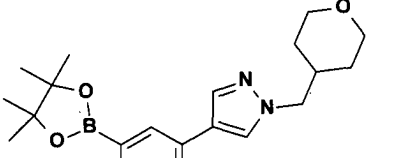
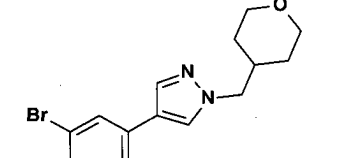
, 7.09–6.97 (3H, m), 6.18 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.77 (3H, s), 1.32 (1
2H, s).

同様にして対応する出発原料から表 1 1 の中間体を合成した。

[表 1 1 - 1]

中間 体番 号	中間体構造式 中間体機器データ	出発原料構造式
中間 体17b	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.07-6.96 (3H, m), 5.54 (2H, s), 4.12-3.54 (12H, m), 1.39 (12H, s).</p>	
中間 体17c	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.33 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.05-7.01 (2H, m), 6.91 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.50 (2H, s), 4.02 (2H, dd, J = 11.5, 3.6 Hz), 3.92 (3H, s), 3.88 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.45 (2H, td, J = 11.5, 1.6 Hz), 2.23-2.12 (1H, m), 1.82 (2H, br d, J = 13.1 Hz), 1.51-1.40 (2H, m), 1.36 (12H, s).</p>	
中間 体17d	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.71 (1H, s), 7.64 (1H, s), 5.47 (2H, br s), 4.16 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.01-3.94 (1H, m), 3.85-3.54 (5H, m), 3.31 (1H, dd, J = 11.5, 10.5 Hz), 1.36 (12H, s). MS (ESI) m/z : 387 [(M+H)⁺].</p>	

[表 1 1 - 2]

<p>中間体 17e</p>	 <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 8.27 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.62 (1H, s), 5.49 (2H, s), 4.41-4.31 (1H, m), 4.13 (2H, d, $J = 11.5$ Hz), 3.56 (2H, td, $J = 11.5, 2.5$ Hz), 2.17-2.07 (4H, m), 1.36 (12H, s). MS (ESI) m/z: 371 [(M+H)$^+$].</p>	
<p>中間体 17f</p>	 <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 8.23 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.55 (1H, s), 5.71 (2H, br s), 4.02-3.95 (4H, m), 3.38 (2H, td, $J = 12.0, 2.0$ Hz), 2.25-2.13 (1H, m), 1.52 (2H, d, $J = 12.0$ Hz), 1.44-1.31 (2H, m), 1.24 (12H, s). MS (ESI) m/z: 385 [(M+H)$^+$].</p>	

(中間体 18) 5'-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-フルオロ-2,3'-ビピリジン-2',5-ジアミン

5 [化 6 3]

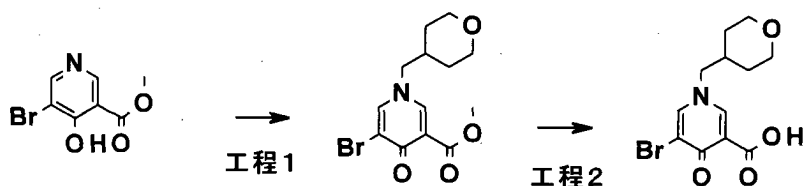


6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-アミン 0.0300g (0.205mmol)、5-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン 0.109g (0.307mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体 (1:1) 0.0167g (0.0205mmol)、炭酸セシウム 0.200g (0.614mmol) に、1,4-ジオキサン 2.00mL と水 0.200mL を加え、100℃ で 3 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応

液に水を加え、塩化メチレンで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（昭光サイエンティフィック社、酢酸エチル／メタノール＝100/0～85/15）で精製することで標記化合物0.0690g（収率99.0%）を油状物として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.27 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.98–7.95 (2H, m), 7.10–7.04 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 12.1, 2.4$ Hz), 5.99 (2H, s), 3.99–3.92 (8H, m).
MS (APCI) m/z : 341 $[(M+H)^+]$.

- 10 （中間体19）5-ブロモ-4-オキソ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル）-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸
[化64]



- （工程1）5-ブロモ-4-オキソ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル）-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル
15 文献(J. Med. Chem. 2008, 51, 5330–5341)記載の方法に従い合成した5-ブロモ-4-ヒドロキシピリジン-3-カルボン酸メチル2.36g (10.2mmol)に炭酸セシウム9.94g (30.5mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド30.0mLを加え、80℃で15分攪拌後、4-（プロモメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン5.46g (30.5mmol)
20 を加え、80℃で11時間攪拌後、室温で終夜放置した。反応液に水と飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出後、塩化メチレンで5回抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善社、溶出溶媒；酢酸エチル／メタノール＝100/0～85/15）で精製することで標記化合物2.83gの粗精製物を油状物
25 として得た。
MS (APCI) m/z : 330 $[(M+H)^+]$.

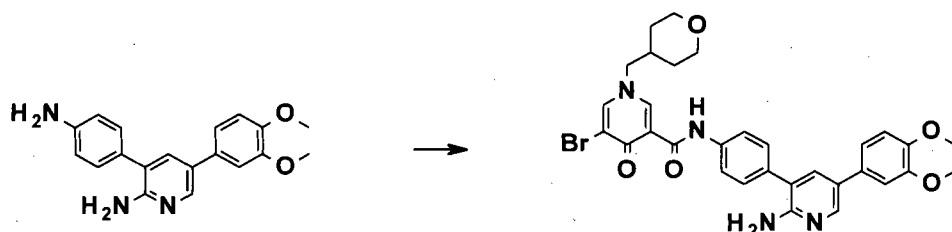
- （工程2）5-ブロモ-4-オキソ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル）-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸
30 工程1で合成した5-ブロモ-4-オキソ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル）-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルの粗精製物2.83gのテトラヒドロフラン50.0mL溶液に、メタノール25.0mLと1規定水酸化ナトリウム水溶液25.7mL (25.7mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。有機溶媒を減圧留去後、残渣に水を加え、酢酸エチルで2回洗浄した。水層に1規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルを加えた。析出した固体を濾取後、濾液を酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた固体をジエチルエーテルに懸濁、濾取し、先に得られた固体と合わせて乾燥することで標記化合物1.93g（2工程
35

収率60.0%)を固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.79 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.08 (2H, d, J = 7.9 Hz), 3.84 (2H, dd, J = 11.6, 3.4 Hz), 3.23 (2H, t, J = 11.6 Hz), 2.10-2.00 (1H, m), 1.40 (2H, br d, J = 10.4 Hz), 1.30-1.20 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 316 [(M+H)⁺].

(中間体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} -5-ブロモ-4-オキソ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド
[化65]



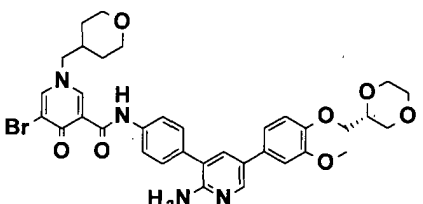
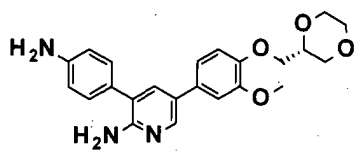
5-ブロモ-4-オキソ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸0.754g (2.39mmol)、特許(WO 2013/115280 A1)記載の方法で合成した3- (4-アミノフェニル) -5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-2-アミン0.730g (2.27mmol)とN- [1- (シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノ (モルホリノ)] ウロニウム ヘキサフルオロフォスフェイト (COMU) 1.27g (2.95mmol)にN, N-ジメチルホルムアミド12.0mLを加えた後、N, N-ジイソプロピルエチルアミン0.593mL (0.440g, 3.41mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社、溶出溶媒; 酢酸エチル/メタノール=100/0~85/15) で精製した。減圧濃縮後、残渣にジエチルエーテルを加えて固化し、固体を濾取、乾燥することで標記化合物0.724g (収率51.5%)を固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.61 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20-7.14 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.77 (2H, s), 4.07 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.87-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.26 (2H, t, J = 10.7 Hz), 2.11-2.02 (1H, m), 1.42 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.33-1.23 (2H, m).

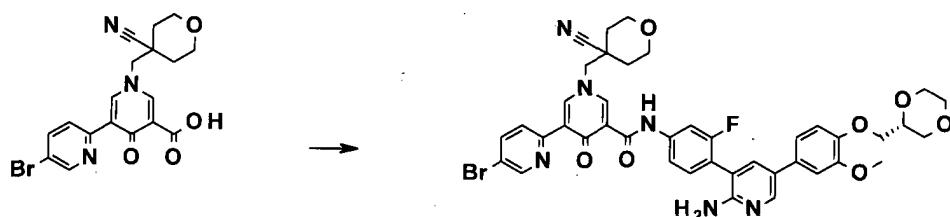
MS (APCI) m/z : 619 [(M+H)⁺].

同様にして対応する出発原料から表12の中間体を合成した。

[表12]

中間体 番号	中間体構造式 中間体機器データ	出発原料構造式
中間体 20b	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.61 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.70 (2H, s), 4.07 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.98-3.75 (10H, m), 3.69-3.60 (2H, m), 3.53-3.46 (1H, m), 3.42-3.37 (1H, m), 3.26 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.12-2.02 (1H, m), 1.42 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.33-1.24 (2H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z: 705 [(M+H)⁺].</p>	

(中間体 21) 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) -3-フルオロフェニル] -5-ブromo-1' - [(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル] -4' -オキソ-1', 4' -ジヒドロ-2, 3' -ビピリジン-5' -カルボキサミド
[化66]



5-ブromo-1' - [(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル] -4' -オキソ-1', 4' -ジヒドロ-2, 3' -ビピリジン-5' -カルボン酸0.168g (0.401mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド5.00mL懸濁液に、N- [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)] ウロニウム ヘキサフルオロホスフェイト(

COMU) 0.172g (0.401mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.0825mL (0.0612g, 0.474mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。このとき反応液は均一となった。
 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-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 0.155g (0.364mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、
 5 残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社、酢酸エチル/メタノール=99/1~85/15) で精製後、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社、
 10 酢酸エチル/メタノール=99/1~93/7) で精製することで標記化合物 0.238g (収率79.1%) を非晶性固体として得た。

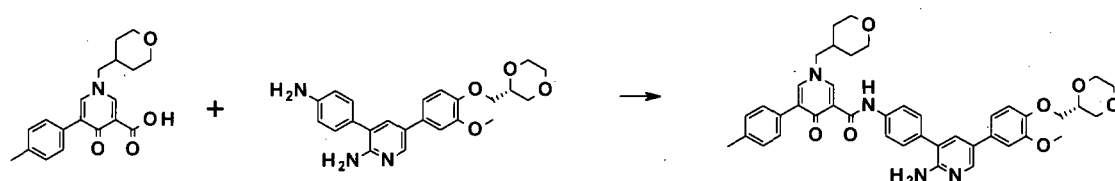
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.95 (1H, s), 8.89-8.80 (3H, m), 8.59 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.96-7.92 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51-7.42 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.71 (2H, s), 4.71 (2H, s), 3.97-3.75 (10H, m), 3.69-3.59 (2H, m), 3.53-3.30 (4H, m), 1.88-1.78 (4H, m).

MS (APCI) m/z : 825 [(M+H)⁺].

(実施例1)

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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[化67]



5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 0.121g (0.367mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 3.00mL に溶解し、N-[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)]ウロニウムヘキサフルオロフォスフェイト (COMU) 0.236g (0.367mmol) を加えて室温 30 分攪拌した。その後、特許 (W02013/115280 A1) 記載の方法で合成した 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 0.149g (0.367mmol) を加えて、室温 4 時間攪拌した。反応液に水を加え析出した固体をろ取した。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; ジクロロメタン/メタノール=99/1~95/5) を用いて精

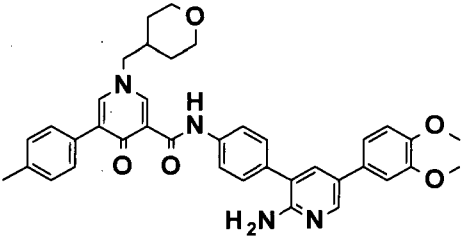
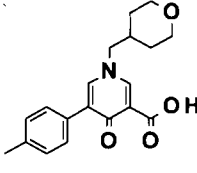
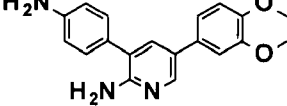
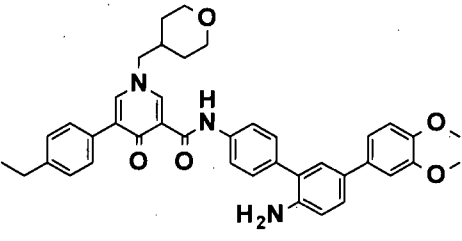
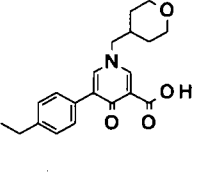
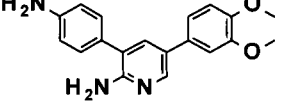
製し、標記化合物0.18g (収率69.8%) を泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12.85 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.47 (5H, dd, $J = 8.2, 5.8$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.08-7.02 (2H, m), 6.98-6.94 (1H, m), 4.71 (2H, s), 4.11-3.94 (6H, m), 3.93-3.79 (8H, m), 3.79-3.63 (1H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 3.44-3.35 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.18-2.04 (1H, m), 1.64-1.58 (2H, m), 1.51-1.35 (2H, m).

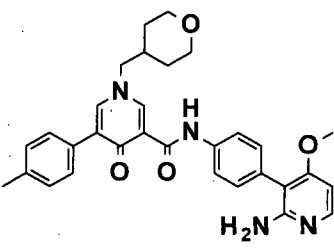
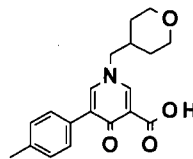
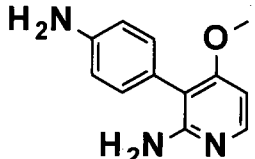
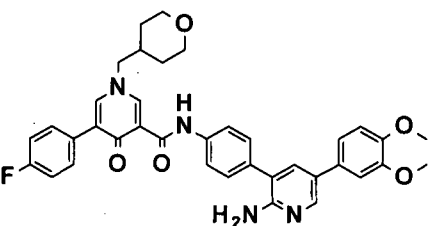
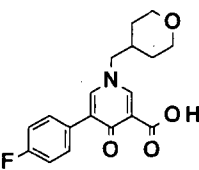
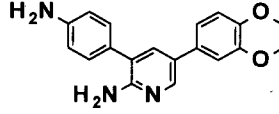
MS (ESI) m/z : 717 $[(M+H)^+]$

同様にして対応する出発原料AおよびBから表13の最終体を合成した。

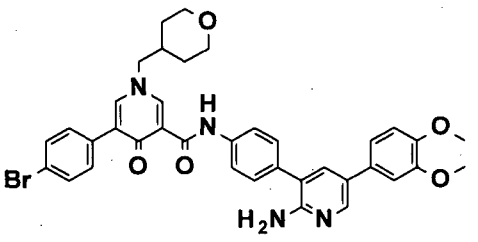
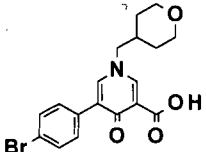
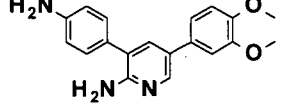
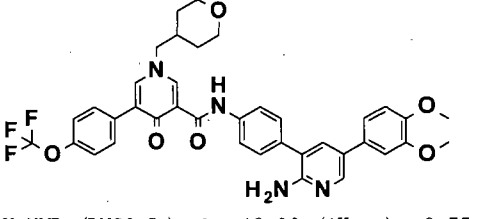
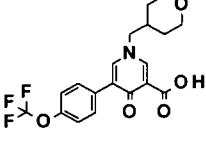
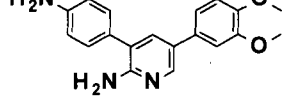
[表 1 3 - 1]

実施例番号	実施例構造式 実施例機器データ	出発原料A 構造式	出発原料B 構造式
実施例 2	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.85 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51-7.44 (5H, m), 7.29 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.04 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.64 (2H, s), 4.03 (2H, dd, J = 11.5, 4.3 Hz), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.88 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.39 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.41 (3H, s), 2.19-2.07 (1H, m), 1.65-1.55 (2H, m), 1.51-1.38 (2H, m). MS (ESI) m/z : 631 [(M+H)⁺].</p>		
実施例 3	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.85 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.49 (5H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (2H, s), 7.09 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.63 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.03 (2H, dd, J = 11.5, 4.0 Hz), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.87 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.39 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.18-2.06 (1H, m), 1.50-1.38 (2H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.5 Hz). MS (APCI) m/z : 645 [(M+H)⁺].</p>		

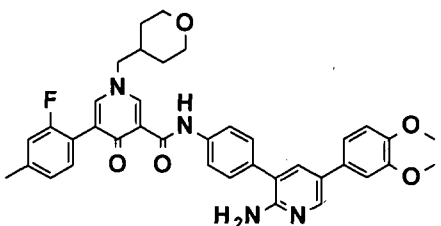
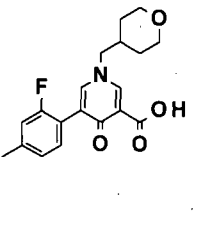
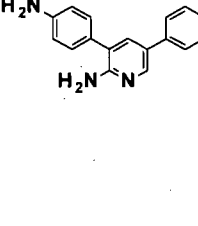
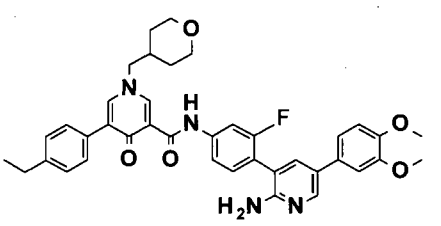
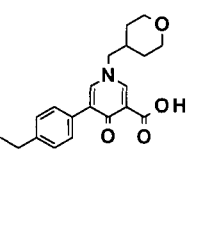
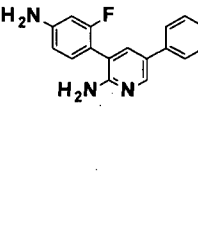
[表 1 3 - 2]

実施例 4	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.78 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.84 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.49-7.43 (3H, m), 7.34-7.23 (4H, m), 6.39 (1H, d, J = 6.1 Hz), 4.37 (2H, s), 4.07-4.00 (2H, m), 3.86 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.75 (3H, s), 3.44-3.35 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.16-2.07 (1H, m), 1.65-1.56 (3H, m), 1.50-1.38 (1H, m). MS (ESI) m/z : 525 [(M+H)⁺].</p>		
実施例 5	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.76 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.60-7.53 (3H, m), 7.52-7.46 (3H, m), 7.21-7.14 (2H, m), 7.11-7.07 (1H, m), 7.05-7.02 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.65 (2H, s), 4.04 (2H, dd, J = 11.5, 3.6 Hz), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.89 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.44-3.35 (2H, m), 2.19-2.05 (1H, m), 1.66-1.55 (2H, m), 1.53-1.38 (2H, m). MS (ESI) m/z : 635 [(M+H)⁺].</p>		

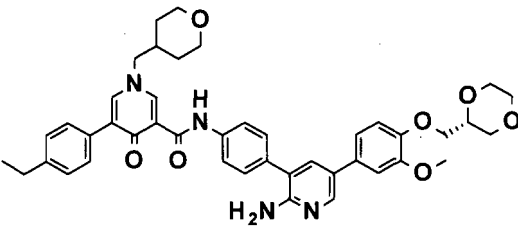
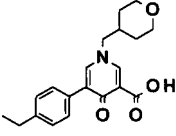
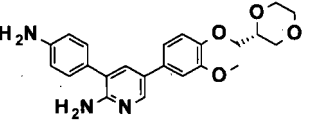
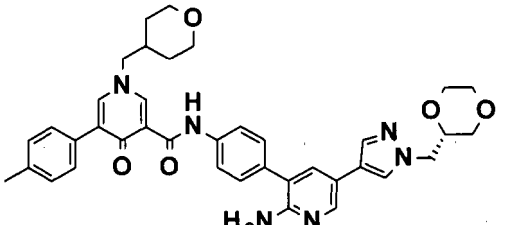
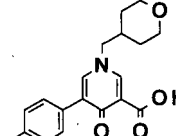
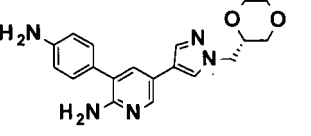
[表 1 3 - 3]

実施例 6	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 13.00 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26-8.25 (2H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.67 (4H, s), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.68 (2H, s), 4.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.88-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.30-3.24 (2H, m), 2.16-2.06 (1H, m), 1.46 (2H, br d, J = 11.5 Hz), 1.36-1.26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 695 [(M+H)⁺].</p>		
実施例 7	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 13.00 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27 (2H, dd, J = 11.8, 2.4 Hz), 7.82 (4H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.19-7.13 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.68 (2H, s), 4.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.89-3.82 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.30-3.24 (2H, m), 2.17-2.07 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 11.5 Hz), 1.37-1.27 (2H, m). MS (APCI) m/z : 701 [(M+H)⁺].</p>		

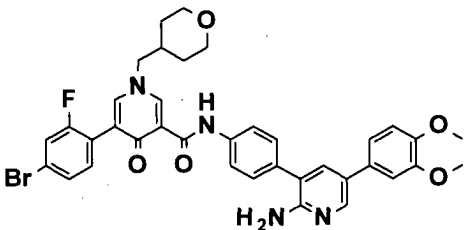
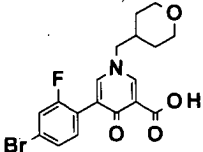
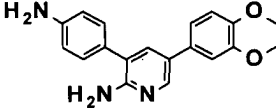
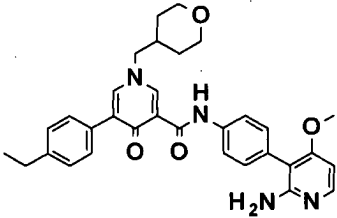
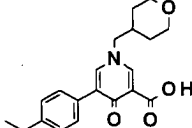
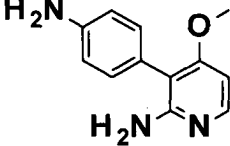
[表 13-4]

<p>实施 例 8</p>	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 12.95 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.19-7.09 (4H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.67 (2H, s), 4.10 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.89-3.82 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.31-3.24 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.14-2.02 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 11.5 Hz), 1.36-1.25 (2H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z : 649 [(M+H)⁺].</p>	 
<p>实施 例 9</p>	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.99 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 12.1, 1.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51-7.44 (4H, m), 7.40-7.29 (3H, m), 7.11-7.06 (1H, m), 7.05-7.02 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.56 (2H, s), 4.07-4.00 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.88 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.39 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.18-2.07 (1H, m), 1.66-1.58 (1H, m), 1.51-1.38 (2H, m), 1.31-1.24 (4H, m).</p> <p>MS (ESI) m/z : 663 [(M+H)⁺].</p>	 

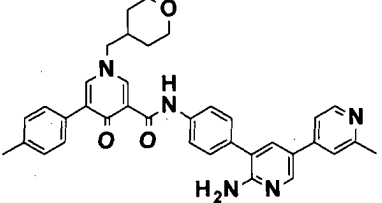
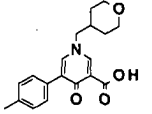
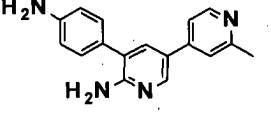
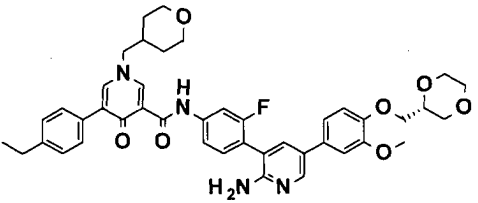
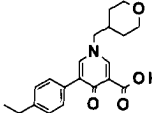
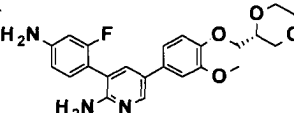
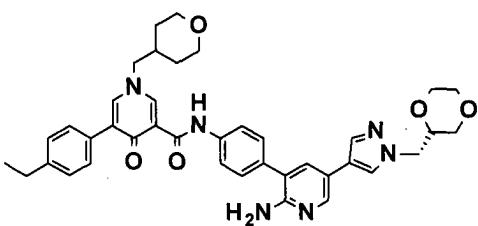
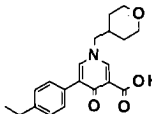
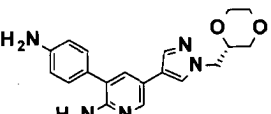
[表 1 3-5]

実施例 10	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.86 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51-7.46 (5H, m), 7.32 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.08-7.02 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.66 (2H, s), 4.10-3.94 (7H, m), 3.91 (3H, s), 3.90-3.80 (4H, m), 3.79-3.64 (2H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 3.44-3.35 (2H, m), 2.71 (2H, q, J = 7.7 Hz), 2.18-2.05 (1H, m), 1.69-1.58 (1H, m), 1.51-1.39 (2H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.6 Hz). MS (ESI) m/z : 731 [(M+H)⁺]</p>		
実施例 11	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.85 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.71 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.50-7.43 (6H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.61 (2H, s), 4.17 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.07-3.95 (3H, m), 3.88 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.84-3.78 (2H, m), 3.77-3.67 (2H, m), 3.62-3.54 (1H, m), 3.44-3.27 (3H, m), 2.41 (3H, s), 2.18-2.04 (1H, m), 1.69-1.56 (2H, m), 1.51-1.38 (2H, m). MS (ESI) m/z : 661 [(M+H)⁺]</p>		

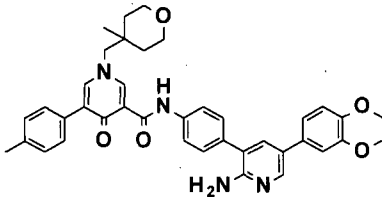
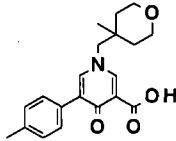
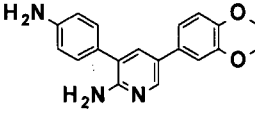
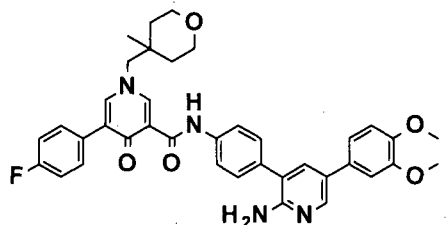
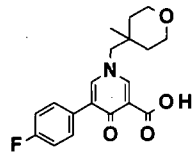
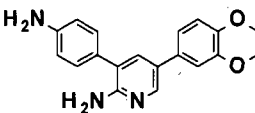
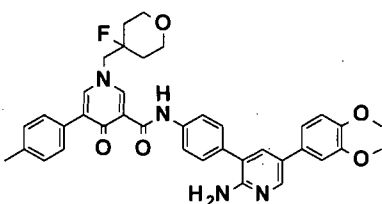
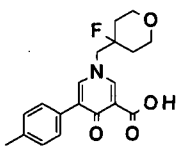
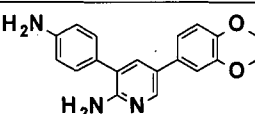
[表 1 3 - 6]

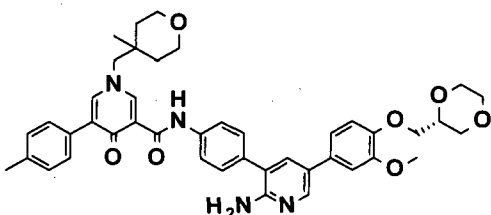
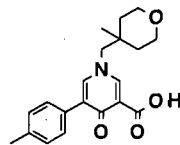
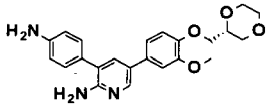
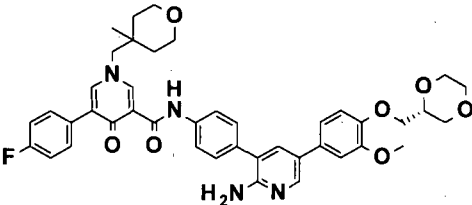
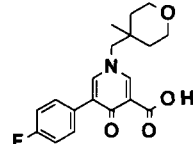
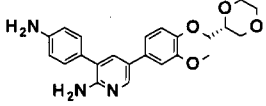
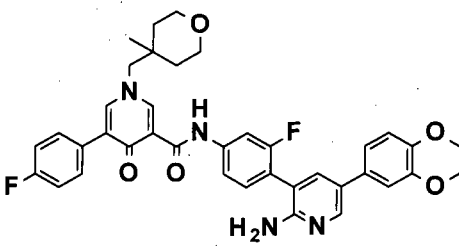
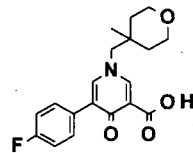
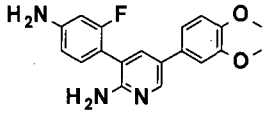
実施例 12	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 12.85 (1H, s), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 9.1, 1.8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.55-7.52 (3H, m), 7.48-7.44 (1H, m), 7.19-7.13 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.67 (2H, s), 4.10 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.89-3.82 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.13-2.04 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.35-1.25 (2H, m). MS (APCI) m/z : 713 [(M+H)⁺].</p>		
実施例 13	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.78 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.87-7.81 (2H, m), 7.51-7.45 (3H, m), 7.31 (4H, d, J = 8.5 Hz), 6.39 (1H, d, J = 6.1 Hz), 4.38 (2H, s), 4.06-4.00 (2H, m), 3.86 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.75 (3H, s), 3.39 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.70 (2H, q, J = 7.7 Hz), 2.17-2.06 (1H, m), 1.49-1.40 (4H, m), 1.30-1.23 (3H, m). MS (ESI) m/z : 539 [(M+H)⁺]</p>		

[表 1.3 - 7]

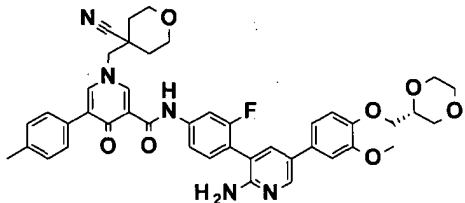
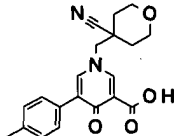
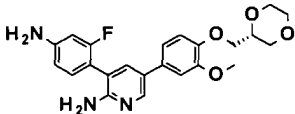
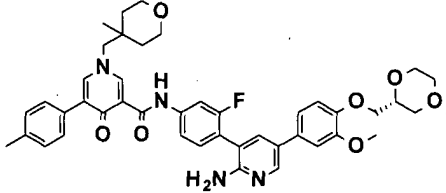
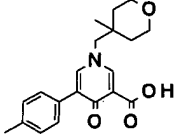
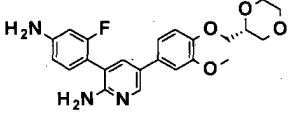
<p>実施 例14</p>	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.88 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.50 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.50-7.43 (5H, m), 7.34 (1H, s), 7.32-7.27 (3H, m), 4.81 (2H, s), 4.04 (2H, dd, J = 11.5, 3.6 Hz), 3.88 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.39 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.61 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.18-2.04 (1H, m), 1.68-1.57 (2H, m), 1.51-1.39 (2H, m). MS (ESI) m/z : 586 [(M+H)⁺]</p>		
<p>実施 例15</p>	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.99 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 12.1, 1.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51-7.43 (4H, m), 7.39-7.35 (1H, m), 7.35-7.29 (2H, m), 7.07-7.01 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.57 (2H, s), 4.10-3.94 (6H, m), 3.92-3.86 (5H, m), 3.86-3.80 (2H, m), 3.79-3.63 (2H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 3.44-3.35 (2H, m), 2.71 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.18-2.04 (1H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.53-1.38 (2H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.5 Hz). MS (ESI) m/z : 749 [(M+H)⁺]</p>		
<p>実施 例16</p>	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.86 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.72 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.53-7.44 (6H, m), 7.32 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.61 (2H, s), 4.17 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.08-3.94 (3H, m), 3.88 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.84-3.78 (2H, m), 3.77-3.67 (2H, m), 3.63-3.54 (1H, m), 3.44-3.27 (3H, m), 2.71 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.18-2.04 (1H, m), 1.71-1.55 (2H, m), 1.51-1.38 (2H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.6 Hz). MS (ESI) m/z : 675 [(M+H)⁺]</p>		

[表 1 3 - 8]

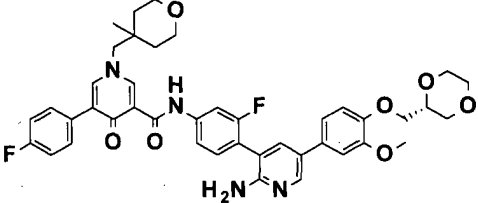
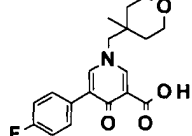
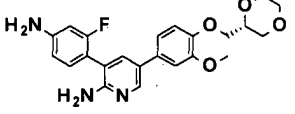
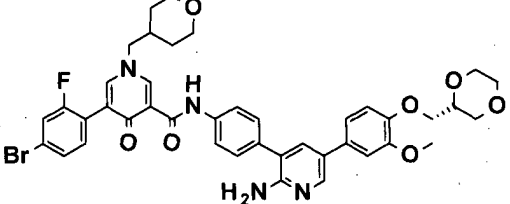
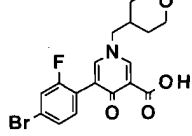
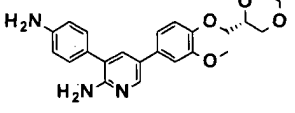
<p>実施 例17</p>	 <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 12.83 (1H, s), 8.53 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.50-7.42 (5H, m), 7.29 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.03 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.62 (2H, br s), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.89-3.80 (4H, m), 3.64 (2H, t, $J = 11.5$ Hz), 2.41 (3H, s), 1.73-1.63 (2H, m), 1.37 (2H, d, $J = 12.5$ Hz), 1.17 (3H, s). MS (APCI) m/z: 645 $[(M+H)^+]$.</p>		
<p>実施 例18</p>	 <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 12.74 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.59-7.53 (3H, m), 7.49 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.17 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.63 (1H, br s), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.89-3.82 (4H, m), 3.64 (2H, t, $J = 11.0$ Hz), 1.74-1.65 (2H, m), 1.38 (2H, d, $J = 13.0$ Hz), 1.18 (3H, s). MS (APCI) m/z: 649 $[(M+H)^+]$.</p>		
<p>実施 例19</p>	 <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 12.75 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.22 (1H, t, $J = 2.5$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.55-7.51 (2H, m), 7.47-7.42 (4H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.62 (2H, s), 4.07 (2H, d, $J = 20.5$ Hz), 3.90 (3H, s), 3.90-3.85 (5H, m), 3.72-3.64 (2H, m), 2.37 (3H, s), 1.89-1.68 (4H, m). MS (APCI) m/z: 649 $[(M+H)^+]$.</p>		

实施例 20	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.84 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50-7.43 (5H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.07-7.02 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.67-4.61 (2H, m), 4.17-3.48 (18H, m), 2.41 (3H, s), 1.74-1.64 (2H, m), 1.38 (2H, d, J = 12.5 Hz), 1.17 (3H, s).</p> <p>MS (APCI) m/z : 731 [(M+H)⁺].</p>	 
实施例 21	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.74 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.58-7.44 (6H, m), 7.18 (2H, t, J = 8.5 Hz), 7.07-7.02 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.65-4.61 (2H, m), 4.15-3.51 (18H, m), 1.74-1.65 (2H, m), 1.38 (2H, d, J = 13.5 Hz), 1.18 (3H, s).</p> <p>MS (APCI) m/z : 735 [(M+H)⁺].</p>	 
实施例 22	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.87 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 11.8, 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57-7.52 (2H, m), 7.48-7.44 (2H, m), 7.38 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.18 (2H, t, J = 8.5 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.56-4.52 (2H, m), 3.95 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.91-3.84 (4H, m), 3.69-3.61 (2H, m), 1.74-1.66 (2H, m), 1.39 (2H, d, J = 13.0 Hz), 1.18 (3H, s).</p> <p>MS (APCI) m/z : 667 [(M+H)⁺].</p>	 

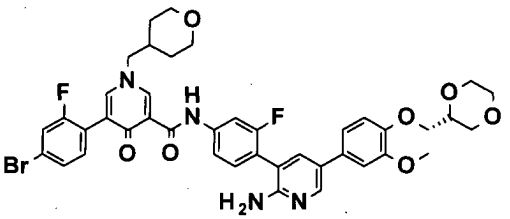
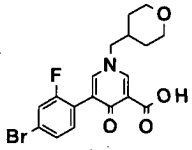
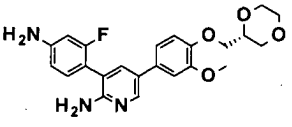
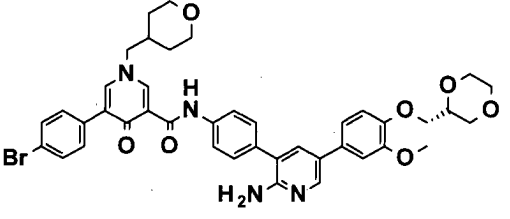
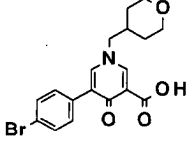
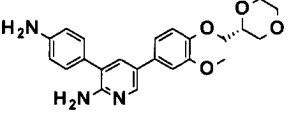
[表 1 3 - 1 0]

実施例 23	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.83 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 12.2, 1.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.49 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.40-7.33 (1H, m), 7.32-7.24 (2H, m), 7.08-7.01 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.57 (1H, br s), 4.16-4.02 (6H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.92-3.80 (5H, m), 3.78-3.64 (5H, m), 3.62-3.51 (1H, m), 2.41 (3H, s), 1.94-1.87 (2H, m), 1.86-1.75 (2H, m). MS (ESI) m/z : 760 [(M+H)⁺]</p>		
実施例 24	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.97 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 12.2, 1.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.49-7.42 (4H, m), 7.36 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.07-7.01 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.59-4.54 (1H, m), 4.10-4.03 (2H, m), 4.01-3.95 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.89-3.80 (6H, m), 3.79-3.51 (5H, m), 2.41 (3H, s), 1.74-1.61 (2H, m), 1.54-1.42 (1H, m), 1.41-1.34 (2H, m), 1.17 (3H, s). MS (ESI) m/z : 749 [(M+H)⁺]</p>		

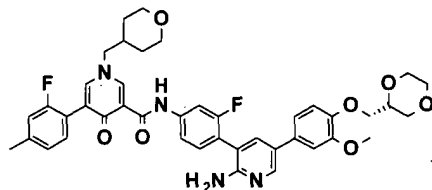
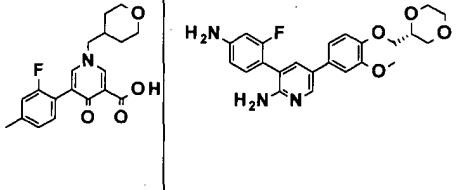
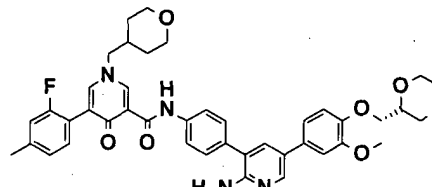
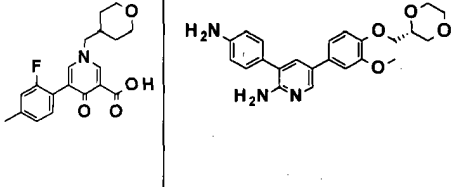
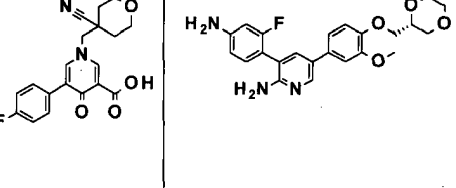
[表 13-11]

実施例 25	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.87 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 12.2, 1.8 Hz), 7.61-7.51 (3H, m), 7.48-7.43 (2H, m), 7.36 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.18 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.06-7.00 (2H, m), 6.98-6.94 (1H, m), 4.59 (1H, s), 4.11-4.03 (2H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.90-3.82 (6H, m), 3.79-3.60 (5H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 1.74-1.61 (1H, m), 1.55-1.34 (3H, m), 1.18 (3H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z : 753 [(M+H)⁺]</p>		
実施例 26	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.61 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.56-7.38 (7H, m), 7.07-6.95 (3H, m), 4.65-4.62 (2H, m), 4.10-3.95 (6H, m), 3.90-3.64 (9H, m), 3.58-3.52 (1H, m), 3.40 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.15-2.09 (1H, m), 1.63-1.60 (2H, m), 1.50-1.41 (2H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z : 799 [(M+H)⁺].</p>		

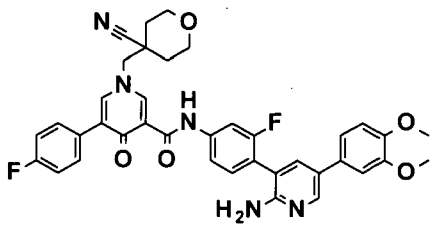
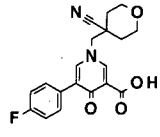
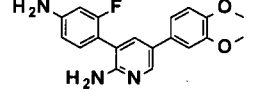
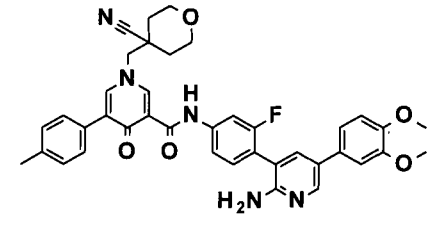
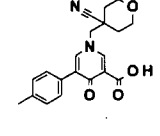
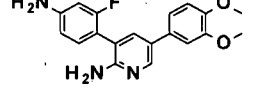
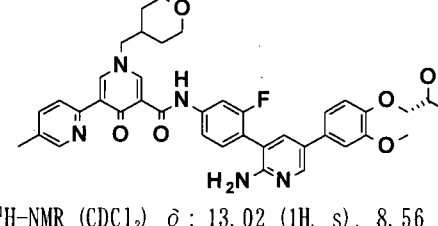
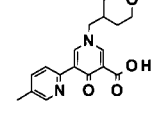
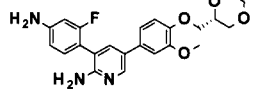
[表 1 3 - 1 2]

実施例 27	 <p>$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ: 12.99 (1H, s), 8.80 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.91-7.88 (1H, m), 7.69-7.41 (6H, m), 7.18 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.70 (2H, s), 4.10 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.98-3.74 (10H, m), 3.68-3.59 (2H, m), 3.52-3.47 (1H, m), 3.42-3.37 (1H, m), 3.27 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.09 (1H, s), 1.47 (2H, br d, $J = 10.3$ Hz), 1.35-1.25 (2H, m). MS (APCI) m/z: 817 $[(M+H)^+]$.</p>		
実施例 28	 <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 12.72 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.86 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.62-7.46 (8H, m), 7.06-6.95 (3H, m), 4.65 (2H, s), 4.13-3.65 (15H, m), 3.58-3.52 (1H, m), 3.39 (2H, t, $J = 11.8$ Hz), 2.17-2.07 (1H, m), 1.65-1.60 (2H, m), 1.50-1.39 (2H, m). MS (APCI) m/z: 781 $[(M+H)^+]$.</p>		

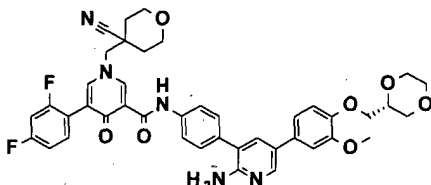
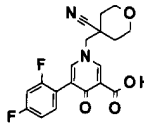
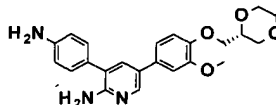
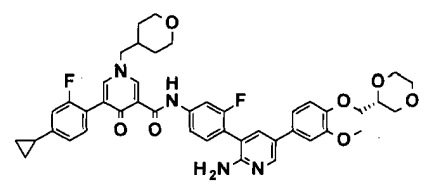
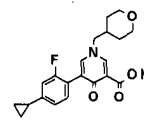
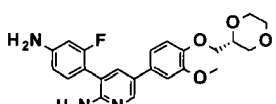
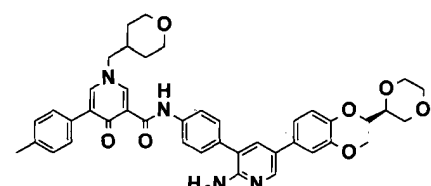
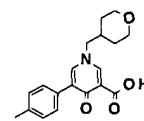
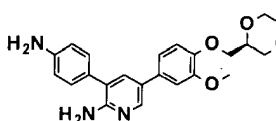
[表 13-13]

<p>实施例 29</p>	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.10 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.91-7.88 (1H, m), 7.62-7.61 (1H, m), 7.42-7.33 (3H, m), 7.18-7.09 (4H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.70 (2H, s), 4.10 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.98-3.73 (10H, m), 3.69-3.59 (2H, m), 3.52-3.46 (1H, m), 3.42-3.37 (1H, m), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.38 (3H, s), 2.12-2.03 (1H, m), 1.46 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.35-1.25 (2H, m). MS (APCI) m/z: 753 [(M+H)⁺].</p>	
<p>实施例 30</p>	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.95 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.15-7.09 (3H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.70 (2H, s), 4.10 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.98-3.75 (10H, m), 3.69-3.59 (2H, m), 3.53-3.47 (1H, m), 3.42-3.37 (1H, m), 3.27 (2H, t, J = 11.8 Hz), 2.38 (3H, s), 2.12-2.03 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.35-1.25 (2H, m). MS (APCI) m/z: 735 [(M+H)⁺].</p>	
<p>实施例 31</p>	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.73 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 11.5, 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.63-7.56 (3H, m), 7.44 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.37 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.21-7.14 (2H, m), 7.07-7.00 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.58-4.53 (1H, m), 4.14 (3H, s), 4.12-4.02 (3H, m), 4.01-3.94 (2H, m), 3.92-3.79 (5H, m), 3.78-3.64 (5H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 1.94-1.87 (2H, m), 1.86-1.77 (2H, m). MS (ESI) m/z: 764 [(M+H)⁺].</p>	

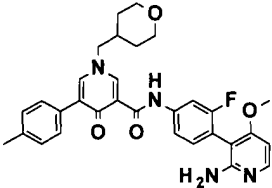
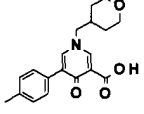
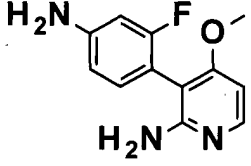
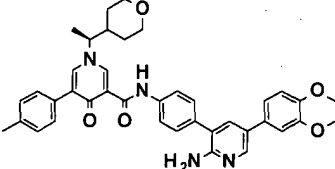
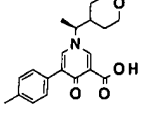
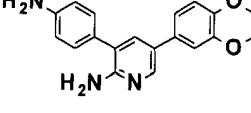
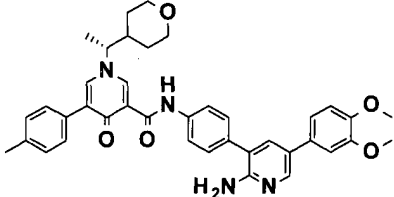
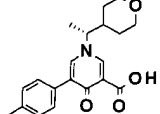
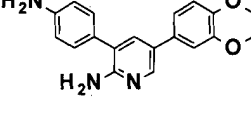
[表 1 3 - 1 4]

実施 例 32	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.73 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 12.1, 1.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.63-7.55 (3H, m), 7.47-7.42 (1H, m), 7.37 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.17 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.03 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.56 (1H, s), 4.14 (2H, s), 4.12-4.05 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.78-3.68 (2H, m), 1.94-1.87 (2H, m), 1.86-1.77 (2H, m), 1.53-1.41 (1H, m).</p> <p>MS (ESI) m/z : 678 [(M+H)⁺]</p>		
実施 例 33	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.83 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.94-7.88 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.52-7.41 (3H, m), 7.37 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.11-7.05 (1H, m), 7.05-7.01 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.58 (1H, s), 4.13 (2H, s), 4.11-4.04 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.73 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.41 (3H, s), 1.94-1.87 (2H, m), 1.86-1.75 (2H, m), 1.53-1.41 (1H, m).</p> <p>MS (ESI) m/z : 674 [(M+H)⁺]</p>		
実施 例 34	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 13.02 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.48-8.46 (2H, m), 8.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 11.8, 2.4 Hz), 7.64-7.59 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.38 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.07-7.03 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.56 (2H, s), 4.15-3.64 (15H, m), 3.59-3.52 (1H, m), 3.42-3.35 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.22-2.10 (1H, m), 1.62 (2H, d, J = 18.8 Hz), 1.51-1.41 (2H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z : 736 [(M+H)⁺].</p>		

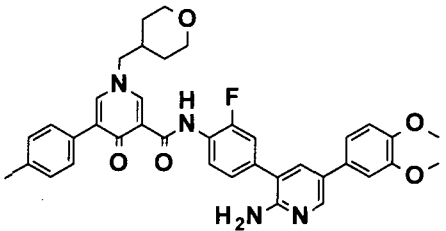
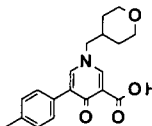
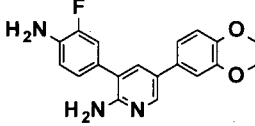
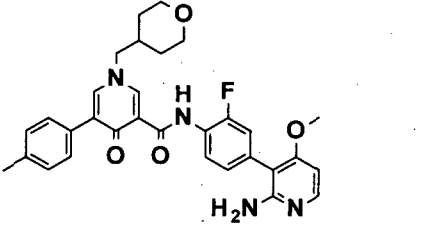
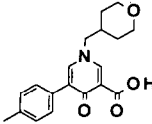
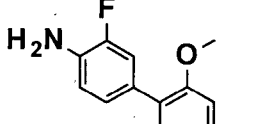
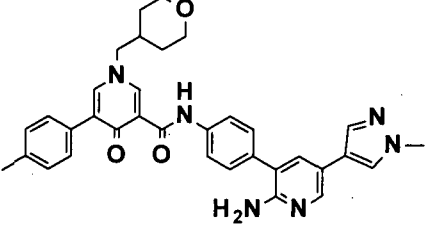
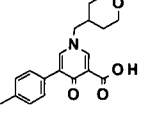
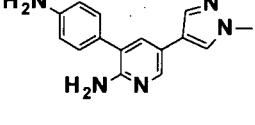
[表 13-17]

实施 例 39	 <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 12.47 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.58-7.45 (4H, m), 7.08-6.93 (5H, m), 4.68-4.62 (1H, m), 4.14 (2H, s), 4.12-4.02 (4H, m), 4.01-3.94 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.88-3.80 (2H, m), 3.79-3.64 (5H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 1.95-1.88 (2H, m), 1.86-1.77 (2H, m).</p> <p>MS (ESI) m/z: 764 $[(M+H)^+]$</p>		
实施 例 40	 <p>$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ: 13.10 (1H, s), 8.77 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.42-7.41 (2H, m), 7.33 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.03-6.97 (3H, m), 5.70 (2H, s), 4.09 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.98-3.81 (9H, m), 3.78-3.74 (1H, m), 3.69-3.59 (2H, m), 3.53-3.46 (1H, m), 3.42-3.36 (1H, m), 3.27 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.12-1.97 (2H, m), 1.46 (2H, br d, $J = 10.9$ Hz), 1.35-1.26 (2H, m), 1.04-1.00 (2H, m), 0.78-0.73 (2H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z: 779 $[(M+H)^+]$.</p>		
实施 例 41	 <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 12.85 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.51-7.44 (5H, m), 7.29 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.08-7.02 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.68-4.62 (2H, m), 4.10-3.94 (6H, m), 3.91 (3H, s), 3.89-3.81 (4H, m), 3.79-3.64 (2H, m), 3.59-3.52 (1H, m), 3.43-3.35 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.19-2.04 (1H, m), 1.65-1.57 (2H, m), 1.51-1.38 (2H, m).</p> <p>MS (ESI) m/z: 717 $[(M+H)^+]$</p>		

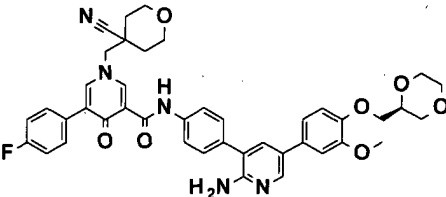
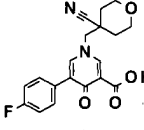
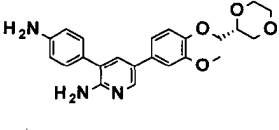
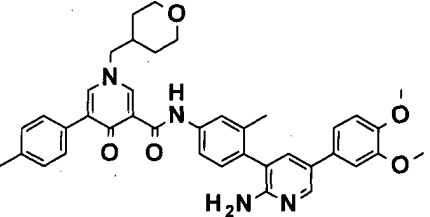
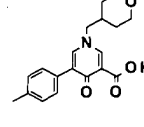
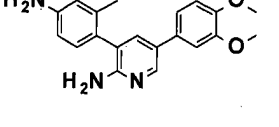
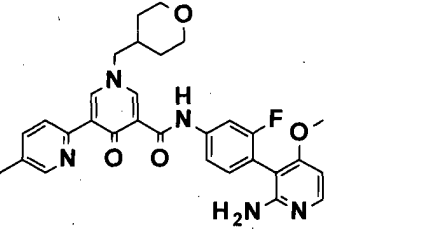
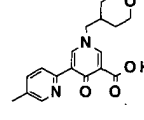
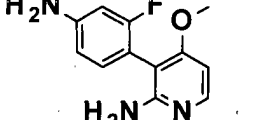
[表 13-18]

实施例 42	 <p>¹H-NMR (DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13.20 (1H, s), 8.72 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.17 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.92 (1H, d, <i>J</i> = 6.1 Hz), 7.85 (1H, dd, <i>J</i> = 12.1, 2.4 Hz), 7.58 (2H, d, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.36 (1H, dd, <i>J</i> = 8.2, 2.4 Hz), 7.27-7.18 (3H, m), 6.43 (1H, d, <i>J</i> = 6.1 Hz), 5.28 (2H, s), 4.11 (2H, d, <i>J</i> = 7.3 Hz), 3.86 (2H, dd, <i>J</i> = 10.9, 3.3 Hz), 3.68 (3H, s), 3.27 (2H, t, <i>J</i> = 10.9 Hz), 2.36 (3H, s), 2.14-2.06 (1H, m), 1.46 (2H, br d, <i>J</i> = 10.3 Hz), 1.36-1.26 (2H, m), 1.09 (OH, t, <i>J</i> = 7.0 Hz). MS (APCI) <i>m/z</i>: 543 [(<i>M</i>+<i>H</i>)⁺].</p>		
实施例 43	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.91 (1H, s), 8.62 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.27 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.88 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.58 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.52-7.44 (5H, m), 7.30 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.11-7.07 (1H, m), 7.05-7.02 (1H, m), 6.94 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 4.68-4.62 (1H, m), 4.11-4.04 (1H, m), 4.01-3.89 (7H, m), 3.82-3.72 (1H, m), 3.45-3.36 (1H, m), 3.36-3.28 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.00-1.87 (1H, m), 1.80-1.59 (4H, m), 1.55-1.26 (4H, m). MS (APCI) <i>m/z</i>: 645 [(<i>M</i>+<i>H</i>)⁺].</p>		
实施例 44	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.92 (1H, s), 8.62 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.88 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.60 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.53-7.45 (5H, m), 7.30 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.11-7.06 (1H, m), 7.05-7.02 (1H, m), 6.94 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 4.83-4.76 (1H, m), 4.10-4.04 (1H, m), 4.01-3.90 (7H, m), 3.82-3.73 (1H, m), 3.45-3.36 (1H, m), 3.36-3.27 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.11-1.87 (2H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.62 (3H, d, <i>J</i> = 6.7 Hz), 1.48-1.29 (3H, m). MS (APCI) <i>m/z</i>: 645 [(<i>M</i>+<i>H</i>)⁺].</p>		

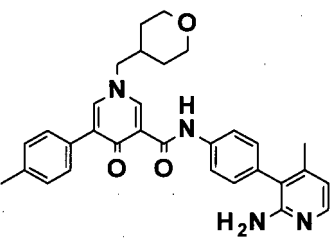
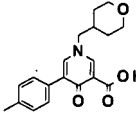
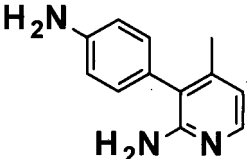
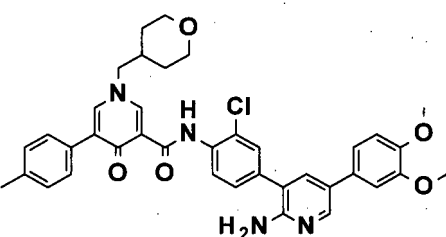
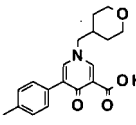
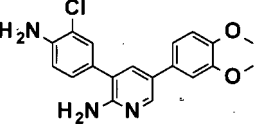
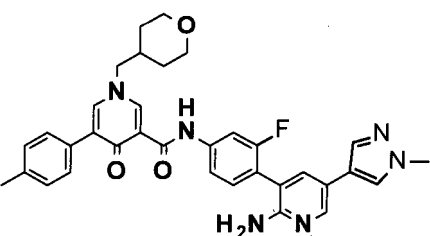
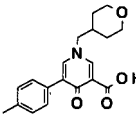
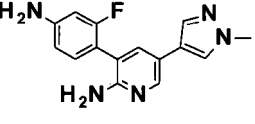
[表 1 3 - 1 9]

実施例 45	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 13.34 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.61 (1H, t, J = 8.5 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.58 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 11.8, 1.5 Hz), 7.40-7.38 (1H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.20-7.14 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.81 (2H, s), 4.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.88-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.36 (3H, s), 2.17-2.05 (1H, m), 1.46 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.36-1.26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 649 [(M+H)⁺].</p>		
実施例 46	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 13.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.53 (1H, t, J = 8.5 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.16-7.06 (2H, m), 6.43 (1H, d, J = 6.1 Hz), 5.29 (2H, s), 4.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.86 (2H, dd, J = 11.2, 3.0 Hz), 3.68 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.36 (3H, s), 2.15-2.06 (1H, m), 1.46 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.36-1.26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 543 [(M+H)⁺].</p>		
実施例 47	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.86-12.84 (1H, m), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88-7.84 (2H, m), 7.70-7.69 (1H, m), 7.56-7.55 (1H, m), 7.48-7.45 (6H, m), 7.31-7.27 (2H, m), 4.60-4.55 (2H, m), 4.06-4.00 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.87 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.43-3.35 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.65-1.57 (2H, m), 1.50-1.38 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z : 575 [(M+H)⁺].</p>		

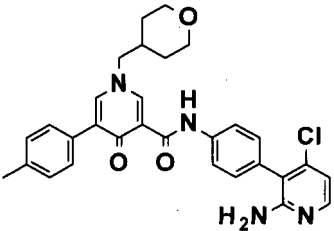
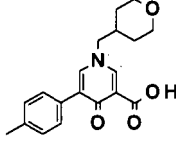
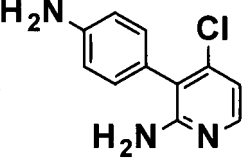
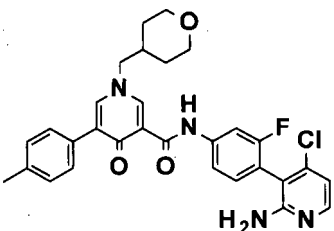
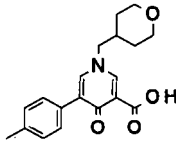
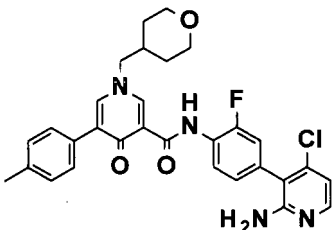
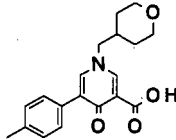
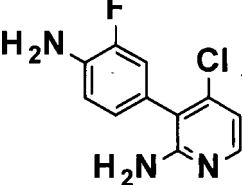
[表 13-20]

実施例 48	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.61 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.64-7.55 (3H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21-7.14 (2H, m), 7.08-7.01 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.68-4.62 (2H, m), 4.17-4.03 (6H, m), 4.01-3.94 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.89-3.80 (2H, m), 3.79-3.64 (4H, m), 3.60-3.51 (1H, m), 1.95-1.88 (2H, m), 1.87-1.76 (2H, m). MS (APCI) m/z: 746 [(M+H)⁺]</p>		
実施例 49	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.80 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.74-7.69 (2H, m), 7.51-7.45 (4H, m), 7.29 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.42-4.35 (2H, m), 4.03 (2H, dd, J = 11.6, 3.7 Hz), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.88 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.39 (2H, t, J = 11.3 Hz), 2.41 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.16-2.07 (1H, m), 1.66-1.57 (2H, m), 1.51-1.39 (2H, m). MS (APCI) m/z: 645 [(M+H)⁺].</p>		
実施例 50	 <p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 13.16 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.52-8.46 (2H, m), 7.93-7.85 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 8.5 Hz), 6.43 (1H, d, J = 5.5 Hz), 5.29 (2H, s), 4.20 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.86 (2H, dd, J = 11.2, 3.3 Hz), 3.69 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.36 (3H, s), 2.11-2.01 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 10.3 Hz), 1.37-1.26 (2H, m). MS (APCI) m/z: 544 [(M+H)⁺].</p>		

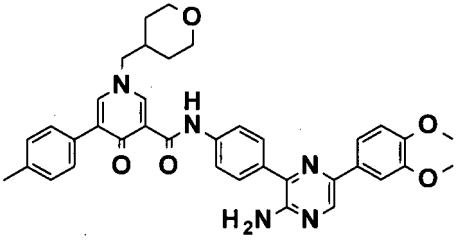
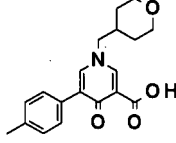
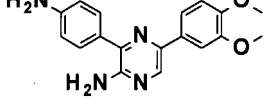
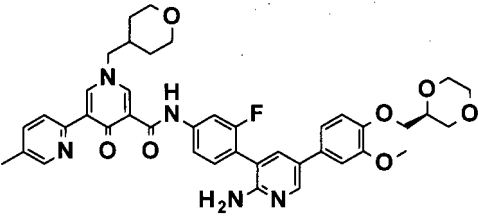
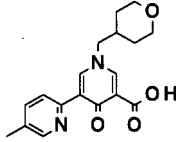
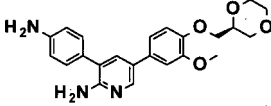
[表 1 3 - 2 1]

実施例 51	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.09 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.82-7.80 (3H, m), 7.59 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.09 (2H, s), 4.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.86 (2H, dd, J = 10.9, 3.0 Hz), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.36 (3H, s), 2.14-2.05 (1H, m), 1.92 (3H, s), 1.46 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.37-1.26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 509 [(M+H)⁺].</p>		
実施例 52	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.10 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.58-7.55 (2H, m), 7.51 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.47-7.43 (2H, m), 7.29-7.25 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.67-4.62 (2H, m), 4.03 (2H, dd, J = 11.6, 4.3 Hz), 3.95 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.87 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.43-3.35 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.18-2.05 (1H, m), 1.64-1.57 (2H, m), 1.50-1.38 (2H, m). MS (APCI) m/z : 665 [(M+H)⁺].</p>		
実施例 53	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.98 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 12.0, 2.0 Hz), 7.69 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.49-7.42 (5H, m), 7.36-7.26 (3H, m), 4.51-4.46 (2H, m), 4.04 (2H, dd, J = 11.5, 3.0 Hz), 3.94 (3H, s), 3.88 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.39 (2H, td, J = 12.0, 2.0 Hz), 2.41 (3H, s), 2.18-2.05 (1H, m), 1.51-1.39 (2H, m). MS (APCI) m/z : 593 [(M+H)⁺].</p>		

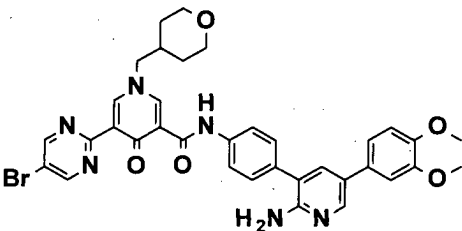
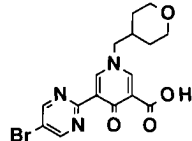
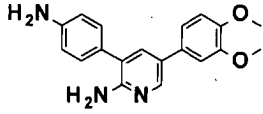
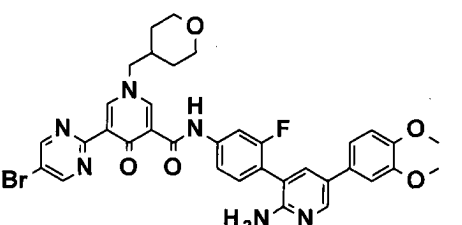
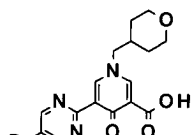
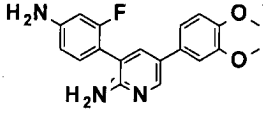
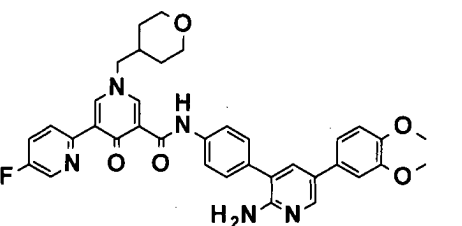
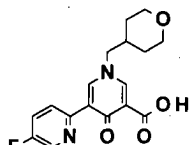
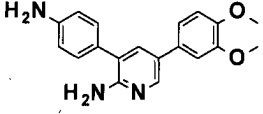
[表 1 3 - 2 2]

実施例 54	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.86 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.95-7.86 (3H, m), 7.49-7.44 (3H, m), 7.32-7.27 (4H, m), 6.79 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.56-4.51 (2H, m), 4.07-4.00 (2H, m), 3.87 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.43-3.35 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.18-2.04 (1H, m), 1.65-1.57 (2H, m), 1.51-1.38 (2H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z : 529 [(M+H)⁺]</p>		
実施例 55	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.00 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.97 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 11.5, 1.8 Hz), 7.49-7.44 (4H, m), 7.32-7.21 (3H, m), 6.82 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.58-4.52 (2H, m), 4.07-4.00 (2H, m), 3.88 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.44-3.35 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.18-2.05 (1H, m), 1.65-1.58 (2H, m), 1.51-1.41 (2H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z : 547 [(M+H)⁺]</p>		
実施例 56	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.06 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 8.2 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.94 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.52-7.45 (3H, m), 7.31-7.25 (2H, m), 7.15-7.09 (2H, m), 6.80 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.57-4.50 (2H, m), 4.07-4.00 (2H, m), 3.87 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.44-3.35 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.65-1.58 (2H, m), 1.51-1.39 (2H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z : 547 [(M+H)⁺]</p>		

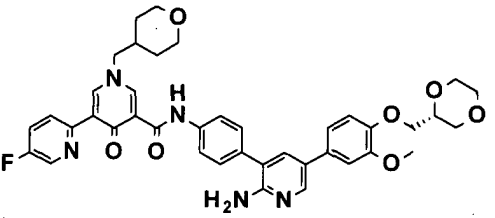
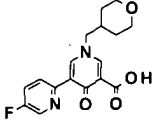
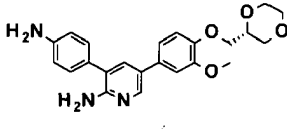
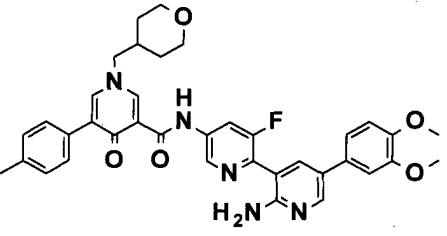
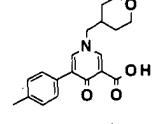
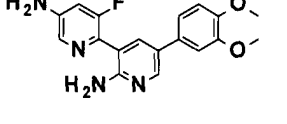
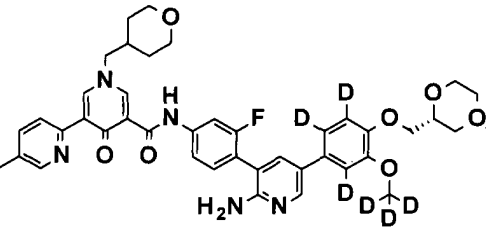
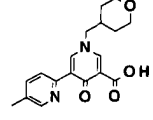
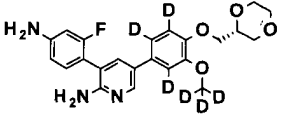
[表 1 3 - 2 3]

実施例 57	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 13.18 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.51 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87-7.81 (4H, m), 7.60-7.53 (4H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.23 (2H, s), 4.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.88-3.83 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.36 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.46 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.37-1.26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 632 [(M+H)⁺].</p>		
実施例 58	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 13.22 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.52-8.46 (2H, m), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 12.1, 2.4 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.49-7.41 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.71 (2H, s), 4.21 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.98-3.75 (10H, m), 3.68-3.59 (2H, m), 3.53-3.46 (1H, m), 3.42-3.36 (1H, m), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.36 (3H, s), 2.11-2.02 (1H, m), 1.46 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.37-1.26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 736 [(M+H)⁺].</p>		

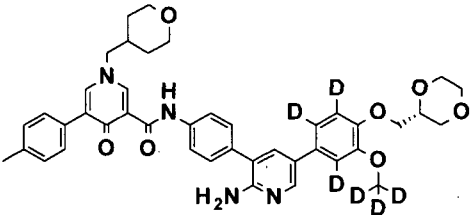
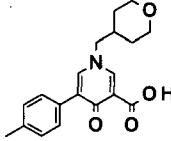
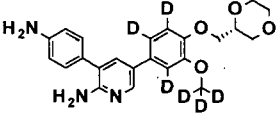
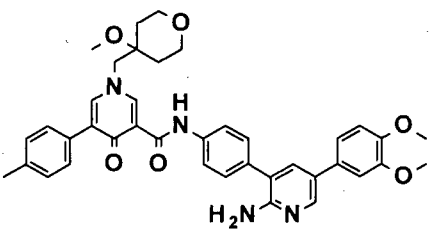
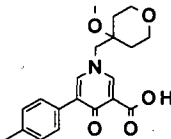
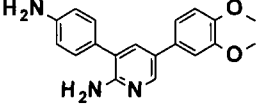
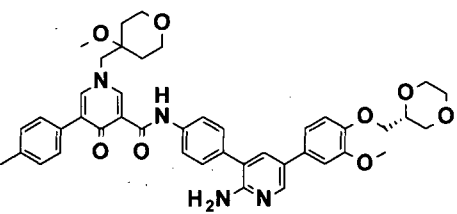
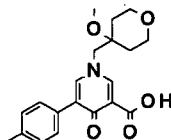
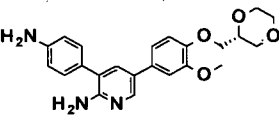
[表 1 3 - 2 4]

实 施 例 59	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.72 (1H, s), 8.95 (2H, s), 8.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.29-8.25 (2H, m), 7.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.11-7.07 (1H, m), 7.05-7.01 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.79-4.72 (2H, m), 4.07-4.00 (2H, m), 3.96-3.90 (8H, m), 3.40 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.21-2.09 (1H, m), 1.66-1.58 (2H, m), 1.53-1.41 (2H, m). MS (APCI) m/z: 697 [(M+H)⁺]</p>		
实 施 例 60	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.84 (1H, s), 8.95 (2H, s), 8.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (2H, dd, J = 10.6, 2.1 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 12.1, 1.8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.38 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.03 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.65-4.55 (2H, m), 4.08-4.00 (2H, m), 3.98-3.90 (8H, m), 3.44-3.35 (2H, m), 2.22-2.09 (1H, m), 1.66-1.58 (2H, m), 1.53-1.40 (2H, m). MS (APCI) m/z: 715 [(M+H)⁺]</p>		
实 施 例 61	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.01 (1H, s), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.69-8.62 (3H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87-7.82 (3H, m), 7.62-7.54 (3H, m), 7.20-7.14 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.70 (2H, s), 4.21 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.88-3.77 (8H, m), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.12-2.02 (1H, m), 1.47 (2H, br-d, J = 10.9 Hz), 1.37-1.27 (2H, m). MS (APCI) m/z: 636 [(M+H)⁺].</p>		

[表 1 3 - 2 5]

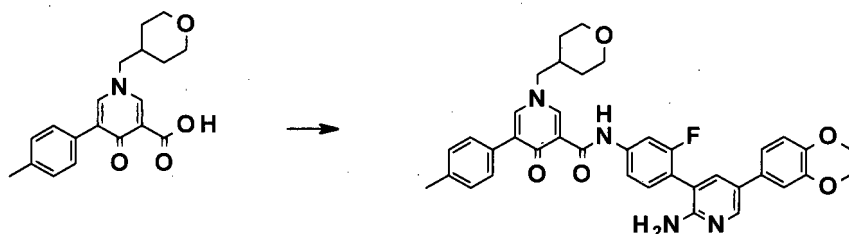
実施例 62	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.01 (1H, s), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.69-8.62 (3H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87-7.82 (3H, m), 7.62-7.54 (3H, m), 7.21-7.12 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.71 (2H, s), 4.21 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.98-3.75 (10H, m), 3.69-3.60 (2H, m), 3.53-3.46 (1H, m), 3.42-3.37 (1H, m), 3.30-3.24 (2H, m), 2.12-2.02 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.37-1.26 (2H, m). MS (APCI) m/z: 722 [(M+H)⁺].</p>		
実施例 63	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.46 (1H, s), 8.77-8.75 (2H, m), 8.43-8.35 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.95 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.18-7.12 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.51 (2H, s), 4.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.88-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.36 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.46 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.36-1.26 (2H, m). MS (APCI) m/z: 650 [(M+H)⁺].</p>		
実施例 64	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.02 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.49-8.45 (2H, m), 8.41 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 12.0, 2.0 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.38 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.56 (1H, br s), 4.11-3.34 (15H, m), 2.40 (3H, s), 2.22-2.10 (1H, m), 1.61 (2H, d, J = 12.0 Hz), 1.52-1.40 (2H, m). MS (APCI) m/z: 742 [(M+H)⁺].</p>		

[表 13-26]

実施例 65	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.85 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50-7.45 (5H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.62 (2H, br s), 4.15-3.33 (15H, m), 2.41 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 1.46 (2H, td, J = 12.4, 4.3 Hz).</p> <p>MS (APCI) m/z : 723 [(M+H)⁺].</p>		
実施例 66	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.83 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.49-7.44 (5H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.63-4.61 (2H, m), 3.96-3.94 (5H, m), 3.92 (3H, s), 3.83-3.78 (2H, m), 3.72-3.66 (2H, m), 3.39 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.73-1.59 (4H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z : 661 [(M+H)⁺].</p>		
実施例 67	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.83 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.49-7.44 (5H, m), 7.29 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.07-7.03 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.64-4.61 (2H, m), 4.10-4.03 (2H, m), 4.01-3.94 (4H, m), 3.91-3.64 (11H, m), 3.58-3.52 (1H, m), 3.39 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.73-1.59 (4H, m).</p> <p>LC-MS (APCI) : 747 (M+H)⁺.</p>		

(実施例 68)

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-メチルフェニル)-4-オキソ-
 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロ
 5 ピリジン-3-カルボキサミド メタンスルホン酸塩
 [化68]



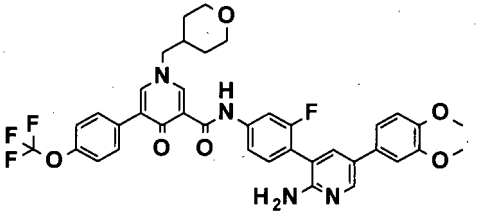
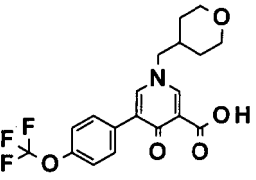
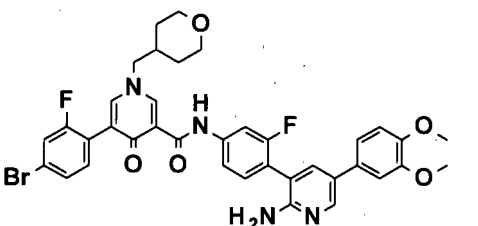
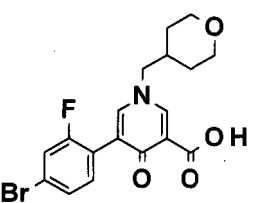
5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピ
 10 ラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸0.127g (
 0.389mmol)をN-メチル-2-ピロリドン(3.00ml)に溶解し、チオニルクロラ
 イド0.0277ml(0.382mmol)を加えて、室温30分攪拌した。その後、氷冷下、3-(
 4-アミノ-2-フルオロフェニル)-5-(3, 4-ジメトキシフェニル)ピリジン-
 2-アミン0.121g(0.354mmol)を加えて、室温で5時間攪拌した。再度氷冷し、
 15 飽和炭酸水素ナトリウムで中和後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食
 塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下にて溶媒を留
 去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出
 溶媒;ジクロロメタン/メタノール=99/1~96/4)を用いて精製し、標記化合
 物0.106g(収率46.2%)を泡状物質として得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.98 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (1H, d
 , J = 2.4 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 12.1, 1.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.4 H
 z), 7.49-7.43 (4H, m), 7.36 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.9
 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.03 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.93 (1
 H, d, J = 7.9 Hz), 4.57-4.52 (2H, m), 4.07-4.00 (2H, m), 3.94 (3H, s),
 25 3.92 (3H, s), 3.88 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.44-3.35 (2H, m), 2.41 (3H,
 s), 2.19-2.04 (1H, m), 1.65-1.57 (2H, m), 1.51-1.38 (2H, m).

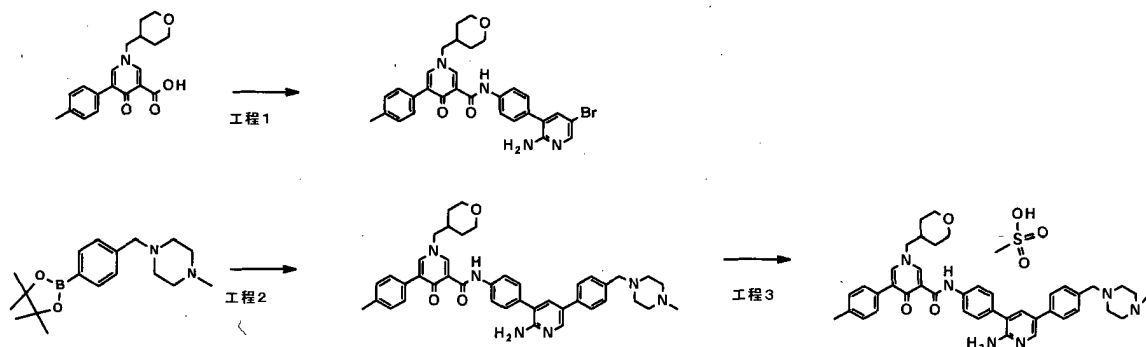
MS (ESI) m/z : 649 [(M+H)⁺]

同様にして対応する出発原料から表14の最終体を合成した。

[表 1 4]

実施例番号	実施例構造式 実施例機器データ	出発原料構造式
実施例 69	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.15 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (2H, t, J = 2.4 Hz), 7.91 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.48-7.40 (4H, m), 7.17-7.12 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.68 (2H, s), 4.12 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.89-3.82 (5H, m), 3.76 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 11.3 Hz), 2.17-2.07 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 11.6 Hz), 1.37-1.26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 719 [(M+H)⁺].</p>	
実施例 70	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.99 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.91-7.87 (1H, m), 7.67 (1H, dd, J = 9.8, 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.48-7.39 (3H, m), 7.17-7.11 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.67 (2H, s), 4.10 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.89-3.82 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 12.2 Hz), 2.13-2.04 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 11.0 Hz), 1.35-1.25 (2H, m). MS (APCI) m/z : 732 [(M+H)⁺].</p>	

(実施例 7 1) N- [4- (2-アミノ-5- {4- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] 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- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド メタンスルホン酸塩
[化 6 9]



(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-メチルフェニル) -4-オキソ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

出発原料として3- (4-アミノフェニル) -5-ブロモピリジン-2-アミンを用いて、実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.88-12.85 (1H, m), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87-7.84 (2H, m), 7.49-7.45 (4H, m), 7.43-7.39 (2H, m), 7.31-7.27 (2H, m), 4.63-4.58 (2H, m), 4.06-4.00 (2H, m), 3.89-3.86 (2H, m), 3.43-3.35 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 1.65-1.38 (4H, m).

MS (ES+APCI) m/z : 573 [(M+H)⁺].

(工程 2) N- [4- (2-アミノ-5- {4- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] 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- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

出発原料としてN- [4- (2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-イル) フェニル] -5- (4-メチルフェニル) -4-オキソ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドと1-メチル-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) フェニル] メチル] ピペラジンを用いて、溶媒として1, 4-ジオキサンおよび水を用いて、触媒としてテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) を用いて、塩基として炭酸カリウムを用いて、反応温度100℃で2時間加熱攪拌し中間体 8 と同様にして標記化合物

を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.87-12.85 (1H, m), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52-7.45 (7H, m), 7.37 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.69-4.64 (2H, m), 4.06-4.00 (2H, m), 3.87 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.54 (2H, s), 3.43-3.35 (2H, m), 2.63-2.34 (8H, m), 2.41 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.15-2.07 (1H, m), 1.64-1.57 (2H, m), 1.50-1.38 (2H, m).
MS (ES+APCI) m/z : 683 [(M+H)⁺].

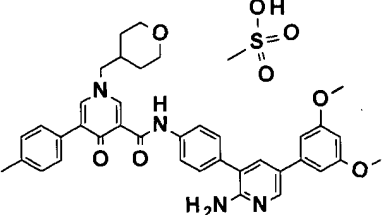
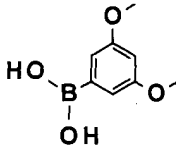
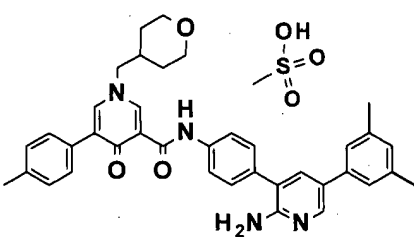
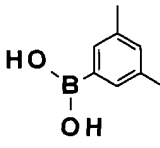
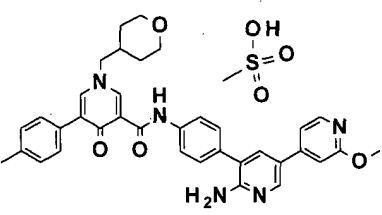
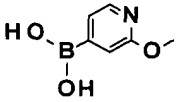
10 (工程3) N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}ピリジン-3-イル)フェニル]-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドメタンスルホン酸塩

15 N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]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-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド34.0mg (49.8μmol)をクロロホルム3.00 mLに溶解し、室温で1mol/Lメタンスルホン酸/エタノール溶液49.8μL (49.8μmol)を加えた後溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に、ジイソプロピルエーテルを加えて析出した固体を濾取して標記化合物25.7mg (収率66.3%)を得た。

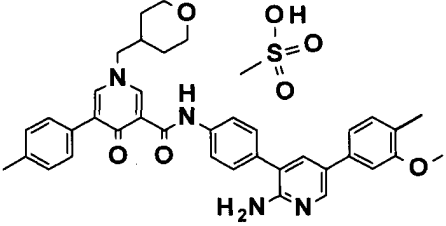
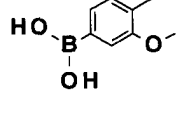
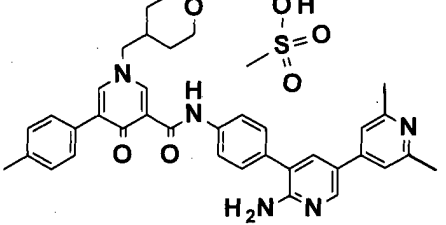
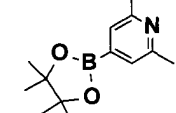
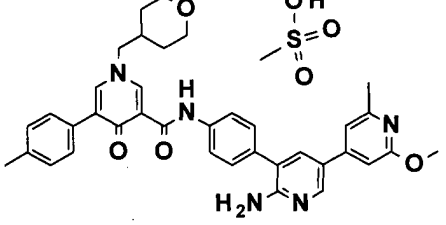
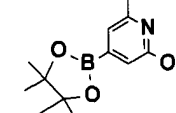
25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.92-12.90 (1H, m), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.91-7.87 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52-7.44 (7H, m), 7.39-7.35 (2H, m), 7.31-7.27 (2H, m), 4.07-4.00 (2H, m), 3.88 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.69-3.63 (2H, m), 3.44-3.35 (2H, m), 3.08-2.61 (8H, m), 2.86 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.65-1.58 (2H, m), 1.51-1.39 (2H, m).
MS (ES+APCI) m/z : 683 [(M+H)⁺].

30 同様にして対応する出発原料から表15の最終体を合成した。

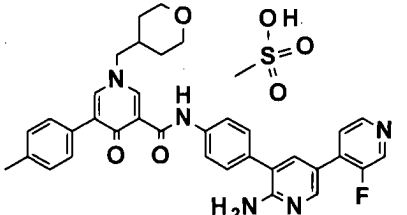
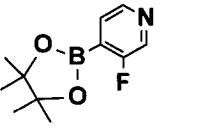
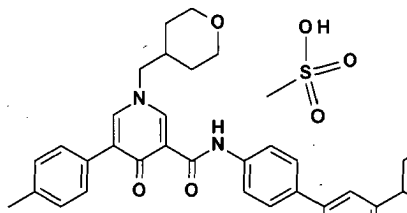
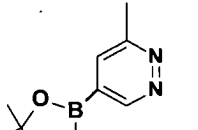
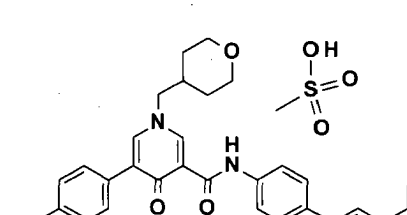
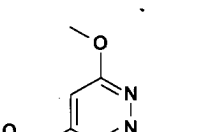
[表 15-1]

実施例番号	実施例構造式 実施例機器データ	出発原料構造式
実施例 72	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.04-13.01 (1H, m), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97-7.93 (3H, m), 7.90-7.89 (1H, m), 7.50-7.40 (5H, m), 7.31-7.27 (2H, m), 6.58 (2H, d, J = 2.4 Hz), 6.51-6.49 (1H, m), 4.07-4.00 (2H, m), 3.89 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.83 (6H, s), 3.43-3.35 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 1.65-1.58 (2H, m), 1.51-1.39 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z: 631 [(M+H)⁺].</p>	
実施例 73	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.02-13.00 (1H, m), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.96-7.90 (4H, m), 7.50-7.40 (5H, m), 7.31-7.27 (2H, m), 7.10-7.08 (2H, m), 7.06-7.04 (1H, m), 4.07-4.00 (2H, m), 3.89 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.43-3.35 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.65-1.57 (2H, m), 1.51-1.39 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z: 599 [(M+H)⁺].</p>	
実施例 74	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.07-13.04 (1H, m), 8.58-8.54 (1H, m), 8.26 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.01-7.90 (4H, m), 7.52-7.34 (5H, m), 7.31-7.27 (2H, m), 7.01-6.96 (1H, m), 6.87-6.82 (1H, m), 4.06-4.00 (2H, m), 3.98 (3H, s), 3.93-3.88 (2H, m), 3.44-3.34 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.18-2.05 (1H, m), 1.68-1.56 (2H, m), 1.51-1.41 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z: 602 [(M+H)⁺].</p>	

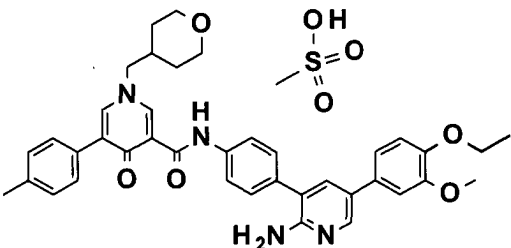
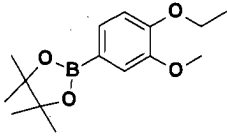
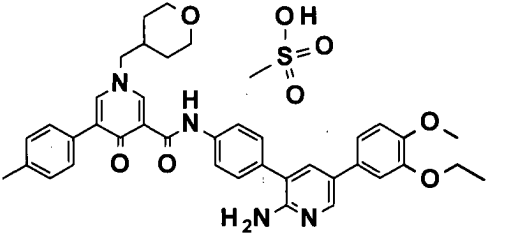
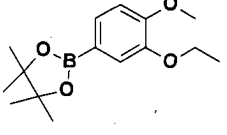
[表 15-2]

実施例 75	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.01-12.94 (1H, m), 8.69-8.61 (1H, m), 7.99-7.89 (4H, m), 7.54-7.51 (1H, m), 7.49-7.40 (4H, m), 7.32-7.28 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 6.86 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.07-4.00 (2H, m), 3.94 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.89 (3H, s), 3.44-3.35 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.20-2.07 (1H, m), 1.73-1.56 (2H, m), 1.52-1.39 (2H, m).</p> <p>MS (ES+APCI) m/z: 615 [(M+H)⁺].</p>	
実施例 76	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.17-13.15 (1H, m), 8.74-8.71 (2H, m), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.16-8.14 (2H, m), 8.08-8.05 (1H, m), 7.86 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.58 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.53 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.01-6.79 (2H, m), 4.11 (2H, d, J = 6.1 Hz), 3.90-3.84 (2H, m), 3.31-3.23 (2H, m), 2.65 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.37-1.25 (2H, m).</p> <p>MS (ES+APCI) m/z: 600 [(M+H)⁺].</p>	
実施例 77	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.07-13.03 (1H, m), 8.58-8.54 (1H, m), 8.00-7.89 (4H, m), 7.52-7.37 (5H, m), 7.32-7.26 (2H, m), 6.85-6.82 (1H, m), 6.65-6.62 (1H, m), 4.07-3.99 (2H, m), 3.96 (3H, s), 3.92-3.88 (2H, m), 3.44-3.34 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.17-2.05 (1H, m), 1.69-1.56 (2H, m), 1.52-1.38 (2H, m).</p> <p>MS (ES+APCI) m/z: 616 [(M+H)⁺].</p>	

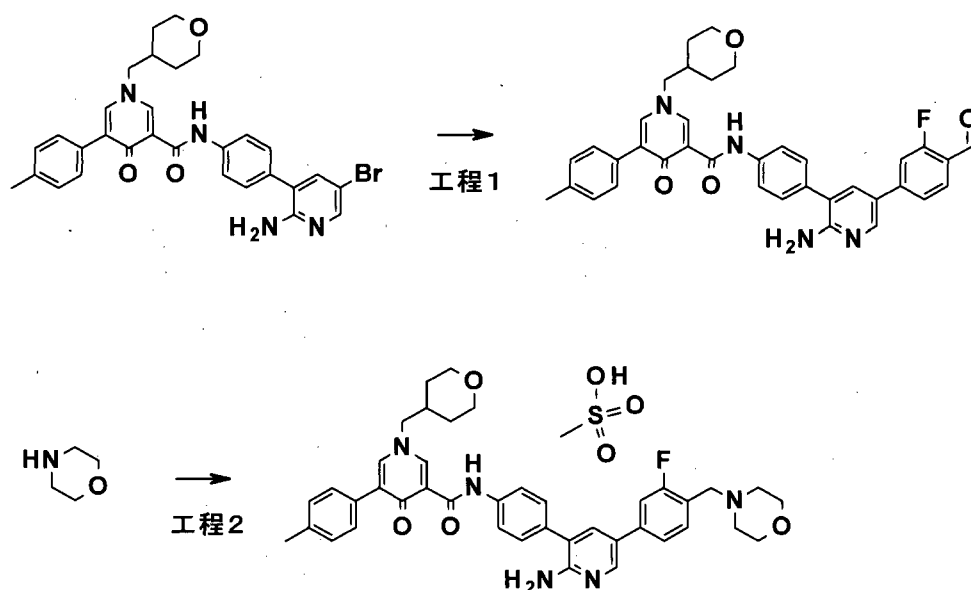
[表 15-3]

实施例 78	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.23-13.21 (1H, m), 8.73-8.70 (2H, m), 8.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.39-8.37 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.12-8.10 (1H, m), 7.90 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 7.83-7.71 (2H, m), 7.60-7.54 (4H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.90-3.84 (2H, m), 3.31-3.23 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.50-1.42 (2H, m), 1.38-1.25 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z: 590 [(M+H)⁺].</p>	
实施例 79	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.21-13.18 (1H, m), 9.70-9.67 (1H, m), 8.74-8.71 (2H, m), 8.34-8.30 (1H, m), 8.27-8.22 (1H, m), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.60-7.54 (4H, m), 7.47-7.32 (2H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.90-3.84 (2H, m), 3.31-3.23 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.17-2.05 (1H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.38-1.25 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z: 587 [(M+H)⁺].</p>	
实施例 80	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.22-13.19 (1H, m), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.11-8.10 (1H, m), 7.90-7.86 (2H, m), 7.76-7.61 (2H, m), 7.60-7.51 (5H, m), 7.26 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.02 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.90-3.84 (2H, m), 3.31-3.23 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.15-2.06 (1H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.37-1.25 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z: 633 [(M+H)⁺].</p>	

[表 15-4]

<p>実施例 81</p>	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 13.23-13.21 (1H, m), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.21-8.18 (2H, m), 7.90 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.60-7.55 (4H, m), 7.54-7.45 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.29-7.24 (3H, m), 7.03 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.90-3.83 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.31-3.22 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.16-2.04 (1H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.37-1.26 (2H, m), 1.34 (3H, t, J = 7.3 Hz).</p> <p>MS (ES+APCI) m/z: 645 [(M+H)⁺].</p>	
<p>実施例 82</p>	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 13.23-13.21 (1H, m), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.20-8.16 (2H, m), 7.89 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.60-7.55 (4H, m), 7.49-7.37 (2H, m), 7.30-7.25 (4H, m), 7.04 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.14-4.07 (4H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.32-3.23 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.37-1.25 (2H, m), 1.34 (3H, t, J = 7.3 Hz).</p> <p>MS (ES+APCI) m/z: 645 [(M+H)⁺].</p>	

(実施例 83) N- (4- {2-アミノ-5- [3-フルオロ-4- (ホル
 ホリン-4-イルメチル) 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- (テトラヒドロ-2H-ピラン-
 4-イルメチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド メタン
 5 スルホン酸塩
 [化70]



(工程 1) N- {4- [2-アミノ-5- (3-フルオロ-4-ホルミルフェ
 10 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- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -1, 4-ジ
 ヒドロピリジン-3-カルボキサミド

実施例 71 の工程 1 で得た N- [4- (2-アミノ-5-ブromo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- (テト
 15 ラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3
 -カルボキサミド及び 3-フルオロ-4-ホルミルフェニルホウ酸を用いて、
 溶媒として 1, 4-ジオキサン及び水 (比率 10 : 1) を用いて、触媒として
 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) を用いて、塩基とし
 て炭酸カリウムを用いて、反応温度 100℃ で 7 時間加熱攪拌し、中間体 8 と同様
 20 にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.89 (1H, s), 10.37-10.35 (1H, m), 8.58-8.57 (1H, m
), 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.94-7.87 (3H, m), 7.64 (1H, d, J = 2.4 Hz),
 7.49-7.45 (6H, m), 7.36 (1H, dd, J = 12.1, 1.8 Hz), 7.31-7.28 (2H,
 m), 4.86-4.81 (2H, m), 4.07-4.01 (2H, m), 3.88 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3
 25 .43-3.35 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.17-2.07 (1H, m), 1.64-1.53 (2H, m),

1.51-1.39 (2H, m).

MS (ES+APCI) m/z : 617 [(M+H)⁺].

(工程2) N-(4-{2-アミノ-5-[3-フルオロ-4-(モルホリン-4-イルメチル)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-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド メタンスルホン酸塩

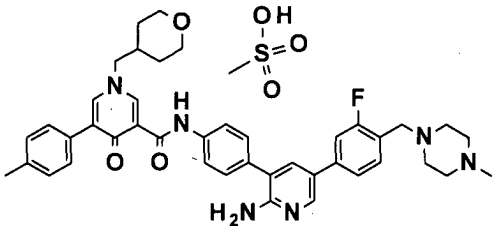
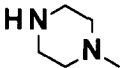
N-{4-[2-アミノ-5-(3-フルオロ-4-ホルミルフェニル)ピリジン-3-イル]フェニル}-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 70.0mg (0.114mmol) をジクロロエタン 2.27ml に懸濁し、モルホリン 19.8 μ l (0.227mmol) を加え室温で5分攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 48.1mg (0.227mmol) を加え室温で3時間攪拌した。反応液に水及び炭酸水素ナトリウムを加えクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、ジクロロメタン/エタノール=100/1~50/1) で精製し固体を得た。このものをクロロホルム 8.00ml に溶解し、1M メタンスルホン酸/エタノール溶液 91.2 μ l (91.2 μ mol) を加え減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え析出した固体をろ取し、標記化合物 30.5mg (34.7%) を固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 13.21-13.18 (1H, m), 10.01-9.83 (1H, m), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.10-8.03 (1H, m), 7.91-7.81 (3H, m), 7.78-7.73 (1H, m), 7.69-7.63 (1H, m), 7.61-7.55 (4H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.49-4.36 (2H, m), 4.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.03-3.92 (2H, m), 3.90-3.84 (2H, m), 3.72-3.59 (2H, m), 3.47-3.10 (8H, m), 2.36 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.17-2.05 (1H, m), 1.50-1.42 (2H, m), 1.38-1.25 (2H, m).

MS (ES+APCI) m/z : 688 [(M+H)⁺].

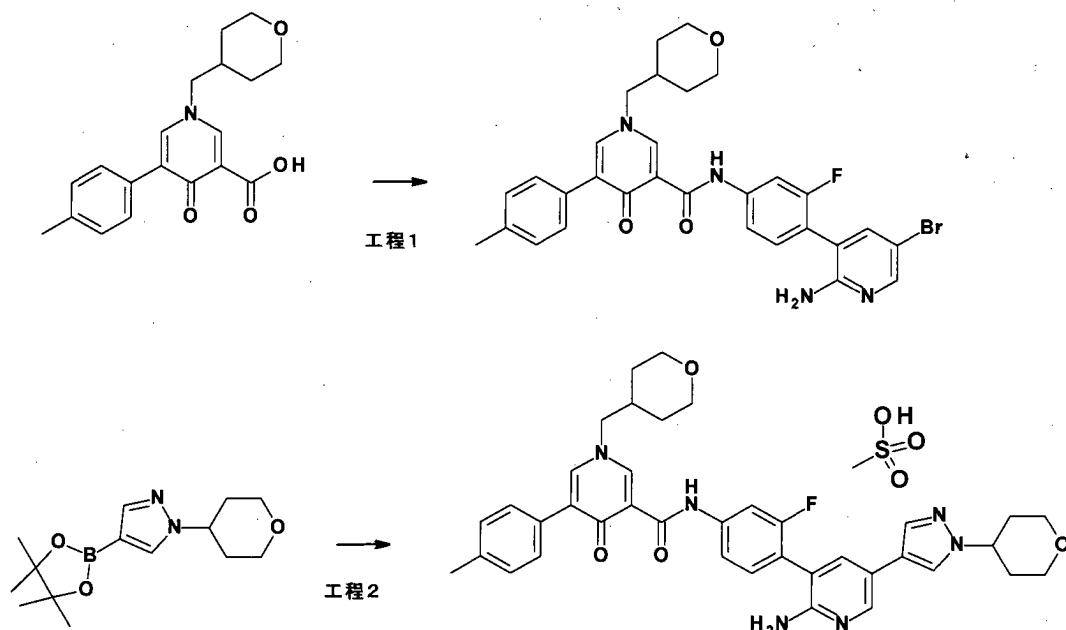
同様にして対応する出発原料から表16の最終体を合成した。

[表 16]

実施例番号	実施例構造式 実施例機器データ	出発原料 構造式
実施例 84	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 13.16-13.13 (1H, m), 9.32-9.23 (1H, m), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88-7.79 (3H, m), 7.63-7.52 (6H, m), 7.47-7.41 (1H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 6.50-6.12 (2H, m), 4.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.90-3.83 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.44-3.22 (6H, m), 3.08-2.91 (4H, m), 2.78 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.50-1.42 (2H, m), 1.37-1.25 (2H, m).</p> <p>MS (ES+APCI) m/z : 701 [(M+H)⁺].</p>	

5 (実施例 85) N-(4-{2-アミノ-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-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)-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド メタンスルホン酸塩

[化 7 1]



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

出発原料として特許 (W02013/115280 A1) 記載の方法で合成した 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-5-ブromo-ピリジン-2-アミンを用いて、実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.01-12.98 (1H, m), 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 12.1, 2.4 Hz), 7.51-7.41 (5H, m), 7.32-7.25 (3H, m), 4.54-4.50 (2H, m), 4.07-4.01 (2H, m), 3.88 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.43-3.35 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.64-1.54 (2H, m), 1.51-1.38 (2H, m).

MS (ES+APCI) m/z : 591 [(M+H)⁺].

(工程 2) N-(4-{2-アミノ-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-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)-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド メタンスルホン酸塩

出発原料として工程 1 で得た N-[4-(2-アミノ-5-ブromoピリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル]-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-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-ピラゾールを用いて、溶媒として 1,4-ジオキサン及び水 (比率 10 : 1) を用いて、触媒としてテトラキス (トリフェニル

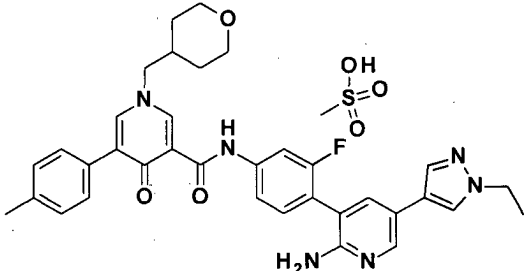
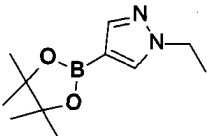
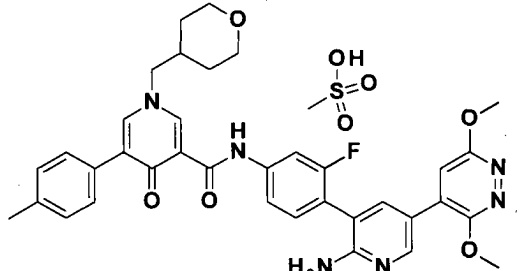
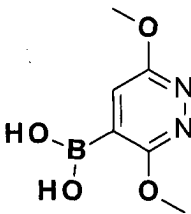
ホスフィン) パラジウム (0) を用いて、塩基として炭酸カリウムを用いて、反応温度100℃で7時間加熱攪拌し、中間体8と同様にしてN-(4-{2-アミノ-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリジン-3-イル}-3-フルオロフェニル)-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドを得た。このものを用いて、実施例71工程3と同様の操作により標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.38-13.36 (1H, m), 8.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.42-8.40 (1H, m), 8.26-8.19 (3H, m), 8.03-7.98 (2H, m), 7.61-7.44 (6H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.44-4.35 (1H, m), 4.12 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.99-3.93 (2H, m), 3.90-3.84 (2H, m), 3.52-3.43 (2H, m), 3.31-3.23 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 2.05-1.98 (2H, m), 1.97-1.84 (2H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.37-1.25 (2H, m).

MS (ES+APCI) m/z : 663 [(M+H)⁺].

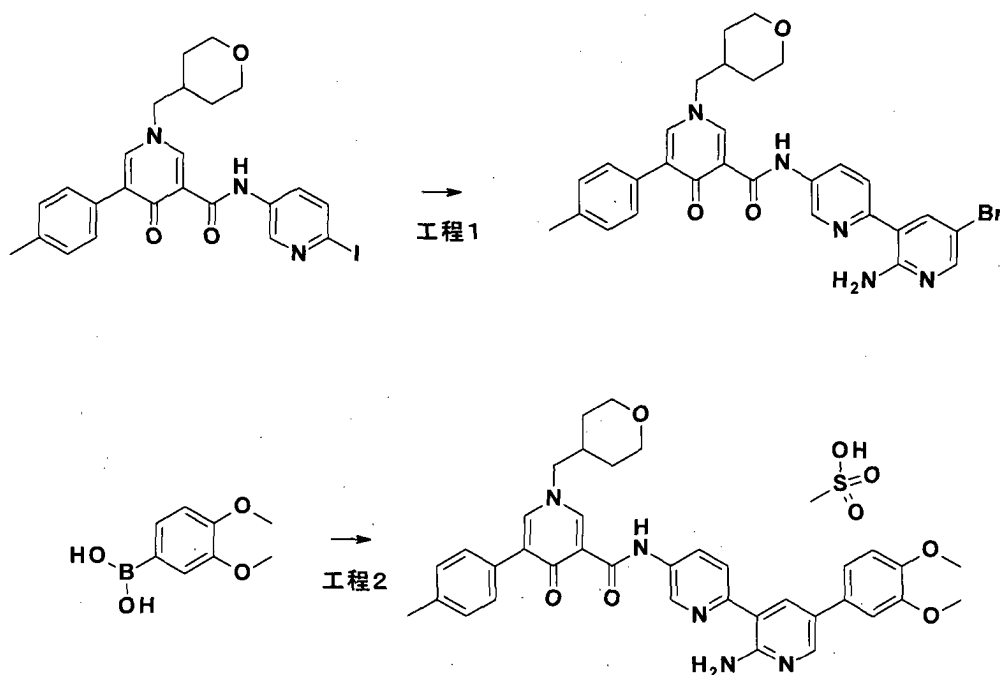
同様にして対応する出発原料から表17の最終体を合成した。

[表 1 7]

実施例番号	実施例構造式 実施例機器データ	出発原料 構造式
実施例 86	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.39-13.36 (1H, m), 8.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.32-8.30 (1H, m), 8.25-8.23 (1H, m), 8.21-8.19 (2H, m), 8.03-7.96 (2H, m), 7.62-7.44 (6H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.17-4.09 (4H, m), 3.90-3.84 (2H, m), 3.31-3.22 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.39 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.38-1.25 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z : 607 [(M+H)⁺].</p>	
実施例 87	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.36-13.33 (1H, m), 8.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.14-8.11 (1H, m), 8.00-7.95 (1H, m), 7.62-7.54 (2H, m), 7.60-7.56 (2H, m), 7.52-7.44 (3H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.01 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.90-3.83 (2H, m), 3.31-3.23 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.37-1.25 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z : 651 [(M+H)⁺].</p>	

(実施例 88) 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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド メタンスルホン酸塩

5 [化 7 2]



(工程 1) N-(2'-アミノ-5'-ブロモ-2,3'-ビピリジン-5-イル)-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

10

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200mg (0.669mmol) のジオキサン10.0ml、水1.00ml溶液に、N-(6-ヨードピリジン-3-イル)-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド354mg (0.669mmol)、炭酸カリウム277mg (2.01mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)38.0mg (0.0344mmol)を加え、窒素雰囲気下、90℃にて3時間攪拌した。さらに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200mg (0.669mmol)を加えて90℃にて5時間攪拌した。

15

20

放冷後、水、塩化メチレン、メタノールを加え、分液操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、溶液を濃縮した。残渣に酢酸エチルにてスラリーして、標記化合物352mg (91.6%)を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.05 (1H, s), 8.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.32 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.50-7.44 (3H, m), 7.29 (2H, d, J = 7.9 Hz), 6.76 (2H, br s), 4.04 (2H, dd, J = 11.9, 3.4 Hz), 3.89 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.39 (2H, t, J = 11.0 Hz), 2.42 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.65-1.57 (2H, m), 1.51-1.38 (2H, m).
MS (APCI) m/z : 574 [(M+H)⁺].

(工程2) 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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド メタンスルホン酸塩

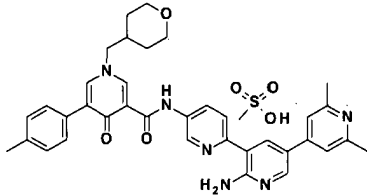
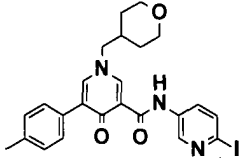
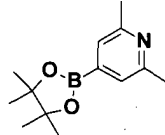
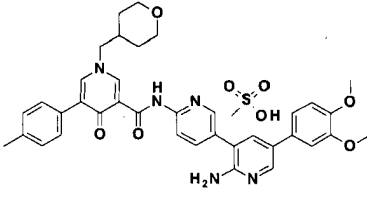
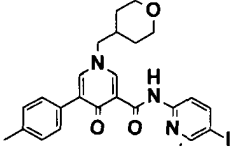
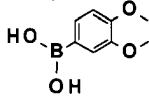
N-(2'-アミノ-5'-ブromo-2,3'-ビピリジン-5-イル)-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 130mg (0.226mmol), 3,4-ジメトキシフェニルボロン酸 50mg (0.272mmol) のジオキサ ン10ml、水1ml懸濁液に炭酸カリウム94mg (0.679mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 13mg (0.0113mmol)を加え、窒素雰囲気下、100℃にて2時間撹拌した。反応液を塩化メチレンにて希釈後、水洗した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=19/1、プレカラムとしてアミノシリカゲルカラムを使用)にて精製して、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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 69.0mg (48.3%)を固体として得た。このものの塩化メチレン1.00ml、エタノール1.00ml溶液に、メタンスルホン酸10.5mg (0.192mmol)を加え、溶媒を留去した。残渣を塩化メチレン/酢酸エチル/イソプロピルエーテルに懸濁し、不溶物をろ取して、標記化合物65.0mg (81.8%)を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 14.93 (1H, s), 13.27 (1H, s), 9.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.57 (1H, s), 8.41-8.36 (2H, m), 7.91-7.85 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.00-6.94 (2H, m), 4.04 (2H, dd, J = 11.6, 3.7 Hz), 3.96 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.91 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.40 (2H, t, J = 11.0 Hz), 2.95 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.18-2.07 (1H, m), 1.65-1.55 (2H, m), 1.52-1.39 (2H, m).

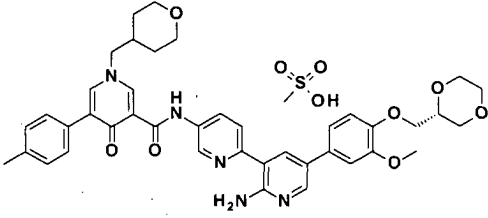
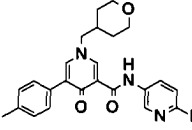
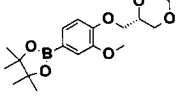
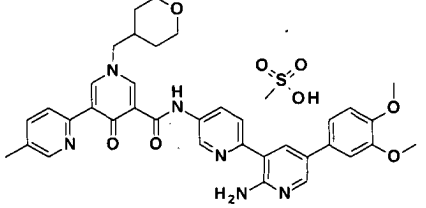
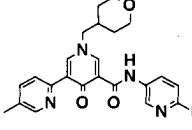
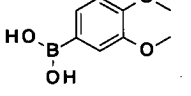
MS (ESI) m/z : 632 [(M+H)⁺].

同様にして対応する出発原料AおよびBから表18の最終体を合成した。

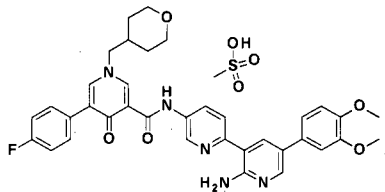
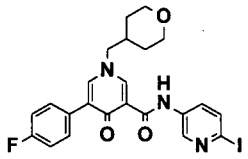
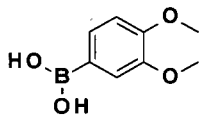
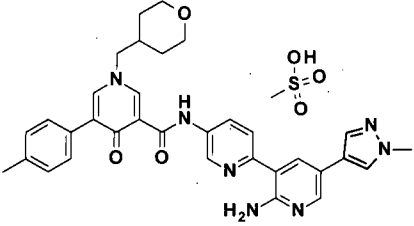
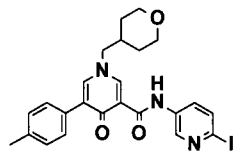
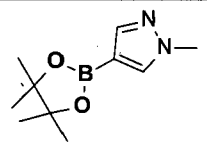
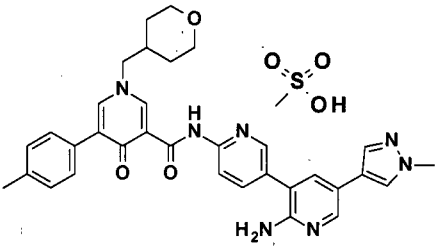
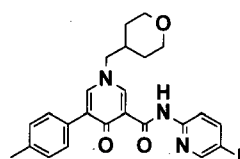
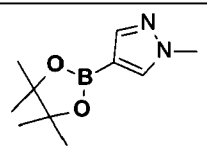
[表 18-1]

実施 例番 号	実施例構造式 実施例機器データ	出発原料A 構造式	出発原料B 構造式
実施 例 89	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 13.30 (1H, s), 9.04 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.74-8.70 (2H, m), 8.58 (1H, s), 8.34-8.30 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.12-8.02 (5H, m), 7.54 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.25 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.10 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.93 (2H, d, J = 11.0 Hz), 3.38-3.28 (2H, m), 2.73 (6H, s), 2.54-2.52 (3H, m), 2.40 (3H, s), 2.20-2.07 (1H, m), 1.59-1.51 (2H, m), 1.48-1.35 (2H, m).</p> <p>MS (ESI) m/z : 601 [(M+H)⁺].</p>		
実施 例 90	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.72 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.93-7.83 (3H, m), 7.59-7.51 (3H, m), 7.17 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.98-6.93 (2H, m), 4.06-3.92 (12H, m), 3.38 (2H, t, J = 11.3 Hz), 2.82 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.16-2.04 (1H, m), 1.65-1.56 (2H, m), 1.50-1.36 (2H, m).</p> <p>MS (ESI/APCI) m/z : 632 [(M+H)⁺].</p>		

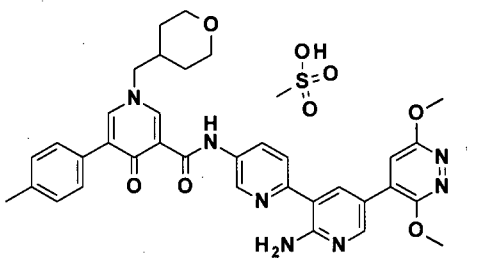
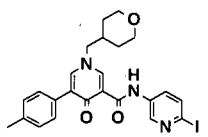
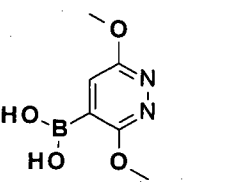
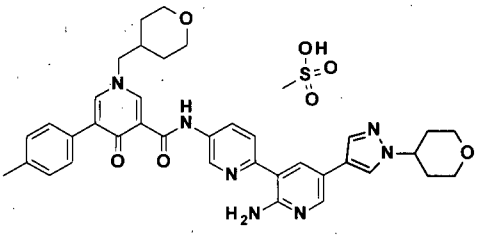
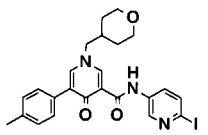
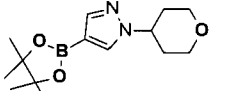
[表 18-2]

実施例 91	 <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 13.26 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.40-8.32 (2H, m), 7.91-7.85 (2H, m), 7.53-7.43 (3H, m), 7.33-7.23 (2H, m), 7.05-6.92 (3H, m), 4.12-3.51 (16H, m), 3.39 (2H, t, $J = 11.9$ Hz), 2.95 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.20-2.06 (1H, m), 1.68-1.38 (4H, m).</p> <p>MS (ESI/APCI) m/z: 718 $[(M+H)^+]$.</p>		
実施例 92	 <p>$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ: 13.26 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.07-8.70 (4H, m), 8.54 (1H, s), 8.47 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.43-8.37 (3H, m), 7.79 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.38-7.34 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.22 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.91-3.83 (5H, m), 3.82 (3H, s), 3.27 (2H, t, $J = 11.5$ Hz), 2.38 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.15-1.99 (1H, m), 1.51-1.43 (2H, m), 1.39-1.26 (2H, m).</p> <p>MS (ESI/APCI) m/z: 633 $[(M+H)^+]$.</p>		

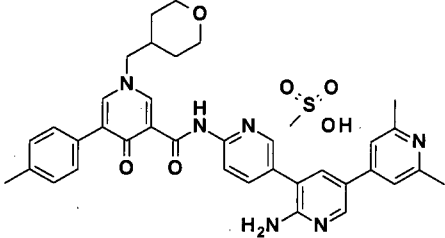
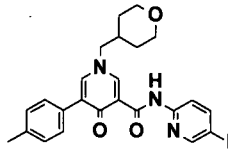
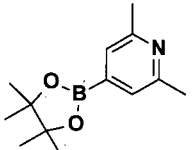
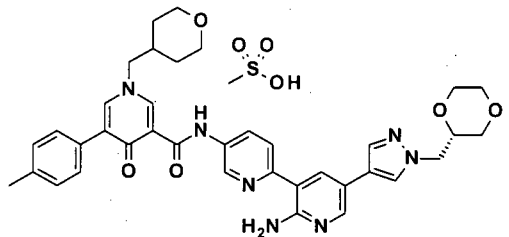
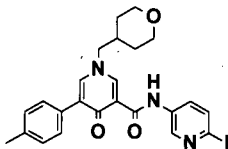
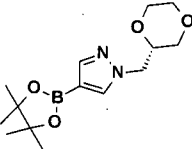
[表 18-3]

実施 例 93	 <p>$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ: 13.33-13.31 (1H, m), 9.11-9.09 (1H, m), 8.84-8.71 (4H, m), 8.41-8.37 (3H, m), 8.27 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.77-7.71 (2H, m), 7.37-7.28 (4H, m), 7.08 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.13 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.87-3.84 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.31-3.23 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.16-2.07 (1H, m), 1.49-1.43 (2H, m), 1.38-1.26 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z: 636 [(M+H)$^+$].</p>		
実施 例 94	 <p>$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ: 13.40-13.38 (1H, m), 9.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.91-8.70 (4H, m), 8.42-8.32 (3H, m), 8.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.05-8.04 (1H, m), 7.60 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.12 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.91-3.83 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.31-3.23 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.17-2.05 (1H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.38-1.25 (2H, m). MS (APCI) m/z: 576 [(M+H)$^+$].</p>		
実施 例 95	 <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 13.38 (1H, s), 8.54-8.35 (3H, m), 7.86-7.75 (3H, m), 7.68-7.41 (5H, m), 7.34-7.19 (3H, m), 4.07-3.85 (7H, m), 3.38 (2H, t, $J = 11.5$ Hz), 2.93 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.15-2.04 (1H, m), 1.66-1.35 (4H, m). MS (ESI/APCI) m/z: 576 [(M+H)$^+$].</p>		

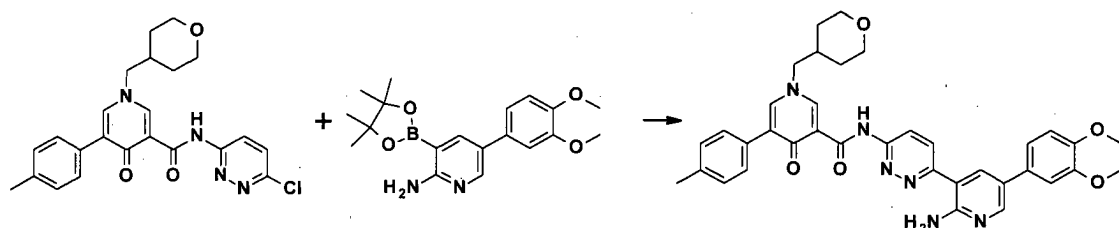
[表 18-4]

実施例 96	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.37-13.35 (1H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.70-8.67 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.37 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.28-8.24 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.61-7.56 (3H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.04 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.90-3.84 (2H, m), 3.31-3.23 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.38-1.25 (2H, m). MS (APCI) m/z : 634 [(M+H)⁺].</p>		
実施例 97	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.41-13.39 (1H, m), 9.12 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.95-8.72 (4H, m), 8.51-8.50 (1H, m), 8.44-8.35 (2H, m), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.09-8.07 (1H, m), 7.60 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.49-4.39 (1H, m), 4.13 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.02-3.96 (2H, m), 3.90-3.84 (2H, m), 3.55-3.46 (2H, m), 3.31-3.22 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.17-2.02 (3H, m), 2.01-1.89 (2H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.37-1.25 (2H, m). MS (ES+APCI) m/z : 646 [(M+H)⁺].</p>		

[表 18-5]

実施例 98	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 14.65 (1H, br s), 13.42 (1H, s), 8.76 (2H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.47 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.18 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.13 (2H, br s), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 6.86 (2H, br s), 4.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.90-3.83 (2H, m), 3.33-3.20 (2H, m), 2.64 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 1.51-1.42 (2H, m), 1.38-1.25 (2H, m). MS (ESI/APCI) m/z: 601 [(M+H)⁺].</p>		
実施例 99	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.41 (1H, s), 9.13-9.12 (1H, m), 8.98 (2H, br s), 8.81 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.41-8.39 (3H, m), 8.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.10 (1H, s), 7.60 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.25-4.12 (4H, m), 3.93-3.85 (3H, m), 3.79-3.74 (2H, m), 3.65 (1H, br d, J = 11.2 Hz), 3.56 (1H, td, J = 11.2, 2.6 Hz), 3.45 (1H, td, J = 11.2, 2.6 Hz), 3.30-3.24 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.46 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.37-1.26 (2H, m). MS (APCI) m/z: 662 [(M+H)⁺].</p>		

(実施例100) N- {6- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] ピリダジン-3-イル} -5- (4-メチルフェニル) -4-オキソ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド
[化73]



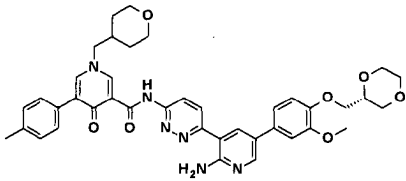
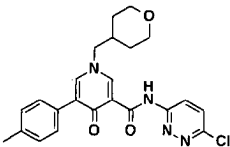
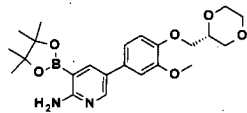
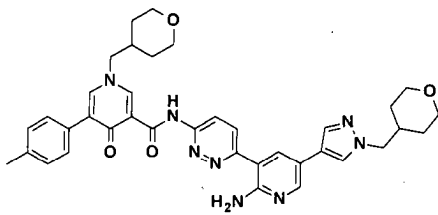
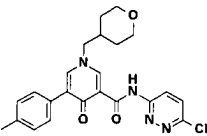
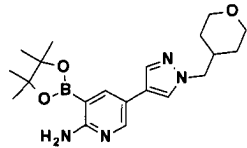
5- (3, 4-ジメトキシフェニル) -3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-アミン0.0800g (0.182mmol)、N- (6-クロロピリダジン-3-イル) -5- (4-メチルフェニル) -4-オキソ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド0.0974g (0.273mmol)、トリ
ス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) 0.0167g (0.0182mmol)、2-ジ
シクロヘキシルホスフィノ-2, 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (XP
hos) 0.0348g (0.0729mmol)、炭酸ナトリウム0.0229g (0.547mmol) に1, 4-ジオ
キサン2.00mLと水0.200mLを加え、100℃で4時間攪拌した。室温まで放冷後、反
応液に水を加え、塩化メチレンで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾
燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
イー (山善社、酢酸エチル/メタノール=100/0~80/20) で精製した。減圧濃
縮後、得られた固体をエタノールに懸濁、濾取、乾燥することで標記化合物0.0
67g (収率58.1%) を固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.94 (1H, s), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.64 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.52 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25-8.21 (2H, m), 7.61 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.48 (2H, s), 7.28-7.23 (4H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.91-3.83 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.37 (3H, s), 2.16-2.07 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.37-1.26 (2H, m).

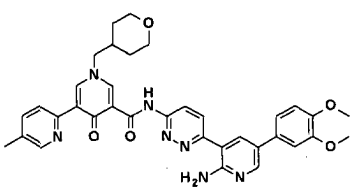
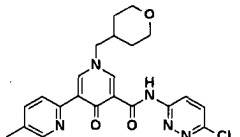
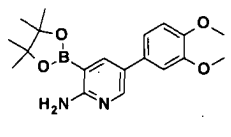
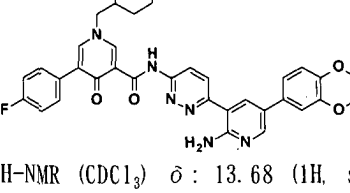
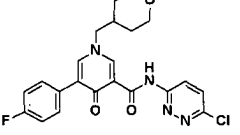
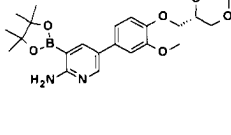
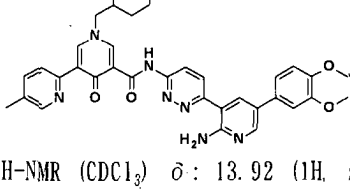
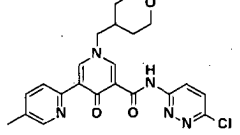
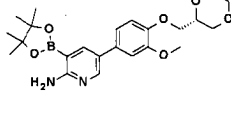
MS (APCI) m/z : 633 [(M+H)⁺].

同様にして対応する出発原料AおよびBから表19の最終体を合成した。

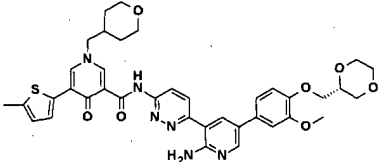
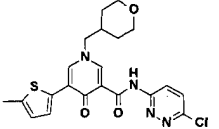
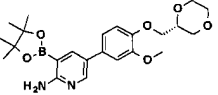
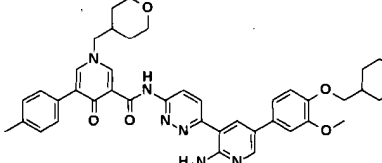
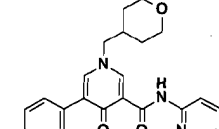
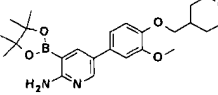
[表 19-1]

実施 例番 号	実施例構造式 実施例機器データ	出発原料A 構造式	出発原料B 構造式
実施 例 101	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.94 (1H, s), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.64 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.52 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25-8.21 (2H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.49 (2H, s), 7.29-7.21 (4H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.01-3.76 (10H, m), 3.70-3.61 (2H, m), 3.54-3.38 (2H, m), 3.27 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.37 (3H, s), 2.18-2.05 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.37-1.26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 719 [(M+H)⁺].</p>		
実施 例 102	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.78 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 10.0 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.75 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.84-6.77 (2H, m), 4.07-3.96 (6H, m), 3.88 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.39 (4H, t, J = 12.0 Hz), 2.41 (3H, s), 2.27-2.05 (2H, m), 1.65-1.35 (8H, m). MS (APCI) m/z : 661 [(M+H)⁺].</p>		

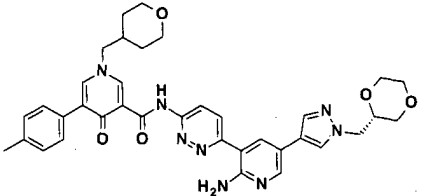
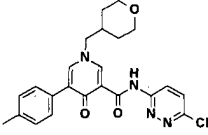
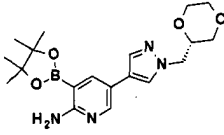
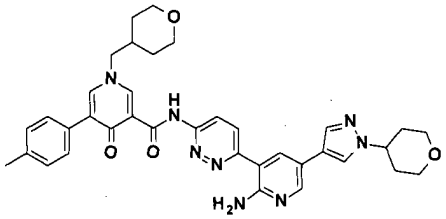
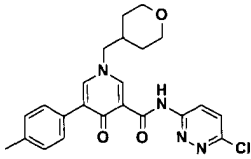
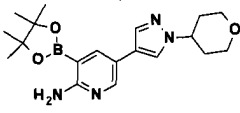
[表 19-2]

実施 例 103	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.91 (1H, s), 8.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.64 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.54-8.48 (3H, m), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.50 (2H, s), 7.29-7.23 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.22 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.87-3.84 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.36 (3H, s), 2.13-2.02 (1H, m), 1.48 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.38-1.27 (2H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z: 634 [(M+H)⁺].</p>		
実施 例 104	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.68 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97-7.94 (2H, m), 7.63-7.60 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.18-7.12 (2H, m), 7.07-7.04 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.89-6.86 (2H, m), 4.11-3.65 (15H, m), 3.60-3.53 (1H, m), 3.40 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.16-2.07 (1H, m), 1.62 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.50-1.40 (2H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z: 723 [(M+H)⁺].</p>		
実施 例 105	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.92 (1H, s), 8.71-8.65 (2H, m), 8.51 (2H, dd, J = 9.7, 2.4 Hz), 8.45 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.99-7.96 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.08-7.04 (2H, m), 7.00-6.89 (3H, m), 4.13-3.65 (15H, m), 3.60-3.53 (1H, m), 3.39 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.39 (3H, s), 2.21-2.11 (1H, m), 1.61 (2H, br d, J = 12.8 Hz), 1.51-1.41 (2H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z: 720 [(M+H)⁺].</p>		

[表 19-3]

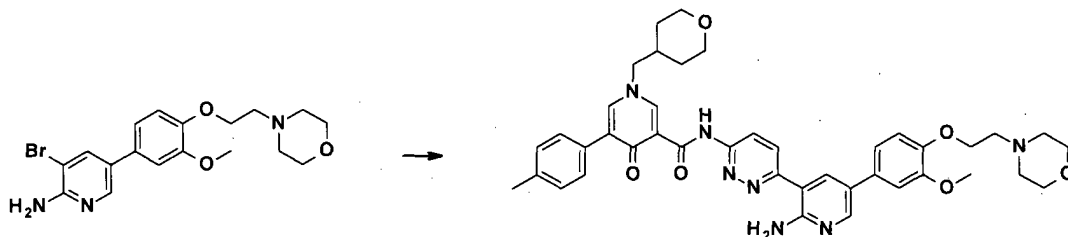
実施 例 106	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97-7.94 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.43 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.07-7.04 (2H, m), 7.00-6.89 (3H, m), 6.78 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.12-3.65 (15 H, m), 3.60-3.53 (1H, m), 3.42-3.36 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 1.60 (2H, br d, J = 12.8 Hz), 1.50-1.40 (2H, m). MS (APCI) m/z: 725 [(M+H)⁺].</p>		
実施 例 107	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.77 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.96-7.93 (2H, m), 7.53-7.48 (3H, m), 7.27-7.25 (2H, m), 7.08-7.05 (2H, m), 6.96-6.85 (3H, m), 4.05-4.01 (4H, m), 3.94 (3H, s), 3.91-3.86 (4H, m), 3.49-3.36 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.24-2.08 (2H, m), 1.83 (2H, br d, J = 13.1 Hz), 1.61 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.52-1.39 (4H, m). MS (APCI) m/z: 717 [(M+H)⁺].</p>		

[表 19-4]

実施 例 108	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.77 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 9.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.94 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.74 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.84-6.77 (2H, br m), 4.19 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.07-3.97 (3H, m), 3.89-3.69 (6H, m), 3.64-3.56 (1H, m), 3.43-3.30 (3H, m), 2.41 (3H, s), 2.17-2.05 (1H, m), 1.65-1.56 (2H, m), 1.51-1.39 (2H, m). MS (APCI) m/z: 663 [(M+H)⁺].</p>		
実施 例 109	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.93 (1H, s), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.64 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.47 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.29 (1H, s), 8.22 (2H, dd, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.94 (1H, s), 7.62 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.40 (2H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.45-4.36 (1H, m), 4.12 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.02-3.95 (2H, m), 3.87 (2H, dd, J = 11.0, 3.0 Hz), 3.50 (2H, td, J = 12.0, 3.0 Hz), 3.32-3.23 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.18-1.89 (5H, m), 1.47 (2H, d, J = 12.0 Hz), 1.38-1.26 (2H, m). MS (APCI) m/z: 647 [(M+H)⁺].</p>		

(実施例 110) N-[6-(2-アミノ-5-{3-メトキシ-4-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]フェニル}ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル]-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[化74]



3-ブロモ-5-{3-メトキシ-4-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]
]フェニル}ピリジン-2-アミン 0.245g (0.600mmol)、ビス(ピナコラト)

ジボロン0.229g (0.900mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム
(0) 0.0330g (0.0360mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン0.0236g (0.0840mmol)、

酢酸カリウム0.0883g (0.900mmol)に1,4-ジオキサン3.00mLを加え、窒素
雰囲気下、80℃で6時間撹拌した。室温まで放冷後、反応液を濾過、濾液を減

圧濃縮した。得られた残渣にN-(6-クロロピリダジン-3-イル)-5-(
4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-
イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド0.175g (0.399mmol)、

[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)ジクロリド塩化メチレン錯体(1:1)0.0326g (0.0399mmol)、炭酸セ
シウム0.390g (1.20mmol)、1,4-ジオキサン4.00mL、水0.400mLを加え、窒素

雰囲気下、100℃で4時間撹拌した。室温まで放冷後、反応液に飽和重曹水を加
え、塩化メチレンで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾

過、減圧濃縮後、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(山善社、酢酸エチル/メタノール=100/0~80/20)にて精製した。減圧濃縮

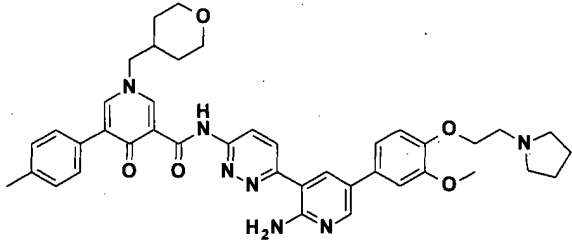
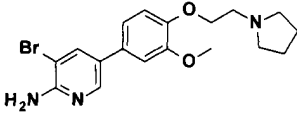
後、得られた固体を酢酸エチルに懸濁、濾取、乾燥することで標記化合物0.153
g (収率52.4%)を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.77 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.51 (1H, d,
J = 2.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.96-7.94 (2H, m), 7.53-7.48
(3H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.08-7.05 (2H, m), 6.98 (1H, d, J =
7.9 Hz), 6.89 (2H, s), 4.21 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.03 (2H, dd, J = 11
.2, 3.3 Hz), 3.94 (3H, s), 3.87 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.76 (4H, t, J =
4.9 Hz), 3.39 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.88 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.63-2.6
1 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.15-2.07 (1H, m), 1.62-1.60 (2H, br d, J = 11
.2 Hz), 1.49-1.39 (2H, m).

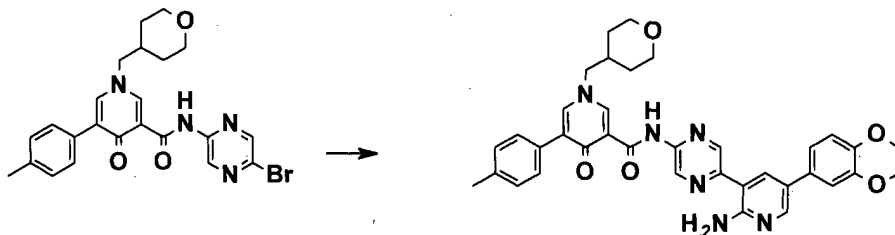
MS (APCI) m/z: 732 [(M+H)⁺].

同様にして対応する出発原料から表20の最終体を合成した。

[表 20]

実施例番号	実施例構造式 実施例機器データ	出発原料構造式
実施例 111	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 13.77 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.96-7.94 (2H, m), 7.53-7.48 (3H, m), 7.26 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.08-7.04 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.88 (2H, s), 4.21 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.03 (2H, dd, J = 11.5, 3.6 Hz), 3.94 (3H, s), 3.87 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.39 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.98 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.67-2.63 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.84-1.80 (4H, m), 1.62-1.59 (2H, br d, J = 12.1 Hz), 1.49-1.39 (2H, m). MS (APCI) m/z : 716 [(M+H)⁺].</p>	

(実施例 112) N- { 5 - [2 - アミノ - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] ピラジン - 2 - イル } - 5 - (4 - メチルフエニル) - 4 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 , 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド
[化 7 5]



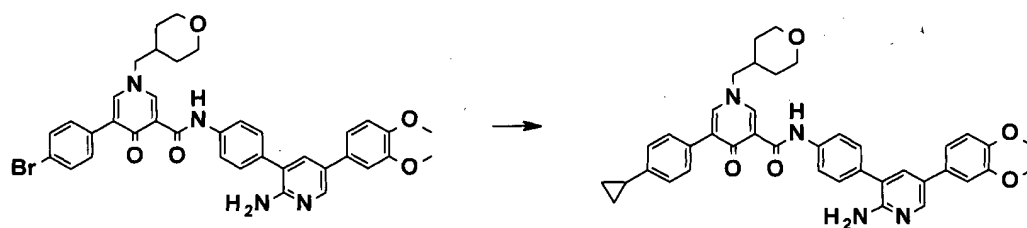
10 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチ

ル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-アミン0.111g (0.310mmol)、N-(5-ブロモピラジン-2-イル)-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド0.100g (0.207mmol)、[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)ジクロリド塩化メチレン体(1:1)0.0169g (0.0207mmol)、炭酸セシウム0.202g (0.621mmol)に1, 4-ジオキサン2.00mLと水0.400mLを加え、80℃で1時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、酢酸エチル/メタノール=100/0~90/10)で精製した。減圧濃縮後、残渣を酢酸エチルとジエチルエーテルを用いて固化し、固体を濾取、乾燥することで標記化合物0.111g(収率84.8%)を固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.61 (1H, s), 9.58 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.79 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.29-7.23 (6H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.13 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.89-3.85 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.36 (3H, s), 2.16-2.07 (1H, m), 1.49-1.44 (2H, m), 1.37-1.27 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 633 [(M+H)⁺].

(実施例113) 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-シクロプロピルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド
[化76]



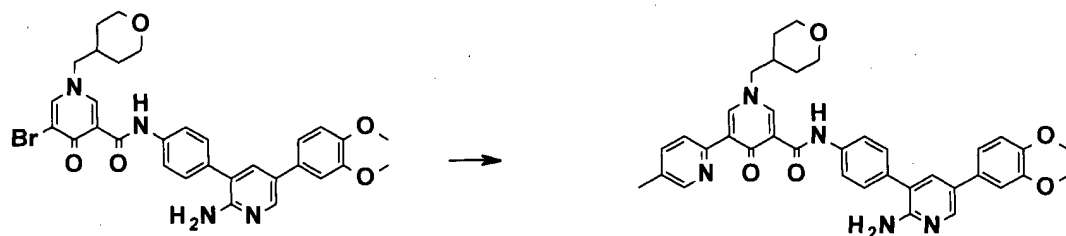
N-{4-[2-アミノ-5-(3, 4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]フェニル}-5-(4-ブロモフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド0.350g (0.503mmol)のトルエン5.00mL懸濁液に、シクロプロピルボロン酸0.0648g (0.755mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン0.0282g (0.101mmol)、リン酸三カリウム0.374g (1.76mmol)、水1.00mLを加え、窒素置換後、酢酸パラジウム(II)0.0113g (0.0503mmol)を加え、100℃に加温した後、1, 4-ジオキサン2.00mLを加え、同温度で4時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水を加え、塩化メチレンで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸

ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善社、酢酸エチル／メタノール＝100/0～85/15）で精製し、さらに高速液体クロマトグラフィー（NOMURA Developsil Combi, アセトニトリル／水／0.1%ギ酸）で精製した。有機溶媒を減圧留去後、残渣に飽和重曹水を加え、析出した固体を濾取、乾燥することで標記化合物0.200g（収率60.5%）を固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.11 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.58-7.52 (4H, m), 7.20-7.14 (4H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.76 (2H, s), 4.10 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.88-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.16-2.04 (1H, m), 2.00-1.93 (1H, m), 1.46 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.35-1.26 (2H, m), 1.02-0.97 (2H, m), 0.73-0.69 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 657 [(M+H)⁺].

（実施例114） 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-メチル-4'-オキソ-1'- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -1', 4'-ジヒドロ-2, 3'-ビピリジン-5'-カルボキサミド
[化77]



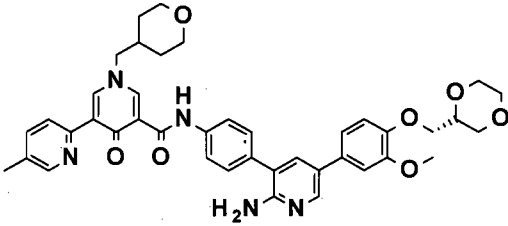
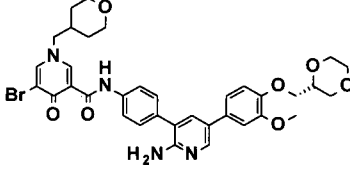
N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5-ブromo-4'-オキソ-1'- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -1', 4'-ジヒドロ-2, 3'-ビピリジン-5'-カルボキサミド0.620g (1.00mmol)、5-メチルピリジン-2-ボロン酸 N-フェニルジエタノールアミンエステル0.480g (1.70mmol)、ヨウ化銅 (I) 0.0762g (0.400mmol) にトルエン6.00mLとメタノール1.85mL、炭酸カリウム1.84g (13.3mmol) の水1.20mL溶液を加え、窒素置換後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 0.116g (0.100mmol) を加え、100℃で4時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液に酢酸エチルと水を加え、不溶物を濾去した。濾液を酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善社、酢酸エチル／メタノール＝99/1～85/15）で精製した。減圧濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え固化させ、固体を濾取、乾燥することで標記化合物0.229g（収率36.2%）を固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 12.98 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.19-7.13 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.69 (2H, s), 4.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.88-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 11.0 Hz), 2.52 (3H, s), 2.17-2.07 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 11.0 Hz), 1.37-1.26 (2H, m).

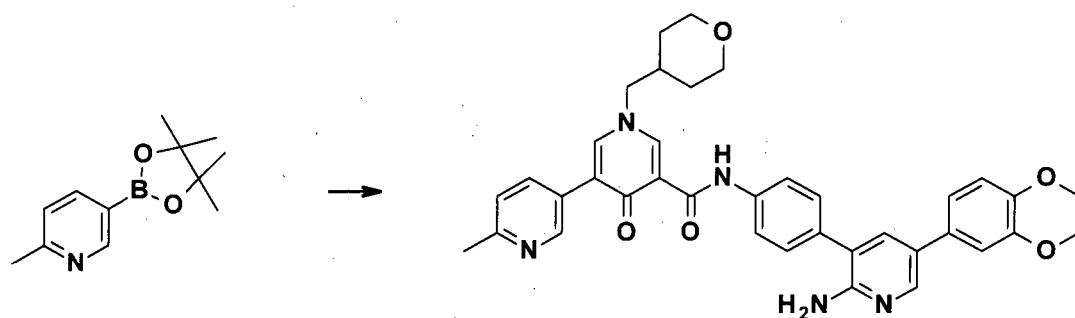
MS (APCI) m/z: 632 [(M+H)⁺].

同様にして対応する出発原料から表 2 1 の最終体を合成した。

[表 2 1]

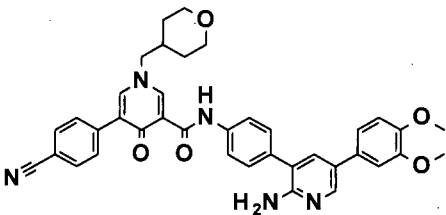
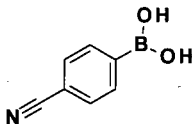
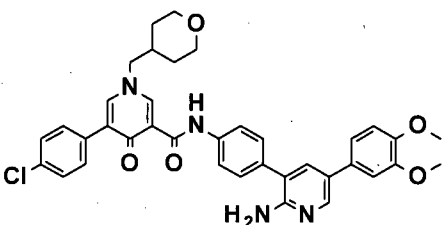
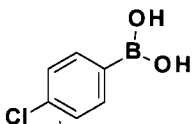
実施例番号	実施例構造式 実施例機器データ	出発原料構造式
実施例 115	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 13.07 (1H, s), 8.76-8.68 (2H, m), 8.51-8.47 (2H, m), 8.26 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.72-7.70 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.70 (2H, s), 4.20 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.98-3.75 (10H, m), 3.69-3.60 (2H, m), 3.53-3.46 (1H, m), 3.42-3.37 (1H, m), 3.27 (2H, t, J = 11.0 Hz), 2.36 (3H, s), 2.12-2.02 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 11.0 Hz), 1.37-1.26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 718 [(M+H)⁺].</p>	

(実施例 116) 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'-メチル-4-オキソ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -1, 4-ジヒドロ-3, 3'-ビピリジン-5-カルボキサミド
[化 7 8]



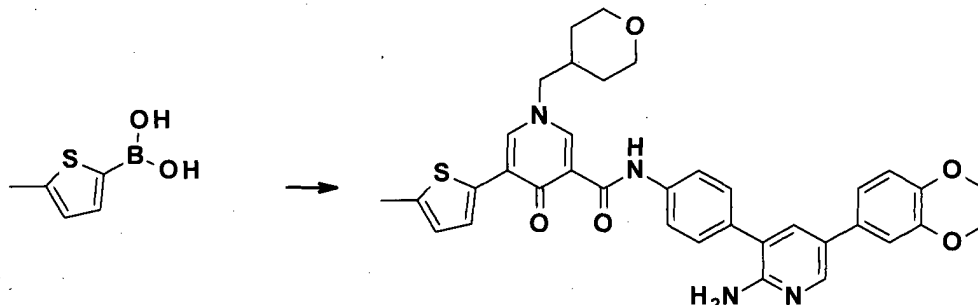
- 窒素雰囲気下、N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5-ブロモ-4-オキソ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド0.400g (0.646mmol)、2-メチル-5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン
- 5 0.212g (0.969mmol)、炭酸セシウム0.631g (1.94mmol)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド 塩化メチレン錯体 (1 : 1) 0.0527g (0.0646mmol) に1, 4-ジオキサン5.00mLと水1.00mLを加え、80℃で4時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水と酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した。濾液を酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社、酢酸エチル/メタノール=99/1~90/10) で精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社、酢酸エチル/メタノール=99/1~5/95) で精製した。減圧濃縮後、残渣を高速
- 10 液体クロマトグラフィー (NOMURA Developsil Combi, アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) で精製した。有機溶媒を減圧留去後、残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮することで標記化合物0.129g (収率31.6%) を非晶性固体として得た。
- 20 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.08 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.51-8.47 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20-7.14 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.69 (2H, s), 4.20 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.88-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 11.3 Hz), 2.36 (3H, s), 2.11-2.03 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 11.0 Hz), 1.37-1.26 (2H, m).
- 25 MS (APCI) m/z: 632 [(M+H)⁺].
- 同様にして対応する出発原料から表22の最終体を合成した。

[表 2 2]

実施例番号	実施例構造式 実施例機器データ	出発原料構造式
実施例 117	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 12.92 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.96-7.91 (4H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61-7.52 (3H, m), 7.19-7.13 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.68 (2H, s), 4.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.89-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.17-2.06 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.37-1.27 (2H, m). MS (APCI) m/z : 642 [(M+H)⁺].</p>	
実施例 118	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 13.01 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27-8.25 (2H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.54-7.52 (4H, m), 7.19-7.13 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.69 (2H, s), 4.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.88-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.17-2.05 (1H, m), 1.46 (2H, br d, J = 11.5 Hz), 1.36-1.26 (2H, m). MS (APCI) m/z : 651 [(M+H)⁺].</p>	

(実施例 119) 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- (5-メチルチオフェン-2-イル) -4-オキソ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

[化 79]



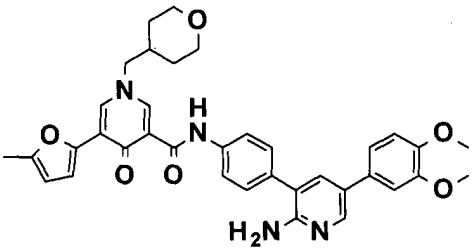
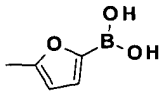
N- {4- [2-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル} -5-ブromo-4-オキソ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 0.200g (0.323mmol)、(5-メチル-2-チエニル) ボロン酸 0.055g (0.387mmol)、炭酸カリウム 0.134g (0.969mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 0.0373g (0.0323mmol) に 1, 2-ジメトキシエタン 5.00mL と水 0.500mL を加え 90℃ で 12 時間 攪拌 後、放冷 した。反応 液 に 水 を 加 え、塩 化 メチレン で 3 回 抽出 し、有 機 層 を 無 水 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 した。濾 過、減 圧 濃 縮 後、得 ら れ た 残 渣 を シ リ カ ゲ ル カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (山 善 社、酢 酸 エ チ ル / メ タ ノ ール = 99/1 ~ 80/20) で 精 製 し、ア ミ ノ シ リ カ ゲ ル カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (山 善 社、酢 酸 エ チ ル / メ タ ノ ール = 99/1 ~ 93/7) で 精 製 した。さ ら に 高 速 液 体 ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (NOMURA Developsil Combi, ア セ ト ニ ト リ ル / 水 / 0.1% ギ 酸) に て 精 製 す る こ と で 標 記 化 合 物 0.0860g (収 率 41.8%) を 固 体 と し て 得 た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.90 (1H, s), 8.69-8.66 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57-7.54 (3H, m), 7.20-7.14 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.87-6.85 (1H, m), 5.70 (2H, s), 4.14 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.88-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.49 (3H, s), 2.16-2.10 (1H, m), 1.45 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.38-1.27 (2H, m).

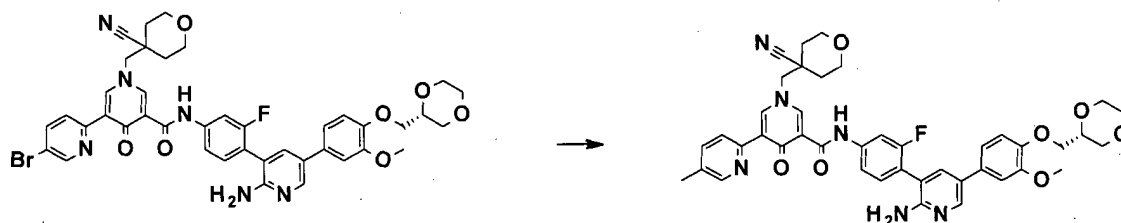
MS (APCI) m/z: 637 [(M+H)⁺].

同様にして対応する出発原料から表 23 の最終体を合成した。

[表 2 3]

実施例番号	実施例構造式 実施例機器データ	出発原料構造式
実施例 120	 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.97 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.62-7.53 (3H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.20-7.14 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.26-6.25 (1H, m), 5.70 (2H, s), 4.19 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.88-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.38 (3H, s), 2.13-2.04 (1H, m), 1.44 (2H, br d, J = 10.3 Hz), 1.37-1.27 (2H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z : 621 [(M+H)⁺].</p>	

- 5 (実施例 121) 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)-3-フルオロフェニル]-1'-[(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]-5-メチル-4'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2,3'-ビピリジン-5'-カルボキサミド
[化 80]



10

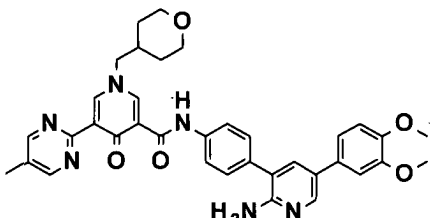
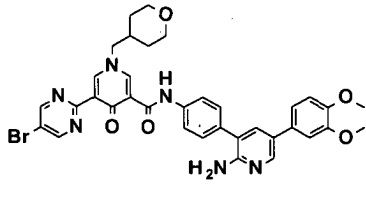
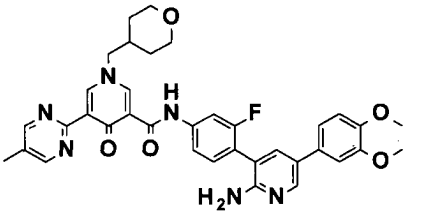
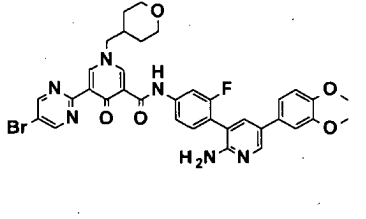
窒素雰囲気下、N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1,4-ジオキサン-2-イルメトキシ]-3-メトキシフェニル}ピリジン-3-イル)

- 5 -3-フルオロフェニル]-5-ブロモ-1'-[(4-シアノテトラヒドロ-2-
H-ピラン-4-イル)メチル]-4'-オキソ-1', 4'-ジヒドロ-2,
3'-ビピリジン-5'-カルボキサミド0.230g (0.279mmol)、[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 塩化メ
チレン錯体 (1 : 1) 0.0228g (0.0279mmol)、炭酸セシウム0.272g (0.836mmol)
10 に1, 4-ジオキサン5.00mL、水0.500mL、50%トリメチルボロキシテトラ
ヒドロフラン溶液 (3.5mol/L) 0.0960mL (0.334mmol)を加え、100℃で3時間半攪拌
した。室温まで放冷後、反応液に飽和重曹水と酢酸エチルを加え、不溶物を濾
去した。濾液を酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫
15 酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー (山善社、酢酸エチル/メタノール=99/1~80/20)で精
製後、さらにアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社、酢酸エチ
ル/メタノール=99/1~93/7)で精製することで標記化合物0.145g (収率68.4%)
20 を非晶性固体として得た。
- ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.07 (1H, s), 8.86 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.80 (1H, d,
J = 2.4 Hz), 8.52-8.48 (2H, m), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.94 (1H, dd,
J = 12.1, 2.4 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.4
Hz), 7.50-7.42 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.5,
2.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.71 (2H, s), 4.70 (2H, s), 3.97-3.74
(10H, m), 3.69-3.60 (2H, m), 3.52-3.32 (4H, m), 2.36 (3H, s), 1.88-1.77
(4H, m).

MS (APCI) m/z : 761 [(M+H)⁺].

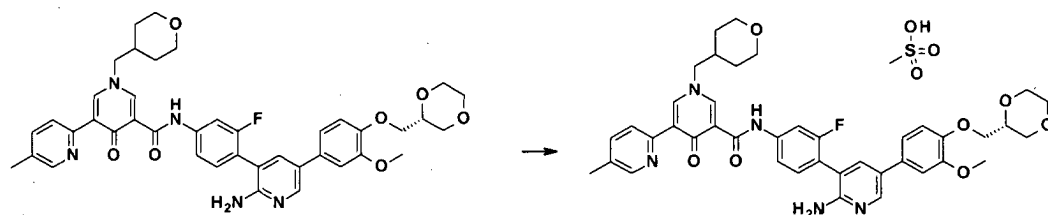
同様にして対応する出発原料から表24の最終体を合成した。

[表 2 4]

実施 例 番 号	実施例構造式 実施例機器データ	出発原料構造式
実施 例 122	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.84 (1H, s), 8.74 (2H, s), 8.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.04 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.72-4.64 (2H, m), 4.07-3.99 (2H, m), 3.97-3.89 (10H, m), 3.39 (2H, t, J = 11.8 Hz), 2.39 (3H, s), 2.21-2.09 (1H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.53-1.39 (2H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z: 633 [(M+H)⁺].</p>	
実施 例 123	 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.96 (1H, s), 8.74 (2H, s), 8.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 1.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.37 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.59-4.52 (2H, m), 4.07-4.00 (2H, m), 3.97-3.89 (8H, m), 3.44-3.35 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.21-2.08 (1H, m), 1.66-1.54 (2H, m), 1.52-1.39 (2H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z: 651 [(M+H)⁺].</p>	

(実施例 124) 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)-3-フルオロフェニル]-5-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1', 4'-ジヒドロ-2, 3'-ビピリジン-5'-カルボキサミド メタンスルホン酸塩 (非晶性固体)

[化 8 1]



5 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) -3-フルオロ
 フェニル] -5-メチル-4'-オキソ-1'- (テトラヒドロ-2H-ピラ
 10 ン-4-イルメチル) -1', 4'-ジヒドロ-2, 3'-ビピリジン-5'-
 -カルボキサミド23.9g (32.5mmol) の塩化メチレン110mL溶液に、メタンスルホ
 ン酸2.11mL (3.12g, 32.5mmol) のエタノール36.0mL溶液を加え、室温で15分間攪
 拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた非晶性固体を酢酸エチルに懸濁、濾取、
 乾燥することで標記化合物25.7g (収率95.1%) を非晶性固体として得た。

1H-NMR (DMSO-D6) δ : 13.27 (1H, s), 8.79 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.72 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.03-7.99 (1H, m),
 15 7.78 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.59-7.51 (4H, m), 7.31 (1H, d, $J = 2.4$ Hz),
 7.25 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.21 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.01-3.93 (2H, m), 3.90-3.74 (8H, m), 3.69-3.24 (6H, m),
 2.37 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.13-2.02 (1H, m), 1.47 (2H, br d, $J = 1$
 0.9 Hz), 1.37-1.28 (2H, m).

20 MS (APCI) m/z : 736 $[(M+H)^+]$.

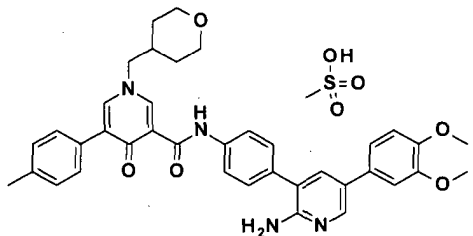
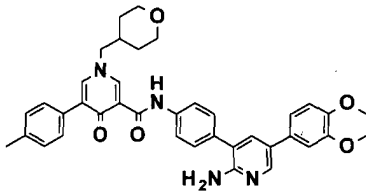
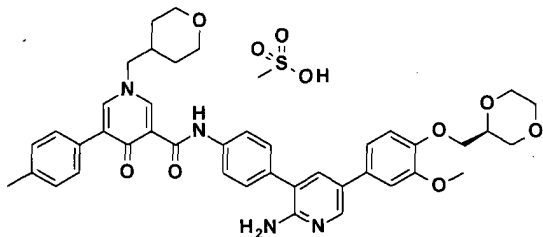
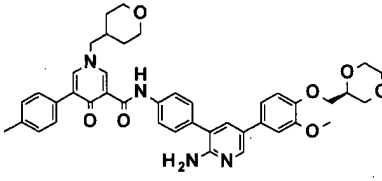
元素分析値 $C_{41}H_{42}FN_5O_7 \cdot 1.0CH_3SO_3H \cdot 1.0H_2O$ として

計算値: C, 59.35; H, 5.69; N, 8.24; F, 2.24; S, 3.77.

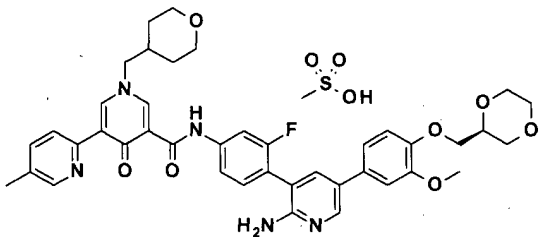
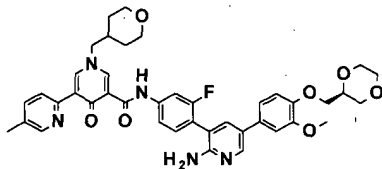
実測値: C, 59.38; H, 5.80; N, 8.10; F, 2.23; S, 3.71.

25 同様にして対応する出発原料から表25の各メシル酸塩を非晶性固体として得た。

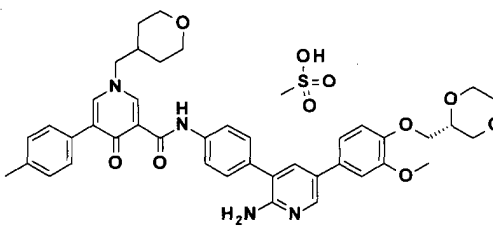
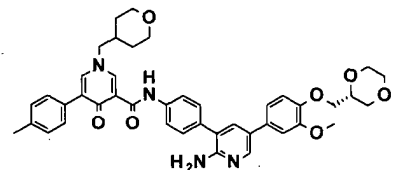
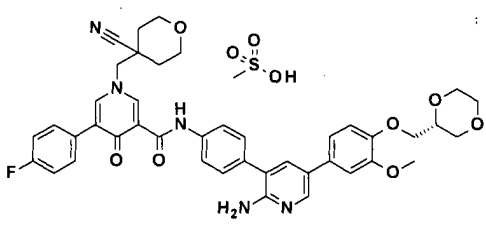
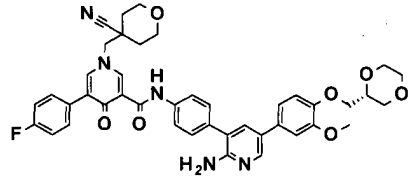
[表 2 5 - 1]

実施 例番 号	実施例構造式 実施例機器データ	出発原料構造式
実施 例 125	<p>(非晶性固体)</p>  <p>$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ: 13.70 (1H, br s), 13.23 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.65-7.56 (6H, m), 7.32-7.26 (4H, m), 7.05 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.12 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.90-3.84 (5H, m), 3.80 (3H, s), 3.27 (2H, t, $J = 11.0$ Hz), 2.36 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.17-2.04 (1H, m), 1.46 (2H, d, $J = 11.0$ Hz), 1.38-1.25 (2H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z: 631 $[(M+H)^+]$.</p> <p>元素分析値 $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 1.0\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 2.1\text{H}_2\text{O}$ として 計算値: C, 61.26; H, 6.09; N, 7.33; S, 4.19. 実測値: C, 60.99; H, 5.96; N, 7.13; S, 4.48.</p>	
実施 例 126	<p>(非晶性固体)</p>  <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 12.97 (1H, s), 8.65 (1H, br s), 7.95 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.91-7.85 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.44 (4H, dd, $J = 18.5, 8.2$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.02-6.95 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 4.11-3.92 (9H, m), 3.90 (3H, s), 3.88-3.63 (5H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 3.44-3.34 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.20-2.06 (1H, m), 1.65-1.57 (2H, m), 1.52-1.38 (2H, m).</p> <p>MS (ESI) m/z: 717 $[(M+H)^+]$</p>	

[表 25-2]

実施例番号	実施例構造式 実施例機器データ	出発原料構造式
実施例 127	<p>(非晶性固体)</p>  <p>$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ: 13.22 (1H, s), 8.80 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.75 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.56 (1H, s), 8.45 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.35-8.32 (2H, m), 8.03-8.00 (1H, m), 7.84-7.83 (1H, m), 7.69 (2H, s), 7.56-7.52 (2H, m), 7.32-7.24 (2H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.22 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.05-3.60 (12H, m), 3.52-3.37 (2H, m), 3.27 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.39 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.14-2.03 (1H, m), 1.47 (2H, br d, $J = 10.9$ Hz), 1.37-1.27 (2H, m). MS (APCI) m/z: 736 $[(M+H)^+]$.</p>	

[表 25-3]

実施 例 128	<p>(非晶性固体)</p>  <p>$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ: 13.74 (1H, br s), 13.23 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.71-7.55 (6H, m), 7.35-7.25 (4H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.12 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.04-3.24 (16H, m), 2.38 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.17-2.04 (1H, m), 1.46 (2H, d, $J = 11.0$ Hz), 1.38-1.25 (2H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z: 717 $[(M+H)^+]$.</p> <p>元素分析値 $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 1.0\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$として 計算値: C, 62.15; H, 6.06; N, 6.74; S, 3.86. 実測値: C, 62.13; H, 6.21; N, 6.64; S, 3.86.</p>	
実施 例 129	<p>(非晶性固体)</p>  <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 12.79 (1H, br s), 8.64 (1H, br s), 7.88-7.80 (2H, m), 7.80-7.73 (2H, m), 7.62 (2H, dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.16 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.02-6.94 (2H, m), 6.94-6.90 (1H, m), 4.41 (2H, s), 4.09-3.91 (8H, m), 3.91-3.62 (10H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 2.94 (3H, s), 2.08-1.94 (2H, m), 1.92-1.82 (2H, m).</p> <p>MS (APCI) m/z: 746 $[(M+H)^+]$.</p> <p>元素分析値 $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{FN}_5\text{O}_7 \cdot 2.0\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$として 計算値: C, 58.83; H, 5.51; N, 7.98; F, 2.16; S, 3.65. 実測値: C, 59.02; H, 5.65; N, 7.69; F, 2.13; S, 3.88.</p>	

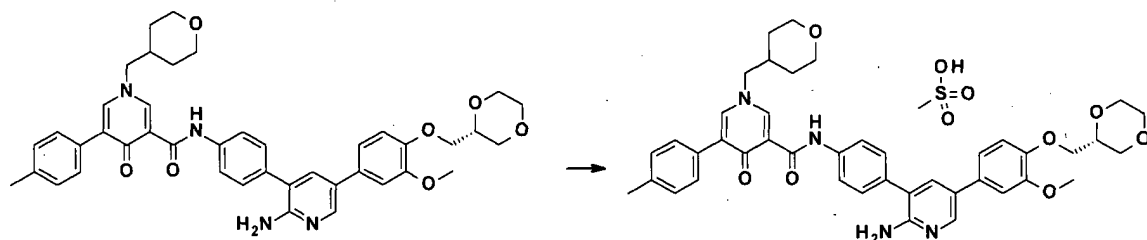
5

以下、N-〔4-（2-アミノ-5-〔4-〔（2R）-1，4-ジオキサネ-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-メチルフエニル）-4-オキソ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル）-1，4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドは実施例1の化合物、N-〔4-（2-アミノ-5-〔4-〔（2R）-1，4-ジオキサネ-2-イルメトキシ〕-3-メトキシフェニル〕ピリジン-3-イル）

ー3-フルオロフェニル]ー5-メチルー4'-オキソー1'-(テトラヒドロー2H-ピランー4-イルメチル)ー1', 4'-ジヒドロー2, 3'-ビ
ピリジンー5'-カルボキサミドは実施例34の化合物である。

(実施例130) N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1, 4-ジオキサネ-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]ー5-(4-メチルフェニル)ー4-オキソー1-(テトラヒ
ドロー2H-ピランー4-イルメチル)ー1, 4-ジヒドロピリジン-3-カル
ボキサミド メタンスルホン酸塩 水和物

[化82]



N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1, 4-ジオキサネ-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]ー5-(4-メチルフェニル)ー4-オキソー1-(テトラヒドロー2H-ピラン
ー4-イルメチル)ー1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

46.3g (62.6mmol)をアセトン244mlに懸濁し水27.0mlを加えた。混液にメタンスルホン酸4.27ml (65.8mmol)を少量ずつ加えた。反応液を室温で30時間攪拌したのち、ブッフナーロートにより吸引ろ過し、ろ取した固体を水/アセトン混合液(水/アセトン=1/9)で洗浄し、標記化合物47.5g(収率87.5%)を結晶性固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.22 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.60-7.52 (6H, m), 7.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.27 (3H, d, J = 8.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.11 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.01-3.93 (2H, m), 3.89-3.22 (14H, m), 2.36 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.17-2.04 (1H, m), 1.46 (2H, d, J = 11.0 Hz), 1.37-1.25 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 717 [(M+H)⁺].

元素分析値 C₄₂H₄₄N₄O₇ · 1.0CH₃SO₃H · 3.0H₂Oとして

計算値: C, 59.57; H, 6.28; N, 6.46; S, 3.70.

実測値: C, 59.75; H, 6.29; N, 6.48; S, 3.76.

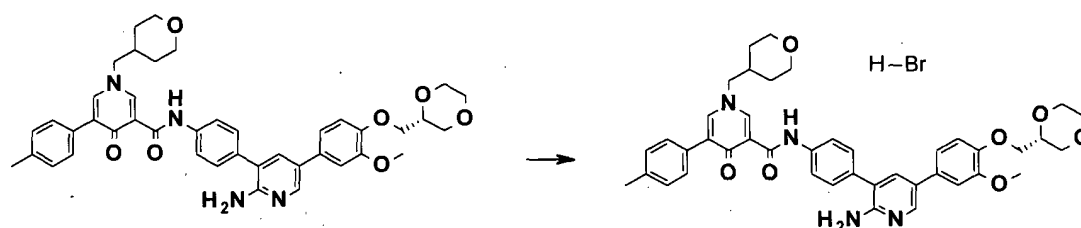
粉末X線回折 (CuKα, λ = 1.54 Å, 走査速度 = 2.0°/min) の回折パターンを図1において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度22以上のピークを表26に示す。

[表 2 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	3.74	23.61	42	6	14.78	5.99	24
2	7.56	11.68	49	7	15.60	5.68	22
3	8.96	9.86	30	8	16.16	5.48	23
4	11.38	7.77	100	9	18.70	4.74	45
5	12.36	7.16	24	10	24.10	3.69	35

(実施例 131) N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1,4-ジオキサネ-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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 臭化水素酸塩 水和物

[化 8 3]



N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1,4-ジオキサネ-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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 250mg (349 μmol) にメタノール 3.99ml、水 633 μl を加えた。その後、1.00mol/L 臭化水素酸水溶液 365 μl (365 μmol) を加えた。混合液を 40℃ で約 21 時間、次いで、室温で約 30 分攪拌し、桐山ロートにより吸引ろ過し、析出した固体をろ取した。その後、風乾し、標記化合物 243mg (収率 81.4%) を結晶性固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.22 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60-7.55 (4H, m), 7.50 (2H, br s), 7.31 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.29-7.23 (3H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.12 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.01-3.93 (2H, m), 3.89-3.24 (14H, m), 2.36 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.46 (2H, d, J = 12.5 Hz), 1.37-1.25 (2H, m).

元素分析値 C₄₂H₄₄N₄O₇ · 1HBr · 3.3H₂O として

計算値: C, 58.85; H, 6.07; N, 6.53; Br, 9.32.

実測値: C, 58.91; H, 5.98; N, 6.58; Br, 9.42.

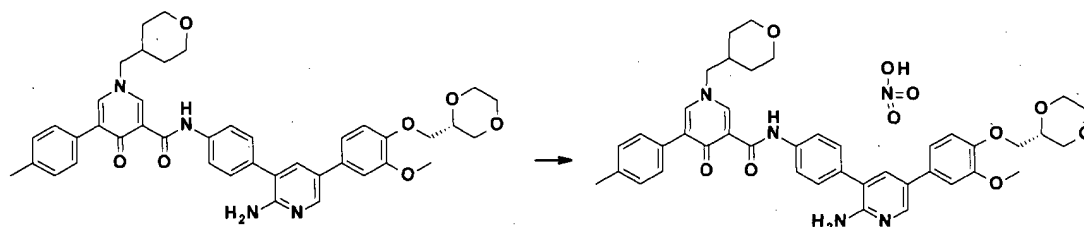
粉末 X 線回折 (CuKα, λ = 1.54 オングストローム、走査速度 = 20°/min) の回折パターンを図 2 において最大ピーク強度を 100 とした場合の相対強度 19 以上のピークを表 27 に示す。

[表 27]

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	3.84	22.99	61	6	15.48	5.72	49
2	7.72	11.44	99	7	16.70	5.30	50
3	9.40	9.40	60	8	18.88	4.70	34
4	11.62	7.61	100	9	19.32	4.59	22
5	14.92	5.93	19	10	24.40	3.65	32

(実施例 132) 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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 硝酸塩 水和物

[化 84]



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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 249mg (347 μmol) にメタノール 1.49ml、水 9.10 μl を加えた。その後、1.00mol/L 硝酸水溶液 364 μl (364 μmol) を加えた。混合液を 40℃ で約 21 時間、次いで、室温で約 30 分攪拌し、桐山ロートにより吸引ろ過し、析出した固体をろ取した。その後、風乾し、標記化合物 252mg (収率 87.0%) を結晶性固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.22 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60-7.55 (4H, m), 7.49 (2H, br s), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.29-7.24 (3H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.11 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.01-3.93 (2H, m), 3.90-3.22 (14H, m), 2.36 (3H, s), 2.17-2.04 (1H, m), 1.46 (2H, d, J = 12.5 Hz), 1.38-1.26 (2H, m).

元素分析値 C₄₂H₄₄N₄O₇ · 1HNO₃ · 3H₂O として

計算値: C, 60.49; H, 6.16; N, 8.40.

実測値: C, 60.58; H, 6.15; N, 8.43.

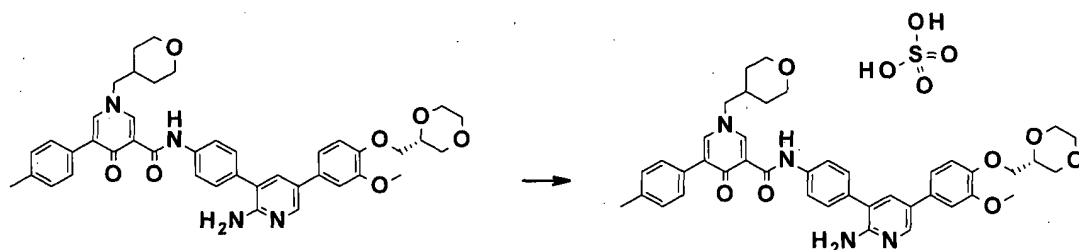
粉末X線回折 (CuKα、λ = 1.54 オングストローム、走査速度 = 2 0°/min) の回折パターンを図 3 において最大ピーク強度を 100 とした場合の相対強度 34 以上のピークを表 28 に示す。

[表 28]

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	3.82	23.11	52	6	15.26	5.80	38
2	7.66	11.53	82	7	15.54	5.70	44
3	9.28	9.52	77	8	16.62	5.33	37
4	9.52	9.28	44	9	19.24	4.61	34
5	11.54	7.66	100	10	24.56	3.62	72

(実施例 133) 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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 硫酸塩 水和物

[化 85]



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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 249mg (347μmol) にメタノール3.98ml、水632μlを加えた。その後、1.00mol/L 硫酸水溶液363μl (363μmol)を加えた。混合液を40℃で約21時間、次いで、室温で約30分攪拌し、桐山ロートにより吸引ろ過し、析出した固体をろ取した。その後、風乾し、標記化合物271mg (収率90.4%)を結晶性固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.20 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.08 (1H, s), 7.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (4H, t, J = 8.5 Hz), 7.30-7.03 (7H, m), 4.11 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.01-3.92 (2H, m), 3.91-3.21 (14H, m), 2.36 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.46 (2H, d, J = 12.5 Hz), 1.37-1.25 (2H, m).

元素分析値 C₄₂H₄₄N₄O₇ · 0.75H₂SO₄ · 4H₂Oとして

計算値: C, 58.49; H, 6.25; N, 6.50; S, 2.79.

実測値: C, 58.53; H, 6.13; N, 6.52; S, 2.80.

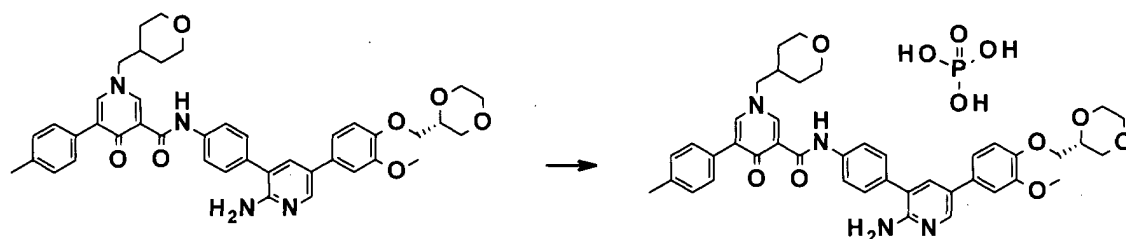
粉末X線回折 (CuKα, λ = 1.54 Å) の回折パターンを図4において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度13以上のピークを表29に示す。

[表 29]

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	3.74	23.61	72	6	12.38	7.14	13
2	7.56	11.68	100	7	14.68	6.03	25
3	8.92	9.91	38	8	15.64	5.66	41
4	9.58	9.22	50	9	16.06	5.51	21
5	11.36	7.78	54	10	24.38	3.65	16

(実施例 134) 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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド リン酸塩 水和物

[化 86]



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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 251mg (350 μmol) にメタノール 501 μL、水 1.28 ml を加えた。その後、0.504 mol/L リン酸水溶液 729 μl (367 μmol) を加えた。混合液を 40℃ で約 24 時間、次いで、室温で約 30 分攪拌し、桐山ロートにより吸引ろ過し、析出した固体をろ取した。その後、風乾し、標記化合物 254 mg (収率 82.8%) を結晶性固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.11 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.5, 2.0 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.73 (2H, br s), 4.11 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.98-3.90 (2H, m), 3.89-3.22 (14H, m), 2.36 (3H, s), 2.16-2.04 (1H, m), 1.46 (2H, d, J = 11.5 Hz), 1.37-1.25 (2H, m).

元素分析値 C₄₂H₄₄N₄O₇ · 1.0H₃PO₄ · 3.5H₂O として

計算値: C, 57.46; H, 6.20; N, 6.38; P, 3.53.

実測値: C, 57.41; H, 6.20; N, 6.41; P, 3.41.

粉末 X 線回折 (CuKα, λ = 1.54 Å, 走査速度 = 2.0°/min) の回折パターンを図 5 において最大ピーク強度を 100 とした場合

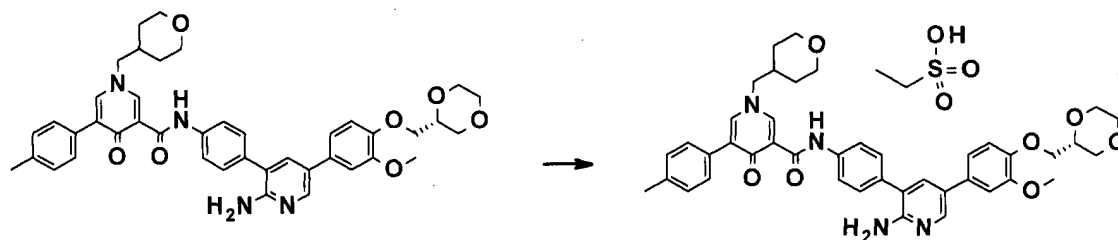
の相対強度 20 以上のピークを表 30 に示す。

[表 30]

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	3.74	23.61	76	6	14.56	6.08	59
2	7.56	11.68	90	7	15.74	5.63	59
3	8.80	10.04	57	8	23.68	3.75	20
4	9.56	9.24	100	9	24.34	3.65	21
5	11.34	7.80	22	10	24.68	3.60	23

(実施例 135) 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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド エタンスルホン酸塩 水和物

[化 87]



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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 251mg (350 μmol) にメタノール 1.00ml、水 3.65ml を加えた。その後、1.00mol/L エタンスルホン酸水溶液 368 μl (368 μmol) を加えた。混合液に下記に示す方法で取得した種晶を少量加え、40℃ で約 21 時間、次いで、室温で約 30 分攪拌し、桐山ロートにより吸引ろ過し、析出した固体をろ取した。その後、風乾し、標記化合物 265mg (収率 81.8%) を結晶性固体として得た。

種晶の取得方法

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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 10.4mg (14.5 μmol) にメタノール 41.6 μL、水 151 μl を加えた。その後、1.00mol/L エタンスルホン酸水溶液 15.2 μl (15.2 μmol) を加えた。混合液を 40℃ で約 24 時間、次いで、室温で約 30 分攪拌し、桐山ロートにより吸引ろ過し、析出した固体をろ取した。その後、風乾し、種晶として 10.9mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.22 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.28 (1H,

d, $J = 2.0$ Hz), 8.20 (2H, dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.61-7.49 (6H, m), 7.32 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.29-7.24 (3H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.11 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.01-3.93 (2H, m), 3.87-3.24 (14H, m), 2.41-2.31 (5H, m), 2.16-2.04 (1H, m), 1.46 (2H, d, $J = 11.5$ Hz), 1.37-1.25 (2H, m), 1.06 (3H, t, $J = 7.5$ Hz).

元素分析値 $C_{42}H_{44}N_4O_7 \cdot 1.0C_2H_5SO_3H \cdot 5.5H_2O$ として

計算値: C, 57.07; H, 6.64; N, 6.05; S, 3.46.

実測値: C, 57.13; H, 6.78; N, 6.08; S, 3.60.

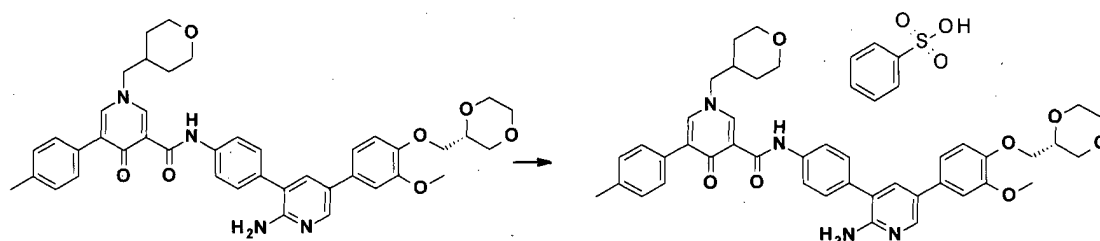
粉末X線回折 ($CuK\alpha$, $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = $20^\circ/min$) の回折パターンを図6において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度5以上のピークを表31に示す。

[表31]

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	6.72	13.14	6	6	17.88	4.96	5
2	7.90	11.18	100	7	19.00	4.67	5
3	12.02	7.36	42	8	19.80	4.48	9
4	13.40	6.60	10	9	21.26	4.18	9
5	16.90	5.24	13	10	24.18	3.68	6

(実施例136) 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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド ベンゼンスルホン酸塩 水和物

[化88]



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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 250mg ($349 \mu\text{mol}$)にメタノール1.00ml、水3.64mlを加えた。その後、1.00mol/L ベンゼンスルホン酸水溶液 $366 \mu\text{l}$ ($366 \mu\text{mol}$)を加えた。超音波洗浄機を使って懸濁液とした後、 40°C で約21時間、次いで、室温で約30分攪拌し、桐山ロータにより吸引ろ過し、析出した固体をろ取した。その後、風乾し、標記化合物287mg (収率88.3%)を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 13.22 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.27 (1H,

d, $J = 2.0$ Hz), 8.19 (2H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.61-7.55 (6H, m), 7.44 (2H, br s), 7.35-7.24 (7H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.11 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.01-3.93 (2H, m), 3.90-3.22 (14H, m), 2.36 (3H, s), 2.17-2.04 (1H, m), 1.46 (2H, d, $J = 11.6$ Hz), 1.31 (2H, td, $J = 12.2, 8.5$ Hz).

元素分析値 $C_{42}H_{44}N_4O_7 \cdot 1.0C_6H_5SO_3H \cdot 3H_2O$ として

計算値: C, 62.05; H, 6.08; N, 6.03; S, 3.45.

実測値: C, 62.18; H, 6.07; N, 6.08; S, 3.46.

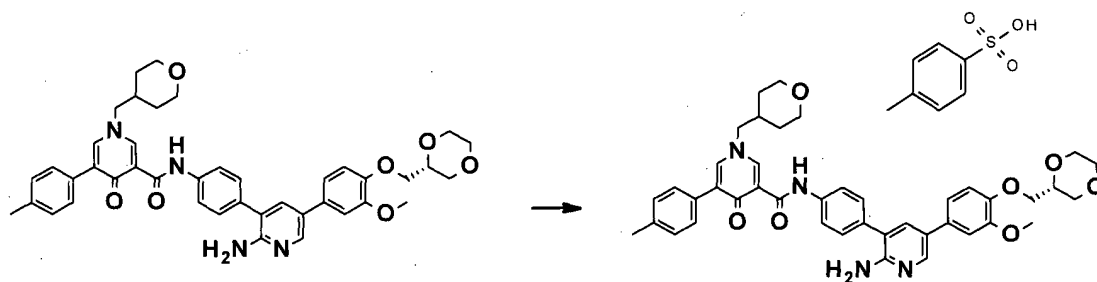
粉末X線回折 ($CuK\alpha$, $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = $20^\circ / \text{min}$) の回折パターンを図7において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度29以上のピークを表32に示す。

[表32]

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	9.22	9.58	82	6	15.78	5.61	30
2	10.60	8.34	29	7	17.50	5.06	46
3	10.82	8.17	35	8	18.66	4.75	48
4	11.10	7.96	42	9	21.02	4.22	100
5	13.40	6.60	52	10	26.10	3.41	37

(実施例137) 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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド p-トルエンスルホン酸塩

[化89]



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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 268mg (373 μmol)にメタノール2.14ml、水145 μl を加えた。その後、1.00mol/L p-トルエンスルホン酸水溶液390 μl (390 μmol)を加えた。混合液に下記に示す方法で取得した種晶を少量加え、40℃で約21時間、次いで、室温で約30分攪拌し、桐山ロートにより吸引ろ過し、析出した固体をろ取した。その後、風乾し、標記化合物255mg (収率77.0%)を結晶性固体として得た。

種晶の取得方法

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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 10.3mg (14.4 μ mol) にメタノール165 μ L、水26.2 μ Lを加えた。その後、1.00mol/L p-トルエンスルホン酸水溶液15.0 μ L (15.0 μ mol)を加えた。混合液を40℃で約24時間、次いで、室温で約30分攪拌し、桐山ロートにより吸引ろ過し、析出した固体をろ取した。その後、風乾し、種晶として10.7mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 13.22 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.60-7.45 (8H, m), 7.31 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.29-7.24 (3H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.11 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.02-3.93 (2H, m), 3.90-3.22 (14H, m), 2.36 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.16-2.04 (1H, m), 1.46 (2H, d, J = 11.5 Hz), 1.37-1.25 (2H, m).

元素分析値 C₄₂H₄₄N₄O₇ · 1.0C₇H₇SO₃Hとして

計算値: C, 66.19; H, 5.89; N, 6.30; S, 3.61.

実測値: C, 65.91; H, 5.97; N, 6.26; S, 3.59.

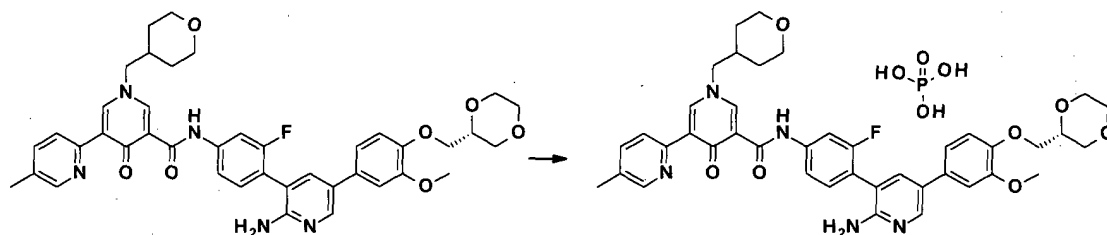
粉末X線回折 (CuK α , λ = 1.54 オングストローム、走査速度 = 2.0°/min) の回折パターンを図8において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度23以上のピークを表33に示す。

[表33]

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	4.18	21.12	61	6	17.44	5.08	40
2	5.12	17.25	100	7	18.92	4.67	36
3	13.44	6.58	26	8	19.72	4.50	23
4	14.98	5.91	28	9	20.16	4.40	24
5	16.96	5.22	31	10	23.04	3.86	30

(実施例138) 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)-3-フルオロフェニル]-5-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1',4'-ジヒドロ-2,3'-ビピリジン-5'-カルボキサミド リン酸塩 水和物

[化90]



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)-3-フルオ
 5 ロフェニル]-5-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピ
 ラン-4-イルメチル)-1',4'-ジヒドロ-2,3'-ビピリジン-5
 ' -カルボキサミド50.0mg(67.9 μ mol)をアセトン400 μ lに懸濁し水64.4 μ lを
 加えた。その後、4.00mol/Lリン酸水溶液35.7 μ l(143 μ mol)を加え、40℃で3時
 間攪拌したのち、20%含水アセトン500 μ l加え、さらに、約21時間攪拌した
 10 。そして、室温で約30分攪拌した後、桐山ロートにより吸引ろ過し、標記化合
 物42.5mg(収率69.7%)を結晶性固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 13.22 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.69 (1H,
 d, J = 2.0 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8
 .30 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 12.5, 2.0 Hz), 7.71 (1H, dd
 15 , J = 8.5, 2.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.49-7.41 (2H, m), 7.19
 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 6.99 (1H, d, J =
 8.5 Hz), 5.77 (2H, br s), 4.21 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.98-3.24 (16H, m)
 , 2.36 (3H, s), 2.13-2.01 (1H, m), 1.46 (2H, d, J = 12.0 Hz), 1.38-1.2
 6 (2H, m).

20 MS (APCI) m/z: 736 [(M+H)⁺].

元素分析値 C₄₁H₄₂FN₅O₇ · 1.0H₃PO₄ · 3.5H₂Oとして

計算値: C, 54.91; H, 5.84; N, 7.81; F, 2.12; P, 3.45.

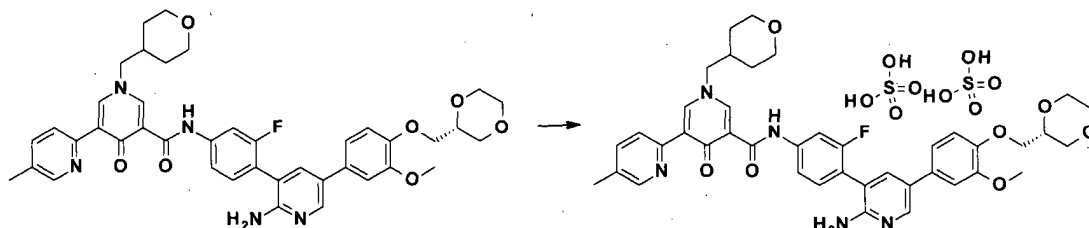
実測値: C, 54.95; H, 5.54; N, 7.86; F, 2.20; P, 3.19.

粉末X線回折 (CuK α , λ = 1.54オングストローム、走査速度 = 20°
 25 /min) の回折パターンを図9において最大ピーク強度を100とした場合
 の相対強度18以上のピークを表34に示す。

[表 3 4]

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	4.28	20.63	100	6	13.48	6.56	24
2	8.42	10.49	40	7	15.90	5.57	23
3	8.64	10.23	35	8	17.00	5.21	19
4	10.54	8.39	19	9	17.46	5.08	18
5	12.72	6.95	28	10	21.26	4.18	31

(実施例 139) 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)-3-フルオロフェニル]-5-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1',4'-ジヒドロ-2,3'-ビピリジン-5'-カルボキサミド 硫酸塩 水和物
[化 9 1]



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)-3-フルオロフェニル]-5-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1',4'-ジヒドロ-2,3'-ビピリジン-5'-カルボキサミド 80.0g (109mmol) をアセトン 1.28L に懸濁し水 247ml を加えた。40℃ で 6.00mol/L 硫酸 71.7ml (430mmol) を滴下した。反応液を 40℃ で 3 日間攪拌したのち、ブフナーロートにより吸引ろ過し、析出した固体をろ取した。固体を水/アセトン混合液 (水/アセトン = 1/9) で洗浄し、標記化合物 92.3g (収率 88.3%) を結晶性固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.04 (1H, br s), 8.83 (2H, d, J = 9.5 Hz), 8.63 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.34 (2H, s), 8.05-7.98 (2H, m), 7.72 (2H, br s), 7.59-7.52 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.22 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.01-3.93 (2H, m), 3.90-3.74 (8H, m), 3.70-3.59 (2H, m), 3.53-3.45 (1H, m), 3.40 (1H, dd, J = 11.0, 10.0 Hz), 3.27 (2H, t, J = 11.0 Hz), 2.43 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.51-1.43 (2H, m), 1.39-1.26 (2H, m). MS (APCI) m/z: 736 [(M+H)⁺].

元素分析値 C₄₁H₄₂FN₅O₇ · 1.8H₂SO₄ · 3.0H₂O として

計算値: C, 50.96; H, 5.38; N, 7.25; F, 1.97; S, 5.97.

実測値: C, 50.98; H, 5.36; N, 7.23; F, 1.97; S, 6.19.

粉末 X 線回折 (CuKα, λ = 1.54 オングストローム、走査速度 = 2.0°)

／min) の回折パターンを図10において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度6以上のピークを表35に示す。

[表35]

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	3.66	24.12	100	6	12.88	6.87	6
2	6.42	13.76	12	7	18.42	4.81	23
3	7.32	12.07	68	8	19.62	4.52	17
4	9.76	9.05	15	9	20.54	4.32	18
5	11.00	8.04	6	10	24.22	3.67	8

- 5 (実施例140) 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)-3-フルオロフェニル]-5-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1',4'-ジヒドロ-2,3'-ビピリジン-5'-カルボキサミド 硫酸塩 水和物
- 10 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)-3-フルオロフェニル]-5-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1',4'-ジヒドロ-2,3'-ビピリジン-5'-カルボキサミド 39.8mg (54.1μmol) にアセトン637μL、水78.3μlを加えた。その後、1.00mol/L硫酸水溶液80.9μl (80.9μmol)を加えた。混合液を40℃
- 15 た。その後、室温で約30分攪拌し、桐山ロートにより吸引ろ過し、析出した固体をろ取した。その後、風乾し、標記化合物36.7mg (収率71.6%)を結晶性固体として得た。
- 元素分析値 $C_{41}H_{42}FN_5O_7 \cdot 1.60H_2SO_4 \cdot 3.0H_2O$ として
- 20 計算値：C, 52.01; H, 5.45; N, 7.40; F, 2.01; S, 5.42。
 実測値：C, 52.07; H, 5.24; N, 7.25; F, 2.09; S, 5.50。
- 粉末X線回折 (CuKα, 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11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36に示す。

[表36]

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	3.64	24.25	100	6	18.42	4.81	31
2	6.40	13.80	19	7	19.64	4.52	22
3	7.32	12.07	84	8	20.56	4.32	25
4	9.76	9.05	19	9	22.90	3.88	14
5	17.38	5.10	12	10	24.20	3.67	12

- (実施例141) 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)-3-フルオロフェニル]-5-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1',4'-ジヒドロ-2,3'
- 30

’-ビピリジン-5’-カルボキサミド 硫酸塩 水和物

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)-3-フルオロフェニル]-5-メチル-4’-オキソ-1’-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1’,4’-ジヒドロ-2,3’-ビピリジン-5’-カルボキサミド 40.5mg (55.0 μ mol) にアセトン648 μ L、水24.8 μ lを加えた。その後、1.00mol/L硫酸水溶液137 μ l (137 μ mol)を加えた。混合液を40℃で約24時間、次いで、室温で約30分攪拌し、桐山ロートにより吸引ろ過し、析出した固体をろ取した。その後、風乾し、標記化合物47.2mg (収率88.8%)を結晶性固体として得た。

元素分析値 $C_{41}H_{42}FN_5O_7 \cdot 1.80H_2SO_4 \cdot 3.0H_2O$ として

計算値：C, 50.96; H, 5.38; N, 7.25; F, 1.97; S, 5.97.

実測値：C, 50.85; H, 5.20; N, 7.06; F, 2.09; S, 5.99.

粉末X線回折 (CuK 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12において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度7以上のピークを表37に示す。

[表37]

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	3.64	24.25	100	6	18.38	4.82	18
2	6.40	13.80	13	7	19.34	4.59	12
3	7.30	12.10	50	8	20.56	4.32	15
4	9.76	9.05	11	9	21.52	4.13	7
5	17.34	5.11	9	10	22.94	3.87	9

(実施例142) 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)-3-フルオロフェニル]-5-メチル-4’-オキソ-1’-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1’,4’-ジヒドロ-2,3’-ビピリジン-5’-カルボキサミド 硫酸塩 水和物

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)-3-フルオロフェニル]-5-メチル-4’-オキソ-1’-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1’,4’-ジヒドロ-2,3’-ビピリジン-5’-カルボキサミド 39.8mg (54.0 μ mol) にアセトン636 μ L、水112 μ lを加えた。その後、5.79mol/L硫酸水溶液46.7 μ l (270 μ mol)を加えた。混合液を40℃で約24時間、次いで、室温で約30分攪拌し、桐山ロートにより吸引ろ過し、析出した固体をろ取した。その後、風乾し、標記化合物47.5mg (収率89.2%)を結晶性固体として得た。

元素分析値 $C_{41}H_{42}FN_5O_7 \cdot 2.00H_2SO_4 \cdot 3.0H_2O$ として

計算値：C, 49.94; H, 5.32; N, 7.10; F, 1.93; S, 6.50.

実測値：C, 49.75; H, 5.08; N, 6.91; F, 2.20; S, 6.69.

粉末X線回折 (CuK 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13において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度11以上のピークを表38に示す。

[表38]

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	3.62	24.39	100	6	18.36	4.83	28
2	6.38	13.84	11	7	19.54	4.54	20
3	7.28	12.13	56	8	20.52	4.32	25
4	9.74	9.07	15	9	22.86	3.89	13
5	17.30	5.12	11	10	24.14	3.68	11

5 (実施例143) 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)-3-フルオロフェニル]-5-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1',4'-ジヒドロ-2,3'-ビピリジン-5'-カルボキサミド 硫酸塩 水和物

10 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)-3-フルオロフェニル]-5-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1',4'-ジヒドロ-2,3'-ビピリジン-5'-カルボキサミド 40.2mg (54.6μmol) にアセトン643μL、水51.8μlを加えた。
15 。その後、1.00mol/L硫酸水溶液109μl (109μmol)を加えた。混合液を40℃で約24時間、次いで、室温で約30分攪拌し、桐山ロートにより吸引ろ過し、析出した固体をろ取した。その後、風乾し、標記化合物44.4mg (収率84.6%)を結晶性固体として得た。

元素分析値 $C_{41}H_{42}FN_5O_7 \cdot 1.75H_2SO_4 \cdot 3.0H_2O$ として

20 計算値：C, 51.22; H, 5.40; N, 7.28; F, 1.98; S, 5.84.

実測値：C, 50.92; H, 5.19; N, 7.11; F, 2.25; S, 5.81.

粉末X線回折 (CuKα, 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14において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度11以上のピークを表39に示す。

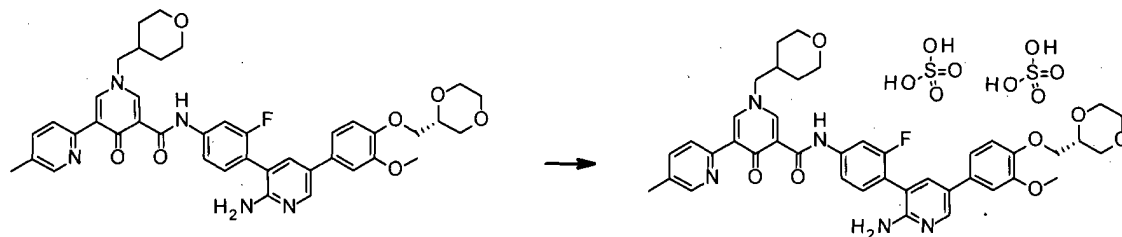
[表39]

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	3.64	24.25	100	6	18.40	4.82	34
2	6.40	13.80	19	7	19.62	4.52	21
3	7.30	12.10	71	8	20.54	4.32	25
4	9.76	9.05	16	9	22.92	3.88	13
5	12.86	6.88	11	10	24.20	3.67	11

(実施例144) 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)-3-ピリジル]-3-フルオロフェニル}-5-(5-メチル-2-ピリジル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピリジン-3-カルボキ

30

サミド 硫酸塩水和物
[化92]



- 5 N- {4- [2-アミノ-5- (4- { [(2R) -1, 4-ジオキサネ-2-イル] メトキシ} -3-メトキシフェニル) -3-ピリジル] -3-フルオロフェニル} -5- (5-メチル-2-ピリジル) -4-オキソ-1- (テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピリジン-3-カルボキサミド 2.11g (2.88mmol) にメタノール12.7ml、水2.72mlを加え、1.00mol/L硫酸5.72ml (5.72mmol) を滴下した。反応液を25℃で約21時間攪拌した後、析出した固体をろ取した。
10 。室温で約18時間、減圧乾燥し、標記化合物2.39g (収率85.8%) を得た。

元素分析値 $C_{41}H_{42}N_5O_7F \cdot 1.75H_2SO_4 \cdot 3.5H_2O$ として

計算値: C, 50.74; H, 5.45; N, 7.22; F, 1.96; S, 5.78.

- 15 実測値: C, 50.70; H, 5.33; N, 7.13; F, 2.01; S, 5.82.

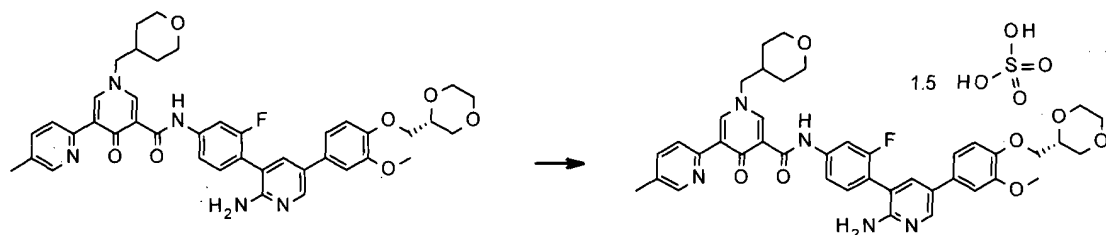
粉末X線回折 (CuK α , $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = 20°/min) の回折パターンを図15において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度18以上のピークを表40に示す。

- 20 [表40]

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	3.64	24.25	100	6	19.42	4.57	22
2	6.36	13.89	18	7	19.70	4.50	23
3	7.30	12.10	50	8	20.12	4.41	22
4	18.36	4.83	18	9	20.42	4.35	21
5	19.04	4.66	24	10	21.32	4.16	21

- (実施例145) N- {4- [2-アミノ-5- (4- { [(2R) -1, 4-ジオキサネ-2-イル] メトキシ} -3-メトキシフェニル) -3-ピリジル] -3-フルオロフェニル} -5- (5-メチル-2-ピリジル) -4-オキソ-1- (テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピリジン-3-カルボキサミド 硫酸塩水和物
25

[化 9 3]



- 5 実施例 1 3 9 に記載の硫酸塩水和物 2.44g に 20% 含水メタノール 24.4ml を加え、5℃ で約 27 時間攪拌した。固体をろ取した後、室温で 4.5 時間、減圧乾燥し、標記化合物 2.30g (収率 93.5%) を得た。

元素分析値 $C_{41}H_{42}N_5O_7F \cdot 1.5H_2SO_4 \cdot 5.0H_2O$ として

- 10 計算値: C, 50.61; H, 5.70; N, 7.20; F, 1.95; S, 4.94.
 実測値: C, 50.59; H, 5.55; N, 7.24; F, 2.04; S, 5.09.

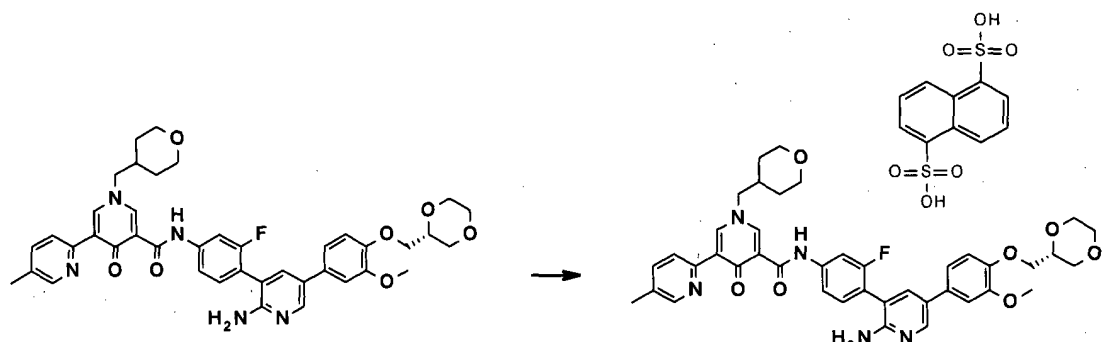
粉末 X 線回折 ($CuK\alpha$, $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = $20^\circ / \text{min}$) の回折パターンを図 1 6 において最大ピーク強度を 100 とした場合の相対強度 13 以上のピークを表 4 1 に示す。

[表 4 1]

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	5.62	15.71	55	5	15.56	5.69	22
2	7.18	12.30	100	6	16.40	5.40	26
3	9.22	9.58	13	7	20.86	4.25	23
4	10.36	8.53	15				

- 20 (実施例 1 4 6) N- { 4 - [2 - アミノ - 5 - (4 - { [(2 R) - 1 , 4 - ジオキサソ - 2 - イル] メトキシ } - 3 - メトキシフェニル) - 3 - ピリジル] - 3 - フルオロフェニル } - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリジル) - 4 - オキソ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ナフタレン - 1 , 5 - ジスルホン酸塩水和物

- 25 [化 9 4]



N- {4- [2-アミノ-5- (4- { [(2 R) - 1, 4-ジオキサン-2-イル] メトキシ} - 3-メトキシフェニル) - 3-ピリジル] - 3-フルオロフェニル} - 5- (5-メチル-2-ピリジル) - 4-オキソ-1- (テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピリジン-3-カルボキサミド 199.34mg (271 μ mol) にメタノール3.19ml、1mol/L ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸水溶液 285 μ l (284 μ mol)、水513 μ lを加えた。反応液を40℃で約26時間、室温で約0.5時間攪拌した。固体をろ取した後、一晚風乾し、標記化合物285.7mg (収率94.6%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 12.97 (1H, br s), 8.90-8.80 (4H, m), 8.64 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.33 (2H, s), 8.11-7.97 (2H, m), 7.92 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.71 (2H, br s), 7.59-7.52 (2H, m), 7.40 (2H, dd, J = 8.5, 7.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.22 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.99-3.24 (16H, m), 2.43 (3H, s), 2.18-2.05 (1H, m), 1.47 (2H, d, J = 10.5 Hz), 1.39-1.26 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 736 [(M+H)⁺].

元素分析値C₄₁H₄₂N₅O₇F · 1.0C₁₀H₈O₆S₂ · 5.0H₂Oとして

計算値: C, 54.98; H, 5.43; N, 6.29; F, 1.71; S, 5.76.

実測値: C, 54.74; H, 5.37; N, 6.24; F, 1.92; S, 5.82.

粉末X線回折 (CuK α , λ = 1.54 Å) の回折パターンを図17において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度45以上のピークを表42に示す。

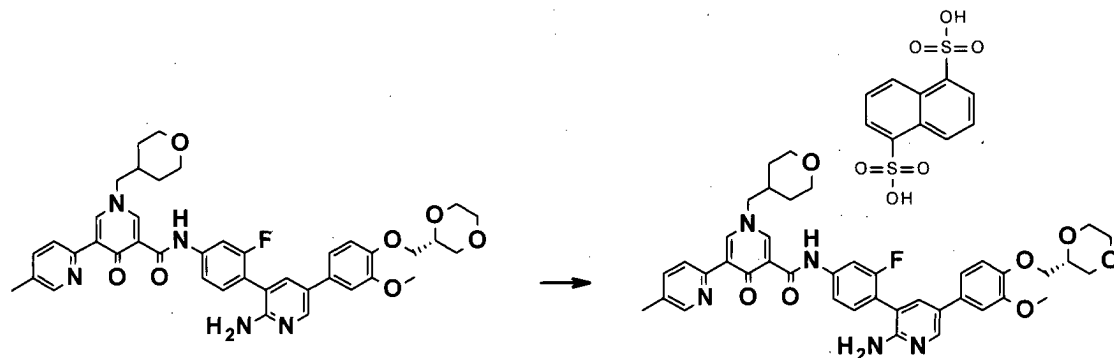
[表42]

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	6.14	14.38	100	6	19.54	4.54	72
2	6.98	12.65	48	7	20.94	4.24	53
3	11.24	7.87	62	8	22.38	3.97	45
4	14.84	5.96	62	9	23.20	3.83	48
5	17.48	5.07	63	10	24.70	3.60	90

(実施例147) N- {4- [2-アミノ-5- (4- { [(2 R) - 1,

4-ジオキサン-2-イル]メトキシ}-3-メトキシフェニル)-3-ピリジル]-3-フルオロフェニル}-5-(5-メチル-2-ピリジル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピリジン-3-カルボキサミド ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸塩水和物

5 [化95]



10 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)-3-ピリジル]-3-フルオロフェニル}-5-(5-メチル-2-ピリジル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

199.50mg (271 μ mol) にアセトン 3.19ml、1mol/L ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸水溶液285 μ l (284 μ mol)、水513 μ lを加えた。反応液を40℃で約26時間、室温で約0.5時間攪拌した。固体をろ取した後、一晚風乾し、標記化合物290.9mg (収率97.9%)を得た。

元素分析値 $C_{41}H_{42}N_5O_7F \cdot 1.0C_{10}H_8O_6S_2 \cdot 4.0H_2O$ として

計算値: C, 55.88; H, 5.33; N, 6.39; F, 1.73; S, 5.85.

実測値: C, 55.71; H, 5.45; N, 6.18; F, 1.82; S, 5.62.

20 粉末X線回折 (CuK 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18において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度42以上のピークを表43に示す。

[表43]

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	9.24	9.56	42	6	17.02	5.21	70
2	9.58	9.22	100	7	18.22	4.87	68
3	14.00	6.32	45	8	20.24	4.38	62
4	14.46	6.12	45	9	21.64	4.10	75
5	16.70	5.30	59	10	25.52	3.49	74

25 (試験例1 セルフリー-Axlキナーゼ阻害活性)

キナーゼ反応緩衝液 (100mM HEPES (pH 7.4), 0.003% Brij-35, 0.004% Tween-20, 1mM DTT, 10mM MgCl₂) 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-KKKKEEIYFFF-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 (100mM HEPES (pH7.4), 0.015% Brij-35, 40mM EDTA, 0.1% Coating Reagent3) を添加して反応を停止させた。

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。

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。

阻害率 (Inhibition) は、次の式により求めた (EZ 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、C₀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。

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IC₅₀を求めた。

$$\text{Inhibition (\%)} = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + ([\text{Compound}] / \text{IC}_{50})^{\text{slope}})$$

(試験例2 セルフリーMerキナーゼ阻害活性)

キナーゼ反応緩衝液 (100mM HEPES (pH 7.4), 0.003% Brij-35, 0.004% Tween-20, 1mM DTT, 10mM MgCl₂) を用いて、Mer (human MERの細胞内ドメイン528~999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とイオン交換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08-108) を20ng/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20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 27 (5FAM-EFPIYDFLPAKKK-CONH₂), Caliper Life Sciences, カタログ番号760424) およびATP5mM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45分インキュベートし、各ウェ

ルに40 μ lのターミネーション緩衝液 (100mM HEPES (pH7.4), 0.015% Brij-35, 40 mM EDTA, 0.1% Coating Reagent3) を添加して反応を停止させた。

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。

- 5 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。

阻害率 (Inhibition) は、次の式により求めた (EZ Reader IIシステムのソフトウェアにより自動的に算出)。

$$\text{Inhibition (\%)} = 100 \times (1 - C_i/C_0)$$

- 10 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。

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。

- 15 $\text{Inhibition (\%)} = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + ([\text{Compound}] / IC_{50})^{\text{slope}})$

表44に、ATP濃度が1 mMの条件でのAxlキナーゼ阻害活性を IC_{50} (nM) 値として、Merキナーゼ阻害 IC_{50} (nM) 値として、さらにMerキナーゼに対するAxlキナーゼ選択性 (倍) を示した。

- 20 [表44-1]

実施例 No.	Axlキナーゼ IC_{50} (nM)	Merキナーゼ IC_{50} (nM)	Axlキナーゼ選択性 (倍)
W02013/115280 実施例 No. 9 (Compound A)	2.3	5.1	2.2
実施例1	1.0	101	101
実施例2	0.9	102	113
実施例3	0.9	551	612
実施例4	3.3	649	197
実施例5	0.7	21	30
実施例6	3.6	271	75
実施例7	11	>4000	>364
実施例8	1.8	219	122
実施例9	1.5	186	124
実施例10	3.0	406	135
実施例11	1.1	199	181
実施例12	4.3	331	77
実施例13	3.0	1176	392
実施例14	0.8	104	130

[表 4 4 - 2]

実施例15	2.8	189	68
実施例16	1.5	712	475
実施例17	1.2	526	438
実施例18	1.2	130	108
実施例19	1.5	59	39
実施例20	3.5	594	170
実施例21	1.9	128	67
実施例22	1.2	41	34
実施例23	2.3	133	58
実施例24	3.1	190	61
実施例25	1.3	39	30
実施例26	2.7	361	134
実施例27	2.0	140	70
実施例28	1.9	202	106
実施例29	0.7	78	111
実施例30	0.8	180	225
実施例31	0.9	36	40
実施例32	0.6	39	65
実施例33	0.7	144	206
実施例34	0.4	53	133
実施例35	0.5	196	392
実施例36	1.0	127	127

[表 4 4 - 3]

実施例37	2.3	126	55
実施例38	4.9	230	47
実施例39	2.4	136	57
実施例40	7.3	1066	146
実施例41	0.7	101	144
実施例42	1.3	188	145
実施例43	3.0	112	37
実施例44	5.1	208	41
実施例45	1.2	89	74
実施例46	1.4	304	217
実施例47	1.0	232	232
実施例48	2.2	90	41
実施例49	2.9	99	34
実施例50	8.3	582	70
実施例51	22	3066	139
実施例52	27	1770	66
実施例53	0.5	74	148
実施例54	13	1392	107
実施例55	7.2	728	101
実施例56	7.0	649	93
実施例57	1.4	163	116
実施例58	0.6	46	77

[表 4 4 - 4]

実施例59	7.3	446	61
実施例60	1.7	171	101
実施例61	4.7	113	24
実施例62	4.3	130	30
実施例63	0.7	48	69
実施例64	4.8	216	45
実施例65	2.2	97	44
実施例66	2.0	458	230
実施例67	2.4	313	131
実施例68	0.6	38	63
実施例69	7.7	2801	364
実施例70	1.6	132	83
実施例71	0.6	64	107
実施例72	6.3	249	40
実施例73	21	580	28
実施例74	3.1	242	78
実施例75	15	522	35
実施例76	0.6	44	73
実施例77	3.0	160	53
実施例78	1.0	125	125
実施例79	1.8	220	122

[表 4 4 - 5]

実施例80	1.0	108	108
実施例81	2.4	171	71
実施例82	2.8	192	69
実施例83	2.9	225	78
実施例84	0.3	39	130
実施例85	0.4	51	128
実施例86	0.4	68	170
実施例87	0.7	29	41
実施例88	1.8	889	494
実施例89	0.8	>4000	>5000
実施例90	0.6	107	178
実施例91	1.8	829	461
実施例92	4.4	1278	290
実施例93	2.4	164	68
実施例94	6.2	>4000	>645
実施例95	1.2	429	358
実施例96	2.7	>4000	>1481
実施例97	2.7	1644	609
実施例98	0.5	101	202

[表 4 4 - 6]

实施例99	14	3249	232
实施例100	0.3	1569	5230
实施例101	0.7	1065	1521
实施例102	2.7	>4000	>1481
实施例103	1.0	>4000	>4000
实施例104	0.5	129	257
实施例105	1.2	>4000	>3333
实施例106	0.5	>4000	>8000
实施例107	1.2	1659	1383
实施例108	4.2	>4000	>952
实施例109	1.3	>4000	>3077
实施例110	0.2	>4000	>20000
实施例111	0.1	198	1980
实施例112	7.1	>4000	>563
实施例113	1.3	1083	833
实施例114	1.7	121	71
实施例115	0.9	133	148
实施例116	2.5	726	290

[表 4 4 - 7]

実施例117	16	3277	205
実施例118	3.2	91	28
実施例119	1.9	289	152
実施例120	37	1384	37
実施例121	0.8	93	116
実施例122	16	1755	110
実施例123	5.7	489	86

(試験例 3 細胞内Axlリン酸化阻害活性)

5 ヒト非小細胞肺癌由来細胞株NCI-H1299を用いてリン酸化Axl (以下pAxl) 阻害試験を実施した。

NCI-H1299細胞を、培地 (10%牛胎児血清を含むRPMI1640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% CO₂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% CO₂下で1日培養した。試験化合物をDMSOに溶解し、FBS非添加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 μ l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。

15 GAS6 (R&D、品番: 885-GS) を6 μ g/mlとなるようにFBS非添加培地を用いて希釈し、各ウェルへ25 μ l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。

20 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0.1ml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、TritonX-100をPBSで0.1%に希釈した溶液 (以下wash buffer) を0.2ml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。

続いてwash buffer10.7mLに10%NaN₃とH₂O₂110 μ lを加え (以下、quenching buffer)、ウェルへ0.1ml添加して室温で15分間静置した。

25 Quenching bufferを捨て、wash bufferを0.2ml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 (WAKO #198-10605) を最終濃度5%で加え (blocking buffer)、ウェルへ0.25ml添加し、室温で1時間静置した。

30 Blocking bufferを捨て、Anti-phospho-Axl (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

バージョンした。その後、ARVO sx (Perkin Elmer) で発光を測定し、pAx1 (Y702) レベルを測定した。

pAx1阻害活性は以下の式により求めた。

$$\text{Inhibition \%} = 100 - (A - B) \times 100 / (T - B)$$

5 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

10 複数濃度のpAx1阻害活性のデータから、GraphPad Prism 4により50%阻害濃度(IC₅₀)を求めた。

表45に細胞内Ax1リン酸化阻害活性をIC₅₀ (nM) 値として示した。

[表 4 5 - 1]

実施例 No.	pAx1 IC50 (nM)
Compound A	13
実施例1	10
実施例2	15
実施例34	8
実施例36	14
実施例41	9
実施例53	13
実施例58	13
実施例63	7
実施例76	14
実施例85	7
実施例86	10
実施例90	11
実施例98	9
実施例100	6
実施例101	7

[表 4 5 - 2]

実施例103	13
実施例104	10
実施例106	4
実施例107	15
実施例110	7
実施例111	7
実施例121	16

5

(試験例 4 眼の病理組織学的検査)

1. 動物 : NOG雌性マウス

2. 薬物 :

10 Compound A 1 塩酸塩 2 水和物

実施例 1 2 4

実施例 1 2 8

実施例 1 2 9

3. 投与液調製:

Compound A、実施例 1 2 4 実施例 1 2 8 および実施例 1 2 9 は 0.5% メチルセル
5 ルロース溶液 (0.5% MC, 和光純薬工業) に懸濁した。

4. 投与方法:

4 連投、1 日休薬、5 連投、2 日休薬、5 連投、2 日休薬、5 連投、2 日休
薬、4 連投。

5. 病理学的検査

10 投与期間終了日の翌日にイソフルラン麻酔下で、放血安楽死後、眼球を採材
し、ダビッドソン液で固定後、パラフィン包埋およびヘマトキシリン・エオジ
ン染色標本を作製し、病理組織学的検査を実施した。

Compound A 1 塩酸塩 2 水和物: 100mg/kg 投与群全例 (8 例) において軽度~中
等度の網膜の外顆粒層及び桿錐体層の変性及び菲薄化が認められた。

15 実施例 1 2 4、実施例 1 2 8、実施例 1 2 9: 100 および 200mg/kg 投与群全例
(8 例) において網膜に組織学的変化は認められなかった。

(試験例 5: 抗腫瘍試験)

NIH-3T3-Axl#7 (全長 Axl cDNA を挿入した pLXSN レトロウイルスを NIH3T3 細胞
20 にトランスフェクトして作製された細胞) を NOG 雌性マウスに Block 移植し、推
定腫瘍体積が約 500 mm³ に達した時点で、Compound A 1 塩酸塩 2 水和物 (25、4.
2、0.7 mg/kg)、実施例 1 2 4 (50、12.5、3.1、0.8 mg/kg) および実施例 1
2 8 (50、12.5、3.1、0.8 mg/kg) を 1 日 2 回 (bid) で 5 連投した (経口投与)
。Compound A は 25 及び 4.2 mg/kg で明確な腫瘍縮退効果を示し、実施例 1 2 4 及
25 び実施例 1 2 8 は 3.1 mg/kg で投与期間中ほぼ完全に腫瘍増殖を抑制し、50 およ
び 12.5mg/kg で明確な腫瘍縮退効果を示した。

(試験例 6: erlotinib との in vivo 併用効果の検討)

EGFR 遺伝子 exon 19 に欠失変異を有し、EGFR 阻害薬に高感受性を示す HCC827 肺
30 癌細胞をリン酸緩衝生理食塩水を用いて 5×10^7 cells/mL になるよう懸濁し、調製
した細胞懸濁液をヌードマウス (雌性、5 週齢) の皮下に 0.1 mL 移植した。大
部分のマウスの推定腫瘍体積が約 450 mm³ に達した時点 (腫瘍移植後 52 日目) で
腫瘍体積値による群分けを行い、erlotinib (LC Laboratories) を 25 mg/kg (1
日 1 回: qd) もしくは N- [4- (2-アミノ-5- {4- [(2R) -1, 4-
35 ジオキサネ-2-イルメトキシ] -3-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-メチル-4'-オキソ-1'- (テ
トラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -1', 4'-ジヒドロ-2,
3'-ビピリジン-5'-カルボキサミド (Compound B) 硫酸塩水和物を 50 mg/kg
(1 日 2 回: bid) を強制経口投与した (単独投与もしくは両剤の併用投与)。投
40 与は群分け翌日 (Day 1) から週 5 日の割合 (土日休薬) で行い、Vehicle 及び
Compound B 硫酸塩水和物単独投与群は Day 46、erlotinib 単独投与群は Day 86、
併用投与群は Day 106 まで行なった。経時的に腫瘍の長径 (mm) および短径 (mm)

を電子デジタルノギスで計測し、以下に示す計算式 (1) により推定腫瘍体積を算出して図を作成した。また経時的に小動物用自動天秤を用いて体重を測定し、以下に示す計算式 (2) により体重変化率 (Body weight change %) を算出して薬剤投与の体重への影響を検討すると共に、直近の体重測定結果を投与量算出に用いた。

Estimated Tumor Volume (mm^3) = 各個体の推定腫瘍体積の平均値・・・ (1)

各個体の推定腫瘍体積 = $A_n \times B_n^2 / 2$

A_n : n日目の腫瘍の長径

B_n : n日目の腫瘍の短径

Body weight change (%) = 各個体の体重変化率の平均値・・・ (2)

各個体の体重変化率 = $(1 - B_{Wn} / B_{Ws}) \times 100$

B_{Wn} : n日目の体重

B_{Ws} : 投与開始日の体重

erlotinib単剤では投与後直ちに腫瘍退縮効果が確認されたが、その後耐性を獲得し、Day 77には投与開始時の大きさを上回った。しかしながら、Compound B硫酸塩水和物との併用群ではDay 107においても投与開始時の大きさには達しなかった (図19-1)。erlotinibとCompound B硫酸塩水和物との併用群において、特に顕著な体重減少の低下は見られなかった (図19-2)。

(試験例7 : erlotinib投与によるAXL発現上昇の検討)

HCC827肺癌細胞をリン酸緩衝生理食塩水を用いて 5×10^7 cells/mLになるよう懸濁し、調製した細胞懸濁液をヌードマウス (雌性、5 週齢) の皮下に0.1 mL移植した。大部分のマウスの推定腫瘍体積が約450 mm^3 に達した時点 (腫瘍移植後52日目) で腫瘍体積値による群分けを行い (Day 0)、erlotinib (LC Laboratories) を25 mg/kg、12.5 mg/kg、或いは6.25 mg/kgを週5日の割合 (土日休業) で強制経口投与を行った。Vehicle投与群はDay 46、erlotinib投与群はDay 86まで行なった。経時的に腫瘍の長径 (mm) および短径 (mm) を電子デジタルノギスで計測し、以下に示す計算式 (1) により推定腫瘍体積を算出して図を作成した (図20-1)。各群2-6匹の腫瘍塊からCell lysateを調製し、ウエスタンブロットによりAXLの発現を確認し、個々のバンドをImageQuant LAS4000 (GEヘルスケア) により定量化した (図20-2)。Cell lysateの調製、及びウエスタンブロットについては次のように行なった。100 mg前後の腫瘍塊をフォスファターゼ阻害剤 (ロシュアダイアグノスティックス、04 906 837 001) とプロテアーゼ阻害剤 (ロシュアダイアグノスティックス、11 836 153 001) を含んだLysis Buffer (Cell signaling technology、9803) 中でホモジナイズし、上清をLysateサンプルとした。このサンプルの蛋白質をバッファー (Life technologies、NP0008およびNP0009) と熱変性で固定しウエスタンブロットに供

した。15 μ gのサンプルを電気泳動し、ニトロセルロース膜に転写し、1時間のブロッキングの後にウサギ抗AXL抗体 (Cell signaling technology, 9803, 1/1000) またはウサギ抗Actin抗体 (Santa Cruz Biotechnology, SC-1616, 1/2000) と冷蔵下で一晩反応させた。トリス緩衝生理食塩水で洗浄後、HRP標識抗ウサギ IgG抗体 (Cell signaling technology, 7074, 1/2000) と室温下で1時間反応させ、トリス緩衝生理食塩水で洗浄した後にHRP基質 (Merck Millipore, WBLUF0500) で発光させた。

ウエスタンブロットによりAXLの発現を確認し、個々のバンドをImageQuant LAS4000により定量化した結果、erlotinib投与群でAXLの発現が有意に上昇している事がWelch testにより確認された。

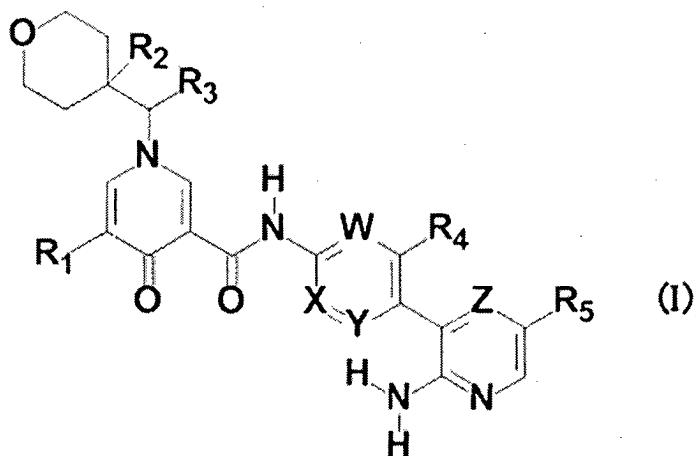
(試験例8 : erlotinibとのin vivo併用効果の検討2)

HCC827肺癌細胞をリン酸緩衝生理食塩水を用いて 4×10^7 cells/mLになるよう懸濁し、調製した細胞懸濁液をヌードマウス (雌性、5 週齢) の皮下に0.1 mL 移植した。腫瘍細胞移植後52日目に、推定腫瘍体積 200 mm^3 以上 700 mm^3 未満のマウス (86匹/129匹) にerlotinib (LC Laboratories) を25 mg/kg (1日1回: qd) 強制経口投与した。投与は群分け翌日 (移植後53日目) から週5日の割合 (土日休業) で行い、腫瘍が一旦退縮し、明確に再増殖が確認された担癌マウスを用いて群分けを実施し (6匹/群、移植後115日目)、グループ1 : erlotinib+vehicle 投与群 (平均推定腫瘍体積 275 mm^3)、グループ2 : erlotinib+Compound B硫酸塩水和物 50 mg/kg (平均推定腫瘍体積 284 mm^3)、グループ3 : erlotinib+Compound B硫酸塩水和物 25 mg/kg (平均推定腫瘍体積 268 mm^3) の3群に分けてerlotinibで耐性化した腫瘍に対してCompound B硫酸塩水和物の併用によりerlotinibの効果が再び見られるようになるかを検討した。Compound B硫酸塩水和物の投与は移植後116日目から1日2回投与 (bid) を週5日の割合 (土日休業) で継続した。グループ1では当初の移植時と同レベルの推定腫瘍体積まで腫瘍が増殖したが、グループ2およびグループ3ではerlotinibによる明確な増殖阻害効果が確認された。グループ2では移植後140日目においても併用投与を開始した移植後116日目の推定腫瘍体積が維持された。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I)

[化1]

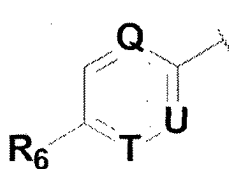


[式 (I) 中、

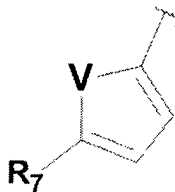
W、X、Yは、それぞれ独立して窒素原子、C-H、C-FまたはC-C1を示し、
 Zは、窒素原子、C-H、C-F、C-C1またはC-C₁~C₆アルキル基を示し、

10 R₁は、下記式 (II-1) または (II-2)

[化2]



(II-1)



(II-2)

(式 (II-1) 中、

QおよびTは、それぞれ独立して、窒素原子、C-HまたはC-Fを示し、

15 Tは、窒素原子またはC-Hを示し、

Uは、窒素原子またはC-Hを示し、

R₆は、ハロゲン原子、C₁~C₆アルキル基、C₃~C₆シクロアルキル基、シアノ
 基またはトリフルオロメトキシ基を示し、

式 (II-2) 中、

20 Vは、硫黄原子または酸素原子を示し、

R₇は、C₁~C₆アルキル基を示す。)を示し、

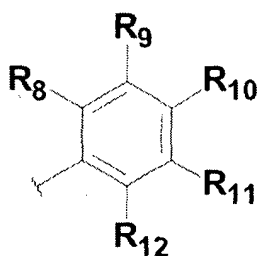
R₂は、水素原子、ハロゲン原子、C₁~C₆アルキル基、C₁~C₆アルコキシ基または
 シアノ基を示し、

R₃は、水素原子またはC₁~C₆アルキル基を示し、

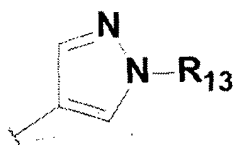
25 R₄は、水素原子、ハロゲン原子またはC₁~C₆アルキル基を示し、

R₅は、水素原子または下記式 (III-1)、(III-2)、(III-3) もしくは (III-4

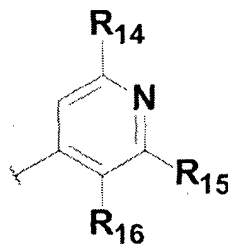
[化3]



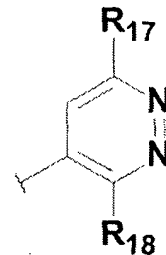
(III-1)



(III-2)



(III-3)



(III-4)

(式 (III-1) 中、

R₈ および R₁₂ は、それぞれ独立して水素原子または重水素原子を示し、R₉ は、水素原子、ハロゲン原子または C₁ ~ C₆ アルコキシ基を示し、R₁₀ は、水素原子、ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキル基または C₁ ~ C₆ アルキル基で置換され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 C₁ ~ C₆ アルコキシ基を示し、R₁₁ は、水素原子または C₁ ~ C₆ アルコキシ基または重水素で置換された C₁ ~ C₆ アルコキシ基を示し、

(式 (III-2) 中、

R₁₃ は、ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキル基またはヘテロシクロアルキル基を示し、

(式 (III-3) 中、

R₁₄ は、水素原子または C₁ ~ C₆ アルキル基を示し、R₁₅ は、水素原子、C₁ ~ C₆ アルキル基または C₁ ~ C₆ アルコキシ基を示し、R₁₆ は、水素原子またはハロゲン原子を示し、

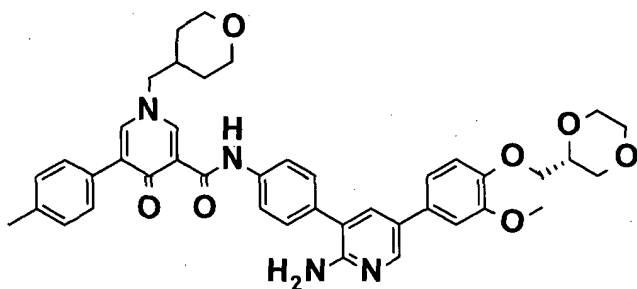
(式 (III-4) 中、

R₁₇ は、C₁ ~ C₆ アルコキシ基を示し、R₁₈ は、C₁ ~ C₆ アルコキシ基を示す。) を示す。]

で表される化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項2] 下記式

[化4]

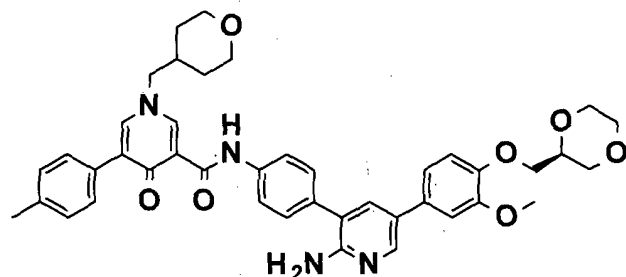


で表される N-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1,4-ジオキサソ-2-イルメトキシ]-3-メトキシフェニル}ピリジン-3-イル)フェニル]-5-(

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薬学的に許容される塩。

〔請求項3〕下記式

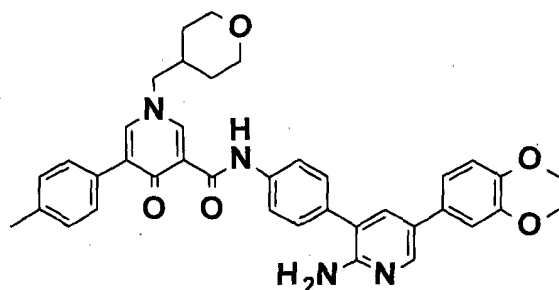
〔化5〕



で表されるN-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2S)-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-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。

〔請求項4〕下記式

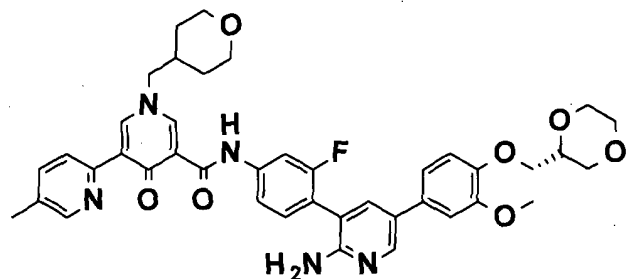
〔化6〕



で表される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-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。

〔請求項5〕下記式

〔化7〕

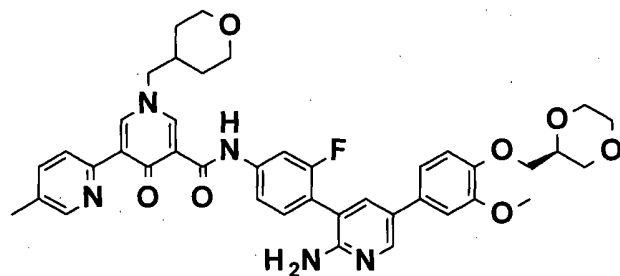


で表されるN-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2R)-1, 4-ジオキサン-2-イルメトキシ]-3-メトキシフェニル}ピリジン-3-イル)-3-フルオロフェ

ニル] - 5 - メチル - 4' - オキソ - 1' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1' , 4' - ジヒドロ - 2, 3' - ビピリジン - 5' - カルボキサミド
またはその薬学的に許容される塩。

〔請求項6〕 下記式

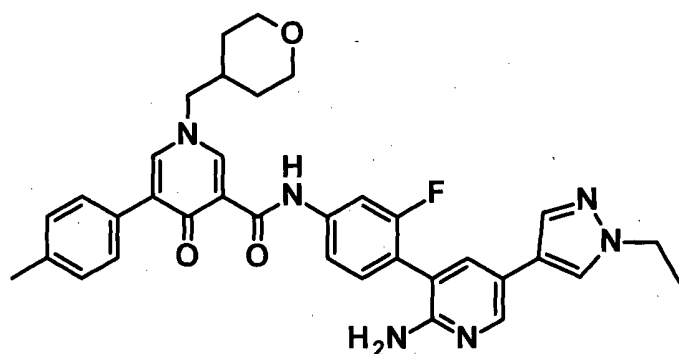
5 [化8]



で表されるN-[4-(2-アミノ-5-{4-[(2S)-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)-3-フルオロフェニル]-5-メチル-4'-オキソ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1',4'-ジヒドロ-2,3'-ビピリジン-5'-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。

[請求項7] 下記式

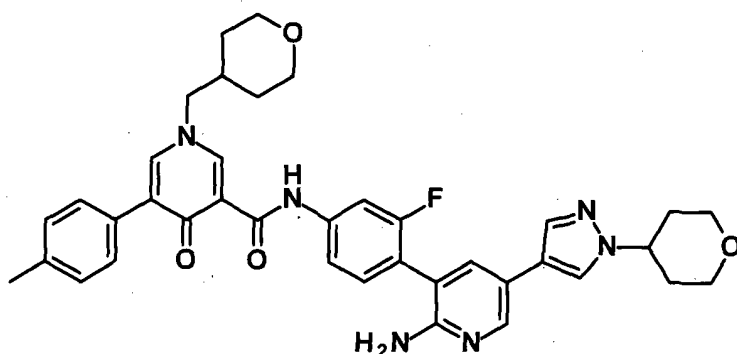
[化 9]



15 で表されるN-{4-[2-アミノ-5-(1-エチル-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}-5-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。

[請求項8] 下記式

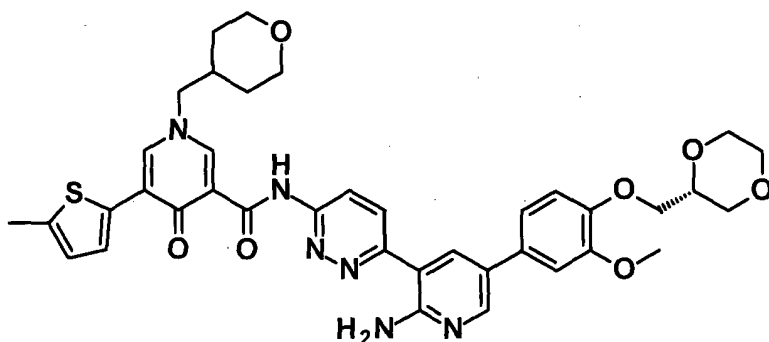
20 [化 1 0]



- 5 で表されるN-〔4-〔2-アミノ-5-〔1-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-イルメチル〕-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。〕

〔請求項9〕下記式

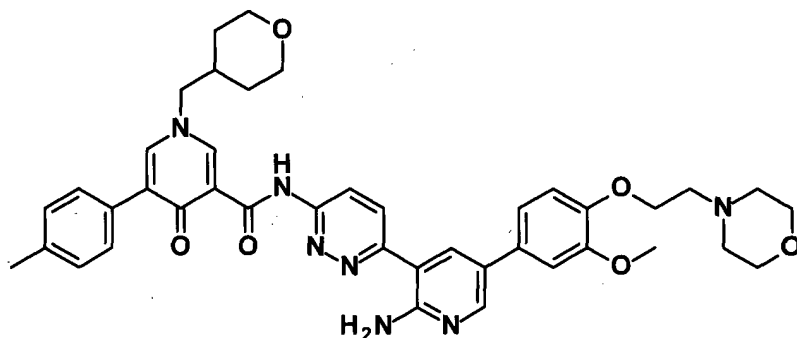
〔化11〕



- 10 で表されるN-〔6-(2-アミノ-5-〔4-〔(2R)-1,4-ジオキサネ-2-イルメトキシ〕-3-メトキシフェニル〕ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル〕-5-(5-メチルチオフェン-2-イル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。

- 15 〔請求項10〕下記式

〔化12〕



で表されるN-[6-(2-アミノ-5-{3-メトキシ-4-[2-(モルホリン-4-
 5 イル)エトキシ]フェニル}ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル]-5-(
 4-メチルフェニル)-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメ
 チル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドまたはその薬学的に許容され
 る塩。

【請求項11】請求項2に記載の化合物の臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩、
 メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩またはp-トルエン
 スルホン酸塩。

10 【請求項12】請求項4に記載の化合物のメタンスルホン酸塩。

【請求項13】請求項5に記載の化合物のメタンスルホン酸塩、リン酸塩、ナフタレン
 -1,5-ジスルホン酸塩または硫酸塩。

15 【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、回折角度 $2\theta=3.74, 7.56, 8.96, 11.38,$
 $12.36, 14.78, 15.60, 16.16, 18.70$ および 24.10 に特
 徴的ピークを示す請求項11に記載のメタンスルホン酸塩の結晶。

20 【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、回折角度 $2\theta=3.84, 7.72, 9.40, 11.62,$
 $14.92, 15.48, 16.70, 18.88, 19.32$ および 24.40 に特
 徴的ピークを示す請求項11に記載の臭化水素酸塩の結晶。

【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、回折角度 $2\theta=3.82, 7.66, 9.28, 9.52, 1$
 $1.54, 15.26, 15.54, 16.62, 19.24$ および 24.56 に特徴
 的ピークを示す請求項11に記載の硝酸塩の結晶。

25 【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、回折角度 $2\theta=3.74, 7.56, 8.92, 9.58, 1$
 $1.36, 12.38, 14.68, 15.64, 16.06$ および 24.38 に特徴
 的ピークを示す請求項11に記載の硫酸塩の結晶。

30 【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、回折角度 $2\theta=3.74, 7.56, 8.80, 9.56, 1$
 $1.34, 14.56, 15.74, 23.68, 24.34$ および 24.68 に特徴
 的ピークを示す請求項11に記載のリン酸塩の結晶。

35 【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、回折角度 $2\theta=6.72, 7.90, 12.02, 13.40$
 $, 16.90, 17.88, 19.00, 19.80, 21.26$ および 24.18 に

特徴的ピークを示す請求項11に記載のエタンスルホン酸塩の結晶。

〔請求項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、回折角度 $2\theta=9.22$ 、 10.60 、 10.82 、 11.10 、 13.40 、 15.78 、 17.50 、 18.66 、 21.02 および 26.10

に特徴的ピークを示す請求項11に記載のベンゼンスルホン酸塩の結晶。

〔請求項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、回折角度 $2\theta=4.18$ 、 5.12 、 13.44 、 14.98 、 16.96 、 17.44 、 18.92 、 19.72 、 20.16 および 23.04 に特徴的ピークを示す請求項11に記載のp-トルエンスルホン酸塩の結晶。

〔請求項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、回折角度 $2\theta=4.28$ 、 8.42 、 8.64 、 10.54 、 12.72 、 13.48 、 15.90 、 17.00 、 17.46 および 21.26 に特徴的ピークを示す請求項13に記載のリン酸塩の結晶。

〔請求項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、回折角度 $2\theta=3.66$ 、 6.42 、 7.32 、 9.76 、 11.00 、 12.88 、 18.42 、 19.62 、 20.54 および 24.22 に特徴的ピークを示す請求項13に記載の硫酸塩の結晶。

〔請求項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、回折角度 $2\theta=3.64$ 、 6.40 、 7.32 、 9.76 、 17.38 、 18.42 、 19.64 、 20.56 、 22.90 および 24.20 に特徴的ピークを示す請求項13に記載の硫酸塩の結晶。

〔請求項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、回折角度 $2\theta=3.64$ 、 6.40 、 7.30 、 9.76 、 17.34 、 18.38 、 19.34 、 20.56 、 21.52 および 22.94 に特徴的ピークを示す請求項13に記載の硫酸塩の結晶。

〔請求項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 $2\theta=3.62$ 、 6.38 、 7.28 、 9.74 、 17.30 、 18.36 、 19.54 、 20.52 、 22.86 および 24.14 に特徴的ピークを示す請求項13に記載の硫酸塩の結晶。

〔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 $2\theta=3.64$ 、 6.40 、 7.30 、 9.76 、 12.86 、 18.40 、 19.62 、 20.54 、 22.92 および 24.20 に特徴的ピークを示す請求項13に記載の硫酸塩の結晶。

〔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 $2\theta=3.64$ 、 6.36 、 7.30 、 18.36 、 19.04 、 19.42 、 19.70 、 20.12 、 20.42 および 21.32 に特徴的ピークを示す請求項13に記載の硫酸塩の結晶。

〔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 $2\theta=5.62$ 、 7.18 、 9.22 、 10.36 、 15.56 、 16.40 および 20.86 に特徴的ピークを示す請求項13に記載の硫酸塩の結晶。

〔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 $2\theta=6.14$ 、 6.98 、 11.24 、 14.84

、17.48、19.54、20.94、22.38、23.20および24.70に特徴的ピークを示す請求項13に記載のナフタレン-1,5-ジスルホン酸塩の結晶。

5 [請求項31] 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 $2\theta=9.24$ 、 9.58 、 14.00 、 14.46 、 16.70 、 17.02 、 18.22 、 20.24 、 21.64 および 25.52 に特徴的ピークを示す請求項13に記載のナフタレン-1,5-ジスルホン酸塩の結晶。

[請求項32] 請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、Ax1阻害剤。

10 [請求項33] 請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

[請求項34] 請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とするAx1キナーゼ機能亢進を原因とする疾患、Ax1キナーゼ機能亢進と関連する疾患、および/またはAx1キナーゼ機能亢進を伴う疾患の治療のための医薬。

15 [請求項35] 請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を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36] 請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする癌の治療のための医薬。

20 [請求項37] 請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする癌の転移予防のための医薬。

[請求項38] 請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする癌の薬剤耐性解除のための医薬。

[請求項39] 請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする癌の薬剤耐性獲得阻害のための医薬。

25 [請求項40] 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請求項36から39のいずれか1項に記載の医薬。

30 [請求項41] 請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩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42] 請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を用いることを特徴とするAx1キナーゼ機能亢進を原因とする疾患、Ax1キナーゼ機能亢進と関連する疾患、および/またはAx1キナーゼ機能亢進を伴う疾患の治療方法。

35 [請求項43] 請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を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44] 請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を用いることを特徴とする癌の治療方法。

40 [請求項45] 請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を用いることを特徴とする癌の転移予防方法。

[請求項46] 請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を用いることを特徴とする癌の薬剤耐性解除方法。

[請求項47] 請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許

容される塩を用いることを特徴とする癌の薬剤耐性獲得の阻害方法。

〔請求項48〕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44から47のいずれか1項に記載の方法。

〔請求項49〕請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の、医薬製造のための使用。

〔請求項50〕請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の、癌の治療のための使用。

〔請求項51〕請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の、癌の転移予防のための使用。

〔請求項52〕請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の、癌の薬剤耐性解除のための使用。

〔請求項53〕請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の、癌の薬剤耐性獲得の阻害のための使用。